

HYPOTHÈSES ET PERSPECTIVES

L'obésité : pourquoi est-elle un facteur de risque d'aggravation de la maladie COVID-19 ?

Max Lafontan, Directeur de recherches émérite Inserm, Secrétaire perpétuel Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse. (9 juin 2020).

Sommaire

La maladie COVID-19 (*coronavirus disease, COVID*) progresse inexorablement [sur la planète](#) ; elle est due au coronavirus SARS-CoV-2 proche de deux autres virus de ce début de XXI^e siècle (*i.e.*, SARS-CoV et MERS-CoV, responsables de graves pneumopathies à forte létalité). Un premier mémoire intitulé : « *La saga de COVID-19, une maladie due à un coronavirus SARS-CoV-2 émergent chez l'humain* » a été déposé sur le site de l'Académie des Sciences, Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse le 20 mars 2020. Un second document, déposé le 28 avril 2020, a abordé les « *Stratégies médicales variées pour réduire ou stopper la progression de la maladie COVID-19 ?* ». Dans ce dernier mémoire nous tentons de répertorier les paramètres biologiques et physiopathologiques susceptibles d'expliquer la propension des personnes obèses à développer des complications de la COVID-19. Après avoir établi un bilan des publications récentes sur la question, nous aborderons les divers mécanismes potentiels susceptibles d'expliquer les aggravations de la COVID-19 chez les obèses et avancerons quelques hypothèses et perspectives.

Depuis les premiers travaux chinois du début 2020, la plupart des études réalisées dans les pays affectés par l'infection virale (Italie, Espagne, France, Royaume-Uni, États-Unis... etc.), ont confirmé qu'un âge avancé (au-delà de 65-70 ans), apporte un risque accru de complications et est susceptible de conduire à une pneumopathie grave conduisant à une hospitalisation dans des unités de soins intensifs (USI) avec la mise en place d'une assistance respiratoire lourde qui peut aller jusqu'à la mort de patients. Les causes aggravantes de décès comprennent une inflammation fulgurante avec une hypercoagulabilité suivie d'événements thrombotiques dispersés et œdèmes pulmonaires. Plus les traitements d'assistance respiratoire durent, plus la récupération des patients prendra du temps et laissera des patients avec des séquelles durables.

Les données actuelles ont permis d'identifier des facteurs aggravants de la maladie chez les patients hospitalisés. La plupart sont affectés de diverses comorbidités cardio-métaboliques courantes observées avec l'âge qui avance. En début de pandémie, l'importance de l'obésité chez les personnes âgées n'a pas été mise en avant. Pourtant elle est habituellement supérieure à celle constatée chez des sujets plus jeunes et les pathologies chroniques aggravantes de COVID-19 telles que le diabète de type 2, l'hypertension artérielle et les pathologies cardiovasculaires et respiratoires sont connues pour s'installer et augmenter avec la durée et le niveau de sévérité des obésités.

En fait, en raison du manque de données morphologiques précises (*i.e.*, poids, taille, tour de taille, répartition de la masse grasse... etc.) et de paramètres métaboliques dans les premières données chinoises, l'obésité n'apparaissait pas immédiatement comme étant un facteur de risque aggravant. La diffusion rapide de la pandémie, la multiplication des hospitalisations ont permis de mieux préciser le profil des malades à risques de complications dans divers pays. Rapidement, l'importance de l'obésité et de l'âge va rapidement émerger. Parmi les divers travaux, deux [études française récentes](#)¹ ont bien souligné une [fréquence élevée](#)

¹ **Simonnet A. et al.**, High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity*, 2020 (April,9) (in press)

d'obésité chez les patients admis en soins intensifs pour le COVID-19. Les auteurs ont constaté que la gravité de la maladie augmentait avec l'index de masse corporelle des patients. Rapidement les structures nationales françaises² impliquées dans la lutte contre l'obésité (AFERO/FORCE/CSO) ont été mobilisées et ont émis une mise en garde en insistant sur le fait que l'obésité représente un risque accru de manifester des formes sévères de la COVID-19. Le Ministère français de la Solidarité et de la Santé a émis le 11 mai 2020 une fiche de conseils destinée aux soignants afin de définir les conditions de prise en charge des obèses frappés par la COVID-19. L'étude observationnelle française CORONADO³ centrée sur les diabétiques hospitalisés pour COVID-19 vient de publier ses premiers résultats. De cette étude, il se dégage que l'index de masse corporelle (qui permet de définir le niveau d'obésité), mais pas le contrôle glycémique à long terme, a été positivement et indépendamment associé à l'intubation trachéale et / ou au décès dans les 7 jours. Cette étude souligne que ni l'HbA1C, ni la prise de traitements (*i.e.*, metformine et inhibiteurs de DPP4 pour le diabète ou antagonistes du système rénine angiotensine pour l'hypertension) ne sont associés à la sévérité de la COVID-19.

Est-ce un phénomène nouveau et spécifique à cette nouvelle pandémie ?

La propension des personnes obèses à développer des complications en cas d'exposition à un virus pourrait être attribuée aux pathologies chroniques qui lui sont associées telles que le diabète de type 2, un état inflammatoire chronique de bas niveau et une réponse immunitaire retardée et/ou inefficace. Rappelons que le niveau d'obésité peut être sommairement évalué par l'IMC (Index de Masse Corporelle) que l'on calcule en divisant le poids d'une personne en kilogrammes par le carré de sa taille en mètres (kg/m²). L'IMC est utile pour comparer la santé et le poids au sein de populations et entre divers groupes de sujets bien qu'il s'agisse d'une mesure assez imparfaite pour un individu. Jusqu'à présent, l'excès de tissu adipeux et surtout sa répartition anatomique qui permet un meilleur phénotypage des types d'obésités (*i.e.*, obésité androïde ou abdominale /viscérale de l'homme versus obésité gynoïde ou glutéo-fémorale de la femme, en général) n'avaient pas été pleinement pris en considération en tant que cofacteur d'aggravation de la COVID-19. La situation évolue rapidement avec la diffusion de la pandémie. L'obésité est moins installée en Chine que dans d'autres pays occidentaux. Certains comme les États-Unis, le Royaume-Uni ou le Mexique sont très affectés⁴. L'obésité apparaît maintenant comme étant un des facteurs de risque de prise en charge dans une USI pour les patients frappés par la COVID-19. L'insulino-résistance, souvent liée à l'obésité abdominale, est aussi un déterminant important de la santé métabolique de l'obèse à hauts risques de développer un diabète de type 2. Les travaux des vingt dernières années ont révélé que l'obésité

& **Causy C. et al.** Prevalence of Obesity Among Adult Inpatients With COVID-19 in France. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 May 18 ; S2213-8587(20)30160-1.

² **Clement K. et al.** COVID-19: a lever for the recognition of obesity as a disease? The French experience. *Obesity*, 2020, (in press). L'Association Française pour l'Etude et la Recherche sur l'Obésité (AFERO) a contribué à un programme national Obésité, mis en place depuis une dizaine d'année, qui a créé 37 Centres Spécialisés Obésité (CSOs) et une direction opérationnelle (DGOS – *Directorate of Health Care Supply*) afin d'harmoniser et coordonner les travaux sur l'obésité en France et des Centres d'Excellence (*French Obesity Research Centers of Excellence* - FORCE). Dès le début de la pandémie, ces diverses structures ont fédéré leurs actions.

³ **Cariou B. et al.** Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia*, 2020, (in press).

Cette étude a rassemblé 68 centres de diabétologie publics et privés en métropole et outre-mer avec le relais de plusieurs sociétés savantes de diabétologie.

⁴ Aux Etats-Unis, la prévalence de l'obésité est passée de 30,5 % en 1999-2000 à 42,4 % et 2017-2018 avec les formes d'obésité sévère avec un IMC > 40 kg/m² qui sont passées de 4,7 % à 9,2 % de la population américaine. Aux États-Unis 10,5 % de la population est diabétique (soit 34 millions d'Américains) et 34,6 % sont prédiabétiques.

provoque une [inflammation chronique](#)⁵ de bas niveau qui va contribuer à des dysfonctionnements métaboliques et à diverses complications au sein du système cardiovasculaire. Le tissu adipeux est complexe, en plus des cellules adipeuses il contient aussi d'autres types cellulaires qui incluent les précurseurs des adipocytes à divers stades d'évolution, des fibroblastes et des myofibroblastes ainsi que des cellules endothéliales microvasculaires sans oublier des cellules immunitaires telles que des lymphocytes et des macrophages (abondants dans le tissu adipeux des obèses). Le tissu adipeux fonctionne comme un organe endocrine clé car il est capable de libérer plusieurs substances bioactives, connues sous le nom d'adipokines (produites et sécrétées par les adipocytes) ainsi que diverses cytokines libérées par les autres cellules immunitaires ou vasculaires présentes dans le tissu. Ces facteurs sécrétés ont des activités multiples qu'elles soient locales ou systémiques avec des champs d'actions tant pro-inflammatoires qu'anti-inflammatoires selon le niveau d'expansion de la masse grasse et le type d'obésité.

Premières alertes lors de l'épidémie de grippe due à l'Influenza A (H1N1).

Un intérêt accru pour les interactions éventuelles entre l'obésité et les risques inhérents à des processus infectieux a débuté lors de la pandémie de grippe H1N1. [Des travaux américains](#)⁶ avaient souligné que l'obésité affectait l'évolution de la maladie et augmentait le taux de mortalité. La moitié des Californiens ≥ 20 ans hospitalisés pour l'infection à H1N1 en 2009 étaient obèses. Les auteurs soulignaient que les adultes obèses infectés par le virus H1N1 devaient être traités rapidement et pris en compte dans la hiérarchisation des vaccins et des antiviraux en cas de pénurie. Une [méta-analyse](#)⁷ portant sur un total de 3 059 sujets a également bien montré que l'obésité est associée à des risques accrus d'admission en USI ou de décès chez des patients infectés par la grippe A (H1N1). Une [étude](#)⁸ menée par l'Organisation mondiale de la santé portant sur 70 000 cas de H1N1 confirmés en laboratoire dans près de 20 pays a également indiqué une association claire entre l'obésité et les mauvais pronostics vitaux face à H1N1.

COVID-19 et obésité des jeunes.

Bien que les patients âgés de moins de 60 ans soient généralement considérés comme un groupe à faible risque de gravité de COVID-19, un IMC plus élevé est souvent observé chez les patients critiques et les non-survivants de COVID-19. Plusieurs travaux récents soulignent que les jeunes obèses sont à risques de complications sévères.

Les États-Unis où près de 40 % des adultes sont obèses avec un IMC > 30 constituent un terrain privilégié pour analyser ce phénomène. Une étude [rétrospective](#)⁹ récente de l'IMC stratifié par âge chez des patients symptomatiques positifs au COVID-19 (plus de 3 500 patients) d'un grand pôle hospitalo-universitaire New-Yorkais a montré, chez des patients de moins de 60 ans, que l'obésité représente un facteur de risque important d'admission. Les

⁵ **Ouchi N. et al.**, Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 2011, 11: 85-97.

⁶ **Louie J. K. et al.**, A Novel Risk Factor for a Novel Virus: Obesity and 2009 Pandemic Influenza A (H1N1), Obesity and 2009 H1N1 Influenza, *Clinical Infectious Diseases*, 2011 (1 February), 52: 301-312

⁷ **Fezeu L. et al.**, Obesity is associated with higher risk of intensive care unit admission and death in influenza A (H1N1) patients: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 2011, 12: 653-659

⁸ **Van Kerkhove M.D. et al.**, Studies Needed to Address Public Health Challenges of the 2009 H1N1 Influenza Pandemic: Insights from Modeling. *PLoS Medicine*, 2010, 7 :6 | e1000275

⁹ **Petrilli C.M. et al.**, Factors associated with hospitalization and critical illness among 4,103 patients with Covid-19 disease in New York City. *medRxiv preprint*
<https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20057794>

patients avec un IMC ≥ 35 et d'un âge < 60 avaient 3,6 fois (IC 95% 2,5-5,3 ; $p < 0,0001$) plus de chances d'être hospitalisés par rapport aux patients du même âge avec un IMC < 30 . Curieusement, dans cette étude, chez les patients d'un âge < 60 , les chercheurs ne trouvent plus de lien entre leur niveau d'obésité et la gravité de COVID-19. Une autre étude, de moindre ampleur ayant enregistré le poids des patients, a révélé que l'obésité était la condition sous-jacente la plus courante chez les patients âgés de moins de 64 ans admis à l'hôpital pour COVID-19¹⁰. Face à la flambée de COVID-19, le Centre américain pour le contrôle et la prévention des pathologies (CDC) (US Centers for Disease Control and Prevention)¹¹ a récemment inclus « l'obésité sévère » comme étant un facteur de risque sérieux de manifester des formes aggravées de COVID-19.

Mécanismes potentiels susceptibles d'expliquer l'aggravation de la COVID-19 chez les obèses :

COVID-19 et susceptibilité à l'infection selon le sexe.

Le dimorphisme sexuel de l'obésité est un phénomène particulièrement bien appréhendé chez les humains. Des différences notables ont été rapportées dans la répartition de la masse grasse et les capacités de stockage du tissu adipeux selon le sexe. Les femmes ont une masse grasse supérieure aux hommes. Elles ont des dépôts de tissu adipeux sous-cutanés plus développés par rapport aux hommes qui, en général, développent préférentiellement des [dépôts adipeux viscéraux](#)¹².

Les données épidémiologiques des épidémies à coronavirus pathogènes humains tels que le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) (provoqué par le virus SARS-CoV) ou le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) (provoqué par le virus MERS-CoV) ont révélé qu'il existait des différences notables de susceptibilité à l'infection selon le sexe. Les hommes étaient plus affectés que les femmes. En ce qui concerne la COVID-19 (provoquée par SARS-CoV-2), la situation est identique, les hommes sont plus affectés que les femmes (par exemple, en Italie, une étude a révélé que les hommes [représentent 82 %](#)¹³ des cas d'infection et décèdent proportionnellement plus que les femmes). Comment aborder une telle disparité ? Quelles raisons pourraient expliquer une différence de mortalité entre femmes et hommes ? Les différences dans les modes de vie et les états de santé antérieurs entre les sexes sont bien connues. En Chine, plus de la moitié des hommes fument contre seulement 2 % des femmes. Enfin, on constate que les pathologies cardiovasculaires et les maladies pulmonaires chroniques, dues au tabagisme et à la pollution en particulier, touchent davantage les hommes. Ces disparités peuvent expliquer un plus fort impact sur la mortalité de l'épidémie de COVID-19 chez les hommes. Des études épidémiologiques plus conséquentes chez des populations à fort niveau d'obésité vont certainement permettre une clarification de cette question dans un proche avenir.

La masse grasse sous-cutanée des femmes aurait-elle des effets protecteurs vis-à-vis de l'expansion des épidémies à coronavirus ? En première approximation les chercheurs ont tendance à évoquer une incidence des hormones sexuelles. Des données obtenues sur des

¹⁰ Lighter J. and Stachel A., Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for Covid-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis*. 2020 Apr 9, doi: 10.1093/cid/ciaa415.

¹¹ <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>. CDC Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Groups at Higher Risk for Severe Illness

¹² Palmer B.F. and Clegg D.J., The sexual dimorphism of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 402 (2015) 113–119.

¹³ Grasselli G. et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020;323(16):1574-1581.

modèles animaux suggèrent que les œstrogènes augmentent le tonus sympathique de façon différentielle selon les dépôts de tissu adipeux. Ils favoriseraient l'accumulation des lipides dans le dépôt sous-cutané chez la femme et dans les dépôts de graisse viscérale chez l'homme. La baisse des œstrogènes circulants à la ménopause entraîne un changement de distribution des dépôts de tissu adipeux en favorisant le dépôt viscéral chez la femme et accroît le risque cardiovasculaire. Au niveau de la fonction adipocytaire, les œstrogènes (et leurs récepteurs) influencent les capacités d'expansion des cellules graisseuses en l'accroissant dans le dépôt sous-cutané et l'inhibant dans le [dépôt viscéral](#).

Si nous revenons aux différences d'infectiosité des coronavirus selon le sexe, des études [chez la souris](#)¹⁴ ont révélé que les différences sexuelles dans la sensibilité au SRAS chez les souris infectées sont parallèles à celles observées chez les patients ; les femelles sont protégées. Les souris mâles sont plus sensibles à l'infection par SARS-CoV et le phénomène s'aggrave avec l'âge des animaux. L'infection accrue est associée à un titre viral élevé, une perméabilité vasculaire augmentée, un œdème pulmonaire, une accumulation de macrophages et de neutrophiles dans les poumons et une mortalité importante. L'ovariectomie des femelles, ou le blocage pharmacologique des récepteurs aux œstrogènes vont aggraver l'infection chez les femelles. Ces analyses ont donc révélé que les phénomènes de signalisation associés aux récepteurs des œstrogènes jouent un rôle important pour la protection des femelles vis-à-vis d'une infection à coronavirus. Les mécanismes intimes restent à préciser. En l'absence de données scientifiques plus solides, l'extrapolation de ces mécanismes à l'humain reste spéculative. Cependant ces observations sont à retenir avant d'aborder les questions sur les relations éventuelles entre l'obésité et la susceptibilité à être frappé par une COVID-19 aggravée selon le sexe.

COVID-19 et les pathologies pulmonaires de l'obèse.

Revenons sur les comorbidités liées à l'âge qui sont associées à l'obésité et qui augmentent le risque de graves complications avec COVID-19. Comme évoqué précédemment, l'obésité est le terrain d'apparition privilégié des comorbidités aggravant COVID-19, maladie virale à la symptomatologie assez complexe, a fort tropisme sur les tissus pulmonaires et vasculaires. Il est très probable qu'elle va interférer ou même s'ajouter aux divers troubles respiratoires bien identifiés chez l'obèse.

L'obésité est considérée comme un facteur de risque majeur de [maladies pulmonaires](#)¹⁵. Son impact sur la fonction pulmonaire est multifactoriel. Elle est connue comme étant un terrain propice à des pathologies majeures, aggravées par le tabagisme. Parmi ces profils pathologiques assez disparates on peut citer l'hyper-réponse des voies aériennes, la restriction de la mécanique respiratoire pulmonaire, une baisse des volumes pulmonaires avec une réduction des échanges gazeux, une inadéquation entre ventilation et perfusion et des risques accrus d'embolie pulmonaire. La maladie pulmonaire obstructive qui conduit au rétrécissement ou à la fermeture des voies respiratoires augmente l'inhomogénéité de la ventilation et le piégeage des gaz avec une augmentation concomitante de l'hypoxie et de la désaturation artérielle en oxygène. De nombreux obèses à IMC > 35-40 sont également affectés par une pathologie respiratoire grave : l'apnée obstructive du sommeil ([obstructive sleep apnea – OSA](#)). Il est indéniable que les obèses, ceux affectés par une obésité viscérale en particulier, ont une susceptibilité accrue aux infections respiratoires. Face à la diversité des dysfonctions pulmonaires des obèses, on peut

¹⁴ **Channappanavar R. et al.**, Sex-Based Differences in Susceptibility to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *The Journal of Immunology*, 2017, 198: 4046–4053.

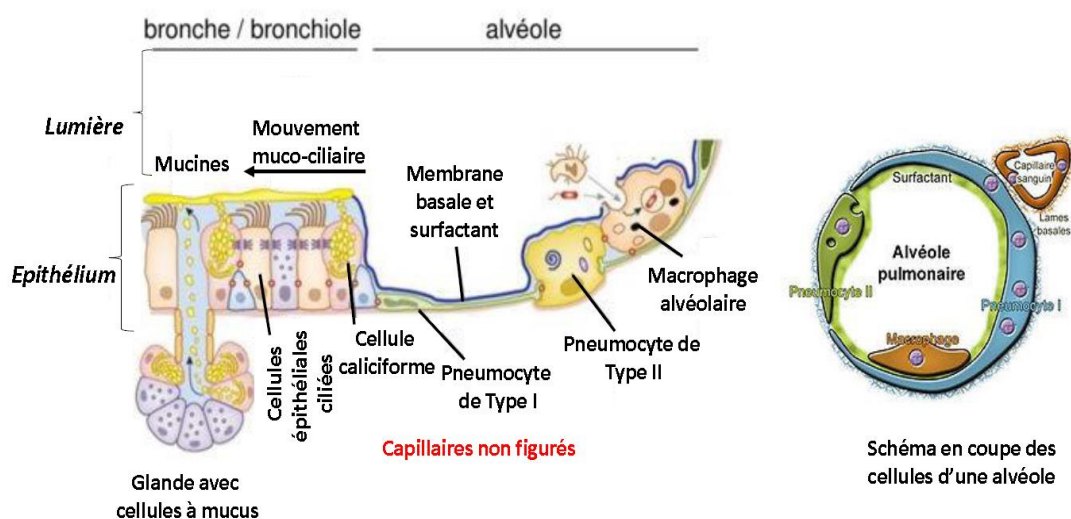
¹⁵ **Peters U. and Dixon A.E.**, The effect of obesity on lung function. *Expert Rev Respir Med*. 2018; 12(9): 755–767.

comprendre que l'état pulmonaire préexistant à l'infection de nombreux obèses puisse accroître les risques de complications associées à la COVID-19.

COVID-19, tempête inflammatoire et fibrose pulmonaire.

Parallèlement à la déficience en oxygène qui nécessite une admission en USI des patients, l'étude du parenchyme pulmonaire par scanner thoracique (tomodensitométrie thoracique) rapporte l'apparition de notables altérations inflammatoires et de profils profibrotiques dans les poumons des patients. L'échange de gaz dans le poumon se produit à l'intérieur des alvéoles, des sacs remplis d'air composés de cellules épithéliales de type 2 (pneumocytes de type II - AEC2) et de type 1 (pneumocytes de type I - AEC1), de capillaires (composés de cellules endothéliales et de leurs cellules de soutien, les péricytes – voir diagramme 2) et diverses cellules mésenchymateuses résidentes (voir diagramme 1).

Diagramme 1 : Structure cellulaire du parenchyme pulmonaire



Les parois alvéolaires sont formées de trois constituants : 1) un épithélium avec deux types de pneumocytes de type I et II ; 2) un tissu conjonctif élastique formé d'une fine couche de fibres de réticuline et de collagène ; 3) un riche réseau de capillaires (non représenté dans figure ci-dessus). Des macrophages intra-alvéolaires sont également associés à la paroi alvéolaire. Ils assurent la phagocytose de petites particules susceptibles d'atteindre les alvéoles. (Voir pour précisions - http://www.eopathologies.com/acad/h_cd/resp.pdf).

On est en droit de s'interroger sur les conséquences des lésions des cellules épithéliales alvéolaires de type 2 (AEC2) induites par le virus arrivant par la voie aérienne ou ayant franchi la barrière endothéliale. Les cellules AEC2 constituent la principale source de transcrits d'ACE2, le récepteur du virus SARS-CoV-2, dont l'expression a aussi pu être détectée dans les cellules basales et [multi-ciliées de l'alvéole](#). Leur activation par le virus pourrait conduire au recrutement et à l'activation des cellules mésenchymateuses qui induiront une cicatrisation des tissus lésés. L'activation des myofibroblastes pulmonaires conduit à un dépôt excessif de matrice extra-cellulaire (MEC) altérant l'architecture tissulaire, la perméabilité vasculaire et perturbant les échanges gazeux. Parallèlement, des infiltrations de cellules de l'immunité innée (monocytes, macrophages) et de divers marqueurs des processus inflammatoires sont apparus comme étant les index de gravité les plus critiques de la maladie.

En effet, les sujets atteints gravement par COVID-19, comme dans les deux pneumopathies antérieures provoquées par les deux coronavirus SARS-CoV (SRAS) et MERS-

CoV (MERS), présentent une élévation importante des taux plasmatiques de diverses cytokines (*i.e.*, interleukines IL-6, IL-2, IL-7, IL-10 ; facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF- α , *granulocyte-colony stimulating factor- α*) ; protéine chimioattractrice des monocytes (MCP-1, *monocyte chemoattractant protein-1*) ; la protéine inflammatoire des macrophages-1 α (MIP1- α -*macrophage inflammatory protein 1- α*) ; le facteur de nécrose des tumeurs- α (TNF- α -*tumor necrosis factor- α*), l'interféron- γ (IFN- γ)-protéine inductible. Il est reconnu que les dommages importants constatés dans les poumons et autres organes chez des patients atteints d'un COVID-19 sévère sont causés par une telle réponse immunitaire amplifiée et cette libération de cytokines, baptisée « [cytokine storm](#)¹⁶ » (ou « *tempête cytokinique* »). Les patients critiques se caractérisent par une numération lymphocytaire plus faible mais les lymphocytes T et les macrophages mononucléaires sont impliqués dans la production dérégulée de ces diverses cytokines. Parmi celles-ci, l'interleukine-6 (IL-6), qui se lie à son récepteur IL-6 sur les cellules cibles, joue un rôle important dans la « *tempête cytokinique* » et les réponses inflammatoires sévères observées dans les poumons et les autres tissus et organes. Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer les origines de cette tempête cytokinique. Nous les évoquerons en essayant de voir si l'obésité peut représenter un facteur aggravant.

D'un point de vue immunologique, le tissu adipeux est proche de la plupart des barrières physiques de l'organisme (*i.e.*, tube digestif, voies respiratoires, tissus lymphoïdes et peau). Cette proximité avec les sites immunitaires pose la question d'une contribution de manière significative du tissu adipeux à la réponse immunitaire après le franchissement de la première barrière physique ou muqueuse. Les cellules du système immunitaire et les adipocytes ont des similitudes dans leurs fonctions telles que la production de divers médiateurs inflammatoires. Les fonctions immunitaires sont très modifiées chez les [obèses](#)¹⁷. Des interactions entre les cellules du système immunitaire et les adipocytes peuvent se réaliser par l'intermédiaire des adipokines (leptine, adiponectine et apeline en particulier). Sommairement, rappelons que l'obésité se caractérise par des modifications notables de la production de deux adipokines essentielles de l'adipocyte : la leptine et l'adiponectine. Les taux circulants de leptine sont augmentés chez l'obèse alors qu'inversement ceux de l'adiponectine baissent. L'expansion des adipocytes augmente la sécrétion de leptine et l'infiltration du tissu adipeux par des cellules inflammatoires. Le stress cellulaire et l'hypoxie vont induire l'expression de molécules chémoattractantes et le recrutement de macrophages et de lymphocytes B et T. Les altérations des fonctions lymphocytaires (*i.e.*, réduction des cellules T CD4+ et T CD8+ mais avec accroissement de la réponse cytokinique) et de l'activité des cellules NK chez les patients de plus de 60 ans, ainsi que la réponse immunitaire diminuée aux vaccinations, sont à imputer aux adipokines. En plus des désordres endocrino-métaboliques auxquels il est confronté, l'obèse est un individu à risques de complications des pathologies infectieuses de par la fragilisation de son système immunitaire et sa production propre d'agents pro-inflammatoires tels que TNF- α et IL-6. L'adiponectine, bien connue pour ses actions anti-inflammatoires, est réduite par les cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-8 et MCP-1). L'existence d'un [diabète associé à l'obésité](#) constitue un facteur aggravant et accroît le risque d'hospitalisation¹⁸. Les patients atteints par COVID-19 ont des taux bas de lymphocytes T-CD4+ et T-CD8+ mais avec une forte proportion de lymphocytes Th17 hautement inflammatoires et des taux circulants de cytokines élevés. Au vu des profils cellulaires et cytokiniques plasmatiques, il est très probable

¹⁶ Moore J.B. and June C.H., Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science*, 2020, doi:10.1126/science.abb8925.

¹⁷ Andersen C.J. et al., Impact of Obesity and Metabolic Syndrome on Immunity. *Adv Nutr*, 2016;7:66–75.

¹⁸ Muniyappa R. and Gubbi S., COVID-19 pandemic, coronavirus and diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020, 318: E736-E741.

que les diabétiques ont des réponses antivirales liées à l'interféron gamma (IFN γ) affaiblies une dysfonction des mécanismes de l'immunité adaptative et un retard d'activation des voies Th1 de l'immunité cellulaire qui vont contribuer à l'aggravation de la réponse inflammatoire Th17. La dérégulation de la réponse immunitaire chez le diabétique pourrait expliquer la sévérité et la prolongation des pathologies pulmonaires chez les diabétiques atteints par la COVID-19.

Après avoir été infecté par un coronavirus, le corps d'une personne obèse peut-il voir activer le grand réservoir de cellules immunitaires localisées dans le tissu adipeux par l'attaque virale, ce qui pourrait provoquer des processus inflammatoires excessifs ? Une telle activation disproportionnée du système immunitaire peut-elle endommager les poumons y compris les autres organes (*i.e.*, cœur, reins...) ? Une attaque virale de la population cellulaire du tissu adipeux peut-elle avoir des effets aggravants ? Le tissu adipeux, par ses diverses productions, est-il capable d'influencer la diffusion du virus ou les désordres pulmonaires ?

Des souris infectées par des virus de l'influenza A de Hong-Kong (HK156 et HK483) ont révélé que les virus étaient pneumo-, neuro- et adipotropes. L'antigène viral a été trouvé fréquemment dans les tissus adipeux viscéraux attachés aux organes ; les titres viraux étaient élevés et comparables à ceux détectés dans les poumons¹⁹. On ignore si un phénomène identique est observable avec les coronavirus et SARS-CoV-2 en particulier. Le tissu adipeux sert de réservoir pour plusieurs agents pathogènes, tels que l'adénovirus humain Ad-36, *Trypanosoma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis*²⁰. La présence et la persistance d'ADN bactérien dans le tissu adipeux ont conduit des auteurs à proposer le concept de l'existence d'un microbiote particulier à ce tissu²¹. En plus des adipocytes, on sait que les cellules résidentes du tissu adipeux (*i.e.*, cellules du stroma vasculaire, cellules endothéliales, macrophages et lymphocytes) sont des cibles potentielles de divers virus (*i.e.*, Adénovirus 36, SARS-CoV, H5N1, Cytomégalovirus (CMV), VIH). La pénétration et le séjour prolongé d'un virus dans un tissu adipeux d'obèse, « *déjà activé* » est-il susceptible d'accroître la réponse immunitaire avec des conséquences sur l'amplification de « *la tempête cytokinique* » observée avec COVID-19 ? Des études expérimentales chez l'animal et des approches cliniques ont recherché l'existence d'un lien éventuel entre les niveaux d'adipokines²² et cytokines observées dans la circulation systémique de l'obèse et les phénomènes inflammatoires au niveau pulmonaire. Des lavages bronchiques alvéolaires ont révélé des taux élevés de médiateurs pro inflammatoires (IL-6 et MCP-1) chez la souris obèse et montré que la leptine pouvait exercer des effets aggravants. La leptine dont les taux circulants sont augmentés chez l'obèse agit sur les diverses cellules du système immunitaire avec des effets complexes sur la réponse immune innée ou adaptative²³. Pour le moment les données cliniques sont très insuffisantes chez l'homme et absentes dans la COVID-19.

COVID-19, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et obésité.

¹⁹ [Nishimura H. et al.](#), Characterization of Human Influenza A (H5N1) Virus Infection in Mice: Neuro-, Pneumo- And Adipotropic Infection. *J. Gen Virol.* 2000, 81(Pt 10):2503-2510.

²⁰ [Bourgeois C.](#) et al. Specific Biological Features of Adipose Tissue, and Their Impact on HIV Persistence. *Front Microbiol.* 2019 Dec 17; 10 :2837.

²¹ [Burcelin R. et al.](#) Metagenome and Metabolism: The Tissue Microbiota Hypothesis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15 (Suppl. 3): 61–70, 2013.

²² [Francisco V. et al.](#), Adipokines and inflammation: is it a question of weight? *British Journal of Pharmacology*, 2018, 175: 1569–1579.

²³ [Abella V. et al.](#), Leptin in the interplay of inflammation, metabolism and immune system disorders. *Nat. Rev. Rheumatol.* 13, 100–109 (2017).

La découverte du récepteur de SARS-CoV-2 sur ses cellules cibles qui n'est autre que l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), qui clive le vasoconstricteur, l'angiotensine II (AngII), pour générer le vasodilatateur, l'angiotensine (1-7) (Ang-(1-7)) va permettre de proposer une interprétation des effets viraux qui impliquent divers éléments du système rénine angiotensine. Lorsque le virus SARS-CoV-2 se lie à ACE2, il l'empêche de remplir sa fonction normale de régulation des taux d'AngII. Ainsi, l'inhibition de l'ACE2 va supprimer le freinage de la signalisation dépendant de l'AngII et rendre l'AngII plus disponible. Cette « *diminution du freinage* » pourrait contribuer aux lésions tissulaires, en particulier au niveau des poumons, et du système vasculaire et cardiaque, chez les [patients COVID-19](#)²⁴. Le contexte physiologique est plus complexe car l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE1) responsable de la production d'AngII est également présente dans les tissus où l'on trouve ACE2. En fait, ACE1 et ACE2 ont une relation de type « *yin-yang* » ; ACE1 augmente la quantité d'AngII, tandis que l'ACE2 la réduit. Les médicaments qui inhibent les actions d'ACE1, appelés inhibiteurs d'ACE bloquent les actions de l'ACE1 mais pas celles d'ACE2. Peuvent-ils être utiles pour préserver des effets délétères d'AngII dans une situation de déficit d'ACE2 dû au virus ? Ces inhibiteurs de l'ACE1 (ramipril, lisinopril, enalapril) sont prescrits chez les patients hypertendus ou affectés de pathologies cardiaques et rénales. Selon les praticiens, une autre famille de médicaments (losartan, valsartan) aux effets hypotenseurs assez similaires aux bloqueurs d'ACE1 peut être prescrite. Ils ont un mécanisme d'action différent et vont neutraliser les effets de l'AngII en bloquant ses récepteurs. Pour des spécialistes du domaine, ces médicaments pourraient être utiles pour les traitements de la « *tempête cytokinique* » engendrée, en partie du moins, par l'excès d'AngII selon ces auteurs. L'étude observationnelle française CORONADO qui vient de publier ses [premiers résultats](#) souligne que chez des diabétiques explorés, les traitements antidiabétiques (*i.e.*, metformine et inhibiteurs de DPP4) ou la prise d'anti-hypertenseurs tels que les antagonistes du système rénine angiotensine ne sont pas associés à la sévérité de la COVID-19. Cette question fait encore l'objet de [débats récents](#) qui interpellent de nombreux praticiens et patients. Ils ne seront pas [abordés ici](#)²⁵.

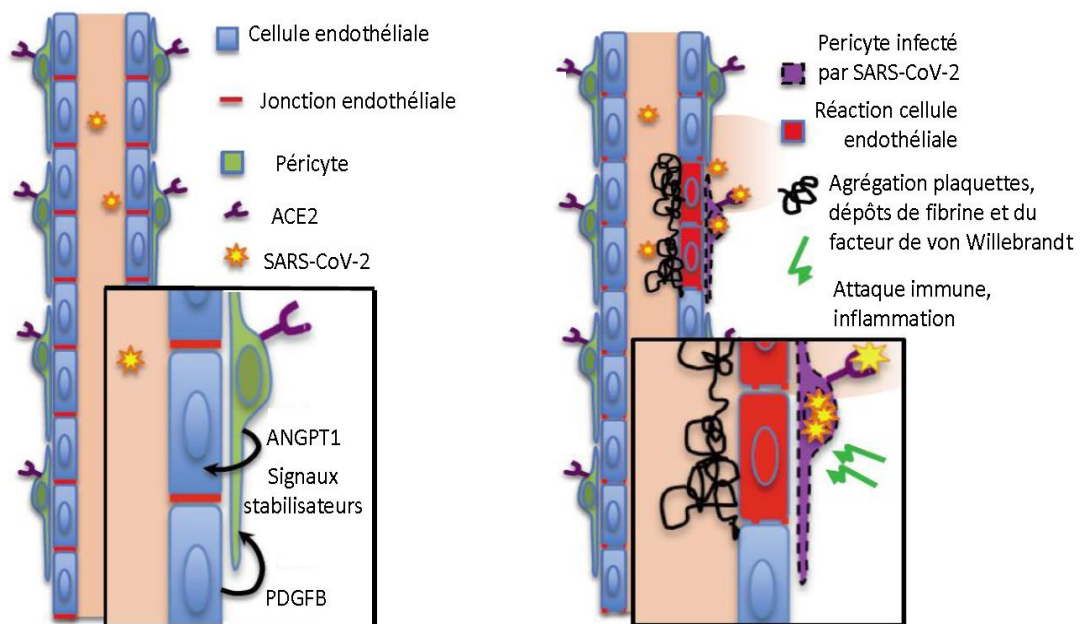
Des dysfonctions majeures des cellules endothéliales sont à l'origine de divers processus inflammatoires qui vont affecter les microvaisseaux et s'étendre aux cellules de l'épithélium pulmonaire. Des études récentes, visant à définir la porte d'entrée du virus, ont permis de montrer qu'une des cibles vasculaires privilégiées du virus SARS-CoV-2 est le péricyte vasculaire. Les péricytes localisés dans la membrane basale des microvaisseaux jouent un rôle équivalent à celui des cellules musculaires lisses vasculaires (VSMCs) des plus gros vaisseaux. Ces cellules sont localisées à l'extérieur de la membrane basale au-delà de l'endothélium vasculaire. Elles ont un rôle de soutien pour les cellules endothéliales des petits vaisseaux (capillaires, artérioles et veinules) et envoient des signaux humoraux stabilisateurs d'intégrité (tels que l'ANGPT1 et le PDGFB) à ces cellules endothéliales (voir diagramme 2). Ces cellules ne sont pas en contact direct avec le sang. Fait important, des études cellulaires sur la souris et l'homme ont révélé que l'ACE2 est spécifiquement et fortement exprimée dans les péricytes microvasculaires, mais qu'elle est absente des cellules endothéliales, des cellules musculaires lisses artérielles, des macrophages périvasculaires et des fibroblastes. On comprendra que pour accéder à ses récepteurs le virus va devoir franchir la barrière endothéliale (constituée par des jonctions serrées et adhérentes). La qualité des jonctions entre les cellules endothéliales va régir l'intégralité de la barrière endothéliale et donc influencer la perméabilité vasculaire. Le fait que les péricytes soient parmi les cellules microvasculaires celles qui expriment ACE2 à des

²⁴ **Sriram K and Insel P.A.**, A hypothesis for pathobiology and treatment of COVID-19: the centrality of ACE1/ACE2 imbalance. *Brit. J. Pharmacol.* 2020, <https://doi.org/10.1111/bph.15082>

²⁵ **Gurwitz D.**, Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;1–4

niveaux les [plus élevés](#)²⁶ va amener les auteurs à proposer une hypothèse raisonnable pour tenter d'expliquer les relations fonctionnelles entre les péricytes et les cellules endothéliales. En s'appuyant sur un modèle murin déficient en péricytes, les auteurs montrent que la perte des péricytes a induit une régulation positive marquée et une sécrétion du facteur Von Willebrand par les cellules endothéliales microvasculaires, ainsi qu'une agrégation plaquettaire et des dépôts de fibrine ; tous les signes d'une perturbation de l'homéostasie thrombogénique. Au vu de son originalité et de son importance physiopathologique pour expliquer les désordres vasculaires induits pas COVID-19 cette hypothèse méritera certainement une confirmation ultérieure chez l'homme. [Un travail récent d'une équipe niçoise](#)²⁷ a confirmé la présence de l'ACE2 dans les péricytes pulmonaires et une diminution du nombre de péricytes capillaires alvéolaires lors de l'infection par SARS-CoV-2. La diminution des péricytes et l'apoptose observée suggèrent fortement que l'altération des péricytes, par un effet direct du SARS-CoV-2 se fixant sur ACE2, pourrait être le déclencheur initial de la micro-vasculopathie observée chez les patients avec la COVID-19. Cette observation, bien que portant sur un nombre limité de cas, est en accord avec l'hypothèse précédente : l'effet viral sur les péricytes joue un rôle majeur dans l'induction d'une inflammation et d'une micro-vasculopathie.

Diagramme 2 : Structure microvasculaire et implication éventuelle des péricytes dans l'inflammation microvasculaire et l'hypercoagulopathie chez des patients infectés par SARS-CoV-2 (Hypothèse proposée par He L., Mäe M. A. et al. *bioRxiv* 2020, (12 mai)).



Cette perméabilité va jouer un rôle majeur dans la pénétration de SARS-CoV-2 dans les tissus pulmonaires et les autres tissus cibles. Les sujets vulnérables ont une barrière endothéliale défaillante, le virus va accéder à ses récepteurs sur les péricytes, aggraver les dysfonctions de la barrière. L'agression des péricytes par SARS-CoV-2 va provoquer une inflammation microvasculaire qui va déboucher sur des réactions pro coagulantes au sein de l'endothélium (dépôts de fibrine et sécrétion du facteur de Von Willebrand (important dans l'hémostase primaire) et agrégation plaquettaire augmentée) (voir diagramme 2).

²⁶ He L. et al. Pericyte-specific vascular expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 – implications for microvascular inflammation and hypercoagulopathy in COVID-19 patients. *bioRxiv* 2020, mai 12.

²⁷ Cardot-Leccia N. et al. Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. *Intensive Care Med.*, 2020, (in press).

Une question rarement évoquée par les experts du système rénine angiotensine concerne son rôle dans le tissu adipeux. Peut-on envisager un rôle éventuel de l'ACE2 exprimée dans l'adipocyte dans le contrôle des troubles induits par SARS-CoV-2 ? L'expression d'ACE2 dans le tissu adipeux est influencée par l'obésité d'une manière liée au sexe, avec une expression élevée d'ACE2 chez les souris femelles obèses. L'expression adipeuse d'ACE2 protège les souris femelles obèses de l'hypertension et réduit la réponse tensionnelle induite par une [administration d'AngII](#)²⁸. L'expression de l'ACE2 est stimulée par les œstrogènes et contribue à la réduction de l'hypertension chez les femelles obèses. L'invalidation de l'ACE2 dans l'adipocyte accroît la pression artérielle chez les souris femelles. Pris dans leur ensemble, ces résultats obtenus chez les souris suggèrent que l'ACE2 des adipocytes régule l'équilibre entre les peptides vasodilatateurs (Ang- (1-7) et vasoconstricteur (AngII) et contribue aux différences sexuelles liées à l'hypertension dans l'obésité. Chez l'humain, ACE2 est également exprimé dans les adipocytes et augmenté dans les cellules des obèses et des diabétiques. Chez des obèses transgenres (trans femmes) l'administration de 17β- oestradiol induit une augmentation de la valeur du rapport des taux plasmatiques Ang-(1-7) /AngII (2,6 fois), reflet d'une activité ACE2 augmentée, qui est corrélée à une baisse de la pression artérielle systolique. Les données doivent être étendues.

En dehors des tissus de tout l'axe respiratoire, des traces de SARS-CoV-2 ont été détectées dans le sang. Comme les taux circulants de d'ACE2 soluble sont très bas, voire indétectables, le récepteur ne pourra pas séquestrer SARS-CoV-2 dans la circulation. Comme le coronavirus se fixe sur son récepteur ACE2 on peut s'interroger sur le cycle de distribution du virus dans le tissu adipeux. Est-il capable de se fixer sur l'ACE2 des adipocytes ou des autres cellules du tissu adipeux et peut-il être capté par celles-ci ? Si le virus n'est pas capté mais seulement fixé, quelle est sa rémanence dans le tissu adipeux ? Le tissu adipeux pourrait-il jouer un rôle dans la séquestration du virus qui pourrait être relargué lors de la libération de l'ACE2 ou agit-il via ses productions pro-inflammatoires ? Les sujets obèses présentent un système immunitaire dysfonctionnel et dérégulé et réagissent mal face aux agressions par des agents pathogènes, des bactéries ou virus et même des cancers. Les sujets obèses présentent un phénotype d'épuisement lymphocytaire. Cette inflammation « à *bas bruit* » pourrait être la cause d'une moindre réactivité du système immunitaire. Plus spécifiquement les lymphocytes, seraient « *assoupi* » ou « *épuisés* » et réagiraient plus faiblement face à la présence d'un antigène étranger.

Les agressions cytokiniques diverses abordées ci-dessus et consécutives à l'infection de l'épithélium respiratoire conduisent à la nécrose de l'épithélium, une production de mucus altérée et un accroissement de la perméabilité capillaire. La récupération réussie d'une lésion pulmonaire nécessite la réparation et la régénération des cellules épithéliales alvéolaires pour restaurer l'intégrité des régions d'échange de gaz dans le poumon et préserver la fonction de l'organe. Une régénération incorrecte de l'épithélium alvéolaire est souvent associée à une fibrose pulmonaire sévère qui implique le recrutement et l'activation de fibroblastes et l'accumulation de matrice extra-cellulaire. Quel pourrait être le rôle de ces cellules épithéliales pulmonaires AEC2 humaines dans la réparation des lésions et les récupérations tissulaires. Les études suggèrent que ces cellules productrices de surfactant sont responsables de la maintenance et de la réparation des alvéoles. Ces cellules manifestent des propriétés de cellules-souches et sont capables de manifester une croissance [clonale in vitro](#)²⁹. L'expression du récepteur de l'immunité innée TLR-4 (*Toll-like receptor 4*) et du glycosaminoglycane hyaluronane de la

²⁸ Shoemaker R. et al., Adipocyte deficiency of ACE2 increases systolic blood pressures of obese female C57BL/6 mice. *Biology of Sex Differences* (2019) 10 (45):2-12

²⁹ Barkauskas C.E. et al., Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *J Clin Invest.* 2013, 123(7): 3025-3036. <https://doi.org/10.1172/JCI68782>.

matrice extra-cellulaire (HA) sur les AEC2 est importante pour que le renouvellement des AEC2 puisse permettre, la réparation des lésions pulmonaires et la limitation de [l'étendue de la fibrose](#)³⁰. Des cellules pulmonaires, les myofibroblastes (MF) et les lipofibroblastes (LF) (qui expriment la périlipine, une protéine de la gouttelette lipidique, abondante dans la cellule adipeuse et accumulent quelques gouttelettes lipidiques) sont localisées dans l'interstitium pulmonaire adjacent aux cellules épithéliales alvéolaires de type 2 (AEC2) qui représentent le plus gros pool de cellules exprimant ACE2 dans le poumon. Les lipofibroblastes modulent la production de surfactant pulmonaire par ces cellules ACE2 dans les poumons du rat alors qu'un débat subsiste sur leur présence chez l'homme. Des travaux *in vitro* ont démontré qu'il peut exister un niveau de transdifférenciation entre ces deux types cellulaires. Récemment, il a été démontré qu'un antidiabétique, la metformine, accélère la résolution de la fibrose pulmonaire en induisant une [trans-différenciation des MF en LF](#)³¹. Un résultat à remarquer et qui expliquerait pourquoi la metformine diminue le risque de mortalité associé aux maladies chroniques des voies respiratoires inférieures chez les patients diabétiques. On pourrait émettre l'hypothèse qu'un traitement à la metformine serait susceptible d'améliorer les cicatrises pulmonaires pro-fibrotiques en récupération d'une COVID-19 aggravée.

COVID-19 anosmie et agueusie.

L'anosmie et l'agueusie semblent faire partie des symptômes importants et des indices pour le diagnostic de la COVID-19 particulièrement dans les stades précoces de la maladie. Les virus peuvent affecter l'odorat et le goût de plusieurs manières. Ils pourraient attaquer diverses cellules du tissu nasal ou lingual en provoquant une inflammation locale qui va perturber la détection des odeurs et du goût. Le virus pourrait aussi désactiver ou endommager les cellules sensorielles de détection ou les voies de signalisation depuis les récepteurs olfactifs ou gustatifs. Une autre possibilité est que les virus pourraient intégrer et suivre les neurones du nerf olfactif et pourraient causer des dommages au niveau des territoires neuronaux centraux en suivant une voie antérograde de cheminement. La compréhension des ravages (ampleur et durée) sur notre odorat et goût provoqués par le coronavirus sera certainement un domaine d'investigation important.

Que se passe-t-il chez les obèses ? Sont-ils plus susceptibles d'avoir des troubles de l'olfaction et de la gustation qui pourraient révéler précocement ou aggraver l'agueusie et l'anosmie des rapportées chez des patients atteints par la COVID-19 ? Dans une méta analyse récente, les auteurs constatent : plus une personne est mince, plus ses capacités olfactives sont performantes. À l'inverse plus une personne possède un IMC élevé, plus sa fonction olfactive est altérée. Ces données soulignent que les personnes obèses ont une capacité réduite à sentir et identifier les odeurs comparativement à celles n'ayant pas de [problème de poids](#)³².

Des récepteurs gustatifs localisés sur la langue et dans le nez, permettent de détecter le sucré, le salé, l'acide et l'umami. Les plus abondants sont les récepteurs qui détectent les composés amers (i.e. récepteurs de l'amertume - Ils sont connus sous le nom de récepteurs de type 2, ou T2R ; 25 types différents ont été identifiés). La plupart des 25 récepteurs présentent des variations génétiques qui sont associées à des augmentations ou diminutions de leurs capacités de détection de leurs ligands. Ils reconnaissent une grande variété de molécules

³⁰ **Liang J. et al.**, Hyaluronan and TLR4 promote surfactant-protein-C-positive alveolar progenitor cell renewal and prevent severe pulmonary fibrosis in mice. *Nature Medicine*, 2016, 22 (11):1285-1293

³¹ **Kheirollahi V. et al.**? Metformin induces lipogenic differentiation in myofibroblasts to reverse lung fibrosis. *Nat Commun*. 2019, 10(1):2987. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10839-0>.

³² **Mei Peng et al.** Systematic review of olfactory shifts related to obesity. *Obes Rev*, 2019 Feb;20(2):325-338.

aversives ou toxiques. Fait important, les récepteurs T2R ont été identifiés, non seulement dans le nez, mais aussi sur les cellules épithéliales qui [tapissent les poumons](#)³³.

Selon certains auteurs, en dehors de leur fonction gustative de l'amertume ces récepteurs seraient aussi des éléments d'une sorte de système immunitaire inné, différent des voies usuelles de l'immunité innée. Les réponses engendrées par leur stimulation sont très rapides. Lorsqu'ils sont activés par des agents biochimiques ou bactériens, ils vont être à l'origine de trois types de réponses contre les bactéries. Tout d'abord, ils envoient des signaux qui activent le battement de cils à la surface des cellules de la paroi nasale ou de l'épithélium respiratoire. Cet effet a pour objectif de repousser des bactéries envahissantes. Ensuite, ces récepteurs peuvent également déclencher la libération, de monoxyde d'azote, qui a le pouvoir de tuer des bactéries. Enfin, ils transmettent un signal à d'autres cellules pour commander la production de protéines, les défensines, connues pour leurs effets antimicrobiens puissants. Ces récepteurs aideraient également les voies respiratoires à se débarrasser des substances amères inhalées et à forte potentialité toxique. Il a été récemment démontré que le récepteur du goût amer couplé aux protéines G humaines, T2R38 s'exprime sur les neutrophiles du sang périphérique, les monocytes et les lymphocytes. Une contribution potentielle de ce récepteur T2R38 dans la réponse immunitaire adaptative n'est pas à exclure. Suite à la récente découverte que des T2R sont exprimés hors de la cavité buccale, dans différents types cellulaires tapissant l'arbre pulmonaire, il est devenu important de définir leur niveau d'expression ainsi que leurs fonctions physiologiques dans les divers types cellulaires concernés. Bien que l'existence d'agonistes endogènes des T2R ne soit toujours pas établie, les récepteurs T2R sont capables de reconnaître de nombreux composés naturels et synthétiques, tels que les acyl-homosérine lactones produites par les bactéries, la caféine mais aussi la [chloroquine et l'érythromycine](#)³⁴.

Quel est le rôle de ces récepteurs dans les voies respiratoires supérieures ? Les T2R sont impliqués dans l'inflammation et la clairance bactérienne. Les voies de signalisation couplées à ces récepteurs sont bien connues. Cette famille de récepteurs à sept domaines transmembranaires emprunte les grandes voies « classiques » de transduction des signaux (*i.e.*, le récepteur est activé par son ligand et va provoquer une réponse en cascade impliquant divers éléments tels qu'une protéine G (Golf), la phospholipase C β (PLC β), l'inositol triphosphate (INS (1,4,5)P $_3$) et son récepteur à l'INS (1,4,5) P $_3$, la libération du Ca $^{++}$ de ses réserves cellulaires avec une activation d'un canal cationique essentiel (TRPM5), la production Ca $^{++}$ dépendante de NO...Les réponses vont dépendre des types cellulaires portant ces récepteurs activés. Les effets reconnus induits par la stimulation des T2R dans les poumons portent sur trois niveaux différents comme cité précédemment au niveau nasal ou buccal. Tout d'abord, les agonistes T2R vont augmenter la fréquence de battement des cils sur les cellules épithéliales ciliées (voir diagramme 1). La stimulation d'un T2R peut aussi induire une relaxation des cellules musculaires lisses de l'arbre bronchique. Enfin, les récepteurs T2R exprimés sur les cellules immunitaires (comme les macrophages et les mastocytes) vont moduler la production de divers médiateurs pro inflammatoires. Les agonistes T2R sont reconnus comme ayant une efficacité pour limiter l'inflammation pulmonaire ou la contraction des muscles lisses dans des modèles animaux *ex vivo* et asthmatiques. Certains sont connus pour induire la destruction bactérienne dans la cavité nasale et améliorer la fonction pulmonaire chez l'homme. Bien que le ciblage de cette famille de récepteurs T2R ne soit pas évoqué dans les thérapeutiques empiriques mises en place jusqu'à ce jour pour traiter la COVID-19. En dehors de leur rôle dans les voies de la gustation dans la cavité oro-nasale tant chez le sujet sain,

³³ [Lee R. J. et al.](#), Bitter and Sweet Taste Receptors Regulate Human Upper Respiratory Innate Immunity. *J Clin. Invest*, 2014, 124(3): 1393-1405. <https://doi.org/10.1172/JCI72094>

³⁴ [Devillier P. et al.](#) The pharmacology of bitter taste receptors and their role in human airways. *Pharmacology & Therapeutics*, 2015, 155: 11-21

que chez les obèses ou les patients atteints par la COVID-19, il est certain qu'au vu de leur diversité (*i.e.*, 25 récepteurs différents avec des polymorphismes apportant une complexité accrue) et de la diversité extrême de leurs [ligands potentiels](#), cette famille complexe de récepteurs devrait faire l'objet d'une attention plus soutenue [dans le futur](#)³⁵.

Interventions pharmacologiques et obésité.

Il n'est pas aisé de trancher pour tenter de répondre à la question de savoir si la relation entre l'obésité et l'infection est causale ou simplement une association générée par des facteurs confondants (ou facteurs de confusion tels que le diabète sucré ou l'hypertension). De grandes études prospectives sont nécessaires pour mieux caractériser la part prise par l'obésité dans une pandémie émergente comme COVID-19 avant d'être en mesure d'apporter des conclusions convaincantes.

En ce qui concerne les interventions pharmacologiques, on sait peu de choses sur le dosage approprié des antimicrobiens dans l'obésité et il n'y a pas de directives claires de traitement antimicrobien pour les [obèses](#)³⁶. Les données sont limitées voire inexistantes sur le bon dosage d'antimicrobiens du fait de lacunes dans leur métabolisme et de leur volume de distribution ainsi que des modifications de leur liaison aux protéines ou d'une séquestration dans les lipides neutres de la cellule adipeuse pour les agents lipophiles.

Étant donné que de nombreux sujets obèses présentent un phénotype d'épuisement lymphocytaire (voir ci-dessus). Leurs lymphocytes, réagiraient plus faiblement face à la présence d'un antigène étranger. Chez les obèses un des mécanismes d'action probable du virus SARS-CoV-2 est d'être toléré par l'hôte obèse et de se répliquer abondamment. Le virus endort le système immunitaire pour se laisser tolérer et l'empêche de le détruire. L'idée de provoquer une immuno-stimulation compensatrice pour leur rendre leurs capacités de défense face au virus a été envisagée. Un protocole d'immuno-stimulation de sujets obèses grâce au nivolumab est en cours de réalisation dans le Laboratoire du Pr Emmanuel Disse, Service d'Endocrinologie-Diabète-Nutrition de l'Hôpital Lyon Sud (projet NIVISCO dans le cadre de l'appel à projets Reacting de l'Inserm). Le nivolumab est un anticorps monoclonal qui se fixe au récepteur de la mort cellulaire programmée PD1 (« *programmed cell death 1* ») et le bloque ; il est utilisé en cancérologie. Le traitement comporte une seule injection de nivolumab (en oncologie, c'est toutes les 6 semaines) pour doper le système immunitaire. Selon les concepteurs du protocole, il devrait permettre aux patients d'être à nouveau réactifs face au virus et de limiter l'évolution vers une forme grave ou le décès.

Étant donné que la COVID-19 peut générer un syndrome respiratoire très aigu avec une libération conséquente de cytokines pro inflammatoires, des stratégies thérapeutiques reposant sur l'utilisation d'agents anti-cytokines (*i.e.*, pour le blocage des effets d'IL-6) ou d'agents anti-inflammatoires. L'anticorps monoclonal, le [tocilizumab](#), antagoniste d'IL-6, a eu des effets bénéfiques notables dès la première administration (amélioration de 91 % des patients)³⁷. Les besoins en oxygène des patients ont été réduits chez 75 % des patients et les images pulmonaires fournies par les scanners thoraciques sont améliorées. Des protocoles sont en cours avec des molécules apparentées.

³⁵ **Foster S. R. et al.** *Extrasensory perception: Odorant and taste receptors beyond the nose and mouth. Pharmacology & Therapeutics*, 2014, 142 (1): 41-61

³⁶ **Falagas M.E. & Kompoti M.**, Obesity and infection. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 438-46

³⁷ **Xu X. et al.** Effective Treatment of Severe COVID-19 Patients With Tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2020 May 19;117(20):10970-10975.

Diverses autres molécules ont été suggérées pour lutter contre le processus inflammatoire, comme les corticostéroïdes, le baricitinib ou encore le camosta mesylate habituellement prescrit dans le traitement des pancréatites, et inhiberait une protéine impliquée dans l'infection. Les molécules douées d'une activité anti-inflammatoire font l'objet de débats selon leur fenêtre de prescription thérapeutique. Dans la mesure où elles pourraient avoir un effet bénéfique sur la tempête cytokinique des patients à un stade avancé de la maladie on pourrait escompter un effet positif. Par contre, une activité anti-inflammatoire en début de maladie risque de réduire la défense immunitaire et aura un effet négatif.

Une des alternatives anti-inflammatoires originale pourrait reposer sur la réduction du potentiel inflammatoire du tissu adipeux des obèses en jouant sur l'état nutritionnel des patients ou sur une intervention pharmacologique qui paraît plus cohérente vu le niveau d'urgence des traitements. L'antagoniste du récepteur CB1 aux cannabinoïdes, le rimonabant, envisagé il y a quelques années pour traiter l'obésité, puis abandonné pour ses impacts neurologiques possède des effets anti-inflammatoires à remarquer. Il est capable d'inhiber l'état inflammatoire qui accompagne l'obésité induite par un régime gras chez la souris. Le rimonabant améliore l'hyperactivité vasculaire et l'inflammation sur un modèle de rat infecté. L'intérêt potentiel du rimonabant a été discuté dans un [article récent](#)³⁸

Considérant les volets nutritionnels, [certains auteurs](#)³⁹ vont suggérer qu'une modification du régime alimentaire pouvant améliorer les niveaux circulants de l'adiponectine (adipokine aux nombreuses actions métaboliques et anti-inflammatoires bénéfiques) pourrait être très utiles à la fois pour prévenir l'infection et /ou améliorer la prise en charge des patients obèses. L'adiponectine a des effets bénéfiques multiples sur les tissus du système cardiovasculaires et les vaisseaux sanguins. Elle a un effet protecteur en limitant des réponses pro inflammatoires et en stimulant des réponses protectrices des cellules endothéliales. Bien que l'efficacité des agonistes des récepteurs à l'adiponectine, tels qu'AdipoRon⁴⁰, soient en cours d'exploration dans diverses situations d'hypo-adiponectinémie, ils ne sont pas utilisables en clinique. Une limitation pratique est due au fait que peu d'agents pharmacologiques sont connus pour stimuler notablement la production de cette adipokine par les adipocytes. Les comorbidités, facteurs d'aggravation de la COVID-19, sont connues pour pouvoir être combattues par des régimes alimentaires adaptés (*i.e.* diète méditerranéenne et régimes apparentés). Par conséquent, l'histoire nutritionnelle des patients ainsi que l'adiponectine plasmatique et des acides gras poly-insaturés (AGPI) omega-3 semblent être des biomarqueurs utiles pour la surveillance du risque ou de la progression de la maladie pulmonaire consécutive à la COVID-19 chez des obèses à hauts risques de complications.

Conclusions : Pour conclure, j'ai essayé de répertorier dans ce panorama un peu touffu les divers éléments susceptibles d'expliquer les aggravations auxquelles sont confrontés les obèses atteints par la COVID-19. Les connaissances progressent rapidement sur un ensemble de réponses complexes. J'ai essayé de rapporter au mieux certains aspects mécanistes des effets biologiques, qui paraîtront peut-être rebutants à certains, tout en soulignant la fragilité de données parfois mal étayées et en émettant quelques hypothèses explicatives. De très nombreux protocoles cliniques sont en cours de réalisation dans le monde, quelques innovations dans les pratiques se font jour sans déboucher

³⁸ **Briand-Mésange F. et al.** Possible Role of Adipose Tissue and Endocannabinoid System in COVID-19 Pathogenesis: Can Rimonabant Return? *Obesity*, 2020 (in press).

³⁹ **Messina G. et al.** Functional Role of Dietary Intervention to Improve the Outcome of COVID-19 : A Hypothesis of Work. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 3104.

⁴⁰ AdipoRon est un agoniste synthétique mimétique des effets de l'adiponectine (administrable par voie orale). C'est un activateur des récepteurs à l'adiponectine (AdipoR1 et AdipoR2) ; c'est un bon mimétique des effets de l'adipokine sur divers tissus. De nombreuses actions bénéfiques ont été rapportées en expérimentation animale.

pour le moment sur des solutions thérapeutiques très prometteuses. La mise au point d'un vaccin occupe plus d'une centaine de laboratoires et est attendue de tous dans les meilleurs délais. Il serait dangereux de baisser la garde prématurément [à ce stade de la pandémie](#). Les principales interventions [non-pharmaceutiques](#)⁴¹ et les procédures de confinement en particulier ont eu un effet important sur la réduction de la transmission. Une intervention doit être poursuivie pour maintenir la transmission du SARS-CoV-2 sous contrôle. En attendant, entrons dans un déconfinement progressif en n'oubliant pas que les techniques usuelles assénées au fil des jours durant la période de confinement restent encore la meilleure protection vis-à-vis [d'un virus](#)⁴² qui reste dangereux.

⁴¹ **Flaxman F. et al.** Estimating the effects of non-pharmaceutical interventions on COVID-19 in Europe. *Nature* (2020)(in press) <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2405-7> (2020).

⁴² **Chu D. K. et al.** Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis *The Lancet*, 2020, Published online June 1, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9)