

BREVE DES CSO

4ème Numéro spécial COVID 19

Editorial

Chers amis des CSO,

L'histoire continue son accélération. Suite aux actions coordonnées de l'AFERO et de la Feuille de Route Obésité, l'obésité est maintenant clairement reconnue comme un facteur de risque de formes graves d'infection Covid-19. Les personnes atteintes d'obésité ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) peuvent donc justifier d'un arrêt de travail préventif (établi par leur médecin traitant, un médecin de ville ou leur médecin du travail « si leur état de santé le justifie »).

Après une réunion téléphonique avec la DGOS rassemblant tous les acteurs de la Feuille de Route Obésité le 8 avril, le ministère des solidarités et de la santé a créé une fiche Covid-19 et Obésité qui a été largement diffusée et une page dédiée Covid-19 et Obésité est désormais visible sur son site (<https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/obesite/article/obesite-et-covid-19>).

L'heure est maintenant à optimiser les parcours de soin des personnes en situation d'obésité pendant cette période de crise sanitaire. L'objectif est double :

1. Poursuivre le suivi des personnes en situation d'obésité à distance: la HAS a fait des recommandations en ce sens. Nous avons mené plusieurs actions depuis le 8 avril pour que les consultations diététiques et psychologiques soient remboursées pendant cette période exceptionnelle. Nous attendons une réponse du ministère.
2. Créer des parcours de soins coordonnés pour les patients en situation d'obésité qui ont été gravement infectés par le Covid. La dénutrition est fréquente, le risque d'évolution vers l'obésité sarcopénique est élevé. Les CSO sauront avec les médecins traitants relever ce défi !

Le futur très proche concerne la sortie du confinement. Les patients en situation d'obésité nous interrogent dès maintenant. Les pédiatres ont déjà fait leurs recommandations « préliminaires ». Pour les adultes, la problématique du déconfinement est plus compliquée...Les CSO vont travailler avec le réseau FORCE sur une approche « d'aide à la décision du déconfinement » et l'AFERO fera prochainement des recommandations en collaboration étroite avec tous les acteurs impliqués.

Enfin, plusieurs pistes de recherche tentant d'expliquer le lien entre obésité et Covid-19 commencent à voir le jour. Voici deux synthèses concernant l'implication du tissu adipeux et de la flore intestinale : attention aux fake news !

Muriel Coupaye pour l'AFERO
Olivier Ziegler pour le GCC
Martine Laville pour FORCE

Rôle du tissu adipeux dans l'exacerbation des formes sévères du COVID-19 au cours de l'obésité

Judith Aron-Wisnewsy- 22 avril 2020

Une revue récente propose différentes hypothèses concernant des pistes mécanistiques sur le lien COVID-19 et obésité via le tissu adipeux (TA)¹. Il est bien entendu nécessaire de tester scientifiquement ces hypothèses mais si elles s'avéraient vérifiées, elles pourraient fournir la base physiopathologique de pistes thérapeutiques en ciblant le TA.

1. Bien que le virus n'ait pas encore été détecté dans le TA, de nombreuses cellules du TA possèdent le récepteur ACE2 (par lequel se lie le virus pour l'invasion intracellulaire²). Comme au cours de l'obésité la quantité de TA est augmentée, plus de cellules possèdent ces récepteurs ACE2³. Les formes graves de l'infection seraient dues à une activation du système rénine angiotensine. Par ailleurs, il a déjà été décrit que d'autres virus (dont la grippe) ciblent les cellules résidentes du TA (notamment les adipocytes, les cellules endothéliales, les macrophages et les lymphocytes dont la proportion est augmentée dans l'obésité). Enfin certains virus (H5N1) ont démontré un tropisme commun pour le poumon et le tissu adipeux.

2. Par ailleurs, au cours des formes sévères du COVID-19, il existe une réponse immunitaire dérégulée (moins de LT mémoire, et moins de LT CD4+, Treg circulants), ce qui existe déjà au cours de l'obésité et pourrait ainsi expliquer les formes plus graves et sévères au cours de l'obésité.

3. Les formes sévères de COVID-19 sont associées à un orage cytokinique inflammatoire. L'augmentation de l'IL6, entre autre produite par le TA, est d'ailleurs démontrée comme un prédicteur de mortalité. Cette inflammation (augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires et diminution des cytokines anti-inflammatoires) est déjà présente au cours de l'obésité et pourrait donc participer aussi à l'augmentation des formes sévères au cours de l'obésité.

Un essai est d'ailleurs en cours avec le Tocilizumab (un anticorps monoclonal qui inhibe la liaison de l'IL6 à son récepteur)⁴.

Une autre revue propose des mécanismes additionnels en plus du récepteur ACE2⁵.

4 : le récepteur DPP4 présent dans le tissu adipeux a été impliqué dans l'infection MERS-CoV et pourrait par analogie être aussi impliqué dans l'infection à COVID-19. Ceci pourrait donner des pistes thérapeutiques (utilisation des médicaments anti-diabétiques : inhibiteurs de la DPP4 dont on sait qu'ils diminuent la prolifération des Lt et leur production cytokinique pro-inflammatoire).

Un dernier article propose encore une piste mécanistique pouvant conduire à une piste thérapeutique⁴

5 : Il a été montré que certains animaux toléraient l'infection virale (SARS, MERS) via une diminution de la réponse inflammatoire médiée par l'inflammasome (NLRP3), composant de l'immunité innée, à l'origine de la sécrétion de l'IL1bêta. NLRP3, présent dans le TA, est hyperactivé au cours de l'obésité et du diabète et pourrait ainsi participer aux formes sévères de COVID-19. Ces données suggèrent que la sévérité de l'infection à COVID-19 pourrait provenir d'une diminution de la tolérance au virus. Cette hypothèse suggère que l'on pourrait tester le Cnakinumab (un anticorps monoclonal dirigé contre l'IL1bêta).

Enfin, voici la vision de Sorbonne Université d'après les observations de l'équipe de médecine interne :

« L'état hyper-inflammatoire et l'orage cytokinique décrits chez les patients Covid-19 graves pourraient d'autre part s'expliquer par l'intervention du récepteur nicotinique. L'acétylcholine exerce un effet régulateur de l'inflammation par son action sur le récepteur nicotinique macrophagique. Le dérèglement de ce récepteur entraîne une hyperactivation macrophagique avec sécrétion de

cytokines pro-inflammatoires comme on l'observe chez les patients Covid-19. Cette altération du récepteur nicotinique est à l'origine de l'état résiduel inflammatoire décrit au cours de l'obésité et du diabète, qui pourrait être amplifié en cas d'infection par le SARS-CoV2. Cette hypothèse expliquerait pourquoi ces deux comorbidités sont si fréquemment retrouvées au cours des cas graves de Covid-19 (<https://www.qeios.com/read/article/581>) »

Au total : des pistes sont lancées et il va falloir les explorer sérieusement.

Références:

1. Ryan, P. M. & Caplice, N. M. Is Adipose Tissue a Reservoir for Viral Spread, Immune Activation and Cytokine Amplification in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)* (2020) doi:10.1002/oby.22843.
2. Gheblawi, M. *et al.* Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ. Res.* (2020) doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
3. Kassir, R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev* (2020) doi:10.1111/obr.13034.
4. Parisi, V. & Leosco, D. Precision medicine in COVID-19: IL-1 β a potential target. *JACC Basic Transl Sci* (2020) doi:10.1016/j.jacbts.2020.04.006.
5. Malavazos, A. E., Corsi Romanelli, M. M., Bandera, F. & Iacobellis, G. Targeting the Adipose Tissue in COVID-19. *Obesity (Silver Spring)* (2020) doi:10.1002/oby.22844.

Note *Prevotella* et microbiote intestinal

22 avril 2020 : Karine Clément et Tiphaine Le Roy.
Unité Sorbonne Université/INSERM NutriOmique,
Service de Nutrition, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris
Association Française d'étude et de Recherche sur l'Obésité (AFERO)

« fake news or not fake news »? La prudence s'impose!

Des informations circulent sur le WEB, laissant supposer qu'une bactérie intestinale nommée *Prevotella* serait responsable du Covid-19 et que la prescription d'azithromycine pourrait donc permettre de guérir de la maladie en détruisant *Prevotella* ! Selon cette théorie « le virus, tuerait par l'intermédiaire de « *Prevotella* » et c'est cette bactérie infectée par le Covid-19, qui la rendrait virulente, déclenchant ainsi l'hyper-réaction immunitaire qui délabre les poumons et tuerait les malades ! Pire, « *Prevotella* » étant présente en quantité chez les sujets obèses ou diabétiques, ces patients seraient plus susceptibles de faire des formes graves ; « *Prevotella* » serait donc responsable de l'orage cytokinique !?

D'où vient cette information ?

Il n'y a pas de publication officielle mais un recoupement d'informations faites notamment par un chercheur en bioinformatique aboutissant à proposer une théorie non validée. Cette théorie est basée sur des associations issues de la littérature- le lien entre ces informations scientifiques n'est pas démontré;- 1. sur l'analyse de séquences (base de donnée chinoise)- on retrouve de l'intégration génomique du virus dans le génome de « *Prevotella* »- ce pourrait être un phage (un virus infectant les bactéries)- et dans l'analyse du métagénome pulmonaire d'un patient chinois, on a pu retrouver le genre *Prevotella*, 2. Des données dans la littérature suggérant que i) « *Prevotella* » peut être un pathogène dans certaines circonstances par exemple des maladies inflammatoires ou le HIV, ii) des relations entre « *Prevotella* » et l'activation du système immunitaire ont été suggérées, iii) que « *Prevotella* » est présente en abondance dans le microbiote de sujets atteints de maladies métaboliques par exemple, et enfin iv) on retrouve *Prevotella* en abondance dans les bases de données métagénomiques en Chine. Ce chercheur, Sandeep Chakraborty, travaille à UC Davis, manifestement expert en bioinformatique a posté sur « Research Gate » une note sur les séquences qu'il a observées. Ces résultats n'ont pas été vérifiés par d'autres chercheurs ni confirmés sur d'autres jeux de données de séquençage.

Qu'est-ce que *Prevotella* ? quelques éléments :

- ***Prevotella* n'est pas une espèce de bactérie** mais un genre bactérien de la famille des bacteroidetes composée d'un grand nombre d'espèces différentes et d'une grande diversité génétique (au moins 40 espèces différentes !). On trouve naturellement les espèces de *Prevotella* dans la bouche, les intestins. Ce genre bactérien est impliqué dans l'utilisation des fibres, permettant la synthèse des acides gras à chaîne courte dont le propionate, qui a plutôt un effet métabolique bénéfique.
- Les études du métagénome dans des populations différentes (Afrique, Asie, Europe) ont montré que les modes alimentaires influencent fortement le genre ***Prevotella***, avec notamment un enrichissement de ***Prevotella*** dans les populations consommant une grande quantité de fibres (certains pays africain) et plutôt un appauvrissement dans les pays très industrialisés (ou le genre *Bacteroides* prédomine) - ces genres peuvent être en compétition dans l'écosystème digestif-
- Des études d'interventions nutritionnelles avec notamment un enrichissement en fibres ont montré que l'on pouvait augmenter le genre « *Prevotella* » dans certaines études,

- Dans l'obésité et aussi les maladies hépatiques, les études du microbiote ont montré des résultats discordants ; le genre *Prevotella* peut être soit augmenté soit diminué en fonction des études et des populations. Une abondance élevée de *Prevotella* avant une étude d'intervention diététique semble d'ailleurs plutôt favorable à l'amaigrissement,
- De même, une espèce particulière *Prevotella copri* a été trouvée associée au diabète de type 2, mais pas dans toutes les études. Certains groupes ont trouvé plutôt des effets bénéfiques de *P. copri* (probablement l'espèce la plus abondante du genre *Prevotella*) sur l'homéostasie glucidique.
- Le genre *Prevotella* a aussi été associé à des maladies inflammatoires (dont les maladies articulaires) et trouvé très augmenté chez des patients HIV et ce sont ces associations qui sont mises en avant dans cette hypothèse avec peu de fondement scientifique et sans tenir compte des données des résultats des autres domaines scientifiques.

En conclusion : *Prevotella* n'est pas une bactérie mais un genre composé de plusieurs espèces. Ce n'est pas parce qu'on trouve une bactérie commensale dans un prélèvement qu'elle est à l'origine de la pathologie. Un germe commensal peut devenir opportuniste et donc pathogène en situation de stress infectieux avec une défaillance immunitaire. Ce genre – et même l'espèce *Prevotella Copri* – peut montrer des effets délétères aussi bien que bénéfiques en fonction des écosystèmes et des situations. Attention donc aux amalgames et autres croisements d'information générant des théories douteuses non validées par des expériences scientifiques créant donc beaucoup de confusions.

Sources :

The 2019 Wuhan outbreak could be caused by the bacteria Prevotella, which is aided by the coronavirus - Prevotella is present (sometimes in huge amounts) in patients from two studies in China and one in Hong Kong Sandeep Chakraborty

Kovatcheva-Datchary, P. et al. Dietary fiber-induced improvement in glucose metabolism is associated with increased abundance of Prevotella. Cell Metab. 22, 971–982 (2015).

Martínez, I. et al. The gut microbiota of rural Papua New Guineans: composition, diversity patterns, and ecological processes. Cell Rep. 11, 527–538 (2015).

Wu, G. D. et al. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. Science 334, 105–108 (2011).

Scher, J. U. et al. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. eLIFE 2, e01202 (2013).

Dillon, S. M. et al. Gut dendritic cell activation links an altered colonic microbiome to mucosal and systemic T-cell activation in untreated HIV-1 infection. Mucosal Immunol. 9, 24–37 (2015).

Gupta, V. et al. Divergence in gene repertoire among reference Prevotella genomes derived from distinct body sites of human. BMC Genomics 16, 153 (2015).

Lozupone, C. A. et al. HIV-induced alteration in gut microbiota: driving factors, consequences, and effects of antiretroviral therapy. Gut Microbes 5, 562–570 (2014).

Covid-19 et pédiatrie

Les pédiatres de l'APOP (Association pour la Prise en charge et la Prévention de l'Obésité en Pédiatrie), des CSO et des RéPPOP se sont associés avec la SFEDP (Société Française d'Endocrinologie et de Diabétologie Pédiatrique) pour proposer des recommandations préliminaires pour aider aux décisions à partir de la période de déconfinement progressif. Voici ces recommandations :

- Les enfants et adolescents qui présentent une obésité ne présentent pas de risque d'être infecté au Covid-19 supérieur à celui de la population générale.
- En cas d'infection Covid-19, il n'y a pas aujourd'hui d'évidence que les enfants en situation d'obésité présentent des complications plus sévères que les autres enfants. En cas d'obésité sévère et compliquée justifiant de traitements spécifiques, leur situation clinique peut s'aggraver, comme pour d'autres infections. Les recommandations spécifiques à ces complications, en particulier respiratoires, s'appliquent alors.
- La grande majorité des enfants et adolescents avec obésité peut donc reprendre une scolarité en suivant les consignes données pour l'ensemble des enfants de la population générale. Pour les situations complexes, les décisions de reprise de la scolarité seront discutées au cas par cas avec les médecins spécialistes qui les suivent.

Les décisions au cas par cas devront bien entendu tenir compte des risques propres au confinement, à savoir la sédentarité et l'aggravation de l'excès de poids et l'exclusion sociale.

Pour compléter ce premier avis, une enquête a été lancée pour affiner à la fois l'état des lieux et le recueil des avis sur la conduite à avoir dans les semaines à venir :

<https://forms.gle/pyNWGD6dzanF48B8>.

Enfin, une réflexion sur la prise en charge des enfants obèses en établissements SSR en cette période épidémique est débutée.

Parallèlement des études scientifiques nationales ont été lancées en pédiatrie qui permettront d'avoir des données plus précises à terme :

<https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/comprendre-specificites-covid-19-chez-enfants>

Dr Véronique Negre (CSO PACA)

Remerciements

Le GCC des CSO remercie tout particulièrement les rédacteurs de ce numéro spécial de « Brèves des CSO »

Le Groupe de Coordination et de Concertation des Centres Spécialisés de l'obésité
L'Association Française d'Etude et de Recherche sur l'Obésité
Réseau French Obesity Research Center of Excellence

