

COVID-19 SÉVÈRE, UNE NOUVELLE COMPLICATION À AJOUTER AUX NOMBREUSES COMORBIDITÉS DE L'OBÉSITÉ

DE FLINES J (1), SCHEEN AJ (1)

RÉSUMÉ : L'obésité est associée à une panoplie de complications diverses, bien connues. Elle représente, maintenant aussi, un risque augmenté d'infection COVID-19 sévère, conduisant à des hospitalisations plus fréquentes, un besoin accru d'assistance respiratoire en unités de soins intensifs (USI) et, *in fine*, une surmortalité. L'augmentation relative du risque par rapport aux personnes non obèses concerne surtout les sujets jeunes. Les raisons d'un moins bon pronostic sont multiples : altération de la mécanique ventilatoire, présence fréquente de comorbidités (diabète, hypertension ou apnée obstructive du sommeil,) enfin, des réactions immunologiques et inflammatoires inappropriées et excessives, avec libération de cytokines (interleukine-1 and interleukine-6, notamment). Ainsi, la COVID-19 semble remettre en cause l'«obesity paradox», décrit dans les USI chez les patients avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë où l'obésité était, habituellement, considérée comme conférant une issue plus favorable. Dans le cas particulier, la spécificité de la COVID-19, condition où l'obésité aggrave nettement le pronostic, fait l'objet d'hypothèses mécanistiques qui doivent encore être validées.

MOTS-CLÉS : *Détresse respiratoire - Mortalité - Pronostic - SARS-Cov-2 - Soins intensifs - Ventilation assistée*

SEVERE COVID-19, A NEW COMPLICATION TO BE ADDED TO NUMEROUS COMORBIDITIES ASSOCIATED TO OBESITY

SUMMARY : Obesity is associated with a huge number of well-known comorbidities. Nowadays, it represents a higher risk of severe COVID-19 infection, which may lead to the requirement of a mechanical ventilation in intensive care units and premature death. The increase in relative risk of poor prognosis in presence of obesity is particularly high in patients at a younger age. The underlying mechanisms are multiple: alteration of the respiratory performance, presence of frequent comorbidities (diabetes, hypertension or obstructive sleep apnea), finally inadequate and excessive immunological responses, with massive liberation of cytokines (especially interleukin-1 and interleukin-6). Thus, COVID-19 may challenge the so-called «obesity paradox» in intensive care units among patients with acute respiratory distress syndrome where obesity is commonly reported as associated with a better prognosis. In the special case of COVID-19, a condition where obviously obesity aggravates the prognosis, hypothetical mechanisms remain to be well-defined and deserve further validation.

KEYWORDS : *ARDS - Intensive care - Mechanical ventilation - Mortality - Prognosis - SARS-Cov-2*

INTRODUCTION

L'obésité est grevée d'une série de complications très diverses, parmi lesquelles des pathologies cardiométaboliques, des atteintes mécaniques, notamment ostéo-articulaires, une augmentation de l'incidence des cancers, des troubles psychologiques (1, 2). Il en résulte une augmentation de la morbidité et de la mortalité dans la population obèse en comparaison avec la population non obèse. Par ailleurs, notre société de consommation, favorisant à la fois une alimentation hypercalorique, riche en graisse et en sucres, et la sédentarité, doit faire face à une augmentation progressive de la prévalence de l'obésité, que certains qualifient même de véritable «pandémie» (3).

Un nouveau coronavirus, le SARS-CoV-2, a entraîné une pandémie de Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) qui a considérablement impacté le système des soins de santé en cette année 2020 (4). Elle a abouti à un nombre consi-

dérable d'hospitalisations, notamment dans les unités de soins intensifs (USI), pour syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), avec de nombreux décès à déplorer. Outre le grand âge, l'obésité apparaît, de plus en plus, être un facteur de risque majeur d'évolution péjorative en cas d'infection par le SARS-CoV-2 (5). Par ailleurs, il existe également des arguments qui étayaient l'hypothèse que les patients obèses infectés par le SARS-CoV-2 seraient davantage contagieux, et pendant une plus longue durée, que les personnes non obèses (6). Cette liaison dangereuse entre obésité et COVID-19 a, d'ailleurs, fait l'objet d'une prise de position officielle de l'European Association for the Study of Obesity (7).

Au vu de la rencontre de ces deux pandémies (3, 8), le but de cet article est de faire le point sur la relation entre obésité et COVID-19 sévère. Nous résumerons, d'abord, les principales données épidémiologiques disponibles, puis nous tenterons d'expliquer pourquoi l'obésité représente un facteur de risque additionnel chez les patients COVID-19, en particulier chez les personnes plus jeunes. Enfin, nous terminerons par quelques considérations particulières en relation avec l'association obésité - COVID-19.

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Toutes les études s'accordent à dire que l'obésité représente un facteur de risque de voir la COVID-19 évoluer vers une forme plus sévère, avec, en particulier, la nécessité de transférer le patient en USI pour recourir à une assistance mécanique ventilatoire pour un SDRA et une incidence accrue de décès (5, 9). Les principales données épidémiologiques sont résumées dans le **Tableau I** pour une forme critique de COVID-19 et dans le **Tableau II** pour le risque relatif de décès. Nous ne tiendrons pas compte, ici, de quelques données chinoises publiées, compte tenu d'un morphotype différent dans la population asiatique. Même si ces données sont difficiles à extrapoler à la population caucasienne, elles confirment, néanmoins, le rôle délétère de l'excès de poids et de l'obésité rapporté dans les études américaines et européennes, comme déjà analysé précédemment (3, 10). Les données disponibles proviennent surtout des Etats-Unis, complétées par quelques données européennes. Outre l'origine, elles se différencient par des cohortes de patients de dimension très variable et par des seuils d'indice de masse corporelle (IMC) également variables (**Tableaux I et II**).

1) COVID-19 SÉVÈRE

Trois études ont été réalisées dans la région de New York, particulièrement touchée par la pandémie. Dans une première étude, un risque significativement accru de COVID-19 sévère a été rapporté (odds ratio ou OR = 1,57), en comparant les patients avec IMC 30-40 kg/m² *versus* 18,5-25 kg/m², et une augmentation encore plus nette (OR = 1,75), mais non significative en raison d'un nombre de sujets plus limité, a été notée chez les individus avec un IMC > 40 kg/m² (11). Dans une deuxième étude, une augmentation significative du risque de COVID-19 sévère a été uniquement observée dans le sous-groupe avec un IMC ≥ 40 kg/m² (OR = 1,52, intervalle de confiance (IC) 95 % 1,04-2,20, *versus* les patients avec IMC < 25 kg/m²) (12). Dans une troisième étude, intéressante car consacrée à des personnes de moins de 60 ans, le risque d'admission en USI ou de ventilation assistée était multiplié par 1,8 si l'IMC était entre 30 et 34 kg/m² et par 3,6 si l'IMC était ≥ 35 kg/m², par rapport aux personnes avec un IMC < 30 kg/m² (13).

Dans une étude française, menée dans la région de Lille, par comparaison aux patients avec un IMC < 25 kg/m², le risque de nécessiter une ventilation mécanique chez les patients

en USI pour COVID-19 s'élevait proportionnellement à l'augmentation de l'IMC : hasard ratio (HR) de 1,69 si IMC entre 25 et 30 kg/m², 3,45 si IMC entre 30 et 35 kg/m² et 7,36 si IMC > 35 kg/m² (14). Dans cette étude, d'amplitude plus limitée que les études américaines, le risque de COVID-19 sévère apparaît donc plus nettement avec l'augmentation de l'IMC (**Tableau I**).

Une méta-analyse de 12 études portant sur un total de 34.390 patients a montré que le risque relatif de COVID-19 sévère était environ triplé chez les patients obèses (≥ 30 kg/m²) par comparaison aux personnes non obèses (OR ajusté = 3,08, IC 95 % 1,78-5,33, p < 0,001), avec une hétérogénéité inter-études très faible (I² = 11,7%) (15). Ce travail a recherché une éventuelle relation de type «dose-réponse» en fonction du niveau de l'IMC. Il a montré une augmentation du risque d'évolution défavorable de la COVID-19 en fonction de l'accroissement de l'IMC, avec un OR ajusté de 1,052 (IC 95 % 1,028-1,077) pour chaque augmentation de l'IMC de 5 kg/m² (P < 0,001), avec une relation non linéaire mais plutôt de type exponentiel (15).

2) MORTALITÉ

Le risque de décès en cas de COVID-19 est également accru, avec des OR chez les personnes obèses *versus* non obèses allant de 1,15 (11) ou 1,41 (12) à des valeurs approchant 4 dans une étude américaine (16), voire 5 dans une étude mexicaine (17) (**Tableau II**). Une étude ayant recruté plus de 90 % d'Afro-américains a confirmé une augmentation de 70 % de la mortalité liée à la COVID-19 chez les individus obèses (18). Une des raisons d'une certaine hétérogénéité pourrait résider dans les choix différents des seuils d'IMC comparés, comme par exemple l'absence de différence significative entre les sujets avec un IMC > 40 kg/m² et ceux avec un IMC < 40 kg/m² (19) (**Tableau II**). De façon intéressante, une étude américaine a montré que le risque de décès était multiplié par 5 chez les personnes obèses âgées de moins de 50 ans alors qu'il n'était que modérément (OR = 1,6), quoique significativement, augmenté chez les personnes obèses âgées de plus de 50 ans, en comparaison à des sujets non obèses (20) (voir discussion sur l'influence de l'âge en fin d'article).

Dans une vaste cohorte de 20.133 patients hospitalisés dans 208 centres en Grande-Bretagne suite à une COVID-19, l'obésité apparaît comme un facteur statistiquement significatif de décès (HR = 1,33) (21).

Tableau I. Augmentation du risque de développer une COVID-19 sévère nécessitant généralement une assistance respiratoire chez les patients en surpoids ou obèses comparés aux patients non obèses ou moins obèses. Les résultats sont exprimés par les odds ratio (intervalle de confiance à 95 %).

| Références | Pays | IMC kg/m ² | Odds ratio | IC 95 % |
|--------------------------------|----------------|-----------------------|------------|------------|
| Hajifathalian et al. 2020 (11) | Etats-Unis | 30-40 vs 18,5-25 | 1,57 | 1,11-2,23 |
| | | > 40 vs 18,5-25 | 1,75 | 0,97-3,18 |
| Petrilli et al. 2020 (12) | Etats-Unis | 30-39,9 vs < 25 | 0,98 | 0,77-1,20 |
| | | ≥ 40 vs < 25 | 1,52 | 1,04-2,20 |
| Lighter et al. (13) | Etats-Unis (*) | 30-34 vs < 30 | 1,8 | 1,2-2,7 |
| | | ≥ 35 vs < 30 | 3,6 | 2,5-5,3 |
| Simonnet et al. (14) | France | 25-30 vs < 25 | 1,69 | 0,52-5,48 |
| | | 30-35 vs < 25 | 3,45 | 0,83-14,31 |
| | | > 35 vs < 25 | 7,36 | 1,63-33,14 |

(*) Patients de moins de 60 ans
IC : intervalle de confiance. IMC : indice de masse corporelle

Tableau II. Augmentation du risque de décéder suite à une COVID-19 chez les patients en surpoids ou obèses comparés aux patients non obèses ou moins obèses. Les résultats sont exprimés par les odds ratio (intervalle de confiance à 95 %).

| Références | Pays | IMC kg/m ² | Odds ratio | IC 95 % |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------|------------|-----------|
| Hajifathalian et al. 2020 (11) | Etats-Unis | ≥ 30 vs 18,5-30 | 1,15 | 0,62-2,14 |
| Petrilli et al. 2020 (12) | Etats-Unis | ≥ 30 vs 18,5-30 | 1,41 | 0,98-2,01 |
| Pettit et al. 2020 (18) | Etats-Unis (African American) | ≥ 30 vs < 30 | 1,7 | 1,1-2,8 |
| Palaiodimos et al. 2020 (16) | Etats-Unis | ≥ 35 vs 25-34 | 3,78 | 1,45-9,83 |
| Cummings et al. 2020 (19) | Etats-Unis | ≥ 40 vs < 40 | 0,76 | 0,40-1,47 |
| Klang et al. 2020 (20) | Etats-Unis (< 50 ans) | ≥ 40 vs < 30 | 5,1 | 2,3-11,1 |
| Klang et al. 2020 (20) | Etats-Unis (> 50 ans) | ≥ 40 vs < 30 | 1,6 | 1,2-2,3 |
| Bello-Chavolla et al. 2020 (17) | Mexique | ≥ 30 vs < 30 | 4,99 | 4,44-5,60 |
| Docherty et al. 2020 (21) | Grande-Bretagne | ≥ 30 vs < 30 | 1,33 | 1,19-1,49 |
| Giacomelli et al. 2020 (22) | Italie | ≥ 30 vs < 30 | 3,04 | 1,42-6,49 |

IC : intervalle de confiance. IMC : indice de masse corporelle

Le risque de décès s'avère encore plus élevé dans une étude italienne avec un HR de 3,04 en prenant, pourtant, les mêmes seuils d'IMC comme points de comparaison (≥ 30 *versus* < 30 kg/m²) (22) (Tableau II).

Dans la méta-analyse déjà citée, le taux de mortalité est significativement accru dans la population obèse (odds ratio ajusté = 2,85, IC 95 % 1,17-6,92, p = 0,002), mais avec une hétérogénéité inter-études relativement élevée (I² = 79,7%) (15).

L'OBÉSITÉ, UN CUMUL DE FACTEURS DE RISQUE

Le risque accru des patients obèses d'évoluer vers une plus grande sévérité de la maladie COVID-19 peut résulter de l'intrication de plusieurs mécanismes (6, 10, 23) (Figure 1). Ceux-ci font appel à des troubles de la mécanique ventilatoire, assez évidents en cas d'obésité massive, ainsi que la présence de co-morbidités fréquemment associées à la surcharge pondérale et qui sont connues pour jouer un rôle

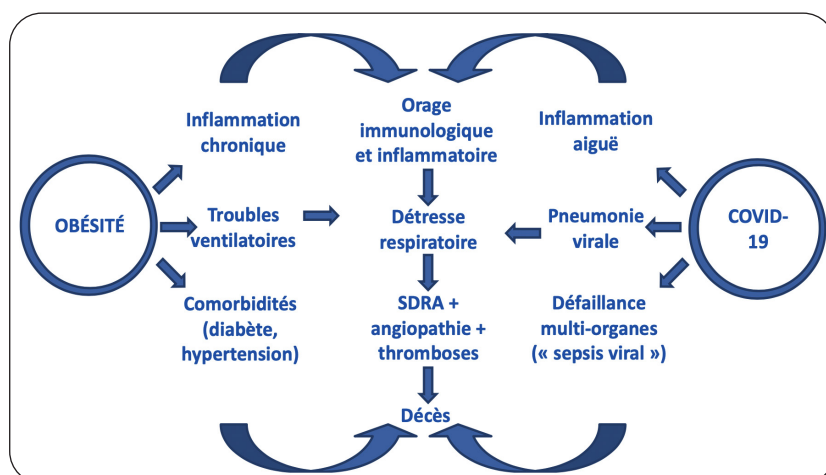


Figure 1. Intrication des anomalies liées à l'obésité et à la COVID-19 conduisant à une maladie plus sévère avec un pronostic péjoratif. Repris de la publication (3).

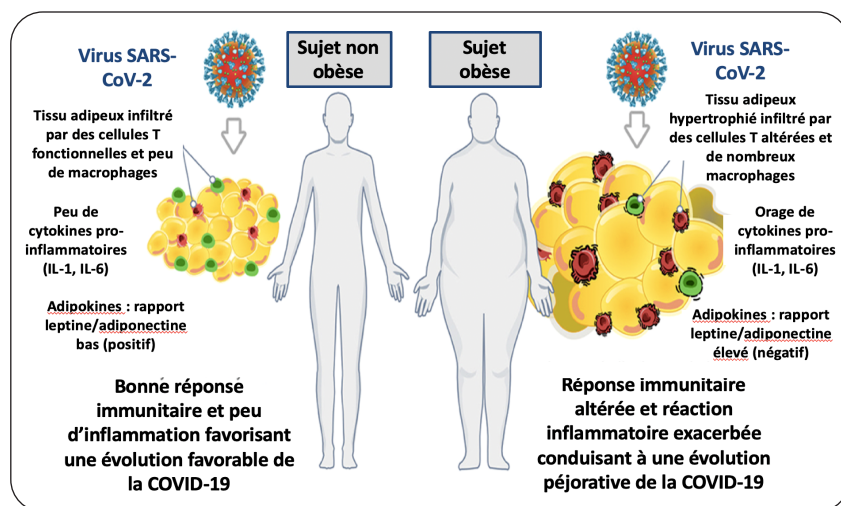


Figure 2. Rôle délétère du tissu adipeux dans l'évolution d'une infection COVID-19 chez le patient obèse.

IL-1 = interleukine-1. IL-6 : interleukine 6.

délétère. Mais d'autres mécanismes, plus originaux, liés à la physiopathologie du tissu adipeux, ont été avancés, en particulier des réactions immunologiques et inflammatoires excessives, encore exacerbées par des dépôts de graisse ectopiques, y compris intra-thoraciques (14, 23) (Figure 2).

1) PROBLÈMES RESPIRATOIRES SPÉCIFIQUES

L'obésité, en particulier lorsqu'elle est sévère, altère les performances ventilatoires. Dans les circonstances d'une infection COVID-19 avec atteinte pulmonaire sévère susceptible d'entraîner une hypoxie, les anomalies préexistantes contribuent à détériorer l'état clinique, avec évolution plus rapide vers la nécessité d'une ventilation mécanique (24, 25).

Une complication respiratoire classique de l'obésité est le syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Les patients obèses avec SAHOS sont plus à risque d'avoir

une issue défavorable en cas de COVID-19 (26). Par ailleurs, les patients obèses sont davantage enclins à présenter une maladie asthmatique (27) et la préexistence d'un asthme a également été incriminée dans la survenue d'une COVID-19 sévère, bien que cette relation reste controversée (28).

Au total, les patients avec pathologies respiratoires ont un risque nettement accru d'évoluer vers un état critique ou fatal s'ils sont confrontés à la COVID-19 selon les données d'une méta-analyse d'études réalisées en Chine (OR = 5,15, IC 95 % 2,51-10,57), P < 0,00001) (29).

2) PATHOLOGIES CARDIOMÉTABOLIQUES

L'obésité est, classiquement, associée à différentes pathologies dont plusieurs (diabète, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires) ont été reconnues accroître le risque de COVID-19 sévère et de décès.

Il existe une intrication forte entre l'obésité, en particulier celle avec une distribution abdominale, et le diabète de type 2. Une méta-analyse a montré un risque d'évolution vers une maladie critique ou mortelle augmenté d'un facteur 3 à 4 chez les patients diabétiques (OR=3,68, 95 % CI 2,68-5,03; P < 0,00001) (29). Ces données ont été confirmées dans différentes études réalisées en Europe et aux Etats-Unis [revue dans (30) et (31)]. Dans l'étude observationnelle française CORONADO chez des patients diabétiques hospitalisés, l'IMC sort, en analyse multivariée, comme facteur de risque d'un critère composite comprenant l'intubation pour ventilation assistée ou le décès dans les 7 premiers jours suivant l'hospitalisation (31).

L'obésité est fréquemment associée à l'hypertension artérielle. L'hypertension augmente le risque de présenter une COVID-19 sévère. Le système rénine-angiotensine a été incriminé, sans que ce soit absolument confirmé (32). Dans la méta-analyse déjà citée, un risque d'évolution vers une maladie critique ou mortelle était plus que doublé chez les patients hypertendus (OR = 2,72, IC 95 % 1,60-4,64), P = 0,0002) (29). Une autre méta-analyse a rapporté un risque de mortalité plus que triplé avec la COVID-19 chez les patients hypertendus par comparaison aux individus normotendus (OR = 3,36 IC 95 % 1,96, 5,74) (33).

L'obésité, *a fortiori* si elle est grevée d'un diabète de type 2 et d'une hypertension artérielle, favorise également la survenue de maladies athéromateuses et d'insuffisance cardiaque. Les décès observés chez les patients COVID-19 hospitalisés s'expliquent par l'hypoxie liée à la pneumonie, mais aussi par des complications cardiovasculaires (34). Les patients avec pathologies cardiovasculaires préalables ont plus de risque d'évoluer vers un état critique ou fatal en cas d'infection COVID-19 (OR = 5,19, IC 95 % 3,25-8,29; P < 0,00001) (29). C'est d'autant plus vrai que le virus SARS-CoV2 provoque des lésions endothéliales qui s'accompagnent de thromboses diffuses, dans les poumons, mais aussi dans le cœur et d'autres organes vitaux, susceptibles de contribuer à une défaillance multi-organes (35).

3) PHYSIOPATHOLOGIE INFLAMMATOIRE DU TISSU ADIPEUX

Les sujets les plus à risque sur le plan métabolique ont une adiposité abdominale, avec une accumulation de graisse périviscérale, dont les caractéristiques pro-inflammatoires sont à présent bien reconnues (36). Il existe des interactions complexes entre le tissu adipeux et le

système immunitaire (9, 37) ainsi qu'entre les perturbations métaboliques et l'inflammation (10, 38), dont une augmentation de l'interleukine-1 (IL-1) et de l'interleukine 6 (IL-6) (39). La contribution de l'inflammation est encore majorée si l'obésité se complique d'un diabète (40). Il a été suggéré que le tissu adipeux des patients obèses représentait un réservoir accru pour la dissémination du coronavirus, une activation immunitaire et une amplification de la réaction liée aux cytokines (41). Un rôle des adipokines a également été avancé, puisque l'obésité, avec des adipocytes hypertrophiés, se caractérise par une élévation des concentrations de leptine contrastant avec une diminution des taux d'adiponectine, ce qui oriente également vers un profil pro-inflammatoire (42) (Figure 2).

L'obésité est caractérisée par des dépôts ectopiques de graisse, non seulement en périviscéral au niveau abdominal, mais aussi dans les organes mêmes, dont le foie. Il a été montré que les patients avec une stéatose hépatique (NAFLD pour «Non-Alcoholic Fatty Liver Disease»), surtout avec une composante de fibrose, ont un risque de COVID-19 sévère multiplié par 4 à 5 (43). Il existe également des dépôts graisseux intra-thoraciques, dans le médiastin, dont le mieux étudié est le tissu graisseux épicaudique (44). Ces dépôts ectopiques ont également été impliqués comme pouvant contribuer à une libération locale de cytokines inflammatoires dont l'interleukine-6, pouvant altérer le myocarde (45). L'hypothèse de micro-dépôts lipidiques dans les poumons, au niveau des espaces alvéolaires interstitiels, a même été avancée (46). Ces dépôts aggraveraient l'infiltrat inflammatoire lié à l'infection virale. La résultante serait un œdème massif qui entraînerait le SDRA et la nécessité d'une assistance ventilatoire. L'hypothèse d'embolies graisseuses susceptibles d'aggraver encore le pronostic des patients obèses atteints de la COVID-19, a également été évoquée (47).

PARTICULARITÉS DE LA RELATION OBÉSITÉ - COVID-19

1) UNE REMISE EN QUESTION DE L'«OBESITY PARADOX» EN USI

L'infection COVID-19 apparaît donc comme une situation particulière qui remet en cause le concept de l'«obesity paradox» (48). Ce dernier, bien connu des médecins intensivistes, traduit le fait que les patients très obèses auraient, paradoxalement, un pronostic plus favorable que les

patients moins obèses ou de poids normal dans des situations critiques de SDRA rencontrées dans les USI (49, 50). Cependant, davantage de données chez des patients avec une obésité extrême (IMC ≥ 40 kg/m²) seraient souhaitables pour pouvoir confirmer le fait que les patients avec COVID-19 représenteraient une exception à cette règle (9). De plus, le seuil d'IMC au-delà duquel le risque de COVID-19 sévère existe doit encore être déterminé de façon plus précise (51).

2) UN SUR-RISQUE CIBLANT PARTICULIÈREMENT LES PERSONNES PLUS JEUNES

Si l'âge est généralement considéré comme le facteur de risque le plus important pour ce qui concerne la mortalité, la présence d'une obésité pourrait moduler cette relation. D'après certaines observations italiennes, confrontées à des données internationales, la relation entre obésité et COVID-19 sévère est particulièrement nette chez les personnes plus jeunes (52). Dans une étude américaine, le risque de décès lié à la COVID-19 en cas d'obésité sévère (IMC ≥ 40 kg/m²) est multiplié par 5 chez les personnes de plus de 50 ans alors qu'il n'est augmenté que d'un facteur 1,6 chez les individus de moins de 50 ans (20) (Tableau II). Il a été suggéré que l'obésité pourrait exposer des sujets plus jeunes à une forme de COVID-19 sévère, alors qu'en l'absence d'obésité, ce sont surtout les patients âgés qui sont les plus à risque de présenter une issue défavorable (53, 54).

3) NOUVEL ARGUMENT POUR RECONNAÎTRE L'OBÉSITÉ COMME UNE VRAIE MALADIE

Le fait que l'obésité aggrave considérablement le pronostic de la COVID-19 (55), au même titre que d'autres maladies classiques, offre un argument supplémentaire pour que l'obésité soit, enfin, reconnue comme une pathologie en tant que telle (56).

Compte tenu du choc frontal entre les deux pandémies d'obésité et de COVID-19 (8), il convient d'intensifier à la fois les mesures préventives et curatives pour éviter une évolution péjorative pouvant conduire les patients obèses à des hospitalisations prolongées dans des conditions difficiles, voire au décès (3).

CONCLUSION

L'obésité représente un facteur de risque d'évoluer vers une maladie COVID-19 plus sévère. Celle-ci risque de conduire le patient

à un SDRA nécessitant une intubation et une ventilation assistée. Le risque de décès est multiplié par 2 à 3. Les raisons en sont multiples, mais une attention toute particulière est accordée aux aspects inflammatoires et immunologiques liés au tissu adipeux. Quoi qu'il en soit, tout patient obèse exposé à la COVID-19 mérite une attention particulière et une prise en charge spécifique visant à limiter le risque de pronostic péjoratif.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Luyckx FH. Medical aspects of obesity. *Acta Chir Belg* 1999;**99**:135-9.
2. De Flines J, Rorive M, Esser N, et al. Mise au point d'un patient consultant pour obésité. *Rev Med Liege* 2013;**68**:148-53.
3. Scheen AJ. Obésité et COVID-19 : le choc fatal entre deux pandémies. *Med Mal Metab* 2020;**14**:437-44.
4. Davenne E, Giot JB, Huynen P. Coronavirus et COVID-19 : le point sur une pandémie galopante. *Rev Med Liege* 2020;**75**:218-25.
5. Scheen AJ. Obésité et risque de COVID-19 sévère. *Rev Med Suisse* 2020;**16**:1115-9.
6. Albashir AAD. The potential impacts of obesity on COVID-19. *Clin Med (Lond)* 2020;**20**:e109-13.
7. Fruhbeck G, Baker JL, Busetto L, et al. European Association for the study of obesity position statement on the global COVID-19 pandemic. *Obes Facts* 2020;**13**:292-6.
8. Maffetone PB, Laursen PB. The perfect storm : coronavirus (Covid-19) pandemic meets overfat pandemic. *Front Public Health* 2020;**8**:135.
9. Petrakis D, Margina D, Tsarouhas K, et al. Obesity a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep* 2020;**22**:9-19.
10. Yadav R, Aggarwal S, Singh A. SARS-CoV-2-host dynamics: increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity. *Diabetes Metab Syndr* 2020;**14**:1355-60.
11. Hajifathalian K, Kumar S, Newberry C, et al. Obesity is associated with worse outcomes in COVID-19 : analysis of early data from New York City. *Obesity* 2020;**28**:1606-12.
12. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City : prospective cohort study. *BMJ* 2020;**369**:m1966.
13. Lighter J, Phillips M, Hochman S, et al. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020;**71**:896-7.
14. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020;**28**:1195-9.
15. Pranata R, Lim MA, Yonas E, et al. Body mass index and outcome in patients with COVID-19 : a dose-response meta-analysis. *Diabetes Metab* 2020;**S1262-3636**:30097-5.
16. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism* 2020;**108**:154262.
17. Bello-Chavolla OY, Bahena-Lopez JP, Antonio-Villa NE, et al. Predicting mortality due to SARS-CoV-2: A mechanistic score relating obesity and diabetes to COVID-19 outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;**105**:dgaa346.

18. Pettit NN, MacKenzie EL, Ridgway J, et al. Obesity is associated with increased risk for mortality among hospitalized patients with COVID-19. *Obesity* 2020;**28**:1806-10..
19. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City : a prospective cohort study. *Lancet* 2020;**395**:1763-70.
20. Klang E, Kassim G, Soffer S, et al. Morbid obesity as an independent risk factor for COVID-19 mortality in hospitalized patients younger than 50. *Obesity* 2020;**28**:1595-9.
21. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 2020;**369**:m1985.
22. Giacomelli A, Ridolfo AL, Milazzo L, et al. 30-day mortality in patients hospitalized with COVID-19 during the first wave of the Italian epidemic : a prospective cohort study. *Pharmacol Res* 2020;**158**:104931.
23. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity a risk factor for severe COVID-19 infection: multiple potential mechanisms. *Circulation* 2020;**142**:4-6.
24. Costa H, Jacob M, Pereira R, et al. COVID-19 ventilatory phenotypes and obesity : is there a relationship ? *Obesity* 2020;**28**:1370.
25. Severin R, Arena R, Lavie CJ, et al. Respiratory muscle performance screening for infectious disease management following COVID-19 : a highly pressurized situation. *Am J Med* 2020;**133**:1025-32.
26. McSharry D, Malhotra A. Potential influences of obstructive sleep apnea and obesity on COVID-19 severity. *J Clin Sleep Med* 2020;**16**:1645.
27. Trokart R, Demarche S, Schleich F, et al. Asthme et obésité. *Rev Med Liege* 2017;**72**:241-5.
28. Louis R, Calmes D, Frix AN, F Schleich F. COVID-19 et asthme. *Rev Med Liege* 2020;**75** (Suppl):S130-S132.
29. Zheng Z, Peng F, Xu B, et al. Risk factors of critical and mortal COVID-19 cases : a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020;**81**:e16-e25.
30. Paquot N, Radermecker RP. COVID-19 et diabète. *Rev Med Liege* 2020;**75** (Suppl):S138-S145.
31. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19 : findings from the CORONADO study and recent reports. *Diabetes Metab* 2020;**46**:265-71.
32. Valdes-Socin H, Jouret F, Vroonen L, et al. Système rénine-angiotensine-aldostérone : bref historique et questionnements face à la pandémie COVID-19. *Rev Med Liege* 2020;**75** (Suppl):S123-S129.
33. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection : systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020;**81**:e84-e86.
34. Haeck G, Ancion A, Marechal P, et al. COVID-19 et maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liege* 2020;**75**:226-32.
35. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med* 2020;**383**:120-8.
36. Esser N, L'Homme L, De Roover A, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia* 2013;**56**:2487-97.
37. Malavazos AE, Corsi Romanelli MM, Bandera F, et al. Targeting the adipose tissue in COVID-19. *Obesity* 2020;**28**:1178-9.
38. Michalakos K, Ilias I. SARS-CoV-2 infection and obesity : common inflammatory and metabolic aspects. *Diabetes Metab Syndr* 2020;**14**:469-71.
39. Chiappetta S, Sharma AM, Bottino V, et al. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity. *Int J Obes* 2020;**44**:1790-2.
40. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2020;**318**:E736-E41.
41. Ryan PM, Caplice NM. Is adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation and cytokine amplification in COVID-19. *Obesity* 2020;**28**:1191-4.
42. Post A, Bakker SJJ, Dullaart RPF. Obesity, adipokines and COVID-19. *Eur J Clin Invest* 2020:e13313.
43. Targher G, Mantovani A, Byrne CD, et al. Risk of severe illness from COVID-19 in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and increased fibrosis scores. *Gut* 2020;**69**:1545-7.
44. Zhao L. Obesity accompanying COVID-19 : the role of epicardial fat. *Obesity* 2020;**28**:1367.
45. Kim IC, Han S. Epicardial adipose tissue : fuel for COVID-19-induced cardiac injury? *Eur Heart J* 2020;**41**:2334-5.
46. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity* 2020;**28**:1187-90.
47. Cinti S, Graciotti L, Giordano A, et al. COVID-19 and fat embolism: a hypothesis to explain the severe clinical outcome in people with obesity. *J Obes* 2020;**44**:1800-2.
48. Jose RJ, Manuel A. Does COVID-19 disprove the obesity paradox in acute respiratory distress syndrome? *Obesity* 2020;**28**:1007.
49. Ni YN, Luo J, Yu H, et al. Can body mass index predict clinical outcomes for patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Crit Care* 2017;**21**:36.
50. Acharya P, Upadhyay L, Qavi A, et al. The paradox prevails: Outcomes are better in critically ill obese patients regardless of the comorbidity burden. *J Crit Care* 2019;**53**:25-31.
51. Flint SW, Tahrani AA. COVID-19 and obesity-lack of clarity, guidance, and implications for care. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;**8**:474-5.
52. Buscemi S, Buscemi C, Batsis JA. There is a relationship between obesity and COVID-19 but more information is needed. *Obesity* 2020;**28**:1371-3.
53. Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe COVID-19 disease to younger ages. *Lancet* 2020;**395**:1544-5.
54. Ong SWX, Young BE, Leo YS, et al. Association of higher body mass index (BMI) with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) in younger patients. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa548.
55. Popkin BM, Du S, Green WD, et al. Individuals with obesity and COVID-19 : a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev* 2020;**21**:e13128.
56. Clement K, Coupaye M, Laville M, et al. COVID-19: a lever for the recognition of obesity as a disease? The French experience. *Obesity* 2020;**28**:1584-5.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique
Email : andre.scheen@chuliege.be