



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Obésité et Covid-19¹⁴

K. Clément, S. Le Lay

En 2020, tous les pays du monde ont été frappés par une pandémie liée à un coronavirus, le SARS-CoV-2, conduisant à une maladie (la Covid-19) très hétérogène dans sa présentation clinique ; comprenant des formes peu ou paucisymptomatiques (rhumes, syndrome grippal) et jusqu'à des formes sévères pouvant conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë. La Covid-19 a fait des centaines de milliers de morts dans le monde sur une période relativement courte. La pandémie liée à l'infection par le coronavirus SARS-CoV-2 a rapidement montré que l'obésité était plus souvent associée à des formes graves de la maladie Covid-19. Dès les premières semaines de la pandémie, les premiers facteurs de prédisposition aux formes graves d'une infection par le SARS-CoV-2 ont été identifiés : l'âge avancé, le sexe masculin, les maladies cardiovasculaires préexistantes et les facteurs de risque tels que l'hypertension et le diabète ainsi que des facteurs d'immunodépression parmi d'autres. La pandémie avançant, plusieurs études rétrospectives ont établi que l'obésité constituait un facteur de gravité pour l'infection à SARS-CoV-2, en augmentant également le risque de mortalité et de morbidité. En France, la Haute Autorité de santé a publié en avril 2020 une note confirmant que les personnes avec un IMC supérieur à 30 kg/m² faisaient partie des groupes vulnérables aux formes sévères de la maladie. Le syndrome restrictif pulmonaire ou un risque thrombotique élevé, tous deux bien identifiés chez la personne en situation d'obésité, pourraient être en cause dans cette augmentation du risque. De plus, la dysrégulation immunitaire liée à l'obésité est bien connue et traitée dans cet ouvrage. La communauté scientifique s'est aussi interrogée sur la contribution directe du tissu adipeux à « l'orage cytokinique » lié à une suractivation immunitaire inadaptée ou comme réservoir viral, ainsi que sur le rôle du microbiote intestinal [1, 2].

L'obésité : un facteur établi de gravité pour la Covid-19

Le Royaume-Uni a été le premier à révéler en mars 2020, à travers un rapport du « Intensive Care National Audit and Research Centre » (ICNARC), que deux tiers des patients ayant développé des complications graves ou mortelles suite à l'infection étaient en surpoids ou en situation d'obésité. Cette première alerte a été renforcée par deux études rétrospectives françaises intégrant 124 [3] et 291 [4] patients, respectivement, suggérant que l'obésité pourrait constituer un facteur de risque de gravité pour la Covid-19. Dans l'étude lilloise, le risque de passage vers la ventilation mécanique invasive chez les patients était bien plus élevé (multiplié par 7 environ) chez les sujets avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m² par rapport aux patients avec un IMC inférieur à 25 kg/m². Dans la deuxième étude réalisée à Lyon, les auteurs ont également observé un risque plus élevé de ventilation mécanique dans l'obésité sévère (81,8 % du service de réanimation) par rapport aux patients non obèses (41,9 %). De façon globale, la prévalence de l'obésité chez les patients hospitalisés souffrant de formes graves de la Covid-19 dans les unités de soins intensifs était environ 2 fois plus élevée que la prévalence de l'obésité dans la population générale en France. Une autre étude française multicentrique, CORONADO [5], s'est aussi interrogée sur les critères de gravité des patients ayant un diabète et hospitalisés suite à une infection par le SARS-CoV-2. Cette étude a également mis en évidence qu'un IMC supérieur à 29 kg/m² était le seul critère prédisant la sévérité de l'infection, et ce même en prenant en compte de multiples facteurs dans une analyse multivariée. Le virus se propageant sur tous les continents, de nombreuses études ont confirmé et même étendu les données sur les liens entre la Covid-19 et l'obésité. Par exemple, une étude new-yorkaise portant sur 3615 patients a rapporté que les patients ayant un IMC supérieur à 35 kg/m² et âgés de moins de 60 ans étaient de deux à trois fois plus susceptibles d'être admis en soins aigus ou critiques par rapport aux patients dans la même catégorie d'âge avec un IMC inférieur à 30 kg/m² [6]. Ainsi, l'obésité rend les patients jeunes plus susceptibles de faire des formes graves de la Covid-19 [7]. Aussi, les paramètres anthropo-

14 Ce chapitre a déjà fait l'objet de publications voisines Soazig Le Lay et le CA de l'AFERO. « Obésité et SARS-CoV-2 : rôles potentiels du tissu adipeux dans la sévérité de l'infection » et « Sévérité de la Covid-19 chez les patients opérés de chirurgie bariatrique ». La newsletter des 37 Centres Spécialisés de l'Obésité de France. 6^e Numéro spécial Covid-19 du 10/09/2020. ([newsletter GCC CSO COVID n6 10-09-20.pdf](https://www.afero.fr/newsletter-GCC-CSO-COVID-n6-10-09-20.pdf) ([afero.fr](https://www.afero.fr))).

morphiques (incluant l'IMC, le rapport tour de taille sur tour de hanches, le calcul du HOMA-IR), en plus des paramètres cliniques classiquement mesurés pour évaluer l'inflammation et la défaillance d'organes, sont des éléments importants dans le diagnostic des formes sévères de l'infection à SARS-CoV-2 [8]. De nombreuses études ont aussi rapporté que l'obésité était également un facteur de risque de mortalité chez les patients hospitalisés [9, 10] notamment chez les personnes de moins de 50 ans [11]. Dans une étude française portant sur 5795 patients hospitalisés pour la Covid-19, il a été montré que l'obésité doublait le risque de mortalité des patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 [12]. Dans cette même étude, l'âge (notamment > 65 ans), le sexe masculin, le diabète, l'insuffisance rénale chronique et les cancers étaient aussi des facteurs associés à l'augmentation de la mortalité par la Covid-19. Par ailleurs, la distribution des tissus adipeux au sein de l'organisme, en particulier l'adiposité viscérale [13, 14] ainsi que les dépôts lipidiques musculaires [15] ou encore la stéatose hépatique [16], seraient aussi des facteurs de risque de gravité de la maladie. Durant cette période de pandémie, les centres médicaux (surtout aux États-Unis) ont évoqué les difficultés concernant le transport bariatrique, les ressources en imagerie, l'intubation en cas de détresse respiratoire, les soins infirmiers, les changements de position des patients sous respirateur, lorsque l'indice de masse corporelle était élevé voire très élevé. Ces équipements nécessaires ne sont disponibles que dans les services spécialisés de chirurgie bariatrique, ce qui a compliqué la prise en charge des patients en situation d'obésité.

Les formes pédiatriques de la Covid-19 sont rares. Un article publié dans JAMA Pediatrics a rapporté les données de 48 enfants/adolescents hospitalisés pour forme grave d'infection Covid-19 aux États-Unis et Canada [17]. Un taux d'obésité de 15 % était retrouvé, en accord avec la prévalence attendue dans la population générale aux États-Unis, ne suggérant ainsi pas un surrisque de forme grave d'infection chez les enfants souffrant d'obésité.

Chirurgie bariatrique et Covid-19

Les relations entre Covid-19 et chirurgie de l'obésité ont aussi été étudiées durant cette pandémie à plusieurs niveaux. D'une part, la pandémie a eu des conséquences importantes, sur la prise en charge des patients dans les parcours de soin bariatrique avec de nombreuses interventions reportées. Des délais de prise en charge des malades ont été observés. D'autre part, des équipes ont analysé le risque de forme grave à l'infection par le SARS-CoV-2 chez des patients ayant été opérés de chirurgie bariatrique. Dans une vaste étude conduite à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à partir d'une large cohorte suivie durant la période du confinement, Pierre Bel Lassen et al. ont évalué la prévalence probable de la Covid-19 et ses facteurs de gravité chez les patients suivis après chirurgie bariatrique en interrogeant 738 patients qui ont subi cette chirurgie [18]. Les patients ont été interrogés sur les symptômes cliniques de la COVID permettant d'identifier une infection par le SARS-CoV-2 probable chez 62 patients (8,4 %) dont 4 (6,4 %) présentaient une forme grave nécessitant une hospitalisation. Un patient (1,6 %) de cette cohorte est décédé.

Comparativement aux patients pour lesquels l'infection était peu probable, le groupe de patients avec une « Covid-19 probable » avait une proportion plus élevée de diabète de type 2 persistant lors du dernier suivi après la chirurgie (36,2 % contre 20,3 %, $p = 0,01$). Cependant, l'IMC au moment du confinement était plus faible dans le groupe Covid-19 probable ($30,2 \pm 5,1$) contre $32,8 \pm 6,5$ kg/m² chez ceux avec une « Covid-19 improbable » ($p < 0,01$). Ces patients « Covid-19 probable » avaient donc perdu plus de poids avec la chirurgie, et les patients avec une forme grave de Covid-19 nécessitant une hospitalisation souffraient tous de diabète de type 2. Au total, chez les patients opérés de chirurgie bariatrique, les événements probables de la Covid-19 ont été associés au diabète de type 2 persistant et à un IMC plus faible. Des résultats proches ont été retrouvés dans une autre enquête, cette fois italienne, chez plus de 2 140 patients ayant été opérés. Dans cette cohorte, bien que les taux de symptômes et de fièvre rapportés soient estimés à 8 % des sujets de la cohorte, seulement 0,6 % des patients avaient été testés positifs pour la Covid-19 et 0,1 % ont dû être admis en soins intensifs [19]. Les patients en situation d'obésité et ayant été opérés de chirurgie bariatrique ne semblent donc pas avoir de surrisque de forme grave de Covid-19. Il faut cependant être vigilant chez les patients ayant des comorbidités comme un diabète non résolu et qui restent probablement vulnérables à l'infection.

Aspects pathophysiologiques

L'obésité a d'ores et déjà, par le passé, été reconnue comme un facteur de risque avéré vis-à-vis des infections virales sévères à tropisme respiratoire, à l'image de la grippe A/H1N1 où une aggravation plus fréquente de la maladie et une surmortalité ont été observées chez les personnes en situation d'obésité [20].

Cependant, les mécanismes sous-jacents à cette prédisposition restent à ce jour inconnus et plusieurs hypothèses, résumées sur la [figure 62.1](#), sont avancées notamment pour tenter d'expliquer cette prédisposition aux formes sévères de la Covid-19. Des recherches poussées doivent être conduites pour valider ou infirmer ces hypothèses.

Importance de l'inflammation de bas grade

L'obésité est bien reconnue comme une maladie chronique inflammatoire à bas bruit, qui s'illustre par une inflammation systémique et chronique dite de bas grade et une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et profibrotiques comme le TNF α , l'IL-6, l'IL-1- β et l'interféron par le tissu adipeux [21]. L'aggravation de l'infection à SARS-CoV-2 s'accompagne d'un orage cytokinique se traduisant par une élévation des taux circulants de cytokines (notamment IL-6, IL-10 et TNF α), une lymphopénie (diminution du nombre de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺) et une diminution de l'expression d'interféron- γ dans les cellules T CD4 [22]. Ainsi, le tissu adipeux pourrait constituer une source importante de facteurs pro-inflammatoires et participer à la cascade de signalisation faisant suite à l'infection virale. Ceci serait en accord avec la concentration élevée d'IL-6 circulante, recon-

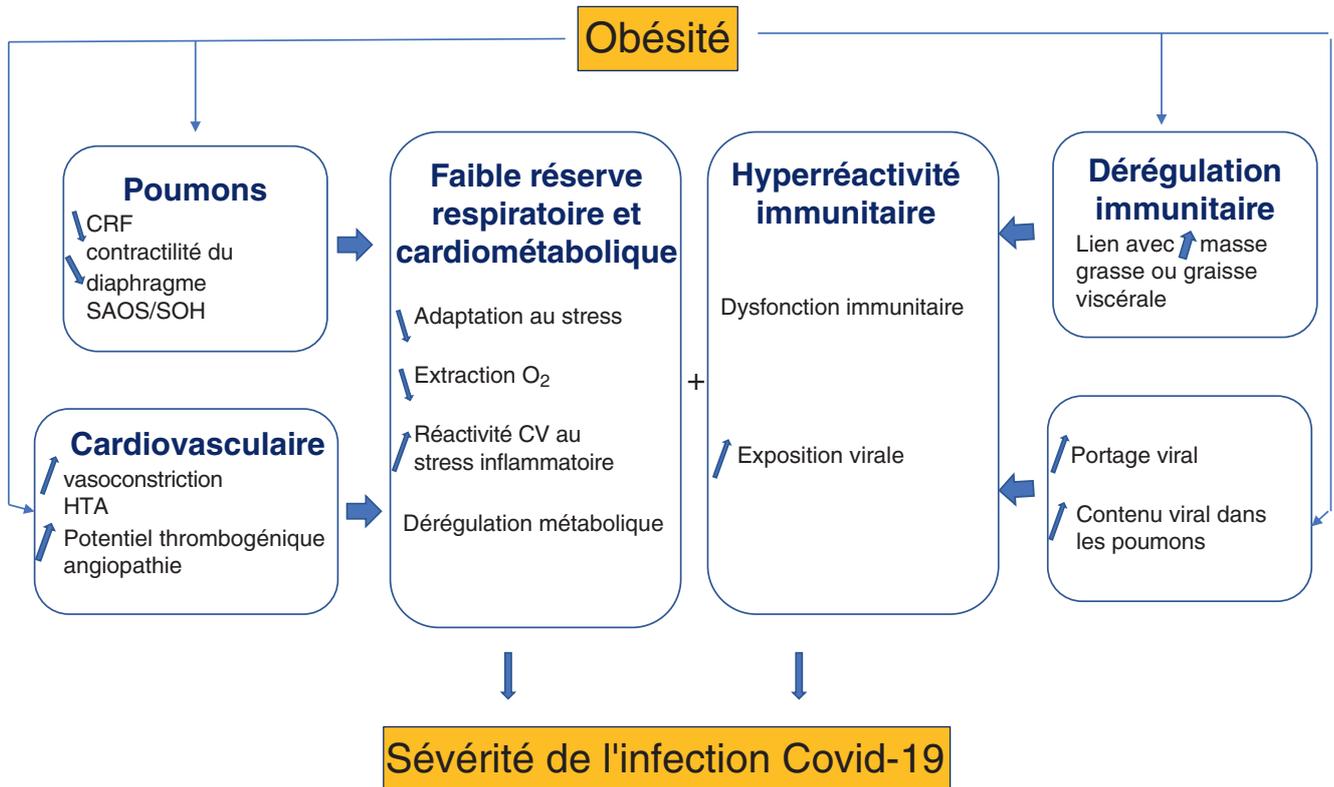


Fig. 62.1 Facteurs pathophysiologiques évoqués dans les formes sévères de Covid-19 associées à l'obésité. Source : figure traduite et adaptée de Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe Covid-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation* 2020; 142(1) : 4-6

nue comme un facteur de risque indépendant de la mortalité par le virus [22], et dont le tissu adipeux constitue une source importante chez le patient en situation d'obésité.

En outre, la tolérance ou réponse immunitaire du tissu adipeux, pourrait également être inadaptée en réponse à l'infection. Des travaux antérieurs portant sur l'effet de l'adiposité sur la tolérance à une immunothérapie systémique ont décrit les mécanismes d'un orage cytokinique plus fréquent chez les souris âgées ou obèses [23]. Bien que portant sur une drogue utilisée dans le traitement de cancers par immunothérapie, ces données suggèrent que plusieurs éléments régulateurs de la défense immunitaire seraient dysfonctionnels dans un contexte d'obésité, ce qui pourrait contribuer à la décharge cytokinique si délétère.

Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal traité dans cet ouvrage est également une composante à ne pas négliger dans la réponse immunitaire. L'identification de ce virus dans les matières fécales de plus de 50 % des personnes infectées indique la possibilité d'une excrétion virale et d'une transmission fécale à orale. Les explorations de larges cohortes de patients en situation d'obésité ont révélé une altération de l'abondance et de la biodiversité des bactéries intestinales qui se révèlent être étroitement associées au profil inflammatoire des patients [24]. Des altérations du microbiote intestinal, à la suite d'un traitement antibiotique, diminuent significativement la production d'anticorps spécifiques contre le virus influenza

de la grippe [25]. La transplantation de certaines bactéries commensales humaines à des souris témoins augmente également l'hyperréactivité plaquettaire, ainsi que le risque thrombotique chez l'animal; les événements thrombotiques étant une complication majeure des patients infectés par le SARS-CoV-2 dans les unités de soins intensifs [26]. En outre, lors de l'infection par le SARS-CoV-2, le dysfonctionnement systémique induit par l'inflammation et les lésions vasculaires diffuses médiées par l'IL-6 peuvent augmenter la perméabilité intestinale et précipiter la translocation bactérienne. Ainsi, la libération systémique de molécules produites suite aux dommages tissulaires et à certains agents pathogènes (par exemple les lipopolysaccharides) serait délétère pour l'organisme. L'activation immunitaire qui en résulte pourrait à son tour alimenter les cycles vicieux de l'inflammation systémique et des dommages tissulaires. Au total, la translocation bactérienne intestinale peut jouer un rôle additif/synergique dans le syndrome de libération de cytokines dans la Covid-19 au cours de l'obésité [27]. Cela nécessite d'être démontré d'un point de vue expérimental.

Tissu adipeux

La détection de SARS-CoV-2 par PCR dans le tissu adipeux de patients infectés est en faveur de l'hypothèse selon laquelle le virus peut cibler et infecter des cellules composant le tissu adipeux [28]. L'internalisation du virus pourrait s'opérer *via* son récepteur fonctionnel, l'enzyme de conversion 2 de l'angiotensine I (ACE2). Ce récepteur est exprimé dans les

adipocytes, bien qu'une étude pointe un niveau d'expression d'ACE2 faible dans le tissu adipeux, le cœur humain et même étonnamment dans le poumon, au regard de sa très forte expression dans le tractus intestinal, les reins, ou les testicules [29]. Néanmoins, l'expression d'ACE2 pourrait être potentialisée par la prise de médicaments antihypertenseurs, notamment de la classe thérapeutique des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) [30]. De plus, ACE2 ainsi que le système de régulation rénine-angiotensine auquel il appartient, sont fortement induits dans le tissu adipeux dans un contexte d'obésité [31] et participeraient aux processus inflammatoires et aux altérations vasculaires chez le rongeur [32]. Cette plus forte expression adipeuse d'ACE2 pourrait donc contribuer à faire du tissu adipeux un réservoir viral chez le patient en situation d'obésité. La capacité de SARS-CoV-2 à cibler les différents dépôts adipeux, selon leur localisation (viscérale, sous-cutanée, péri-aortique, épigastrique, etc.) est à ce jour inconnue. Compte tenu du rôle d'ACE2 dans la régulation de l'inflammation cardiaque associée à l'obésité [7], l'infection par le SARS-CoV-2 du tissu adipeux épigastrique pourrait participer aux complications cardiaques consécutives à l'infection ; ceci nécessitera cependant d'être démontré [33]. Le devenir du virus une fois le tissu adipeux infecté reste également à explorer. Certains virus, à l'image de celui de la famille des *Flaviviridae*, incluant le virus de l'hépatite C ou celui de la Dengue, ciblent les adipocytes au sein desquels ils sont internalisés et profitent – *via* un ancrage à la gouttelette lipidique adipocytaire – de ce réservoir lipidique pour entretenir leur cycle de réplication [34]. Aucune donnée n'existe aujourd'hui ni sur la capacité du SARS-CoV-2 à se répliquer au sein des adipocytes, ni sur le rôle des tissus adipeux dans l'amplification de la charge virale.

Des perspectives thérapeutiques ?

La pandémie de Covid-19 actuelle et la sévérité des formes de la maladie ont révélé l'urgence à trouver une solution thérapeutique. De nombreuses cibles sont à ce jour en cours d'évaluation visant à limiter la réplication virale.

Dans cette perspective, une étude visant à identifier les protéines cellulaires humaines engageant des interactions entre les protéines virales du SARS-CoV-2 a été réalisée afin d'identifier des cibles thérapeutiques [35]. Celle-ci a révélé 26 interactions significatives impliquées dans de nombreux processus cellulaires en lien avec les voies de synthèse et de trafic intracellulaire. Cette liste a été croisée avec des bases de données rapportant leur expression dans différents tissus, parmi lesquels ne figure pas le tissu adipeux. Sur la base de ces résultats, 66 cibles thérapeutiques pour lesquelles il existe déjà des médicaments ont été identifiées, qui sont pour certaines en développement préclinique. Une telle approche, en complément des recherches orientées vers une stratégie vaccinale ou une immunothérapie, pourrait contribuer à contrer l'infection.

Parallèlement, des analyses de lipidomique réalisées sur des plasmas de patients sains ou souffrant de la Covid-19 ont révélé des altérations dans les lipides plasmatiques, avec une élévation des gangliosides et des sphingomyélines, lipides fortement enrichis dans les exosomes [36]. Les exosomes, aujourd'hui reconnus comme de véritables convoyeurs d'in-

formations biologiques et immunitaires, pourraient ainsi participer activement à la physiopathologie de l'infection virale mais également constituer des marqueurs fiables de la sévérité de la pathologie.

Une analyse réitérée spécifiquement sur les exosomes plasmatiques des mêmes patients révèle une corrélation positive entre le contenu en GM3 des exosomes et la sévérité de l'infection à SARS-CoV-2. De manière intéressante, des protéines de la voie de biogenèse exosomale ont été identifiées dans l'étude préalablement citée montrant une interaction avec les protéines de SARS-CoV-2 [35].

Enfin, une piste thérapeutique évoquée consisterait à utiliser les thiazolidinediones (TZD), ligands de PPAR γ , et commercialisés comme antidiabétiques (retirés du marché en France en 2011) qui présentent également des propriétés antifibrosantes. Une telle stratégie repose sur le constat qu'il existe des lipofibroblastes pulmonaires localisés dans les interstices alvéolaires qui pourraient s'apparenter à des « adipocytes du poumon », capables de se transdifférencier en myofibroblastes [37]. Le potentiel antifibrosant des TZD pourrait ainsi contribuer à limiter la fibrose pulmonaire liée à l'infection à SARS-CoV-2 en inhibant cette conversion myofibroblastique. Cette stratégie nécessitera bien entendu d'être étayée et validée par des données expérimentales.

Conclusion

L'obésité est sans ambiguïté un facteur de risque de sévérité de l'infection par le SARS-CoV-2. Ce constat place le tissu adipeux au centre des attentions et fait l'objet de nombreuses hypothèses quant aux relations physiopathologiques entre cet organe et la Covid-19. Cela souligne également l'importance d'un soutien dans le domaine de l'obésité pour explorer plus avant l'implication du tissu adipeux et la complexité des mécanismes mis en jeu, soutien qui doit perdurer au-delà de la pandémie du SARS-CoV-2 et prendre également en compte l'enjeu sanitaire des complications liées à l'obésité. Gardons cependant à l'esprit que notre gageure, individuelle et collective, est d'alerter sur cette situation sanitaire sans stigmatiser les personnes en situation d'obésité tout en renforçant la prévention et la qualité des soins dans cette population vulnérable.

Points clés

- En 2020, une pandémie liée à un coronavirus, le SARS-CoV-2, conduisant à une maladie (la Covid-19) s'est répandue au niveau mondial.
- Plusieurs études rétrospectives ont établi que l'obésité constituait un facteur de gravité pour l'infection à SARS-CoV-2, en augmentant également le risque de mortalité et de morbidités (augmentation des formes graves et des complications).
- Après la chirurgie bariatrique, il ne semble pas y avoir de risque excessif de formes graves.
- Les mécanismes sous-jacents à cette prédisposition des sujets en situation d'obésité restent à ce jour inconnus et plusieurs hypothèses sont avancées notamment pour tenter d'expliquer les formes sévères du Covid-19.

Références

- [1] Dugail I, Amri EZ, Vitale N. High prevalence for obesity in severe Covid-19: Possible links and perspectives towards patient stratification. *Biochimie* 2020;179:257–65.
- [2] Le Roy T, Clément K. Covid-19, obésité, tissu adipeux et microbiote intestinal : liaisons potentiellement dangereuses. *Diabète et Obésité* 2020;15(134):132–6.
- [3] Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. LICORN and the Lille Covid-19 and Obesity study group. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(7):1195–9.
- [4] Caussy C, Wallet F, Laville M, Disse E. Obesity is Associated with Severe Forms of Covid-19. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(7):1175.
- [5] Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with Covid-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia* 2020;63(8):1500–15.
- [6] Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for Covid-19 hospital admission. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):896–7.
- [7] Kass DA, Duggal P, Cingolani O. Obesity could shift severe Covid-19 disease to younger ages. *Lancet* 2020;395(10236):1544–5.
- [8] Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with Covid-19. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16(7):341–2.
- [9] Tartof SY, Qian L, Hong V, Wei R, Nadjafi RF, Fischer H, et al. Obesity and Mortality Among Patients Diagnosed With Covid-19: Results From an Integrated Health Care Organization. *Ann Intern Med* 2020;173(10):773–81.
- [10] Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, Zucker J, Nobel YR, Freedberg D, et al. Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2020;173(10):782–90.
- [11] Klang E, Kassim G, Soffer S, Freeman R, Levin MA, Reich DL. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for Covid-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(9):1595–9.
- [12] Czernichow S, Beeker N, Rives-Lange C, Guerot E, Diehl JL, Katsahian S, et al. AP-HP/Universities/INSERM Covid-19 research collaboration and AP-HP COVID CDR Initiative. Obesity doubles mortality in patients hospitalized for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Paris hospitals, France: a cohort study on 5795 patients. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(12):2282–9.
- [13] Watanabe M, Caruso D, Tuccinardi D, Risi R, Zerunian M, Polici M et al. Visceral fat shows the strongest association with the need of intensive Care in Patients with Covid-19. *Metabolism* 2020;154:319.
- [14] Rios R, Zheng K, Zhen M. Data sharing during Covid-19 pandemic: what to take away. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;14(12):1125–30.
- [15] Yang Y, Ding L, Zou X, Shen Y, Hu D, Hu X, et al. Visceral Adiposity and High Intramuscular Fat Deposition Independently Predict Critical Illness in Patients with Sars-COV-2. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(11):2040–8.
- [16] Palomar-Lever A, Barraza G, Galicia-Alba J, Echeverri-Bolanos M, Escarria-Panesso R, Padua-Barrios J, et al. Hepatic steatosis as an independent risk factor for severe disease in patients with Covid-19: A computed tomography study. *JGH Open* 2020;4(6):1102–7.
- [17] Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. International Covid-19 PICU Collaborative. International, Characteristics and Outcomes of Children With Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Infection Admitted to US and Canadian Pediatric Intensive Care Units. *JAMA Pediatr* 2020;174(9):868–73.
- [18] Bel Lassen P, Poitou C, Genser L, Marchelli F, Aron-Wisniewsky J, Ciangura C, et al. Covid-19 and its severity in bariatric surgery operated patients. *Obesity (Silver Spring)* 2020. In press.
- [19] Uccelli M, Cesana GC, De Carli SM, Ciccacese F, Oldani A, Zanoni AAG, et al. Covid-19 and Obesity: Is Bariatric Surgery Protective? Retrospective Analysis on 2145 Patients Undergone Bariatric-Metabolic Surgery from High Volume Center in Italy (Lombardy). *Obes Surg* 2020;1–7.
- [20] Van Kerkhove MD, Vandemaële KA, Shinde V, Jaramillo-Gutierrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. WHO Working Group for Risk Factors for Severe H1N1pdm Infection, Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011;8(7), e1001053.
- [21] Caer C, Rouault C, Le Roy T, Poitou C, Aron-Wisniewsky J, Torcivia A, et al. Immune cell-derived cytokines contribute to obesity-related inflammation, fibrogenesis and metabolic deregulation in human adipose tissue. *Sci Rep* 2017;7(1):3000.
- [22] Pedersen SF, Ho YC. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* 2020;130(5):2202–5.
- [23] Mirsoian A, Bouchlaka MN, Sckisel GD, Chen M, Pai CC, Mavarakis E, et al. Adiposity induces lethal cytokine storm after systemic administration of stimulatory immunotherapy regimens in aged mice. *J Exp Med* 2014;211(12):2373–83.
- [24] Vieira-Silva S, Falony G, Belda E, Nielsen T, Aron-Wisniewsky J, Chakaroun R, et al. Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis. *Nature* 2020;581(7808):310–5.
- [25] Ichinohe T, Pang IK, Kumamoto Y, Peaper DR, Ho JH, Murray TS, Iwasaki A. Microbiota regulates immune defense against respiratory tract influenza A virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(13):5354–9.
- [26] Tavazzi G, Cividari L, Caneva L, Mongodi S, Mojoli F. Thrombotic events in SARS-CoV-2 patients: an urgent call for ultrasound screening. *Intensive Care Med* 2020;46(6):1121–3.
- [27] Ferreira C, Viana SD, Reis F. Gut Microbiota Dysbiosis-Immune Hyperresponse-Inflammation Triad in Coronavirus Disease 2019 (Covid-19): Impact of Pharmacological and Nutraceutical Approaches. *Microorganisms* 2020;8(10):1514.
- [28] Safari S, Keyvani H, Alamdari NM, Dehghanian A, Hashemi MR, Honar BN, Aminian A. Abdominal Surgery in Patients with Covid-19: Detection of SARS-CoV-2 in Abdominal and Adipose Tissues. *Ann Surg* 2020;272(3):e253–6.
- [29] Hikmet F, Mear L, Edvinsson A, Micke P, Uhlen M, Lindskog C. The protein expression profile of ACE2 in human tissues. *Mol Syst Biol* 2020;16(7), e9610.
- [30] Snyder EM, Johnson BD. ACE2 and Covid-19: using antihypertensive medications and pharmacogenetic considerations. *Pharmacogenomics* 2020;21(10):695–703.
- [31] Al-Benna S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of Covid-19 infection in obese patients. *Obes Med* 2020;19:100283.
- [32] Thatcher SE, Gupte M, Hatch N, Cassis LA. Deficiency of ACE2 in Bone-Marrow-Derived Cells Increases Expression of TNF-alpha in Adipose Stromal Cells and Augments Glucose Intolerance in Obese C57BL/6 Mice. *Int J Hypertens* 2012;2012:762094.
- [33] Zhao L. Obesity accompanying Covid-19: the role of epicardial fat. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(8):1367.
- [34] Zhang J, Lan Y, Sanyal S. Modulation of Lipid Droplet Metabolism-A Potential Target for Therapeutic Intervention in Flaviviridae Infections. *Front Microbiol* 2017;8:2286.
- [35] Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, Xu J, Obernier K, White KM, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020;583(7816):459–68.
- [36] Song JW, Lam SM, Fan X, Cao WJ, Wang SY, Tian H, et al. Omics-Driven Systems Interrogation of Metabolic Dysregulation in Covid-19 Pathogenesis. *Cell Metab* 2020;32(2):188–202.e5.
- [37] Kruglikov IL, Scherer PE. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of Covid-19 Infections. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28(7):1187–90.