







# Université de Poitiers

## Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2021

### **THESE**

#### **POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

#### **(décret du 25 novembre 2016)**

présentée et soutenue publiquement  
le 18 mars 2021 à Poitiers  
par Esther FOUASSIN

Impact du confinement, lors de la pandémie de COVID-19,  
sur le suivi de l'hémoglobine glyquée des diabétiques de type 2,  
dans le département des Deux-Sèvres

#### COMPOSITION DU JURY

**Président** : Monsieur le Professeur Philippe BINDER

**Membres** : Monsieur le Professeur associé Pascal PARTHENAY  
Monsieur le Docteur Jean GAUTIER  
Madame la Docteure Anne MULLER

**Directeur de thèse** : Monsieur le Docteur Serge DURIVAUT



Le Doyen,

Année universitaire 2020 - 2021

## LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUT Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (**en disponibilité**)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHAIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation

- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (**retraite 01/03/2021**)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

**Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (**en mission 2020/21**)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie (**en cours d'intégration PH**)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (**en détachement**)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (**en mission 1 an à/c nov.2020**)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelynne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (**en dispo 1 an**)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités**

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

**Professeur des universités de médecine générale**

- BINDER Philippe

#### **Professeurs associés de médecine générale**

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

#### **Maîtres de Conférences associés de médecine générale**

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

#### **Enseignants d'Anglais**

- DEBAIL Didier, professeur certifié

#### **Professeurs émérites**

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

#### **Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires**

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

## **Remerciements**

### **Monsieur le Professeur Philippe BINDER,**

Merci pour l'honneur que vous me faites en présidant ce jury de thèse. Merci pour vos enseignements et pour l'attention que vous portez à notre formation. Soyez assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

### **Monsieur le Professeur associé Pascal PARTHENAY,**

Merci d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse et de me faire l'honneur d'évaluer ce travail. Veuillez croire en l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

### **Madame la Docteure Anne MULLER,**

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter le témoignage de mon respect et de ma reconnaissance.

### **Monsieur le Docteur Jean GAUTIER,**

Merci de m'avoir accompagnée durant la dernière année d'internat. Merci pour tes enseignements et ta bienveillance confraternelle. Merci de m'avoir fait partager ton expérience et ta passion de la médecine générale.

### **Monsieur le Docteur Serge DURIVALT,**

Merci de m'avoir montré un exercice médical qui m'a confortée dans le choix de la médecine générale durant mon premier semestre d'internat. Merci de m'avoir si bien accueillie dans les Deux-Sèvres. Merci de m'avoir accompagnée durant ce travail de thèse et pour ta disponibilité. Merci pour tes enseignements, ton humanité et ton implication dans la formation des internes.

### **A mes maîtres de stage,**

Merci à l'ensemble de mes maîtres de stage durant l'internat qui m'ont permis de progresser dans mon exercice de la médecine générale.

### **Aux équipes et aux médecins,**

Merci au Dr MOUNIOS de Royan pour sa pédagogie et son empathie.

Merci à la maison de santé de Thouars pour son accueil dans ce début d'internat.  
Merci au Dr RODRIGUEZ pour son dynamisme et ses enseignements.

Merci à l'équipe du service de rhumatologie/médecine interne de la Rochelle.  
Merci aux Dr CHANEL et Dr GOMBERT pour leur pédagogie.

Merci au cabinet de Châtillon-sur-Thouet.  
Merci aux Dr LUCQUIN et Dr CHEVALIER pour leur enseignement et leur bienveillance.

Merci à l'équipe support ASALEE. Merci à Karine et à Corinne pour leur disponibilité.

### **A ma famille,**

Merci à mes parents pour leur soutien et leur amour durant ces années.

Merci à ma soeur Bérénice pour sa prévenance et son grain de folie. A toutes nos grandes escapades dans cette petite voiture bleue!

Merci à mon frère Xavier pour son humour absurde et sa contribution aux analyses statistiques.

### **A mes amis,**

Merci à mes amis de Royan: Cécé, Nini, Elisou, Kamilou, Clairette et Lolo. Merci pour tous ces beaux souvenirs qui m'ont accompagnée tout au long de l'internat. A nos aventures passées et à venir!

Merci à mes amies de la Rochelle, Marie et Chloé pour tous ces beaux souvenirs. A toutes nos micro-siestes improvisées!

Merci à ma petite Amélie, mon petit jukebox pour tous ces fous-rires.

Merci à Siham pour son soutien et sa bonne humeur durant ce dernier stage.

Merci à mes amis de la Réunion à Poitiers en passant par Bordeaux!

A ma non détention de permis de conduire durant ces années d'internat et à ces trésors d'ingéniosités déployés lors des déménagements. Merci à toutes les créatures terrestres ou non qui m'ont véhiculée!

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACD : Acide Citrate Dextrose  
ACE : Angiotensin-Converting Enzyme  
ACE2 : Angiotensin-Converting Enzyme 2  
AM : Assurance Maladie  
AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs  
ARN : Acide Ribonucléique  
ASALEE : Action de Santé Libérale En Equipe  
ASAT : Aspartate aminotransférase  
AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
COVID-19 : Coronavirus Disease 2019  
CRP : C-Reactive Protein  
CSP : Code de la Santé Publique  
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire  
DT2 : Diabétiques de Type 2  
ECG : Electrocardiogramme  
EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique  
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes  
EMG : Electromyogramme  
EPO : Erythropoïétine  
FFP2: Filtering Facepiece Particles 2  
FO : Fond d'Oeil  
FRCV : Facteurs de Risque Cardiovasculaire  
GLP-1 : Glucagon-like peptide-1  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HbA : Hémoglobine A  
HbA1c : Hémoglobine glyquée  
HbA2 : Hémoglobine A2  
HbC : Hémoglobine C  
HbF : Hémoglobine Foetale  
HbS : Hémoglobine S  
HDL-c : High Density Lipoprotein-cholesterol  
HGPO : Hyperglycémie Provoquée Orale  
HPLC : High Performance Liquid Chromatography  
HTA : Hypertension artérielle  
IDE : Infirmier Diplômé d'Etat  
IDM : Infarctus aigu Du Myocarde  
IDPP-4 : Inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4  
IFCC : International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine  
IFN : Interféron

IL : Interleukine  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale  
IPS : Index de Pression Systolique  
IRC : Insuffisance Rénale Chronique  
LDL-c : Low Density Lipoprotein-cholesterol  
MIDD : Maternally Inherited Diabetes and Deafness  
MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young  
NET : Neutrophil Extracellular Trap  
NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program  
NK : Natural Killer  
ORSAN : Organisation de la réponse du système de santé en situations sanitaires exceptionnelles  
ORSAN-REB : Organisation de la réponse du système de santé en situations sanitaires exceptionnelles-Risques épidémiques et biologiques  
PCT : Procalcitonine  
RDNP : Rétinopathie Diabétique Non Proliférante  
RDP : Rétinopathie Diabétique Proliférante  
SARS-CoV : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus  
SARS-CoV-2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2  
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë  
SRAA : Système Rénine Angiotensine Aldostérone  
SRAS : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère  
TNF : Tumor Necrosis Factor

# TABLE DES MATIERES

I. Introduction	10
A. Le confinement	11
1) Contextualisation	11
2) Conséquences sur l'exercice de la médecine générale	13
a) L'organisation du cabinet	13
b) Téléconsultation et limitation des déplacements professionnels	16
B. Diabète de type 2	18
1) Epidémiologie	18
2) Définition	18
3) Physiopathologie	19
a) L'insulinorésistance	20
b) L'insulinodéficience	21
4) Clinique du diabète de type 2	23
5) Diabétiques de type 2, une population à risque en période de pandémie de COVID-19	23
a) Susceptibilité aux infections	23
b) Diabète de type 2, facteur de risque de mortalité liée à la COVID-19	24
C. L'hémoglobine glyquée	26
1) Définition	26
2) Corrélation entre glycémie moyenne et HbA1c	27
3) Méthodes de dosage	28
4) HbA1c et complications du diabète de type 2	29
5) Objectifs d'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2	31
6) Habitudes de vie et HbA1c	32
a) Activité physique	32
b) Habitudes alimentaires	33
II. Matériel et Méthode	35
A. Type d'étude et population	35
B. Objectif principal	35
C. Recueil de données	35
D. Analyse statistique	36
III. Résultats	38
A. Evolution de l'HbA1c pré et post-confinement	38

B. Variation de l'HbA1c pré et post-confinement en fonction du sexe	42
C. Variation de l'HbA1c pré et post-confinement en fonction de l'âge	45
D. Distribution de l'HbA1c par commune	47
E. Répartition des consultations post-confinement	48
IV. Discussion	50
A. Résultats de notre étude et confrontation à la littérature	50
B. Effets du confinement sur les habitudes de vie et la santé mentale	53
1) Activité physique	53
2) Habitudes alimentaires	54
3) Santé mentale	56
4) Comportements addictifs	57
C. Accès aux soins et observance durant le confinement	57
D. Forces de l'étude	59
1) Un contexte inédit	59
2) Taille et représentativité de l'effectif	59
3) L'HbA1c : une mesure objective	60
4) Vers une démarche clinique	60
E. Biais et limites de l'étude	60
1) Facteurs influençant l'interprétation de l'HbA1c	60
a) Facteurs de sous-estimation	60
b) Facteurs de surestimation	61
c) Limitation des erreurs d'interprétation	61
2) Dosage de l'HbA1c	62
3) Patients sur ou sous-représentés dans l'étude	62
4) Traitements antidiabétiques et objectifs d'HbA1c	63
5) Période de confinement courte	64
6) Critères d'inclusion larges	64
7) D'autres variables à explorer	65
8) Les limites de la téléconsultation	65
F. Vers de nouvelles perspectives	67
V. Conclusion	68
VI. Bibliographie	69
VII. Annexe	75
VIII. Résumé	76
IX. Abstract	77

## I. Introduction

En 2020, le monde a été confronté à une situation sanitaire exceptionnelle, suite à l'émergence d'un nouveau virus, le SARS-CoV-2, à l'origine de la COVID-19.

La majorité des premiers cas atteints de la COVID-19, et signalés en décembre 2019, était des visiteurs ou commerçants travaillant au marché de Huanan, à Wuhan, capitale de la province du Hubei en Chine. Afin de limiter la propagation du virus, la ville de Wuhan a été placée en quarantaine, à partir du 23 janvier 2020, suivies par d'autres villes comme Huanggang ou Ezhou. La COVID-19 serait une zoonose virale ayant pour réservoir des chauves-souris de la famille des Rhinolophes et pour hôte intermédiaire le pangolin.

D'épidémie, la COVID-19 s'est rapidement transformée en pandémie, de part les flux populationnels liés à la mondialisation.

La propagation du SARS-CoV-2 en Europe a rapidement progressé. L'Europe est devenue ainsi un des principaux foyers de la pandémie au mois de mars. L'Italie a été confinée à partir du 9 mars 2020, suivie de l'Espagne à partir du 15 mars 2020. Le confinement en France s'est déroulé, quant à lui, du 17 mars au 11 mai 2020.

La décision gouvernementale de confiner la population s'appuie sur les avis d'experts d'un conseil scientifique, institué par le ministre des Solidarités et de la Santé, et se basant notamment sur des modèles prédictifs de l'épidémiologiste Neil Ferguson, de l'Imperial College London (13). En agissant sur le nombre de reproduction de base du virus  $R_0$ , sa diffusion exponentielle peut être réfrénée (15).

Le confinement a eu des répercussions dans de nombreux domaines, et notamment dans l'exercice de la médecine générale. Les capacités d'adaptation de chacun, professionnels de santé et patients, ont été mises à l'épreuve. Le suivi des pathologies chroniques, et notamment du diabète de type 2, a été marqué par le confinement. Le développement de la téléconsultation a permis, entre autres, une continuité du suivi des patients.

D'autre part, les habitudes de vie des patients ont pu être modifiées durant cette période, parmi lesquelles les habitudes alimentaires et l'activité physique.

Ces potentiels changements peuvent avoir été perçus au cours du suivi des patients diabétiques de type 2, et notamment au travers de la valeur de l'HbA1c.

Les études concernant les effets du confinement sur l'HbA1c et les habitudes de vie ont donné des résultats divers. D'après Ghosal *et al* (16), un modèle prédictif a mis en évidence une augmentation de l'HbA1c après 30 à 45 jours de confinement (de 2,26% à 3,68% respectivement) ainsi qu'une augmentation des complications microangiopathiques.

Une étude menée par Ruissen *et al* en 2021 (47) a montré une diminution de l'activité physique, une augmentation de l'anxiété, et un gain de poids, sur une cohorte de 435 patients diabétiques, durant le confinement. Par ailleurs, une amélioration significative de l'HbA1c post-confinement (diminution de 0,62%) a été observée parmi les patients diabétiques de type 2 ayant les HbA1c pré-confinement les plus élevées.

Notre étude a pour objet l'exploration des variations de l'HbA1c pré et post-confinement dans l'optique d'entrapercevoir les potentiels effets du confinement sur le suivi des patients diabétiques de type 2, en médecine générale.

## **A. Le confinement**

### **1) Contextualisation**

Le SARS-CoV-2 appartient au genre Betacoronavirus et au sous-genre Sarbecovirus. Il s'agit d'un virus sphérique, enveloppé, à ARN simple-brin, possédant des spicules (protéines structurales S) lui conférant un aspect de couronne (41). Il possède une séquence génétique similaire à celle du coronavirus du SRAS. Contrairement à ce dernier, la transmission interhumaine peut survenir avant l'apparition des premiers symptômes chez les patients infectés (jusqu'à 5 jours avant) (36). Par ailleurs, lors de la réplication cellulaire du virus, des erreurs de transcription du génome viral peuvent survenir, conduisant à la formation de souches mutantes plus ou moins virulentes et contagieuses (35). Des variants du SARS-CoV-2 ont été identifiés, notamment la souche européenne 20A EU.1, majoritairement présente au Royaume-Uni, en Suisse et aux Pays-Bas (32).

Le confinement est une mesure sanitaire, ayant été effective en France du 17 mars au 11 mai 2020, en réponse à la pandémie de COVID-19.

En France, le dispositif ORSAN, dispositif d'organisation du système de santé en situation sanitaire exceptionnelle, comprend plusieurs volets dont le plan ORSAN REB (39) concernant les risques épidémiques et biologiques. Ce dernier a été mis en place par chaque ARS, et se décline en quatre stades. Selon le guide méthodologique COVID-19 (version du 20 février 2020), publié par le Ministère des Solidarités et de la Santé, le stade 3 (stade épidémique ou pandémique) se définit par une circulation active du virus sur le territoire et conduit à la mise en place d'une stratégie d'atténuation de la circulation virale. Ce stade requiert la mobilisation de tous les secteurs de l'offre de soins et repose sur 3 axes majeurs: protéger les populations fragiles notamment en collectivité, assurer la prise en charge des patients sans gravité en ambulatoire et assurer la prise en charge des patients avec signes de gravité en établissement de santé.

Le Ministère des Solidarités et de la Santé recommandait aux médecins généralistes de favoriser le maintien à domicile des patients peu graves, afin d'éviter la saturation des capacités d'accueil des établissements hospitaliers.

Le stade 3 du plan ORSAN-REB a été déclenché le 14 mars 2020, et le confinement généralisé a débuté en France le 17 mars.

Le confinement des populations lors de la pandémie de COVID-19 consiste en un ensemble de restrictions de déplacements et de contacts humains afin de limiter la propagation du virus sur le territoire.

Les « gestes barrières » (se laver les mains à l'eau et au savon ou avec une solution hydro-alcoolique, respecter la distanciation sociale d'au moins un mètre, tousser ou éternuer dans son coude ou un mouchoir, utiliser un mouchoir à usage unique, porter correctement un masque, saluer sans serrer les mains et éviter les embrassades) ont été largement relayés par les professionnels de santé.

Les déplacements des français ont été restreints au strict nécessaire. Ont été autorisés les déplacements entre le domicile et le lieu d'exercice de l'activité professionnelle lorsque le télétravail n'était pas possible, les déplacements pour achats de première nécessité, pour motif de santé, pour motif familial impérieux, pour l'assistance aux personnes vulnérables ou la garde d'enfants, ainsi que les déplacements brefs à proximité du domicile, liés à l'activité physique individuelle (à l'exclusion de toute pratique sportive collective) et aux besoins des animaux de

compagnie. Les français ont dû se munir d'une attestation de déplacement dérogatoire, diffusée par le gouvernement. Afin d'inciter les populations à respecter ces mesures, le gouvernement a mis en place des sanctions économiques voire pénales.

Les établissements et lieux pouvant contribuer à la propagation du virus (librairies, bars, cafés, restaurants, ou encore cinémas) ont été temporairement fermés. Les magasins d'alimentation, les stations services sont demeurés ouverts. Les pharmacies se sont adaptées aux restrictions et ont assuré la continuité d'accès aux thérapeutiques en respectant les distanciations sociales.

Des mesures prises localement ont pu se surajouter aux mesures nationales, comme par exemple l'interdiction des pratiques sportives en extérieur entre 10h et 19h à Paris, l'interdiction d'emprunter certaines voies pédestres et cyclables aux abords des cours d'eau, de sentiers de randonnée en Tarn-et-Garonne ou l'instauration d'un couvre-feu à Nice et Perpignan.

Si le confinement a eu des conséquences sur la vie quotidienne, il a également impacté l'exercice médical.

## **2) Conséquences sur l'exercice de la médecine générale**

Les corps médical et paramédical ont été confrontés à l'émergence du coronavirus sur leur territoire et ont du rapidement adapter leur pratique quotidienne.

### **a) L'organisation du cabinet**

L'organisation en cabinet de médecine générale a été bouleversée avec la pandémie de COVID-19. Les médecins généralistes ont du prendre en charge les suspicions de COVID-19, tout en assurant le suivi des patients atteints de pathologies chroniques. Afin de limiter la propagation du virus, les médecins généralistes ont du réorganiser leur lieu d'exercice (10).

Les salles d'attente ont été soit réaménagées afin de respecter les consignes de distanciation sociale (respect au minimum d'un mètre entre chaque patient), soit fermées par manque de place, les patients attendant dans leur voiture.

Les objets potentiellement vecteurs du virus ont été enlevés des salles d'attente: jouets pour enfants, livres, journaux et magazines, etc. Des solutions hydro-alcooliques ou gels antiseptiques, des mouchoirs à usage unique, des poubelles munies de sacs et de couvercles ont souvent été mis à disposition dans les salles d'attente.

Par ailleurs, une signalétique informative diffusée par Santé publique France a été affichée à l'attention des patients.

Les sites d'accueil de la patientèle ont du être nettoyés et aérés régulièrement. La désinfection des surfaces a été recommandée au moins deux fois par jour. Les locaux ont été aérés fréquemment (15 minutes toutes les 3 heures, mesure réévaluée par la suite à 10 minutes 3 fois par jour), notamment en cas de gestes générant des aérosols.

Le personnel d'entretien a du être équipé pour assurer au mieux le bionettoyage des sols et des surfaces: gants de ménage, surblouse à usage unique et utilisation d'un bandeau de lavage à usage unique imprégné d'un produit virucide.

Le personnel d'accueil s'est également conformé aux gestes barrières: distanciation de plus d'un mètre avec les patients symptomatiques et lavage des mains avec une solution hydro-alcoolique après chaque patient symptomatique (38).

Les médecins généralistes ont adapté le rythme de leur rendez-vous, afin de respecter au mieux les règles de désinfection et de distanciation sociale.

Les professionnels de santé ont dû s'équiper de masques pendant les consultations et appliquer les gestes barrières et les mesures de désinfection préconisées.

Lors des consultations en présentiel avec un patient suspecté d'être atteint de COVID-19, les mesures de protection de type gouttelette ont dû être appliquées, ce qui inclut le port de gants non stériles à usage unique, de lunettes de protection lors des situations de contact ou de risque de contact avec des liquides biologiques, de charottes, de tabliers à usage unique, de masques FFP2 pour les actes générant des aérosols (30).

Les médecins généralistes et IDE ASALEE ont adapté leur matériel pour limiter le risque de propagation du virus se procurant notamment des tensiomètres avec

brassard décontaminable, des thermomètres sans contact ou tympaniques avec protection d'embout à usage unique. La désinfection du matériel médical après chaque patient a du être appliquée (désinfection du stéthoscope, de l'otoscope, de la table d'examen si non utilisation de draps d'examen jetables, etc) et de toute surface ayant été éventuellement en contact avec le patient (chaise, bureau, poignets de porte, etc).

Les appareils d'automesure détenus par les cabinets n'ont pu être prêtés aux patients pour éviter la propagation du virus. Les patients DT2 présentant généralement d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme l'HTA, ont plus ou moins contrôlé leur tension artérielle pendant le confinement. Certains d'entre eux disposaient d'un tensiomètre à domicile ou bénéficiaient du passage d'une IDE à domicile.

Par ailleurs, le nettoyage au moins deux fois par jour des surfaces de travail (bureau, téléphone, clavier, imprimante, poignées de porte) a été recommandé.

La manipulation des moyens de paiement a été limitée. Le paiement sans contact a été privilégié, et il a été préconisé la désinfection du terminal de paiement, du lecteur de carte vitale et de la carte vitale si nécessaire.

Les professionnels de santé ont participé à l'éducation de la patientèle aux mesures barrières. Le lavage des mains avec une solution hydro-alcoolique ou de l'eau et du savon à l'arrivée et à la sortie de la consultation, le port du masque, le respect d'une distanciation sociale d'au moins un mètre, l'attente dans une zone dédiée, ont du être appliqués par les patients.

Le nombre d'accompagnants a été restreint à une personne notamment pour les enfants ou les personnes dépendantes.

Afin d'éviter les risques de contamination, un circuit dédié aux patients atteints de la COVID-19 a été mis en place. Différentes organisations ont vu le jour en médecine générale. Des plages horaires ont pu être aménagées afin de recevoir les patients suspectés être infectés par la COVID-19. Par exemple, certains cabinets ont programmé les consultations des cas suspects l'après-midi et des téléconsultations de suivi ou d'urgence autre que la COVID-19, le matin. D'autres cabinets ont choisi une répartition différente des médecins. Un médecin assurait par exemple les

téléconsultations de suivi, son confrère faisait les visites à domicile des patients présentant des critères de fragilité et non suspectés de COVID-19, et un autre médecin consultait les cas suspects de COVID-19 dans une salle dédiée.

La réorganisation des cabinets en médecine générale a participé à la maîtrise de la propagation de la COVID-19 chez les patients à risque, et notamment les DT2.

## **b) Téléconsultation et limitation des déplacements professionnels**

D'après le Code de la Santé Publique, la télémédecine se définit comme « une forme de pratique médicale à distance utilisant les technologies de l'information et de la communication ». Elle vise l'amélioration de l'accessibilité à l'offre de soins.

Il existe plusieurs types d'actes de télémédecine: la téléconsultation, la téléexpertise, la téléassistance, la télésurveillance et la régulation médicale.

Les actes de téléconsultation sont remboursés par l'Assurance Maladie depuis septembre 2018. La généralisation de la téléconsultation depuis 2018 permet à tout médecin, quels que soient sa spécialité, son secteur d'activité, et son lieu d'exercice, d'effectuer une consultation à distance (3).

Le téléconsultant peut être accompagné d'un autre professionnel de santé (infirmier, pharmacien, médecin généraliste, spécialiste, etc).

Par ailleurs, une aide à l'équipement des médecins libéraux par l'Assurance Maladie a été créée en 2019 permettant de se procurer des appareils de vidéo-transmission et des appareils médicaux connectés (oxymètre connecté, stéthoscope connecté, etc).

La télémédecine, tout d'abord mise en place dans un cadre expérimental, s'est peu à peu déployée sur l'ensemble du territoire et ce d'autant plus au vu du contexte d'état d'urgence sanitaire.

La téléconsultation s'intègre avant tout dans un respect du parcours de soins coordonné, ce qui implique la connaissance du patient par le médecin téléconsultant. Le patient doit avoir eu au moins une consultation physique avec le médecin au cours des 12 derniers mois précédant la téléconsultation.

Or, dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire, face à la pandémie de COVID-19, certaines dispositions concernant les modalités de téléconsultation, de télésoin, et les outils numériques pour la télésanté ont été prises (31).

La consultation à distance a pu s'effectuer via une liaison vidéo, ou téléphonique. Le téléphone, moyen de communication le plus répandu, a été largement utilisé lors des téléconsultations. Un communiqué de presse du Ministère des Solidarités et de la Santé, du 4 avril 2020, a autorisé la téléconsultation par téléphone pour les patients dépourvus de moyens de connexion en vidéo.

Dans ce contexte d'état d'urgence sanitaire, les actes de téléconsultation, d'accompagnement de la téléconsultation et de télésoins sont remboursés à 100% par l'Assurance Maladie, la téléconsultation étant facturée au même tarif qu'une consultation en présentiel.

Ce remboursement concerne également les patients suspectés infectés par la COVID-19, et étant en dehors du parcours de soins coordonné par le médecin traitant, y compris pour une primo-consultation.

Lors d'une téléconsultation, les professionnels de santé ont pu utiliser des outils numériques et applications de communication « grand public » lors des prises en charge des patients suspectés d'avoir contracté la COVID-19. Toutefois, le recours à des outils numériques de télésanté plus sécuritaires sont à privilégier.

A la fin de la téléconsultation, le médecin peut rédiger, si nécessaire, une prescription, transmise au patient par voie postale ou électronique (messagerie sécurisée) afin de garantir la protection des données médicales confidentielles.

Les médecins généralistes ont pu aussi envoyer directement les ordonnances des patients aux pharmacies (par fax ou mail).

Pendant le confinement, les recommandations gouvernementales ont préconisé aux médecins généralistes de limiter leurs déplacements professionnels, notamment les visites à domicile, en EHPAD et dans les établissements médico-sociaux. Les médecins généralistes ont restreint leur consultation en présentiel aux situations d'urgence et aux potentiels cas de COVID-19 sans signes de mauvaise tolérance ou de gravité. La téléconsultation a été privilégiée pour le suivi des patients atteints de pathologies chroniques, et notamment le diabète de type 2.

## **B. Diabète de type 2**

### **1) Epidémiologie**

Selon Santé publique France (49), la prévalence du diabète a été actualisée à 5,2% en 2019, soit plus de 3,5 millions de patients traités pour un diabète. Le diabète de type 2 représenterait 90 % des cas. Cependant cette prévalence pourrait être sous-estimée au vu du nombre de patients non diagnostiqués ou non traités. En effet, d'après l'INSERM (33), « on estime que 20 à 30% des adultes diabétiques ne sont pas diagnostiqués ».

La fréquence du diabète augmente avec l'âge, avec un pic de prévalence entre 70 et 85 ans chez les hommes et entre 75 et 85 ans chez les femmes. Certains territoires sont plus touchés que d'autres tels que l'Outre-mer, le Nord et le Nord-Est de la France et certains départements d'Ile de France. Le diabète de type 2 est plus fréquent dans certaines ethnies (notamment la population maghrébine) et touche préférentiellement les catégories socio-économiques défavorisées (33).

### **2) Définition**

Selon le Guide pratique du diabète de 2019 (Tableau 1), le diabète est défini par une glycémie veineuse à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises. Entre 1,10 g/L et 1,25 g/L (6,1-6,9 mmol/L), une hyperglycémie modérée à jeun ou pré-diabète est évoqué (22).

Le diabète peut se définir également par une glycémie veineuse supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée en présence d'un signe clinique évocateur de diabète (syndrome polyuro-polydipsique, perte de poids inexplicable, asthénie).

Une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) peut être réalisée pour mettre en évidence un diabète. Le patient ingère 75 g de glucose à jeun. Le diabète est défini par une glycémie 2 heures après la charge en glucose supérieure ou égale à 2 g/L (soit 11,1 mmol/L).

On parle d'intolérance au glucose lorsque la glycémie 2 heures après la charge de glucose est comprise entre 1,40 et 1,99 g/L (7,8-11 mmol/L).

A noter que l'HGPO est également utile au dépistage du diabète gestationnel chez les patientes à risque (âge  $\geq$  35 ans, IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>, diabète de type 2 dans la famille au premier degré, et antécédent de diabète gestationnel ou macrosomie).

Tableau 1 : Définition du diabète, de l'hyperglycémie modérée à jeun et de l'intolérance au glucose (D'après : Guide Pratique du diabète © 2019, Elsevier Masson)

	Glycémie veineuse à jeun	Glycémie veineuse HPGO (75g)
Normal	< 1,10 g/l (6,1 mmol/l)	TO : < 1,10 g/l
Hyperglycémie modérée à jeun	1,10-1,25 g/l (6,1-6,9 mmol/l)	
Intolérance au glucose		1,40-1,99 g/l (2h) (7,8-11 mmol/l)
Diabète	$\geq$ 1,26 g/l (7 mmol/l)	$\geq$ 2 g/l (2h) ( $\geq$ 11,1 mmol/l)

Glycémie veineuse  $\geq$  2g/l à tout moment de la journée + 1 signe clinique évocateur (asthénie ou perte de poids inexpliquée, syndrome polyuro-polydipsique)

### 3) Physiopathologie

Pour ce paragraphe, nous nous référons à l'article de Guillausseau *et al* (19).

Nous distinguons deux formes cliniques et génétiques de diabète de type 2: les formes monogéniques et les formes polygéniques ou « communes ».

Les formes monogéniques représentent 5 à 10% des diabètes de type 2. Elle sont liées à une insulinodéficience. Ces formes regroupent les diabètes de type MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) de transmission autosomique dominante, et les diabètes mitochondriaux ou MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) de transmission maternelle, liés à une mutation ponctuelle de l'ADN mitochondrial. Ces types de diabètes se manifestent relativement tôt et sont associés à une atteinte multi-organique.

Les formes polygéniques ou communes de diabète de type 2 représentent 90 à 95% d'entre eux. Ces formes affectent les patients en surpoids ou obèses, présentant dans la majorité des cas des facteurs de risque cardiovasculaire

(dyslipidémie, HTA, etc). Elles sont plurifactorielles. En effet, des facteurs génétiques et environnementaux entrent en jeu. Il existe une prédisposition héréditaire chez les patients DT2. Le risque de développer un diabète de type 2 lorsque les deux parents sont atteints serait compris entre 50% et 70%. Lorsqu'un seul parent est atteint, le risque serait compris entre 30% et 40%. Parmi les facteurs environnementaux, sont constatés une consommation excessive d'acides gras saturés, de glucides simples, une activité physique moindre ainsi qu'une sédentarité. L'occidentalisation de la société aurait favorisé de grands changements dans les habitudes de vie.

Deux grands mécanismes sont à l'origine des formes communes de diabète de type 2: l'insulinorésistance et l'insulinodéficience (19).

### **a) L'insulinorésistance**

L'insuline est une hormone anabolisante: elle stimule la glycogénogenèse, la glycolyse, la lipogenèse et inhibe la néoglucogenèse. L'insulinorésistance correspond à une diminution de la sensibilité à l'insuline au niveau des tissus cibles dont les muscles, le foie et le tissu adipeux.

Des déterminants génétiques seraient impliqués dans l'insulinorésistance. Plusieurs gènes candidats au diabète de type 2 impliqués dans l'insulinosensibilité et dans la régulation du métabolisme énergétique ont été mis en évidence, et diffèreraient en fonction des populations étudiées.

L'insulinorésistance est liée à l'obésité, à la répartition androïde des graisses (abdominale, sous cutanée et viscérale), elle-même favorisée par la sédentarité. En effet, l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral conduit à une circulation accrue d'acides gras libres. Ceci stimule la synthèse de triglycérides au niveau hépatique ainsi que la néoglucogenèse. Au niveau musculaire, l'oxydation des acides gras libres se fait en priorité sur celle du glucose. La glycolyse est ainsi inhibée et la sécrétion d'insuline est altérée. Ceci concourt à maintenir une « hyperglycémie chronique ».

Devant une insulinorésistance, un mécanisme compensatoire se met en place. C'est notamment le cas chez les patients obèses non diabétiques. Une hyperplasie

des cellules bêta pancréatiques se produirait et conduirait à une augmentation de l'insulinémie. Or, chez les sujets génétiquement prédisposés à développer un diabète de type 2, ce mécanisme n'aurait pas lieu ou serait rapidement saturé.

Chez les DT2, la captation du glucose est réduite dans les cellules musculaires. Les fibres musculaires de type 1, à contraction lente, richement vascularisées et au métabolisme oxydatif, plus nombreuses chez les sportifs, sont très insulino-sensibles. On observerait chez les patients DT2 une augmentation des fibres musculaires de type 2, à contraction rapide, qui sont moins sensibles à l'insuline.

Par ailleurs, le diabète de type 2 est plus fréquent chez les personnes âgées. La vieillesse s'accompagne d'une insulino-résistance physiologique (tout comme la grossesse), du fait de la diminution de la masse musculaire et de l'augmentation de la masse grasse.

L'insulino-résistance s'accompagne fréquemment d'hypertriglycéridémie, d'une diminution du HDL-c, et d'HTA.

L'insulino-résistance est suivie d'un hyperinsulinisme puis d'une insulino-déficience.

## **b) L'insulino-déficience**

Un phénomène adaptatif à l'insulino-résistance se met en place dans un premier temps: l'organisme va sécréter plus d'insuline. Cette adaptation n'étant pas pérenne, la production d'insuline décroît au fil des ans jusqu'à être totalement déficiente. Le glucagon est sécrété en excès, stimulant ainsi la néoglucogenèse hépatique, et conduisant à une hyperglycémie à jeun.

A l'instar de l'insulino-résistance, des gènes candidats au diabète de type 2 impliqués dans l'insulino-déficience ont été mis en évidence.

L'insulino-déficience résulterait de plusieurs mécanismes: anomalies de la pulsatilité, de la cinétique, anomalies qualitatives et quantitatives, et anomalies de l'évolution de l'insulinosécrétion.

L'insuline est sécrétée de façon pulsatile, à l'état basal. Cette périodicité est en lien avec les alternances de concentration calcique dans le cytoplasme des cellules, conditionnant la sécrétion d'insuline. Une perturbation dans ce cycle peut conduire à une augmentation du calcium intracellulaire et à une apoptose des cellules bêta des îlots de Langerhans. Or, chez les patients diabétiques, le caractère pulsatile de la sécrétion serait altéré, et l'expression des récepteurs membranaires de l'insuline serait diminuée.

La cinétique d'insulinosécrétion serait affectée chez les DT2. La sécrétion d'insuline se décompose en deux phases, et se déclenche dès que la glycémie à jeun devient supérieure à 1,15g/L. Chez les patients DT2, la phase précoce serait altérée voire inexistante, ce qui contribue à pérenniser l'hyperglycémie à jeun.

De plus, la sécrétion d'insuline diminuerait au fil du temps chez les patients DT2. La glucotoxicité et la lipotoxicité pourraient expliquer cette évolution vers une insulino-déficiences totale. En effet, les cellules bêta des îlots de Langerhans sont exposées de façon chronique à des quantités élevées de glucose, triglycérides, et acides gras libres. Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer ce phénomène d'insulino-déficiences: rôle du promoteur du gène à insuline, de la glycation avancée des protéines, dépôt de substance amyloïde au niveau du pancréas, ou encore agression par des radicaux libres.

Le nombre de cellules bêta chez les DT2 serait diminué. Les conditions de développement in utero de l'embryon et durant la première année de vie seraient déterminantes pour la croissance des cellules bêta des îlots de Langerhans. Si ces dernières ne sont pas propices (par exemple par des apports insuffisants en acides aminés), cela pourrait conduire à une insulino-déficiences. L'apparition d'une insulino-résistance pourrait alors révéler une insulino-déficiences pré-existante.

Enfin, une augmentation de prohormones parmi lesquelles la pro-insuline et les peptides immatures seraient observées chez les patients DT2.

#### **4) Clinique du diabète de type 2**

Le diagnostic de diabète de type 2 est souvent fait sur le dépistage systématique ou l'évaluation du risque cardiovasculaire. En général, le patient est asymptomatique, ce qui conduit à un retard diagnostique. Les complications sont donc fréquemment présentes au moment du diagnostic. Le diabète de type 2 se manifeste communément chez les sujets de plus de 40 ans, en surpoids ou obèses (22). A contrario, le diagnostic de diabète de type 1 se fait souvent sur un syndrome cardinal ou une complication métabolique (14).

Un syndrome cardinal est suspecté lorsque le patient présente un amaigrissement avec polyphagie, une asthénie, un syndrome polyuro-polydipsique, ainsi qu'une glycosurie et cétonurie. Il apparaît tardivement dans l'évolution du diabète et témoigne d'une insulino-déficience sévère.

Le diabète de type 2 est fréquemment associé à d'autres troubles métaboliques: HTA, dyslipidémie, syndrome obstructif d'apnée du sommeil, syndrome des ovaires polykystiques, stéatose hépatique, ou encore hyperuricémie.

#### **5) Diabétiques de type 2, une population à risque en période de pandémie de COVID-19**

##### **a) Susceptibilité aux infections**

Les patients DT2 sont plus à risque de contracter des infections, qui sont souvent plus longues à traiter. Tout agent infectieux peut déséquilibrer un diabète, ce qui entretient son pouvoir pathogène. Les infections cutanées, dentaires, uro-génitales et pulmonaires (en particulier la tuberculose) sont plus fréquemment observées chez les patients diabétiques. Lors du suivi, un examen dentaire est recommandé une fois par an et un examen cutané notamment des pieds, en raison du risque de mal perforant plantaire voire d'ostéite, doit être régulièrement réalisé.

La prédisposition des DT2 aux infections est multifactorielle. L'hyperglycémie chronique entretient un état d'inflammation chronique, altérant le système immunitaire. Cette altération concerne l'immunité innée et adaptative. Un défaut de réponse à des stimuli extérieurs, notamment aux agents infectieux est constaté. D'après la revue d'article de 2019 de Berbudi *et al* (4), la production de cytokines (IL-1, IL-2, IL-6, IL-10, IFN Gamma, TNF alpha) est très diminuée voire nulle. Il est également noté un défaut de recrutement des leucocytes, notamment des lymphocytes T cytotoxiques CD8+. Il existe, par ailleurs, un défaut de reconnaissance de l'élément pathogène. Les polynucléaires neutrophiles présentent des dysfonctions: réduction de la production d'espèces réactives de l'oxygène et du stress oxydatif, de la dégranulation, de la formation de NET (Neutrophil Extracellular Trap). Une altération des fonctions des macrophages et des monocytes, avec une diminution de la phagocytose est observée. De plus, il existe un défaut d'activation des cellules NK (Natural Killer) et une inhibition de l'activation du complément.

#### **b) Diabète de type 2, facteur de risque de mortalité liée à la COVID-19**

Comme vu précédemment, les DT2 ont un système immunitaire moins performant et sont davantage susceptibles aux infections. Le SARS-CoV-2, en se liant au récepteur de l'ACE2 (faisant partie du SRAA) déséquilibrerait la balance ACE2-ACE (1). Or, chez les DT2, les patients hypertendus, et obèses, le SRAA est déjà perturbé. Le virus majorerait ce déséquilibre, rendant son atteinte potentiellement plus sévère chez ces patients (34). Le polymorphisme génétique du récepteur à l'ACE2 pourrait expliquer les différentes formes de la maladie dans les ethnies (8).

Une hyperglycémie aiguë augmenterait l'expression de l'ACE2, et faciliterait l'entrée du virus dans les cellules. Une hyperglycémie chronique, notamment chez les DT2, diminuerait l'expression de l'ACE2 rendant les cellules plus vulnérables à l'inflammation. Les dommages cellulaires engendrés par le virus seraient ainsi plus importants (7).

Le confinement s'est avéré d'autant plus important chez les DT2 représentant une population à risque de développer des formes sévères de COVID-19. En effet, la mortalité serait augmentée chez les DT2 atteints de COVID-19, comme en témoigne

l'étude suivante. Zhu *et al* (54) ont mené en 2020 une étude multicentrique sur une cohorte de 7337 patients, âgés de 18 à 75 ans, atteints de COVID-19, dans la province de Hubei, en Chine. La mortalité des DT2 était significativement plus élevée que celles des patients non DT2 (7,8% versus 2,7%). Les patients DT2 ont requis plus d'interventions médicales: oxygénothérapie, ventilation invasive ou non, antibiothérapie, corticoïdes, immunoglobuline. Le diabète de type 2 était significativement corrélé à l'apparition de SDRA, de lésions rénales aiguës, de choc septique et d'atteintes cardiaques aiguës, et ce d'autant plus pour les diabètes non équilibrés. Chez les DT2, une glycémie mieux contrôlée était associée à une réduction significative de la mortalité (1,1% versus 11%). Les DT2 avec une glycémie bien contrôlée présentaient une incidence significativement plus basse de lymphopénie, de leucocytose (polynucléose neutrophile), d'augmentation de la CRP, de la PCT, des D-Dimères, et des ASAT.

D'après Guo *et al* (20), la mortalité des patients DT2 atteints de COVID-19 serait d'autant plus élevée si le diabète est compliqué (66,7% de décès avec un diabète de type 2 compliqué versus 9,5% avec un diabète de type 2 non compliqué). Le diabète pourrait être considéré comme un facteur de risque de progression rapide et de mauvais pronostic de COVID-19.

Par ailleurs, le diabète de type 2 est une pathologie dont l'incidence augmente avec l'âge, et est souvent associé à d'autres FRCV. Parmi 113 patients décédés de la COVID-19, une étude de Chen *et al* (9) a montré que l'HTA et d'autres comorbidités cardiovasculaires étaient plus fréquentes. Les patients décédés étaient majoritairement des hommes âgés en moyenne de 68 ans. Vingt-quatre pour cent d'entre eux présentaient un diabète.

Enfin, Le diabète de type 2 est généralement associé à une obésité. L'augmentation de l'IMC engendre une modification du volume pulmonaire, des mécanismes respiratoires et de l'oxygénation. Le risque d'insuffisance respiratoire et de complications durant une ventilation mécanique serait plus important chez les patients DT2 obèses atteints de COVID-19. De plus, l'obésité participe à l'entretien d'un état inflammatoire chronique (augmentation de la concentration des leptines

pro-inflammatoires et diminution de la concentration des adiponectines anti-inflammatoires) (7).

Le diabète de type 2 représentant un facteur de risque de mortalité liée à la COVID-19, il apparaît d'autant plus intéressant d'évaluer l'impact du confinement sur le suivi de l'HbA1c.

## **C. L'hémoglobine glyquée**

### **1) Définition**

Chez un adulte, l'HbA (hémoglobine A) représente 97% de l'hémoglobine totale, l'HbA2 (hémoglobine A2) et l'HbF (hémoglobine Foetale) représentant respectivement 2,5% et 0,5% de l'hémoglobine totale. Ces hémoglobines se différencient de part leurs quatre chaînes protéiques (40).

Nous allons nous intéresser à l'hémoglobine glyquée. Elle résulte de la glycation de l'HbA, c'est-à-dire de la fixation non enzymatique et irréversible d'un sucre ou dérivé d'un sucre sur une chaîne protéique (extrémité N-terminale de l'une des deux chaînes polypeptidiques Béta). La glycation se déroule tout au long de la vie du globule rouge, soit pendant 120 jours, et est proportionnelle à la concentration plasmatique de glucose. Il s'agit d'un bon indicateur de la glycémie moyenne d'un patient sur 3 mois. Les glycémies des 30 jours précédents sont responsables de 50% de sa valeur.

L'HbA1c normale est inférieure à 6%. En cas de pré-diabète, l'HbA1c est comprise entre 6 et 6,4%. Chez les patients diabétiques (en dehors de la grossesse), l'HbA1c est supérieure à 6,5% (22). Selon la HAS, 2014 (26) (27), le suivi de l'HbA1c est recommandé tous les 3 mois mais peut être réalisé tous les 6 mois si l'objectif d'HbA1c est atteint et si le traitement n'est pas modifié.

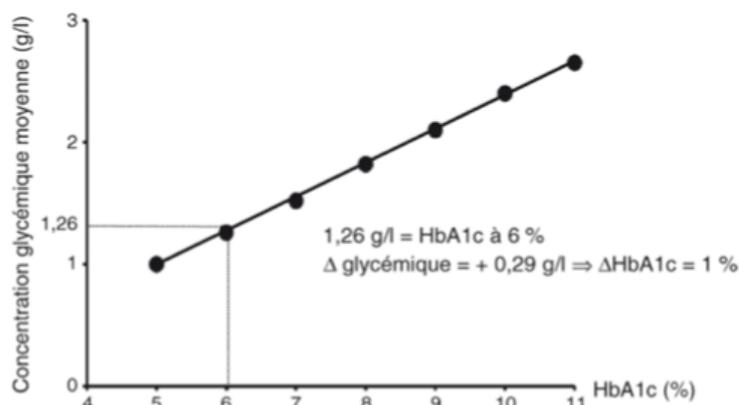
Certains pays ont adopté le dosage de l'HbA1c pour le diagnostic des diabètes, un diabète étant défini par une HbA1c > 6,5%. La France n'a pas validé cette méthode diagnostique du diabète et utilise l'HbA1c comme paramètre de surveillance des patients diabétiques.

## 2) Corrélation entre glycémie moyenne et HbA1c

Le taux d'HbA1c est proportionnel à la concentration glycémique moyenne sur une période de 3 mois. Le graphique suivant illustre cette relation.

Figure 1: Relation entre la glycémie moyenne et l'HbA1c

(D'après Nathan *et al*, 2008)



L'étude ADAG (A1c-Derived Average Glucose), de Nathan *et al* menée en 2008 (40) chez 507 adultes diabétiques et non diabétiques a mis en évidence cette proportionnalité. Les taux d'HbA1c ont été corrélés à la glycémie moyenne sur un enregistrement glycémique continu pendant 2 jours, toutes les 4 semaines sur une période de 3 mois.

Les carnets d'autosurveillance glycémique permettent au praticien de calculer une moyenne glycémique sur 24 heures. En reportant ce résultat sur la droite, on peut obtenir la valeur attendue de l'HbA1c pour le patient et la comparer ainsi à l'HbA1c obtenue après prélèvement.

En cas de discordance, il convient de soulever plusieurs problèmes, techniques ou comportementaux. Un dosage non fiable de l'HbA1c (qui reste peu probable car les dosages sont standardisés), un lecteur de glycémie défectueux, une mauvaise utilisation et une lecture erronée de la part du patient, une falsification des résultats ou une meilleure observance des règles hygiéno-diététiques exclusivement au moment de la réalisation des tests glycémiques, sont toutes autant d'explications plausibles.

Certains facteurs peuvent influencer la relation entre la moyenne glycémique et l'HbA1c parmi lesquels l'âge, l'origine ethnique, l'âge moyen des hématies et le facteur génétique de variabilité interindividuelle du processus de glycation.

### **3) Méthodes de dosage**

Le dosage de l'HbA1c se réalise après ponction veineuse sur EDTA (ou ACD). La conservation du prélèvement est de trois jours maximum à 4°C. Le dosage d'HbA1c est, par ailleurs, indépendant de l'heure du prélèvement. En effet, il présente une faible variabilité intra-individuelle, et les patients n'ont donc pas besoin d'être à jeun au moment du prélèvement.

La plupart des hémoglobines n'influent pas sur le dosage de l'HbA1c. Il existe en revanche des variants d'hémoglobine fixant du glucose (notamment sur la lysine des chaînes protéiques) qui peuvent perturber le dosage de l'HbA1c (18). Afin d'avoir une valeur d'HbA1c la plus fidèle possible, selon l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) il conviendrait de procéder à une digestion enzymatique de ces hémoglobines, suivie d'une séparation par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) des peptides et d'une quantification par spectrométrie de masse. Avec cette méthode, l'HbA1c est exprimée en mmol/mol d'HbA0 (Hémoglobine non glyquée). Cependant, elle est coûteuse et n'est pas accessible dans les laboratoires de routine.

En routine, la méthode la plus fiable est la chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC). Les résultats d'HbA1c sont exprimés en pourcentage (43) (51). Cette méthode a été validée par le NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program). Il existe une table de correspondance entre l'HbA1c en % et en mmol/mol. Il existe toutefois une différence de l'ordre de 1,2 à 2% entre les résultats donnés par les deux méthodes qui varie avec le taux d'HbA1c. Aussi, paradoxalement, il est observé que les patients diabétiques bien équilibrés ont un pourcentage d'hémoglobines glyquées autres que l'HbA1c supérieur aux diabétiques mal équilibrés (40).

D'autres méthodes existent, mais sont plus ou moins fiables. Nous pouvons citer la méthode électrophorétique dont la reproductibilité des résultats est conditionnée par la capacité de résolution séparative, la qualité de mesure du signal, et la rigueur technique de l'opérateur. La méthode immunologique, quant à elle, consiste en un dosage de l'HbA1c par immunoturbidimétrie directe ou par inhibition (anticorps reconnaissant une partie de la chaîne Béta N-terminale de l'HbA1c). Il existe une variabilité des résultats entre les méthodes, d'où la nécessité d'une standardisation.

A chaque méthode incombent des avantages et inconvénients. Le choix de la technique de dosage par le biologiste implique la connaissance de ses limites, de ses performances analytiques et de son incertitude de mesure.

#### **4) HbA1c et complications du diabète de type 2**

L'HbA1c est un critère de l'équilibre glycémique. Les complications des DT2 notamment microangiopathiques sont d'autant plus fréquentes si le diabète est ancien et mal équilibré, avec des valeurs d'HbA1c élevées.

L'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) a montré que l'équilibre glycémique permet de prévenir les complications microangiopathiques, en particulier la rétinopathie et la néphropathie (22). Le contrôle de la glycémie diminue également le risque cardiovasculaire et permet de prévenir les complications macroangiopathiques, mais sur le long terme, après au moins 10 ans. La recherche de l'équilibre glycémique doit s'accompagner d'un contrôle des FRCV: arrêt du tabac, équilibre tensionnel, contrôle du LDL-c entre autres.

Au cours du suivi, le contrôle de l'HbA1c se fait parallèlement au dépistage des complications micro et macroangiopathiques (25). Selon la HAS (26) (27), il convient lors des consultations de suivi des DT2 de rechercher une néphropathie. Il est recommandé de réaliser un dosage de la créatininémie avec estimation du DFG tous les ans, ainsi qu'une albuminurie (résultat exprimé sous la forme d'un ratio albuminurie/créatininurie, positif si supérieur à 3mg/mmol). En pratique, la microalbuminurie est préférentiellement dosée (positive si excrétion de 30 à 300 mg d'albumine dans les urines sur 24 heures).

De plus, le diabète de type 2 peut entraîner des complications ophtalmologiques parmi lesquelles la rétinopathie (RDNP ou RDP) et la maculopathie. Le fond d'œil est l'examen phare dans le suivi du patient DT2. Il est recommandé une fois par an, lorsque les objectifs de contrôle glycémique et/ou de pression artérielle ne sont pas atteints et chez les patients sous insulinothérapie. Il peut être envisagé tous les deux ans chez les patients non insulinotraités et dont les objectifs de contrôle de la glycémie et de la pression artérielle sont atteints.

D'autre part, les patients DT2 peuvent présenter des complications neurologiques. La polynévrite subaiguë ou chronique est la complication la plus fréquente. L'atteinte est distale, symétrique, en chaussette, d'évolution ascendante. Le déficit sensitif est prédominant. Il porte à la fois sur la sensibilité profonde (pallesthésie et proprioception) et sur la sensibilité thermoalgique. Le patient peut présenter des paresthésies ou dysesthésies à prédominance nocturne. A long terme, on peut constater une amyotrophie et une abolition des réflexes ostéo-tendineux. Un EMG ne sera réalisé qu'en cas de doute diagnostique. La polynévrite favorise, tout comme l'atteinte vasculaire, la formation d'un mal perforant plantaire. L'examen des pieds des patients diabétiques est primordial et la réalisation d'un test au monofilament au moins 1 fois par an est recommandée.

Une neuropathie végétative est très fréquemment présente chez les DT2 et peut entraîner une hypotension orthostatique, une perte d'adaptation de la fréquence cardiaque à l'effort, une gastroparésie, une parésie vésicale, ainsi qu'une dysfonction érectile.

Le médecin généraliste dépiste également les complications macroangiopathiques. Ainsi, une ischémie myocardique silencieuse (ECG une fois par an), une AOMI (recherche des pouls jambiers et mesure de l'IPS), un AVC (auscultation des vaisseaux carotidiens) sont recherchés. L'HTA fait aussi partie des complications macroangiopathiques du diabète de type 2. Elle est surtout due à la médiocalcose mais peut également être en lien avec une sténose de l'artère rénale.

## 5) Objectifs d'HbA1c chez les patients diabétiques de type 2

L'objectif glycémique des patients DT2 doit être personnalisé, et peut évoluer sur le long terme. Le traitement du diabète repose avant tout sur le respect des règles hygiéno-diététiques pendant 3 à 6 mois, avant d'envisager la mise en place d'un traitement médicamenteux. Il peut alors être prescrit des biguanides, et notamment la metformine en première intention. L'insulinothérapie est mise en place en cas d'échec des anti-diabétiques non insuliniques après discussion avec le patient et apprentissage à l'autosurveillance glycémique. L'éducation thérapeutique du patient est essentielle.

L'écart par rapport à l'objectif d'HbA1c fixé conditionne la stratégie médicamenteuse.

D'après la HAS, 2013 (24), il est recommandé, pour la plupart des patients DT2, d'atteindre une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 7%.

Les DT2 nouvellement diagnostiqués, dont l'espérance de vie est supérieure à 15 ans et sans antécédents cardiovasculaires, ont un objectif d'HbA1c inférieur ou égale à 6,5%. A noter que les patientes enceintes ou envisageant une grossesse ont un objectif d'HbA1c inférieur à 6,5%.

Une cible d'HbA1c inférieure ou égale à 8% est recommandée chez le patient DT2 avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (moins de 5ans). L'objectif d'HbA1c est le même pour les patients présentant des complications macrovasculaires évoluées, ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (plus de 10 ans) et pour lequel la cible de 7% s'avère difficile à atteindre de part des hypoglycémies sévères liées à une intensification médicamenteuse.

D'autre part, les personnes âgées ont des cibles glycémiques qui sont fonction de leur état physiologique, de leur comorbidité et de leur niveau de dépendance. Les personnes âgées dites « vigoureuses » et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante ont un objectif glycémique inférieur ou égal à 7%. Celles dites « fragiles » avec un état de santé intermédiaire, à risque de basculer dans la catégorie « malade » doivent atteindre une HbA1c inférieure ou égale à 8%. Les personnes âgées dite « malades » dépendantes, présentant une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social ont un objectif

d'HbA1c plus large inférieur à 9% (et/ou des glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L).

Les patients avec antécédents cardio-vasculaires ont un objectif d'HbA1c inférieur ou égal à 7%, si parmi leurs antécédents la complication macrovasculaire est considérée comme non évoluée. Leur objectif s'élargit et devient inférieur ou égal à 8% si elle est considérée comme évoluée (infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque, atteinte coronarienne sévère, atteinte polyartérielle, AOMI symptomatique, ACV récent).

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique modérée doivent cibler une HbA1c inférieure ou égale à 7%. Ceux ayant une insuffisance rénale chronique sévère ou terminale ciblent une HbA1c inférieure ou égale à 8%.

L'atteinte de l'objectif d'HbA1c fixé passe avant tout par le suivi des règles hygiéno-diététiques.

## **6) Habitudes de vie et HbA1c**

### **a) Activité physique**

L'activité physique quotidienne fait partie du traitement des patients DT2. Elle contribue à l'équilibre du diabète, en faisant baisser la glycémie, et améliore l'HbA1c. L'activité physique réduit le risque de surpoids, de maladies cardiovasculaires, favorise le sommeil, et réduit le stress. Elle diminue le risque de survenue de complications du diabète de type 2, et participe également à l'équilibre de la tension artérielle et du bilan lipidique (22).

La régularité et la durée des exercices physiques plus que le type d'exercice physique permet une amélioration de l'HbA1c, comme en témoigne l'étude suivante. D'après Boniol *et al*, une augmentation modérée de l'activité physique est associée à une réduction significative de l'HbA1c et de la glycémie à jeun (6). L'HbA1c des DT2 et pré-diabétiques étudiés, ayant pratiqué plus d'activité physique, a diminué en moyenne de 0,16%. Cette diminution s'observait pour une activité physique d'au moins 100 minutes par semaine.

L'activité physique doit être adaptée aux capacités de chaque patient. Elle peut revêtir différentes formes: jardinage, bricolage, cyclisme, natation ou autre. Il est recommandé aux patients DT2 de pratiquer 30 minutes de marche quotidienne, marche rapide ou son équivalent. Au delà de 30 minutes, les réserves graisseuses sont utilisées, ce qui peut influencer davantage sur le poids.

Selon Hartemann *et al* (22), l'activité physique permettrait une réduction d'HbA1c en moyenne de 0,6% (0,3-0,9%) pour des entraînements de l'ordre de 3 séances de 60 minutes hebdomadaires, indépendamment de toute restriction calorique et de toute perte de poids.

D'après Umpierre *et al* (50) dans une étude de 2011, la pratique d'entraînements structurés de plus de 150 minutes par semaine est associée à une meilleure réduction de l'HbA1c. Le conseil sur la pratique d'activité physique est associé à une réduction de l'HbA1c, mais seulement lorsqu'il est combiné avec des conseils diététiques.

## **b) Habitudes alimentaires**

Une alimentation diversifiée et adaptée aux besoins des patients permet de maintenir un équilibre du diabète et de prévenir la survenue de maladies cardiovasculaires.

Plusieurs professionnels de santé peuvent participer à l'éducation thérapeutique des patients DT2: médecin généraliste, IDE ASALEE ou diététicien.

Les patients DT2 sont invités à prendre connaissance de l'index glycémique des aliments. La consommation de glucides complexes, et donc de féculents (riz, pâtes, céréales, pain complet...) qui augmentent progressivement la glycémie, est à privilégier. A l'inverse, les glucides simples (boissons sucrées, miel, sucreries...) augmentant rapidement la glycémie, doivent être limités. L'apport de ces deux types de glucides en quantité adaptée permet de mieux contrôler la glycémie.

Il est recommandé aux patients DT2 de limiter la consommation d'acides gras saturés augmentant le taux de LDL-c (charcuterie, crème fraîche, beurre, fromage...) et de privilégier les acides gras mono et poly-insaturés, en particulier les oméga 3, abaissant le taux de LDL-c (poisson, huiles de colza, de noix...).

La consommation de fibres alimentaires est recommandée. Les fibres régulent la glycémie en agissant sur la vitesse d'absorption des glucides contenus dans les féculents, favorisent la satiété, et facilitent le transit intestinal.

Les patients DT2 sont également sensibilisés sur le mode de cuisson des aliments en limitant l'utilisation de matières grasses et en privilégiant les huiles d'origine végétale. La lecture des ingrédients des aliments vendus dans le commerce est encouragée.

Il est également conseillé de ne pas sauter des repas pour éviter des variations glycémiques trop importantes (22).

L'étude ANODE (Accompagnement Nutritionnel de l'Obésité et du Diabète par E-coaching) menée par Hansel *et al* en 2017 (21) a analysé l'effet d'un programme d'E.Coaching. Il s'agissait d'un accompagnement nutritionnel pendant 16 semaines, proposé aux patients DT2 et présentant une obésité abdominale. Le programme proposait des menus personnalisés ainsi qu'une activité physique adaptée. L'étude a montré une amélioration significative des habitudes alimentaires, de l'HbA1c, du poids, et du tour de taille des patients DT2 ayant suivis le programme.

D'après Cradock *et al*, les interventions visant à améliorer les habitudes alimentaires et à promouvoir l'activité physique chez les patients DT2 ont entraîné une réduction significative de l'HbA1c à 3 et 6 mois. Les interventions revêtaient différentes formes: instructions communiquées au patient pour adapter son comportement, activité physique supervisée, contact avec un diététicien ou un éducateur sportif (11).

## **II. Matériel et Méthode**

### **A. Type d'étude et population**

Nous avons mené une étude observationnelle, descriptive, chez les patients DT2 sur le territoire des Deux-Sèvres.

Les patients inclus dans l'étude présentaient un diabète de type 2 compliqué ou non, équilibré ou non, et bénéficiaient d'un suivi par un médecin généraliste seul ou par un médecin généraliste et une IDE ASALEE. Ils ont été inclus sans limites d'âge. Par ailleurs, le traitement suivi par le patient n'a pas constitué un critère d'exclusion. Le patient pouvait suivre les règles hygiéno-diététiques, et/ou être sous antidiabétiques non insuliniques, et/ou sous insuline.

### **B. Objectif principal**

L'objectif principal de l'étude est d'explorer l'impact du premier confinement (soit du 17 mars au 11 mai 2020) sur le suivi des patients DT2 des Deux-Sèvres, au travers de l'évolution de l'HbA1c pré et post-confinement.

L'HbA1c représente un critère intermédiaire, facile d'accès à une mesure simple.

La dernière valeur d'HbA1c avant confinement a été recueillie, à partir du 1er janvier 2020 inclus et jusqu'au 17 mars 2020 inclus.

La première valeur d'HbA1c après confinement a été recueillie, après le 11 mai 2020 inclus et jusqu'au 31 octobre 2020 inclus.

### **C. Recueil de données**

Notre étude étant rétrospective, la collecte des données a débuté le 23 octobre 2020 et a pris fin le 5 février 2021 inclus. Les HbA1c des patients DT2 ont été recueillies grâce à différents moyens.

Un tableau de recueil de données a été envoyé par mail, via le Conseil départemental des Deux-Sèvres de l'Ordre des Médecins, à l'ensemble des médecins généralistes du territoire, au mois d'octobre 2020.

Par manque de réponses durant cette période de COVID-19, l'aide de l'équipe support ASALEE a été sollicitée. Une extraction de données concernant 734 patients DT2 suivis par les IDE ASALEE, sur 12 cabinets de médecine générale, a été réalisée.

Soixante-quatre cabinets de médecins généralistes non associés à une IDE ASALEE, exerçant sur le territoire des Deux Sèvres, ont été contactés par téléphone à l'aide de l'annuaire santé du site de l'Assurance maladie, de décembre 2020 à janvier 2021. Parmi ces 64 cabinets, 18 ont refusé de participer à l'étude pour diverses raisons (manque de temps, difficultés logistiques liées à la COVID-19, dossiers non informatisés) et 43 cabinets n'ont pas donné suite à notre demande. Finalement, 3 médecins généralistes non associés à une IDE ASALEE (de 3 cabinets distincts) ont participé à l'étude. Des HbA1c de 53 patients suivis par un médecin généraliste sans IDE ASALEE ont pu être recueillies.

Au total, les HbA1c de 787 patients DT2 ont été recueillies dans le département des Deux-Sèvres (dans 15 cabinets de médecine générale).

Une déclaration de conformité a été réalisée auprès de la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

## **D. Analyse statistique**

Les données recueillies ont été anonymisées avant analyse statistique. Cette dernière a été réalisée à l'aide du logiciel SAS 9.4.

Les variables quantitatives recueillies sont exprimées sous la forme de moyenne ( $\pm$  écart-type), ainsi que de médiane [Q1-Q3] et étendue (min ; max), si elles ne suivent pas une loi normale. Les variables qualitatives sont décrites sous la forme d'effectif (%).

Pour comparer deux variables quantitatives entre elles, on utilise le test de corrélation de Pearson, en supposant que leur association est linéaire.

Pour comparer les moyennes au sein des individus d'un même groupe (mesure avant-après en général), le test de Student sur échantillon apparié est réalisé si les conditions le permettent, sinon un test non paramétrique de Wilcoxon (Signed Rank) sur série appariée est effectué.

Pour comparer la répartition d'une variable qualitative entre deux groupes, le test du Chi-square est effectué si les conditions sont respectées, à défaut un test de Fisher est utilisé.

Pour comparer la répartition d'une variable quantitative entre deux groupes, le test de Student est réalisé si les conditions sont respectées, à défaut un test de Wilcoxon-Mann-Whitney est utilisé.

Nous retenons un intervalle de confiance à 95%, avec un degré de significativité  $p$  inférieur au risque  $\alpha$  pris à 5%.

### III. Résultats

Les résultats présentés sont en premier lieu issus d'une analyse de l'ensemble de la population étudiée.

Les résultats d'une sous-analyse des patients DT2 suivis par les IDE ASALEE, et ceux suivis par un médecin généraliste seul sont ensuite exposés. Ces sous-analyses ont été réalisées car la majorité des patients étudiés sont suivis par une IDE ASALEE soit 93% et 7% des patients sont suivis par un médecin généraliste seul.

#### A. Evolution de l'HbA1c pré et post-confinement

Les résultats présentés ci-dessous (Tableau 2) concernent l'ensemble des patients DT2 étudiés.

Tableau 2 : Evolution de l'hémoglobine glyquée avant et après confinement chez l'ensemble des patients DT2 étudiés

Caractéristiques	Moyenne ± écart-type	Médiane [Q1;Q3]	Etendue (min;max)	IC 95%	p
Différence d'HbA1c avant-après confinement	0,16 ± 0,64	0,1 [-0,1;0,4]	7,1 (-2,5;4,6)	[0,14-0,17]	< 0,0001
HbA1c avant confinement	7,23 ± 1,01	7,1 [6,5;7,7]	9,5 (5;14,5)	[6,7-7,7]	-
HbA1c après confinement	7,07 ± 0,94	6,9 [6,4;7,5]	8,8 (4,5;13,3)	[6,6-7,6]	-

L'HbA1c pré-confinement est en moyenne de 7,23 % (± 1,01). L'HbA1c post-confinement est en moyenne de 7,07% (± 0,94). La différence d'HbA1c pré et post-confinement est en moyenne de 0,16% (± 0,64). Nous constatons donc une diminution de l'HbA1c post-confinement.

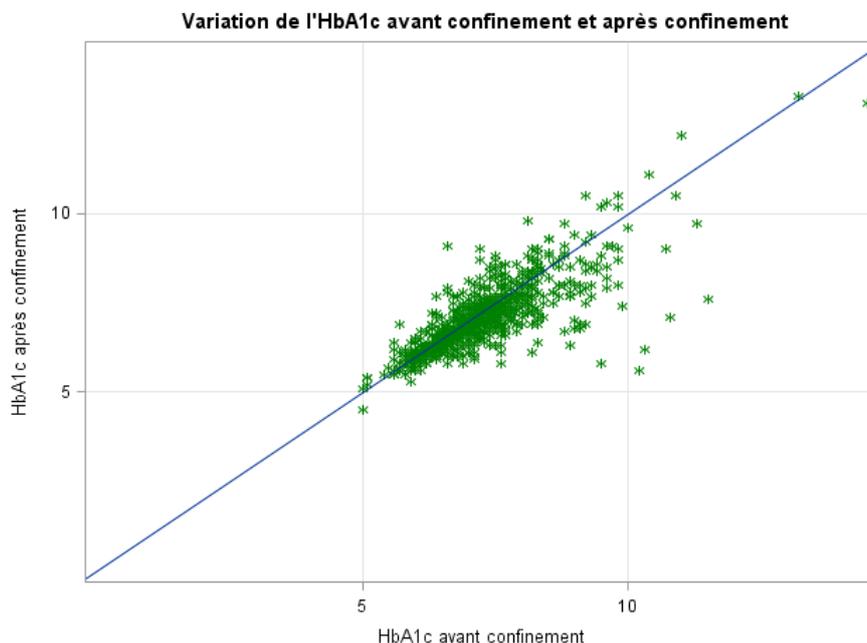
Par ailleurs, la différence d'HbA1c pré et post-confinement apparaît statistiquement significative (p < 0,0001), en faveur d'une amélioration de l'HbA1c.

La médiane d'HbA1c pré-confinement est de 7,1% (écart interquartile de 1,2), et la médiane d'HbA1c post-confinement est de 6,9% (écart interquartile de 1,1). La médiane de la différence d'HbA1c pré et post-confinement est, quant à elle, de 0,1% (écart interquartile de 0,5).

L'étendue de l'HbA1c pré-confinement est de 9,5% avec des HbA1c minimale et maximale respectivement de 5% et 14,5%. L'étendue de l'HbA1c post-confinement est de 8,8% avec des HbA1c minimale et maximale allant de 4,5% à 13,3%. L'étendue de la différence d'HbA1c pré et post-confinement est de 7,1% avec des différences minimale et maximale respectivement à -2,5% et 4,6%.

Le graphique ci-dessous (Figure 2) représente la variation d'HbA1c avant et après confinement.

Figure 2 : Variation d'HbA1c avant et après confinement  
chez l'ensemble des DT2 étudiés



Chaque point du graphique représente un patient DT2 étudié. La droite représente la stabilité, c'est-à-dire l'absence de variation d'HbA1c pré et post-confinement. On constate que les points sont plus nombreux en dessous de la droite.

Or les points situés sous cette droite ont une valeur d'HbA1c pré-confinement supérieure à celle post-confinement. Autrement-dit ces points représentent les patients pour lesquels l'HbA1c a diminué après confinement.

On retrouve une différence significative en faveur d'une amélioration de l'HbA1c après confinement ( $p < 0,0001$ ).

Les résultats suivants (Tableau 3) portent sur les HbA1c des patients DT2 suivis conjointement par une IDE ASALEE et un médecin généraliste, soit 93% des patients étudiés.

Tableau 3 : Evolution de l'hémoglobine glyquée avant et après confinement chez les patients suivis par une IDE ASALEE

Caractéristiques	Moyenne ± écart-type	Médiane [Q1;Q3]	Etendue (min;max)	IC 95%	p
Différence d'HbA1c avant-après confinement	0,15 ± 0,63	0,1 [-0,1;0,4]	7,1 (-2,5;4)	[0,14-0,17]	< 0,0001
HbA1c avant confinement	7,22 ± 0,98	7,1 [6,5;7,7]	9,5 (5;14,5)	[6,69-7,74]	-
HbA1c après confinement	7,06 ± 0,91	6,9 [6,4;7,5]	8,6 (4,5;13,1)	[6,55-7,57]	-

L'HbA1c des patients avant confinement est en moyenne de 7,22 % ( $\pm 0,98$ ). L'HbA1c après confinement est, quant à elle, en moyenne de 7,06 % ( $\pm 0,91$ ). On constate une différence d'HbA1c pré et post-confinement de 0,15 % ( $\pm 0,63$ ), et donc une amélioration de l'HbA1c. Cette différence d'HbA1c avant et après confinement apparaît significative dans notre étude avec un  $p < 0,0001$ .

La médiane d'HbA1c est de 7,1% avant le confinement et de 6,9% après le confinement.

Avant confinement, l'HbA1c varie de 5 à 14,5%. Après confinement, l'HbA1c varie de 4,5 à 13,1%. La différence d'HbA1c pré et post-confinement varie de -2,5 à 4%.

Ci-dessous (Tableau 4) figurent les résultats concernant les patients DT2 suivis par un médecin généraliste non associé à une IDE ASALEE, soit 7% des patients étudiés.

Tableau 4 : Evolution de l'hémoglobine glyquée avant et après confinement chez les patients suivis par un médecin généraliste sans IDE ASALEE

Caractéristiques	Moyenne ± écart-type	Médiane [Q1;Q3]	Etendue (min;max)	IC 95%	p
Différence d'HbA1c avant-après confinement	0,17 ± 0,8	0,1 [-0,3;0,4]	5 (-1,3;3,7)	[0,13-0,22]	0,2299
HbA1c avant confinement	7,40 ± 1,39	6,9 [6,6;7,8]	8,2 (5;13,2)	[5,4-9,4]	
HbA1c après confinement	7,22 ± 1,29	7,1 [6,4;7,7]	8,2 (5,1;13,3)	[5,3-9,2]	

La moyenne d'HbA1c pré-confinement est de 7,4% (± 1,39). La moyenne d'HbA1c post-confinement est de 7,22% (± 1,29).

La différence d'HbA1c pré et post-confinement est en moyenne de 0,17% (± 0,8).

Chez ces patients, cette différence d'HbA1c pré et post-confinement n'est pas significative (p = 0,2299).

La médiane d'HbA1c est de 6,9% avant le confinement et de 7,1% après le confinement.

L'HbA1c pré-confinement varie de 5 à 13,2%, tandis que l'HbA1c post-confinement varie de 5,1 à 13,3%.

## B. Variation de l'HbA1c pré et post-confinement en fonction du sexe

Notre étude comporte 787 patients au total, dont la répartition est précisée dans le tableau suivant (Tableau 5).

Tableau 5 : Répartition hommes-femmes au sein de l'étude

Sexe	Nombre d'individus (n)	Pourcentage (%)
Féminin	368	47
Masculin	419	53
Total	787	100

Notre étude comporte une majorité d'hommes: 53% d'hommes (n=419) versus 47% de femmes (n=368).

Dans le tableau suivant (Tableau 6) est exposée la variation d'HbA1c en fonction du sexe de l'ensemble de la population étudiée.

Tableau 6 : Variation de l'hémoglobine glyquée en fonction du sexe, de l'ensemble des patients DT2 étudiés

	Variation d'HbA1c avant-après confinement en fonction du sexe	
	Homme	Femme
Moyenne $\pm$ écart-type	0,18 $\pm$ 0,69	0,13 $\pm$ 0,59
Médiane [Q1;Q3]	0,1 [-0,1;0,4]	0,05 [-0,1;0,3]
Etendue (min; max)	6,4 (-1,8;4,6)	6,2 (-2,5;3,7)
IC 95%	[0,16-0,19]	[0,12-0,14]
p value	< 0,0001	< 0,0001
p value différence homme-femme	0,2057	

La différence d'hémoglobine glyquée pré et post-confinement chez les hommes DT2 est en moyenne de 0,18 % ( $\pm$  0,69). Cette différence apparaît significative avec un  $p < 0,0001$ .

La différence d'hémoglobine glyquée pré et post-confinement chez les femmes DT2 est en moyenne de 0,13 % ( $\pm 0,59$ ). Cette différence est également significative avec un  $p < 0,0001$ .

Cependant, la variation d'hémoglobine glyquée pré et post confinement n'est pas significative entre les hommes et les femmes DT2, la p-value n'étant pas inférieure ou égale à 0,05 ( $p = 0,2057$ ).

La différence d'HbA1c avant et après le confinement varie de -1,8 à 4,6% chez les hommes et de -2,5 à 3,7% chez les femmes.

Le groupe de patients suivis par une IDE ASALEE (734 patients) est majoritairement constitué d'hommes; 53% d'hommes versus 47% de femmes (391 hommes et 343 femmes). Ce groupe représentant 93% de la population étudiée, ces pourcentages concordent avec ceux présentés précédemment.

Les résultats concernant ces patients sont exposés dans le tableau suivant (Tableau 7).

Tableau 7 : Variation de l'hémoglobine glyquée en fonction du sexe, chez les patients bénéficiant d'un suivi par une IDE ASALEE

	Variation d'HbA1c avant-après confinement en fonction du sexe	
	Homme	Femme
Moyenne $\pm$ écart-type	0,16 $\pm$ 0,66	0,14 $\pm$ 0,59
Médiane [Q1;Q3]	0,1 [-0,1;0,4]	0,1 [-0,1;0,3]
Etendue (min; max)	6,4 (-1,8;4,6)	6,2 (-2,5;3,7)
IC 95%	[0,15-0,18]	[0,13-0,16]
p value variation	< 0,0001	< 0,0001
p value différence homme-femme	0,4740	

Dans ce groupe, la différence d'hémoglobine glyquée pré et post-confinement chez les hommes DT2 est en moyenne de 0,16 % ( $\pm 0,66$ ). Cette différence apparaît significative avec un  $p < 0,0001$ .

La différence d'hémoglobine glyquée pré et post-confinement chez les femmes DT2 est en moyenne de 0,14 % ( $\pm 0,59$ ). Cette différence est également significative avec un  $p < 0,0001$ .

Toutefois, la variation d'hémoglobine glyquée pré et post confinement n'est pas significative entre les hommes et les femmes de ce groupe ( $p = 0,4740$ ).

Parmi les patients non suivis par une IDE ASALEE (53 patients), les hommes sont également majoritaires avec les mêmes pourcentages d'hommes et de femmes que dans le groupe suivis par une IDE ASALEE; 53% d'hommes versus 47% de femmes (soit 28 hommes et 25 femmes).

Les données concernant cette population sont regroupées dans le tableau suivant (Tableau 8).

Tableau 8 : Variation de l'hémoglobine glyquée en fonction du sexe, chez les patients suivis par un médecin généraliste sans IDE ASALEE

	Variation d'HbA1c avant-après confinement en fonction du sexe	
	Homme	Femme
Moyenne $\pm$ écart-type	0,36 $\pm$ 0,99	- 0,04 $\pm$ 0,47
Médiane [Q1;Q3]	0,3 [-0,2;0,6]	0,0 [-0,4;0,1]
Etendue (min; max)	5 (-1,3;3,7)	1,9 (-0,9;1,0)
p value variation	0,057	0,590
p value différence homme-femme	0,0360	

La différence d'hémoglobine glyquée pré et post-confinement chez les hommes DT2 non suivis par une IDE ASALEE est en moyenne de 0,36 % ( $\pm 0,99$ ). Cette différence n'apparaît pas significative ( $p = 0,057$ ).

La différence d'hémoglobine glyquée pré et post-confinement chez les femmes DT2 non suivies par une IDE ASALEE est en moyenne de -0,04 % ( $\pm 0,47$ ), ce qui suggère une dégradation de l'HbA1c. Cette différence n'est cependant pas significative ( $p = 0,590$ ).

La variation d'hémoglobine glyquée pré et post confinement apparaît par ailleurs significative entre les hommes et les femmes de ce groupe ( $p = 0,0360$ ).

### C. Variation de l'HbA1c pré et post-confinement en fonction de l'âge

Le tableau suivant détaille les données des participants concernant leur âge (Tableau 9).

Tableau 9 : Age des patients DT2 et étude de la variation d'HbA1c pré et post-confinement en fonction de l'âge

Caractéristiques	Moyenne ± écart-type	Médiane [Q1;Q3]	Etendue (min;max)	IC 95%	p*
Age de l'ensemble des patients DT2 étudiés **	70 ± 11	70 [63;78]	60 (36;96)	[65-75]	0,9914
Age des patients DT2 suivis par une IDE ASALEE	71 ± 11	70 [64;78]	60 (36;96)	[65-76]	0,9209
Age des patients DT2 non suivis par une IDE ASALEE	67 ± 10	68 [60;73]	44 (44;88)	[49-85]	0,8374

\* « p value variation » obtenue après corrélation de Pearson entre l'âge et la différence d'HbA1c pré et post-confinement

\*\* 4 données manquantes pour l'âge

Les patients DT2 étudiés sont âgés en moyenne de 70 ans ( $\pm 11$ ).

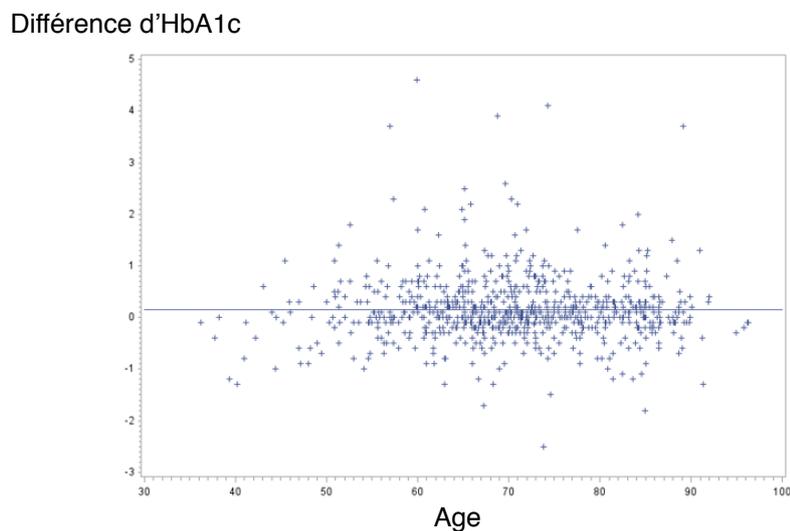
Dans le groupe suivi par une IDE ASALEE, la moyenne d'âge est de 71 ans ( $\pm 11$ ) et dans le groupe non suivi par une IDE ASALEE, elle est de 67 ans ( $\pm 10$ ).

L'âge varie de 36 à 96 ans chez l'ensemble des DT2 étudiés et chez les DT2 suivis par une IDE ASALEE. Chez les patients suivis par un médecin généraliste seul, il varie de 44 à 88 ans.

Nous n'observons pas de corrélation significative entre l'âge et la variation d'HbA1c pré et post-confinement pour l'ensemble des patients étudiés ( $p = 0,9914$ ). Nous ne retrouvons pas non plus de corrélation significative entre l'âge et la variation d'HbA1c pré et post-confinement chez les patients DT2 suivis par une IDE ASALEE ( $p = 0,9209$ ) et ceux non suivis par une IDE ASALEE ( $p = 0,8374$ ).

Le nuage de points ci-dessous (Figure 3) représente la différence d'HbA1c pré et post-confinement en fonction de l'âge de l'ensemble des patients DT2.

Figure 3 : Différence d'HbA1c pré et post confinement en fonction de l'âge des patients diabétiques de type 2



Après analyse statistique, le graphique ne montre pas de corrélation entre l'âge et la différence d'HbA1c pré et post-confinement ( $p = 0,9914$  et  $r = -0,0396$ ). Nous n'avons pas de droite de régression linéaire, témoignant d'une corrélation entre ces deux variables.

## D. Distribution de l'HbA1c par commune

Les données recueillies chez les patients non suivis par une IDE ASALEE ont concerné 3 médecins généralistes. Une étude de la distribution de l'HbA1c par commune ne paraît donc pas pertinente dans ce groupe.

Les figures ci-dessous (Figures 4 et 5 : boîtes à moustache) représentent la distribution de l'HbA1c avant et après confinement, dans les cabinets avec une IDE ASALEE, par commune.

Figure 4 : Distribution de l'HbA1c avant confinement par commune

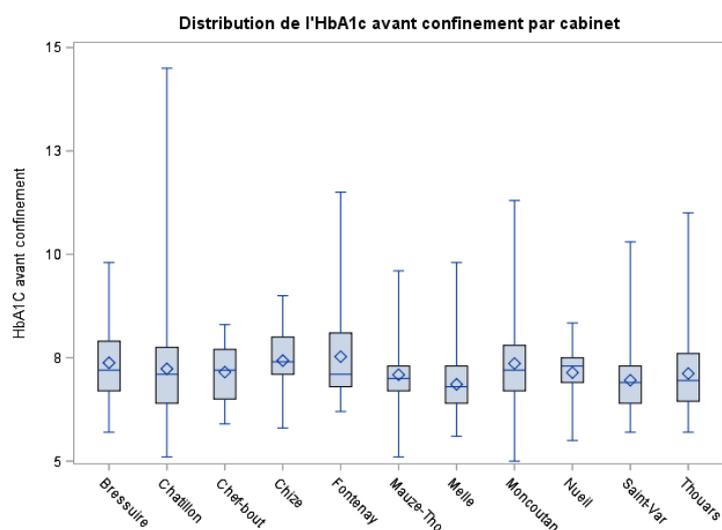
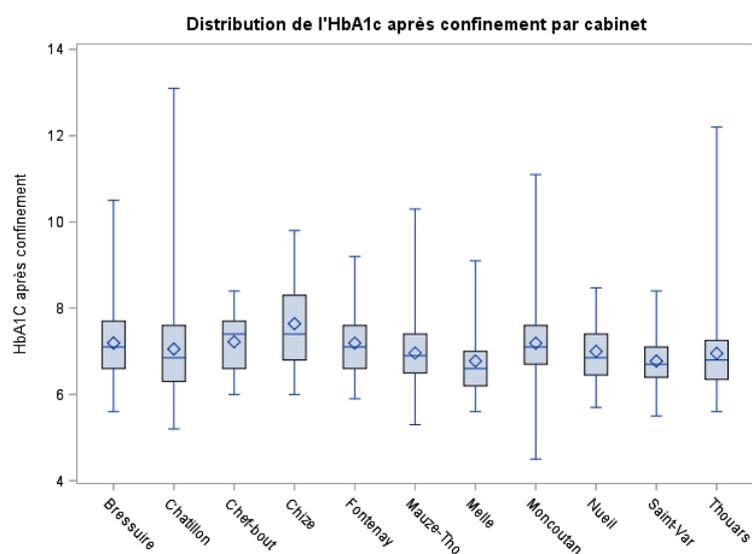


Figure 5 : Distribution de l'HbA1c après confinement par commune



Chaque boîte présente un trait correspondant à la médiane et un losange figurant la moyenne d'HbA1c. Les segments encadrant la boîte représentent l'étendue.

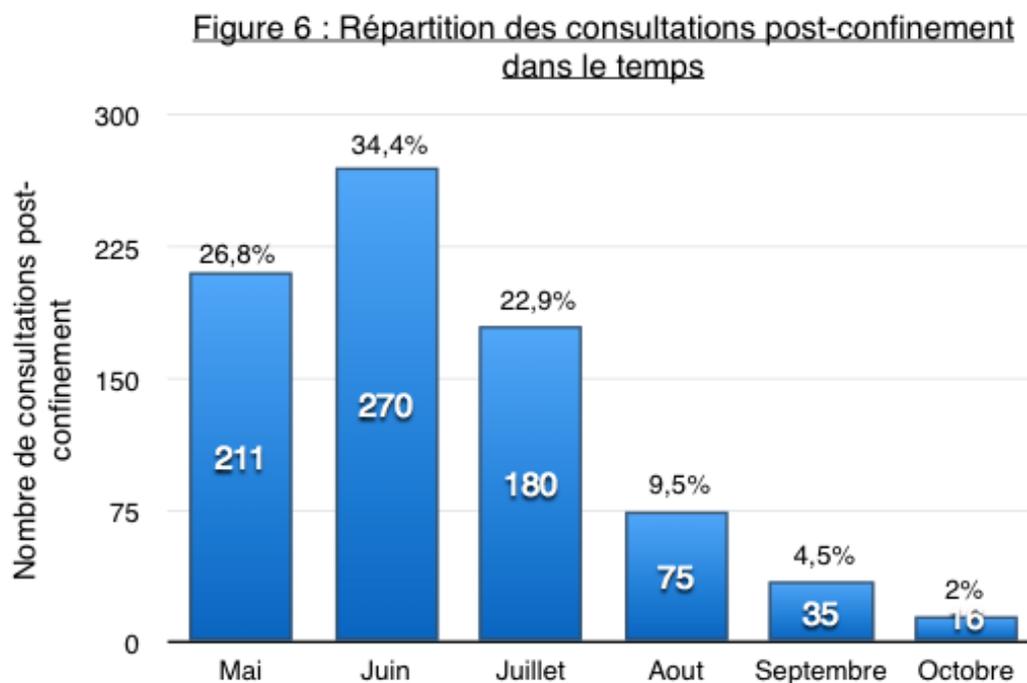
Nous constatons que la moyenne d'HbA1c a diminué après le confinement, hormis dans deux communes, à Chef-Boutonne (augmentation de 0,07%) et à Chize (augmentation de 0,21%) .

Par ailleurs, la diminution de la moyenne d'HbA1c après le confinement est la plus importante à Fontenay-le-Comte (diminution de 0,33%) et la moins importante à Melle (diminution de 0,08%).

## E. Répartition des consultations post-confinement

Les patients DT2 ayant réalisé leur HbA1c avant confinement au mois de février ou mars ont théoriquement eu un autre prélèvement d'HbA1c trois mois plus tard, soit aux mois de mai et de juin.

La répartition des consultations post-confinement dans le temps est présentée ci-dessous ( Figure 6).



Après le confinement, la majorité des patients DT2 étudiés soit 34,41%, ont consulté leur médecin généraliste et IDE ASALEE au mois de juin. Nous constatons que 26,81% des patients DT2 ont réalisé leur HbA1c au mois de mai, 22,87% au mois de juillet, 9,53% au mois d'aout, 4,45% au mois de septembre et 2,03% au mois d'octobre.

## IV. Discussion

### A. Résultats de notre étude et confrontation à la littérature

Dans notre étude, les patients DT2 étaient âgés en moyenne de 70 ans. Ils présentaient donc un risque cardiovasculaire modéré à très élevé (28). Par ailleurs, notre étude comportait majoritairement des hommes. D'après les données de l'INSERM de 2019 (33), ces résultats se rapprochent de ceux observables dans la population générale. En effet, le pic d'incidence se situerait entre 75 et 79 ans avec 20% d'hommes et 14% de femmes traités pour cette pathologie.

L'HbA1c de l'ensemble des patients DT2 étudiés s'est améliorée avec une différence pré et post-confinement significative de 0,16%, soit une diminution de l'HbA1c de 7,23 à 7,07%.

L'HbA1c des patients DT2 suivis par un médecin généraliste et une IDE ASALEE, constituant la majorité de la population étudiée, s'est améliorée de manière significative avec une différence pré et post-confinement de 0,15%.

Nous constatons une amélioration non significative de l'HbA1c des DT2 suivis par un médecin généraliste sans IDE ASALEE, avec une différence pré et post-confinement de 0,17%. Il conviendrait d'augmenter l'effectif de patients non suivis par une IDE ASALEE, afin de pallier un défaut de puissance dans l'étude de ce groupe.

Les études de la littérature ont donné des résultats très divers sur l'évolution de l'HbA1c pré et post-confinement.

Mohan *et al* ont étudié en Inde, en 2020 (2), un large échantillon de 3000 patients DT2 enregistrés dans un grand centre tertiaire du diabète (regroupant des patients DT2 de 8 états du pays). L'HbA1c s'est améliorée de manière significative après confinement, diminuant de 8,2% à 7,7%. Le poids et la tension artérielle ont significativement diminué après le confinement, tout comme la glycémie capillaire à jeun et post-prandiale, le cholestérol total et le LDL-c. Les taux de triglycérides et de HDL-c sont restés stables. Les patients n'ont majoritairement pas rapporté de changements dans leur régime alimentaire. La population de cette étude appartenait à une classe socio-économique favorisée.

Psoma *et al* (44), dans leur étude réalisée sur 380 patients DT2 suivis à l'hôpital, en Grèce, ont mis en évidence une diminution significative de l'HbA1c post-confinement (de 6,9% à 6,7%), ainsi que de l'IMC post-confinement (de 30,6 à 30,3 kg/m<sup>2</sup>). Ces diminutions après le confinement n'étaient pas en lien avec les taux de base d'HbA1c ni d'IMC. Le cholestérol total a également diminué de manière significative après le confinement. D'autres paramètres sont toutefois restés stables: tension artérielle, fréquence cardiaque, glycémie à jeun, triglycérides, HDLc, LDLc, ASAT, ALAT, GGT.

D'autre part, une étude menée sur 110 patients diabétiques dans le Sud de l'Inde par Prasanth Sankar *et al* (48) n'a pas montré de différence significative de l'HbA1c ni du poids pré et post-confinement.

L'hétérogénéité des résultats peut s'expliquer en partie par des durées de confinement différentes d'une étude à l'autre.

D'après Rastogi *et al* (45), après 3 mois de confinement en Inde, une diminution de l'HbA1c de 0,4% a été observée chez les patients présentant un diabète de type 2 ancien (évoluant en moyenne depuis 11 ans) et compliqué.

D'après Biancalana *et al* (5), après 8 semaines de confinement en Italie, l'HbA1c est restée stable chez 74% des participants DT2 et a augmenté de plus de 0,3% chez les 26% restants. Le diabète de type 2 des patients était bien contrôlé. De plus, une augmentation des TG pré-confinement était significativement corrélée à la valeur d'HbA1c post-confinement.

Les résultats de notre étude ont montré une différence d'HbA1c pré et post-confinement de 0,18% chez les hommes et 0,13% chez les femmes. Cependant cette différence d'HbA1c n'est pas significative entre les hommes et les femmes.

Dans le groupe des DT2 suivis par une IDE ASALEE, cette différence d'HbA1c entre les hommes et les femmes n'est pas significative, mais l'est dans le groupe des DT2 non suivis par une IDE ASALEE. Ceci soulève le problème des comparaisons multiples, et d'inflation du risque alpha de conclure à tort à une différence significative.

Notre étude montre une amélioration de l'HbA1c post-confinement. Nous aurions pu nous attendre à avoir une amélioration d'HbA1c post-confinement moins marquée

chez les sujets âgés. En effet, Les personnes âgées, plus vulnérables, ont plus ou moins souffert de l'isolement lors de la pandémie de COVID-19. L'éloignement des proches a souvent représenté un facteur de stress supplémentaire. Par ailleurs, de peur de contracter la maladie, elles se sont peut être moins déplacées à l'extérieur, pour se promener, faire leur courses, etc. Maîtrisant globalement moins les nouvelles technologies, elles ont peut être eu plus de difficultés à joindre leur proche, à participer à des cours sportifs ou d'autres activités en ligne. Les habitudes alimentaires des sujets âgés ont pu également être modifiées.

Cependant, notre analyse statistique ne retrouve pas de corrélation entre l'âge et la différence d'HbA1c pré et post-confinement.

Tout comme notre étude, celle de Rastogi *et al* (45) n'a pas retrouvé de corrélation significative entre le changement de l'HbA1c et l'âge des patients. De plus, Rastogi *et al* n'observent pas de corrélation entre l'HbA1c et le changement de poids, l'activité physique, ou la durée du diabète.

Les variations d'HbA1c par commune étant faibles, une interprétation de ces résultats nous semble complexe.

Les patients DT2 étudiés ont majoritairement consulté, après le confinement, aux mois de mai et de juin. Nous ne constatons donc pas de retard majeur dans la réalisation de leur HbA1c. Certains DT2 étudiés ont peut être une IDE à domicile, ce qui peut expliquer ces résultats. De plus, la majorité des DT2 étudiés sont suivis par une IDE ASALEE qui a possiblement insisté auprès des patients pour qu'ils réalisent leur HbA1c post-confinement et les a rassuré quant à leurs craintes de contracter la COVID-19 lors des déplacements au laboratoire.

## **B. Effets du confinement sur les habitudes de vie et la santé mentale**

L'amélioration de l'HbA1c retrouvée dans notre étude peut être liée à un changement des habitudes de vie des patients lors du confinement (29). En effet, les mesures de restrictions prises durant cette période ont probablement influencé l'activité physique, les habitudes alimentaires, la santé mentale et l'observance des patients. Par ailleurs, le durcissement des mesures pendant le confinement, à partir du 23 mars, a pu favoriser le changement des habitudes de vie.

### **1) Activité physique**

Faisant parti d'une population à risque, certains patients DT2 ont peut être été motivés à opérer des changements dans leurs habitudes de vie.

Au vu de l'amélioration de l'HbA1c dans notre étude, nous pouvons également supposer que les DT2 ont été davantage conseillés par les médecins généralistes et/ ou IDE ASALEE et encouragés à réaliser des activités physiques à domicile (exercices de gymnastique adaptés, vélo d'appartement, ménage, jardinage...).

Durant le confinement, la durée et l'intensité des activités physiques ont pu être modifiées, et les pratiques sportives collectives ont été proscrites. Les patients DT2 ont donc été contraints d'adapter leur activité physique.

Les DT2 ayant adhéré à une association sportive ou un club de sport ont peut être mal vécu le confinement. En effet, les cours d'activité physique avec les éducateurs sportifs ont été interrompus. Les pratiques sportives collectives sont souvent plus motivantes pour les patients. Les associations sportives permettent aussi aux patients de sortir de l'isolement, de rencontrer et d'échanger avec des personnes présentant la même pathologie.

Le sport en ligne a permis d'assurer la poursuite d'une activité physique seul ou en groupe: programmes sportifs en ligne ou sur applications.

Les conditions de vie au domicile ont pu impacter la pratique sportive de certains patients notamment ceux vivant en groupe, en appartement avec manque de place, en l'absence de jardin à proximité. La fermeture des stades et des jardins publics a pu avoir des effets négatifs sur la pratique sportive des patients.

Les études évoquant l'activité physique des patients DT2 en période de confinement retrouvent les résultats suivants.

D'après Mohan *et al* (2), l'activité physique des patients a diminué dans 23,9% des cas et a augmenté dans 13,5% des cas. Les patients ayant moins fait d'activité physique ont évoqué plusieurs raisons: difficultés à se déplacer librement dehors, difficultés d'accès aux équipements sportifs, manque de place pour la pratique sportive à domicile, et d'autres facteurs (peur de se déplacer, manque de temps, manque d'intérêt, douleurs physiques diverses, jeûne du Ramadan). Parmi les patients qui ont fait plus de sport, on retrouve un choix préférentiel d'activités physiques; la marche, des exercices au sol, l'utilisation d'équipements sportifs, le yoga, des exercices vidéos en ligne.

Amertha Ghosh *et al* (17) ont observé que les exercices physiques duraient moins longtemps dans 42% des cas, avec un gain de poids post-confinement chez 19% des patients.

Enfin, Prasanth Sankar *et al* (48) n'ont pas retrouvé de modifications de l'activité physique chez plus de 80% des DT2. La majorité des patients de l'étude occupaient leur temps à regarder la télévision durant le confinement et passaient du temps avec leur famille. Les patients qui étaient stressés et dormaient moins avaient de mauvaises habitudes alimentaires.

## **2) Habitudes alimentaires**

Au vu de nos résultats, il est possible que les patients DT2 de notre étude aient amélioré leurs habitudes alimentaires, et mieux respecté les recommandations diététiques. Les patients en télétravail, au chômage partiel ou total, ont pu davantage cuisiner à domicile les repas du midi. Ils ont été potentiellement plus vigilants sur les modes de cuisson, les portions et le choix des aliments.

Or, au vu du contexte, certains paramètres auraient pu fragiliser le suivi des règles diététiques durant le confinement.

Tout d'abord, les patients ont fait face à des difficultés d'accès à certains commerces alimentaires de proximité.

De plus, avec la fermeture des restaurants, des bars, des cafés, les livraisons à domicile se sont développées. Les patients à risque et notamment DT2, ont possiblement adopté ce mode de fonctionnement.

Enfin, la pandémie de COVID-19 a été génératrice d'angoisses et d'autant plus chez les patients à risque. Cette angoisse a pu entraîner une modification des habitudes alimentaires, avec notamment une augmentation du grignotage, de la consommation d'acides gras saturés, de glucides simples (sodas, pâtisseries, confiseries...), et d'aliments salés.

Les résultats de la littérature concernant les habitudes alimentaires des DT2 durant le confinement sont hétérogènes.

Prasanth Sankar *et al* (48) n'ont pas montré de modifications du régime alimentaire chez plus de 80% des participants. En revanche, parmi ceux ayant modifié leur régime alimentaire, il a été constaté une augmentation de la consommation de légumes, de fruits, et une diminution du grignotage.

D'après Amertha Ghosh *et al* (17), 21% des patients ont rapporté une augmentation de la consommation de glucides et 23%, une augmentation du grignotage. D'autre part, 27% des patients ont rapporté une augmentation de la consommation de fruits.

Enfin, il paraît intéressant d'évoquer l'étude de Rolland *et al* (46) sur les changements de mode de vie durant le confinement dans la population générale en France. Un questionnaire a été mis en ligne et complété par 11 391 participants, du 8e au 13e jour de confinement. Les participants ayant rapporté une augmentation de la consommation d'aliments salés et caloriques étaient majoritairement des femmes, âgées de moins de 29 ans, ayant un partenaire, confinées seules dans un petit espace, et avec un traitement psychiatrique ancien ou récent.

### 3) Santé mentale

Le stress, durant le confinement, a pu avoir un impact sur l'équilibre du diabète, et potentiellement sur l'HbA1c. Les patients confinés, qui plus est à risque, ont été souvent isolés. Le manque de relations sociales avec la famille, les amis, les collègues, a pu être source d'anxiété. D'après Amertha Ghosh *et al* (17), la majorité des DT2 ont présenté une augmentation du stress.

Les conditions de travail durant le confinement ont été modifiées (télétravail, chômage partiel/total...). Notre étude a pu contenir une majorité de patients ne travaillant pas durant le confinement. Les patients ont peut être moins subi le stress du travail, ce qui pourrait influencer sur l'HbA1c.

D'autre part, le confinement a pu entraîner la décompensation de troubles psychiques, et notamment la résurgence de traumatismes anciens (décès de proches, agressions...) possiblement associés à des signes de stress post-traumatique, troubles schizophréniques, thymiques ou autres (29).

L'isolement et la sédentarité renforcée ont possiblement participé à l'apparition de troubles anxio-dépressifs. La crainte de contracter la maladie a pu se manifester par des troubles somatoformes, parfois difficiles à prendre en charge.

Le stress a également pu contribuer à l'apparition ou l'aggravation de troubles du sommeil et de troubles alimentaires.

Le confinement a entraîné une baisse des salaires en France, ce qui a pu avoir des effets sur la santé mentale des patients. Certaines catégories sociales défavorisées ont été davantage affectées par le confinement (logement surpeuplé, fracture numérique, etc). Des déviances et notamment des violences domestiques ont pu émerger et avoir une incidence sur différents aspects de la vie des patients avec des retentissements psychiques non négligeables.

#### **4) Comportements addictifs**

Les patients DT2 sont encouragés à limiter leur consommation d'alcool, favorisant la production de triglycérides. L'arrêt de la consommation de tabac est également recommandé, le tabac abaissant le taux de HDL-c et favorisant le dépôt de LDL-c sur la paroi artérielle.

L'étude de Rolland *et al* (46) a montré une augmentation des comportements addictifs, essentiellement sur la consommation de tabac, d'alcool, d'aliments salés et caloriques, de cannabis, et sur l'utilisation d'écrans durant le confinement. Cette étude a trouvé une réduction des scores de bien-être et une augmentation des scores de stress.

A contrario, Mohan *et al* (2) ont mis en évidence une diminution de la consommation de tabac et d'alcool, les patients étant confrontés à des difficultés d'accès à ces produits durant le confinement.

#### **C. Accès aux soins et observance durant le confinement**

L'accès aux diverses thérapeutiques des patients DT2 n'a pas représenté une problématique majeure, lors du confinement, dans les Deux-Sèvres.

En général, les patients ont pu réceptionner leurs anti-diabétiques non insuliniques et/ou insuline chez leur pharmacien. Certains pharmaciens ont également livré les traitements chez les patients diabétiques les plus âgés.

D'après Amertha Ghosh *et al* (17), dans le Nord de l'Inde, 91% des patients ont pu avoir accès à leur traitement anti-diabétique. Il y a eu, en général, une continuité dans le réapprovisionnement des thérapeutiques anti-diabétiques et le déplacement des patients en pharmacie.

Notre étude se base sur un aspect du suivi des DT2, l'HbA1c. Or, pendant le confinement, certains examens de suivi des patients DT2, comme le fond d'oeil, l'ECG, le test au monofilament, l'examen dentaire, ont souvent été ajournés. Ce report s'est produit de par la priorisation des urgences, et pour des raisons logistiques indépendantes de la volonté du patient (manque de temps pour désinfecter le matériel entre chaque patient, manque de matériels de protection, etc).

Ceci a pu engendrer un retard de prise en charge d'éventuelles complications du diabète.

D'autre part, l'observance des patients DT2 lors du confinement a pu être modifiée. Durant cette période anxiogène, les DT2 étudiés ont peut être davantage suivi leur traitement et réalisé leur HbA1c post-confinement.

Des études, présentées ci-dessous, ont analysé l'observance des autosurveillances glycémiques des patients DT2 durant le confinement.

L'autosurveillance glycémique pour le suivi du diabète de type 2 n'est pas recommandée de manière systématique. Elle est conseillée dans les situations suivantes (23): sujet diabétique insulinotraité ou pour lequel une insulinothérapie est envisagée à court ou moyen terme, sujet diabétique pour lequel des hypoglycémies sont soupçonnées et bénéficiant d'un traitement par insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides, seuls ou associés à d'autres traitements antidiabétiques), et sujet diabétique chez qui l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, notamment en raison d'une maladie ou d'un traitement intercurrent.

D'après Mohan *et al* (2), l'autocontrôle glycémique a augmenté significativement de 15,5% à 51,3% durant le confinement. D'autre part, le rythme de surveillance glycémique a également été majoré chez les patients qui effectuaient un contrôle une fois par semaine.

A contrario, l'étude d'Amertha Ghosh *et al* (17) a montré un changement de comportement dans la surveillance glycémique des DT2, durant le confinement, chez 23% des patients avec une diminution des autocontrôles glycémiques.

Nachimuthu *et al* (42) ont observé que seulement 28% des diabétiques vérifiaient leur glycémie régulièrement durant le confinement. Soixante-cinq pour cent des patients sous insuline associée à un antidiabétique oral ne contrôlaient pas régulièrement leur glycémie.

Les prescriptions (renouvellements d'ordonnance, prélèvements sanguins et notamment d'HbA1c, et autres) ont le plus souvent été effectuées à distance, puis envoyées directement à la pharmacie ou au patient. La transmission de ces prescriptions aux laboratoires et aux pharmacies a pu avoir une incidence sur l'observance des patients.

Certains d'entre eux ont pu se sentir moins impliqués, moins acteurs de leur santé, lorsque l'ordonnance leur parvenait par voie électronique et non délivrée en main propre par leur médecin traitant lors d'une consultation.

D'autres patients moins observants ont peut être été rappelés par les laboratoires pour effectuer leur bilan biologique de contrôle.

## **D. Forces de l'étude**

### **1) Un contexte inédit**

Au vu de la récurrence de la pandémie, peu d'études dans la littérature ont encore été menées à ce sujet, notamment en France.

De plus, la plupart des études explorant les effets du confinement sur l'HbA1c des DT2 ont été réalisées en milieu hospitalier. Notre étude, effectuée en médecine générale, offre ainsi une vision complémentaire sur le sujet.

### **2) Taille et représentativité de l'effectif**

La taille de notre effectif est relativement conséquente: 787 patients DT2 suivis dans 15 cabinets de médecine générale. Ceci contribue à augmenter la puissance de notre étude.

Ont été inclus, les DT2 présentant un diabète compliqué ou non, équilibré ou non, sans limites d'âge, ni restrictions dans le traitement suivi. La population source se veut la plus représentative des patients DT2 consultant en médecine générale, ce qui peut renforcer la validité externe de l'étude. Toutefois, cela peut conduire également à une perte d'homogénéité de la population étudiée et à une baisse de la validité interne de notre étude.

### **3) L'HbA1c : une mesure objective**

Notre étude se base sur un indicateur quantitatif, l'HbA1c. Sa mesure est validée et standardisée. L'HbA1c est facilement réalisable et accessible aux patients. Elle peut être effectuée à n'importe quel moment de la journée.

Bien qu'il existe plusieurs facteurs influençant la variation de l'HbA1c, comme nous allons l'aborder par la suite, elle reste un indicateur fiable.

### **4) Vers une démarche clinique**

L'HbA1c est un critère de jugement intermédiaire, permettant d'apprécier l'équilibre du diabète de type 2. Elle est indirectement liée au risque de survenue de complications notamment microangiopathiques.

L'étude de l'incidence des complications micro et macroangiopathiques post-confinement des DT2 serait intéressante à confronter à la variation de l'hémoglobine glyquée.

## **E. Biais et limites de l'étude**

### **1) Facteurs influençant l'interprétation de l'HbA1c**

Tout d'abord, l'interprétation de l'HbA1c peut être modifiée par plusieurs facteurs (12) (52). Toute modification affectant les hématies (que ce soit sur leur durée de vie, leur processus de glycation, leur perméabilité membranaire, etc) peut perturber le dosage de l'HbA1c et son interprétation.

#### **a) Facteurs de sous-estimation**

Chez certains patients, l'HbA1c a pu être sous-estimée. Une anémie aiguë, une hémolyse (et les médicaments pouvant entraîner une hémolyse tels que l'interféron, les antirétroviraux, la dapsonne, la ribavirine, etc), une transfusion sanguine récente, une hémodialyse, un traitement par érythropoïétine (EPO), fer ou vitamine B12, conduisent à sous-estimer la valeur de l'HbA1c.

Les hypoglycémies répétées peuvent diminuer l'HbA1c chez les patients alternant hypoglycémies et hyperglycémies. Une hépatopathie chronique, une splénomégalie peuvent abaisser le taux d'HbA1c. La présence d'une HbS (notamment dans la drépanocytose) ou d'une HbC, la consommation d'une forte dose de vitamine C ou E, la grossesse peuvent entraîner une sous-estimation du taux d'HbA1c.

### **b) Facteurs de surestimation**

Certaines situations surestiment le taux d'HbA1c. En cas d'insuffisance rénale chronique (sur néphropathie diabétique par exemple), des dérivés carbamylés de l'hémoglobine issus de l'urée ont un pHi très proche de celui de l'HbA1c pouvant conduire à une surestimation de l'HbA1c, notamment avec certaines techniques séparatives. La durée de vie des hématies est allongée dans certains cas majorant ainsi la valeur de l'HbA1c; déficit en fer, en vitamine B12 (en relation ou non avec un traitement par metformine), en folates, et splénectomie.

La présence d'hémoglobine foetale HbF, comme c'est le cas dans les thalassémies, conduit à une augmentation du taux d'HbA1c. L'hyperbilirubinémie peut également perturber le dosage de l'HbA1c.

L'abus d'alcool, d'opiacés, ou d'aspirine peuvent majorer la valeur d'HbA1c.

L'HbA1c peut être surestimée chez certaines ethnies, notamment africaines et afro-américaines. Notons que la variabilité interindividuelle du processus de glycation peut également expliquer l'hétérogénéité des valeurs d'HbA1c.

Certaines situations peuvent engendrer une surestimation ou sous-estimation de l'HbA1c, telles que les hémoglobinopathies.

### **c) Limitation des erreurs d'interprétation**

Pour éviter les erreurs d'interprétation de l'HbA1c et de prise en charge des patients, plusieurs solutions s'offrent aux praticiens. L'autosurveillance glycémique est un bon moyen de repérer les interprétations erronées. Le holter glycémique peut être un moyen, mais est difficilement accessible en routine pour dépister ces erreurs d'interprétation.

Le dosage des fructosamines donne un aperçu de la moyenne glycémique des 14-21 jours précédents mais ne peut être utilisé en routine. Son dosage peut également être sous-estimé ou surestimé.

## **2) Dosage de l'HbA1c**

Les HbA1c étudiées ont été réalisées dans différents laboratoires des Deux-Sèvres. La méthode de dosage validée par le NGSP est la HPLC (se référer au paragraphe I-C-3). Toutefois, les méthodes de dosage peuvent varier d'un laboratoire à un autre.

Même si les patients DT2 réalisent communément leur HbA1c dans le même laboratoire, nous ne pouvons pas non plus exclure que parmi les DT2 étudiés, certains aient réalisé leur HbA1c pré et post-confinement dans deux laboratoires distincts, utilisant des méthodes de dosage différentes.

## **3) Patients sur ou sous-représentés dans l'étude**

Nous constatons dans notre étude que la majorité des DT2 bénéficiait d'un suivi conjoint par une IDE ASALEE et un médecin généraliste. En période de confinement, les IDE ASALEE ont souvent rappelé les patients DT2 pour s'assurer de la réalisation des examens complémentaires, et notamment de l'HbA1c, pendant et après le confinement. Ces rappels se déroulaient lors des téléconsultations de suivi ou lors des appels des patients suspectés d'être atteints de COVID-19.

Les IDE ASALEE ont une approche du patient complémentaire de celle du médecin généraliste. Elles consacrent plus de temps, lors des téléconsultations, à l'éducation thérapeutique. De part une approche globale du patient et une écoute active, un bilan éducatif partagé est élaboré et permet une prise de décision médicale partagée. Ceci favorise l'alliance thérapeutique. Les IDE ASALEE prodiguent des conseils hygiéno-diététiques en évaluant les représentations et possibilités du patient. Elles encouragent le patient à mieux s'approprier sa pathologie, à devenir acteur de sa santé et favorisent son autonomie. L'observance du patient peut être ainsi renforcée. Les IDE ASALEE planifient avec le patient les actions pour faire face au problème, puis évaluent le changement.

Le patient n'adopte pas forcément la même attitude devant chaque professionnel de santé. Il ose parfois davantage poser des questions aux IDE ASALEE, clarifier certains points.

D'autre part, les patients bénéficiant d'une IDE à domicile sont peut être sur-représentés dans l'étude. En effet, certains patients DT2 n'ont pas réalisé leur HbA1c de peur de contracter la COVID-19 au laboratoire.

Les patients DT2 non suivis par une IDE ASALEE sont sous-représentés dans notre étude, par manque de données. Il conviendrait d'augmenter l'échantillon des patients non suivis par une IDE ASALEE si l'on recherche une différence dans l'évolution de l'HbA1c pré et post-confinement par rapport aux patients suivis par une IDE ASALEE.

Par ailleurs, les catégories socio-économiques les plus défavorisées, ayant moins facilement accès aux nouvelles technologies, ont pu rencontrer des difficultés pour consulter un professionnel de santé et sont peut-être sous-représentées dans l'étude. Ceci a pu engendrer une rupture de suivi médical dans ces populations.

#### **4) Traitements antidiabétiques et objectifs d'HbA1c**

Selon les recommandations de la HAS (24), l'ajustement des thérapeutiques anti-diabétiques dépend de l'écart (inférieur ou supérieur à 1%) à la valeur cible d'HbA1c. Or, notre étude ne prend pas en compte les objectifs d'HbA1c des patients. Elle se concentre sur l'évolution de l'HbA1c pré et post-confinement. Il aurait pu être intéressant de constater pour quelles fourchettes d'HbA1c, la diminution d'HbA1c était la plus importante.

Le traitement des patients DT2 étudiés a pu être modifié ou ajusté durant le confinement, ce qui a potentiellement contribué à l'amélioration des valeurs d'HbA1c. Selon Hartemann *et al* (22), la metformine peut conduire en moyenne à une baisse d'HbA1c de 1 à 1,5%, les IDPP-4 de 0,5 à 1,2%, les sulfamides hypoglycémisants et les glinides de 1 à 1,5%, les inhibiteurs des alpha-glucosidases de 0,5 à 0,8%, et les analogues du GLP-1 de 0,8 à 1,5%.

## **5) Période de confinement courte**

Le confinement s'est déroulé sur une période relativement courte, du 17 mars au 11 mai, soit moins de 2 mois (55 jours au total). Or, l'HbA1c est le reflet de la moyenne glycémique sur les 3 derniers mois, avec 50% de sa valeur représentée par les glycémies des 30 jours précédents. Le confinement ayant pris fin le 11 mai, il a potentiellement pu avoir un impact sur plus de 50% de la valeur des HbA1c réalisées à la mi-mai.

Les HbA1c des mois de mai et de juin seraient les plus impactées par le confinement. La majorité des HbA1c post-confinement de l'étude ont été réalisées au mois de mai et de juin. Les HbA1c du mois de juillet ne seraient que très peu impactées par le confinement. Celles réalisées après le 11 août et aux mois de septembre et octobre ne reflètent pas les glycémies du confinement. Nous n'avons toutefois pas exclu ces valeurs d'HbA1c de l'étude, car elles permettent d'avoir une vision sur les potentiels retards de réalisation d'HbA1c et d'éventuels effets prolongés du confinement.

## **6) Critères d'inclusion larges**

Notre étude présente des critères d'inclusion larges. Des patients DT2 atteints de COVID-19 ont possiblement été inclus dans l'étude. D'après une étude de Jin-Kui Yang *et al*, de 2009 (53), menée à Beijing, le SARS-CoV pourrait induire, via sa reconnaissance du récepteur à ACE2, une destruction des cellules pancréatiques, conduisant à une déficience en insuline voire à un diabète aigu insulino-dépendant. Si ce phénomène est extrapolable au SARS-CoV-2, ceci pourrait potentiellement influencer la moyenne glycémique, et les valeurs d'HbA1c. Les grandes quantités d'insuline requises chez les patients DT2 présentant des formes sévères de COVID-19, corroboreraient cette hypothèse (7).

Plus généralement, un évènement intercurrent peut possiblement déséquilibrer un diabète et influencer l'HbA1c (virose, troubles hydroélectrolytiques, etc). Certains évènements peuvent conduire à des hospitalisations. Or, notre étude n'a pas exclu les patients ayant été hospitalisés au cours du confinement, ce qui peut influencer les valeurs d'HbA1c.

Notre étude a pu inclure des patientes DT2 enceintes (l'âge minimum des patients étudiés étant de 36 ans), ce qui a pu influencer certaines valeurs d'HbA1c. L'HbA1c de ces patientes DT2 est davantage surveillée. Elle est contrôlée tous les mois et doit être au plus proche de la normale sans hypoglycémie (< 6,5% voire 6%) (22). Toutefois, la moyenne d'âge des patients étudiés étant de 70 ans, la répercussion d'éventuelles grossesses sur les valeurs d'HbA1c paraît minime.

## **7) D'autres variables à explorer**

Nous n'avons malheureusement pas pu étudier la variation de poids pré et post-confinement par manque de données. Le suivi de la courbe de poids aurait pu constituer un critère de jugement secondaire intéressant à confronter à la variation d'HbA1c.

L'étude de Karatas *et al* (37) montre un gain de poids chez les patients DT2 après confinement. De plus, une augmentation de l'HbA1c a été constatée associée à une augmentation des TG, indépendamment de la prise de poids. La moitié des patients étudiés étaient sous insuline et anti-diabétiques oraux.

## **8) Les limites de la téléconsultation**

La communication téléphonique chez les personnes âgées et/ou malentendants peut s'avérer compliquée, et ce d'autant plus sans connexion vidéo.

L'utilisation des nouvelles générations de téléphonie mobile est souvent mal, voire non maîtrisée par les patients les plus âgés. Une mauvaise utilisation ou la survenue de difficultés techniques (problème de connexion téléphonique, de connexion Internet, qualité de la vidéo, etc) peuvent entraver le déroulement de la téléconsultation ou même dissuader les patients d'y participer.

Par ailleurs, le contact humain «physique» entre patient et professionnel de santé n'existe pas lors des téléconsultations. L'absence de geste clinique, comme par exemple la prise de tension artérielle, a pu inquiéter certains patients. Le langage non verbal ne peut être pris en compte lors d'une conversation téléphonique, ce qui complique la relation entre le patient et le professionnel de santé.

Certains patients ont pu se sentir moins à l'aise au téléphone ou en vidéo, et n'ont peut être pas osé aborder certains sujets qu'ils auraient évoqués en présentiel. Ainsi, lors de certaines téléconsultations, l'entretien est resté axé sur le suivi de la pathologie chronique; réalisation de l'HbA1c, du fond d'oeil, etc. Les patients ont pu se sentir moins en confiance et moins exprimer d'éventuelles difficultés psychosociales, pouvant elles-mêmes influencer les valeurs d'HbA1c.

L'absence d'un tiers, habituellement présent lors des consultations, a pu être mal vécue par les patients. Le tiers peut aider au déroulement de l'entretien, à la compréhension des ordonnances et facilite l'intégration du patient dans le parcours de soins. Or, durant le confinement, les patients ont souvent été séparés du tiers, et seuls face au praticien pendant la téléconsultation.

D'après Mohan *et al* (2), l'acceptation de la télémédecine apparaît sous optimale. Sur 2510 patients, 15,2% ont essayé de consulter un professionnel de santé, parmi lesquels seulement 30,6% ont utilisé la télémédecine. La majorité des patients ayant eu recours à la télémédecine ont rapporté avoir apprécié cette expérience et souhaiterait poursuivre cette utilisation. D'autre part, 11,4% des patients ont utilisé un support en ligne (sur youtube, facebook, whatsapp, google search...), notamment vidéo, pour gérer leur diabète.

## **F. Vers de nouvelles perspectives**

Le sujet étant encore peu traité dans la littérature, il conviendrait de réaliser d'autres études à plus grande échelle, explorant l'impact du confinement sur l'évolution de l'HbA1c.

Des études explorant les effets du confinement sur les habitudes de vie des patients DT2 aideraient à mieux comprendre les variations d'HbA1c pré et post-confinement.

Afin d'assurer une continuité de suivi et de prise en charge des DT2 lors du confinement, certaines dispositions tendent à se développer: programme sportif en ligne adapté, ou matériel médical connecté par exemple.

Les résultats de notre étude pourraient être confrontés à l'incidence des complications post-confinement notamment microangiopathiques.

D'autre part, il paraît intéressant d'étudier les effets du confinement sur les autres versants du suivi des patients DT2 (réalisation du fond d'oeil, de l'ECG...). L'étude d'éventuels retards de prise en charge de complications macro et/ou micro-angiopathiques pourrait nous éclairer sur notre approche du diabète de type 2, en période de confinement.

Notre étude peut conduire à un questionnement plus global concernant l'impact du confinement sur le suivi d'autres pathologies chroniques et notamment cardiovasculaires.

## V. Conclusion

Durant le confinement, notre système de santé s'est adapté pour limiter la propagation du SARS-CoV-2. Les pratiques en médecine générale ont été bouleversées. Le suivi des patients atteints de pathologies chroniques et notamment de diabète de type 2, a été assuré différemment.

Notre étude offre un aperçu du potentiel impact du confinement sur le suivi des patients DT2, au travers de l'évolution de leur HbA1c. Elle montre une amélioration significative de l'HbA1c post-confinement chez les patients DT2 dans le département des Deux-Sèvres. Cette diminution de l'HbA1c post-confinement est notamment significative chez les patients suivis conjointement par une IDE ASALEE et un médecin généraliste.

Notre étude amène à une réflexion sur l'approche complémentaire des professionnels de santé, médecins généralistes et IDE ASALEE, et notamment de l'éducation thérapeutique des patients DT2 durant le confinement.

Pour assurer au mieux le suivi des patients DT2, et plus généralement atteints de pathologies chroniques, dans un contexte de pandémie, nous sommes amenés à développer nos approches respectives.

Par une meilleure compréhension et intégration des dimensions psycho-sociales et environnementales d'une pandémie, nous pourrions améliorer notre interprétation des paramètres biologiques des patients atteints de pathologies chroniques.

Dans des situations impactant la vie en société, nous pourrions nous appuyer sur notre expérience face à la pandémie de COVID-19 et envisager un suivi différent des patients atteints de pathologies chroniques, afin d'optimiser leur maintien dans un système de soins cohérent et adapté.

## VI. Bibliographie

1. Alifano M, Alifano P, Forgez P, Iannelli A. Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic. *Biochimie*. 2020;174:30-3.
2. Anjana RM, Pradeepa R, Deepa M, Jebarani S, Venkatesan U, Parvathi SJ, et al. Acceptability and Utilization of Newer Technologies and Effects on Glycemic Control in Type 2 Diabetes: Lessons Learned from Lockdown. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2020;22(7):527-34.
3. Assurance Maladie. La téléconsultation [en ligne]. 2020. Disponible sur: <<https://www.ameli.fr/gironde/medecin/exercice-liberal/telemedecine/teleconsultation/teleconsultation>>.
4. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews*. 2020;16(5):442-9.
5. Biancalana E, Parolini F, Mengozzi A, Solini A. Short-term impact of COVID-19 lockdown on metabolic control of patients with well-controlled type 2 diabetes: a single-centre observational study. *Acta Diabetologica* [en ligne]. 2020. Disponible sur: <<http://link.springer.com/10.1007/s00592-020-01637-y>>.
6. Boniol M, Dragomir M, Autier P, Boyle P. Physical activity and change in fasting glucose and HbA1c: a quantitative meta-analysis of randomized trials. *Acta Diabetologica*. 2017;54(11):983-91.
7. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(6):546-50.
8. Calcagnile M, Forgez P, Iannelli A, Bucci C, Alifano M, Alifano P. ACE2 polymorphisms and individual susceptibility to SARS-CoV-2 infection: insights from an in silico study [en ligne]. *Microbiology*. 2020. Disponible sur: <<http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.04.23.057042>>.
9. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;m1091.
10. Collège de la Médecine Générale. S'organiser au cabinet [en ligne]. 2020. Disponible sur: Coronaclis <<https://lecmg.fr/coronaclis-2-sorganiser-au-cabinet/>>.

11. Cradock KA, ÓLaighin G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KAM. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2017;14(1):18.
12. Darmon P. A la hausse ou à la baisse, HbA1c: attention aux pièges. *Le Quotidien du Médecin*, n°9318. 2014.
13. Ferguson N, Laydon D, Nedjati Gilani G, Imai N, Ainslie K, Baguelin M, et al. Report 9: Impact of non-pharmaceutical interventions (NPIs) to reduce COVID19 mortality and healthcare demand. Imperial College London. 2020.
14. Fischer-Ghanassia P, Ghanassia É, Bringer J. *Endocrinologie, nutrition. Vernazobres-Grego*. 2014. (KB).
15. Flaxman S, Mishra S, Gandy A, Unwin H, Coupland H, Mellan T, et al. Report 13: Estimating the number of infections and the impact of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in 11 European countries. Imperial College London. 2020.
16. Ghosal S, Sinha B, Majumder M, Misra A. Estimation of effects of nationwide lockdown for containing coronavirus infection on worsening of glycosylated haemoglobin and increase in diabetes-related complications: A simulation model using multivariate regression analysis. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):319-23.
17. Ghosh A, Arora B, Gupta R, Anoop S, Misra A. Effects of nationwide lockdown during COVID-19 epidemic on lifestyle and other medical issues of patients with type 2 diabetes in north India. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2020;14(5):917-20.
18. Gillery P. A history of HbA1c through Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* [en ligne]. 2013;51(1). Disponible sur: <<https://www.degruyter.com/view/j/cclm.2013.51.issue-1/cclm-2012-0548/cclm-2012-0548.xml>>.
19. Guillausseau P-J, Laloi-Michelin M. Physiopathologie du diabète de type 2. *La Revue de Médecine Interne*. 2003;24(11):730-7.
20. 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/Metabolism Research and Reviews*. 2020;e3319.

21. Hansel B, Giral P, Gambotti L, Lafourcade A, Peres G, Filipecki C, et al. A Fully Automated Web-Based Program Improves Lifestyle Habits and HbA1c in Patients With Type 2 Diabetes and Abdominal Obesity: Randomized Trial of Patient E-Coaching Nutritional Support (The ANODE Study). *Journal of Medical Internet Research*. 2017;19(11):e360.
22. Hartemann-Heurtier A, Grimaldi A, Amouyal C, Andreelli F, Benoît C, Bourron O, et al. *Guide pratique du diabète*. Elsevier Masson. 2019. (Médiguides, 6e édition).
23. Haute Autorité de Santé. Bon usage des technologies de santé- L'autosurveillance glycémique dans le diabète de type 2: une utilisation très ciblée [en ligne]. 2011. Disponible sur: <[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance\\_glycemique\\_diabete\\_type\\_2\\_fiche\\_de\\_bon\\_usage.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-04/autosurveillance_glycemique_diabete_type_2_fiche_de_bon_usage.pdf)>.
24. Haute autorité de Santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2 [en ligne]. 2013. Disponible sur: <[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2)>.
25. Haute Autorité de Santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé, Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [en ligne]. 2014. Disponible sur: <[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel\\_pratiques\\_diabete.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf)>.
26. Haute Autorité de Santé. Guide parcours de soins: diabète de type 2 de l'adulte [en ligne]. 2014. Disponible sur: <[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide\\_pds\\_diabete\\_t\\_3\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/guide_pds_diabete_t_3_web.pdf)>.
27. Haute Autorité de Santé. Synthèse, Guide Parcours de Soins Diabète de type 2 de l'adulte [en ligne]. 2014. Disponible sur: <[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/synthese\\_guide\\_pds\\_diabete\\_t\\_2\\_web.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-04/synthese_guide_pds_diabete_t_2_web.pdf)>.
28. Haute Autorité de Santé. Évaluation du risque cardio-vasculaire [en ligne]. 2017. Disponible sur: <[https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017\\_has\\_risque\\_cardiovasculaire\\_fiche\\_memo.pdf](https://www.portailvasculaire.fr/sites/default/files/docs/2017_has_risque_cardiovasculaire_fiche_memo.pdf)>.
29. Haute Autorité de Santé. Outil d'aide à l'évaluation des conséquences du confinement et des bénéfices et risques liés aux déplacements hors du domicile [en ligne]. 2020. Disponible sur: <[https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/covid-19\\_outil\\_deplacement\\_v3.pdf](https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-06/covid-19_outil_deplacement_v3.pdf)>.

30. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 – Mesures de prévention de la transmission du SARS-CoV-2 pour la prise en charge des patients en milieu de soins [en ligne]. 2020. Disponible sur: <[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/20spa198\\_covid19\\_mesures\\_prevention\\_transmission\\_sars-cov2\\_pec\\_patients\\_milieu\\_soins\\_mel.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/20spa198_covid19_mesures_prevention_transmission_sars-cov2_pec_patients_milieu_soins_mel.pdf)>.
31. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19, téléconsultation et télésoin [en ligne]. 2020. Disponible sur: <[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponses\\_rapides\\_dans\\_le\\_cadre\\_du\\_covid-19\\_teleconsultation\\_et\\_telesoin.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-04/reponses_rapides_dans_le_cadre_du_covid-19_teleconsultation_et_telesoin.pdf)>.
32. Hodcroft EB, Zuber M, Nadeau S, Crawford KHD, Bloom JD, Veessler D, et al. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020 [en ligne]. *Epidemiology*; 2020. Disponible sur: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.10.25.20219063>>.
33. INSERM. Diabète de type 2, un trouble du métabolisme principalement lié au mode de vie [en ligne]. 2019. Disponible sur: <<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/diabete-type-2>>.
34. INSERM. Covid-19 : un récepteur cellulaire au centre de toutes les attentions [en ligne]. 2020. Disponible sur: <<https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/covid-19-recepteur-cellulaire-centre-toutes-attentions>>.
35. INSERM. Coronavirus et COVID-19, du simple rhume au syndrome respiratoire aigu sévère [en ligne]. 2021. Disponible sur: <<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>>.
36. Institut Pasteur. Maladie COVID-19 (Nouveau Coronavirus) [en ligne]. 2020. Disponible sur: <<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/maladie-covid-19-nouveau-coronavirus>>.
37. Karatas S, Yesim T, Beysel S. Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people. *Primary Care Diabetes*. 2021;S1751991821000036.
38. Ministère des Solidarités et de la Santé. Organisation des cabinets de ville dans un contexte de poursuite de l'épidémie COVID-19 et en phase de déconfinement [en ligne]. 2020. Disponible sur: <[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/covid-19\\_fiche\\_organisation\\_cabinet\\_ville\\_deconfinement.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/covid-19_fiche_organisation_cabinet_ville_deconfinement.pdf)>.

39. Ministère des Solidarités et de la Santé. Préparation au risque épidémique COVID-19 [en ligne]. 2020. Disponible sur: <[https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide\\_methodologique\\_covid-19-2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_methodologique_covid-19-2.pdf)>.
40. Monnier L, Colette C. Diabétologie: 55 démarches cliniques en pratique médicale courante. Elsevier Masson. Vol. Chapitre 6: Discordance entre HbA1c et résultat de l'autosurveillance glycémique [en ligne]. 2017. Disponible sur: <<http://www.sciencedirect.com/science/book/9782294746468>>.
41. Morens DM, Breman JG, Calisher CH, Doherty PC, Hahn BH, Keusch GT, et al. The Origin of COVID-19 and Why It Matters. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;103(3):955-9.
42. Nachimuthu S, Vijayalakshmi R, Sudha M, Viswanathan V. Coping with diabetes during the COVID – 19 lockdown in India: Results of an online pilot survey. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(4):579-82.
43. Naudin C. Hémoglobine glyquée « HbA1c » (Synonyme Glycohémoglobine). *Revue Francophone des Laboratoires*. 2009;2009(416):29-30.
44. Psoma O, Papachristoforou E, Kountouri A, Balampanis K, Stergiou A, Lambadiari V, et al. Effect of COVID-19-associated lockdown on the metabolic control of patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2020;34(12):107756.
45. Rastogi A, Hiteshi P, Bhansali A. Improved glycemic control amongst people with long-standing diabetes during COVID-19 lockdown: a prospective, observational, nested cohort study. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*. 2020;40(4):476-81.
46. Rolland B, Haesebaert F, Zante E, Benyamina A, Haesebaert J, Franck N. Global Changes and Factors of Increase in Caloric/Salty Food Intake, Screen Use, and Substance Use During the Early COVID-19 Containment Phase in the General Population in France: Survey Study. *JMIR public health and surveillance*. 2020;6(3):e19630.
47. Ruissen MM, Regeer H, Landstra CP, Schroijen M, Jazet I, Nijhoff MF, et al. Increased stress, weight gain and less exercise in relation to glycemic control in people with type 1 and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *BMJ open diabetes research & care*. 2021;9(1).

48. Sankar P, Ahmed WN, Mariam Koshy V, Jacob R, Sasidharan S. Effects of COVID-19 lockdown on type 2 diabetes, lifestyle and psychosocial health: A hospital-based cross-sectional survey from South India. *Diabetes & Metabolic Syndrome*. 2020;14(6):1815-9.
49. Santé Publique France. Prévalence et incidence du diabète [en ligne]. 2019. Disponible sur: <<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete>>.
50. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(17):1790-9.
51. Weykamp C. HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. *Annals of Laboratory Medicine*. 2013;33(6):393-400.
52. Wojtuszczyzn A. Les pièges de l'HbA1c [en ligne]. *Réalités cardiologiques-Revues générales, Diabétologie*. 2014. Disponible sur: <<https://www.realites-cardiologiques.com/2014/03/24/les-pieges-de-lhba1c/>>.
53. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*. 2010;47(3):193-9.
54. Zhu L, She Z-G, Cheng X, Qin J-J, Zhang X-J, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*. 2020;31(6):1068-1077.e3.



## VIII. Résumé

**Introduction:** Le confinement du 17 mars au 11 mai 2020, lors de la pandémie de COVID-19, a eu un impact sur le suivi des patients diabétiques de type 2. Dans ce contexte, les professionnels de santé et les patients se sont adaptés. La réorganisation des cabinets en médecine générale et le développement de la téléconsultation ont contribué à limiter la propagation du SARS-CoV-2, et à protéger les patients à risque. La sédentarité s'est renforcée et les habitudes de vie ont pu être modifiées, notamment l'alimentation et l'activité physique. Le confinement a pu également avoir des répercussions sur la santé mentale des patients, l'observance et l'accès aux soins. L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'impact du confinement sur le suivi de l'hémoglobine glyquée des diabétiques de type 2, dans le département des Deux-Sèvres.

**Méthode :** Nous avons mené une étude observationnelle descriptive chez les patients diabétiques de type 2 du département des Deux-Sèvres. Ont été inclus, sans limites d'âge, les patients présentant un diabète de type 2 compliqué ou non, équilibré ou non, quel que soit le traitement suivi, et bénéficiant ou non d'un suivi par une infirmière ASALEE.

Le recueil de données a concerné les hémoglobines glyquées pré et post-confinement, l'âge et le sexe des patients. La dernière valeur de l'hémoglobine glyquée pré-confinement (soit du 1er janvier au 17 mars 2020 inclus) et la première valeur de l'hémoglobine glyquée post-confinement (soit après le 11 mai jusqu'au 31 octobre 2020 inclus) ont été recueillies.

Les données de 787 patients ont été recueillies (734 patients suivis par une infirmière ASALEE et 53 patients non suivis par une infirmière ASALEE). L'analyse statistique principale a porté sur l'évolution de l'hémoglobine glyquée pré et post-confinement. Des sous analyses de la variation de l'hémoglobine glyquée pré et post-confinement en fonction de l'âge et du sexe ont également été réalisées.

**Résultats:** Dans notre étude, les patients sont en moyenne âgés de 70 ans, et majoritairement des hommes. L'hémoglobine glyquée des patients diabétiques de type 2 a diminué de manière significative après le confinement avec une différence pré et post-confinement en moyenne de 0,16%. Nous retrouvons notamment une diminution significative chez les diabétiques de type 2 suivis par une infirmière ASALEE. Sur l'ensemble de la population étudiée, l'amélioration de l'hémoglobine glyquée est significative chez les femmes et les hommes diabétiques de type 2. Nous ne constatons, par ailleurs, pas de corrélation significative entre l'âge et la variation d'HbA1c pré et post-confinement.

**Conclusion:** Notre étude met en évidence une amélioration de l'hémoglobine glyquée post-confinement chez les diabétiques de type 2, dans le département des Deux-Sèvres. Toutefois, les résultats sont à appréhender avec prudence. De nombreux facteurs peuvent influencer les valeurs de l'hémoglobine glyquée. Il apparaît intéressant d'approfondir le sujet avec des études sur de plus grands échantillons. Nous pourrions enrichir notre approche du confinement en étudiant ses effets sur d'autres aspects du suivi du diabète de type 2, sur d'éventuels retards de prise en charge de complications micro/macroangiopathiques, ou sur d'autres pathologies chroniques notamment cardiovasculaires.

**Mots-clés:** confinement, COVID-19, diabète de type 2, hémoglobine glyquée, Deux-Sèvres

## IX. Abstract

**Background:** Lockdown from 17 March to 11 May 2020, during the COVID-19 pandemic, had an impact on the follow-up of patients with type 2 diabetes. In this context, health workers and patients adapted. The reorganization of general medical practices and the development of teleconsultation helped to limit the spread of SARS-CoV-2 and protect patients at risk. Sedentary has been strengthened and life habits could have changed, including diet and physical activity. Lockdown could have effects on mental health, patient's observance and access to care. The main objective of our study is to evaluate the impact of lockdown on glycated haemoglobin monitoring in Deux-Sèvres department.

**Methods:** A descriptive observational study was conducted on type 2 diabetic patients in Deux-Sèvres department. Patients with type 2 diabetes complicated or not, well-controlled or not, regardless of the treatment, benefiting or not from an ASALEE nurse's follow-up, and without age limit were included. The data collection concerned glycated haemoglobin before and after lockdown, patients' age and gender. The last value of pre-containment glycated haemoglobin (from 1st January to 17 March 2020 included) and the first value of post-containment glycated haemoglobin (after 11 May 2020 to 31 October included) were collected. Data from 787 patients were collected (734 patients followed by an ASALEE nurse, and 53 patients not followed by an ASALEE nurse). The main statistical analysis focused on the change in glycated haemoglobin before and after containment. Subanalyses of change in glycated haemoglobin pre and post-containment were conducted on the basis of gender and age.

**Results:** In our study, patients are on average 70 years old and are mostly men. Glycated haemoglobin of type 2 diabetics decreased significantly after containment, with an average pre and post-containment difference of 0,16%. We find, in particular, a significant decrease in type 2 diabetics followed by an ASALEE nurse. Improvement of glycated haemoglobin is significant for both genders of all type 2 diabetics studied. Furthermore, we do not find a significant correlation between age and the change in glycated haemoglobin pre and post-containment.

**Conclusion:** Our study highlights an improvement in glycated haemoglobin after lockdown in type 2 diabetic patients, in Deux-Sèvres department. However, the results must be apprehended with caution. Many factors can influence values of glycated haemoglobin. It appears interesting to explore the subject with studies on larger samples. We could enhance our containment approach by studying effects on other aspects of type 2 diabetics' follow-up, on possible delays in managing micro and macroangiopathic complications, or on other chronic diseases including cardiovascular ones.

**Keywords:** lockdown, COVID-19, type 2 diabetes, glycated haemoglobin, Deux-Sèvres



## SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



