

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Risques liés au diabète de type 2 et l'obésité dans la Covid-19
Rôle du pharmacien d'officine

Vryghem, Camille

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Risques liés au diabète de type 2 et l'obésité dans la Covid-19

Rôle du pharmacien d'officine

Auteur : VRYGHEM Camille

Promoteur(s): Pr. DOGNE Jean-Michel

Année académique 2021-2022

Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

VRYGHEM Camille

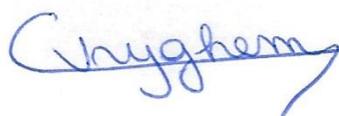
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

Risques liés au diabète de type 2 et l'obésité dans la Covid-19, Rôle du pharmacien.

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à **Mellet**, le 08/08/2022

Signature de l'Etudiant,



« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toute les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

Remerciements

Je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui m'ont accompagnée pendant la réalisation de ce mémoire :

Mon promoteur, Monsieur Jean-Michel Dogné, pour m'avoir inspiré le sujet de ce mémoire et pour le temps accordé à la lecture de ce travail ainsi que ses judicieuses remarques qui m'ont permis d'approfondir le sujet.

Mes parents pour leur soutien depuis le début de mes études et pour le temps passé à la relecture de ce mémoire.

Monsieur Romain Siriez, pour son précieux rôle de coordinateur et sa disponibilité.

Table des matières

1. LISTE DES ABREVIATIONS.....	8
2. INTRODUCTION	9
3. COVID-19	10
3.1 Historique de la pandémie COVID-19.....	10
3.2 Physiopathologie	10
4. DIABÈTE	13
5. OBÉSITÉ	14
6. DIABÈTE ET OBESITE COMME FACTEUR RISQUE	15
6.1 Diabète et risque de contracter la Covid-19	15
6.2 Diabète comme facteur de risque de formes sévères de COVID-19 et de mortalité	15
6.3 Obésité et risque de contracter la Covid-19.....	18
6.4 Obésité comme facteur de risque de formes sévères de COVID-19 et de mortalité.....	18
6.5 Impact de l'obésité dans un contexte de diabète	20
7. MECANISMES EXPLIQUANT L'INTERACTION DES 3 EPIDEMIES	21
7.1 Hypothèses des mécanismes expliquant l'impact du diabète sur la COVID-19.....	21
7.1.1 Liaison cellulaire d'affinité plus élevée et entrée efficace du virus.....	21
7.1.2 L'hyperglycémie associée à des altérations de la fonction pulmonaire et une clairance virale réduite	21
7.1.3 Dysfonctionnement immunitaire et susceptibilité accrue à l'hyperinflammation et au syndrome de tempête cytokinique	22
7.2 Hypothèses des mécanismes expliquant l'impact du Covid-19 sur le diabète	23
7.3 Hypothèses des mécanismes expliquant l'impact de l'obésité sur la covid-19	24

7.3.1	Mécanique et physiologie pulmonaire altérée	24
7.3.2	Inflammation associée à l'obésité.....	25
7.3.3	Fonction immunitaire cellulaire altérée.....	26
7.3.4	Perturbation de l'architecture et intégrité des tissus lymphoïdes	26
7.3.5	Résistance à l'insuline	27
7.3.6	Résistance à la leptine.....	27
7.3.7	Expression modifiée de l'ACE2 chez les personnes obèses	28
7.3.8	Etat d'hypercoagulabilité	28
7.3.9	La voie mTOR comme possible coupable	28
8.	RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE.....	30
8.1	Rôle dans la prévention.....	30
8.1.1	Sensibilisation et soutien à la vaccination contre la Covid-19 (en particulier pour les populations à risque) 30	
8.1.2	Suivi des effets indésirables des vaccins et pharmacovigilance	32
8.1.3	Dépistage rapide pour les groupes à risque.....	32
8.1.4	Statut en vitamine D et zinc.....	33
8.2	Nouveaux traitements antiviraux dans la Covid-19 légère à modérée pour les personnes à risque	34
8.2.1	Molnupiravir (Laverigo ®).....	34
8.2.2	Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid)	35
8.3	Mesures spécifiques dans la prise en charge des patients diabétiques durant la pandémie Covid-19	36
8.3.1	Adaptation du traitement	36
8.3.2	Prise en charge des patients diabétiques dans le cadre de la COVID-19.....	37
8.3.2.1	Patients non infectés :	37
8.3.2.2	Patients avec forme modérée :	38
8.3.3	Points d'attention	38
9.	DISCUSSION.....	39

10.	CONCLUSION	40
11.	MÉTHODOLOGIE.....	41
12.	BIBLIOGRAPHIE.....	42
12.1	Articles scientifiques	42
12.2	Sites internet	46

1. LISTE DES ABREVIATIONS

ACE2 : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2 ;
AFMPS : Agence Federale des Médicaments et des Produits de Santé ;
ARN : Acide RiboNucléique ;
CD : Cellules Dendritiques ;
CORONADO: Coronavirus SARS-CoV2 and Diabetes Outcome ;
Covid-19 : Coronavirus disease 2019 ;
CPJ : Critère Principal de Jugement ;
CSS : Conseil Supérieur de la Santé
CVF : Capacité Vitale Forcée ;
DM : Diabète Mellitus ;
DT2 : Diabète de Type 2 ;
EMA : Agence Européenne des Médicaments ;
IECA : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine ;
IL : Interleukine ;
IMC : Indice de Masse Corporelle ;
LEPR : Récepteur à la Leptine ;
MERS-CoV : Syndrome Respiratoire du Moyen-orient ;
NNT : Number Needed To Treat
OMS : Organisation Mondiale de la Santé ;
SARS : Syndrome Respiratoire Aigüe Sévère ;
SARS-CoV2: Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 ;
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe ;
TGF β : Transforming growth factor β ;
TMPRSS2 : Transmenbrane Protease Serine 2 ;
TNF α : Facteur de Nécrose Tumorale α ;
USI : Unité de Soins Intensifs ;

2. INTRODUCTION

La maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) est la pandémie infectieuse majeure qui a bouleversé la planète depuis son apparition en novembre 2019 à Wuhan en Chine. Elle a déjà provoqué le décès de plus de 6 millions de personnes dans le monde et n'a pas fini de faire parler d'elle. Un des problèmes médicaux les plus importants à résoudre avec la Covid-19 est l'évolution de la maladie. En effet, après 5 à 7 jours de symptômes grippaux sans grande gravité, la maladie peut évoluer vers une forme sévère et devenir même critique pour le pronostic vital 10 à 12 jours après le début des symptômes. Les complications des formes sévères de la Covid-19 sont principalement d'ordre pulmonaire (fibrose interstitielle, pneumopathie interstitielle diffuse, syndrome restrictif) et d'ordre cardiovasculaires (syndrome coronaire aigu, insuffisance cardiaque, myocardite, péricardite, arythmie, thrombopénie veineuse) mais on note également d'autres effets graves au niveau neurologique, dermatologique, mentaux, ORL et rénaux.

Le diabète est une autre épidémie mondiale et un défi sanitaire essentiel à relever. Dans le monde, le diabète affecte plus de 422 millions de personnes (2014). Les chiffres sont malheureusement en constante évolution ces dernières années. On peut même parler de croissance exponentielle de la prévalence de la maladie. En 2030, le diabète pourrait être la 7^{ème} cause de décès dans le monde (OMS(a), 2022). Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou que l'organisme ne l'utilise pas correctement. Il existe plusieurs types de diabète qui, bien qu'ayant des causes très différentes, ont toutes des conséquences dramatiques sur la santé.

L'obésité, caractérisée par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30, correspond à un excès en masse grasse et à une modification du tissu adipeux, entraînant des risques pour la santé et pouvant réduire l'espérance de vie. Les causes sont complexes et le développement de cette maladie chronique résulte de plusieurs facteurs comme alimentaires, génétiques, épigénétiques et environnementaux. C'est une véritable pandémie puisque 13% de la population mondiale est atteinte avec des conséquences dramatiques pour la santé comme le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, hépatiques, rénales, respiratoires ainsi que le cancer (OMS(a), 2020).

Ce mémoire a pour but d'analyser les nombreuses interactions entre ces trois fléaux actuels pour la santé publique.

3. COVID-19

3.1 Historique de la pandémie COVID-19

Fin décembre 2019, plusieurs cas de pneumonies inexplicables surviennent concomitamment dans la ville de Wuhan en Chine. Le 30 décembre, la Chine mentionne pour la première fois l'épidémie. Le virus sera identifié rapidement comme appartenant à la famille des coronaviridae, apparenté au virus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS). Le virus sera plus tard baptisé "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" (SARS-CoV-2), tandis que la maladie recevra le nom de Covid-19 pour coronavirus disease 2019. La maladie s'est ensuite rapidement répandue hors Chine. Le 9 janvier 2020, l'institut Pasteur termine de séquencer intégralement le génome du SARS-CoV-2. Le premier cas en Belgique est déclaré à Bruxelles le 4 février 2020. L'organisation mondiale de la santé (OMS) déclare la pandémie le 11 mars 2020. Le 28 décembre, les premières vaccinations contre le virus commencent en Belgique (Greef et Coll., 2020).

3.2 Physiopathologie

Les coronavirus sont des virus enveloppés à ARN (Acides RiboNucléique) simple brin. Ils infectent une grande variété d'espèces et sont divisés en quatre genres. Les coronavirus alpha sont responsables d'affections respiratoires bénignes. En revanche, le SARS-CoV, le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le SARS-CoV-2 sont classés parmi les coronavirus de type beta, ils sont dits émergents et sont plus inquiétants. Les coronavirus ont quatre protéines structurales ; Spike (S), Membrane (M), Enveloppe (E) et Nucléocapside (N). Les infections virales dépendent de l'entrée du virus dans la cellule et de l'utilisation de la machinerie cellulaire de l'hôte pour répliquer plusieurs copies qui infecteront par la suite plus de cellules. Le récepteur permettant l'entrée du virus dans la cellule est la molécule de surface appelée enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Cependant, l'enzyme cellulaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) coopère avec l'ACE2 pour favoriser l'entrée du virus dans la cellule plus longuement. Cette protéine ACE2 est largement exprimée au niveau du cœur, des vaisseaux, des poumons (en particulier les pneumocytes de type2 et les macrophages), des reins, des testicules et du cerveau. Sa présence dans ces très nombreux organes semble expliquer la variété des tableaux cliniques et les complications liées à la maladie. Son rôle physiologique est de dégrader l'angiotensine 2 et donc d'en limiter les effets négatifs comme la

vasoconstriction, l'inflammation, les thromboses (Greef et Coll., 2020). Cette utilisation de l'ACE2 par le virus entraîne une perte de l'enzyme à la surface cellulaire ce qui contribue probablement aux lésions pulmonaires et à la fibrose rencontrée avec la Covid-19 car la dégradation de l'Angiotensine II (Ang II) en Angiotensine 1-7 (Ang 1-7) est empêchée. L'Ang II joue un rôle vasoconstricteur et prolifératif alors que l'Ang 1-7 a le rôle opposé, vasodilatateur et antiprolifératif (Lima-Martínez et Coll., 2021). Il est à noter que contrairement aux premiers postulats, la prise de traitements IECA (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et de sartans ne semblent pas augmenter le risque de contracter la Covid-19 ou de contracter une forme sévère de la maladie.

Le SARS-CoV2 exprime sur son enveloppe une protéine appelée protéine Spike qui contient une région de liaison de haute affinité avec le domaine extracellulaire de l'ACE2. Cette protéine médie la liaison du récepteur à la membrane de la cellule hôte via le domaine de liaison au récepteur (RBD) dans le domaine S1 et la fusion membranaire à travers la sous-unité S2.

Après liaison à l'ACE2, des protéases à sérines à proximité du récepteur comme la TMPRSS2 vont intervenir dans l'amorçage de la protéine S et le clivage de la protéine.

Ensuite, d'autres protéases telles que la furine vont libérer le peptide de fusion de pointe et le virus va pénétrer par voie endosomale. Le microenvironnement endosomal caractérisé par un faible pH et la présence de protéases comme la cathepsine-L favorise la libération du génome du SARS-CoV2 dans le cytosol où il va y avoir une réplication virale et la formation de virions matures (Muniyappa & Gubbi, 2020).

Une fois infectées, les cellules vont subir une apoptose ou une nécrose et ainsi activer des cytokines ou chimiokines pro-inflammatoires ce qui va conduire au recrutement de cellules inflammatoires comme les lymphocytes Th CD4+ qui permet la présentation antigénique et la production d'interféron gamma (IFN γ), mais aussi les lymphocytes Th17 qui en produisant de l'IL-17, IL-21 et IL-22 permettent le recrutement des monocytes, macrophages et neutrophiles qui libèrent des cytokines comme le facteur de nécrose tumorale (Muniyappa & Gubbi, 2020).

Figure 1 : Entrée cellulaire du SARS-CoV2 (Muniyappa & Gubbi, 2020)

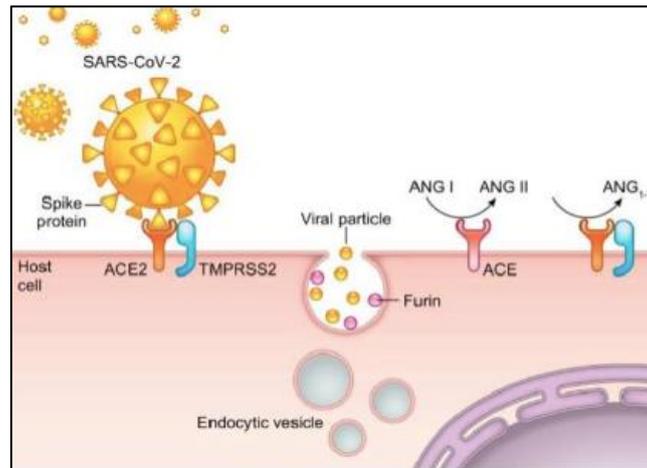
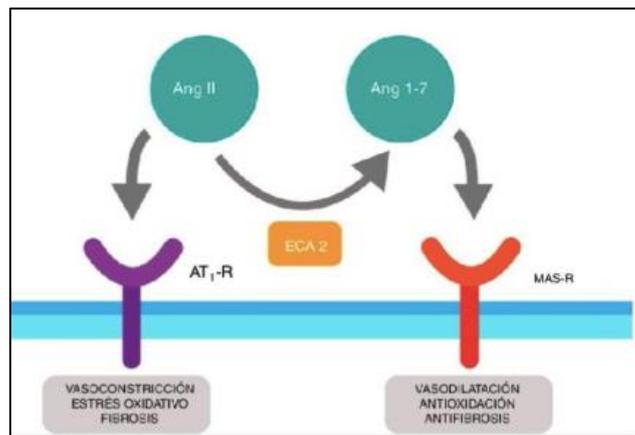


Figure 2 : Dualité du système rénine angiotensine (Lima-Martínez et coll., 2021)



Dans le cas de la Covid-19 sévère, la suractivation du système immunitaire entraîne une tempête de cytokines caractérisée par une libération massive de cytokines en particulier l'IL-6 et le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), dans la circulation, provoquant une réaction inflammatoire locale et systémique.

4. DIABÈTE

Le diabète mellitus (DM) est un trouble métabolique complexe caractérisé par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) et qui regroupe dans un véritable syndrome plusieurs maladies de pathogénies différentes (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline). Selon les critères actuels, le diabète sucré est défini par une glycémie plasmatique à jeun de plus de 1,26 gr/l ou de plus de 2gr/l quel que soit l'heure du prélèvement en présence de symptômes cliniques.

Le DM avec sa prévalence mondiale en constante augmentation est devenu l'un des problèmes de santé le plus important et le plus difficile auquel est confrontée la population du mondiale.

Le DM est une pathogénèse complexe à présentation variée. La classification actuelle est basée sur l'étiologie et la pathogénèse de la maladie. On peut le diviser en quatre types : le type 1, le type 2 ainsi que le diabète sucré gestationnel et le diabète dû à certaines conditions spécifiques qui ne seront pas abordées dans ce travail.

Le diabète de type 1 (DT1) représente 5 à 10 % des DM. Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules β pancréatiques.

Le diabète de type 2 (DT2) représente 90 à 95 % de tous les cas (Sciensano(a), 2022). Ce type de diabète se caractérise par deux principales anomalies liées à l'insuline : la résistance à l'insuline et le dysfonctionnement des cellules β . Aux premiers stades de la maladie, une résistance à l'insuline avec une diminution de la sensibilité des cellules musculaires, du foie et du tissu adipeux s'installe. Pour compenser, afin de maintenir la normo-glycémie, les cellules β augmentent la production d'insuline et au fur et à mesure la fonction des cellules β décline et leur dysfonctionnement conduit peu à peu à l'hyperglycémie.

L'étiologie du DT2 est complexe et inclut de multiples facteurs connus et inconnus qui peuvent être décrits de manière concluante comme une combinaison de prédispositions génétiques (polygéniques) et de fortes influences environnementales. Le DT2 a été plus fréquemment associé à l'augmentation de l'âge, à l'obésité, aux antécédents familiaux et à l'inactivité physique. Le DT2 et l'obésité sont donc très souvent liés ce qui complique notre évolution d'analyse de risque d'évolution grave de la Covid-19 (Banday et Coll., 2020).

Les complications au long terme du DT2 sont principalement d'ordre cardiovasculaire comme l'athérosclérose, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral (AVC), artérite des membres inférieurs. En altérant les micro-vaisseaux, le diabète entraîne également un risque de cécité, de neuropathie et de néphropathie. Le DT2 est une maladie métabolique inflammatoire et va également énormément perturber le système immunitaire et inflammatoire. (Inserm(a), 2022).

5. OBÉSITÉ

L'obésité correspond à un excès de masse grasse et à une modification du tissu adipeux, entraînant des inconvénients majeurs pour la santé et pouvant réduire l'espérance de vie (OMS(b)). C'est une épidémie mondiale qui concerne 17% des adultes en Belgique et 13 % dans le monde. En trente ans le nombre de cas d'obésité a triplé dans la population mondiale.

Le diagnostic clinique passe par le calcul de l'IMC qui correspond au poids en kilo divisé par le carré de la taille en mètre. Selon la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS), on parle d'obésité si l'IMC dépasse 30 pour l'adulte. Un autre critère est également pris en compte, le tour de taille. En effet, c'est l'excès de masse grasse dans la région abdominale (graisse autour des viscères) qui semble être associé aux complications de l'obésité comme le diabète et les maladies cardio-vasculaires. Lorsque le tour de taille est supérieur à 100 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme, on parle d'obésité abdominale.

Les causes sont multiples et à ce jour pas encore totalement identifiées. On peut cependant mettre en évidence des changements alimentaires, une sédentarité accrue, des prédispositions génétiques et épigénétiques, des influences environnementales comme le stress ou le manque de sommeil et la modification du microbiote intestinal.

Les conséquences sur la santé sont extrêmement nombreuses. On peut citer parmi d'autres le DT2, l'hypertension artérielle, l'artériosclérose, des dyslipidémies, des stéatoses hépatiques, des maladies rénales chroniques, de nombreux cancers et des maladies respiratoires comme l'apnée du sommeil.

Au niveau physiopathologie, lorsque l'obésité s'installe, les adipocytes hypertrophiés deviennent apoptotiques. Ils attirent les macrophages pour former de la graisse inflammatoire. On observe alors une augmentation marquée des cellules pro inflammatoires

(TCD8+, M-1) et des cytokines pro-inflammatoires entraînant une inflammation locale et systémique qui semble problématique dans la Covid-19.

En conclusion, l'obésité est une maladie chronique métabolique inflammatoire et un véritable défi pour la santé publique (Inserm(b), 2022).

6. DIABÈTE ET OBESITE COMME FACTEUR RISQUE

6.1 Diabète et risque de contracter la Covid-19

Il est connu que les patients diabétiques sont considérés comme plus à risque d'infections, principalement des infections fongiques et bactériennes, en particulier les infections des tissus mous, les infections des voies urinaires et les pneumonies communautaires (Schuetz et Coll., 2011). Les infections virales comme l'influenza responsable de la grippe saisonnière ne sont habituellement pas plus fréquentes chez les patients diabétiques que dans la population générale (Hine et Coll., 2017). Concernant la Covid-19, il n'y a à ce jour aucune preuve que le risque de contracter la Covid-19 est plus élevé chez les personnes diabétiques (Oriolil L. et coll., 2022). En effet, d'après les études actuelles, la prévalence du diabète chez les personnes atteintes de Covid-19 non hospitalisées est comparable à celle de la population générale comme l'a par exemple rapporté une étude menée par l'équipe italienne Padoue avec une prévalence de personnes diabétiques atteintes de la Covid-19 de 8,9 %, ce qui est comparable à la prévalence observée dans la population générale de ces régions (Fadini et coll., 2020).

6.2 Diabète comme facteur de risque de formes sévères de COVID-19 et de mortalité

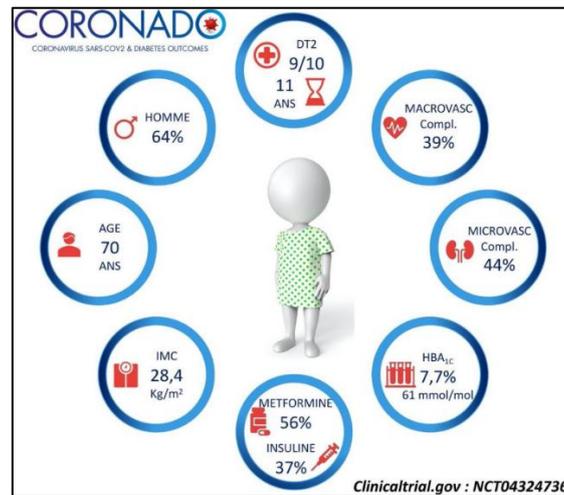
Alors que les patients diabétiques ne semblent pas davantage exposés à l'infection par le SARS-CoV-2 par rapport à la population générale, le diabète est apparu comme une des principales comorbidités rencontrées dans les formes graves de la Covid-19. Sur base des premières études chinoises rapportant le taux de patients diabétiques dans la population infectée, le diabète apparaît comme 2,26 fois (IC 95% : 1,47-3,49) plus fréquent chez les patients présentant une infection plus sévère en comparaison à ceux présentant une infection moins sévère. Les données chinoises montrent que le diabète confère un odds ratio de 2,85 (IC 95% : 1,35-6,05) de mortalité intra hospitalière (Fadini et Coll., 2020). Cependant ces

données ne sont pas toujours ajustées sur l'âge qui est un facteur confondant important. De plus, même si le diabète s'est révélé être un facteur de risque indépendant de complications ou de décès dans la Covid-19, ce risque n'est pas le même pour toutes les personnes diabétiques et il est important de considérer l'état de santé dans son ensemble et donc de prendre en compte l'impact de toutes les autres comorbidités fréquemment associées au diabète comme l'hypertension, l'hypercholestérolémie, l'obésité ... (Kosinski et coll., 2020). Concernant la mortalité, une méta-analyse reprenant 22 études (principalement des séries de cas) recueillant les données de 45 775 patients hospitalisés pour Covid-19 a montré une prévalence pondérée de la mortalité des patients atteints de diabète 1,82 fois plus importante que chez les non-diabétiques (Saha et Coll., 2021).

Une étude nommée CORONADO (CORONAVirus SARS-CoV2 and Diabetes Outcome) a été réalisée dans le but de décrire les caractéristiques phénotypiques des patients diabétiques pris en charge pour Covid-19 et d'identifier des facteurs pronostiques, afin d'améliorer leur prise en charge (Cariou et coll., 2021). C'est une étude multicentrique qui a regroupé 68 centres français qui ont recruté 2796 patients analysables. Le critère principal de jugement (CPJ) était " diabétique hospitalisé ayant présenté une forme grave de la maladie" c'est-à-dire ayant eu recours à une ventilation artificielle avec intubation trachéale et/ou décès au jour 7 après l'admission. Le critère secondaire était un des deux CPJ ou retour à domicile. Le suivi a été continué jusqu'au 28ème jour après admission.

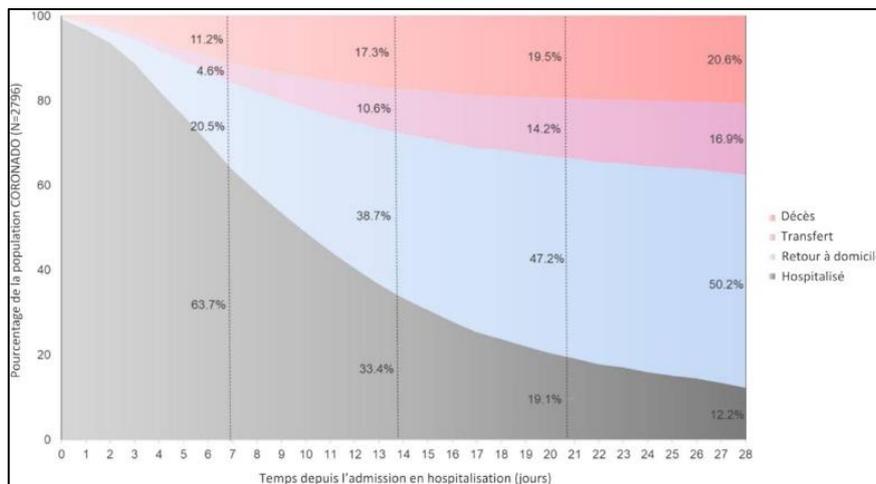
Il en est ressorti que le patient « type » de CORONADO est âgé d'en moyenne 69,7 ans, qu'il est majoritairement de sexe masculin (63,7%) avec 38,2% des patients qui ont 75 ans ou plus et que seulement 13,1% ont moins de 55 ans. L'IMC médian est de 28,4 kg/m² avec 24,8 % qui ont un IMC < 25kg/m², 36,2% entre 25,0 et 29,9 kg/m² et 39,0% ≥ 30 kg/m². La durée médiane du diabète est de 11 ans avec des complications microvasculaires présentes chez 44,2% des cas et macrovasculaires chez 38,6% des cas. L'hémoglobine glyquée (Hba 1C) médiane est de 7,7%. Les facteurs de risques cardiovasculaires et les comorbidités sont fréquemment retrouvés comme l'hypertension artérielle (HTA :76,8%) et la dyslipidémie (46,8 %). Concernant les traitements diabétiques, 55,6% des patients sont sous metformine, 28,0% sous sulfamidés hypoglycémiant ou répaglinide, 22,0% sous inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP4i), 9,1% sous agonistes des récepteurs du glucagon like peptide-1 (GLP-1) et 37,2% sous insuline. Pour finir, 56,2% des patients sont sous inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et 45,9% sous statines.

Figure 3 : Patient diabétique de type 2 « type » hospitalisé en France pour la COVID-19(Cariou et Coll., 2021)



Concernant les facteurs pronostiques, la figure ci-dessous résume la survenue des évènements d'intérêt au fil des 28 jours suivant l'admission en hôpital.

Figure 4 : Évolution des événements cliniques d'intérêt au cours du suivi (n = 2796 patients) (Cariou et Coll., 2021)



Au jour 7, il y a 11,2 % de mortalité chez les patients et au jour 28, 20,8 % de décès, ce qui atteste bien du risque élevé de formes sévères de la Covid-19 chez les patients diabétiques.

Les principaux facteurs pronostiques identifiés indépendamment du risque de décès au jour 28 sont repris dans le tableau ci-dessous.

Facteur péjoratif	Facteur protecteur	RC [IC95 %]
Âge (+ 1 DS)		1.84 [1.49-2.27]
Complications microvasculaires		2.11 [1.35-3.27]
	Metformine	0.65 [0.55-0.93]
Insuline		1.44 [1.01-2.06]
Statines		1.42 [1.00-2.02]
	Délai entre l'apparition des symptômes de la COVID-19 et l'hospitalisation	0.72 [0.57-0.90]
Dyspnée		1.89 [1.31-2.73]
ASAT (% LSN) (+ 1 DS)		1.45 [1.25-1.74]
Leucocytes (+1 DS)		1.30 [1.10-1.54]
	Plaquettes (+1 DS)	0.84 [0.71-1.00]
CRP (+1 DS)		1.48 [1.21-1.80]

RC : rapport des cotes ; IC95 % : intervalles de confiance à 95 % ; DS : déviation standard ; LSN : limite supérieure des normes ; ASAT : transaminases aspartame aminotransférase ; CRP : protéine C réactive.

Tableau 1 : Facteurs pronostiques associés à la survenue du décès dans les 28 jours après l'admission chez les patients diabétiques hospitalisés pour Covid-19 dans l'étude CORONADO (Cariou et Coll., 2021)

Il apparaît que les patients diabétiques les plus âgés et présentant des complications microvasculaires sont les plus à risque de mortalité. Ensuite, le délai entre l'apparition des symptômes de la Covid-19 et l'hospitalisation est également un facteur pronostique, en effet, plus ce délai est court, plus la maladie est sévère. Concernant les paramètres biologiques, les valeurs élevées de transaminases aspartame aminotransférase (ASAT) et de protéine C réactive (CRP) ainsi qu'une thrombopénie et hyperleucocytose sont des paramètres témoins de la sévérité de la réaction inflammatoire et sont positivement associés au risque de décès au jour 28. Au niveau des symptômes de la Covid-19, le seul facteur de mauvais pronostic est la dyspnée. Pour finir, il est important de prendre en compte l'impact des médicaments. (Cariou et coll., 2021).

6.3 Obésité et risque de contracter la Covid-19

Tout comme pour le diabète, l'obésité peut perturber les réponses immunitaires ce qui rend les patients obèses plus à risque d'infections bactériennes, fongiques mais aussi virales (Green, 2017; Milner & Beck, 2012). Ce risque accru avait été observé pour le virus influenza avec de plus une durée de contagiosité plus longue chez les personnes obèses (Hine et Coll., 2017). Cela n'a pas encore été démontré pour le virus SARS-CoV2 (A. Scheen, 2020).

6.4 Obésité comme facteur de risque de formes sévères de COVID-19 et de mortalité

Les données disponibles dans la littérature concernent surtout les patients avec un SDRA nécessitant une hospitalisation en unités de soins intensifs (USI) pour bénéficier d'une assistance respiratoire. 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 recourir à une assistance mécanique ventilatoire pour un SDRA (Petrakis et Coll., 2020 ; A. Scheen, 2020).

Le tableau ci-dessous illustre bien l'association de l'IMC avec la gravité de la maladie et la mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV2 de différentes études (Mohammad et Coll., 2021).

Risk of poor clinical outcome in obese patients with COVID-19 infection				
Reference	No. of Patients	BMI (Kg/m ²)	Risk of critical diseaseHR/OR (95% CI)	Risk of DeathHR/OR (95% CI)
Rottoli et al. (2020) [35]	482	≥ 30	2.32 (1.31-4.09)	N/A
		≥ 35	N/A	12.1 (3.25-45.1)
Giacomelli et al. (2020) [55]	233	≥ 30	8.26 (1.41-48.29)	3.04 (1.42-6.49)
Klang et al. (2020) [56]	3406	≥ 40	N/A	5.1 (2.3-11.1)
Docherty et al. (2020) [50]	20,133	> 30	N/A	1.33 (1.19-1.51)
Caussy et al. (2020)	340	> 30	1.89 (1.33-2.53)	NA
Simonnet et al. (2020) [46]	124	≥ 35	7.36 (1.63-33.14)	NA
		30-35	3.45 (0.83-14.31)	
		25-30	1.69 (0.52-5.48)	
Lighter J et al. (2020) [38]	725	30-34	1.8 (1.2-2.7)	NA
		≥ 35	3.6 (2.5-5.3)	NA
Palaiodimos et al. (2020) [57]	200	≥ 35	NA	3.78 (1.45-9.83)
Cai et al. (2020) [51]	383	≥ 28	3.4 (1.40-2.86)	NA
Petrilli et al. (2020) [49]	1999	≥ 40	2.45 (1.78 to 3.36)	NA
		30-39	1.8 (1.47 to 2.2)	
		25-29.9	1.3 (1.07 to 1.57)	
Hamer et al. (2020) [58]	760	> 30	2.05 (1.68, 2.49)	NA
Zhang et al. (2020) [41]	340	≥ 28	NA	1.354 (1.075-1.704)
Kalligeros et al. (2020) [48]	103	≥ 35	5.39 (1.13-25.64)	NA
Pettit et al. 2020 [59]	238	> 30	NA	1.7 (1.1-2.8)

OR Odds Ratio, HR Hazard ratio, CI Confidence Interval, BMI Body Mass Index

Tableau 2 : Association de l'IMC avec la gravité de la maladie et la mortalité chez les patients Covid-19 de différentes études (Mohammad et Coll., 2021)

Même si l'obésité est un facteur de risque indépendant de gravité de la maladie et mortalité, c'est un ensemble d'éléments qui rend la personne obèse si vulnérable. Les personnes obèses ont une prévalence accrue de maladies comme l'insuffisance rénale, les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et bien d'autres.

En revanche, l'obésité dans la Covid-19 remet deux notions en cause. La première est le concept de l'« *obésité paradoxale* » selon lequel les patients obèses auraient paradoxalement un pronostic plus favorable que les patients de poids normal dans des situations critiques de SDRA, comme montré dans certaines méta-analyses Plusieurs facteurs peuvent expliquer ce paradoxe. Tout d'abord, des données récentes suggèrent que l'obésité entraîne une

inflammation de bas grade, ce qui génère une cascade de médiateurs qui pourraient protéger le poumon par un mécanisme de pré-conditionnement. Ensuite, la meilleure force musculaire diaphragmatique et l'augmentation des réserves nutritionnelles chez les obèses leur confèrent un meilleur pronostic en réanimation. Cependant, de nombreux facteurs de confusions rarement pris en compte peuvent remettre en cause ce paradoxe. Citons par exemple une mauvaise classification des patients obèses en SDRA, le type d'obésité non pris en compte (androïde vs gynoïde, sarcopénique ou pas), la force et fonction musculaires non évaluée ou encore un statut métabolique (sensibilité à l'insuline) non connu. Cependant, ce paradoxe ne semble pas être rencontré dans le cadre de la Covid-19, peut-être car il s'agit d'un SDRA particulier compliqué d'une microangiopathie et de micro-thromboses disséminées. Le deuxième concept remis en cause est l'âge. En effet, l'âge est généralement un facteur de risque important en ce qui concerne la mortalité mais l'obésité pourrait venir moduler cette relation. D'après certaines observations, la relation entre covid sévère et obésité est particulièrement marquée chez les plus jeunes. L'obésité pourrait faire avancer la Covid-19 sévère vers des âges plus jeunes alors qu'en absence d'obésité, ce sont surtout les patients très âgés les plus à risques (A. J. Scheen, 2020).

6.5 Impact de l'obésité dans un contexte de diabète

L'étude CORONADO a étudié quel était l'impact de l'obésité sur le pronostic de la Covid-19 dans un contexte de diabète. En analyse multivariée, il apparaît ainsi que la survenue du CPJ à j7 est significativement associée au surpoids (IMC entre 25,0 et 30,0 kg/m²) et à l'obésité de grade 1 (IMC entre 30,0 et 35,0 kg/m²) et de grade II-III (IMC > 35,0 kg/m²) avec des rapports de cote (RC) à 1,65 [IC95 % : 1,05–2,59], 1,93 [IC95 % : 1,19–3,14] et 1,98 [IC95 % : 1,11–3,52], respectivement. En revanche, dans cette étude, il n'y a pas eu d'association entre obésité et risque de décès au j7 et j28 (Cariou et Coll., 2021).

7. MECANISMES EXPLIQUANT L'INTERACTION DES 3 EPIDEMIES

7.1 Hypothèses des mécanismes expliquant l'impact du diabète sur la Covid-19

7.1.1 Liaison cellulaire d'affinité plus élevée et entrée efficace du virus.

Une expression élevée de l'ACE2 au niveau des cellules pulmonaires, rénales, pancréatiques, myocardiques peut favoriser une liaison cellulaire accrue du SARS-CoV2. Cette expression accrue de l'ACE2 a été démontrée dans des modèles de DT2 chez les rongeurs et assez récemment, une étude randomisée menée par Rao et al suggère que le DT2 est causalement lié à une expression accrue d'ACE2 au niveau des poumons (Rao et Coll., 2020).

Les différents traitements antidiabétiques peuvent également modifier cette expression d'ACE2. L'administration d'insuline diminue l'expression de l'enzyme alors que les agents hypoglycémiantes comme les thiazolidinediones ou incrétinomimétiques l'augmente.

La prise de statines et d'inhibiteurs de l'ECA, fréquente chez les personnes atteintes de DT2 comme médicaments antihypertenseurs et rénoprotecteurs, régule aussi positivement l'expression de l'ACE2 car il y a une réponse adaptative pour contrer les niveaux élevés d'Ang II.

Une fois que le virus utilise l'enzyme pour rentrer dans la cellule hôte, le taux d'ACE2 est régulé à la baisse et ne sait plus protéger contre les lésions pulmonaires via la production d'Ang 1-7.

De plus, les taux de furine, protéine impliquée dans l'internalisation du virus, sont importants chez les personnes diabétiques ce qui facilite encore plus l'entrée du virus dans les cellules hôtes (Muniyappa & Gubbi, 2020).

7.1.2 L'hyperglycémie associée à des altérations de la fonction pulmonaire et une clairance virale réduite

Plusieurs études (Teeter & Riese, 2008) ont montré que l'hyperglycémie peut augmenter les concentrations de glucose dans les voies respiratoires et amener ainsi à une altération de la fonction respiratoire, perméabilité vasculaire et fonction épithéliale alvéolaire probablement par le stress oxydatif qui en résulte. Les personnes diabétiques ont tendance à

présenter une capacité vitale forcée (CVF) et un volume expiratoire forcé inférieurs en 1 seconde, ainsi qu'une capacité de diffusion plus faible par rapport aux personnes non diabétiques (Klein et Coll., 2010). Concernant la clairance virale, une étude a montré qu'elle était retardée chez les diabétiques mais des études plus importantes doivent être menées à ce sujet (Rimesh, 2020; Zhou et coll., 2021).

7.1.3 Dysfonctionnement immunitaire et susceptibilité accrue à l'hyperinflammation et au syndrome de tempête cytokinique

Une équipe de chercheurs a analysé les « signatures » immunitaires et inflammatoires de patients diabétiques hospitalisés suite à une infection par le SARS-CoV-2 présentant des symptômes sévères de la maladie. Les résultats montrent que les patients les plus sévèrement atteints ont un taux de Lymphocyte T CD8+ inférieurs aux personnes ne nécessitant pas de réanimation (Inserm(c), 2020).

Ensuite, les diabétiques nécessitant une réanimation différaient des non-diabétiques dans la même situation car ils avaient des taux de monocytes moins élevés. Ils ont observé des modifications morphologiques de ces monocytes chez les patients diabétiques, leur taille moyenne était supérieure à la normale (Inserm(c), 2020).

Enfin, le DT2 est un état pro-inflammatoire caractérisé par une réponse inflammatoire et cytokinique inappropriée. Les patients diabétiques atteints de la Covid-19 ont des taux sériques d'IL-6, de protéine C-réactive et de ferritine significativement plus élevés que chez les non-diabétiques (Guo et Coll., 2020), ce qui les rend plus sensible à une éventuelle tempête inflammatoire de cytokines menant au SDRA et une détérioration rapide de la Covid-19.

Une étude a également montré que les patients diabétiques atteints de la Covid-19 présentaient des taux de D-dimères plus élevés que ceux sans DT2 (Guo et Coll., 2020). Le DT2 étant à lui seul responsable d'un état d'hypercoagulabilité pro-inflammatoire (Dunn, 2005.), une suractivation du système hémostatique dans la Covid-19 peut entraîner de grosses complications thromboemboliques potentiellement mortelles (Hussain et Coll., 2020 ; Rimesh, 2020).

7.2 Hypothèses des mécanismes expliquant l'impact du Covid-19 sur le diabète

Une première hypothèse est que la Covid-19 pourrait entraîner une aggravation du contrôle glycémique chez les personnes diabétiques, indépendamment du stress causé par la maladie. Les chercheurs Yang et al avaient déjà mis en évidence que les patients contaminés par le SARS-CoV-1 et qui n'avaient jamais reçu de glucocorticoïdes avaient des taux de glucose à jeun significativement plus élevés que des patients atteints de pneumonie non liée au SARS (Yang et Coll., 2006). Ceci est expliqué par les dommages induits par le virus au niveau des cellules bêta du pancréas, car comme dit précédemment, l'ACE2 est également présente au niveau de ces cellules (J.-K. Yang et Coll., 2010). Cela explique donc en partie l'aggravation du contrôle glycémique des personnes atteintes de DT2 qui ont des cellules bêta fonctionnelles en réserve. Le même scénario peut être attendu avec le SARS-CoV-2 étant donné qu'il utilise le même mécanisme de pénétration au niveau des cellules hôtes.

Ensuite, la Covid-19 peut entraîner une aggravation de la résistance à l'insuline chez les personnes diabétiques. Premièrement, le fait d'avoir un milieu pro-inflammatoire, même présent dans les cas de Covid-19 légers comme le montre l'augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, IL-1 β et le TNF- α peut diminuer la sensibilité à l'insuline. Cette résistance est encore plus augmentée en cas d'obésité, couramment associée au DT2, car elle amplifie de manière importante cet état pro-inflammatoire.

De plus, il est connu que le SARS-CoV-1 augmente les taux sériques de fétuine A (Wan et Coll., 2006), une glycoprotéine synthétisée au niveau du foie et sécrétée dans le sang. Elle recouvre les récepteurs à l'insuline retrouvés dans les muscles et les graisses et empêche donc la liaison de l'insuline à ses récepteurs, provoquant ainsi une résistance à l'insuline. L'impact du SARS-CoV-2 sur les taux sériques de fétuine A fait l'objet d'études.

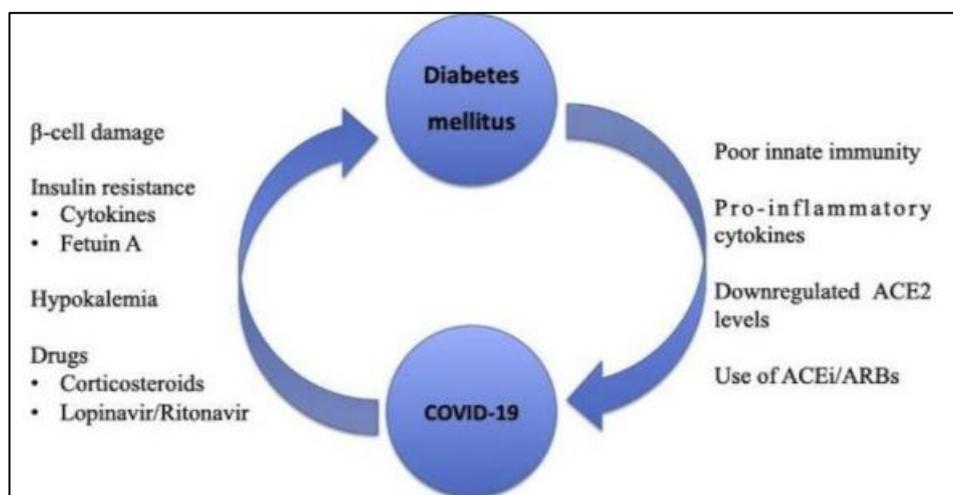
La Covid-19 est souvent associée à une hypokaliémie car la maladie est associée à une régulation négative de l'ACE2, une dégradation diminuée de l'Ang II et une augmentation de la sécrétion de l'aldostérone (Pal & Bhansali, 2020). Cette hypokaliémie peut aggraver le contrôle glycémique des diabétiques au vu du rôle fondamental du potassium dans la sécrétion d'insuline.

Pour finir, certains médicaments utilisés dans la gestion de la Covid-19 qu'ils soient recommandés ou non officiellement jouent également un rôle indirect dans l'aggravation du contrôle glycémique. Les corticostéroïdes, utilisés dans le SDRA, peuvent entraîner des

fluctuations de la glycémie (Bastin, 2020). Le ritonavir, un des composants du Paxlovid® utilisé actuellement chez les personnes à risque très élevé de Covid-19 sévère (principalement les immunodéprimés), est un puissant inhibiteur enzymatique pouvant augmenter la demi-vie des glucocorticoïdes et aggraver le contrôle glycémique. L'azithromycine, bien que son utilisation ne soit plus recommandée comme traitement dans le cadre de la Covid-19 reste fort prescrite. Cet antibiotique macrolide peut également augmenter le risque de dysglycémie chez les personnes atteintes de DT2 (Rimesh, 2020 ; Zhou et coll., 2021).

Cette aggravation du profil glycémique compromet la réponse immunitaire innée et favorise un état pro-inflammatoire créant ainsi un cercle vicieux.

Figure 5 : Interaction bidirectionnelle entre la Covi-19 et le diabète sucré (Pal & Bhadada, 2020)



7.3 Hypothèses des mécanismes expliquant l'impact de l'obésité sur la Covid-19

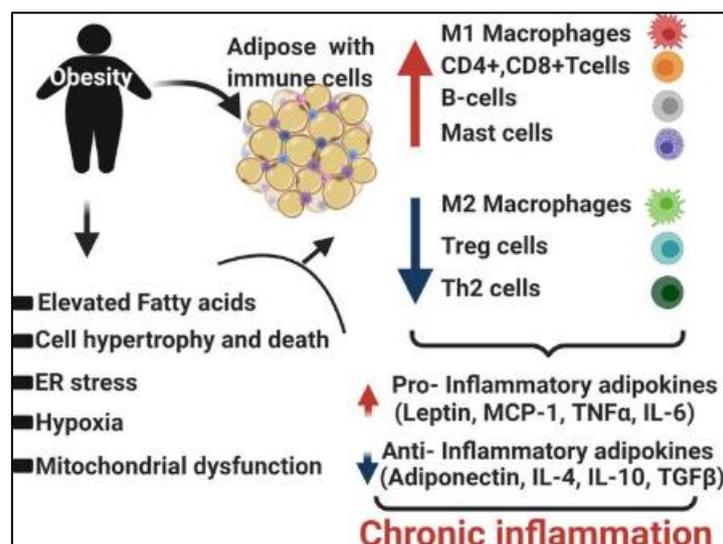
7.3.1 Mécanisme et physiologie pulmonaire altérée

Il est connu depuis longtemps que l'obésité est associée à une altération de la fonction respiratoire. Elle entraîne une diminution de la force des muscles respiratoires, une réduction des volumes pulmonaires efficaces, une augmentation des résistances des voies aériennes résultant en de moins bons échanges gazeux. Dans le contexte d'une infection par le SARS-CoV2 avec atteinte pulmonaire sévère, les anomalies préexistantes liées à l'obésité contribuent à aggraver la situation clinique et une nécessité plus rapide d'une ventilation mécanique (A. Scheen, 2020).

7.3.2 Inflammation associée à l'obésité

Alors que le tissu adipeux était simplement considéré dans le temps comme un organe inerte qui stockait de l'énergie, on le reconnaît actuellement comme un organe endocrinien clé qui sécrète de nombreux facteurs (adipokines, chimiokines et cytokines) qui ont un impact profond sur le métabolisme et le système immunitaire. Un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques va entraîner une expansion rapide du tissu adipeux qui va à son tour altérer la fonction et l'architecture du tissu. Les adipocytes hypertrophiés deviennent apoptotiques et attirent des macrophages et autres cellules de l'immunité pour former de la graisse inflammatoire. Dans l'obésité on observe une diminution significative des cellules T auxiliaires (Th2), les cellules T régulatrices (Treg) et macrophages M-2 qui sont des régulateurs négatifs de l'inflammation et par contre une augmentation marquée des cellules pro-inflammatoires comme les cellules T CD8+ et les macrophages M-1. Ce sont principalement ces macrophages M-1 qui sont à l'origine des cytokines pro-inflammatoires entraînant une inflammation chronique locale et systémique. On observe alors une nette augmentation des adipokines pro-inflammatoires comme la leptine, le TNF- α et surtout l'IL-6. A l'inverse on constate une diminution des adipokines anti-inflammatoires comme l'adiponectine IL-4, IL-10, TGF- β . Il en résulte un état d'inflammation chronique au niveau local et systémique (Mohammad et Coll., 2021).

Figure 6 : Inflammation chronique liée à l'obésité (Mohammad et Coll., 2021)



Dans le contexte de la Covid-19, les complications majeures de la maladie sont directement en lien avec l'inflammation systémique. En effet, une dérégulation des cytokines

pro-inflammatoires augmente la sévérité de la maladie. Il est donc logique de suggérer que l'inflammation aigüe résultant de l'infection par le SARS-CoV2 pourrait amplifier l'inflammation chronique qui existe chez les patients obèses et ainsi amener à un phénotype de la maladie plus grave (Mohammad et Coll., 2021).

7.3.3 Fonction immunitaire cellulaire altérée

L'état inflammatoire dans l'obésité est associé à une activation chronique du système immunitaire, ce qui affecte négativement les fonctions immunitaires innées et adaptatives ainsi que les mécanismes de défenses de l'hôte, entraînant de grosses complications infectieuses. En effet, par exemple, les personnes obèses ont une réduction significative de l'activité cytotoxique des cellules Natural Killer (NK) qui sont des lymphocytes effecteurs du système immunitaire inné indispensables pour éliminer les cellules qui expriment des niveaux faibles de complexe majeur d'histocompatibilité ou qui ont une expression élevée de ligand de stress, deux conditions rencontrées dans les infections virales. Fait intéressant, une augmentation des taux sériques d'IL6 (que l'on retrouve chez les patients obèses) a été corrélée à un potentiel cytotoxique réduit des cellules NK. D'ailleurs, le tocilizumab, un anticorps monoclonal anti-IL-6 autorisé récemment par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) dans la Covid-19, restaure le potentiel cytotoxique des cellules NK. Enfin, L'obésité a été liée à une réduction de la diversité des récepteurs des lymphocytes T et il a également été démontré qu'elle entraîne une réduction de la taille des ganglions lymphatiques, une inhibition du nombre de lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques et une capacité réduite du système immunitaire à reconnaître et traiter efficacement les antigènes étrangers. L'expansion des adipocytes causée par l'obésité supprime les voies anti-inflammatoires et la présentation constante d'antigènes par les cellules dendritiques (CD) peut éventuellement conduire à l'épuisement des lymphocytes T et à une inflammation chronique.

7.3.4 Perturbation de l'architecture et intégrité des tissus lymphoïdes

Pour rappel, les cellules lymphoïdes sont générées à partir de la moelle osseuse et sont ensuite transformées en lymphocyte T mature au niveau du thymus. Ils résident ensuite dans les tissus lymphoïdes secondaires (y compris la rate et les ganglions lymphatiques) qui sont le lieu d'initiation de la réponse adaptative.

L'obésité impacte fortement le fonctionnement du tissu lymphoïde car il y a un dépôt ectopique de graisses au niveau des tissus autres que le tissu adipeux, y compris au niveau des organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus). Ce changement dans l'architecture du tissu lymphoïde exerce une influence sur la distribution des différentes populations de l'immunité et altère l'activation des lymphocytes ce qui mène à une diminution de la défense immunitaire. Le dépôt de lipides au niveau des organes lymphoïdes est bien connu chez les personnes âgées et altère leur immunité. L'obésité favorise donc en quelque sorte un vieillissement prématuré du système immunitaire. Enfin, l'obésité induite chez les souris engendre une altération du rapport des lymphocytes T effecteurs/mémoire ainsi qu'une altération de la variété des récepteurs des lymphocytes T (H. Yang et Coll., 2010). Pour finir, l'obésité réduit la taille des ganglions lymphatiques, entrave le transport du liquide lymphatique, le mouvement des cellules et le nombre de lymphocytes T dans les ganglions lymphatiques (Weitman et Coll., 2013). Tous ces éléments résultent en une perturbation de l'intégrité du système immunitaire de l'hôte (Mohammad et Coll., 2021).

7.3.5 Résistance à l'insuline

Il semblerait que l'insuline soit un régulateur clé du métabolisme et de la fonction des lymphocytes T. Le phénomène de résistance à l'insuline est complexe et regroupe de multiples facteurs mais l'obésité y joue un rôle central. L'expansion du tissu adipeux perturbe totalement la fonction adipeuse et la signalisation de l'insuline dans les tissus périphériques y compris les cellules immunitaires. Tout comme chez les diabétiques de type 2, la voie de signalisation stimulée par l'insuline est altérée dans les lymphocytes des patients obèses (Mohammad et Coll., 2021).

7.3.6 Résistance à la leptine

La leptine, parfois aussi appelée « hormone de la satiété » est une hormone digestive peptidique qui régule les réserves de graisses dans l'organisme et l'appétit en contrôlant la sensation de satiété. Elle exerce ses effets par l'intermédiaire des récepteurs à la leptine (LEPR) fortement exprimés au niveau des neurones POMC (proopiomélanocortine) de l'hypothalamus, l'épicentre de la régulation de l'appétit et de la dépense énergétique. Les LEPR se retrouvent également au niveau des cellules du système immunitaire et il a été montré que la leptine joue un rôle dans la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives en modulant le métabolisme, la prolifération et l'activité des cellules immunitaires (Fernández-Riejos et Coll., 2010). Les personnes obèses ont développé une

résistance à la leptine et bien que leur taux de leptine circulante soit augmentée par rapport à une personne de poids normal, les tissus cibles à la leptine y sont moins sensibles. Cette résistance altère donc le système immunitaire et permet une moins bonne défense au SARS-CoV2 chez les personnes obèses (Mohammad et Coll., 2021).

7.3.7 Expression modifiée de l'ACE2 chez les personnes obèses

Dans le tissu adipeux, les niveaux d'expressions de l'ACE2 sont plus importants que dans les poumons. Comme les personnes obèses présentent un volume accru de tissu adipeux, et par conséquent des niveaux d'ACE2 plus élevés, elles seraient plus à risque de faire une Covid-19 sévère. En effet, on peut imaginer que leur tissu graisseux soit une cible et agisse comme un réservoir au SARS-CoV2 (Mohammad et Coll., 2021).

7.3.8 Etat d'hypercoagulabilité

Plusieurs études ont montré que, tout comme dans le DT2, l'obésité était associée à un état d'hypercoagulabilité avec des niveaux élevés de prothrombine et des niveaux réduits d'antithrombine ce qui pourrait aggraver la situation chez les patients faisant une Covid-19 sévère souvent associée à une coagulopathie/thrombose (Abdollahi et Coll., 2003 ; De Pergola et Coll., 2002 ; Targher et Coll., 2010). Une cohorte menée sur 45 patients hospitalisés pour Covid-19 a rapporté que de faibles taux d'AT étaient corrélés à une plus grande mortalité et que la seule variable qui différait entre les patients avec des taux d'AT plus faibles ou plus élevés était l'IMC avec une corrélation inverse entre le taux d'AT et l'IMC (Gazzaruso et Coll., 2020).

7.3.9 La voie mTOR comme possible coupable

Pour s'amplifier, les virus à ARN doivent réussir à détourner l'appareil de traduction de la cellule hôte. Chez l'homme, la traduction est initiée via la liaison de plusieurs facteurs d'initiation eucaryotes (eIF) et des ribosomes à l'extrémité 5' des molécules d'ARNm. La liaison des sous-unités ribosomiques est permise grâce au complexe eIF4F composé de trois facteurs d'initiation. L'assemblage et l'activation de ce complexe sont sous le contrôle de la voie mammalienne cible à la rapamycine (mTOR) qui régule la traduction, la synthèse des protéines, lipides, prolifération et croissance en réponse à la disponibilité des nutriments.

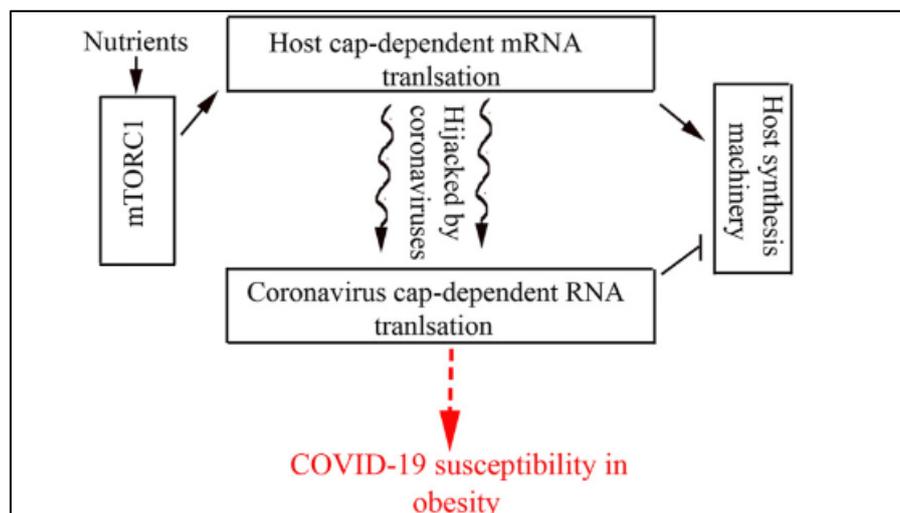
Il semblerait que la plupart des coronavirus aient une structure 5'cap et qu'ils subiraient une traduction dépendante de la coiffe en utilisant le complexe eIF4F et le blocage

de l'assemblage et activité de ce complexe empêcherait la réplication du coronavirus. De plus, dans les cellules cultivées, la réplication de la plupart des coronavirus est associée à la suppression de la synthèse des protéines de l'hôte mais il faudrait déterminer si le SARS-CoV2 est semblable aux autres coronavirus concernant la traduction cap-dépendante.

La voie mTOR intègre des signaux de nutriments pour réguler l'initiation de la traduction des ARNm et des études ont montré une association entre l'obésité et cette voie mTOR. L'obésité déclenche une suractivation chronique de la voie mTOR dans de nombreux tissus.

En résumé, l'hypothèse est qu'une sérine/thréonine kinase, mTORC1, régule l'assemblage du complexe eIF4F et la machinerie de traduction de l'ARNm dépendant de la coiffe en détectant la disponibilité des nutriments. La machinerie, indispensable pour la réplication des coronavirus, est hyperactivée en cas d'obésité. Les coronavirus profiteraient des molécules supplémentaires liées à la traduction disponible chez les personnes obèses pour se répliquer davantage. Cette réplication accélérée et augmentée pourrait augmenter la sensibilité au SARS-CoV2. Il serait intéressant de confirmer cette hypothèse en testant la sensibilité au SARS-CoV2 dans des modèles animaux obèses déficients en complexe eIF4F (Bolourian & Mojtahedi, 2020).

Figure 7 : Hyperactivité de la voie mTOR dans l'obésité et sensibilité accrue à la Covid-19(Bolourian & Mojtahedi, 2020)



8. RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE

Le rôle du pharmacien a subi une véritable révolution durant la pandémie. De spécialiste du médicament, le pharmacien d'officine s'est vu confier de nouvelles missions comme la prescription des vaccins contre la Covid-19 et leur administration (vaccination) ainsi que le dépistage antigénique par tests naso-pharyngés. Durant la pandémie, le pharmacien d'officine, au même titre que le médecin de famille est apparu comme un pilier de la santé publique de première ligne de soins. Dans cette partie du travail seront analysés plusieurs rôles importants du pharmacien d'officine pour les patients et notamment ceux à risque de développer une maladie grave comme les diabétiques et les obèses.

8.1 Rôle dans la prévention

8.1.1 Sensibilisation et soutien à la vaccination contre la Covid-19 (en particulier pour les populations à risque)

Il existe en résumé 3 catégories de vaccins contre la Covid-19 :

- Les vaccins à base d'ARN messenger (exemple : Pfizer, Moderna). Dans les vaccins à base d'ARN messenger, l'antigène de la glycoprotéine spike de la capsule du virus est contenue dans des particules lipidiques. Les lipides fusionnent avec la surface de la cellule de l'hôte et utilisent classiquement l'ARN messenger pour produire les protéines spike, déclenchant ainsi la réaction immunitaire de l'organisme.
- Les vaccins à vecteurs viraux non répliatifs (exemple : Astrazeneca et Janssens) Dans ces vaccins, le code génétique de la glycoprotéine spike est ajouté au génome de l'adénovirus du chimpanzé, virus totalement inoffensif pour l'homme. La protéine spike est ainsi produite par les cellules infectées par le virus, déclenchant la réaction immunitaire de l'organisme.
- Les vaccins inactivés.

Les 2 premières catégories de vaccin sont des technologies nouvellement autorisées comme médicaments.

La résistance à la vaccination en Belgique a été un problème de santé majeur à gérer, même si on observe actuellement que 79,5 % de la population belge est entièrement vaccinée

(Sciensano(b),2022). Le rôle du pharmacien d'officine dans la sensibilisation à la vaccination est majeur. En mars 2021, on montre qu'en effet seulement 65,3 % de la population en Wallonie est prête à se faire vacciner. Les motifs de refus à la vaccination sont nombreux et sont principalement liés au fait que les nouveaux vaccins ont été rapidement mis sur le marché et que l'on ne connaît pas encore parfaitement les effets indésirables à court et plus long terme. De plus, les nouveaux vaccins à base d'ARN messenger font craindre de possibles modifications génétiques à la population méconnaissant son mode d'action. De nombreuses publications mensongères alimentent également cette peur vaccinale.

Les pharmaciens d'officine vont, à l'aide d'un popup informatique indiquant le statut vaccinal du patient :

- Sensibiliser la population (Lenaerts C et coll.,2021) :
 - Rappeler l'importance de la vaccination surtout pour les groupes à risque comme les diabétiques et obèses. Dans la première campagne de vaccination où les vaccins arrivaient au compte-goutte, il a été important de hiérarchiser les risques de développer une forme sévère de la Covid-19 afin d'établir un ordre de priorités pour la vaccination dans la population. Dans la première phase de vaccination, deux critères de priorisation ont été retenus, le risque de faire une forme grave de la Covid-19 et le risque d'exposition au virus. Il fut décidé de commencer par les personnes en maison de repos et professionnels de la santé. Pour le reste de la population, le premier critère de risque retenu fut l'âge avancé, ensuite la présence de comorbidités. Comme expliqué tout au long du travail, les diabétiques et les personnes obèses sont une population à risque de forme sévère de la maladie. Connaître ces facteurs de risque et prioriser la vaccination a permis de sauver un maximum de personnes (HAS, 2020).
 - Répondre en toute transparence en cas de résistance ou de questions sur la vaccination de la part du patient en apportant les informations scientifiques correctes en s'appuyant sur son rôle d'expert en soins de santé.

- Soutenir la vaccination (Lenaerts C et coll.,2021) :
 - Rappeler au patient les procédures d'inscription à la vaccination ;
 - Aider éventuellement le patient à prendre rendez-vous ;
 - Vacciner le patient à la pharmacie. Le pharmacien va d'ailleurs jouer un grand rôle dans la vaccination de 2^{ème} booster durant l'automne prochain, en particulier pour la catégorie B c'est-à-dire les personnes âgées entre 50 et 64 ans ayant des facteurs de risques comme l'obésité, le fait de fumer ou encore la consommation excessive d'alcool. En effet, bien que l'obésité soit reconnue comme un facteur de risque, cette dernière est beaucoup moins facilement identifiable par les autorités de santé et complique donc l'invitation à la vaccination. C'est également le cas pour les fumeurs et personnes ayant une consommation excessive d'alcool n'étant pas forcément suivi par un médecin. Le pharmacien est en première ligne pour identifier ces personnes à risque et proposer la vaccination (CSS(a),2022).

8.1.2 Suivi des effets indésirables des vaccins et pharmacovigilance

Les vaccins contre la Covid-19 sont des vaccins sûrs. Mais comme tous les médicaments, ils ont des effets indésirables et font l'objet d'une pharmacovigilance. Le rôle du pharmacien d'officine et tout particulièrement pour les groupes à risques comme les diabétiques et obèses est de rassurer le patient face aux effets secondaires mineurs comme une légère augmentation de la température, une douleur locale au site d'injection ainsi qu'un possible petit état grippal ou au contraire renvoyer chez le médecin en cas de signe d'alerte et avertir l'agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS) en cas de suspicion d'un nouvel effet secondaire (Lenaerts C et coll.,2021).

8.1.3 Dépistage rapide pour les groupes à risque

En cas de symptômes de type grippaux, le pharmacien peut proposer un test antigénique rapide surtout pour les groupes à risque de développer une maladie grave comme les diabétiques et les personnes obèses. Il est important de détecter au plus vite toutes contaminations par le SARS-CoV2, de manière à isoler au plus vite le malade. Pour les groupes à risque, le médecin pourra prendre la décision de commencer directement un

traitement curatif comme les nouveaux antiviraux et sera très attentif à l'évolution de la maladie (Lenaerts C et coll.,2021).

8.1.4 Statut en vitamine D et zinc

Selon les recommandations du conseil supérieur de la santé (CSS), étant donné la prévalence élevée de la déficience en vitamine D et son importance dans un fonctionnement harmonieux du système immunitaire, il est du rôle du pharmacien de s'assurer du statut en vitamines D des patients positifs à la Covid-19 ainsi que les patients à hauts risques de développer les formes graves. L'idéal est toujours de favoriser un apport suffisant en vitamine D par l'alimentation et une exposition suffisante au soleil. Des conseils hygiéno-diététiques adaptés sont utiles. Il est important par exemple de promouvoir la consommation d'aliments naturellement riches en vitamine D comme les poissons gras, les œufs, le fromage et la viandes ainsi que les aliments enrichis, auxquels il convient éventuellement d'ajouter des compléments alimentaires. L'objectif est d'atteindre un apport quotidien en vitamine D de minimum 20 µg/gr (800 UI). Il est conseillé de prendre le complément de manière journalière ou hebdomadaire et d'éviter les prises sous forme de méga doses une ou deux fois par an. Le complément sera avalé au cours d'un repas gras et le médecin surveillera les concentrations plasmatiques de la vitamine D. Concernant le Zinc, le CSS ne recommande pas l'administration de Zn à visée thérapeutique chez les patients cliniquement atteints. Cependant, tout comme pour la vitamine D, le pharmacien doit s'assurer du statut en zinc de ses patients et conseiller un apport alimentaire suffisant en Zn par la consommation d'aliments riches en Zn comme la viande, les œufs, le poisson, les céréales et les produits à base de céréales, les légumineuses ainsi que le lait et produits laitiers. Il est possible de donner une complémentation en Zn d'une durée de 3 à 4 semaines en prévention chez les personnes à risque élevé d'infection à raison de 10 mg Zn/jour. Afin d'éviter toute interférence avec la réponse vaccinale, aucune complémentation de dose ne doit être entreprise dans les 2 à 3 semaines précédant et suivant la vaccination (CSS(b), 2021).

8.2 Nouveaux traitements antiviraux dans la Covid-19 légère à modérée pour les personnes à risque

8.2.1 Molnupiravir (Laverigo®).

Le molnupiravir est un nouveau médicament antiviral oral qui réduit la multiplication du SARS-CoV2 dans l'organisme. Il agit en freinant la multiplication du virus en introduisant des erreurs dans l'ARN viral nouvellement fabriqué (Casella et Coll., 2022).

Un essai de phase 3 MOVE-OUT a comparé un traitement précoce par molnupiravir c'est-à-dire dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes avec 4 gélules de 200 mg per os toutes les 12 heures pendant 5 jours contre un placebo. La population incluse dans cet essai était 1433 patients à risque de progression vers une Covid-19 sévère (les principaux facteurs étaient l'obésité et un âge moyen d'environ 40 ans), non vaccinés, pré-omicron. Le résultat de cet essai a été une réduction des hospitalisations et décès dans les 29 jours de 9,7% à 6,8%. Le number needed to treat (NNT) est de 34, c'est-à-dire qu'il faut traiter 34 patients pour éviter une hospitalisation ou un décès

L'utilisation du molnupiravir est destinée uniquement pour les patients à risque accru de Covid-19 sévère c-à-d les patients avec au moins une caractéristique ou une pathologie sous-jacente : Âge > 60 ans, cancer actif, maladie rénale chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) avec spirométrie anormale, **obésité (IMC>30)**, maladie cardiaque grave, **diabète sucré type 1 et 2**, prise d'immunosuppresseurs, insuffisance hépatique, cirrhose.

Les patients obèses et diabétiques sont donc repris dans la catégorie de patients pour qui il y a un avis favorable à prendre le molnupiravir. Cependant, ce médicament n'a pas encore reçu son autorisation officielle par l'agence européenne du médicament (EMA) mais son utilisation a quand même déjà été autorisée par les autorités sanitaires européennes et belges (Moniteur belge), en raison du contexte de la pandémie. La Taskforce a entre autres conseillé de l'utiliser dans les maisons de repos et de soins touchées par des foyers de Covid-19, en raison de la fragilité des résidents (Sciensano(c), 2022).

Le pharmacien d'officine se doit d'assurer la délivrance du médicament au patient dans le bon délai c'est-à-dire dans les 5 jours suivant les premiers symptômes et est donc attentif au fait que la livraison du médicament peut prendre 24 à 48 heures. Pour le moment, aucune interaction médicamenteuse pertinente n'a été relevée. En revanche, le molnupiravir

ne peut pas être utilisé chez les moins de 18 ans et pendant la grossesse car il y a une crainte de mutagénicité à long terme. Enfin, le pharmacien explique bien au patient comment prendre le médicament, c'est-à-dire dans les 5 jours suivant les premiers symptômes, 800 mg (4 gélules de 200 mg) à prendre par voie orale toutes les 12 heures pendant 5 jours (KCE(a), 2022).

8.2.2 Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid®)

Le Paxlovid® est une association de deux médicaments antiviraux, le nirmaltrelvir qui bloque la protéase 3C-like, une enzyme nécessaire à la réplication virale, et le ritonavir qui est un inhibiteur des protéases qui ralentit la destruction du nirmaltrelvir dans l'organisme.

Dans une étude de phase 3 menée sur 2246 patients à haut risque, le Paxlovid® a réduit le nombre d'hospitalisations ou de décès de 6,53% à 0,72% soit -5,91% avec un NNT de 18.

Ce médicament semble donc très prometteur pour les patients à risque de développer une Covid-19 sévère mais étant donné les incertitudes sur sa sécurité d'utilisation en particulier chez les personnes âgées et polymédicamentées, ce médicament est à l'heure d'aujourd'hui uniquement réservé aux patients sévèrement immunodéprimés à très haut risque de forme sévère de Covid-19. Il n'inclut donc pas les personnes obèses et diabétiques de type 2 mais son utilisation chez cette catégorie de patient n'est pas à exclure dans le futur au vu du risque accru de Covid-19 sévère chez ces patients et des résultats prometteurs du Paxlovid®.

Le traitement consiste en la prise de 2 comprimés de 150 mg de nirmatrelvir plus 1 comprimé de 100 mg de ritonavir, deux fois par jour (à 12 heures d'intervalle) pendant 5 jours. Tout comme pour le molnupiravir, il doit être pris dans les 5 jours suivant les premiers symptômes de la maladie et ne peut pas être utilisé avant l'âge de 18 ans et chez la femme enceinte et allaitante. Le pharmacien se doit d'être attentif aux interactions médicamenteuses qui sont nombreuses avec le ritonavir (Sciensano, 2022).

8.3 Mesures spécifiques dans la prise en charge des patients diabétiques durant la pandémie Covid-19

8.3.1 Adaptation du traitement

En cas d'absence d'infection sévère, le pharmacien doit bien insister sur le fait que le patient doit continuer à prendre son traitement antidiabétique habituel. Il faut en revanche être attentif en cas de Covid induisant une diminution des apports alimentaires ou d'hydratation, il sera peut-être nécessaire de diminuer voire stopper certains traitements antidiabétiques. Cependant, en cas d'hyperglycémie persistante, il faudra adapter le traitement antidiabétique oral ou l'insuline. Le pharmacien doit dès lors contacter le diabétologue ou médecin traitant afin de discuter d'une possible adaptation de traitement si nécessaire.

Le pharmacien doit également informer ses patients sur le fait qu'il est essentiel de poursuivre leurs autres traitements. En effet, il existe de nombreuses controverses à propos de certains médicaments. Premièrement concernant les bloqueurs du système rénine-angiotensine c'est-à-dire les IECA et les sartans, ils pourraient favoriser l'entrée du virus au seins des cellules de l'hôte car en réponse adaptative au traitement, il y aurait une surexpression de l'ACE2, voie d'entrée du virus au seins des cellules. Ensuite, la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) a été identifiée comme un récepteur possible pour le coronavirus. Les inhibiteurs de la DPP-4 pourraient donc réduire le risque d'infection par le virus et il y aurait également une réduction de l'inflammation. Ils ont en revanche été associés à un risque accru d'infections respiratoires hautes sans toutefois augmenter le risque de pneumonie. Enfin, les statines augmenteraient le niveau d'expression de l'ACE2. Elles ont montré un effet anti-inflammatoire via l'inhibition de NF-kappa B et pourraient jouer un rôle préventif sur l'orage cytokinique pro-inflammatoire. Mais toutes ces données sont très controversées et ne sont le fruit que d'études expérimentales, il n'y a donc aucune recommandation d'adaptation de ces traitements (Kosinski C., 2020).

8.3.2 Prise en charge des patients diabétiques dans le cadre de la Covid-19

Pour commencer, il est important de rappeler à tout patient à risque quels sont les symptômes à reconnaître en cas d'infection au SARS-CoV2 même si ceux-ci sont hétérogènes pouvant aller d'une toux, de la fièvre à un syndrome grippal ou des symptômes gastro-intestinaux afin de pouvoir les prendre en charge le plus rapidement possible en cas d'infection.

Il faut également insister auprès des diabétiques pour qu'ils suivent de près leur glycémie d'autant plus que durant cette épidémie, les habitudes hygiéno-diététiques ont été fortement modifiées. Il est possible que le patient notifie une augmentation de ses glycémies et/ou besoin en insuline avant les signes infectieux eux-mêmes. Si une infection est confirmée, sans signe de gravité, une surveillance attentive du glucose et des corps cétoniques en cas d'hyperglycémie prolongée, ainsi que des mesures de correction en découlant est impérative et le patient doit donc prendre contact avec son médecin ou diabétologue.

Pour les patients porteurs de certains systèmes de monitoring en continu du glucose (CGM) comme par exemple de Dexcom G5, Medtronic Enlite et Guardian, il convient de leur rappeler qu'un traitement régulier en paracétamol peut altérer les valeurs de glycémies affichées (Kovinski C., 2020).

Voici les points clefs que le pharmacien doit transmettre à ses patients afin d'assurer la meilleure prise en charge possible :

8.3.2.1 *Patients non infectés :*

- Optimisation thérapeutique : objectifs glycémiques entre 4 et 10 mmol/l, >70% dans la cible, < 4% d'hypoglycémie ;
- Pas d'arrêt de traitement en cours ;
- Autosurveillance accrue ;
- Réserves en matériel et insuline au cas où le patient devrait être confiné ;
- Mesures de protections renforcées ;
- Consultation pour suivi et conseil ;

- Protocoles et numéros d'urgences disponibles.

8.3.2.2 *Patients avec forme modérée :*

- Suivi glycémique rapproché : téléconsultations fréquentes ;
- Objectifs glycémiques entre 4 et 10 mmol/l, >70% dans la cible, < 4% d'hypoglycémie ;
- Insulinothérapie possible avec arrêt des antidiabétiques oraux à risque si comorbidité ou fragilité accrue ;
- Protocoles et numéros d'urgence disponible.

8.3.3 Points d'attention

- Beaucoup de corticoïdes se sont vu être prescrits à tort ou à raison durant la pandémie Covid-19 et le pharmacien sera particulièrement attentif à la délivrance de ceux-ci chez les patients diabétiques. En effet, les corticoïdes induisent une insulino-résistance au niveau du foie, de l'adipocyte et du muscle squelettique ainsi qu'une altération directe de la sécrétion d'insuline et peuvent donc aggraver le diabète ou même induire le diabète. Le diabète cortico-aggravé consiste en une hyperglycémie permanente observée dès le matin à jeun avant la prise de corticostéroïdes (Bastin, 2020). Il faut donc encore une fois insister sur le fait de surveiller de près la glycémie et en cas d'hyperglycémie permanente, contacter le médecin afin d'adapter le traitement antidiabétique. Il faudra également être attentif lors de l'arrêt de la corticothérapie qui peut faire chuter la glycémie et rappeler au patient les signes d'hypoglycémie qui sont une baisse d'énergie soudaine, pâleur, tremblements, palpitations, sueurs, état de faiblesse, étourdissements, faim impérieuse, nervosité, difficulté à se concentrer et à avoir un discours cohérent.
- La colchicine, l'azithromycine et l'hydroxychloroquine se sont vu également être prescrites alors qu'aucun bénéfice clinique n'a pu être démontré. Ces médicaments ont cependant énormément d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses. Comme vu précédemment, l'azithromycine peut par

exemple causer des dysglycémies chez les patients diabétiques. Autre exemple, la colchicine, en provoquant d'importantes diarrhées peut augmenter la déshydratation des diabétiques. Le pharmacien informera son patient en toute transparence sur ces traitements (KCE(b), 2022).

9. DISCUSSION

Il apparaît clairement qu'à la fois le DT2 et l'obésité sont des facteurs de risque de développer une forme sévère voire mortelle de la Covid-19. Par contre, il est moins évident d'évaluer individuellement l'impact de ces 2 facteurs de risques indépendamment l'un de l'autre. En effet, le DT2 et l'obésité sont très souvent liés étant donné que le premier facteur de risque du DT2 est l'obésité. Il est d'ailleurs estimé que 80% des obèses sont diabétiques. D'autre part, le DT2 et l'obésité sont des pathologies chroniques inflammatoires généralement accompagnées d'autres comorbidités comme l'hypertension et les dyslipidémies ayant également un impact négatif sur la Covid-19 compliquant d'autant plus les études. Les études étudiant l'impact de ces deux pathologies sur la Covid-19 sont des études observationnelles qui ont leurs limites inhérentes. Par exemple, il est très difficile dans ces études de trouver un groupe contrôle étant similaire en tous points au groupe cas, sauf pour l'outcome (biais de sélection). De plus, les études ne prennent pas toujours en compte certains facteurs de confusion comme par exemple l'âge qui est un facteur de risque majeur de la Covid-19.

Concernant les hypothèses des mécanismes évoquées dans le travail, cela reste comme son nom l'indique des hypothèses qu'il faudrait approfondir et confirmer dans le futur par un plus grand nombre d'études. Il serait également intéressant d'évaluer l'ampleur de l'impact de chaque hypothèse sur la sévérité de la maladie.

La Covid-19 étant une maladie récente en pleine évolution, il est important de se tenir à jour. Il est fort probable que certaines données ou hypothèses émises dans ce travail ne soient dans les mois ou années à venir plus valables.

Enfin, le rôle du pharmacien dans la Covid-19 est un grand débat. A côté de son rôle de spécialiste du médicament, le pharmacien s'est vu confier deux nouvelles missions de santé publique : le dépistage antigénique du SARS-CoV2 et la vaccination. La majorité des

pharmaciens sont convaincus de l'intérêt de ce nouveau volet de leur travail. En revanche, cela reste encore incompris par certains autres professionnels de la santé.

10. CONCLUSION

En conclusion, l'épidémie de Covid-19 est une crise sanitaire mondiale évolutive et la prévalence croissante de l'obésité et du DT2 s'accompagne d'une prise de conscience croissante de leurs impacts sur les maladies infectieuses. L'obésité et le DT2 étant des maladies métaboliques inflammatoires, elles vont entraîner principalement un environnement métabolique anormal pouvant engendrer des modifications de l'immunité innée et adaptative, une aggravation de la tempête inflammatoire, une anomalie de la physiologie pulmonaire ainsi qu'une augmentation de la virulence du virus. Les nombreuses modifications physiologiques dans le DT2 et l'obésité vont ensemble augmenter le risque de mauvais pronostic lors de l'infection par le SARS-CoV2. L'impact de la Covid-19 sur le DT2 et l'obésité manque encore de données solides. Cependant, l'infection au SARS-CoV2 peut favoriser une aggravation du DT2 préexistant et l'obésité formant ainsi un cercle vicieux. Le rôle du pharmacien est prédominant dans la prévention et prise en charge de ces 3 fléaux mondiaux. Dans la prévention, le rôle principal du pharmacien est de soutenir la vaccination, en particulier chez les personnes à risque. Son rôle sera essentiel dans la vaccination de 2^{ème} booster l'automne prochain, notamment en détectant les patients à risque échappant facilement aux autorités de santé comme les obèses. Dans la prise en charge du patient infecté, le pharmacien va insister sur le non-arrêt des traitements habituels et sera particulièrement attentif aux interactions médicamenteuses rencontrées avec les médicaments prescrits dans la Covid-19. Le patient diabétique devra surveiller de près sa glycémie et se rendre chez son médecin pour adapter son traitement si besoin. La Covid-19, l'obésité et le DT2 sont trois pandémies majeures en pleine évolution avec encore beaucoup de questions sans réponses. Une collaboration harmonieuse entre les différents acteurs de la santé est essentielle afin de garantir la meilleure prise en charge possible des patients.

11. MÉTHODOLOGIE

Pour commencer, j'ai contacté mon promoteur Jean-Michel Dogné en lui parlant de mon intérêt particulier pour l'obésité et le DT2. Il m'a dès lors permis d'identifier le sujet de ce mémoire.

J'ai ensuite consulté le site internet *Pubmed* avec comme mots clés dans le MeSH (Medical Subject Headings) « Type 2 diabetes » et « Covid-19 ». Ensuite « Obesity » et « Covid-19 » et pour finir « Obesity » et « Type 2 diabetes » et « Covid-19 ». J'ai ensuite à chaque fois sélectionné le filtre « méta-analyse » afin de trouver des articles rassemblant un ensemble des dernières données.

La suite de mes recherches s'est portée sur les outils de recherche suivants : Pubmed, Sciansano, KCE, APB, AFMPS,...

La Covid-19 étant une maladie récente en constante évolution, j'ai à chaque fois essayé de prendre les articles les plus récents et de vérifier fréquemment tout au long de la réalisation du travail que les données que j'avais récoltées étaient encore à l'ordre du jour.

12. BIBLIOGRAPHIE

12.1 Articles scientifiques

- Abdollahi, M., Cushman, M., & Rosendaal, F. R. (2003). Obesity: Risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thrombosis and Haemostasis*, 89(03), 493-498. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1613379>
- Banday, M. Z., Sameer, A. S., & Nissar, S. (2020). Pathophysiology of diabetes: An overview. *Avicenna Journal of Medicine*, 10(4), 174-188. https://doi.org/10.4103/ajm.ajm_53_20
- Bastin. (2020). Diabète et corticoïdes : Nouveautés et aspects pratiques. *La Revue de Médecine Interne*, 41(9), 607-616. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.007>
- Bolourian, A., & Mojtahedi, Z. (2020). Obesity and COVID-19: The mTOR pathway as a possible culprit. *Obesity Reviews*, 21(9), e13084. <https://doi.org/10.1111/obr.13084>
- Cariou, B., Gourdy, P., Hadjadj, S., Pichelin, M., & Wargny, M. (2021). Diabète et COVID-19 : Les leçons de CORONADO. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 15(1), 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.12.010>
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S. C., & Di Napoli, R. (2022). Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Consulté à l'adresse <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
- De Pergola, G., & Pannacciulli, N. (2002). Coagulation and fibrinolysis abnormalities in obesity. *Journal of Endocrinological Investigation*, 25(10), 899-904. <https://doi.org/10.1007/BF03344054>
- Fadini, G. P., Morieri, M. L., Longato, E., & Avogaro, A. (2020). Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43(6), 867-869. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01236-2>
- Fernández-Riejos, P., Najib, S., Santos-Alvarez, J., Martín-Romero, C., Pérez-Pérez, A., González-Yanes, C., & Sánchez-Margalet, V. (2010). Role of Leptin in the Activation of Immune Cells. *Mediators of Inflammation*, 2010, e568343. <https://doi.org/10.1155/2010/568343>
- Gazzaruso, C., Paolozzi, E., Valenti, C., Brocchetta, M., Naldani, D., Grignani, C., ... Gallotti, P. (2020). Association between antithrombin and mortality in patients with COVID-19. A possible link with

obesity. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(11), 1914-1919.

<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.07.040>

Greef, J. D., Pothen, L., Yildiz, H., Poncin, W., Reychler, G., Brilot, S., ... Yombi, J.-C. (2020). *COVID-19 : Infection par le virus SARS-CoV-2*. 12.

Green, W. (2017, juin). Obesity altered T cell metabolism and the response to infection—**PMC**. Consulté à l'adresse <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5554716/>

Guo, W., Li, M., Dong, Y., Zhou, H., Zhang, Z., Tian, C., ... Hu, D. (2020). Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(7), e3319. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>

Hine, J. L., de Lusignan, S., Burleigh, D., Pathirannehelage, S., McGovern, A., Gatenby, P., ... Munro, N. (2017). Association between glycaemic control and common infections in people with Type 2 diabetes : A cohort study. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 34(4), 551-557. <https://doi.org/10.1111/dme.13205>

Hussain, A., Bhowmik, B., & do Vale Moreira, N. C. (2020). COVID-19 and diabetes : Knowledge in progress. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162, 108142. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>

Klein, O. L., Krishnan, J. A., Glick, S., & Smith, L. J. (2010). Systematic review of the association between lung function and Type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 27(9), 977-987. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03073.x>

Kosinski, C., Zanchi, A., & Wojtuszczyzn, A. (2020). Diabète et infection à COVID-19. *Revue Médicale Suisse*, 16(692), 939-943. <https://doi.org/10.53738/REVMED.2020.16.692.0939>

Lima-Martínez, M. M., Carrera Boada, C., Madera-Silva, M. D., Marín, W., & Contreras, M. (2021). COVID-19 y diabetes mellitus : Una relación bidireccional. *Clinica E Investigacion En Arteriosclerosis*, 33(3), 151-157. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>

Milner, J. J., & Beck, M. A. (2012). Micronutrients, immunology and inflammation The impact of obesity on the immune response to infection. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 71(2), 298-306. <https://doi.org/10.1017/S0029665112000158>

- Mohammad, S., Aziz, R., Al Mahri, S., Malik, S. S., Haji, E., Khan, A. H., ... Bouchama, A. (2021). Obesity and COVID-19: What makes obese host so vulnerable? *Immunity & Ageing : I & A*, 18, 1.
<https://doi.org/10.1186/s12979-020-00212-x>
- Muniyappa, R., & Gubbi, S. (2020). COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 318(5), E736-E741.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00124.2020>
- Pal, R., & Bhadada, S. K. (2020). COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 14(4), 513-517.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
- Pal, R., & Bhansali, A. (2020). COVID-19, diabetes mellitus and ACE2: The conundrum. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 162. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108132>
- Petrakis, D., Margină, D., Tsarouhas, K., Tekos, F., Stan, M., Nikitovic, D., ... Tsatsakis, A. (2020). Obesity - a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Molecular Medicine Reports*, 22(1), 9-19. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11127>
- Rao, S., Lau, A., & So, H.-C. (2020). Exploring Diseases/Traits and Blood Proteins Causally Related to Expression of ACE2, the Putative Receptor of SARS-CoV-2 : A Mendelian Randomization Analysis Highlights Tentative Relevance of Diabetes-Related Traits. *Diabetes Care*, 43(7), 1416-1426.
<https://doi.org/10.2337/dc20-0643>
- Rimesh, P. (2020). COVID-19 and diabetes mellitus: An unholy interaction of two pandemics | Elsevier **Enhanced Reader**. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.049>
- Saha, S., Al-Rifai, R. H., & Saha, S. (2021). Diabetes prevalence and mortality in COVID-19 patients: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 20(1), 939-950. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00779-2>
- Scheen, A. (2020). Obésité et risque de COVID-19 sévère. Revue **Medicale Suisse** website:
<https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2020/revue-medicale-suisse-695/obesite-et-risque-de-covid-19-severe>

- Scheen, A. J. (2020). Obésité et COVID-19 : Le choc fatal entre deux pandémies. *Me´decine Des Maladies Me´taboliques*, 14(5), 437-444. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2020.05.009>
- Schuetz, P., Castro, P., & Shapiro, N. I. (2011). Diabetes and Sepsis: Preclinical Findings and Clinical Relevance. *Diabetes Care*, 34(3), 771-778. <https://doi.org/10.2337/dc10-1185>
- Targher, G., Zoppini, G., Moghetti, P., & Day, C. P. (2010). Disorders of coagulation and hemostasis in abdominal obesity: Emerging role of fatty liver. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 36(1), 41-48. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1248723>
- Teeter, J. G., & Riese, R. J. (2008). Cross-Sectional and Prospective Study of Lung Function in Adults With Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: Response to Yeh et al. *Diabetes Care*, 31(10), e82. <https://doi.org/10.2337/dc08-1090>
- Dunn E.J. Type 2 Diabetes: An Atherothrombotic Syndrome: Ingenta Connect. (2005). Consulté à l'adresse <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cmm/2005/00000005/00000003/art00007>
- Wan, J., Sun, W., Li, X., Ying, W., Dai, J., Kuai, X., ... He, F. (2006). Inflammation inhibitors were remarkably up-regulated in plasma of severe acute respiratory syndrome patients at progressive phase. *PROTEOMICS*, 6(9), 2886-2894. <https://doi.org/10.1002/pmic.200500638>
- Weitman, E. S., Aschen, S. Z., Farias-Eisner, G., Albano, N., Cuzzone, D. A., Ghanta, S., ... Mehrara, B. J. (2013). Obesity impairs lymphatic fluid transport and dendritic cell migration to lymph nodes. *PLoS One*, 8(8), e70703. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070703>
- Yang, H., Youm, Y.-H., Vandanmagsar, B., Ravussin, A., Gimble, J. M., Greenway, F., ... Dixit, V. D. (2010). Obesity increases the production of proinflammatory mediators from adipose tissue T cells and compromises TCR repertoire diversity: Implications for systemic inflammation and insulin resistance. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 185(3), 1836-1845. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1000021>
- Yang, J. K., Feng, Y., Yuan, M. Y., Yuan, S. Y., Fu, H. J., Wu, B. Y., ... Chan, J. C. N. (2006). Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabetic Medicine*, 23(6), 623-628. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01861.x>

Yang, J.-K., Lin, S.-S., Ji, X.-J., & Guo, L.-M. (2010). Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetologica*, 47(3), 193-199. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0109-4>

Zhou, Y., Chi, J., Lv, W., & Wang, Y. (2021). Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 37(2), e3377. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3377>

12.2 Sites internet

CSS(a). Covid-19 vaccination: Autumn/Winter season 2022-2023 interim recommendations. [En ligne] (July 2022). Consulté à l'adresse :

https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20220706_shc-9721_covid-19_booster_automn-winter_2022-2023_vweb_1.pdf

CSS(b). Vitamine D, zinc et Covid-19. [En ligne] (Janvier 2021). Consulté à l'adresse :

https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/210119_css-9620_vitd_zn_covid_vweb.pdf

HAS. Vaccins Covid-19 : Quelle stratégie de priorisation à l'initiation de la campagne ? [En ligne] (Novembre 2020). Consulté à l'adresse Haute Autorité de Santé website: <https://www.has->

[sante.fr/jcms/p_3221237/fr/vaccins-covid-19-quelle-strategie-de-priorisation-a-l-initiation-de-la-campagne](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221237/fr/vaccins-covid-19-quelle-strategie-de-priorisation-a-l-initiation-de-la-campagne)

Inserm(a). Diabète de type 2 · Inserm, La science pour la santé. [En ligne] (2022a). Consulté à l'adresse

Inserm website: <https://www.inserm.fr/dossier/diabete-type-2/>

Inserm(b). Obésité · Inserm, La science pour la santé. [En ligne] (2022b). Consulté à l'adresse Inserm website:

<https://www.inserm.fr/dossier/obesite/>

Inserm(c). Une « signature » immunitaire pour identifier les patients diabétiques à risque de développer une forme grave de Covid-19. [En ligne] (2020c). Consulté à l'adresse Salle de presse | Inserm website:

<https://presse.inserm.fr/une-signature-immunitaire-pour-identifier-les-patients-diabetiques-a-risque-de-developper-une-forme-grave-de-covid-19/41151/>

KCE(a). Lagevrio (molnupiravir). [En ligne] (Décembre 2021). Consulté à l'adresse

<https://kce.fgov.be/fr/lagevrio-molnupiravir>

KCE(b). Balises pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire des infections non-sévères à SARS-

CoV2. [En ligne] (Juillet 2022). Consulté à l'adresse : [https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-](https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-04/BalisesCOVIDGPs-FR.pdf)

[04/BalisesCOVIDGPs-FR.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/2022-04/BalisesCOVIDGPs-FR.pdf) Balises pour la prise en charge médicamenteuse ambulatoire des

infections non-sévères à SARS-CoV2

Lenaerts C.-Timpermann S.- Chassepierre A. Yzerbyt V.–Klein O. Le doute vaccinal : le rôle du pharmacien

d'officine dans la sensibilisation [En ligne] (Mars 2021). Consulté à l'adresse

[https://www.apb.be/APB_LIBRARY/PUBLIC/Centre_de_vaccination_Webinar_doute_vaccinal_sens](https://www.apb.be/APB_LIBRARY/PUBLIC/Centre_de_vaccination_Webinar_doute_vaccinal_sensibilisation_31032021.pdf)

[ibilisation_31032021.pdf](https://www.apb.be/APB_LIBRARY/PUBLIC/Centre_de_vaccination_Webinar_doute_vaccinal_sensibilisation_31032021.pdf)

OMS(a). Obésité et surpoids. [En ligne] (Août 2020). Consulté à l'adresse [https://www.who.int/fr/news-](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight)

[room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight)

OMS(b). Obésité. [En ligne] (s. d.). Consulté à l'adresse <https://www.who.int/fr/health-topics/obesity>

Orioli L. Covid-19 et diabète [En ligne] (Juin 2020.). Consulté à l'adresse

<https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/oriolil.pdf>

Sciensano(a). Chiffres diabète. [En ligne] (s. d.). Consulté à l'adresse Sciensano.be website:

<https://www.sciensano.be/fr/sujets-sante/diabete/chiffres>

Sciensano(b). Tableau de bord Covid Vaccinations Belgique. [En ligne] (Août 2022). Consulté à l'adresse

<http://covid->

[vaccinatie.be/fr?fbclid=IwAR2Cr1Db0towM0yXOrndSQ8rVR9yKFIJoIZfq9kV6rPLiPA44jxdAeRX](http://covid-vaccinatie.be/fr?fbclid=IwAR2Cr1Db0towM0yXOrndSQ8rVR9yKFIJoIZfq9kV6rPLiPA44jxdAeRX)

[QzA](http://covid-vaccinatie.be/fr?fbclid=IwAR2Cr1Db0towM0yXOrndSQ8rVR9yKFIJoIZfq9kV6rPLiPA44jxdAeRX)

Sciensano(c). Médicament antiviral pour le traitement précoce du COVID-19 chez les résidents de maisons de repos et de soins pendant une épidémie [En ligne]. (Janvier 2022). Consulté à l'adresse Sciensano.be

website: [https://www.sciensano.be/fr/projets/medicament-antiviral-pour-le-traitement-precoce-du-](https://www.sciensano.be/fr/projets/medicament-antiviral-pour-le-traitement-precoce-du-covid-19-chez-les-residents-de-maisons-de-repos)

[covid-19-chez-les-residents-de-maisons-de-repos](https://www.sciensano.be/fr/projets/medicament-antiviral-pour-le-traitement-precoce-du-covid-19-chez-les-residents-de-maisons-de-repos)

L'épidémie de la Covid-19 est devenue une crise sanitaire mondiale évolutive. La prévalence croissante de l'obésité et du diabète s'est accompagnée d'une prise de conscience de leurs impacts sur les maladies infectieuses. Le diabète de type 2 et l'obésité sont rapidement apparus comme des facteurs de risques dans la Covid-19 mais celle-ci a également un impact négatif sur ces deux maladies, créant ainsi un véritable cercle vicieux.

Plusieurs hypothèses des mécanismes expliquant l'interaction entre ces trois épidémies ont été émises.

Le diabète de type 2 entraîne un dysfonctionnement immunitaire et une susceptibilité accrue au syndrome de tempête cytokinique. Il permettrait une liaison cellulaire d'affinité plus élevée et une entrée plus efficace du virus. Enfin, il serait associé à des altérations de la fonction pulmonaire et une clairance virale réduite compliquant ainsi l'évolution de la Covid-19. D'autre part, la Covid-19 entraîne chez certains patients diabétiques une aggravation du contrôle glycémique pouvant être expliquée par les dommages qu'elle induit au niveau des cellules bêta du pancréas, de l'hypokaliémie qu'elle entraîne ou encore par l'utilisation de certains médicaments comme les glucocorticoïdes. Une aggravation de la résistance à l'insuline peut également apparaître et serait due au milieu pro-inflammatoire et à une augmentation des taux de fétuine A.

L'obésité est associée à une mécanique et physiologie pulmonaire altérée, à une inflammation exacerbée, une fonction immunitaire altérée (résistance à la leptine et à l'insuline, perturbation et altération de l'architecture des tissus lymphoïdes,...) et complique de ce fait l'évolution de la Covid-19. L'hyperactivité de la voie mTOR dans l'obésité semble jouer un rôle important dans la sensibilité accrue à la Covid-19.

Le rôle du pharmacien est prédominant dans la prise en charge de ces 3 fléaux mondiaux principalement en détectant rapidement les groupes à risque, en soutenant la vaccination et en suivant le traitement médicamenteux des patients.

The Covid-19 epidemic has become an evolving global health crisis. The increasing prevalence of obesity and diabetes has been accompanied by an awareness of their impacts on infectious diseases. Type 2 diabetes and obesity quickly appeared as risk factors in Covid-19, but it also has a negative impact on these two diseases, thus creating a veritable vicious circle.

Several hypotheses of the mechanisms explaining the interaction between these three epidemics have been put forward.

Type 2 diabetes leads to immune dysfunction and increased susceptibility to cytokine storm syndrome. It would allow for higher affinity cell binding and more efficient virus entry. Finally, it would be associated with alterations in lung function and reduced viral clearance, thus complicating the evolution of Covid-19. On the other hand, Covid-19 causes in some diabetic patients a worsening of glycemic control that can be explained by the damage it induces in the beta cells of the pancreas, the hypokalemia it causes or even the use of certain medications such as glucocorticoids. Worsening of insulin resistance may also occur and is believed to be due to the pro-inflammatory milieu and increased fetuin A levels.

Obesity is associated with altered lung mechanics and physiology, exacerbated inflammation, impaired immune function (resistance to leptin and insulin, disruption and alteration of the architecture of lymphoid tissues, etc.) and complicates this makes the evolution of Covid-19. Overactivity of the mTOR pathway in obesity appears to play an important role in increased susceptibility to Covid-19.

The role of the pharmacist is predominant in the management of these 3 global scourges, mainly by rapidly detecting groups at risk, supporting vaccination and following the drug treatment of patients.