



COVID-19 et Obésité: éléments à prendre en considération

La population mondiale fait face aujourd'hui à deux défis majeurs et concomitants de santé publique, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et l'obésité. La situation est d'autant plus alarmante que l'obésité semble augmenter la sévérité de la COVID-19. Toutefois, la relation entre obésité et sévérité de la COVID-19 est plus complexe qu'une simple association avec le poids ou l'indice de masse corporelle (IMC).

Hanan Samouda, PhD, Department of Population Health, Luxembourg Institute of Health

En particulier, l'obésité a précédemment été associée à une faible mortalité relative au syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS), ce dernier étant pourtant une comorbidité fatale de la COVID-19.

Ceci est peut-être dû à l'*obesity paradox*, impliquant que l'obésité peut être protectrice contre l'inflammation et peut augmenter les taux de survie dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë, alors que le poids normal peut augmenter la mortalité associée.

L'*obesity paradox* a d'abord été observé en cardiologie, où les patients avec

un IMC élevé ayant eu un premier accident cardiaque avaient un meilleur pronostic en termes de morbi-mortalité, comparé aux patients ayant un IMC bas.

Le paradoxe de l'obésité

En relation avec l'*obesity paradox*, les individus ayant une «*metabolically healthy obesity*» (MHO) ou un «*metabolically healthy overweight*» (MHOV) présentent des valeurs élevées d'IMC mais une absence d'anomalies dans les profils inflammatoire, glycémique, lipidique, de tension artérielle et des adipokines, en comparaison avec les

individus ayant une «*metabolically unhealthy obesity*» (MUO) ou un «*metabolically unhealthy overweight*» (MUOV). Les individus ayant un «*metabolically unhealthy normal weight*» (MUNW) présentent des valeurs basses d'IMC mais les mêmes anomalies cardiométaboliques présentes chez les personnes avec MUO ou MUOV.

En particulier, les individus ayant une MUO, un MUOV ou un MUNW présentent un risque augmenté de développer des maladies métaboliques et cardiovasculaires, différentes formes de cancer (notamment cancer du sein et colorectal), ainsi que des maladies neurologiques et psychiatriques (dépression, maladie d'Alzheimer), et peuvent être à l'origine de la sévérité de la COVID-19 dû à la nature de leur profil cardiométabolique.

Lien avec l'infection aiguë

L'*obesity paradox* a été associé non seulement avec les maladies chroniques, mais également avec l'infec-

Relaxine

Troubles de l'endormissement
Troubles du sommeil
Nervosité¹ Anxiété^{1,2}



RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Relaxine comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE QUANTITATIVE** : Extrait hydroalcoolique (36,3 % V/V) séché de valériane (*Valeriana officinalis* L. radix) (2,25 - 3,6:1) 500 mg (équivalent à 2 mg d'acides sesquiterpéniques). Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient du lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimés pelliculés. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** **4.1. Indications thérapeutiques** : Ce médicament à base de plantes est indiqué pour réduire la nervosité en cas de troubles du sommeil ou de l'endormissement, après que toute pathologie sévère ait été écartée. Relaxine est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. **4.2. Posologie et mode d'administration** Posologie : Le soir, en cas de troubles du sommeil : 1 à 2 comprimés pelliculés à avaler avec un verre d'eau, une demi-heure avant le coucher. La posologie maximale est de 2 comprimés pelliculés par jour. **Population pédiatrique** : Relaxine ne doit pas être utilisée chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Mode d'administration Voie orale **4.3. Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Relaxine contient du lactose, il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au lactose. Enfants de moins de 12 ans. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Dans de nombreux cas, l'administration de cette préparation répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée. Un traitement de longue durée peut s'imposer dans certains cas. En cas d'usage prolongé, le traitement doit dans chaque cas individuel être évalué périodiquement par le médecin. **Population pédiatrique** : Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : A ce jour, aucune interaction n'a été signalée. Cependant, il est possible que, de par son activité, l'extrait de valériane puisse potentialiser l'effet sédatif d'un excès d'alcool, des hypnotiques, anxiolytiques, analgésiques narcotiques, sédatifs et tranquillisants. **Etudes d'interaction** : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse et Allaitement : On ne dispose pas de données suffisantes pour garantir une sécurité absolue pendant la grossesse ou l'allaitement. **Fertilité** : Sans objet. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Relaxine peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut aussi provoquer une certaine somnolence pendant la journée. Si cet effet se manifeste, ne pas conduire de voiture ni manipuler des machines dangereuses. **4.8. Effets indésirables** : Rarement, des symptômes gastro-intestinaux peuvent se présenter: nausées, crampes abdominales. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvain - Allée Marcon L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **4.9. Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. **PHARMACOLOGIES** **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** - Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. Mécanisme d'action : Relaxine est un médicament à base de plantes. Le principe actif de Relaxine est un extrait hydroalcoolique séché de racine de valériane (*Valeriana officinalis* L. radix). Cet extrait a une action calmante. Effets pharmacodynamiques : Des expérimentations préliminaires mettent en évidence une influence bénéfique sur les caractéristiques du sommeil. Cet extrait raccourcit la période d'endormissement et réduit en nombre et en durée les périodes de réveil intermédiaire. La composante responsable de l'activité de l'extrait n'est pas connue avec certitude. L'activité est notamment imputable à un acide sesquiterpénique (acide valériénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérimentation animale (souris) a révélé une action étonnamment centrale spécifique de l'acide valériénique. **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. **5.3. Données de sécurité préclinique** : Données non fournies. **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES** **6.1. Liste des excipients** : Cellulose microcristalline, hypromellose, talc, lactose, dioxyde de titane, glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. **6.2. Incompatibilités** : Sans objet. **6.3. Durée de conservation** : 36 mois (3 ans) **6.4. Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans l'emballage d'origine. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons) ou de 30 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés). **6.6. Précautions particulières d'élimination** : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : info@trenker.be **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : 1997/20903 9. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. **10. CONDITIONS DE DELIVRANCE** : délivrance libre. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 01/2018. DATE D'APPROBATION DU TEXTE** : 02/2018.

«L'accumulation de la graisse viscérale était significativement associée avec les formes sévères de la COVID-19.»

tion aiguë. Notamment, presque 3000 patients avec infection sévère de la peau et des tissus mous avaient présenté des taux de mortalité intra-hospitalière significativement plus bas que les patients ayant un poids normal et la même infection (2006–2010).

L'obésité a aussi été significativement associée avec une mortalité réduite de 30 jours chez des patients ayant contracté une pneumonie après une infection par la grippe A (H1N1) de 2009, comparés aux patients avec poids normal, dans une étude de plus de 1000 participants. Ces données soulignent la nécessité d'investiguer le rôle joué par l'*obesity paradox* dans la sévérité de la COVID-19. Les données publiées seraient plutôt en

faveur du rôle significatif joué par les anomalies cardiométaboliques présentes dans les phénotypes *MUO*, *MUOV* et *MUNW*, indépendamment du statut pondéral.

Les individus ayant une *MUO*, un *MUOV* ou un *MUNW* ont également une accumulation de graisse ectopique, en particulier un excès de graisse viscérale, qui a été précédemment mis en avant comme facteur de risque majeur de développer un diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires, cancer, dépression et démence.

Risque d'admission en soins intensifs

Une étude récente a par ailleurs démontré que l'accumulation de la graisse viscérale était significativement associée avec les formes sévères de la COVID-19, ce qui augmentait significativement le risque d'être admis dans les unités de soins intensifs pour la COVID-19 et de nécessiter une ventilation mécanique.

La graisse viscérale libre, de manière répétée, des cytokines pro-inflammatoires dans la veine porte, entraînant inflammation chronique, diminution de la sensibilité à l'insuline et développement de différentes comorbidités, tels que les maladies cardio-métaboliques et le cancer.

En outre, l'abondance de cytokines pro-inflammatoires présentes dans le tissu adipeux viscéral entraîne des lésions endothéliales, notamment dans les veines et les artères, mais également au niveau des alvéoles pulmonaires, ce qui augmente les complications de l'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2).



¹ au coucher
² Reynaert C, Janne P, Van Moffaert M. Intérêt de la Relaxine dans les indications d'anxiété et de troubles du sommeil : Une étude ouverte prospective dans le cadre de la médecine générale. Université Catholique de Louvain et Université Gent (1994).

Choc cytokinique

Un état pro-inflammatoire persistant mène notamment à un syndrome de libération des cytokines, ou choc cytokinique (*cytokine storm*), résultant d'une réaction excessive du système immunitaire caractérisée par des concentrations élevées de cytokines circulantes (interleukin-1 beta, IL-6, TNF- α), associées au développement de l'obésité viscérale.

Le *cytokine storm* est une complication commune des maladies respiratoires dues aux infections par coronavirus, en particulier le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS), le Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, l'*Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) a été associé au cytokine storm et à la sévérité de la COVID-19. En effet, le SARS-CoV-2 utilise l'ACE2 comme hôte récepteur fonctionnel pour envahir et infecter les cellules humaines via ses protéines de pointe S1 (S1 spike proteins), en se reproduisant dans le matériel génétique existant.

L'*Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) est particulièrement abondant dans les adipocytes viscéraux. Il joue un rôle important dans les processus inflammatoires associés à l'accumulation de la graisse viscérale et paraît être aussi impliqué dans les complications associées à la *metabolically unhealthy obesity*, en particulier l'hypertension.

Graisse viscérale

Une estimation simple et précise de la graisse viscérale peut être obtenue avec les modèles anthropométriques précédemment développés par le Dr Samouda du groupe de recherche «NutriHealth» du «Department of Population Health» au Luxembourg Institute of Health (LIH), en collaboration



«La coexistence de la COVID-19 et de l'obésité viscérale constitue un considérable défi de santé publique qui doit être pris en considération.»

avec le Dr Frédéric Dadoun, médecin chef du service d'Endocrinologie-diabétologie au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL):

- Chez la femme: Graisse viscérale (cm^2) = $(2.15 \times \text{tour de taille}) - (3.63 \times \text{tour de cuisse proximale}) + (1.46 \times \text{âge}) + (6.22 \times \text{IMC}) - 92.713$
- Chez l'homme: Graisse viscérale (cm^2) = $(6 \times \text{tour de taille}) - (4.41 \times \text{tour de cuisse proximale}) + (1.19 \times \text{âge}) - 213.65$

130 cm^2 de graisse viscérale constitue le seuil de risque critique associé à l'augmentation des maladies cardiovasculaires.

Ces outils ont été validés dans la cohorte *National Health and Nutrition Examination* (NHANES), chez plus de 10.000 participants suivis pendant 20 ans, comme étant les meilleurs prédicteurs du risque cardiometabolique et de la mortalité précoce (cardiovasculaire, par cancer et toutes causes confondues), lorsque les imageries

biomédicales de référence ne sont pas disponibles.

En conclusion, la coexistence de la COVID-19 et de l'obésité constitue un considérable défi de santé publique qui doit être pris en considération. L'association entre l'obésité et la COVID-19 est plus complexe qu'une simple association avec le poids.

L'hétérogénéité de la composition corporelle, notamment l'accumulation de la graisse viscérale, les anomalies cardio-métaboliques indépendantes du statut pondéral, l'inflammation chronique et les processus associés comme le *cytokine storm* et l'expression de l'ACE2 contribuent significativement à la sévérité de la COVID-19.

Une meilleure définition de l'obésité devrait aider à mieux diagnostiquer et prendre en charge les individus à risque. Ceci permettra de mieux prévenir la sévérité de la COVID-19, mais également d'autres maladies, tant infectieuses que chroniques. ■