

# Obésité et Covid-19: mécanismes impliqués dans la collusion de deux pandémies

Dre LUCIE FAVRE<sup>a</sup>, Dr OLIVIER PANTET<sup>b</sup> et Dr MATTHAIOIS PAPADIMITRIOU OLIVGERIS<sup>c</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 558-63

La pandémie de Covid-19 est devenue une crise majeure de santé publique et les données épidémiologiques ont démontré que l'obésité augmentait considérablement les risques d'issues défavorables chez les patients atteints d'infection sévère à SARS-CoV-2. Plusieurs mécanismes sont avancés pour expliquer cette collusion néfaste. L'obésité entraîne une réponse immunitaire initiale altérée et retardée, une inflammation chronique de bas grade qui favorise la tempête de cytokines et un état hypercoagulable. Le diagnostic est parfois retardé par une tendance de ces patients à éviter les consultations médicales et les soins compliqués par le poids ainsi que les difficultés de ventilation. Nous proposons dans cet article de passer en revue les mécanismes potentiellement impliqués dans la collusion de ces deux pandémies.

## Obesity and COVID-19: Mechanisms involved in the collusion of two pandemics

*The COVID-19 pandemic has become a major public health crisis and increasing evidence demonstrates a strong correlation between obesity and severe forms of SARS-CoV-2 infections. Several mechanisms are advanced to explain this collusion. Obesity leads to an altered and delayed initial immune response, a chronic low-grade inflammation that promotes cytokine storm and a hypercoagulable state. Diagnosis is sometimes delayed by a tendency for these patients to avoid medical consultations and care complicated by weight and ventilation difficulties. In this article, we propose to review the mechanisms potentially involved in the collusion of these two pandemics.*

## INTRODUCTION

Les premières données après l'émergence du Covid-19, issues de Chine et d'Italie, ont permis de déterminer certains facteurs de risque qui influençaient le danger de développer une forme sévère de la maladie nécessitant une hospitalisation (environ 15% des patients), voire une admission aux soins intensifs (5% des patients). Les facteurs initialement mis en évidence étaient l'hypertension artérielle, le diabète, l'âge avancé ou une maladie cardiovasculaire.<sup>1,2</sup> Dans un second temps, lorsque l'épidémie a atteint des pays connus

pour une plus grande prévalence d'obésité, de nombreuses publications ont à leur tour attiré l'attention sur un excès apparent de patients obèses nécessitant une ventilation invasive. Des études épidémiologiques rigoureuses ont alors identifié l'obésité comme étant un facteur de risque indépendant pour l'hospitalisation,<sup>3</sup> la nécessité d'une admission aux soins intensifs,<sup>4</sup> le recours à la ventilation mécanique invasive,<sup>5</sup> les intubations prolongées et la mortalité dans des cohortes en Europe, aux États-Unis, mais également en Chine.<sup>6-8</sup> La cohorte britannique OpenSAFELY<sup>9</sup> a analysé les dossiers de santé électronique de plus de 17 millions d'Anglais et examiné 5683 patients décédés du Covid-19 en comparant leurs facteurs de risque préexistants. En analyse multivariée, l'âge était le facteur de risque le plus important, mais l'impact de l'IMC était également très marqué. Dans cette étude, le Hazard Ratio (HR) de l'obésité de classe II (IMC de 35 à 39,9 kg/m<sup>2</sup>) était de 1,4 (intervalle de confiance (IC) 95%: 1,3-1,52) et le HR de l'obésité de classe III (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>) de 1,92 (IC 95%: 1,72-2,13) après ajustement pour l'ensemble des facteurs de risque. Selon les données des 451 patients hospitalisés au CHUV durant la première vague (tableau 1), un IMC ≥ 35 kg/m<sup>2</sup> était associé à un risque augmenté de ventilation mécanique (31,8 versus 15,5%).<sup>10</sup>

Cette pandémie est une crise majeure et un défi dévastateur pour le système de santé mondial et l'économie. L'augmentation spectaculaire de la prévalence de l'obésité au cours des dernières décennies représente un autre défi mondial urgent, et la collusion de ces deux pandémies accentue les conséquences de ces deux maladies. Nous proposons dans cet article de passer en revue les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués dans l'interaction néfaste entre deux pandémies.

## FACTEURS BIOLOGIQUES ET MÉCANIQUES IMPLIQUÉS DANS LA GRAVITÉ DU COVID-19 CHEZ LES OBÈSES

Le tissu adipeux, longtemps considéré comme un simple organe de stockage, est en fait un organe dynamique et un organe endocrine essentiel, responsable de la sécrétion de nombreuses hormones (leptine, adiponectine, etc.) et de cytokines telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le TNF-alpha. L'obésité provoque une modification de l'équilibre de la sécrétion de ces substances, ce qui entraîne une inflammation chronique, une fonction immunitaire altérée, une dysfonction vasculaire et une coagulopathie (figure 1).

<sup>a</sup>Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne,

<sup>b</sup>Service de médecine intensive adulte, CHUV, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Service des maladies infectieuses, CHUV, 1011 Lausanne

lucie.favre@chuv.ch | olivier.pantet@chuv.ch

matthaios.papadimitriou-olivgeris@chuv.ch

**TABEAU 1**

**Caractéristiques des patients hospitalisés au CHUV durant la première vague de Covid-19**

	IMC < 25 kg/m <sup>2</sup> (n = 194)	IMC 25-29,9 kg/m <sup>2</sup> (n = 145)	IMC 30-34,9 kg/m <sup>2</sup> (n = 68)	IMC ≥ 35 kg/m <sup>2</sup> (n = 44)
Sexe masculin	101 (52,1%)	97 (66,9%)	38 (55,9%)	22 (50,0%)
Âge ≥ 65 ans	126 (64,9%)	76 (52,4%)	33 (48,5%)	19 (43,2%)
Maladie cardiovasculaire	78 (40,2%)	51 (35,2%)	19 (27,9%)	15 (34,1%)
Diabète	24 (12,4%)	41 (28,3%)	27 (39,7%)	19 (43,2%)
Administration d'oxygène	114 (58,8%)	110 (75,9%)	53 (77,9%)	35 (79,5%)
Ventilation mécanique	21 (10,8%)	30 (20,7%)	12 (17,6%)	14 (31,8%)
Mortalité intrahospitalière	27 (13,9%)	25 (17,2%)	9 (13,2%)	3 (6,8%)

### Inflammation chronique du tissu adipeux

L'inflammation du tissu adipeux est reconnue comme un événement précoce et majeur dans le développement des complications de l'obésité, notamment le diabète de type 2.<sup>11</sup> L'expansion du tissu adipeux peut se faire par une hypertrophie ou par la formation de nouveaux adipocytes à partir de la différenciation de cellules précurseurs dans le processus de l'adipogenèse (hyperplasie). L'équilibre entre l'expansion hypertrophique et l'adipogenèse a un impact profond sur la santé métabolique. L'hyperplasie, observée essentiellement dans le tissu adipeux sous-cutané, est considérée comme une adaptation saine, le tissu étant capable de maintenir une vascularisation adéquate. L'hypertrophie des adipocytes, qui concerne surtout le tissu adipeux viscéral et ectopique, est en revanche associée à une hypoxie en raison de la taille massivement augmentée des cellules.<sup>12</sup> Contrairement à ce qui est observé dans de nombreux autres tissus, la réponse hypoxique du tissu adipeux est insuffisante pour induire une vascularisation. Les adipocytes hypoxiques se nécrosent alors, ce qui entraîne une infiltration par des macrophages et une augmen-

tation de cytokines telles que le TNF-alpha, l'IL-6 et l'IL-1 bêta.<sup>13</sup> Les patients souffrant d'obésité ont donc une concentration plus élevée de cytokines pro-inflammatoires et un taux abaissé d'adipokines anti-inflammatoires, qui représente une inflammation chronique de bas grade.<sup>14</sup>

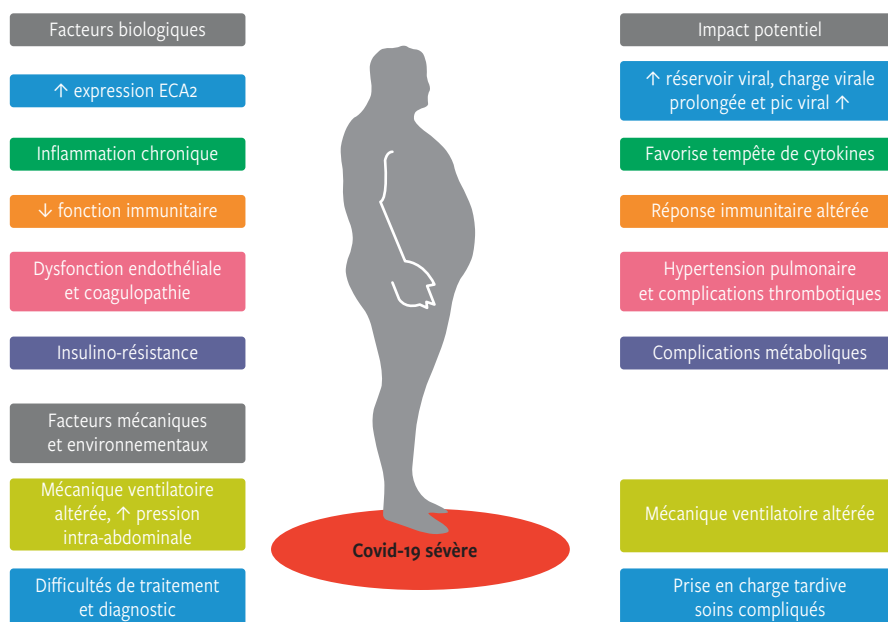
Les patients souffrant de formes sévères de Covid-19 présentent notamment une tempête de cytokines avec une libération non contrôlée de cytokines pro-inflammatoires, notamment de TNF-alpha et d'IL-6. Il est postulé que l'impact de l'obésité sur la sévérité du Covid-19 soit favorisé par cette inflammation chronique de bas grade qui entraîne une élévation des mêmes marqueurs inflammatoires que ceux impliqués dans la tempête de cytokines.

Deng et coll.<sup>15</sup> ont confirmé que l'obésité était un facteur de risque indépendant de mortalité lié au Covid-19 chez les jeunes adultes (< 40 ans) mais ils ont également démontré, en utilisant l'imagerie par CT-scan, que le contenu en tissu adipeux intraviscéral et épigardique était significativement

**FIG 1**

**Facteurs impliqués dans la sévérité du Covid-19 chez les patients obèses**

↓: baisse; ↑: hausse; ECA2: enzyme de conversion de l'angiotensine 2.



plus élevé chez les patients sévèrement atteints. Cette observation souligne l'importance de phénotyper les patients, en ne se limitant pas au calcul de leur IMC mais en tenant compte de leur degré d'obésité intraviscérale, notamment.

L'expansion du tissu adipeux n'entraîne pas uniquement une augmentation des cytokines inflammatoires, mais provoque également un dérèglement de la sécrétion de certaines hormones. On observe ainsi une augmentation de la leptine, aux propriétés pro-inflammatoires, et une réduction de l'adiponectine, une adipokine anti-inflammatoire. Ce déséquilibre hormonal entraîne une immunité adaptative altérée, caractérisée par une activation retardée de l'immunité à médiation cellulaire Th1 et une lymphopénie (cluster de différenciation CD4+ et CD8+) avec pour conséquence une susceptibilité accrue des patients obèses aux infections virales, notamment la grippe.<sup>16</sup>

### Rôle des récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2

Le virus SARS-CoV-2 exprime une protéine membranaire appelée glycoprotéine S (spike) qui permet l'attachement à la cellule hôte par une liaison avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2), puis son internalisation et sa réplication. Des analyses tissulaires ont montré que l'expression du récepteur ECA2 est très importante au niveau du tissu adipeux, particulièrement dans le tissu adipeux viscéral, où elle est plus élevée qu'au niveau notamment des cellules ciliées pulmonaires ou gastro-intestinales.<sup>17</sup> L'expression de l'ECA2 semble de plus augmentée chez les individus en surcharge pondérale ou obèses.<sup>18</sup> L'adiposité viscérale a été justement identifiée comme un facteur de risque pour un Covid-19 sévère.<sup>19</sup> Il est donc possible que le tissu adipeux représente un réservoir viral, comme cela a été observé pour d'autres pathologies, tel le VIH.<sup>20</sup> Durant la pandémie de grippe A H1N1 en 2009, une susceptibilité accrue des patients obèses a également été décrite. Il a également été observé que les patients hospitalisés présentant une obésité avaient un pic de charge virale plus élevé et une clairance retardée par rapport aux patients avec un IMC normal.<sup>21,22</sup>

### Obésité, dysfonction vasculaire pulmonaire et coagulopathie

Une incidence élevée d'événements thromboemboliques a été rapportée, jusqu'à 29,4% aux soins intensifs, et ce même lorsqu'une prophylaxie était administrée.<sup>23</sup> On constate généralement avant tout une élévation importante du fibrinogène, de l'activité du facteur VIII et du facteur de von Willebrand. Certaines études histologiques de patients décédés du Covid-19 ont montré la présence de microthrombi étendus dans les capillaires alvéolaires, avec une angiogenèse vasculaire importante. Ces observations sont particulières à l'infection à SARS-CoV-2 et largement plus importantes que celles observées dans les infections grippales,<sup>24</sup> suggérant que l'atteinte des capillaires pulmonaires soit un élément contribuant à la mortalité.

L'obésité centrale est indépendamment associée à un risque augmenté de maladie cardiovasculaire et plus particulièrement de complications thrombotiques. Les mécanismes

impliqués sont notamment des anomalies de la fonction plaquettaire, une augmentation des facteurs procoagulants (facteurs VII, VIII et fibrinogène) et une hypofibrinolyse.<sup>25</sup> Finalement, les patients obèses et ceux souffrant d'un syndrome métabolique présentent une dysfonction endothéliale pulmonaire.<sup>26,27</sup> Il a été démontré que des souris déficientes en adiponectine développaient des maladies vasculaires pulmonaires et une hypertension pulmonaire.<sup>28</sup> Ainsi, l'hypoadiponectinémie observée chez les patients obèses pourrait participer à une réponse inflammatoire exagérée au niveau des capillaires pulmonaires.<sup>29</sup>

### Obésité et fonction respiratoire

Bien avant l'épidémie de Covid-19, l'obésité avait déjà été associée à une augmentation du risque de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)<sup>30</sup> et de pneumonies.<sup>31</sup> Les caractéristiques pulmonaires du patient obèse « sain » sont en résumé les suivantes:<sup>32</sup>

- Une diminution de la compliance du système respiratoire, qui correspond à la somme de la compliance pulmonaire et de la paroi thoracique.
- Une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (5-15% par kg/m<sup>2</sup>) du fait de l'augmentation de la pression intra-abdominale, avec ascension des coupes diaphragmatiques, ceci prédisposant à la formation d'atélectasies.
- Une augmentation des résistances des voies aériennes par la diminution des volumes pulmonaires et la présence fréquente de troubles obstructifs associés, ceci pouvant entraîner un piégeage gazeux plus ou moins localisé et des anomalies du rapport ventilation/perfusion.
- Une association fréquente avec d'autres pathologies de type asthme, BPCO, syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS), syndrome obésité-hypoventilation.

Finalement, il résulte de toutes ces caractéristiques un travail respiratoire basal augmenté et un terreau fertile pour une aggravation lors d'infection par le SARS-CoV-2.

Sur le plan thérapeutique, plusieurs spécificités de prise en charge sont susceptibles d'avoir un impact sur la morbi-mortalité. En vertu des anomalies physiologiques précédemment exposées, il est possible qu'au contraire des patients Covid-19 positifs non obèses, les patients obèses souffrant d'une pneumonie dans le cadre du Covid-19 bénéficient de la ventilation non invasive, plus que de l'oxygénothérapie nasale à haut débit, bien que cela ne soit pas clairement démontré en dehors des indications classiques que sont l'œdème pulmonaire aigu, la décompensation hypercapnique de la BPCO, le syndrome obésité-hypoventilation et le SAOS. Quelle que soit l'option choisie, le moment de l'intubation est capital, puisque l'incidence d'intubation difficile chez le patient obèse est 2 fois plus importante aux soins intensifs qu'au bloc opératoire.<sup>33</sup> Pour la ventilation invasive, il est à noter qu'en raison d'une tendance aux atélectasies, les patients obèses nécessitent un niveau de pression expiratoire positive (PEP) modéré à élevé. Chez certains patients obèses, les pressions de plateau peuvent être impossibles à conserver en dessous de 28 cmH<sub>2</sub>O. Dans ce cas, le calcul des pressions transpulmonaires au moyen d'une sonde œsophagienne peut être utile pour faire la part des choses entre la diminution de la compliance pulmonaire et celle de la paroi thoracique.<sup>32</sup> En cas de SDRA

sévère, les séances de ventilation en décubitus ventral (DV) permettent d'améliorer la mortalité. Moyennant certaines précautions (équipes entraînées, positionnement soigneux de l'abdomen pour éviter une hypertension intra-abdominale, position de Trendelenburg inversée), ces séances sont sécuritaires même chez le patient obèse.<sup>34</sup>

## OBÉSITÉ, ACCÈS AUX SOINS ET QUALITÉ DES SOINS

Les patients souffrant d'obésité ont tendance à éviter les consultations médicales. Plusieurs études ont montré qu'ils ne bénéficient pas des dépistages recommandés de certains cancers et les motifs essentiels évoqués sont la stigmatisation dont ils font l'objet.<sup>35</sup> En effet, celle-ci reste malheureusement très répandue au sein de la population générale mais également au sein du personnel soignant.<sup>36</sup> Ainsi, les patients obèses peuvent tarder à consulter lors d'une infection à SARS-CoV-2 par crainte de faire face à une stigmatisation déjà perçue dans le passé. Cela pourrait avoir des implications en termes de retard de diagnostic et de traitements. Finalement, nos hôpitaux ne sont pas toujours équipés correctement en matériel nécessaire à la prise en charge adéquate des patients souffrant d'obésité. Ces éléments sont cependant essentiels pour assurer leur sécurité mais également celle des soignants. En définitive, un nombre inédit d'études cliniques ont été lancées pour définir les traitements optimaux du Covid-19. Considérant la susceptibilité particulière des patients obèses face à cette maladie et malgré une prévalence de l'obésité de 13% dans la population mondiale, s'élevant à 40% aux États-Unis, il est à déplorer qu'aucune étude ne se soit intéressée à recruter des patients obèses, qui sont généralement exclus de ces recherches.<sup>37</sup>

### «OBESITY PARADOX»

Plusieurs auteurs ont relevé que les patients obèses hospitalisés aux soins intensifs souffraient plus souvent d'un SDRA, mais présentaient paradoxalement un pronostic équivalent ou meilleur que celui des patients non obèses («obesity paradox»).<sup>30</sup> Plusieurs tentatives d'explications ont été avancées, notamment une réserve métabolique plus importante avec davantage de résistance au catabolisme, un plus bas seuil

d'admission pour les patients obèses, ou encore une mauvaise classification en SDRA en cas d'atélectasies bilatérales. Toutefois, ce paradoxe de l'obésité ne semble pas se vérifier dans la pandémie actuelle de Covid-19. La mortalité des patients obèses serait équivalente,<sup>38</sup> voire augmentée.<sup>39</sup>

## CONCLUSION

L'obésité représente un facteur de risque d'évolution sévère du Covid-19 et plusieurs facteurs biologiques, mécaniques et environnementaux expliquent cette collusion. Les modifications observées telles que la diminution de la réponse immunitaire, l'inflammation chronique de bas grade ou les difficultés de ventilation mécanique soulignent le caractère dangereux de la maladie obésité et la vulnérabilité des patients qui en souffrent.

Le semi-confinement ou le confinement appliqué dans de nombreux pays a occasionné une diminution drastique de l'activité physique, souvent accompagnée d'une augmentation pondérale qui accentue encore cette susceptibilité. Les cliniciens doivent être particulièrement attentifs aux patients souffrant d'obésité, qui sont plus exposés au risque de détérioration clinique en cas d'infection. Les plans de vaccination doivent permettre de prioriser les patients souffrant d'obésité.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'obésité est associée à une mortalité augmentée chez les patients avec Covid-19
- Un Covid-19 sévère est associé au contenu élevé en tissu adipeux intraviscéral et épigardique
- La mauvaise évolution des patients obèses avec Covid-19 pourrait s'expliquer par la diminution de la réponse immunitaire, l'inflammation chronique de bas grade et les difficultés de ventilation mécanique

1 Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet* 2020;395:1054-62.  
 2 Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020;323:1574-81.  
 3 Ko JY, Danielson ML, Town M, et al. Risk Factors for COVID-19-Associated Hospitalization: COVID-19-Associated Hospitalization Surveillance Network and Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Clin Infect Dis* 2020;ciaa1419.  
 4 Kalligeros M, Shehadeh F, Mylona FK, et al. Association of Obesity with Disease Severity Among Patients with Coronavirus Disease 2019. *Obesity (Silver Spring)*

2020;28:1200-4.  
 5 \* 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 (Silver Spring)* 2020;28:1195-9.  
 6 \* Czernichow S, Beeker N, Rives-Lange C, et al. Obesity Doubles Mortality in Patients Hospitalized for SARS-CoV-2 in Paris Hospitals, France: A Cohort Study on 5795 Patients. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:2282-9.  
 7 Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors Associated with Hospitalization and Critical Illness Among 4,103 Patients with Covid-19 Disease in New York City. *BMJ* 2020;epub ahead of print.  
 8 Docherty AB, Harrison EM, Green CA, et al. Features of 20 133 UK Patients in

Hospital with Covid-19 Using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective Observational Cohort Study. *BMJ* 2020;369:m1985.  
 9 Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors Associated with COVID-19-Related Death Using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584:430-6.  
 10 Danielle K, Longmore JEM, Siroon Bekkering, Christoph Saner, Edin Mifsud, Yanshan Zhu, Richard Saffery, Alistair Nichol, Graham Colditz, Kirsty R. Short, David P. Burgner, on behalf of the International BMI-COVID consortium, Diabetes and overweight/obesity are independent, non-additive, risk factors for the in-hospital severity of COVID-19: An international, multi-center retrospective analysis. *Diabetes Care*, 2021. Submitted.

11 Chait A, den Hartigh LJ. Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:22.  
 12 Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of Human Visceral Obesity: An Update. *Physiol Rev* 2013;93:359-404.  
 13 Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE. The Cell Biology of Fat Expansion. *J Cell Biol* 2015;208:501-12.  
 14 Luzi L, Radaelli MG. Influenza and Obesity: Its Odd Relationship and the Lessons for COVID-19 Pandemic. *Acta Diabetol* 2020;57:759-64.  
 15 Deng M, Qi Y, Deng L, et al. Obesity as a Potential Predictor of Disease Severity in Young COVID-19 Patients: A Retrospective Study. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1815-25.

- 16 Honce R, Schultz-Cherry S. Impact of Obesity on Influenza A Virus Pathogenesis, Immune Response, and Evolution. *Front Immunol* 2019;10:1071.
- 17 Jia X, Yin C, Lu S, et al. Two Things About COVID-19 Might Need Attention. 2020;pub ahead of print.
- 18 Higham A, Singh D. Increased ACE2 Expression in Bronchial Epithelium of COPD Patients Who Are Overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:1586-9.
- 19 Foldi M, Farkas N, Kiss S, et al. Visceral Adiposity Elevates the Risk of Critical Condition in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2020;pub ahead of print.
- 20 Bourgeois C, Gorwood J, Barrail-Tran A, et al. Specific Biological Features of Adipose Tissue, and Their Impact on HIV Persistence. *Front Microbiol* 2019;10:2837.
- 21 Maier HE, Lopez R, Sanchez N, et al. Obesity Increases the Duration of Influenza A Virus Shedding in Adults. *J Infect Dis* 2018;218:1378-82.
- 22 Meschi S, Selleri M, Lalle E, et al. Duration of Viral Shedding in Hospitalized Patients Infected with Pandemic H1N1. *BMC Infect Dis* 2011;11:140.
- 23 Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, et al. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA* 2020;324:799-801.
- 24 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.
- 25 Vilahur G, Ben-Aicha S, Badimon L. New Insights into the Role of Adipose Tissue in Thrombosis. *Cardiovasc Res* 2017;113:1046-54.
- 26 Van der Heijden DJ, van Leeuwen MAH, Janssens GN, et al. Body Mass Index Is Associated With Microvascular Endothelial Dysfunction in Patients with Treated Metabolic Risk Factors and Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006082.
- 27 Willson C, Watanabe M, Tsuji-Hosokawa A, Makino A. Pulmonary Vascular Dysfunction in Metabolic Syndrome. *J Physiol* 2019;597:1121-41.
- 28 Summer R, Fiack CA, Ikeda Y, et al. Adiponectin Deficiency: A Model of Pulmonary Hypertension Associated with Pulmonary Vascular Disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L432-8.
- 29 \*\* Lockhart SM, O'Rahilly S. When Two Pandemics Meet: Why Is Obesity Associated with Increased COVID-19 Mortality? *Med (N Y)* 2020;1:33-42.
- 30 Zhi G, Xin W, Ying W, Guohong X, Shuying L. "Obesity Paradox" in Acute Respiratory Distress Syndrome: Asystematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0163677.
- 31 Dobner J, Kaser S. Body Mass Index and the Risk of Infection – from Underweight to Obesity. *Clin Microbiol Infect* 2018;24:24-8.
- 32 De Jong A, Wrigge H, Hedenstierna G, et al. How to Ventilate Obese Patients in the ICU. *Intensive Care Med* 2020;46:2423-35.
- 33 De Jong A, Molinari N, Pouzeratte Y, et al. Difficult Intubation in Obese Patients: Incidence, Risk Factors, and Complications in the Operating Theatre and in Intensive Care Units. *Br J Anaesth* 2015;114:297-306.
- 34 Umbrello M, Fumagalli J, Pesenti A, Chiumello D. Pathophysiology and Management of Acute Respiratory Distress Syndrome in Obese Patients. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:40-56.
- 35 Puhl RM, Heuer CA. The Stigma of Obesity: A Review and Update. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:941-64.
- 36 \*Rubino F, Puhl RM, Cummings DE, et al. Joint International Consensus Statement for Ending Stigma of Obesity. *Nat Med* 2020;26:485-97.
- 37 Syed AA, Soran H, Adam S. Obesity and Covid-19: The Unseen Risks. *BMJ* 2020;370:m2823.
- 38 Biscarini S, Colaneri M, Ludovisi S, et al. The Obesity Paradox: Analysis from the SMAAtteo COvid-19 REgistry (SMA-CORE) Cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020;30:1920-5.
- 39 COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical Characteristics and Day-90 Outcomes of 4244 Critically Ill Adults with COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Intensive Care Med* 2021;47:60-73.

\* à lire  
\*\* à lire absolutement