

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE: 2021

THESES 2022/TOU3/2000

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Par :

BOYER Loïc

**ROLE DE LA VITAMINE D DANS L'IMMUNITE, ET DANS LA
PREVENTION DU RISQUE CONTRE LA COVID-19**

Soutenue publiquement le 21 janvier 2022

Directeur de thèse : COLACIOS Céline

JURY

Président : Pr. CUSSAC Daniel

1er assesseur : Dr. COLACIOS Céline

2ème assesseur : Dr. JOLY Benoît



PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1er octobre 2021

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie -
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
COUDERC B.	Biochimie
CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
	Pharmacologie
Virologie M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
SEGUI B.	Biologie Cellulaire
	Biochimie
SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N. Biochimie Mme
Mme JUILLARD-CONDAT B. Droit
M. PUISSET F. Pharmacie Clinique M. BERGE
Mme ROUCH L. Pharmacie Clinique Mme BON C.
Mme ROUZAUD-LABORDE C. Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*) Biochimie M.
Mme THOMAS F. (*) Pharmacologie Mme CABOU
Mme

Universitaires

ARELLANO C. (*) Chimie Thérapeutique
Pharmaceutique Mme AUTHIER H. Parasitologie
M. (*) Bactériologie - Virologie
(*) Biophysique
M. BOUAJILA J. (*) Chimie analytique
BROUILLET F. Pharmacie Galénique
C. Physiologie
CAZALBOU S. (*) Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. Immunologie
Mme COSTE A. (*) Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*) Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V. Physiologie
Mme EL GARAH F. Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S. Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F. Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A. Toxicologie
Mme GADEA A. Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B. Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E. Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I. Biochimie
Mme LEFEVRE L. Physiologie
Mme LE LAMER A-C. Pharmacognosie
M. LE NAOUR A. Toxicologie
M. LEMARIE A. Biochimie
M. MARTI G. Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S. Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y. Physiologie
M. STIGLIANI J-L. Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*) Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D. Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*) Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M. Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*) Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR) Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L. Immunologie M. François-
M. LE LOUEDEC F. Pharmacologie
M. MOUMENI A. Biochimie
M. PAGES A. Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S. Biophysique
Mme TRIBAUDEAU L. Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Xavier TOUBLET Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

À Mme Colacios : Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être ma directrice de thèse. Merci pour votre implication, votre gentillesse, votre disponibilité et vos précieux conseils qui ont su me remotiver et m'aider à terminer ce travail. Votre professionnalisme vous honore.

À M. Cussac : Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury. Merci également pour vos cours dispensés tout au long du cursus de pharmacie, tous plus intéressants les uns que les autres. J'ai apprécié vous avoir en tant que professeur.

À Benoît et Stéphanie Joly : Vous êtes un exemple pour la profession et je suis heureux de vous avoir à mes côtés pour cette thèse. Merci pour votre accueil dans votre pharmacie lors du stage de 6^e année. Vous avez toujours été bienveillants avec moi et m'avez permis de découvrir le métier dans les meilleures conditions, je ne l'oublierai pas.

À Maman et Papa : Merci d'avoir toujours été là, de m'avoir toujours aidé et soutenu aussi bien financièrement que dans mon parcours scolaire. Merci de m'avoir toujours poussé à me dépasser, ce résultat c'est grâce à vous. La vie est belle à vos côtés et je mesure la chance de vous avoir en tant que parents.

À ma sœur Eugénie : Elles sont loin les disputes pour la télécommande, je ne te l'ai pas souvent dit mais je suis fier de t'avoir en tant que sœur et fier de ce que tu deviens tant personnellement que professionnellement.

À Emmanuelle : Je te dois beaucoup dans la réussite de mes études et pour tout ce que tu fais pour moi au quotidien. Merci pour ta patience, ta gentillesse, d'accepter de quitter ton soleil narbonnais pour mon brouillard crouzétol. Pour tous les bons moments déjà passés et ceux qui suivront.

À mes grands-parents : Merci d'avoir toujours été là pour vos petits-enfants, nous avons toujours trouvé porte ouverte chez vous. Merci d'accepter mes auto-invitations à manger si fréquentes. Grandir à vos côtés est une chance.

À tou(te)s mes ami(e)s : Les crouzétols, les lacaunais, les brassagais, les anglésiens, les copains de la fac avec qui on a passé tant d'années sur ces bancs en bois, les copains du Ru, merci à tous pour ces moments de rigolades et ces soirées mémorables.

À la quadruplette : Rémy, Bibe, Guigui : Les frères d'une autre mère, merci d'avoir toujours été là pour moi depuis toutes ces années, merci pour tous ces souvenirs qui font sourire même 10 ans plus tard. Notre amitié est sacrée et perdurera à jamais.

À mes collègues de Lagarrigue, à la team du Martinet et ceux que j'ai pu croiser pendant les remplacements, merci de me permettre de venir tous les jours au travail avec le sourire.

À mamie « pendule » Je sais que tu aurais aimé voir ça, je ne t'oublie pas.

Table des matières

TABLE DES ILLUSTRATIONS	8
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
Partie I- GÉNÉRALITÉS AUTOUR DE LA VITAMINE D	13
1) Rappel historique	13
2) Structure de la vitamine D	13
3) Biosynthèse de la vitamine D	15
3-1. Synthèse endogène.....	16
3-2. Apports alimentaires en vitamine D	17
3-3. Supplémentation médicamenteuse en vitamine D.....	19
4) Recommandations posologiques en vitamine D.....	20
5) Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D.....	23
Partie II- INFLUENCE DE LA VITAMINE D SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE	25
1) Influence de la vitamine D sur le système immunitaire inné.....	25
1-1. Définition.....	25
1-2. Mode d'action.....	26
2) Influence de la vitamine D sur le système immunitaire adaptatif	29
2-1. Définition.....	29
2-2. Fonctionnement du système immunitaire adaptatif.....	30
2-3. Rôle physiopathologique des Lymphocytes T régulateurs	32
2-4. Effets de la vitamine D sur le système immunitaire adaptatif.....	34
Partie III : PLACE DE LA VITAMINE D DANS LA PREVENTION DU RISQUE COVID.....	40
1) Généralités autour de la COVID	40
1-1. Historique/origine	40
1-2. Structure.....	41
2) Réplication virale pathogénicité.....	42
3) Caractéristiques cliniques.....	45
4) Transmission.....	49
5) Intérêt de la vitamine D sur la COVID-19	49
5-1. Preuve épidémiologique	49
5-2. La relation entre les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D et la gravité de la maladie COVID-19 et sa mortalité	50
5-3. Influence sur les facteurs de risques sous-jacent	52
5-4. Ethnicité et preuves génétiques	53
6) Hypothèses concernant les mécanismes potentiels de la vitamine D face au SARS-COV 2.	

6-1. Avant l'exposition au virus et l'entrée du virus	56
6-2. Réplication du virus	57
6-3. Réponse immunitaire contre l'infection virale	58
6-4. Réponse immunitaire non contrôlée	58
6-5. Rôle du récepteur de la vitamine D des cellules T dans la COVID-19 sévère	59
7) Analyse de 2 études scientifiques menées autour de la relation COVID-19 - Vitamine D60	
7-1. Analyse de l'impact d'une dose élevée unique de vitamine D sur la durée du séjour à l'hôpital chez les patients atteints de COVID-19 modérée à sévère.....	60
7-2 Effets d'une supplémentation de 5 000 UI contre 1 000 UI en vitamine D3 sur la récupération des symptômes chez les patients atteints de COVID-19 léger à modéré : un essai clinique randomisé	62
Partie IV : ETUDE DE L'EVOLUTION DE SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D AVANT ET PENDANT LA PANDEMIE DE LA COVID-19	67
1) Qu'en est-il en pratique officinale ?	67
2) Le groupement GIPHAR.....	68
3) Evolution des ventes des diverses spécialités.....	68
3-1. Cholécalférol®.....	68
3-2. Zymad® 50 000	69
3-3. Zymad® 80 000	70
3-4. Zymad® 10 000	71
3-5. Zymad® 200 000	72
3-6. D3-Biane®.....	73
3-7. Ergy-D3®	74
4) Interprétation des résultats.....	75
CONCLUSION.....	76
BIBLIOGRAPHIE	78

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Formule et structure chimique de la vitamine D2 et vitamine D3

Figure 2 : Représentation chimique d'un noyau stérane

Figure 3 : Métabolisme de la vitamine D

Figure 4 : Principales sources alimentaires en vitamine D

Figure 5 : Tableau des besoins estimés en vitamine D selon âge et situation

Figure 6 : Valeurs limites reconnues du taux de 25(OH)D

Figure 7 : Schéma illustrant la modulation de l'expression du gène codant pour la synthèse de la cathélicidine

Figure 8 : Traitement de la tuberculose par héliothérapie en Suisse en 1929.

Figure 9 : Schéma illustrant la polarisation des lymphocytes T helper.

Figure 10 : Représentation schématique d'un lymphocyte T régulateur

Figure 11 : Métabolisation de la vitamine D à l'intérieur des cellules immunitaires

Figure 12 : Actions intracrine, endocrine, et paracrine de la vitamine D sur les cellules du système immunitaire

Figure 13 : Immunomodulation générale de la vitamine D

Figure 14 : Représentation schématique du SARS-COV-2

Figure 15 : Schéma illustrant l'entrée du virus dans une cellule hôte

Figure 16 : Schéma représentant les diverses affections pouvant être causées par une infection au SARS-COV-2

Figure 17 : Potentiels avantages et inconvénients de la vitamine D dans la COVID-19

Figure 18 : Durée d'hospitalisation dans une étude de l'effet d'une dose de vitamine D de 200 000UI sur des patients atteints de maladie à Coronavirus 2019 modérée à sévère

Figure 19 : Graphique de Kaplan-Meier non ajusté montrant les temps de récupération pour la toux (A) et l'agueusie (B) en fonction de la dose de vitamine D

Figure 20 : Comparatif du taux médian et interquartile du taux sérique de 25 hydroxyvitamine D dans différentes intensités de la maladie COVID-19.

Figure 21 : Evolution des ventes de cholécalciférol® du premier janvier 2019 au premier mai 2021

Figure 22 : Evolution des ventes de Zymad® 50 000 du premier janvier 2019 au premier mai 2021

Figure 23 : Evolution des ventes de Zymad® 80 000 du premier janvier 2019 au premier mai 2021

Figure 24 : Evolution des ventes de Zymad® 10 000 du premier janvier 2019 au premier mai 2021

Figure 25 : Evolution des ventes de Zymad® 200 000 du premier janvier 2019 au premier mai 2021

Figure 26 : Evolution des ventes de D3-Biane® du premier janvier 2019 au premier mai 2021

Figure 27 : Evolution des ventes de Ergy-D3® du premier janvier 2019 au premier mai 2021

Tableau 1 : Nombre de ventes de Cholécalférol® avant et pendant la crise COVID-19

Tableau 2 : Nombre de ventes de Zymad® 50 000 avant et pendant la crise COVID-19

Tableau 3 : Nombre de ventes de Zymad® 80 000 avant et pendant la crise COVID-19

Tableau 4 : Nombre de ventes de Zymad® 10 000 avant et pendant la crise COVID-19

Tableau 5 : Nombre de ventes de Zymad® 200 000 avant et pendant la crise COVID-19

Tableau 6 : Nombre de ventes de D3-Biane® avant et pendant la crise COVID-19

Tableau 7 : Nombre de ventes de Ergy-D3® avant et pendant la crise COVID-19

LISTE DES ABREVIATIONS

1,25(OH)2D : 1-25 di-hydroxyvitamine D

25(OH)D : 25 hydroxyvitamine D

ACE2 : Angiotensin-Converting Enzyme 2

Ag : Antigène

ANC : Apports Nutritionnels Conseillés

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléique messager

BCR : Récepteur du Lymphocyte B

CIVD : Coagulopathie Intravasculaire Disséminée

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

COVID-19 : Maladie du Coronavirus- 2019

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CTL : Lymphocyte T Cytotoxique

CYP : Cytochrome

DAMP : Damage Associated Molecular Patterns

DBP : Vitamin D Binding Protein

DC : Cellule Dendritique

E.Coli : *Escherichia Coli*

G6PD : Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

LB : Lymphocyte B

LT : Lymphocyte T

MERS : Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

NK : Lymphocyte Natural Killer

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAMP : Pathogen-Associated Molecular Patterns

PCR : Polymerase Chain Reaction

RAS : Renin Angiotensin System

Rayons UVB : Rayons Ultraviolets de type B

RT-PCR : Reverse Transcriptase - Polymerase Chain Reaction

RXR : Récepteur X des rétinoïdes

SARS-COV-2 : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère dû au Coronavirus de type 2

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire aigue

TCR : Récepteur du Lymphocyte T

TGF : Transforming Growth Factor

Th : Lymphocyte T helper

TLR : Toll-like receptor

TNF : Tumor Necrosis Factor

Treg : Lymphocyte T régulateur

UI : Unité Internationale

VD : Vitamine D

VDR : Récepteur de la Vitamine D

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

INTRODUCTION

La mise en place au vingtième siècle d'une stratégie de prévention contre le rachitisme chez l'enfant via la vitamine D, n'était qu'une porte s'ouvrant sur le labyrinthe de possibilités de l'impact de cette vitamine sur différentes maladies.

Aujourd'hui présente sous de multiples formes galéniques, elle connaît un regain d'intérêt dans un contexte de pandémie mondiale à la COVID-19.

Les études sur son métabolisme, sa structure, ses mécanismes et son champ d'action ont fait peu à peu passer ce composé du statut de vitamine à celui d'hormone. D'après de nombreux travaux, la vitamine D a de nombreuses actions extra-osseuses, lui conférant ainsi un rôle important dans des pathologies aussi variées que les cancers ou encore certaines pathologies auto-immunes. La vitamine D apparaît ainsi de plus en plus comme un des principaux facteurs environnementaux pouvant limiter le risque de survenue de certaines affections.

L'objectif de cette thèse est de réaliser une synthèse sur les liens qui ont été mis en évidence dans de nombreux travaux de recherche entre le statut vitaminique D, son rôle sur le système immunitaire inné et adaptatif ainsi que la manière dont la vitamine D va interférer dans cette machinerie immunitaire. Nous verrons également les liens entre statut vitaminique et COVID-19 et traiterons donc de sa place dans la prévention du risque lié au virus. Nous nous appuyerons sur plusieurs études menées dans divers pays pour appuyer nos propos.

La dernière partie concernera mon expérience de la pratique officinale dans ce cadre. Nous analyserons, à travers les chiffres nationaux d'un groupement de pharmacies françaises, l'évolution des ventes de spécialités contenant de la vitamine D sur une période pré-COVID-19 par rapport à la période COVID-19.

Pour ce faire nous nous attarderons sur les spécialités les plus vendues et connues en France, qu'elles soient délivrables uniquement sous prescription médicale ou encore disponibles directement en libre accès pour la patientèle.

Partie I- GÉNÉRALITÉS AUTOUR DE LA VITAMINE D

1) Rappel historique

Dès l'Antiquité, on note l'existence d'une maladie déformant les os et touchant majoritairement les enfants qui vivent dans des régions pauvres, et peu ensoleillées : le rachitisme. On sait aujourd'hui que cette maladie est causée essentiellement par un déficit en vitamine D.

A la fin du XVIIIe siècle, on attribue à l'huile de foie de morue une propriété anti-rachitisme. Quelques décennies plus tard, ce sont les vertus curatives de l'exposition solaire qui ont été proposées pour prévenir et guérir cette maladie pourtant répandue dans toutes les grandes villes d'Europe à cette époque. Au début du XXe siècle un dérivé de l'ergostérol, l'ergocalciférol, également appelé vitamine D2, a été identifié comme le facteur déterminant dans le rachitisme par Adolphe Otto Windaus (ce qui lui valut le prix Nobel de chimie en 1928).

Des recherches complémentaires ont abouti à la découverte de la vitamine D3, autre composé antirachitique produit par photosynthèse cutanée à partir du précurseur 7-déshydrocholestérol. La découverte de dérivés de la vitamine D, dont le 1,25(OH)₂D (1-25 di-hydroxyvitamineD = forme biologiquement active) agissant sur l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux ainsi que la découverte de récepteurs spécifiques, ont donné à la vitamine D un statut de pro-hormone. (1)

2) Structure de la vitamine D

La vitamine D appartient à la famille des pro-hormones stéroïdiennes liposolubles, Elle existe sous deux formes, vitamine D2 et vitamine D3. Elles diffèrent dans la structure de leurs chaînes latérales et sont connues sous les noms respectifs d'ergocalciférol (d'origine végétale) et de cholécalciférol (exclusivement d'origine animale). (Figure 1)

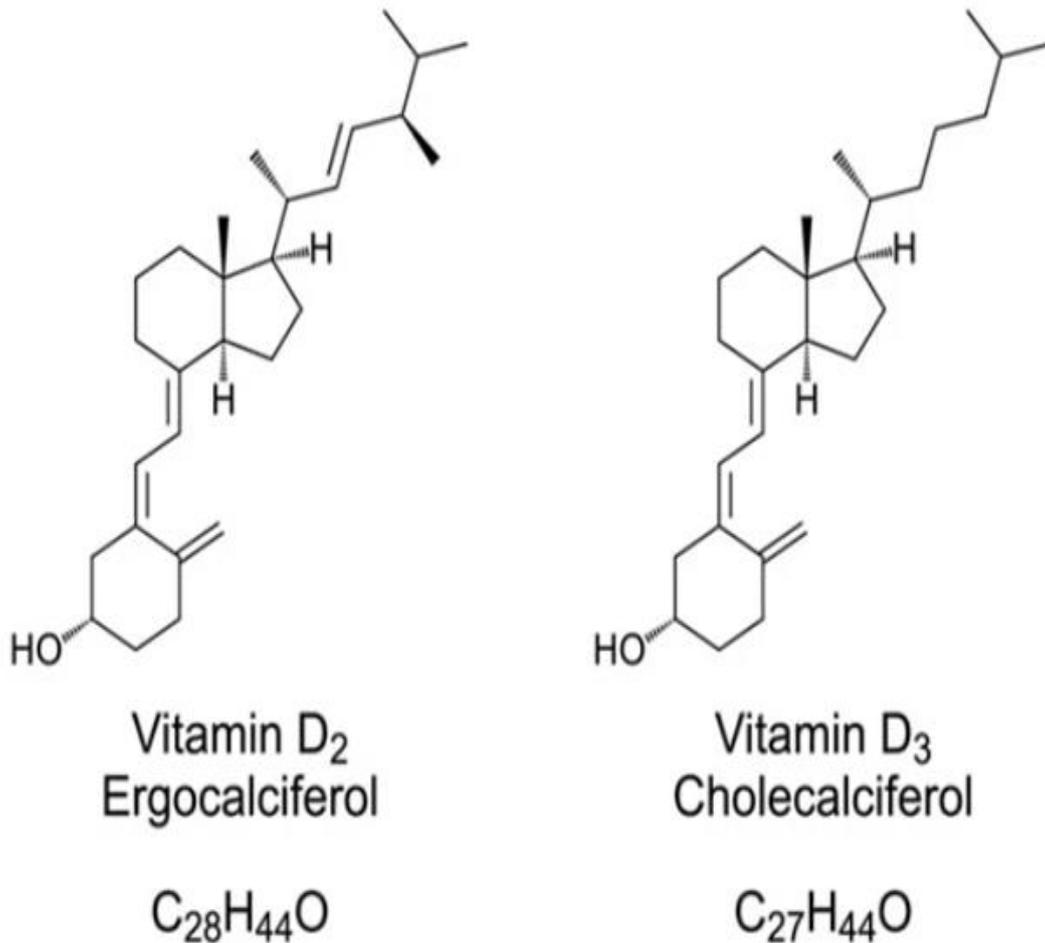


Figure 1 : Formule et structure chimique de la vitamine D2 et vitamine D3. (2)

Contrairement à la vitamine D3, la vitamine D2 possède un groupement méthyle en C24 et une double liaison en C22.

Ces deux formes de la vitamine D sont issues de la famille des 9,10-sécostéroïdes, cela signifie que l'un des quatre cycles du noyau stérane voit sa liaison entre le carbone 9 et le carbone 10 coupée. La vitamine D peut être considérée comme une hormone stéroïde car elle possède la même structure de base que le cortisol ou encore l'aldostérone, avec la présence d'un noyau cyclopentano-perhydro-phénanthère autrement appelé noyau stérane. (Figure 2)

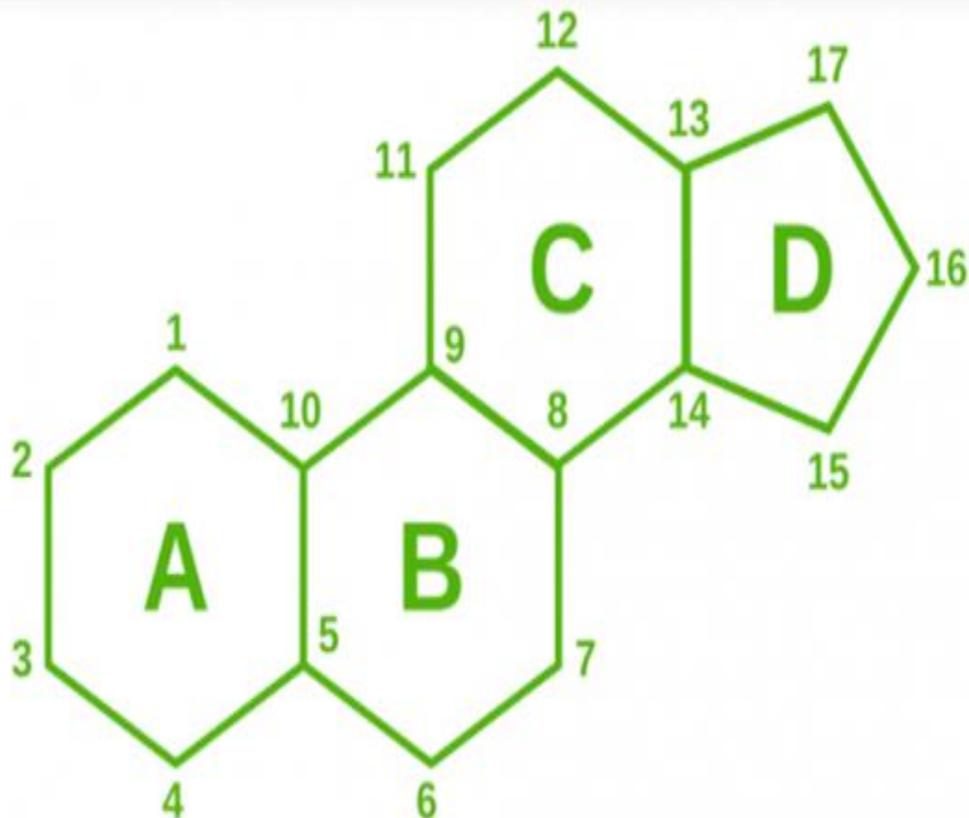


Figure 2 : Représentation chimique d'un noyau stérane (3)

L'unité de mesure de la vitamine D est l'Unité Internationale (UI) quand on parle de médicaments, ou encore le microgramme (μg) dans l'alimentation. De plus la concentration en vitamine D est exprimée en nanomole par litre (nmol/l) ou nanogramme par millilitre (ng/ml) dans les résultats sanguins. (4)

3) Biosynthèse de la vitamine D

À la différence des autres vitamines, exclusivement apportées par l'alimentation (voie exogène), la principale source de Vitamine D provient de la synthèse cutanée (synthèse endogène) sous l'influence des rayons UVB (Ultraviolets de type B) qui proviennent du soleil.

3-1. Synthèse endogène

La synthèse endogène, correspond aux deux tiers de l'imprégnation en vitamine D de l'organisme.

Chez l'Homme la synthèse se produit dans l'épiderme, dans la couche basale et muqueuse.

Le type de peau joue un rôle sur cette synthèse :

Les peaux sombres et/ou riches en kératine ont une capacité de synthèse réduite. La peau blanche possède une capacité de synthèse très élevée (environ 6 UI/cm² /h) et une insolation de 10 minutes de la surface faciale ainsi que des mains sera suffisante pour produire un taux vitaminique normal couvrant le besoin quotidien d'un adulte en bonne santé. (5)

Le mécanisme est le suivant, les rayonnements UVB issus du soleil, transforment un dérivé du cholestérol qu'on appelle 7-déhydrocholestérol présent au niveau de l'épiderme, en prévitamine D₃.

Cette dernière, instable, va subir une isomérisation thermique secondaire à la chaleur corporelle et devenir vitamine D₃ (cholécalférol).

Au niveau hépatique, le cholécalférol va subir une hydroxylation en C₂₅ pour former la 25(OH)D (25 hydroxyvitamine D), laquelle sera libérée dans la circulation où elle se liera à la DBP (vitamine D binding protein = protéine de liaison). Le complexe 25(OH)D-DBP est filtré par le glomérule rénal et passe dans le tube contourné proximal. De là, se produit une endocytose par les cellules du parenchyme rénal via une protéine transmembranaire appelée mégaline, porte d'entrée du parenchyme rénal.

Une dégradation lysosomale du complexe 25(OH)D-DBP libère la 25(OH)D qui subira une deuxième hydroxylation en C₁ par la 1-alpha hydroxylase, pour former la 1-25(OH)₂D, forme active de la vitamine D. (figure 3)

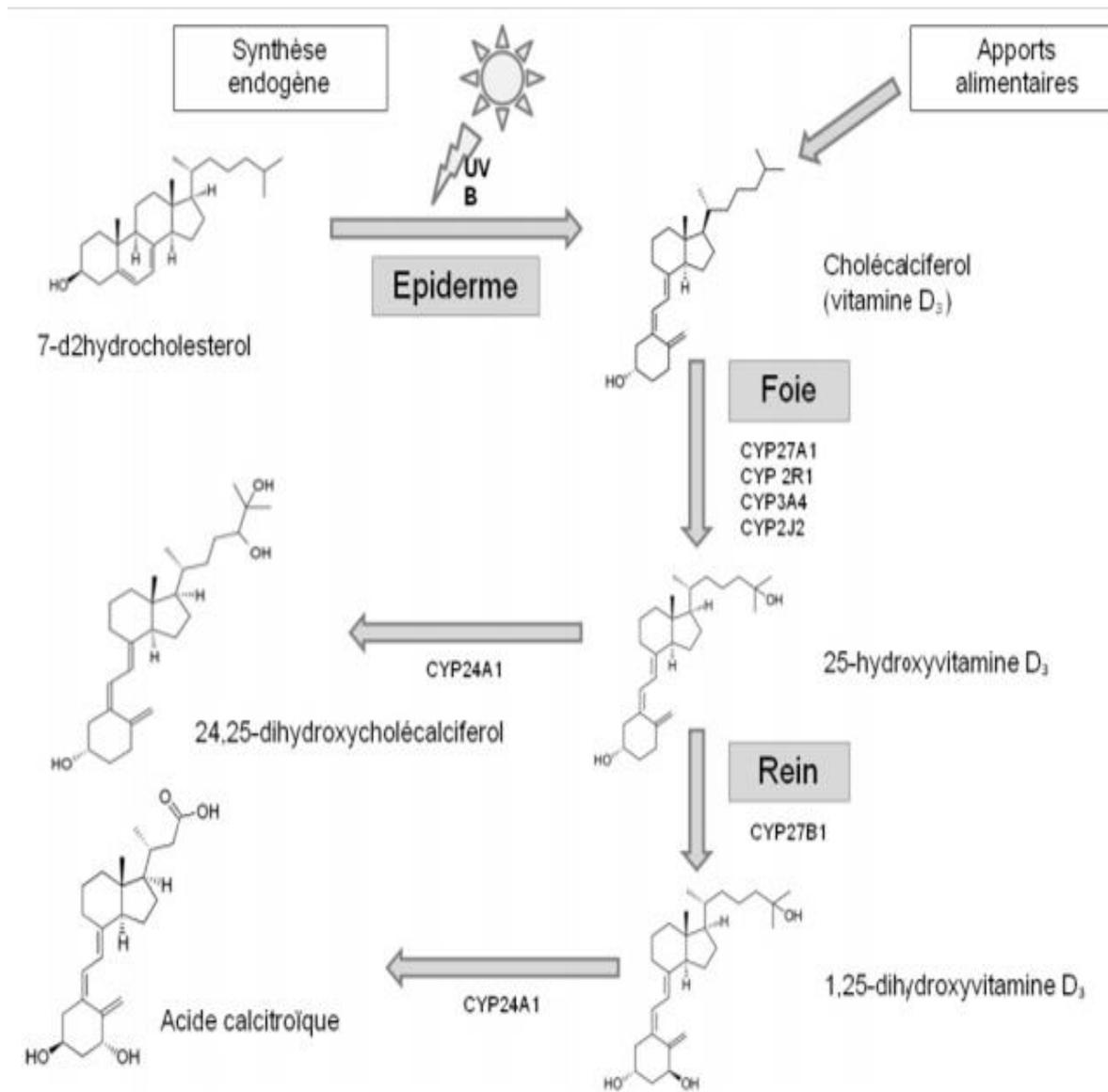


Figure 3 : Métabolisme de la vitamine D (4)

3-2. Apports alimentaires en vitamine D

Une fraction correspondant environ au tiers de la Vitamine D de l'organisme est issue de l'alimentation et/ou supplémentation médicamenteuse en Vitamine D.

Apportées par l'alimentation, la vitamine D₂ (ergocalciférol) d'origine végétale, où encore fongique et la vitamine D₃ (cholécaciférol) d'origine animale passent par le système digestif de l'organisme.

La vitamine D est incorporée dans des micelles mixtes et son absorption se fait au niveau de la région proximale de l'intestin grêle, par diffusion passive, et via des transporteurs membranaires exprimés au niveau de la bordure en brosse des cellules intestinales qui vont permettre le captage de la vitamine D (transporteurs CD36, NPC1L1 et SR-B1).

Après son absorption, le transport plasmatique de la vitamine D alimentaire est majoritairement dépendant de son incorporation dans des chylomicrons, grâce auxquels la vitamine D sera véhiculée jusqu'au foie.

A partir de là, la voie exogène de synthèse en vitamine D rejoint la voie endogène et la double hydroxylation « foie-rein » se produira de la même manière que précédemment expliquée. (4)

Aliments	Vitamine D ₃ (µg/100 g)	Vitamine D ₃ (UI/100 g)
Huile de foie de morue	250	10 000
Saumon, Hareng, Anchois	12-20	480-800
Sardine, Maquereau	8-12	320-480
Thon	4-7	160-280
Foie de veau	2-3	80 -120
Jaune d'oeuf	2-3	80-120
Laitages enrichis	1,25	50
Beurre	0,6-1,5	24-60

Figure 4 : Principales sources alimentaires en vitamine D. (4)

Les aliments courants sont peu riches en vitamine D. On la retrouve surtout dans certains poissons gras comme le thon, les sardines, saumon sauvage, maquereau, hareng, truite et dans le jaune d'œuf. (Figure 4)

Cependant, la quantité de la vitamine D contenue dans ces produits est loin de couvrir les besoins journaliers pour des rations classiques. Par exemple, un jeune adulte nécessitant un apport journalier de 600 UI de vitamine D devrait consommer 24 œufs ou 9 boîtes de sardines d'Atlantique tous les jours pour couvrir la totalité de ses besoins journaliers en vitamine D.

Une autre source de la vitamine D, très riche, est l'huile de foie de morue, qui nous avons vu, était employée autrefois dans le traitement et prévention du rachitisme. Une cuillère à soupe suffit pour combler les besoins journaliers d'un adulte en bonne santé.

Enfin, certains aliments sont enrichis industriellement en vitamine D. En France, nous retrouvons notamment les laits et les différents produits laitiers que ce soit yaourts, fromages... (6)

3-3. Supplémentation médicamenteuse en vitamine D

De nombreuses spécialités médicamenteuses, diverses et variées à base de vitamine D sont disponibles en France. Elles contiennent soit de la vitamine D2, où le plus souvent de la vitamine D3. Les formes majoritaires sont les formes orales, que ce soit par gouttes, spray oral, sachets, comprimés pour les prises quotidiennes ou encore ampoules buvables pour des prises mensuelles ou trimestrielles. Cependant il existe aussi des formes injectables plus utilisées en milieu hospitalier, ainsi que des pommades indiquées notamment dans le traitement du psoriasis.

La supplémentation en vitamine D peut être complétée par d'autres apports complémentaires en vitamines et minéraux. Dans de nombreuses spécialités, la vitamine D est associée au calcium pour la correction des carences vitamino-calciques, le plus souvent chez les personnes âgées. De plus, la vitamine D est également fréquemment associée aux autres vitamines ainsi qu'au fluor, sous forme de gouttes buvables dans la supplémentation

du nourrisson.

Ces spécialités contribuent à réhausser les concentrations de l'organisme en vitamine D et ainsi renforcer la synthèse endogène de vitamine D active.

Les principales indications de ces spécialités sont la prévention et traitement des carences en vitamine D et tout ce que cela implique au niveau osseux, métabolique, immunitaire.

Il est généralement recommandé que les apports en vitamine D se déroulent quotidiennement durant toute l'année, mais une supplémentation intermittente est cependant possible. De ce fait des formulations hebdomadaires, mensuelles ou trimestrielles sont généralement proposées (cela permet notamment d'assurer une meilleure observance par le patient ainsi que des contraintes de traitement moins importantes).

Le recours à une « méga dose » bi- ou annuelle n'est plus recommandé car les bénéfices sont moins nets qu'avec des doses plus faibles mais plus régulières. Ces formules hautement dosées peuvent cependant avoir une utilité dans le cadre de déficits profonds, pour commencer par une primo-dose hyper concentrée avant de pouvoir initier une complémententation de fond sous forme quotidienne, hebdomadaire ou encore mensuelle. (7)

4) Recommandations posologiques en vitamine D

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a défini les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine D, en considérant que la production endogène cutanée moyenne couvre 50 à 70% des besoins quotidiens.

Ces valeurs sont définies comme étant l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la plus grande partie de la population, en bonne santé ou supposée comme telle.

Elles correspondent en général à 130 % du besoin nutritionnel moyen.

De nos jours avec le vieillissement de la population (expliqué en partie par une augmentation de l'espérance de vie), la sédentarisation des populations ainsi que la diminution des emplois extérieurs avec par exemple, la diminution du nombre d'employés agricoles travaillant dans les champs en plein air et une augmentation du nombre d'emplois d'intérieur « de bureau », les besoins en vitamine D sont d'autant plus élevés.

Age	Dose quotidienne pour la santé osseuse	Dose quotidienne pour les bénéfices non osseux	Dose quotidienne pour maintenir un taux sanguin de 25(OH)D > 30 ng/ml
0-1	400 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
1-18	600 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
19-50	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
50-70	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
> 70	800 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
Grossesse et lactation	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
Obésité	Inconnu	Inconnu	

Figure 5 : Tableau des besoins estimés en vitamine D selon âge et situation (8)

Ces besoins quotidiens ne sont évidemment pas identiques en fonction des personnes. Ils sont augmentés chez les femmes enceintes, pendant la croissance ou encore chez les personnes ayant une peau plus mate (car la mélanine présente en plus grande quantité absorbe les UVB), les personnes âgées (peau altérée limitant la synthèse cutanée + fonctionnement rénal et hépatique réduit) ou obèses (stockage de vitamine D dans le tissu adipeux). (Figure 5)

Les réserves en vitamine D active sont difficilement accessibles car elles sont localisées principalement dans le tissu adipeux, le foie et le muscle. Seul le dosage du calcidiol permet de se faire une idée du stock de vitamine D présent dans l'organisme d'un individu. Ce dosage indique l'imprégnation vitaminique D et constitue un réel marqueur biologique. Le taux de calcidiol est exprimé en nmol/l ou ng/ml. En sachant que 100 UI = 2,5 µg et 1 nmol/L = 0,4 ng/mL.

*Facteur de conversion: 1 ng/ml = 2,496 nmol/l.		
	25(OH)D	
	ng/ml (=µg/l)*	nmol/l
Taux normal	≥ 30	> 75
Insuffisance en vitamine D	21-29	52,5-75
Carence en vitamine D	≤ 20	< 50

Figure 6 : Valeurs limites reconnues du taux de 25(OH)D (8)

Il n'y a pas de valeur de référence pour encadrer la concentration en vitamine D souhaitable par individu. Cependant, la carence en vitamine D est définie : elle est associée à une concentration en 25(OH)D inférieure à 50 nmol/L. (Figure 6)

On considère qu'une insuffisance en vitamine D s'illustre par une concentration en 25(OH)D inférieure à 75 nmol/L en moyenne dans la population générale. Il est donc recommandé de la maintenir au-dessus de 75 nmol/L, surtout pour les sujets les plus vulnérables, notamment les personnes âgées chez qui le risque de chute est plus élevé.

Il n'existe dans la littérature que de rares exemples de surdosage en vitamine D associé

des symptômes.

En termes de toxicité, on estime que le risque d'effets indésirables (hypercalcémie, calculs rénaux majoritairement) apparaît lorsque les taux sanguins sont durablement supérieurs à 50-60 ng/mL. (9)

En curatif, pour un adulte présentant un déficit en vitamine D établi après dosage sanguin, un schéma thérapeutique est défini :

-Dose de charge à 100 000 UI de vitamine D3 tous les 15 jours durant deux mois, puis 2000UI par jour sous forme de gouttes buvables.

En prévention d'une carence, la dose journalière de vitamine D médicamenteuse serait de l'ordre de 800 à 1 200 UI journalière, soit 3 à 6 gouttes de Zymad®10 000UI ou une ampoule de cholécalciférol® 100 000 UI par trimestre.

Ces traitements doivent bien évidemment être réévalués en fonction des analyses biologiques postérieures. (4)

Il faut cependant souligner, qu'il n'existe pas de consensus posologique clair au sujet de la vitamine D. Diverses études établissent des fourchettes posologiques sans pour autant fixer une dose précise. En effet, il n'existe pas de « recette » universelle. Les pratiques de supplémentation dans un pays donné sont dépendantes des spécialités pharmaceutiques disponibles dans ce pays. Plusieurs possibilités différentes seront proposées en séparant les situations où on traite sans dosage préalable de celles où on traite en fonction des résultats du dosage de 25(OH)D. (10)

5) Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D

Plusieurs facteurs, de nature physiologiques, environnementaux ou bien encore sociaux peuvent perturber la synthèse de la vitamine D et ainsi causer un déficit.

Parmi ces différents facteurs nous retrouvons :

-L'âge : au fil des années on note un appauvrissement cutané en 7-déhydrocholestérol. De

ce fait, la synthèse cutanée en vitamine D diminue quand l'âge avance.

-L'origine géographique : une personne à peau mate synthétisera moins de vitamine D lors d'une exposition solaire qu'une personne de type caucasien. C'est la mélanine, pigment naturel de la peau, qui, présente en plus grande quantité chez les individus à peau foncée, va agir comme "un écran total" empêchant les UVB d'atteindre l'épiderme (car la synthèse se produit sous la couche de mélanine) et donc de produire le calcitriol. De plus, les habitants de certains pays exposés à un rayonnement solaire faible sont évidemment plus à risques de carences que les habitants de pays largement ensoleillés et devront être supplémentés en vitamine D. Certains peuples de l'hémisphère nord, comme l'Islande ou en janvier le soleil se lève à 11H et se couche à 16h30 sont systématiquement supplémentés en vitamine D.

-L'utilisation systématique de crème solaire : agissant comme un filtre de protection, la crème solaire va permettre de capter la plus grande majorité des UVB et ainsi diminuer la synthèse cutanée en vitamine D.

-L'habillement : dans certaines coutumes ou religions, les vêtements sont plus ou moins présents sur l'ensemble du corps de l'individu et sont plus ou moins occultant, la surface cutanée exposée au soleil est donc plus faible et de ce fait la synthèse en vitamine D est plus basse.

- L'alimentation : Même si peu d'aliments contiennent de la vitamine D et que cette voie de synthèse ne constitue pas la voie majoritaire, un individu trop maigre présente des stocks en vitamine D plus faibles qu'une personne ayant un indice de masse corporelle (IMC) "normal", entre 20 et 25. En effet, l'organisme va stocker la vitamine D dans les adipocytes moins nombreux chez une personne maigre. Certaines habitudes alimentaires peuvent également accentuer des carences, chez les végan notamment qui ne consomment pas de produits laitiers, poissons ...

-Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : D'une incidence élevée, elles regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Toutes deux se caractérisent par une inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif, due à une dérégulation du système immunitaire intestinal. Du fait de cette inflammation, l'absorption

digestive de vitamine D se fait moins bien et expose donc les patients concernés à un risque de carence plus élevé.

-Certains médicaments : les anticonvulsivants, la cholestyramine, les glucocorticoïdes ou la rifampicine peuvent diminuer la biodisponibilité de la vitamine D. (11)

Partie II- INFLUENCE DE LA VITAMINE D SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

La vitamine D est classiquement associée au métabolisme phosphocalcique ainsi qu'à la minéralisation osseuse et est le plus souvent prescrite dans le traitement ou la prévention de l'ostéoporose. Cependant, elle présente d'autres propriétés moins connues du grand public.

En effet, la vitamine D, parmi ses actions non osseuses, va agir sur la régulation du système immunitaire.

1) Influence de la vitamine D sur le système immunitaire inné

1-1. Définition

Le système immunitaire inné est la première ligne de défense de l'organisme pour empêcher la pénétration ou la prolifération d'agents infectieux dans l'organisme. Il empêche la propagation et élimine les agents pathogènes dans les tissus environnants, et amorce les premières étapes du processus de réparation.

Cette réponse repose sur la reconnaissance de signaux de danger

Les principales cellules de l'immunité innée ainsi que leurs rôles sont les :

-Cellules phagocytaires (Monocytes/macrophages et granulocytes neutrophiles) : Phagocytose et élimination du pathogène, participent à l'inflammation,

-Mastocytes, Basophiles, Eosinophiles : participent à l'inflammation,

-Lymphocytes Natural Killer (NK) : reconnaissance et destruction des cellules infectées et des cellules cancéreuses,

-Cellules dendritiques (DC) : Ingestion du pathogène, présentation des antigènes aux lymphocytes T et par ce fait, initiation de la réponse adaptative.

1-2. Mode d'action

Des VDR (Vitamine D Receptor) sont présents dans les cellules de l'immunité innée notamment dans les cellules épithéliales, macrophages et monocytes.

Les récepteurs TLR (Toll Like Receptor), positionnés à la surface de ces cellules vont reconnaître des PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) des agents infectieux. La liaison TLR-PAMP va induire une expression accrue du VDR au niveau du noyau cellulaire, ainsi qu'une expression du cytochrome CYP27B1 au niveau cytoplasmique qui va permettre l'hydroxylation de la 25(OH)D recrutée au niveau sanguin (il faut qu'elle soit en concentration suffisante), en 1-25(OH)₂D forme active de vitamine D.

La liaison de la vitamine D active à son récepteur entraîne la formation d'un hétérodimère avec le RXR (récepteur X des rétinoïdes), qui va réguler l'expression des gènes sensibles à l'action de la vitamine D.

Ce processus intracrine joue un rôle majeur dans la production de peptides antibactériens :

-D'une part en activant le gène de la cathélicidine, peptide anti microbien bactéricide limitant l'inflammation via la protéine hCAP18 contre l'agent pathogène qui a été englouti dans le phagosome du macrophage. (Figure 7)

-D'autre part en activant le gène codant pour la production de la β -défensine 4A, ayant des propriétés lytiques sur les membranes bactériennes. (12)

Les prélèvements ont été volontairement infectés par *E. Coli*. L'expérience a mis en évidence une croissance significative de production de cathélicidine en post supplémentation.(14)

L'induction de l'autophagie dans les macrophages sous dépendance du système VD-VDR diminue largement l'efficacité de l'infection du bacille de Koch responsable de la tuberculose.

Dans une étude réalisée auprès de sujets originaires d'Afrique subsaharienne et résidant en Australie, le taux sérique moyen de 25(OH)D des patients ayant une maladie tuberculeuse latente ou un antécédent de tuberculose était significativement plus faible que chez ceux indemnes d'infection tuberculeuse.

Des données similaires ont été observées dans d'autres études menées en Afrique du Sud. Du fait de ces résultats, des études interventionnelles ont ensuite été menées. Une méta-analyse récente indique que les patients avec une tuberculose active ont un taux de vitamine D plus bas, comparés à des contrôles en bonne santé appariés pour le sexe, l'âge, l'ethnie, l'apport alimentaire et la localité géographique. (15)

Une exposition au soleil est depuis près de 150 ans recommandée avec succès aux patients tuberculeux. (Figure 8)

L'huile de foie de morue, une riche source de vitamine D, a également été utilisée comme traitement de la tuberculose ainsi que pour une protection générale accrue contre les infections. Les patients tuberculeux, regroupés dans des sanatoriums étaient quotidiennement exposés aux rayonnements solaires.



Figure 8 : Traitement de la tuberculose par héliothérapie en Suisse en 1929. (16)

2) Influence de la vitamine D sur le système immunitaire adaptatif

2-1. Définition

C'est une immunité acquise au cours de la vie contrairement à la réaction inflammatoire, c'est une réaction immunitaire spécifique.

À la suite de l'interaction entre un agent infectieux et l'immunité innée, l'immunité adaptative entre en action dans les tissus lymphoïdes

Cette réponse fait intervenir des cellules spécialisées appelées lymphocytes. Il en existe deux classes :

- les lymphocytes B : ils sont responsables de la production d'anticorps. Lorsqu'ils

rencontrent un agent infectieux, les plasmocytes produisent des anticorps spécifiques dirigés contre celui-ci. Ces anticorps sont des protéines capables de se fixer sur les protéines étrangères et de neutraliser le pathogène. On les appelle également immunoglobulines ;

- les lymphocytes T : ils peuvent détruire directement les cellules infectées. Ils sont produits dans la moelle osseuse puis mûrissent dans le thymus.

Il existe des lymphocytes T et B dits mémoires. Ces derniers gardent le souvenir d'un agent pathogène. Si cet agent infecte une nouvelle fois l'organisme, la réponse engendrée sera beaucoup plus rapide et ample.

2-2. Fonctionnement du système immunitaire adaptatif

L'immunité adaptative (ou acquise) est très spécifique d'un antigène (épitope).

Les lymphocytes B (LB) reconnaissent l'antigène via le BCR (B-Cell Receptor) et les Lymphocytes T (LT) reconnaissent des peptides antigéniques présentées par les molécules de CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) via leur TCR (T-Cell Receptor). Les LTCD4 reconnaissent des peptides présentés par les molécules de CMH de classe II (CMH-II) et les LTCD8 reconnaissent les peptides présentés par les molécules de classe I (CMH-I). Les molécules de CMH-I sont exprimés sur toutes les cellules (sauf les globules rouges et cellules des sites immunoprivilégiés) et les molécules de CMH-II sont exprimés sur les CPA (cellules présentatrices d'antigènes).

La reconnaissance de l'antigène par les CPA et lymphocytes va permettre leur activation et joueront un rôle prépondérant dans ce type de réponse immunitaire.

Les Macrophages, lymphocytes B et cellules dendritiques possèdent la capacité de présenter l'antigène aux cellules immunitaires compétentes. L'efficacité des cellules dendritiques pour accomplir cette mission est bien supérieure aux autres cellules et ce type cellulaire gagne ainsi l'appellation de CPA professionnelles.

Il faut bien distinguer les cellules dendritiques plasmacytoïdes et myéloïdes. En effet seules ces dernières interagiront avec le calcitriol.

Il y a 2 principaux types de lymphocytes T conventionnels, à savoir les LTCD4 et les

LTCD8 Cytotoxiques. Les LTCD8 se caractérisent par le marqueur CD8 et peuvent se différencier en lymphocytes T Cytotoxiques (CTL). Les LT CD4 se caractérisent par l'expression du marqueur CD4 et peuvent se différencier en LT helper (Th) qui vont réguler la réponse immunitaire adaptative par activation d'autres cellules immunitaires. Ils agissent par interaction cellule-cellule directement mais aussi par interaction cytokiniques. Il existe différents sous-types de lymphocytes T-CD4 helpers (Th1, Th2, Th17, Th9, Treg) dont le développement est contrôlé par divers facteurs de transcription (Figure 9). Ces sous-types sont :

-Th1 pour le contrôle des pathogènes intracellulaires (aussi bien virus que bactéries) et défenses anti tumorales,

-Th2 pour les défenses anti parasitaires (helminthes),

-Th17 pour lutter contre les infections fongiques et anti-staphylocoque,

Ces lymphocytes sécrètent des cytokines bien spécifiques en fonction du sous-type.

De plus, les LT CD8 et LT CD4 peuvent après rencontre avec l'antigène, se transformer en cellules « mémoires ». Ces cellules vivent très longtemps et permettent une réponse beaucoup plus rapide et beaucoup plus forte à l'antigène lors d'une réponse secondaire.

Pareillement pour les LB.(17)

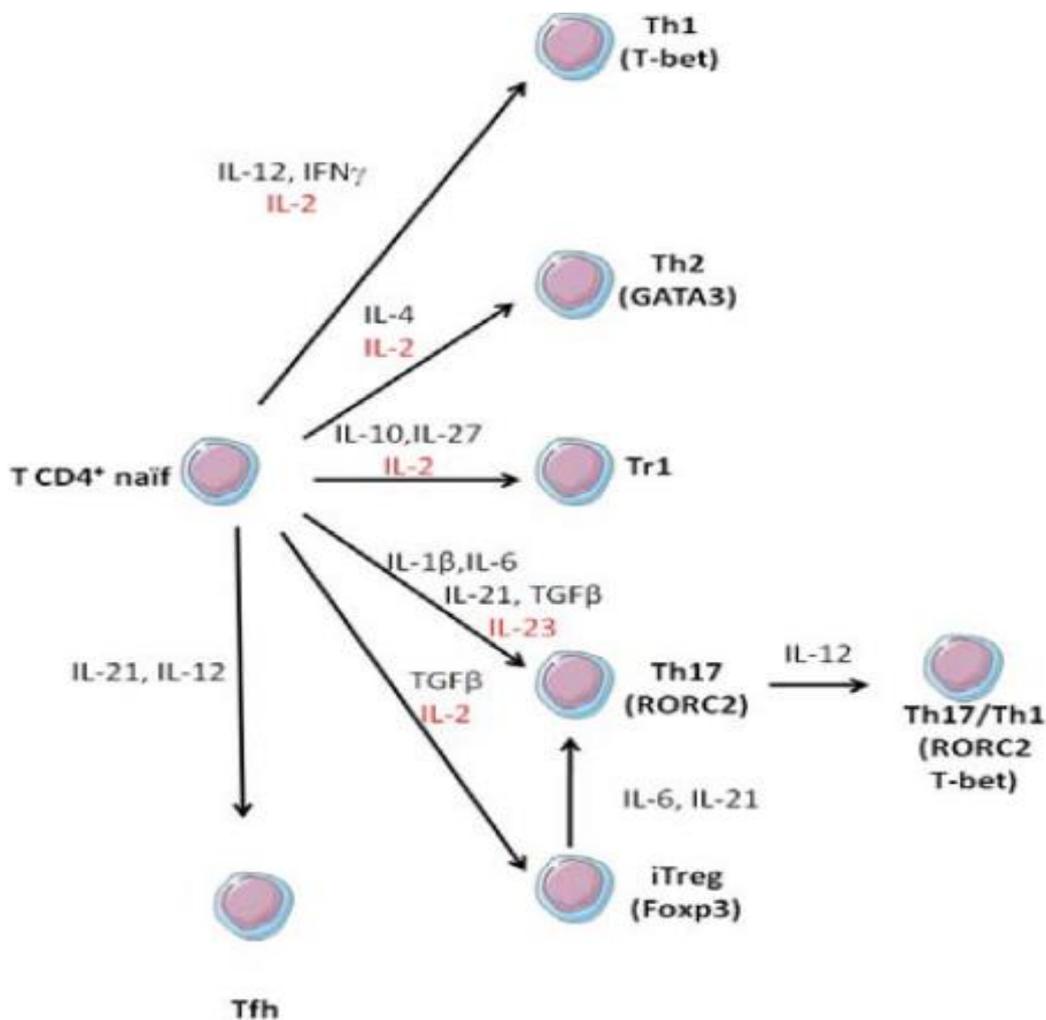


Figure 9 : Schéma illustrant la polarisation des lymphocytes T helper. (17)

2-3. Rôle physiopathologique des Lymphocytes T régulateurs

Les lymphocytes T régulateurs (Treg) sont impliqués dans le maintien de la tolérance périphérique et la prévention des maladies auto-immunes. Ils régulent également les réponses immunes observées dans les allergies, les greffes, les cancers et les maladies infectieuses.

Différents mécanismes de tolérance périphérique vont alors participer à la prévention des maladies auto-immunes et les Treg jouent un rôle majeur dans ces mécanismes. Les principales caractéristiques des lymphocytes T sont l'expression des marqueurs cellulaires CD25 et CTLA-4, l'expression du facteur de transcription Foxp3, rhéostat de la réponse immunitaire. Les Treg expriment fortement CD25 qui est le récepteur haute affinité à l'IL-2.

Les Treg exercent leur activité suppressive après reconnaissance par son TCR de l'antigène dont il est spécifique.

Contrairement aux lymphocytes T effecteurs, les Treg ne se multiplient pas après interaction avec l'antigène, ils sont anergiques.

Cet effet suppresseur-régulateur s'exerce aussi bien sur les LT CD4, LT CD8, NK, et les CPA. Les Treg expriment aussi CTLA-4 qui est une molécule de costimulation négative qui a une plus forte activité pour CD80 et CD86 que pour CD28 qui est une molécule de costimulation positive. L'interaction de CTLA-4 avec CD80 et CD86 sur les CPA bloque leurs interactions avec CD28 exprimé par les LT naïfs et effecteurs. Ce phénomène empêche l'activation des LT.

Le récepteur CTLA-4 est nécessaire à la fonction suppressive des lymphocytes T régulateurs et son blocage in vitro abolit cette fonction et induit l'apparition de pathologies auto-immunes. (18)

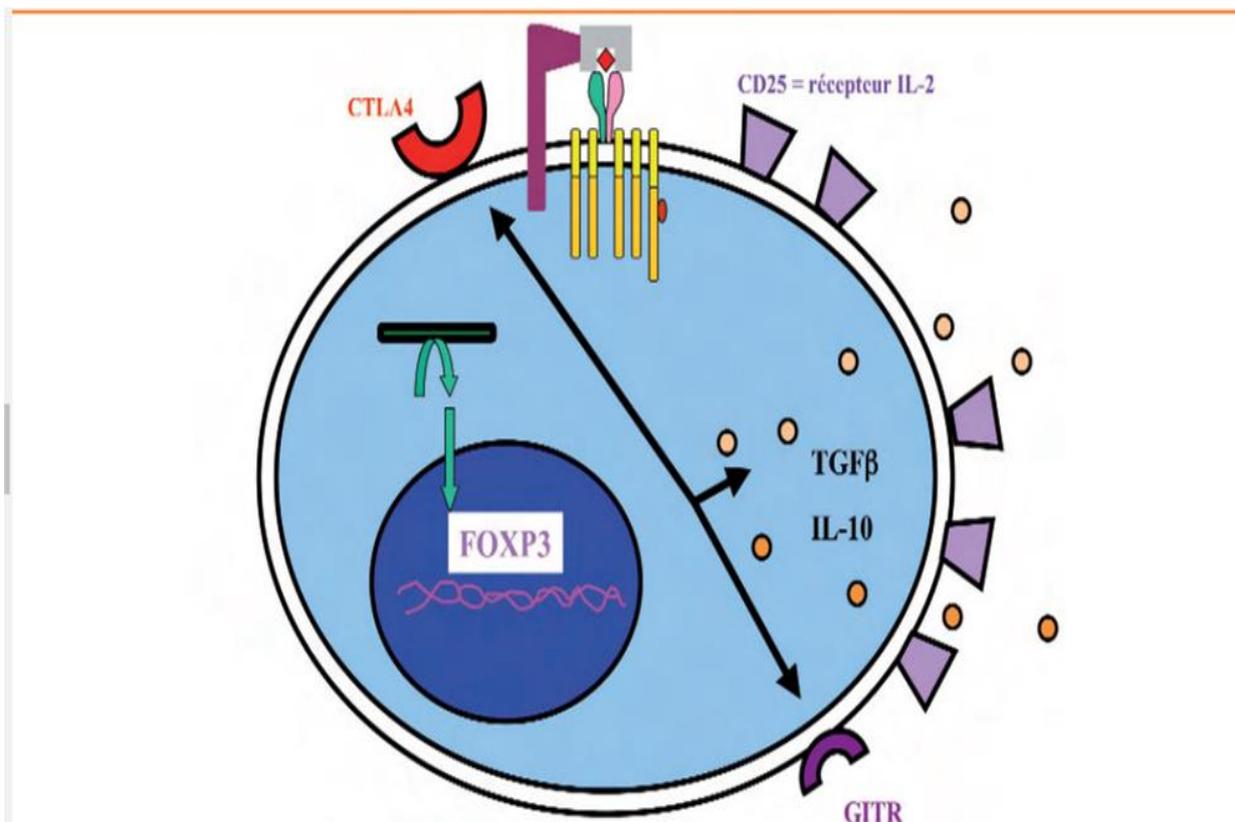


Figure 10 : Représentation schématique d'un lymphocyte T régulateur (19)

De plus les Treg peuvent exercer leur fonction immunosuppressive via de nombreux mécanismes comme la production d'IL-10 et de TGF-béata, l'expression de CD19 (ectonucléotidases qui va générer de l'adénosine) via la consommation d'IL-2. L'IL-2 est nécessaire pour la survie et la prolifération des LT, or, en présence de Treg, il n'y a pas assez d'IL-2 pour les autres LT. (19)

Pour résumer, les rôles principaux des Treg vont être de : prévenir les réactions auto-immunes, réguler les réactions allergiques, contrôler la balance entre une réaction inflammatoire contrôlée et une réaction inflammatoire excessive ainsi que prévenir les rejets de greffe.

2-4. Effets de la vitamine D sur le système immunitaire adaptatif

Les premières études scientifiques menées autour de la relation vitamine D/cellules immunitaires adaptatives humaines, ont démontré l'expression du VDR nucléaire à l'intérieur de ces cellules, ainsi que la présence du cytochrome CYP27B1 au niveau cytoplasmique permettant la formation de Vitamine D active.

L'expression du VDR par les LB et LT est très faible dans des conditions de repos. Lors de l'activation et de la prolifération, ces cellules augmentent l'expression du VDR, ce qui après interaction avec la vitamine D et formation d'un hétérodimère avec RXR, permet une régulation de plusieurs centaines de gènes sensibles à la vitamine D, qui influenceront la différenciation et la prolifération de ces cellules immunitaires.

Dans les cellules B, les effets antiprolifératifs du calcitriol tels que l'inhibition de la différenciation en plasmocyte, la prolifération, et la diminution de la production d'immunoglobuline ont été initialement considérées comme indirectement induits par les T helper.

Des études plus récentes ont confirmé d'autres effets directs du calcitriol sur l'homéostasie des cellules B, y compris l'inhibition de la mémoire ainsi que la promotion de l'apoptose des cellules B productrices d'immunoglobuline. (20)

L'autre type important de cellules immunitaires adaptatives, les cellules T, sont également considérées comme une cible des effets immunomodulateurs de différentes formes de vitamine D. Plusieurs mécanismes entrent alors en jeu (Figure 11) :

-Effets endocriniens directs sur les LT médiés par le calcitriol systémique environnant.

-Conversion intracrine directe de 25(OH)D en calcitriol via le cytochrome par les lymphocytes T ;

-Effets paracrines du calcitriol sur les LT après conversion de 25(OH)D en 1-25(OH)₂D par les monocytes ou cellules dendritiques environnantes ;

-Effets indirects sur la présentation d'antigène par les CPA affectées par le calcitriol aux LT.

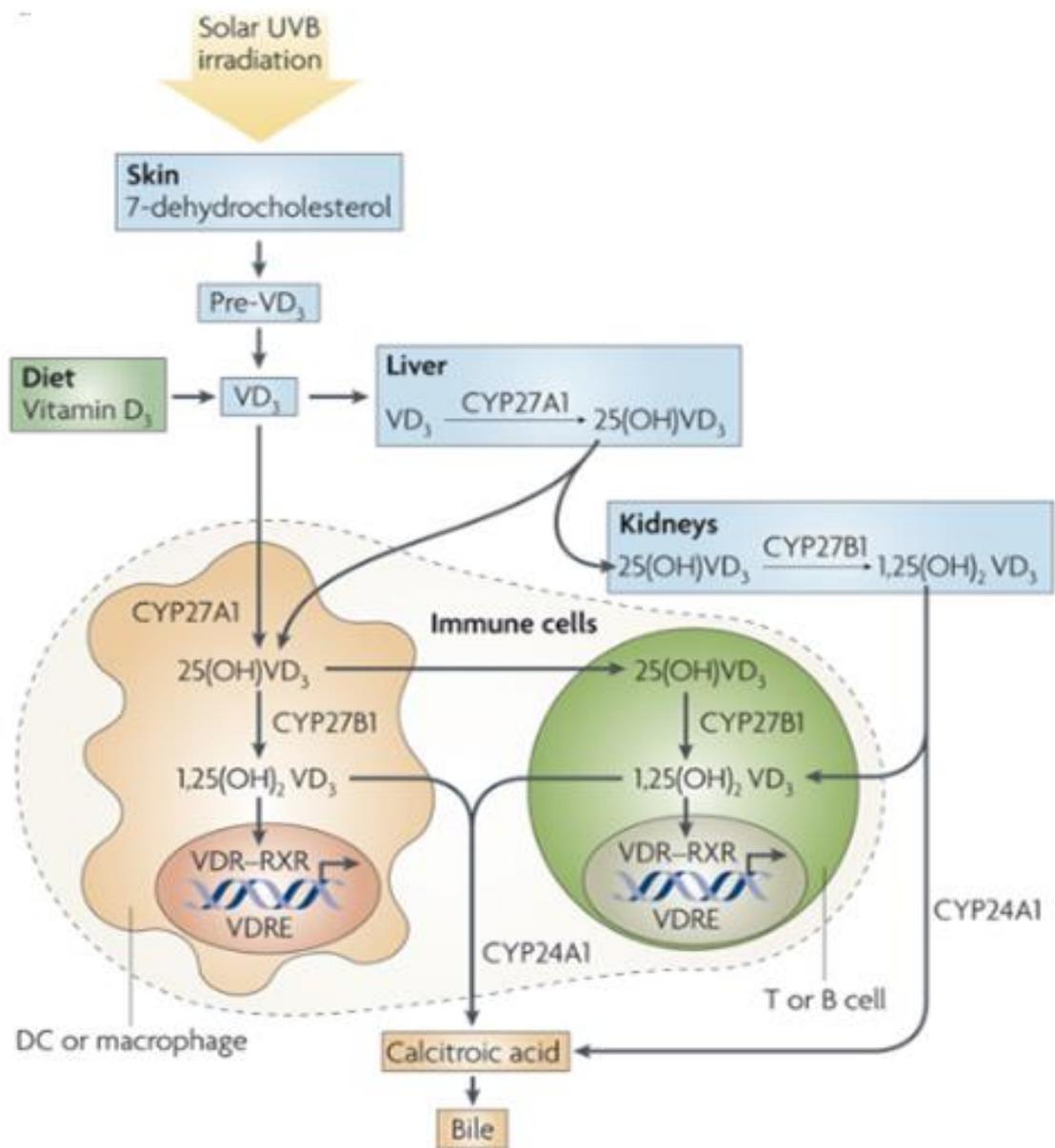


Figure 11 : Métabolisation de la vitamine D à l'intérieur des cellules immunitaires (21)

En règle générale, l'exposition à la vitamine D conduit à un passage d'une réponse immunitaire pro-inflammatoire à une réponse plus tolérante. Le calcitriol module la sécrétion cytokinique des cellules dendritiques, orientant la différenciation des Th0 vers des profils bien particuliers.

Le calcitriol inhibe la sécrétion d'IL-12 par les cellules dendritiques, empêchant ainsi indirectement la réponse Th1. Cette action s'exerce par l'interaction directe 1,25(OH)₂D-VDR, interférant avec la transcription du gène de l'IL-12. Simultanément à cette inhibition de l'IL-12, la 1,25(OH)₂D accroît la production d'IL-10 par les cellules dendritiques et va provoquer la diminution de la réponse Th1.

La 1,25(OH)₂D joue un rôle dans les interactions LT / DC en agissant sur les molécules de costimulation. Tout d'abord, il y aura diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires régulées par CD40L (IL-1 et TNF α). Ensuite l'expression de molécules CMH-II, CD40, CD80 et CD86 à la membrane des cellules dendritiques sera diminuée. Cela entraîne une diminution de la production d'IL-12 et d'IFN- γ (donc diminution de la réponse Th1) et une augmentation de celle d'IL-10 et de TGF β (augmentation de l'induction de Treg). La régulation négative de CD40, CD80 et CD86 dans les CPA va diminuer les interactions avec les LT.

Dans un modèle de colite murine, l'expression de Foxp3 et la production d'IL-10, facteurs majeurs dans l'induction de Treg, est augmentée sous l'influence de la 1,25(OH)₂D. Cette induction de DC tolérogènes et de Treg diminue le risque de rejet dans un modèle murin de transplantation d'organe. (22)

De même le calcitriol provoque la sécrétion par les cellules dendritiques de cytokines plus anti-inflammatoires (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) orientant la différenciation Th0 en Th2. Les cellules Th17 productrices d'IL-17 sont également affectées par la vitamine D. L'inhibition de l'activité Th17 semble jouer un rôle majeur dans le traitement de maladies auto-immunes telles que montrées chez les souris diabétiques non obèses. (23)

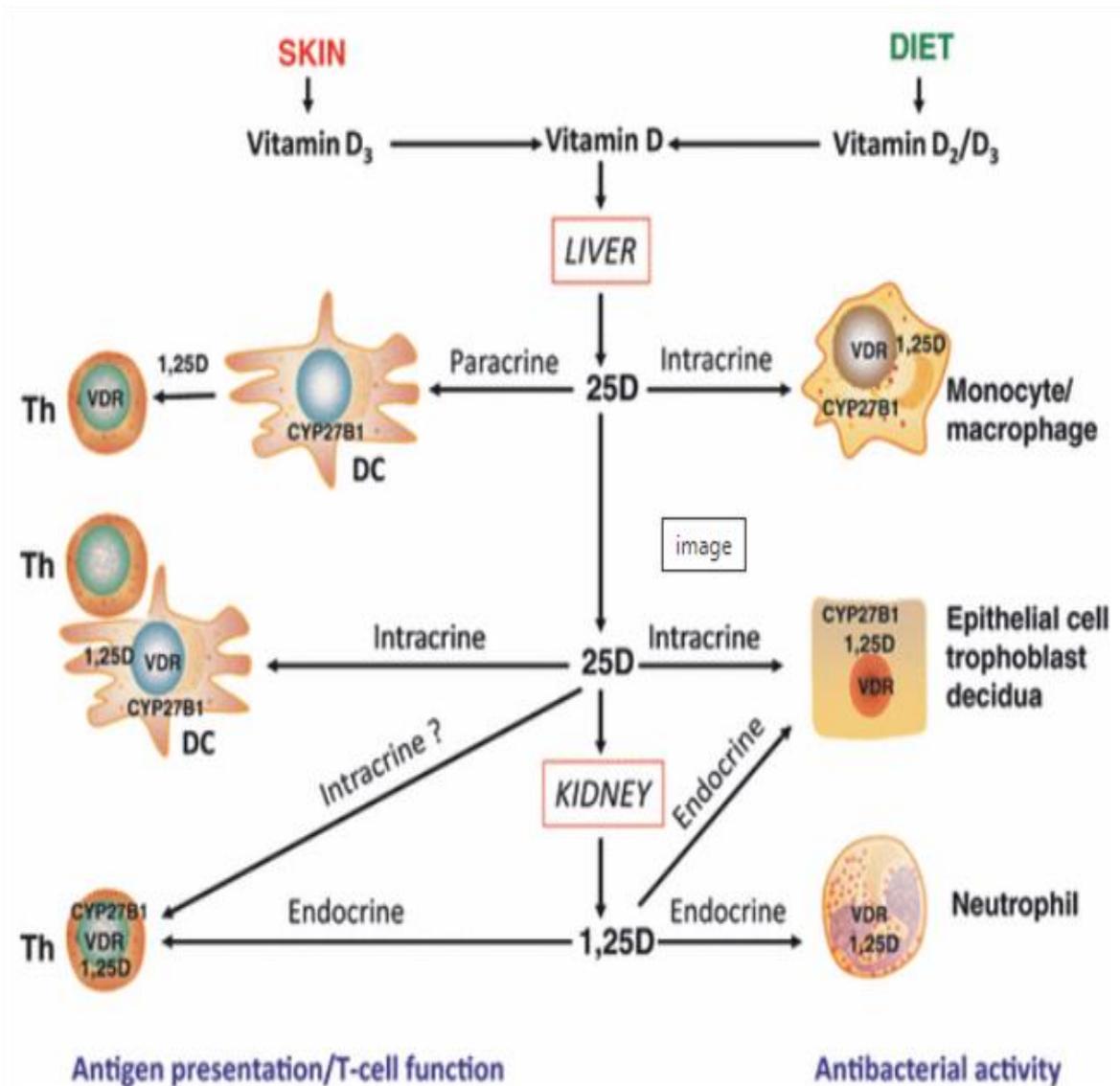


Figure 12 : Actions intracrine, endocrine, et paracrine de la vitamine D sur les cellules du système immunitaire (24)

Cholécalférol (vitamine D3) ou ergocalciférol (vitamine D2) sont métabolisés dans le foie pour former la 25(OH)D, principale forme circulante de vitamine D. Les cellules cibles telles que les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques expriment l'enzyme CYP27B1 activant la vitamine D et permet donc la liaison du calcitriol au VDR. Ces cellules peuvent alors utiliser la 25(OH)D pour les réponses intracrines par conversion localisée en 1-25(OH)2D. Chez les monocytes/macrophages, cela favorise la réponse antibactérienne à l'infection. (Figure 12)

Dans les DC, la synthèse intracrine de 1-25(OH)2D inhibe la maturation de DC, modulant ainsi la fonction des cellules T helper.

Partie III : PLACE DE LA VITAMINE D DANS LA PREVENTION DU RISQUE COVID

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a annoncé le 11 mars 2020 que l'épidémie de « maladie Coronavirus 2019 » (COVID-19), qui a initialement commencé en Asie, était devenue une pandémie.

Au 6 Août 2021, l'agent étiologique, le Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-COV-2), s'est propagé dans le monde entier, entraînant environ 201 millions de cas confirmés et environ 5,1 millions de décès à l'heure actuelle.

Dans cette partie, nous nous concentrerons sur la découverte du SARS-COV-2, ses caractéristiques virologiques et sa pathogenèse, ainsi qu'au potentiel rôle de la vitamine D dans la prévention du risque COVID.

1) Généralités autour de la COVID

1-1. Historique/origine

Le groupe des Coronavirus a été découvert dans les années 1960. Le groupe d'étude du Comité international sur la taxonomie des virus a utilisé le principe de la génomique comparative pour mieux évaluer et partitionner les protéines répliquatives afin d'identifier les facteurs qui différencient le Coronavirus à différents rangs de cluster.

Le Coronavirus est associé à des maladies d'intensités variées, les types les plus graves ayant entraîné des pandémies à grande échelle dans le passé sont le SARS (en 2002-2003) et le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) (en 2012).(26)

Le SARS a été reconnu pour la première fois dans la province du Guangdong, en Chine, en novembre 2002. Il a progressé dans 30 pays, infectant 79 000 personnes en 2003 avec un taux de décès évalué à 9,5%.

L'origine zoonotique du SARS a été découverte chez des chiens, des rats laveurs, des blaireaux, des furets et des humains travaillant sur le marché au bétail de Guangdong. Les Coronavirus pouvant infecter un large éventail de vertébrés, ces animaux marchands étaient donc des hôtes intermédiaires qui augmentaient la transmission du virus à l'homme.

Compte tenu de la classification taxonomique, le SARS-COV-2 (COVID-19) fait partie des nombreux autres virus de l'espèce « Coronavirus lié au SARS ». Cependant, le SARS-COV et le SARS-COV-2 varient en termes de spectre de maladie, de modes de transmission et également de méthodes de diagnostic.

En raison des similitudes de séquences avec les souches de Coronavirus de chauve-souris et de pangolin RaTG13, on pense actuellement que le SARS-COV-2 a lui aussi une origine zoonotique et a secondairement acquis une capacité de propagation interhumaine. Les premiers cas signalés étant apparu sur le marché de Wuhan en Chine.

Cependant l'origine exacte est encore le fruit d'une enquête menée par l'OMS.(27)

1-2. Structure

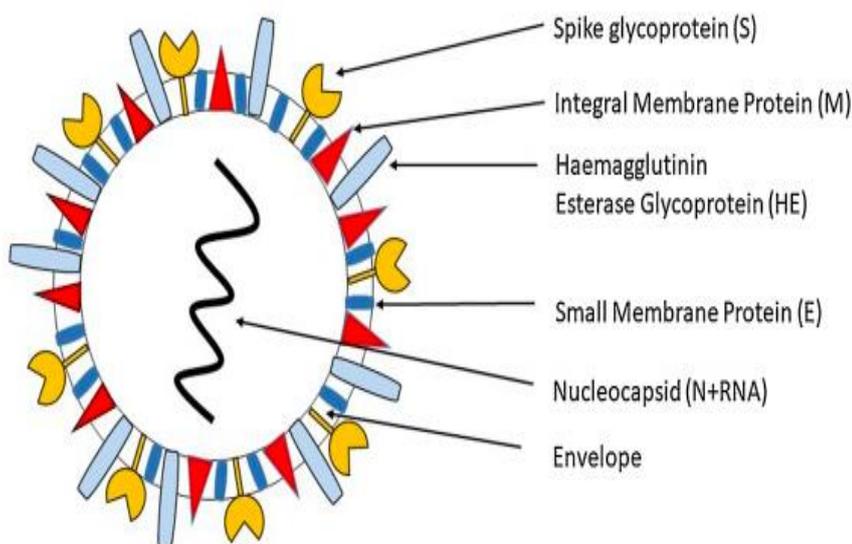


Figure 14 : représentation schématique du SARS-COV-2 (28)

Les Coronavirus sont des virus à ARN simple brin positifs enveloppés ayant les plus grands génomes d'ARN viraux connus d'une taille de 8,4 à 12 kDa. Les génomes viraux sont constitués de 5' et 3' terminaux.

Le terminal 5' constitue une partie majeure du génome et contient des cadres de lecture ouverts, qui code pour les protéines responsables de la réplication virale. Le terminal 3' contient les cinq protéines structurales, à savoir la protéine de pointe appelée spike (S), la protéine de membrane (M), la protéine de nucléocapside (N), la protéine d'enveloppe (E) et la protéine d'hémagglutinine-estérase (HE).

La protéine S permet une fixation et une fusion entre le virus et la membrane de la cellule hôte et également entre les cellules infectées et adjacentes non infectées. En effet le SARS-COV-2 se lie à l'ACE2 (l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2) par sa protéine S et permet au Virus d'entrer et d'infecter les cellules. Pour que le virus complète l'entrée dans la cellule après ce processus initial, la protéine S doit être amorcée par une enzyme appelée protéase TMPRSS2.

La protéine N forme des complexes d'ARN qui facilitent la transcription et l'assemblage du virus.

La protéine M est la protéine structurelle la plus abondante et définit également la forme de l'enveloppe virale.

La protéine E est la plus énigmatique et la plus petite des principales protéines structurales, elle est fortement exprimée dans la cellule infectée pendant le cycle de réplication virale.

La protéine HE est responsable de la liaison facilitée du virus au récepteur ACE2, ainsi que de la sélection spécifique de l'hôte.(26)

2) Réplication virale pathogénicité

Initialement, le SARS-COV-2 se fixe, au récepteur ACE2 qui est présent sur la majorité des cellules pulmonaires mais aussi sur les cellules épithéliales notamment

alvéolaires, les cellules endothéliales vasculaires et les macrophages, puis pénètre par endocytose.

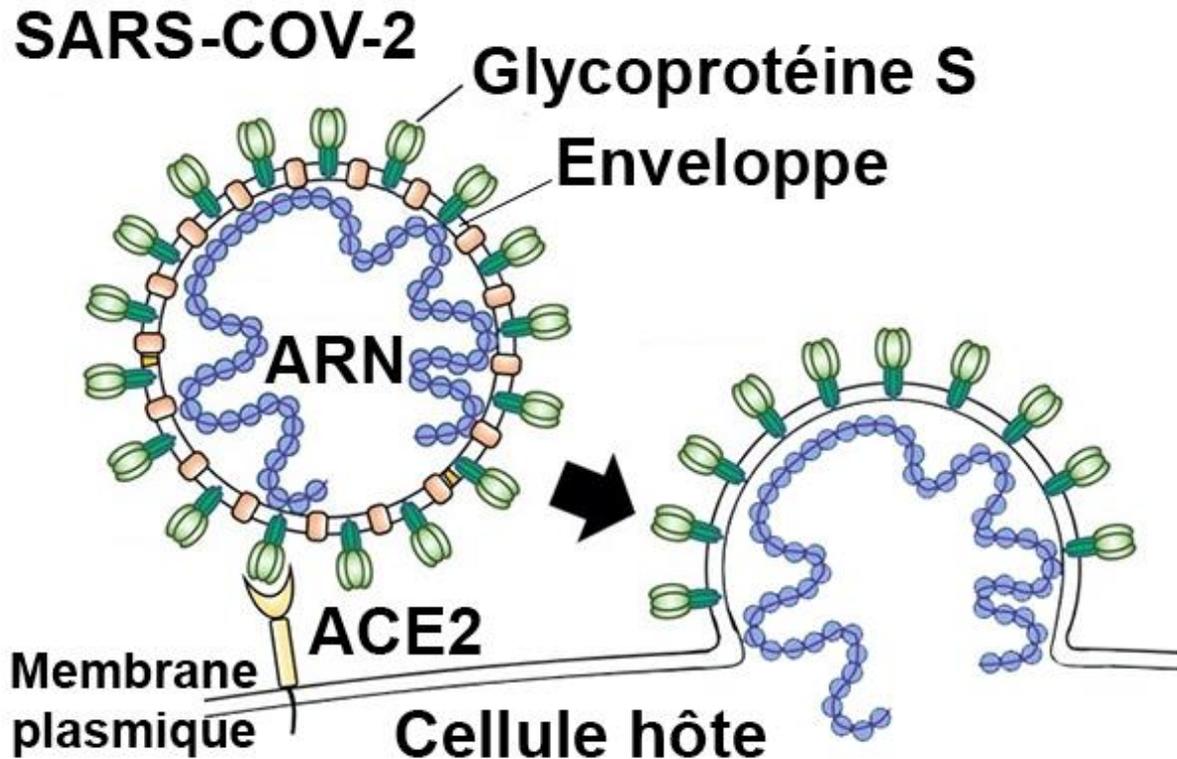


Figure 15 : Schéma illustrant l'entrée du virus dans une cellule hôte (27)

Le SARS-COV-2 réduit l'expression du récepteur ACE2, qui à son tour est associé à une lésion pulmonaire aigue.

L'ACE2 régule le système rénine angiotensine (RAS), ainsi sa régulation négative perturbera l'homéostasie du RAS et affectera finalement plusieurs paramètres comme la pression artérielle, l'équilibre électrolytique, augmentant l'inflammation et la perméabilité vasculaire dans les voies respiratoires.

Le Coronavirus se fixe au récepteur de la cellule hôte par le biais de la glycoprotéine de pointe (S), et une fois à l'intérieur de la cellule, cette protéine de pointe se divise en sous-unités S1 et S2.

S1 régule la spécificité virus-hôte et le tropisme cellulaire avec le domaine de liaison au récepteur (RBD), tandis que S2 aide à la fusion de la membrane cellulaire du virus à l'aide

de deux domaines en tandem, heptad répétitions 1 et 2 (HR1 & HR2).

Après la fusion, il libère le génome d'ARN viral dans le cytoplasme, initiant ainsi la réplication et la transcription du virus dans le cytoplasme de la cellule hôte.

Le génome à ARN positif agit comme un ARN messager et est traduit en 16 protéines non structurales matures.

Le cycle de réplication du virus, provoque une destruction considérable des cellules et des tissus infectés, déclenchant ainsi une réponse immunitaire locale avec recrutement de macrophages et de monocytes.

La pyroptose, un type de mort cellulaire programmée, entraîne une inflammation étendue et la sécrétion d'une molécule inflammatoire : IL-1 β .

Le macrophage alvéolaire détecte PAMP et les motifs moléculaires associés aux dommages (DAMP) présents sur la particule virale à l'aide de récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) et génère une inflammation locale et libère une poussée de cytokines et de chimiokines, notamment l'IL-6, l'IFN- γ , MCP1 et IP-10 dans la circulation des cas de COVID-19.

Leur sécrétion attire diverses cellules immunitaires au niveau de l'organe affecté, y compris les monocytes et les lymphocytes T, ce qui explique l'augmentation du rapport neutrophiles-lymphocytes observé dans 80% des cas de COVID-19.

Chez la majorité des patients COVID-19, ces cellules recrutées éradiquent l'infection conduisant au rétablissement du patient, mais dans certains cas graves, une réponse immunitaire déficiente se produit, ce qui active une tempête de cytokines provoquant une inflammation pulmonaire étendue.

Les patients COVID-19 sévères ont des niveaux élevés d'IL-2, IL-7, MCP1, G-CSF, IP-10, IL-10, MIP1 α et TNF. De plus, un pourcentage accru de monocytes inflammatoires CD14+CD16+ a également été observé dans le sang périphérique des patients atteints de COVID-19 sévères par rapport aux patients présentant une infection légère, déclenchant ainsi davantage la libération de cytokines.(27)

3) Caractéristiques cliniques

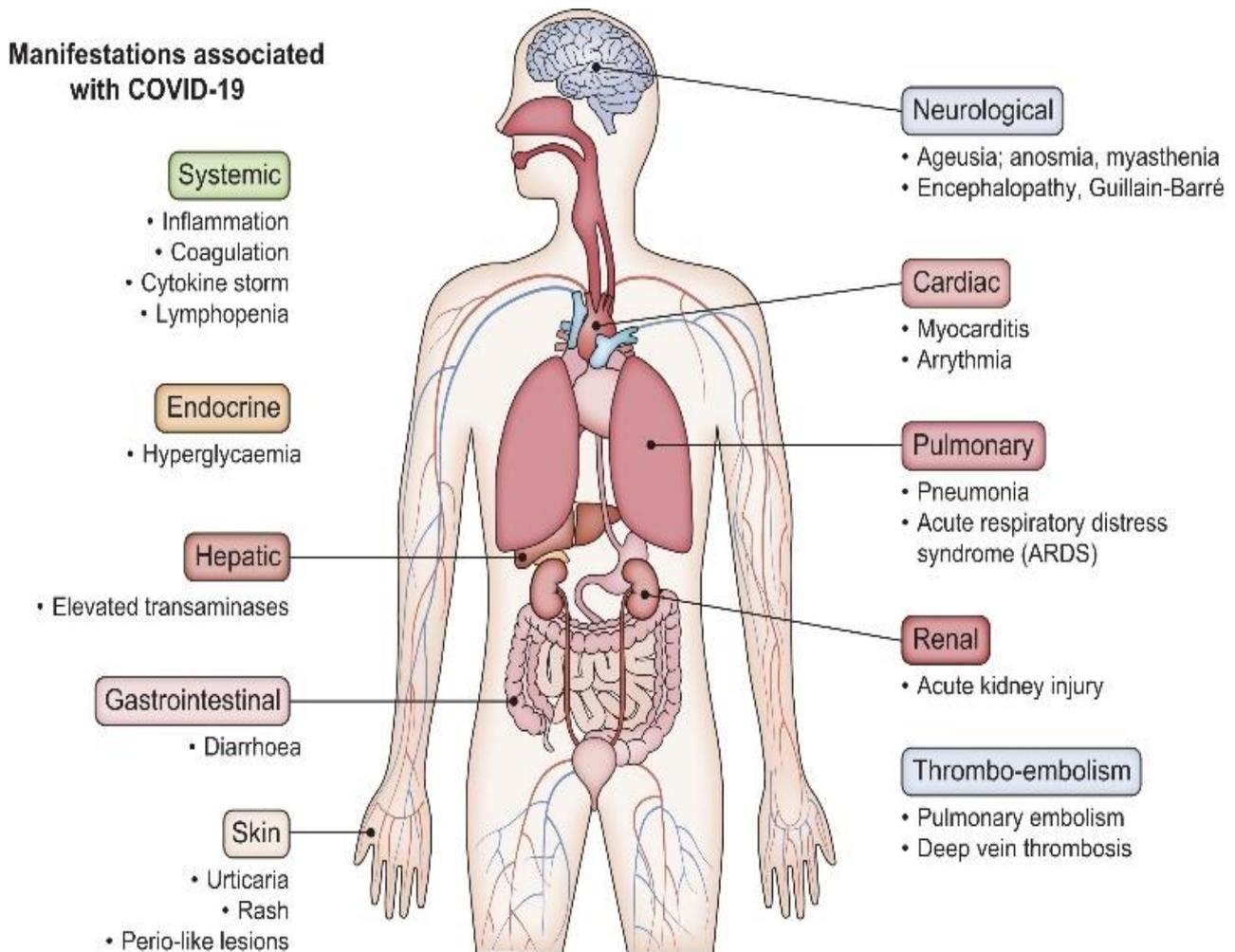


Figure 16 : Schéma représentant les diverses affections pouvant être causées par une infection au SARS-COV-2 (27)

Sur la base de nombreuses études publiées, l'âge médian est de 56 ans (entre 55 et 65 ans) et les hommes sont principalement affectés en raison des concentrations élevées d'ACE2 en eux.

L'apparition médiane de la maladie est de 8 jours (intervalle de 5 à 13 jours).

Les facteurs de prédisposition sont le tabagisme, l'hypertension et le diabète, les maladies cardiovasculaires et / ou maladies chroniques.

Selon l'analyse de l'Institut national de la santé en Italie, l'âge moyen de mortalité des

patients souffrant de COVID-19 est de 81 ans.

Le déclin de la fonction immunitaire a été lié au syndrome de tempête de cytokines (élévation des cytokines inflammatoires circulantes) et au syndrome d'hyper-inflammation. Ces syndromes sont déclenchés par des infections virales et sont également des prédicteurs de décès chez les patients atteints de COVID-19.

Les enfants sont moins touchés en raison de la présence d'un taux d'anticorps plus élevés, d'une exposition antérieure plus faible au virus et de niveaux relativement faibles de cytokines inflammatoires dans leur système immunitaire.

Les caractéristiques cliniques varient d'une maladie bénigne à une maladie grave ou mortelle. Les symptômes les plus courants du COVID-19 sont non spécifiques et s'expriment de manières différentes en fonction des malades, mais en général, comprennent le plus souvent : la fièvre, la toux et la myalgie. D'autres symptômes mineurs sont des maux de gorge, des maux de tête, des frissons, des nausées ou des vomissements, de la diarrhée, une agueusie, anosmie et une congestion conjonctivale.

Sur le plan physiopathologique, la COVID-19 présente des caractéristiques de réponse inflammatoire sévère en endommageant les voies respiratoires. Ainsi, la combinaison de la réponse antivirale et de l'hôte conduit à la gravité de la maladie. Chez les patients COVID-19, le SDRA (Syndrome de détresse respiratoire aigu) se développe en raison de difficultés respiratoires et de faibles niveaux d'oxygène dans le sang, ce qui conduit finalement à une insuffisance respiratoire, comme observé dans 70 % des cas graves de COVID-19. De plus, une poussée de libération de cytokines en réponse à une infection virale entraîne une tempête de cytokines et une septicémie entraînant 28 % de décès dans les cas critiques de COVID-19.

Une défaillance multi-viscérale est également observée chez certains patients en raison d'une inflammation incontrôlée causée par ces cytokines pro-inflammatoires.

COVID-19 et poumons :

Les caractéristiques de COVID-19 sont le verre dépoli bilatéral et périphérique et les opacités pulmonaires de consolidation. Les résultats anormaux de tomodensitométrie sont plus fréquents au fur et à mesure que le stade de la maladie augmente.

Le syndrome de libération de cytokines pourrait avoir un rôle majeur chez les patients atteints de COVID-19 sévère comme dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Chez les patients décédés de troubles respiratoires associés au COVID-19, le schéma histologique dans le poumon périphérique était une lésion alvéolaire diffuse avec infiltration périvasculaire de cellules T. Les poumons présentaient également des caractéristiques vasculaires distinctives, consistant en une lésion endothéliale grave, mais également une thrombose généralisée avec microangiopathie. Les micro-thrombus capillaires alvéolaires étaient fréquents, avec un niveau élevé de croissance de nouveaux vaisseaux.

COVID-19 et coagulopathies :

L'infection induite par le SARS-COV-2 peut être associée à une coagulopathie compatible avec les changements inflammatoires induits par l'infection, comme observé chez les patients atteints de coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD).

Chez les patients atteints de COVID-19, la coagulopathie initiale est associée à une élévation des produits de dégradation des dimères et de la fibrine.

La coagulopathie associée au COVID-19 doit être gérée comme pour tout patient gravement malade, en utilisant une prophylaxie thromboembolique et des mesures de soins de soutien standard pour les personnes atteintes de coagulopathie induite par une septicémie ou de CIVD. Les données actuelles ne soutiennent pas l'utilisation d'anticoagulants à forte dose.

Parmi toutes les nombreuses manifestations cliniques associées à l'infection au COVID-19, il y a eu des rapports de lésions cardiologiques avec lésion myocardique aiguë ; lésions neurologiques avec encéphalite et myalgie, des manifestations cutanées avec éruption cutanée et urticaire, et des insuffisances rénales aiguës.

COVID-19 et fonction hépatique :

Il faut noter qu'une élévation des enzymes hépatiques survient chez 5 à 50 % des patients. Le schéma de lésion hépatique est principalement hépatocellulaire plutôt que cholestatique avec une dégénérescence des hépatocytes, une nécrose focale, une cholestase des voies biliaires capillaires et une inflammation dans la zone porte.

La gravité des lésions hépatiques a été corrélée à la gravité du COVID-19 mais il est intéressant de noter que le SARS-COV-2 ne peut pas être détecté dans les échantillons de foie.

La présence de maladies hépatiques chroniques sous-jacentes accentue le risque de lésions hépatiques graves telles qu'une insuffisance hépatique aiguë ou chronique, chez les patients atteints de COVID-19.

Cependant, le SARS-COV-2 pourrait également avoir un effet cytotoxique direct, car son récepteur d'entrée ACE-2 est exprimé sur les cholangiocytes.

Enfin, l'hypoxie et le choc induits par les complications liées au COVID-19 peuvent également provoquer une ischémie hépatique.

COVID-19 et manifestations gastro-intestinales :

Cliniquement, environ 10 % des patients atteints de COVID-19 souffrent de symptômes gastro-intestinaux tels que nausées ou vomissements, diarrhée et anorexie, avec une incidence similaire chez les adultes et les enfants.

Les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux peuvent nécessiter des hospitalisations plus longues.

Le mécanisme peut être lié à l'expression abondante de l'ARNm de l'ACE2 et de la protéine réceptrice sur les entérocytes.

Des modifications histologiques, y compris une infiltration des plasmocytes et des lymphocytes dans la lamina propria des entérocytes, suggère une réponse à médiation immunitaire.

4) Transmission

La transmission interhumaine se produit par des voies courantes telles que la transmission directe, la transmission par contact et les transmissions aéroportées par aérosols et pendant les procédures médicales.

La toux, les éternuements, l'inhalation de gouttelettes, le contact avec les muqueuses buccales, nasales et oculaires sont les modes de propagation courants.

L'excrétion virale se produit à partir des voies respiratoires, de la salive, des fèces et de l'urine, ce qui entraîne d'autres sources de propagation du virus.

La charge virale est plus élevée et de plus longue durée chez les patients atteints de COVID-19 sévère.(29)

5) Intérêt de la vitamine D sur la COVID-19

Il existe de plus en plus de données indiquant que la supplémentation en vitamine D pourrait potentiellement être efficace dans le traitement et la prévention du COVID-19. Nous verrons le rôle de la carence en vitamine D dans différents résultats de COVID-19 axés sur les mécanismes d'action possibles.(29)

5-1. Preuve épidémiologique

La carence en vitamine D est considérée comme un problème de santé publique mondial croissant et l'impact d'une carence en vitamine D en lien avec des maladies virales respiratoires, a déjà été bien documenté.

En effet, plusieurs études ont mis en évidence l'association inverse entre les niveaux de vitamine D et la gravité et la mortalité des infections virales respiratoires chez les enfants et les adultes.

Ces résultats épidémiologiques ont donné lieu à plusieurs essais contrôlés randomisés visant à étudier la signification clinique de la vitamine D dans les troubles respiratoires. Ainsi il a été démontré que la supplémentation en vitamine D réduisait le risque d'infection aiguë des voies respiratoires et qu'elle pourrait potentiellement être considérée

comme une alternative en termes de prévention ou de traitement thérapeutique.

Il a également été suggéré qu'une carence en vitamine D pourrait entraîner une sensibilité accrue à certains virus respiratoires tels que le virus respiratoire syncytial (VRS) et l'infection grippale, en particulier au pic de ces infections virales lorsque le niveau de vitamine D semble être le plus bas en hiver.(30)

Des études à court terme concernant le statut en vitamine D chez les patients COVID-19 ont été publiées. Ainsi, les rapports indiquent un niveau inférieur de 25-hydroxyvitamine D chez les patients atteints du SARS-COV-2 avec une PCR positive par rapport aux patients avec une PCR négative. De plus, le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D était le plus bas dans les cas critiques, mais le plus élevé dans les cas bénins. (30)

Cette étude est décrite ci-dessous :

5-2. La relation entre les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D et la gravité de la maladie COVID-19 et sa mortalité

Cette étude a été menée à l'hôpital Masih Daneshvari à Téhéran, Iran du 1^{er} avril 2020 au 31 juin 2020.

Méthode :

Dans cette étude transversale, les patients atteints de COVID-19 ont été classés en 4 catégories : atteinte légère, modérée, sévère et critique en fonction du tableau clinique et radiologique propre à chaque participant.

La relation entre la concentration de 25(OH)D sérique et la gravité-mortalité de la maladie a été évaluée.

Sur une durée de 3 mois, 508 patients : 442 recrutés dans les services généraux et 66 recrutés dans l'unité de soins intensifs, ont participé à l'étude.

La moyenne d'âge des participants était de 56 ans, 52% étaient des hommes et 37% des participants possédaient au moins un critère de comorbidité. (diabète sucré, cardiopathie ischémique, hypertension, etc...)

Le pourcentage de patients présentant des symptômes légers, modérés, graves, critiques étaient respectivement de 13%, 42%, 36%, 9%. La mortalité durant cette étude fut de 10,8%.

La positivité des patients au virus a été établie par RT-PCR et 3 millilitres de sang ont été prélevés sur chaque patient pour évaluer la concentration sérique de 25(OH)D lors de l'admission dans l'un des quatre groupes de patients.

Résultats :

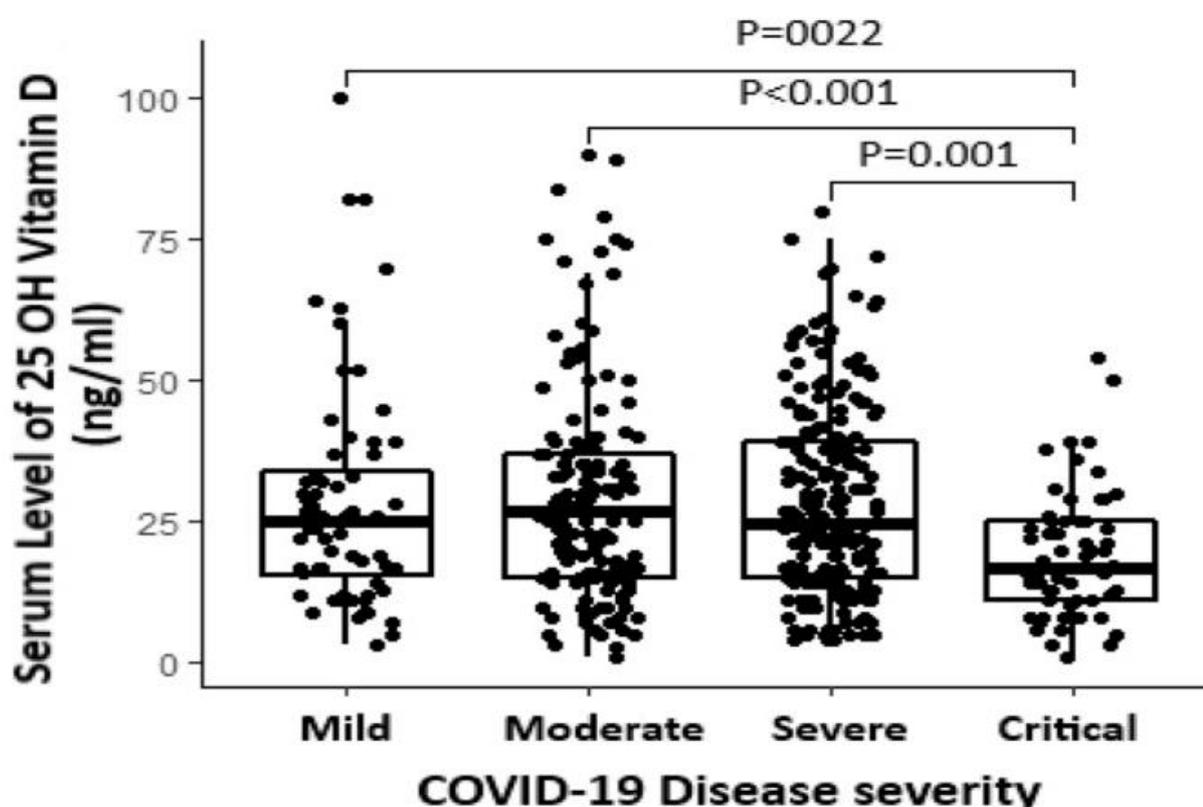


Figure 20 : comparatif du taux médian et interquartile du taux sérique de 25 hydroxyvitamine D dans différentes intensités de la maladie COVID-19. (31)

Le taux sérique de 25(OH)D a été mesuré par immunodosage chimiluminescent.

Entre les groupes de participants présentant des symptômes légers, modérés, sévères le niveau moyen de 25(OH)D est relativement identique et aucune différence significative n'est notable.

Cependant, nous pouvons aussi constater que le niveau moyen de 25(OH)D chez les patients présentant le statut de sévérité critique était significativement différents des trois premiers groupes de patients.

En effet, si les patients présentant des symptômes de légers à sévères possèdent un taux médian de 25(OH)D dans le sérum d'environ 25ng/ml, les patients présentant des symptômes critiques ont quant à eux un niveau médian de 25(OH)D égal environ à 16ng/ml.

Conclusion :

Bien que d'autres critères rentrent évidemment en compte dans l'appréciation de ces résultats il semblerait qu'un taux circulant de vitamine D plus élevé dans l'organisme permettrait de développer des symptômes moins marqués. De ce fait une carence en vitamine D dans une population serait en lien avec une croissance des cas présentant un pronostic défavorable et ainsi une mortalité plus importante dans cette population. (31)

5-3. Influence sur les facteurs de risques sous-jacent

On sait que plusieurs facteurs de risque de l'hôte, notamment le vieillissement, le sexe masculin, le diabète sucré, la maladie coronarienne, l'hypertension, la BPCO, la maladie rénale chronique et l'obésité, sont impliqués dans l'aggravation des symptômes de la maladie à COVID-19.

La carence en vitamine D pourrait être considérée comme l'une des raisons de bon nombre de ces complications sous-jacentes, y compris COVID-19. Plusieurs rapports soulignent qu'une déficience en vitamine D pourrait potentiellement entraîner une hypertension, un diabète, des cancers, des maladies cardiovasculaires, en particulier chez les personnes âgées.

La carence en vitamine D pourrait également jouer un rôle important chez les hommes plus âgés et dans la différence de sensibilité au SARS-COV-2 liée au sexe.

Mais une absorption moindre de vitamine D n'est pas la seule raison de la carence en vitamine D dans ces milieux cliniques. En effet, une activité extérieure réduite, une variation saisonnière, une utilisation à long terme de glucocorticoïdes, l'âge, un dysfonctionnement

thyroïdien, la grossesse et l'obésité peuvent aussi influencer les taux circulants de vitamine D.

En outre, des études rapportent une association entre les polymorphismes géniques liés à la vitamine D et le risque de ces maladies.(32)

Alors que la carence en vitamine D est généralement considérée comme un facteur de risque potentiel dans différents contextes cliniques, y compris les patients atteints de COVID-19, la carence en vitamine D chez ces patients peut, en partie, résulter des facteurs de risque sous-jacents en soi.

En effet, le rein étant l'organe responsable de l'anabolisme de la vitamine D, une perturbation du métabolisme de la vitamine D a été rapportée dans l'insuffisance rénale chronique. De même, bien qu'il existe des preuves que l'obésité pourrait entraîner une carence en vitamine D (moindre biodisponibilité, apport alimentaire réduit, hydroxylation altérée dans le tissu adipeux) il se pourrait que la carence en vitamine D elle-même puisse provoquer l'obésité ou empêcher la perte de poids.

La carence en vitamine D semble donc jouer un rôle potentiel dans différents contextes cliniques, y compris COVID19. Les maladies sous-jacentes chez les patients de COVID-19 pourraient augmenter certaines caractéristiques de la carence en vitamine D, telles que l'effet immunomodulateur, ce qui pourrait rendre ces patients plus sensibles aux effets de la carence en vitamine D que les autres patients.(33)

5-4. Ethnicité et preuves génétiques

La relation entre l'ethnicité et le COVID-19 a été identifiée comme une priorité urgente de recherche en santé publique. Il existe des rapports récents selon lesquels le taux de mortalité des patients noirs est plus élevé que le taux des patients blancs de COVID-19. En effet, en tenant compte de l'âge dans l'analyse, les hommes noirs sont 4,2 fois plus susceptibles de mourir d'un décès lié à COVID-19 et les femmes noires sont 4,3 fois plus susceptibles que les hommes et les femmes blancs.

Cette disparité ethnique est en partie liée au statut socioéconomique de ces populations, avec la pauvreté, l'incarcération de masse, l'accès limité aux soins, mais il ne

peut être considéré comme le seul facteur de risque de surmortalité. En effet, la carence en vitamine D pourrait contribuer aux disparités noir-blanc face à la COVID-19 étant donné le rôle mis en évidence de la vitamine D chez les patients atteints de COVID-19 et le fait que la peau soit la principale source de vitamine D.

Plusieurs études ont rapporté qu'une carence en vitamine D chez la population noire et les concentrations sériques annuelles de 25-OHD sont généralement plus faibles chez les noirs que chez les blancs.

Une forte corrélation entre la couleur de la peau et l'effet des niveaux de rayonnement UV soutient l'idée que la peau foncée pourrait être moins efficace en termes de métabolisme de la vitamine D. Alors que les Noirs et les Blancs pourraient avoir des capacités similaires pour absorber la vitamine D, la synthèse serait moins efficace chez les Noirs en raison de leur plus grande pigmentation de peau.(34)

Étant donné que la susceptibilité génétique peut également jouer un rôle dans différents résultats de COVID-19, on ne sait pas dans quelle mesure les facteurs génétiques influencent, bien que plusieurs modèles de prédisposition génétique et facteurs génétiques de l'hôte aient été suggérés.

Compte tenu de la forte prévalence du déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) chez les personnes d'origine africaine, asiatique et méditerranéenne, une association potentielle entre le déficit en G6PD et le COVID-19 a été suggérée. La carence en G6PD augmente la réplication virale et la susceptibilité aux infections virales. En effet, il a été découvert qu'un déficit en G6PD peut faciliter l'infection par le Coronavirus. Or, la vitamine D améliore l'expression du gène G6PD codant pour la glucose-6-phosphate déshydrogénase. La vitamine D pourrait alors améliorer les voies antioxydantes pour protéger les cellules du stress oxydatif. Cette action de la vitamine D contribue probablement à sa capacité à supprimer la production d'IL-6 par les particules stimulées.

En outre, les polymorphismes génétiques liés à la vitamine D pourraient également être responsables de la gravité variable de la maladie chez les patients COVID-19 étant donné que les mutations du VDR, du DBP, du CYP27B1 et du CYP24A1 peuvent provoquer de

profondes perturbations de l'efficacité de la vitamine D dans les infections virales.

En effet, Les polymorphismes du gène VDR régulent négativement l'activité du VDR et augmentent la susceptibilité aux infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez les enfants.⁷⁸⁻⁸¹ L'appartenance ethnique est probablement un facteur dans les différences observées du polymorphisme des gènes liés à la vitamine D. Ces facteurs génétiques chez les sujets affectés pourraient expliquer l'inégalité des personnes face au SARS-COV-2 et les diverses manifestations de la COVID-19.⁽³⁵⁾

6) Hypothèses concernant les mécanismes potentiels de la vitamine D face au SARS-COV 2.

Étant donnée l'interaction complexe entre la vitamine D et les infections virales, il est essentiel d'identifier les mécanismes par lesquels la vitamine D pourrait jouer un rôle chez les patients atteints de COVID-19.

Comme la COVID-19 évolue en différents stades de maladie, la supplémentation en vitamine D en tant qu'agent efficace, sûr, peu coûteux et facilement disponible pourrait présenter des avantages à chaque stade de COVID-19.

Cependant, cette pratique pourrait apporter ses propres inconvénients et des études supplémentaires sont donc nécessaires, non seulement pour clarifier mais aussi pour évaluer la signification clinique de la supplémentation en vitamine D à chaque étape de COVID-19.

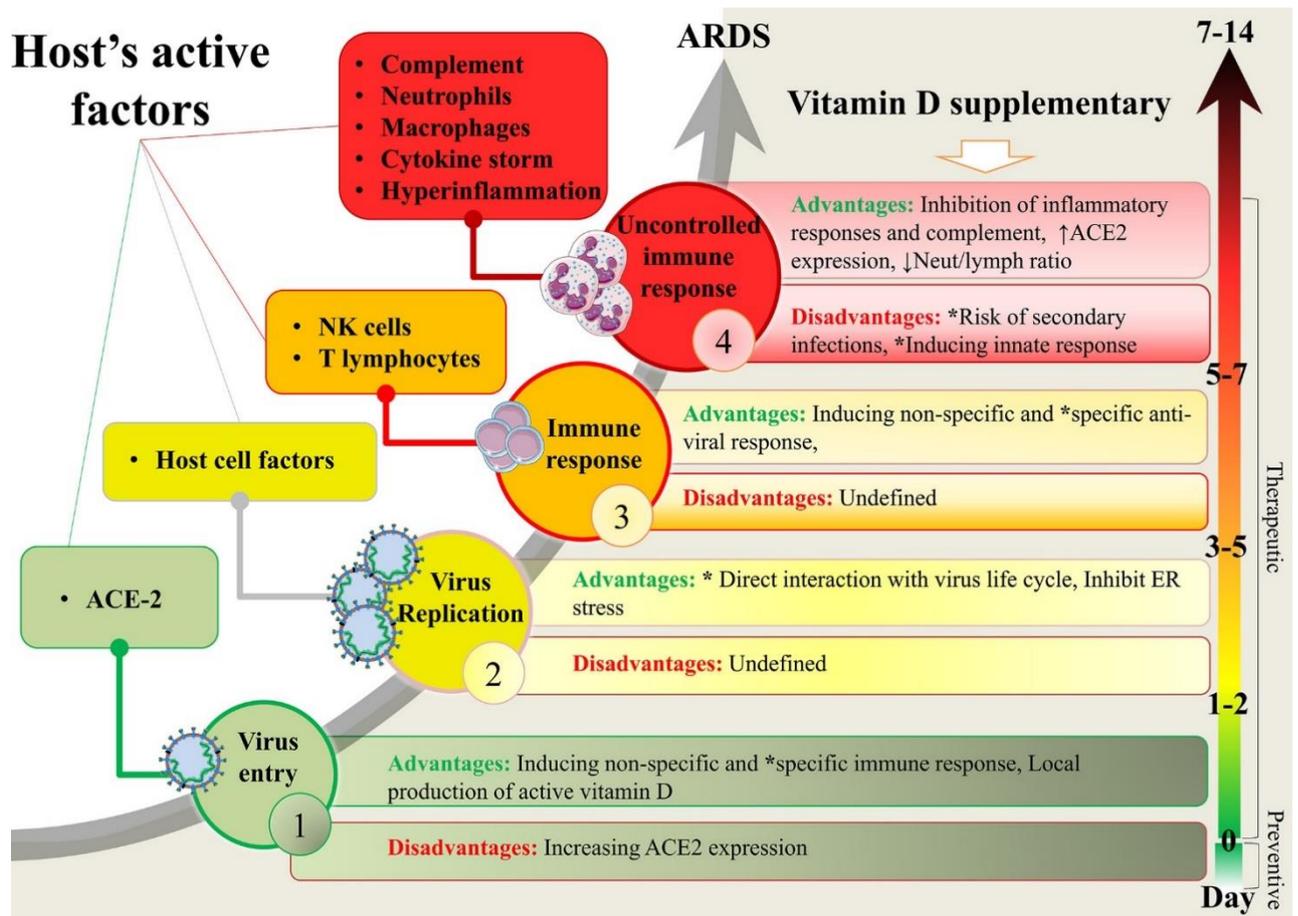


Figure 17 : Potentiels avantages et inconvénients de la vitamine D dans la COVID-19 (36)

Les avantages et les inconvénients potentiels de la supplémentation en vitamine D dans la COVID-19 peuvent être étudié lors de chaque étape de l'infection au SARS-COV 2.

6-1. Avant l'exposition au virus et l'entrée du virus

Avantages : Induire une réponse immune non spécifique, production locale de vitamine D active.

Inconvénients : Augmenter l'expression de l'ACE2.

La vitamine D induit des réponses non spécifiques qui pourraient agir comme inhibiteur général de l'infection virale. Une production locale optimale de vitamine D active pourrait renforcer les voies respiratoires contre l'infection par le SARS-COV-2. En effet, La vitamine D est connue pour exercer des actions antibactériennes et antivirales directes grâce à la cathélicidine, un peptide antimicrobien qui favorise l'induction d'espèces réactives

de l'oxygène et l'inhibition de la synthèse des phospholipides.

Les reins sont considérés comme le site principal de production de la forme active de la vitamine D, via l'action du cytochrome P450 (CYP27B1), mais d'autres cellules, y compris les cellules épithéliales respiratoires et certaines cellules immunitaires expriment également le CYP27B1. L'expression à un niveau élevé de l'activation du CYP27B1 dans les cellules épithéliales pulmonaires primaires peut augmenter l'expression des gènes régulés par la vitamine D, en particulier ceux ayant des fonctions immunomodulatrices importantes. Ce processus semble avoir un impact bénéfique sur la fonction pulmonaire en particulier lors d'infections aiguës des voies respiratoires inférieures en réduisant l'inflammation.

Cependant, La vitamine D augmente l'expression de l'ACE2, ce qui peut potentiellement perturber l'impact du SARS-COV-2. Étant donné que la vitamine D et l'ACE2 agissent comme des régulateurs négatifs du système rénine-angiotensine, il n'est pas clair dans quelle mesure ce phénomène peut bénéficier au SARS-COV-2, car une expression améliorée de l'ACE2 pourrait également augmenter le risque de développer la forme sévère de COVID-19 en augmentant les chances de liaison du virus aux cellules hôtes. On peut donc penser que l'ACE2 pourrait avoir une double activité qui pourrait remettre en cause l'efficacité des médicaments antiviraux ciblant l'ACE2 chez ces patients.

Considérant l'infection par le SARS-COV-2 en plusieurs étapes, il sera important de déterminer le moment et le dosage optimaux de vitamine D pour les approches thérapeutiques.(37)

6-2. Réplication du virus

Avantages : Interaction directe avec le cycle de vie du virus : inhibition du stress du RE.

Une fois l'infection initiée, la vitamine D pourrait potentiellement moduler l'infection via une interaction avec des facteurs cellulaires et viraux. En effet elle pourrait réguler certains éléments clés des cellules infectées, tels que le stress du RE qui peuvent inhiber l'infection virale. En effet, les Coronavirus du SARS peuvent réguler la réponse au stress cellulaire et l'apoptose, comme le montre la délétion du gène E (protéine d'enveloppe codante) du SARS-COV pouvant augmenter l'expression des gènes de l'hôte impliqués

dans la réponse au stress et l'immunorégulation. Or, la vitamine D et ses métabolites pourraient inhiber le stress du réticulum endoplasmique. L'inhibition du stress du RE et du stress oxydatif par la vitamine D a déjà été rapportée dans les cellules endothéliales et il a été démontré qu'elle pouvait supprimer l'adhésion et la migration des macrophages par régulation négative du stress du RE dans le diabète de type 2.

Cela pourrait également être le cas chez les patients atteints de la COVID-19. (38)

6-3. Réponse immunitaire contre l'infection virale

Avantages : Induire une réponse anti virale non spécifique et spécifique.

Les réponses immunitaires de l'hôte agissent contre l'infection pour contrôler le virus et cette étape pourrait déterminer le devenir de l'infection, d'une maladie bénigne à grave.

Étant donné que la vitamine D a un impact sur les réponses immunitaires innées et adaptatives, la supplémentation en vitamine D semble améliorer l'efficacité de la réponse immunitaire dans la bataille entre l'hôte et le virus.

De plus, étant donné que l'autophagie et l'apoptose ont un impact sur la résistance accrue de l'hôte contre les agressions microbiennes, l'induction de l'autophagie et de l'apoptose peut être un autre mécanisme par lequel la vitamine D peut exercer ses effets potentiels. (39)

6-4. Réponse immunitaire non contrôlée

Avantages : Inhibition des réponses inflammatoires, augmentation de l'expression de l'ACE2 et diminution du rapport neutrophiles/lymphocytes, inhibition du complément.

Inconvénients : Risque d'infections secondaires, induisant une réponse innée.

Le syndrome des maladies respiratoires aiguës et les troubles liés à l'inflammation sont considérés comme la principale cause de la morbidité et de la mortalité liées à la COVID-19.

Les cellules immunitaires dérégulées comme les neutrophiles, les monocytes/macrophages, les mastocytes, les lymphocytes et la tempête de cytokines (IL-6, IL -2, IL-7, G-CSF, IP-10, MCP-1, MIP-1A et TNF α), jouent un rôle clé dans la pathogenèse de la maladie.

Compte tenu de ses effets bénéfiques potentiels, la vitamine D semble minimiser les réponses pro-inflammatoires chez ces patients par différents mécanismes, notamment la suppression sélective des cytokines inflammatoires, la réduction de l'infiltration des leucocytes dans les sites inflammatoires, l'interaction avec les cellules immunitaires telles que les neutrophiles, les monocytes/macrophages, et les mastocytes.

La vitamine D pourrait également augmenter la mémoire et les cellules T régulatrices, diminuer le rapport neutrophiles/lymphocytes et influencer l'état fonctionnel des lymphocytes T.

Il a été découvert que l'activation du complément C3 pourrait exacerber la maladie dans le syndrome de maladie respiratoire aiguë (SARS) associé au SARS-COV. En effet, les souris déficientes en C3 infectées par le SARS-COV présentaient moins de dysfonctionnements respiratoires malgré des charges virales équivalentes dans les poumons, ce qui était associé à une diminution de l'infiltration pulmonaire des neutrophiles et des monocytes inflammatoires et à des niveaux plus faibles de cytokines et de chimiokines dans les poumons et les sérums.

Ces résultats suggèrent que l'inhibition de C3 peut également atténuer les complications pulmonaires inflammatoires de l'infection par le SARS-COV-2. (40)

6-5. Rôle du récepteur de la vitamine D des cellules T dans la COVID-19 sévère

De nouvelles études soulignent l'implication directe du gène de la vitamine D altérée dans les cellules TCD4 chez plusieurs patients atteints d'une forme sévère de la COVID-19. Mécaniquement, il est montré que la vitamine D modifie le paysage épigénétique des cellules TCD4.

Les scientifiques qui mènent ces travaux fournissent de nouvelles données montrant

qu'une forme sévère de la COVID-19 chez certains individus peut résulter d'un échec à résoudre une réponse immunitaire exubérante de type Th1, et impliquer spécifiquement la signalisation du VDR dans ce processus.

Dans le cadre d'un faible taux de vitamine D circulant, les auteurs montrent que les cellules TCD4 humaines ont une expression accrue des gènes de type 1 et de type 17, avec des niveaux réduits d'IL-6 et d'IL-10 (anti-inflammatoires). La vitamine D augmente l'expression des gènes STAT3, BACH2 et JUN pour augmenter l'IL-6 (renforçant l'activation de STAT3) et l'IL-10, qui sont essentielles pour convertir les cellules Th1 pro-inflammatoires en cellules essentielles à la résolution d'une l'inflammation incontrôlée dans le cadre de forme de COVID-19 sévère. (41)

7) Analyse de 2 études scientifiques menées autour de la relation COVID-19 - Vitamine D

7-1. Analyse de l'impact d'une dose élevée unique de vitamine D sur la durée du séjour à l'hôpital chez les patients atteints de COVID-19 modérée à sévère

Méthode :

Il s'agit d'une étude multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo. Les patients ont été recrutés à l'hôpital clinique de l'École de médecine de l'Université de Sao Paulo et à l'hôpital de campagne d'Ibirapuera, tous deux situés à Sao Paulo, au Brésil. (40)

Afin de fournir une caractérisation démographique complète, des données autodéclarées sur la race ou l'origine ethnique ont également été recueillies en fonction des catégories fixes suivantes : Blancs, Noirs, Asiatiques et Pardo (ce dernier fait référence aux personnes d'ethnies mixtes).

Pour pouvoir participer à l'étude les patients devaient avoir 18 ans ou plus, une confirmation par PCR d'une contamination à la COVID-19, une fréquence respiratoire

supérieure à 24/min, une saturation en oxygène inférieure à 93 % en respirant l'air ambiant ou bien encore des facteurs de risque de complications (comorbidités).

240 patients éligibles ont été assignés aléatoirement et en nombre égal, dans le groupe vitamine D ou dans le groupe placebo.

Au moment de leur hospitalisation, le groupe vitamine D a reçu une dose orale unique de 200 000 UI de vitamine D dissous dans une solution d'huile d'arachide de 10 mL. Cette dose sélectionnée se situe dans la plage recommandée pour traiter efficacement les patients présentant un déficit en 25-hydroxyvitamine D. Les patients du groupe placebo ont reçu 10 mL d'une solution d'huile d'arachide. Les solutions étaient identiques en couleur, goût, odeur, consistance et récipient.

Aussi bien patients que personnel médical sont restés aveugles durant la totalité de l'étude. Le critère de jugement principal était la durée du séjour à l'hôpital.

Les critères de jugement secondaires prédéfinis étaient la mortalité, définie comme le nombre de patients décédés pendant l'hospitalisation ; le nombre de patients admis à l'unité de soins intensifs ; le nombre de patients ayant besoin d'une ventilation mécanique et la durée de la ventilation mécanique ainsi qu'un ensemble de valeurs biologiques.

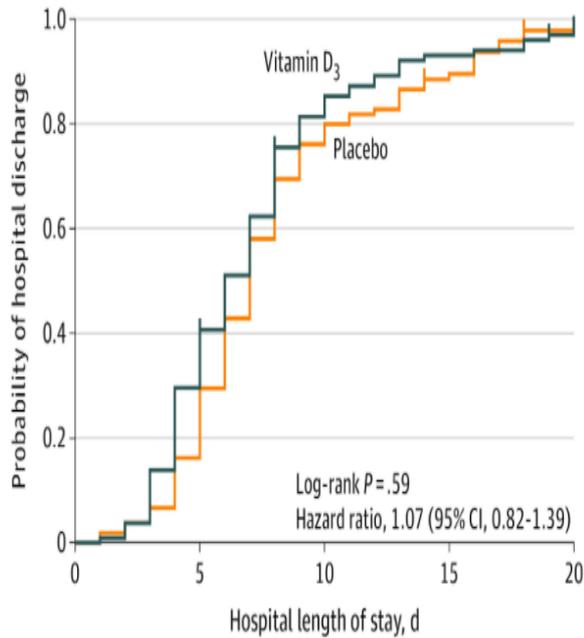
Résultats :

La durée médiane d'hospitalisation n'était pas significativement différente entre le groupe vitamine D (7,0 [4,0-10,0] jours) et le groupe placebo (7,0 [5,0-13,0] jours).

Il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes sur :

- la mortalité à l'hôpital (7,6 % vs 5,1%),
- Le nombre d'admission à l'unité de soins intensifs (16,0 % vs 21,2 %),
- Le besoin de ventilation mécanique (7,6 % vs 14,4 %),
- La durée moyenne de la ventilation mécanique (15,0 vs 12,8 jours)

All patients



B Patients with 25-hydroxyvitamin D deficiency

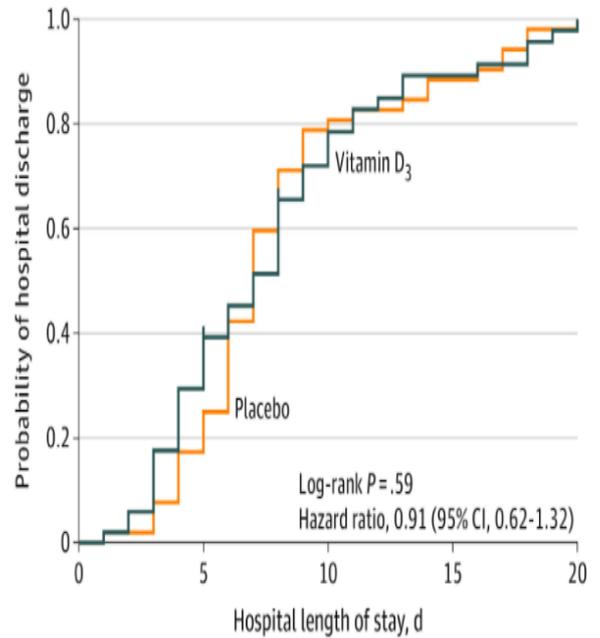


Figure 18 : Durée d'hospitalisation dans une étude de l'effet d'une dose de vitamine D de 200 000UI sur des patients atteints de maladie à Coronavirus 2019 modérée à sévère. (40)

Conclusion :

Dans cet essai clinique randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, une seule dose élevée de vitamine D n'a pas réduit de manière significative la durée du séjour à l'hôpital ni même amélioré d'autres critères de jugement cliniquement pertinents chez les patients hospitalisés atteints de forme de COVID-19 modéré à sévère.(42)

7-2 Effets d'une supplémentation de 5 000 UI contre 1 000 UI en vitamine D3 sur la récupération des symptômes chez les patients atteints de COVID-19 léger à modéré : un essai clinique randomisé

Méthode :

Il s'agit d'un essai clinique ouvert et randomisé qui vise à déterminer les effets bénéfiques d'une supplémentation en vitamine D3 quotidienne de 5 000 UI sur 2 semaines par rapport au traitement standard (1 000 UI), sur le temps de récupération des symptômes

chez les patients présentant des symptômes COVID-19 léger à modéré avec un statut sous-optimal en vitamine D, traité dans des hôpitaux de soins tertiaires à Riyad, en Arabie saoudite. (41)

Bien que l'étude n'ait pas eu de placebo, l'utilisation de 1000 UI est standard et a servi de contrôle car il serait jugé contraire à l'éthique de ne pas fournir de suppléments de vitamine D si les participants étaient connus pour avoir un statut en vitamine D sous-optimal.

Les participants à l'étude devaient avoir un diagnostic positif au SARS-COV-2 confirmé par RT-PCR (pas plus de 3 jours avant l'inclusion) et devaient présenter des symptômes légers à modérés. Selon la définition du protocole du ministère saoudien de la Santé pour les cas de COVID-19 confirmés par RT-PCR, une catégorie légère à modérée signifiait que le patient n'avait pas besoin d'O₂ lors de sa présentation, n'avait aucun signe de pneumonie mais présentait des symptômes cliniques (comme la fièvre), dont la prise en charge était des traitements symptomatiques.

Les patients ont été répartis (1 :1) pour recevoir soit un traitement standard à la vitamine D (1 000 UI (contrôle)) soit 5 000 UI de vitamine D3 pendant 14 jours.

Les patients du groupe 5000 UI ont reçu Ultra-D® 5000 UI contenant 125 µg de cholécalciférol tandis que les patients du groupe 1000 UI ont reçu Vita-D® 1000 UI contenant 25 µg de cholécalciférol. Les deux suppléments ont été pris par voie orale quotidiennement pendant 2 semaines. Les suppléments fournis étaient de couleur différente à la fois dans l'emballage et dans le comprimé, avec les étiquettes d'unité à la fois dans le comprimé et dans la plaquette, rendant impossible la mise en aveugle de l'essai. Pour surveiller l'observance, les participants ont reçu des plaquettes contenant 7 comprimés lors de la visite de référence et ont été invités à revenir après une semaine avec tous les comprimés inutilisés pour une nouvelle recharge et pour surveiller les symptômes. Il a été conseillé à tous les participants de continuer la supplémentation jusqu'au jour 14. L'anthropométrie et le prélèvement sanguin ont été effectués au départ (jour 0) et au jour 7 ou le jour de la sortie. Le suivi des principaux critères de jugement (symptômes existants) notés au départ (jour 0) a été suivi au jour 7 ou au jour de la sortie et 30 jours après la sortie et/ou la dernière dose de vitamine par un appel téléphonique. Le critère de jugement principal était le nombre de jours pour résoudre les symptômes. Les résultats secondaires

incluent des changements dans le profil métabolique.

Les analyses de laboratoire comprenaient une formule sanguine complète, la fonction hépatique, la fonction rénale, les marqueurs inflammatoires et le profil glycémique et lipidique.

Un total de 69 patients COVID-19 ont participé à l'étude. Le groupe 5000 UI était significativement plus jeune que le groupe 1000 UI et le groupe 1000 UI avait un IMC significativement plus élevé que le groupe 5000. Le reste des données anthropométriques et des signes vitaux de base n'étaient pas significativement différents les uns des autres. En ce qui concerne les antécédents médicaux et les symptômes, aucune différence significative n'a été observée dans les deux groupes.

Résultats :

Une analyse de survie Kaplan-Meier non ajustée a été utilisée pour déterminer les différences de temps de récupération et a révélé que le nombre de jours pour résoudre la toux était significativement plus court dans le groupe 5000 UI que dans le groupe 1000 UI.

La même période plus courte a été observée pour l'agueusie, encore une fois en faveur du groupe 5000 UI. Aucun des autres temps de récupération des symptômes n'était significativement différent dans les deux groupes.

Après ajustement pour l'âge, le sexe, l'IMC de base et les D-dimères, la signification pour la toux et l'agueusie a persisté.

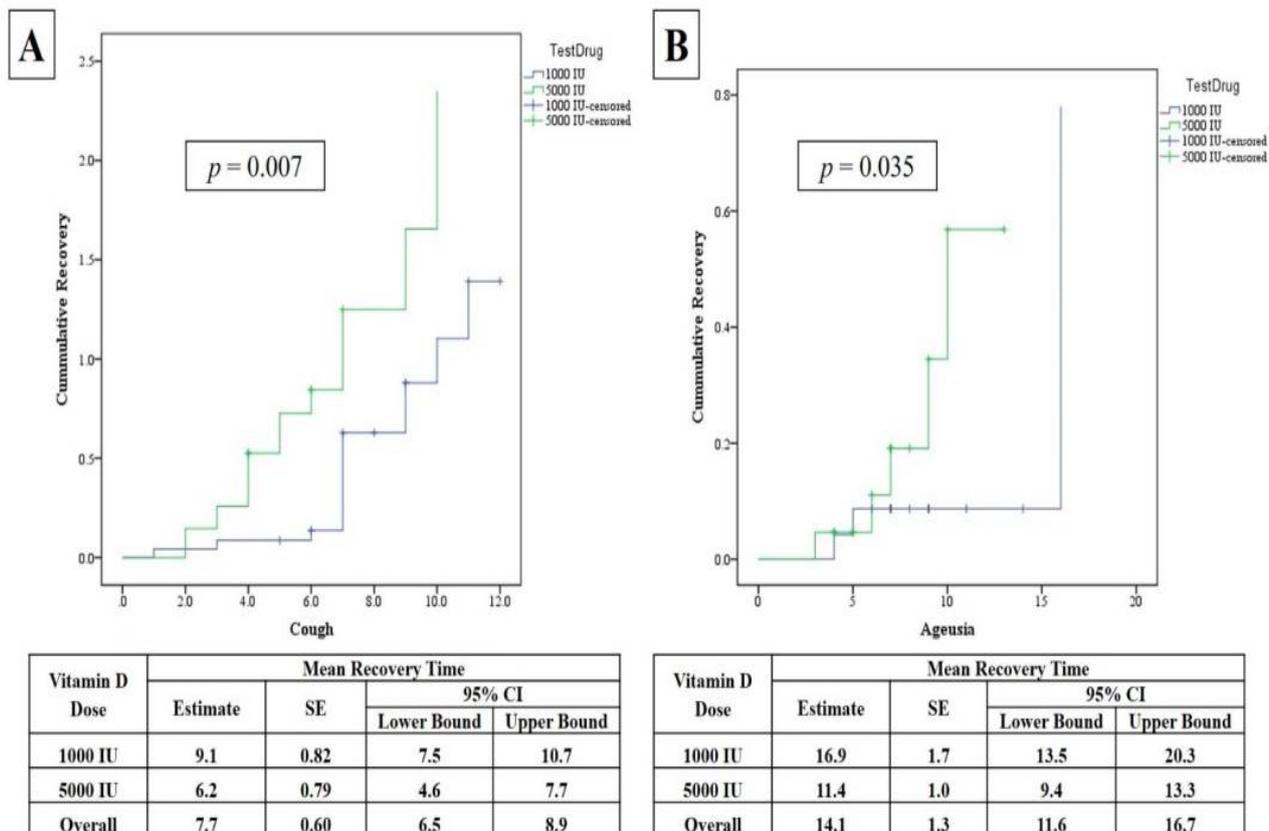


Figure 19 : Graphique de Kaplan-Meier non ajusté montrant les temps de récupération pour la toux (A) et l'ageusie (B) en fonction de la dose de vitamine D. (41)

Concernant les valeurs biologiques, les comparaisons entre les groupes n'ont révélé aucune différence cliniquement significative à l'exception des D-dimères, qui étaient notablement plus élevés dans le groupe 1000.

De plus les niveaux de 25(OH)D n'ont augmenté de manière significative que dans le groupe 5000 UI.

Conclusion :

L'objectif du présent essai clinique était de déterminer si une supplémentation à court terme de 5 000 UI de vitamine D3 pouvait réduire les temps de récupération des symptômes du COVID-19 chez la plupart des patients hospitalisés présentant des symptômes légers à modérés.

À partir de cet essai, il a été observé que 5 000 UI de vitamine D3 par voie orale prises quotidiennement pendant 2 semaines peuvent réduire considérablement et significativement les jours de récupération de la toux et de l'agueusie, par rapport à ceux qui ont pris la dose standard pour la gestion de la carence en vitamine D. (43)

Partie IV : ETUDE DE L'EVOLUTION DE SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D AVANT ET PENDANT LA PANDEMIE DE LA COVID-19

1) Qu'en est-il en pratique officinale ?

Lors de cette pandémie mondiale à la COVID-19, au fil des mois, nous avons ressenti une croissance de la demande en vitamine D en pharmacie d'officine, que ce soit les spécialités délivrables sous prescription ou encore celles disponibles en automédication.

Dans le but de vérifier notre ressenti, j'ai demandé les chiffres nationaux au groupement GIPHAR auquel appartient la pharmacie dans laquelle je suis en poste.

Pour ce faire j'ai établi une liste des « best-seller » des spécialités de vitamine D, à savoir :

-Cholécalciférol® 100 000 UI

-Zymad® 200 000 UI

-Zymad® 80 000 UI

-Zymad® 50 000 UI

-Zymad® 10 000 UI en gouttes

-D3-Biane® comprimé (disponible en automédication)

-Ergy-D3® en gouttes (disponible en automédication)

Ensuite j'ai défini deux périodes, de durée identique pour visualiser le nombre de ventes pendant la période « pré-COVID-19 » et « COVID-19 » c'est-à-dire : du premier septembre 2019 au premier avril 2020 d'une part ; du premier septembre 2020 au premier avril 2021 d'autre part.

Enfin j'ai pu compiler les chiffres nationaux communiqués par le groupement et de ce fait aboutir à l'obtention de graphiques.

2) Le groupement GIPHAR

Créé en 1968, le GIPHAR (Groupement Indépendant de Pharmaciens Indépendants) est un groupement de pharmaciens d'officine français dirigé par des pharmaciens et dont chacune des officines membre est actionnaire actif du groupement.

Il est actuellement composé d'un réseau de plus de 1370 pharmacies réparties dans tout l'hexagone.

3) Evolution des ventes des diverses spécialités

3-1. Cholécalférol®

Période pré-COVID-19 : Septembre 2019 – Avril 2020	109 463
Période COVID-19 : Septembre 2020 – Avril 2021	135 750
Facteur multiplicatif	1,24

Tableau1 : Nombre de ventes de cholécalférol® avant et pendant la crise COVID-19

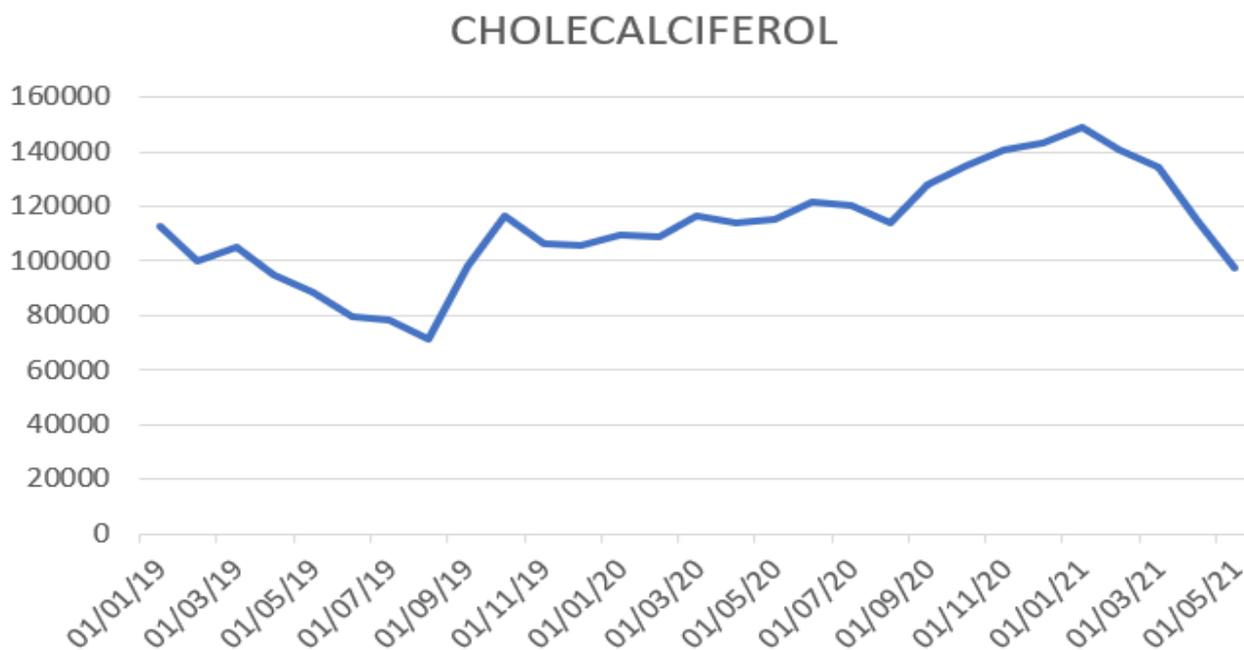


Figure 21 : Evolution des ventes de cholécalférol® du premier janvier 2019 au premier mai 2021

Sur la période de septembre 2020 à avril 2021, le nombre de vente de cholécalciférol a augmenté d'un facteur significatif de 1,24. (soit +24%) (tableau 1)

Etant la spécialité la plus prescrite cela représente tout de même 26 287 ampoules vendues en plus pendant la crise COVID par rapport à l'année précédente, dans les pharmacies GIPHAR au niveau national.

Le profil de la courbe nous indique que la progression des ventes de cette spécialité a été progressive au fil des mois. (figure 21)

3-2. Zymad® 50 000

Période pré-COVID-19 : Septembre 2019 – Avril 2020	32 135
Période COVID-19 : Septembre 2020 – Avril 2021	68 323
Facteur multiplicatif	2,13

Tableau 2 : Nombre de ventes de Zymad® 50 000 avant et pendant la crise COVID-19

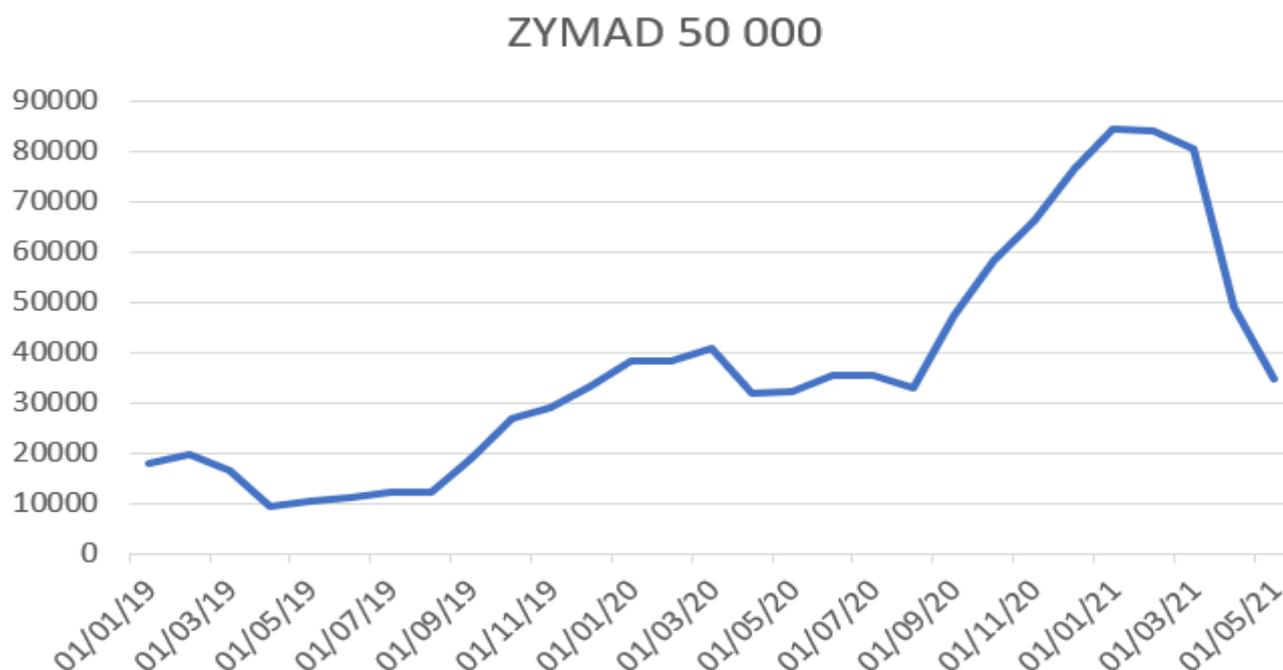


Figure 22 : : Evolution des ventes de Zymad® 50 000 du premier janvier 2019 au premier mai 2021

Zymad® 50 000 représente la deuxième forme de vitamine D la plus vendue en France dans les pharmacies. Le nombre de vente de Zymad® 50 000 a augmenté entre les deux années d'un facteur 2,13. (tableau 2)

La prescription de cette spécialité a explosé. En effet, si l'on compare la période du les deux périodes, on observe une augmentation de 113% des ventes.

3-3. Zymad® 80 000

Période pré-COVID-19 : Septembre 2019 – Avril 2020	27 590
Période COVID-19 : Septembre 2020 – Avril 2021	28 930
Facteur multiplicatif	1.05

Tableau 3 : Nombre de ventes de Zymad® 80 000 avant et pendant la crise COVID-19

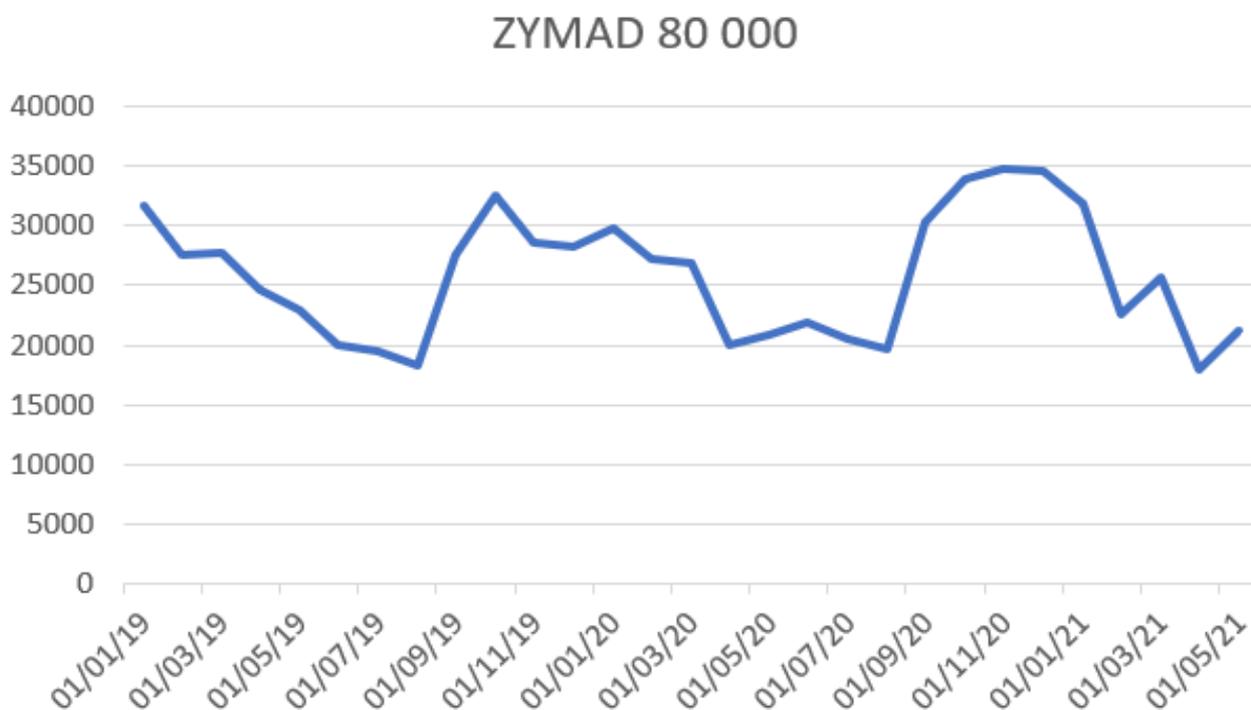


Figure 23 : : Evolution des ventes de Zymad® 80 000 du premier janvier 2019 au premier mai 2021

La vente de cette spécialité Zymad® 80 000 n'a que peu progressé durant la période COVID par rapport à l'année précédente (+4,9% de ventes). Cette spécialité n'a pas connu d'augmentation franche de prescription. (tableau 3)

Le profil de la courbe est relativement identique entre les deux périodes. (figure 23)

3-4. Zymad® 10 000

Période pré-COVID-19 : Septembre 2019 – Avril 2020	6 849
Période COVID-19 : Septembre 2020 – Avril 2021	12 649
Facteur multiplicatif	1.84

Tableau4 : Nombre de ventes de Zymad® 10 000 avant et pendant la crise COVID-19

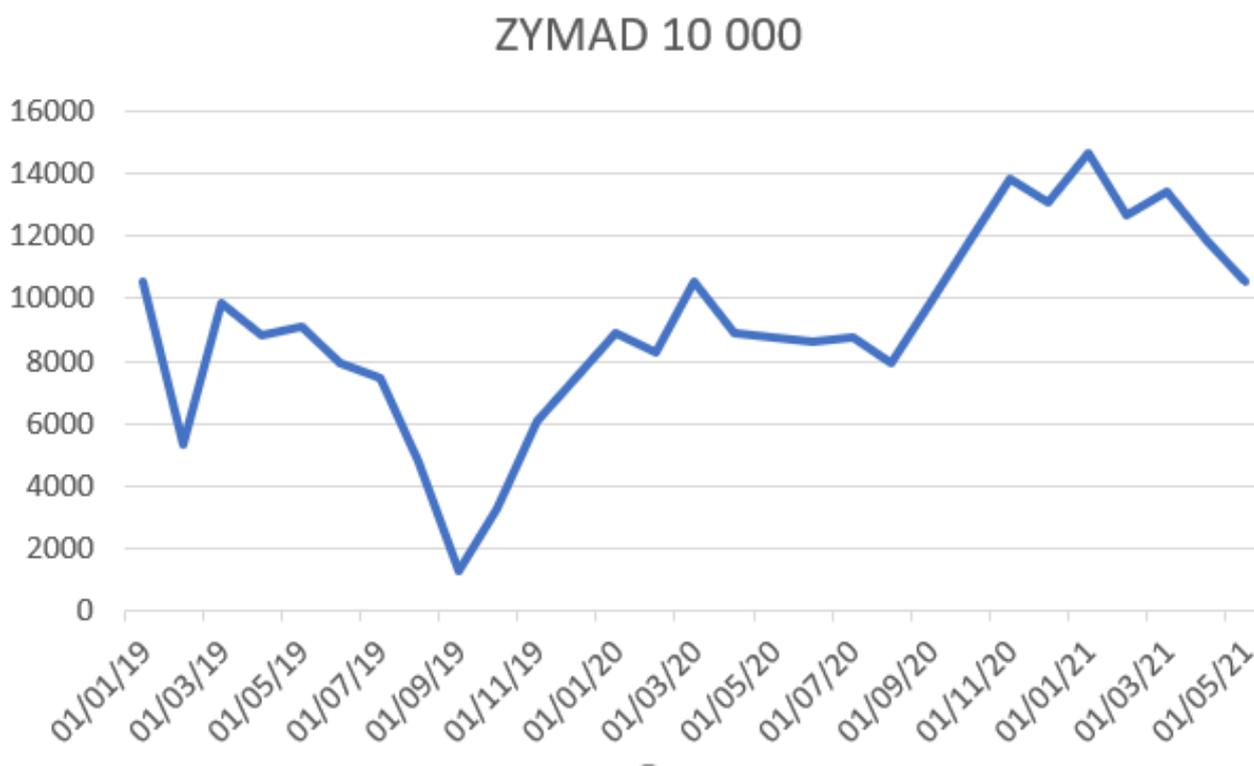


Figure 24 : : Evolution des ventes de Zymad® 10 000 du premier janvier 2019 au premier mai 2021

La spécialité Zymad® 10 000, en gouttes, le plus souvent prescrite pour les enfants et nourrissons a connu une croissance d'un facteur 1,84 entre les deux périodes hivernales, soit +85%. (tableau 4)

Il est important de souligner que cette spécialité n'est pas soumise à une obligation de prescription médicale. De ce fait la population générale a pu sur demande s'en procurer ce qui participe à expliquer un tel facteur de croissance entre les deux périodes.

Le profil de la courbe identifie bien une croissance nette et progressive au fil du temps. (figure 24)

3-5. Zymad® 200 000

Période pré-COVID-19 : Septembre 2019 – Avril 2020	11 077
Période COVID-19 : Septembre 2020 – Avril 2021	12 496
Facteur multiplicatif	1.13

Tableau 5 : Nombre de ventes de Zymad® 200 000 avant et pendant la crise COVID-19

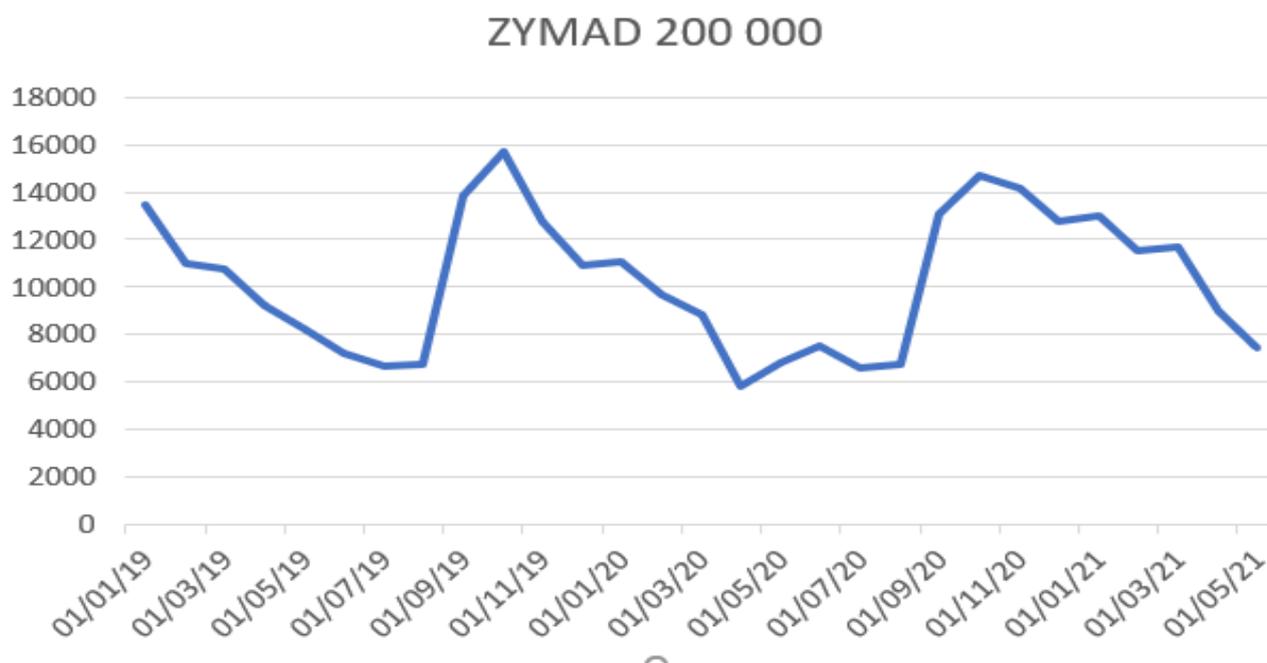


Figure 25 : : Evolution des ventes de Zymad® 200 000 du premier janvier 2019 au premier mai 2021

La vente de *Zymad® 200 000* a progressé d'un facteur multiplicatif de 1,13 (+12,8%) durant la période COVID par rapport à l'année précédente. Ce faible facteur de progression, bien que notable, indique que la vente de cette spécialité n'a pas connue de franche révolution pendant la crise sanitaire. (tableau 5)

Le profil de la courbe est relativement identique entre les deux périodes. (figure 25)

3-6. D3-Biane®

Période pré-COVID-19 : Septembre 2019 – Avril 2020	410
Période COVID-19 : Septembre 2020 – Avril 2021	1298
Facteur multiplicatif	3.17

Tableau 6 : Nombre de ventes de D3-Biane® avant et pendant la crise COVID-19

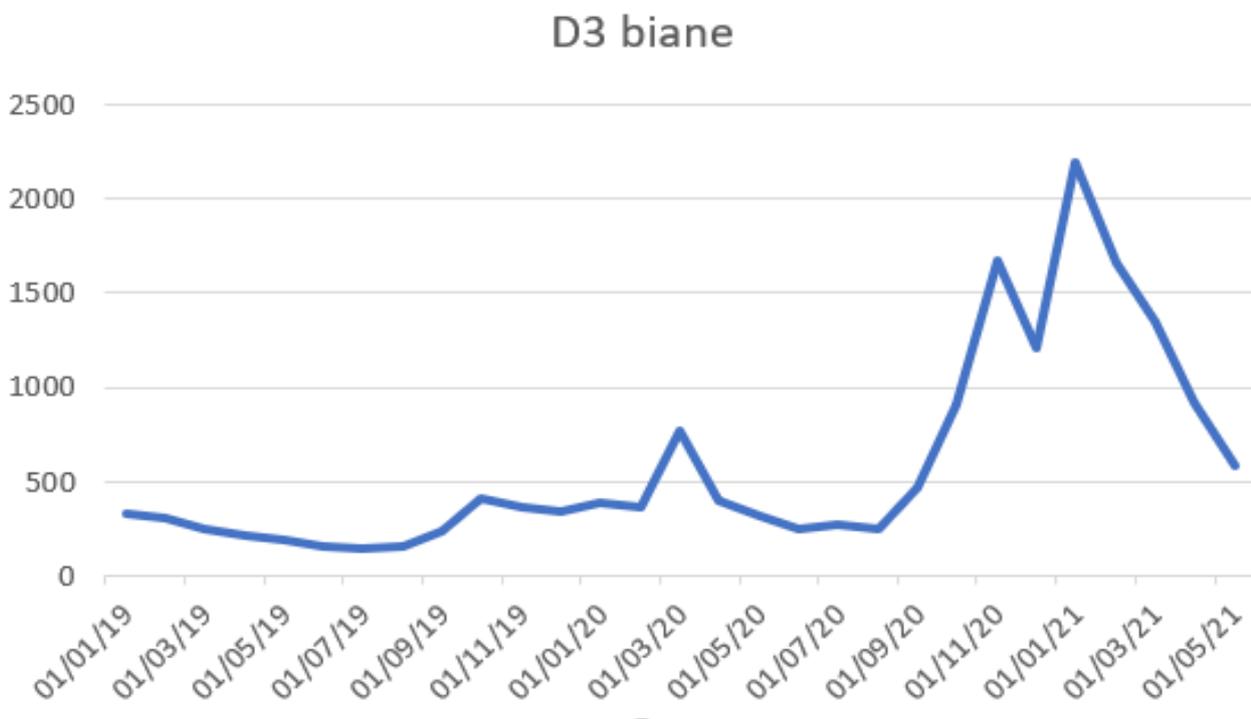


Figure 26 : : Evolution des ventes de D3-Biane® du premier janvier 2019 au premier mai 2021

La spécialité D3-biane®, disponible en automédication a augmenté d'un facteur 3.17 (+217%) entre la période pré-COVID-19 et la période COVID-19.

Ce résultat reflète d'autant plus la volonté de la patientèle de se supplémenter d'elle-même en vitamine D. (tableau 6)

Le profil de la courbe est sans appel, la progression est brutale à partir de septembre 2020. (figure 26)

3-7. Ergy-D3®

Période pré-COVID-19 : Septembre 2019 – Avril 2020	963
Période COVID-19 : Septembre 2020 – Avril 2021	2213
Facteur multiplicatif	2.30

Tableau 7 : Nombre de ventes de Ergy-D3® avant et pendant la crise COVID-19

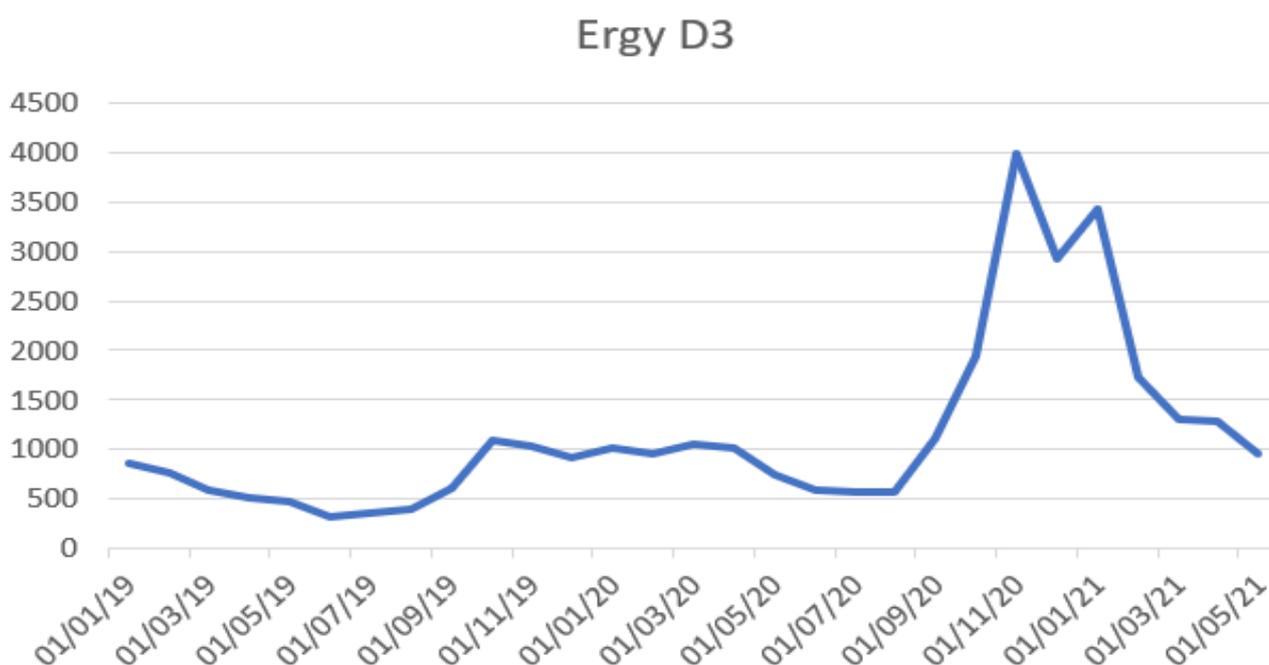


Figure 27 : : Evolution des ventes de Ergy-D3® du premier janvier 2019 au premier mai 2021

Les ventes en France de la spécialité Ergy-D3®, disponible en automédication également a augmenté d'un facteur 2.30 (+130%) entre la période pré-COVID-19 et la période COVID-19. (tableau 7)

La courbe nous permet de mieux nous rendre compte de cette explosion de vente durant la période COVID. (figure 27)

4) Interprétation des résultats

Tout d'abord, nous remarquons que toutes les ventes de chacune des spécialités citées ci-dessus ont progressé durant la période septembre 2020-Avril 2021, de manière plus ou moins importantes.

Cependant toutes les progressions n'ont pas été équivalentes. Les ventes de cholécalciférol® et Zymad® 50 000 qui constituent les spécialités les plus prescrites en France en termes de nombre d'unités vendues, ont chacune augmenté d'un facteur significatif : respectivement 1,24 et 2,13.

D'un autre côté bien qu'il n'y a pas eu de forte augmentation de ventes de Zymad® 80 000 et Zymad® 200 000, le facteur de croissance du nombre de ventes de ces spécialités reste modéré par rapport au cholécalciférol et au Zymad® 50 000.

Ces dosages de Zymad®, à 80 000UI et 200 000UI bien que relativement fréquents dans la pratique officinale, ne représentent pas les formes de vitamine D délivrées majoritairement.

Enfin nous pouvons constater une explosion des ventes de spécialités disponibles en libre accès, à savoir ergy-D3®, D3-Biane® et Zymad® 10 000. Les facteurs de croissance de ces spécialités sont respectivement de 1,84 ; 3,17 et 2,30. Ces résultats soulignent la réelle volonté des patients de se supplémenter par eux même en vitamine D durant la période COVID-19.

De manière générale, entre les périodes de septembre 2019 à avril 2020 et septembre 2020 à avril 2021, la vente de toutes ces spécialités confondues a progressé d'un facteur

multiplicateur de 1,67.

Il y a donc bien eu une réelle influence du Coronavirus sur la supplémentation générale de nos patientèles en vitamine D.

CONCLUSION

Au fil des années, des propriétés exploitables dans le domaine médical ont été attribuées à la vitamine D.

Dans un premier temps, son rôle dans la prévention et traitement du rachitisme a été mis en exergue. Dans un second temps, il a été montré que la vitamine D exerçait une action extra-osseuse, plus précisément sur le système immunitaire.

La vitamine D permet l'activation du système immunitaire innée, dit de première ligne, ce qui engendre une production accrue de peptides antibactériens ainsi qu'une induction de l'autophagie dans les macrophages.

Sur le système immunitaire adaptatif, bien plus spécifique, la vitamine D modifie en partie l'homéostasie des cellules B, module la sécrétion cytokinique des DC et par ce fait, oriente la réponse immune inflammatoire initiale vers un profil plus tolérogène.

Nous nous sommes alors intéressés à la relation entre la vitamine D et son potentiel rôle dans la prévention des risques d'une infection au Coronavirus-19.

Pendant la pandémie mondiale à la COVID-19, plusieurs études étudiant l'influence d'une supplémentation en vitamine D sur un risque de contamination/développement de symptômes moins élevés, ont été menées et publiées.

Certaines études s'accordent sur le fait qu'une supplémentation en vitamine D, notamment journalière, aurait un impact positif sur la vitesse de récupération en post-COVID et négatif sur le risque de développer une forme critique de la maladie. D'autres études n'ont pas réussi à mettre en évidence un rôle majeur imputable à la vitamine D dans ce contexte.

Outre son rôle mis en évidence dans les facteurs de risque sous-jacents de COVID-19 tels que le tabagisme, les antécédents génétiques, l'obésité et les maladies sous-jacentes, la vitamine D pourrait également potentiellement avoir un impact sur les résultats de l'infection par le SARS-COV-2 par plusieurs voies, notamment par :

- Induction d'effets anti-inflammatoires et/ou réduction du rapport neutrophiles/lymphocytes.
- Induction des réponses antivirales innées et acquises.
- Interaction avec des facteurs cellulaires tels que l'ACE2, interaction avec des facteurs viraux et perturbation du cycle de vie du virus.
- Conversion locale de 25(OH)D en forme active par les cellules immunitaires et les cellules épithéliales des voies respiratoires.

On ne sait pas encore clairement comment la vitamine D établit un équilibre entre l'état fonctionnel des réponses immunitaires et l'état antiviral chez les patients atteints de COVID-19.

De plus, étant donné que le statut en vitamine D est modulé par de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques, notamment les polymorphismes génétiques, la pigmentation de la peau, l'âge, le comportement d'exposition au soleil, la saison, la latitude, l'obésité et la nutrition, des études supplémentaires avec des critères d'inclusion et d'exclusion seront nécessaires pour améliorer notre compréhension du rôle exact de la supplémentation en vitamine D dans le contexte de la COVID-19.

Au niveau de la pharmacie d'officine, durant la crise COVID, nous avons ressenti une forte augmentation du nombre de patients (tout âge et toute origine confondue) ayant eu recours à une supplémentation en vitamine D que ce soit via leur médecin prescripteur ou via leur propre initiative à travers des spécialités disponibles en libre accès. Ce sentiment est confirmé par les statistiques de ventes. Bon nombre de patients ont eu recours par leur propre chef ou via leur médecin à une supplémentation en vitamine D.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schlienger JL, Monnier L. Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 juin 2019;13(4):375-83.
2. Biochimies de vitamine D. *News-Medical.net*. 2010
3. Description du logo. *CIAPE-ICEDA*. 2020
4. Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cah Nutr Diététique*. 1 mai 2014;49.
5. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story - Holick - 2007 - *Journal of Bone and Mineral Research* - Wiley Online Library.
6. Food Sources of Calcium and Vitamin D. *HealthLink BC*. 2016
7. Lang PO. Supplémentation en vitamine D : pourquoi ? Comment ? Qui ? Et avec quoi ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 avr 2013;13:63-70.
8. Vitamine D : actualité et recommandations. *Revue Medicale Suisse*.
9. Vitamine D et COVID19 : la supplémentation présente-t-elle un intérêt ?
10. Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. *OCL*. 1 mai 2014;21(3):D304.
11. Masson E. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage *EM-Consulte*.
12. Cardot Martin E, hodille elisabeth, Dumitrescu O. Les peptides antimicrobiens humains. 21 avr 2016;
13. Gombart AF. The vitamin D–antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol*. nov 2009;4:1151.
14. Hertting O, Holm Å, Luthje P, Brauner H, Dyrdak R, Jonasson AF, et al. Vitamin D Induction of the Human Antimicrobial Peptide Cathelicidin in the Urinary Bladder. *PLOS ONE*. 14 déc 2010;5(12):e15580.
15. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis | *International Journal of Epidemiology* | Oxford Academic.
16. Ecrivains au sana, la toux majeure – Libération
17. Corvaisier-Chiron M, Beauvillain C. Les lymphocytes T régulateurs et les lymphocytes Th17 : fonctions physiologiques et pathologiques. *Rev Francoph Lab*. 1 juill 2010;2010(424):31-40.
18. Immunologic tolerance maintained by CD25+ CD4+ regulatory T cells: their common role in controlling autoimmunity, tumor immunity, and transplantation tolerance - Sakaguchi - 2001 - *Immunological Reviews* - Wiley Online Library [Internet].

19. Le Lymphocyte T, de la théorie à la pratique. chab.et.al.2021
20. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells.. American Society for Clinical Investigation; 1984
21. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage.
22. Regulatory T Cells Induced by 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 and Mycophenolate Mofetil Treatment Mediate Transplantation Tolerance | The Journal of Immunology
23. Penna G, Amuchastegui S, Cossetti C, Aquilano F, Mariani R, Sanvito F, et al. Treatment of experimental autoimmune prostatitis in nonobese diabetic mice by the vitamin D receptor agonist elocalcitol. *J Immunol Baltim Md 1950*. 15 déc 2006;177(12):8504-11.
24. An update on vitamin D and human immunity - Hewison - 2012 - *Clinical Endocrinology* - Wiley Online Library
25. Lang P-O. Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quelle est sa place dans les défenses anti-infectieuses ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 avr 2013;13(74):71-8.
26. Umakanthan S, Sahu P, Ranade AV, Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J*. 1 déc 2020;96(1142):753-8.
27. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol*. 1 janv 2021;74(1):168-84.
28. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect*. avr 2021;54(2):159-63.
29. Putative roles of vitamin D in modulating immune response and immunopathology associated with COVID-19. *Virus Res*. 15 janv 2021;292:198235.
30. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-COV-2. *Nutrients*. 9 mai 2020;12(5):1359.
31. Vasheghani M, Jannati N, Baghaei P, Rezaei M, Aliyari R, Marjani M. The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D levels and the severity of COVID-19 disease and its mortality. *Sci Rep*. 2 sept 2021;11:17594.
32. Vitamin D and the elderly - Mosekilde - 2005 - *Clinical Endocrinology* - Wiley Online Library [Internet].
33. Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl*. avr 2019;9(1):20-31.
34. Khunti K, Singh AK, Pareek M, Hanif W. Is ethnicity linked to incidence or outcomes of COVID-19? *BMJ*. 20 avr 2020;369:m1548.
35. Darbeheshti F, Rezaei N. Genetic predisposition models to COVID-19 infection. *Med Hypotheses*. sept 2020;142:109818.

36. Teymoori-Rad M, Marashi SM. Vitamin D and COVID-19: From potential therapeutic effects to unanswered questions. *Rev Med Virol.* 1 mars 2021;31(2):e2159.
37. Xu Y, Baylink DJ, Chen C-S, Reeves ME, Xiao J, Lacy C, et al. The importance of vitamin d metabolism as a potential prophylactic, immunoregulatory and neuroprotective treatment for COVID-19. *J Transl Med.* 26 août 2020;18(1):322.
38. Banerjee A, Czinn SJ, Reiter RJ, Blanchard TG. Crosstalk between endoplasmic reticulum stress and anti-viral activities: A novel therapeutic target for COVID-19. *Life Sci.* 15 août 2020;255:117842.
39. Autophagy efficacy and vitamin D status: Population effects - ScienceDirect [Internet]. [
40. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio.* 9 oct 2018;9(5):e01753-18.
41. Kolls JK, Garry RF. Role of the T cell vitamin D receptor in severe COVID-19. *Nat Immunol.* janv 2022;23(1):5-6.
42. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19. *JAMA.* 16 mars 2021;325(11):1-9.
43. Sabico S, Enani MA, Sheshah E, Aljohani NJ, Aldisi DA, Alotaibi NH, et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients.* 24 juin 2021;13(7):2170.

FRANÇAIS

TITRE : RÔLE DE LA VITAMINE D EN IMMUNITÉ ET DANS LA PRÉVENTION DU RISQUE COVID-19

RÉSUMÉ :

Ce travail s'intéresse dans sa première partie à l'influence de la vitamine D sur le système immunitaire inné dans un premier temps, puis sur le système immunitaire adaptatif dans un deuxième temps. Nous avons pu observer l'impact de cette vitamine sur les différentes cellules immunitaires.

Dans une période de pandémie à la COVID-19, nous étudions l'influence positive de la vitamine D sur la gravité des symptômes ainsi que sur la vitesse et qualité de guérison en post infection.

Enfin à travers des études statistiques nous nous rendons compte que la dispensation de vitamine D en pharmacie a explosé durant la pandémie.

MOTS CLÉS : VITAMINE D / COVID-19

ENGLISH

TITLE : ROLE OF THE VITAMINE D IN IMMUNITY AND IN THE COVID-19 RISK'S PREVENTION

ABSTRACT :

This work focuses in its first part on the influence of vitamin D on the innate immune system first, then on the adaptive immune system in a second time. We were able to observe the impact of this vitamin on the various immune cells.

In a period of the COVID-19 pandemic, we are studying the positive influence of vitamin D on the severity of symptoms as well as on the speed and quality of post-infection healing. Finally, through statistical studies, we realize that the dispensing of vitamin D in pharmacies has exploded during the pandemic.

KEYWORDS : VITAMIN D / COVID-19
