

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

M^r REGUIEG YSSAAD Oussama

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN BIOLOGIE

Spécialité : BIOCHIMIE APPLIQUÉE

THÈME

**STATUT DE LA VITAMINE D CHEZ LES PERSONNES
ATTEINTES DE COVID-19 AU NIVEAU DE L'EPH DE
MOSTAGANEM**

Devant le Jury

Président : M. Benabdelmoumen Dj

MCA

Université de Mostaganem.

Encadreur : M. Dahmouni S

MAA

Université de Mostaganem.

Examineur : Mme Bengharbi Z

MCB

Université de Mostaganem.

Année universitaire 2020 / 2021

REMERCIEMENT

En premier lieu, je tiens à remercier DIEU, pour le courage, la patience et la santé qu'il m'a donné afin de mener ce projet à terme.

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à mes parents qui ont toujours été là pour moi.

J'adresse mes vifs remerciements à mon promoteur consultant, MR .Dahmouni Said pour m'avoir dirigé tout au long de ce travail, et pour ses explications, remarques judicieuses et conseils qui m'ont été précieux pour la réalisation de ce travail.

J'exprime mes estimations et mes vifs remerciements MR. Benabdelmoumene Djilali pour son aide et orientation durant mes études.

J'exprime mes estimations et mes vifs remerciements Mme Bengharbi pour avoir examiné mon mémoire.

Mes vifs remerciements vont également à tous les personnages de laboratoire d'établissement médical ADNEN MOSTAGANEM

Mes vifs remerciements à mes chers amis et toutes personnes qui m'ont aidé et encouragé pour finir ce travail

En fin, Nous remercions vivement et nos respects les plus distingués à tous les enseignants du département de biologie, université Abdelhamid Ibn badis

DÉDICACES

*Je dédie ce modeste travail comme preuve d'amour : À mes
chers parents par leur soutien, leur patience, leur
encouragement durant mon parcours scolaire, leur amour,
leur confiance et leur sacrifice.*

Qu'ALLAH me le garde.

*À mes deux frères et ma sœur ainsi à tout ma famille, à
tous mes amis. Et à l'ensemble des étudiants de ma
promotion.*

Résumé

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui peut être apportée par l'alimentation ou être synthétisée par l'organisme (Peau) grâce à la rayons ultraviolet..Son rôle a progressé de manière considérable, passant d'une vitamine ayant un rôle essentiel sur le métabolisme phosphocalcique et osseux à une hormone ayant une implication sur le système immunitaire, elle intervient dans de nombreuses maladies, y compris Covid-19

Le covi-19 est une maladie infectieuse appartenant à la famille des Coronaviridae, cette maladie se propage rapidement dans le monde et le nombre de décès augmente d'une façon exponentielle.

Pour une meilleure maîtrise de la situation physiopathologique qui constitue un véritable problème de santé publique, notre étude s'est fixée comme objectif l'évaluation des paramètres de la vitamine D et l'IgG et l'IgM chez 24 patients atteint de Covid-19 (12 hommes et 12 femme) pour faire une comparaison entre ces paramètres (Vit D et IgG/IgM), au sein de laboratoire médical ADNEN à Mostaganem. Les dosages de la Vitamine D, l'IgG et l'IgM ont été réalise par Test Roche Diagnostics® Cobas e 411 Analyseur.

Nous avons observés au cours de cette étude que tout les patients sont atteint de Covid-19 car les valeurs sont supérieur à 1 UI/ml (>1 UI/ml). Les résultats ont aussi montré un déficit (<20 ng/ml) dans le taux de vitamine D chez les Femmes et chez les Hommes âgés entre 20ans et 55ans par contre les hommes âgés plus de 55ans ont un taux Normal de Vitamine D (>30 ng/ml).

En suit les patients qui souffrent d'un déficit de Vitamine D (<20 ng/ml) ont des taux d'IgG et IgM Faible par contre les tranche d'âge qui ont un taux de Vitamine D normal, ils ont un taux élevé d'IgG et d'IgM

Nous avons constaté dans notre étude que les valeurs des Vitamine D élevé aide le système immunitaire a bien réagir face la maladie de Covid-19.

Mots clés: Vitamine D – IgG – IgM – Covid-19.

Abstract

Vitamin D is a liposoluble vitamin that can be provided by the diet or be synthesized by the body (skin) through ultraviolet radiation. Its role has progressed considerably, from a vitamin with an essential role on phosphocalcic and bone metabolism to a hormone with an implication on the immune system, it is involved in many diseases, including Covid-19

Covid-19 is an infectious disease belonging to the Coronaviridae family. This disease is spreading rapidly throughout the world and the number of deaths is increasing exponentially.

For a better control of the physiopathological situation which constitutes a real problem of public health, our study set as objective the evaluation of the parameters of the vitamin D and the IgG and IgM in 24 patients reached of Covid-19 (12 men and 12 women) to make a comparison between these parameters (Vit D and IgG/IgM), within the medical laboratory ADNEN in Mostaganem The assays of Vitamin D, IgG and IgM were performed by Test Roche Diagnostics® Cobas e 411 Analyzer.

We observed during this study that all the patients are affected by Covid-19 because the values are higher than 1 IU/ml (>1 IU/ml). The results also showed a deficiency (<20 ng/ml) in the vitamin D level in women and men aged between 20 and 55 years, while men aged over 55 years have a normal level of vitamin D (>30 ng/ml).

In the following, patients with Vitamin D deficiency (<20 ng/ml) have low IgG and IgM levels, while those with normal Vitamin D levels have high IgG and IgM levels

We found in our study that a high Vitamin D value helps the immune system to respond well to Covid-19 disease.

Key words: Vitamin D - IgG - IgM - Covid-19.

Liste des tableaux

Tableau 1:Principales source alimentaires de vitamine D3.....

Tableau 2:Le matériel d'analyse.....

Tableau 3:Valeurs moyennes des taux de la vitamine D en fonction des facteurs (âge et sexe)
.....

Tableau 4:Valeurs moyennes des taux de l'IgG et l'IgM en fonction de facteurs (âge et sexe)
.....

Tableau 5:Valeurs moyennes des taux de la vitamine D en fonction de facteur (sexe).....

Tableau 6:Valeurs moyennes des taux de l'IgG, l'IgM et Vitamine D en fonction de facteurs
(âge et sexe)

Liste des figures

- Figure 1** : Structure chimique de la vitamine D.....
- Figure 2** : Structure principal des vitamines D2 et D3.....
- Figure 3** : Structure des différentes formes de la vitamine D.....
- Figure 4** : Métabolisme de la vitamine D.....
- Figure 5** : Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones.....
- Figure 6** : Vitamine D et régulation de l'homéostasie phosphocalcique.....
- Figure 7** : Voies de signalisations non génomique et génomique de la forme active de la vitamine D3.....
- Figure 8** : La tempête de cytokines et la lymphopénie des cellules T sont associées à la gravité du COVID-19
- Figure 9** : Organisation du génome et cycle de réplication du SARS-CoV-2.....
- Figure 10** : Métabolisme de la vitamine D3 dans les cellules du système immunitaire humain.....
- Figure 11** : Valeurs moyennes des taux de la vitamine D en fonction des facteurs (âge et sexe)
- Figure 12** : Valeurs moyennes des taux de la l'IgG et l'IgM en fonction de facteurs (âge et sexe)
- Figure 13** : Valeurs moyennes des taux de la vitamine D en fonction de facteur (sexe).....
- Figure 14** : Valeurs moyennes des taux de la l'IgG, l'IgM et Vitamine D en fonction des facteurs (âge et sexe)

Liste des abréviations

IgM : Immunoglobulin M

IgG : Immunoglobulin G

Covid-19 : coronavirus disease 2019

Sars-Cov2 : severe acute respiratory syndrome *coronavirus 2*

VDR : *vitamin D* receptor

UVB : rayons ultraviolets B

1,25(OH)2D : 1,25-dihydroxyvitamine D

25(OH)D : 25-hydroxyvitamine D

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

CYP24A1 : Cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1

IGF-I : Insulin-like growth factor I

CREB : cAMP-dependent response element binding protein

FGF 23 : fibroblastic growth factor 23

Ras-PKC zêta : protéine kinase C d'isoforme zêta

PTH : hormone parathyroïdienne

ECaC : canal épithélial calcique

TRPV5 : Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5

RSCa : Récepteurs Sensibles au Calcium

GRP 58 : Glucose-Regulated Protein 58

Pdia 3 : Protein disulfide isomerase family a member 3

MAP kinase : Mitogen-Activated Protein kinase

IDBP : Intracellular vitamin D Binding Protein

LBD : Ligand Binding Domain

HCoV : human coronavirus

MERS-CoV : Middle East respiratory syndrome coronavirus1

LDH : lactate déshydrogénase

TMPRSS2 : Transmembrane Serine Protease 2

3CLpro : Coronavirus 3C-Like protease

PLpro : papain-like protease

RdRp : RNA dependent RNA polymerase

ERGIC : endoplasmic reticulum Golgi intermediate compartment

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ORF : Cadre de lecture ouvert

STAT1 : Signal transducer and activator of transcription 1

NF- κ B: nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë

EBOV : The Ebola virus

TLR : Toll- Like Receptors

PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern

ASC : adipose derived stroma/stem cells

Sommaire:

Remerciements.....	i
Dédicace	ii
Résumé.....	iv
Liste des tableaux et des figures.....	vii
Liste des abréviations.....	ix
Sommaire.....	x
Introduction générale.....	1

Chapitre I : La vitamine D

1.1 Généralité sur la vitamine D	2
1.2 Définition	2
1.3 Structure chimique.....	2
1.4 Source de la vitamine D.....	4
1.5 Métabolisme de la vitamine D.....	5
1.5.1 Valeurs normales adoptées pour la concentration sanguine de [25(OH)D].....	8
1.5.2 Régulation du métabolisme de la vitamine D3.....	8
1.5.2.1 Régulation de la synthèse de la vitamine D3.....	8
1.5.2.2 Régulation du catabolisme de la vitamine D3.....	9
1.5.3 Stockage de la vitamine D.....	10
1.5.4 Elimination et toxicité.....	10
1.6 Vitamine D3 et ses fonctions biologiques.....	11
1.6.1 Vitamine D3 et homéostasie phosphocalcique.....	11
1.6.2 Action de la vitamine D3 dans l'intestin.....	11
1.6.3 Action de la vitamine D3 au niveau du rein.....	12
1.6.4 Action de la vitamine D3 au niveau des glandes parathyroïdes.....	13
1.6.5 Action de la vitamine D3 sur l'os.....	13
1.6.6 Vitamine D3 et voies de signalisation.....	13
1.6.6.1 Voie non génomique.....	13
1.6.6.2 Voie génomique.....	14

Chapitre II : Coronavirus 2019

2.1 Généralité sur Covid-19.....	16
2.2 Épidémiologie du SRAS et du MERS.....	17
2.3 Sars-cov2 (Covid-19).....	18
2.4 Transmission du SRAS-CoV-2.....	20
2.5 Symptômes cliniques.....	21
2.6 Caractérisations et cycle de réplication du SARS-CoV-2.....	22
2.7 Traitement.....	24
2.7.1 Hydroxy-Chloroquine.....	24
2.7.2 Azithromycine.....	25
2.7.3 Remdesivir et autres analogues nucléosidiques.....	25

Chapitre III : Vitamine D et risques infectieux par les virus de la grippe et de COVID-19

3.1 Vitamine D3 et système immunitaire.....	26
3.2 Vitamine D3 et Immunité innée.....	26
3.3 Vitamine D3 et Immunité adaptative.....	26

Chapitre IV : Matériels et méthodes

4.1 Objective.....	33
4.2 Population ciblée.....	33
4.3 Échantillonnage.....	33
4.4 Matériels.....	33
4.5 Méthodes.....	35
4.5.1 Le prélèvement sanguin.....	35
4.5.2 Dosage de la vitamine D.....	35
4.5.2.1 Principe du test.....	35
4.5.2.2 Étapes du test.....	35
4.5.2.3 Lecture des résultats.....	36
4.5.3 Dosage de Covid-19 (IGG/IGM).....	36
4.5.3.1 Principe du test.....	36
4.5.3.2 Étapes du test.....	36
4.5.3.3 Lecture des résultats.....	36
4.6 ETUDE Statistique.....	37

Chapitre V : Résultats et discussions

5.1 Résultats.....	38
5.1.1 Descriptifs des patientes.....	38
5.1.2 Taux de vitamine D.....	38
5.1.3 Taux d'IgG et d'IgM.....	39
5.2 La discussion général.....	40
5.3 Conclusion.....	44
6. Références bibliographiques.....	45

Introduction générale

Introduction :

La vitamine D (Vit D), une vitamine liposoluble qui fonctionne comme une hormone stéroïdienne, a acquis au cours de la dernière décennie un intérêt énorme, en raison de son effet sur le fonctionnement d'organes variés et de systèmes physiologiques.

La vitamine D3 (cholécalférol) est produite au niveau de la peau par transformation du 7-déshydrocholestérol sous l'action de la lumière ultraviolette de type B (UVB). un transport jusqu'au foie est nécessaire pour que cette provitamine soit hydroxylée une première fois (calcidiol), avant de l'être ensuite par le rein, pour devenir la forme active de la vitamine D (calcitriol) Le calcitriol est la forme hormonale active de la vitamine D, porteuse de trois groupes hydroxyles.

Cette vitamine a été décrite pour la première fois en 1822, elle joue un rôle majeur dans le métabolisme phosphocalcique et osseux. Au-delà du squelette, le récepteur de la Vit D est exprimé dans diverses cellules du corps humain. Des études récentes ont démontré un large spectre d'activités biologiques, notamment l'immunomodulation important et serait garante de notre homéostasie immunitaire. Le rôle de la vitamine D a été mis en lumière dans le contexte de la crise sanitaire due au Sars-CoV-2. Quelques études récentes évaluent son intérêt dans la réduction de la mortalité ou de la sévérité de la Covid-19.

Le Covid-19 est l'un des familles de coronavirus. Le coronavirus est un virus transmissible à ARN simple brin positif appartenant à la famille des coronavirus (Nidovirales). Ces virus sont connus pour avoir certains des plus grands génomes parmi les virus à ARN, allant de 26 à 32 kilobases (kb). Le coronavirus (CoV) peut être phylogéniquement divisé en quatre genres : Alpha-CoV, Beta-CoV, Gamma-CoV et Delta-CoV

La pandémie de COVID-19 a débuté fin 2019. C'est une infection respiratoire apparu la première fois en Chine à partir de chauve-souris infectées. Cette maladie, dont les symptômes évoquent ceux de la grippe saisonnière, est plus sévère chez les personnes âgées et les personnes rendues vulnérables par certaines maladies chroniques ou des traitements. En moyenne, elle est sans symptôme chez environ 40 % des adultes infectés. Ce pourcentage est une moyenne, il est plus élevé chez les enfants et moindre chez les personnes âgées.

L'association entre la Vit D et la maladie de Covid-19 reste controversée. Néanmoins, il a été montré que les éléments de réponse à cette vitamine sont exprimés dans de nombreuses cellules et tissus du système immunitaire.

A la lumière de ces données et à travers ce modeste mémoire, nous nous proposons, dans un premier temps, de faire un état actuel des connaissances sur les rôles assignés à cette vitamine dans la survenue de la maladie Covid-19 et, dans un deuxième temps, déterminer s'il y a ou non une éventuelle association entre le taux de vitamine D et l'efficacité de la réponse immunitaire on observons les taux des immunoglobuline G et M anti Sars-Cov2.

Chapitre I : La vitamine D

1.1 Généralités sur la vitamine D :

Les vitamines sont des substances organiques nécessaires en petites quantités au métabolisme d'un organisme vivant qui n'est pas capable de synthétiser, ou de synthétiser en quantité suffisante. Par conséquent, elles doivent être fournies régulièrement par l'alimentation (**Huang *et al.*, 2007**). Les vitamines sont généralement classées en deux groupes principaux :

- Les vitamines hydrosolubles, c'est-à-dire les vitamines des groupes B et C qui sont excrétées dans une large mesure dans l'urine. Le corps en conserve très peu pour une utilisation immédiate. Elles sont présentes dans les aliments réputés peu gras (**Huang *et al.*, 2007**).
- Les vitamines liposolubles, c'est-à-dire les vitamines A, D, E et K, qui peuvent être stockées dans l'organisme. Elles ne sont normalement pas excrétées dans l'urine, contrairement aux vitamines hydrosolubles. Elles sont présentes dans les aliments réputés gras (**Monsigny *et al.*, 2004 ; Huang *et al.*, 2007 ; Muller et Kappes, 2007**).

Parmi les vitamines liposolubles, les vitamines A et D jouent un rôle essentiel dans la modulation de l'efficacité des défenses immunitaires grâce à leurs propriétés immunostimulantes. La vitamine E, quant à elle, possède d'excellentes propriétés antioxydantes et immunostimulantes. La vitamine K joue un rôle sur le processus de coagulation du sang (**Wintergerst *et al.*, 2007**).

1.2 Définition :

Contrairement aux autres vitamines liposolubles qui sont exclusivement apportées par l'alimentation, la vitamine D présente une double origine : exogène, qui correspond à l'apport alimentaire mais aussi endogène grâce au soleil, résultant d'une néosynthèse intervenant au niveau de l'épiderme (**Holick, 2007**).

1.3 Structure chimique :

La vitamine D est présente dans notre alimentation sous deux formes :

Chapitre I : La vitamine D

-La vitamine D2 ou ergocalciférol produite essentiellement par les végétaux et les champignons qui sont un dérivé du cholestérol est transformé en ergocalciférol sous l'action des rayons ultraviolets B (UVB) ;

-La vitamine D3 ou cholécalciférol d'origine animale mais aussi synthétisée par l'homme au niveau cutané sous l'effet des UVB.

La vitamine D a été découverte en 1782 par Dr Darbey, un médecin anglais (**Figure 1**). C'est plus tard en 1932 que fut isolée la vitamine D2 par Dr Adolf Windaus et ses collaborateurs (**Deluca, 2014**) .

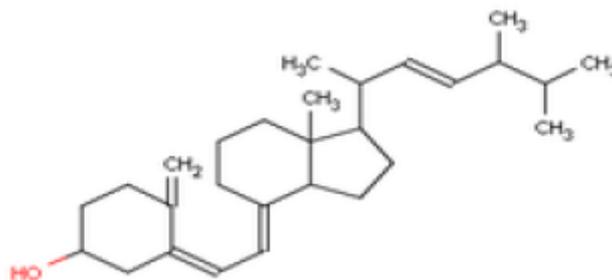


Figure 1 : Structure chimique de la vitamine D (**Guilland, 2019**).

La différence structurale entre ces deux formes c'est que la D2 contient d'un groupement méthyle et une double liaison supplémentaires.

Ils sont liposolubles et relativement stables, notamment à la chaleur (**Figure 2**).

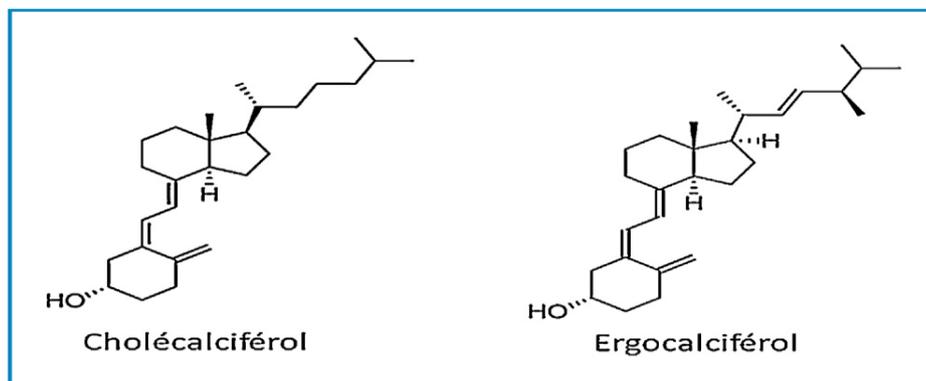


Figure 2 : Structure principale des vitamines D2 et D3 (**Landrier, 2014**).

Chapitre I : La vitamine D

La vitamine D est une hormone liposoluble appartenant à la famille des stéroïdes et plus particulièrement à la classe des sécostéroïdes. En vrai dan l'organisme on la retrouve sous 6 formes principales dans l'organisme (**Figure 3**) : l'ergocalciférol, le cholécalciférol (forme native etmajoritaire), la 25-hydroxyvitamine D2 et D3 (25(OH)D2, 25(OH)D3) ou calcidiol (forme circulante) et la 1,25dihydroxyvitamine D2 et D3 (1,25(OH)2D2, 1,25(OH)2D3) ou calcitriol (forme active) (**Landrier *et al.*, 2012**).

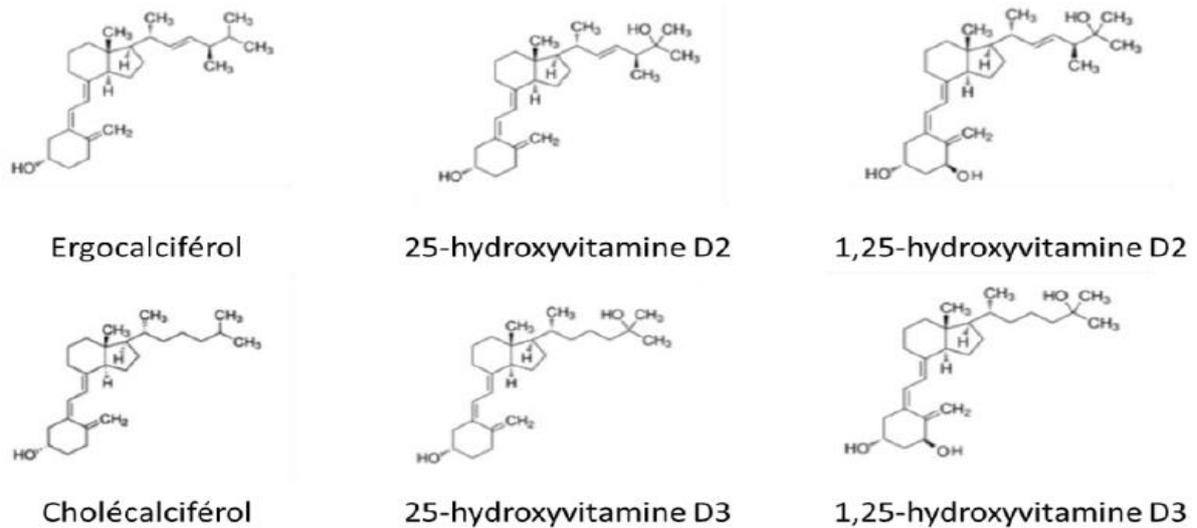


Figure 3 : Structure des différentes formes de la vitamine D (**Landrier *et al.*, 2012**).

1.4 Source de la vitamine D :

Les aliments contenant de la vitamine D3 sont peu nombreux. On la trouve essentiellement dans les huiles de foie de poissons, dans certains poissons gras (saumons, sardines, harengs, maquereaux), dans le jaune d'œuf ou encore dans le foie (**Tableau 1**). La vitamine D3 est également présente en petite quantité naturellement dans le lait, le jus d'orange, le pain ou les céréales, et en plus grande quantité quand ces aliments sont enrichis (dans la limite de 1,25 g/100 g).

Tableau 1 : Principales source alimentaires de vitamine D3 (Landrier, 2014).

Aliments	Vitamine D3 ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Vitamine D3 (UI/100 g)
Huile de foie de morue	250	10 000
Saumon, hareng, anchois	12-20	480-800
Sardine, maquereau	8-12	320-480
Ton	4-7	160-280
Foie de veau	2-3	80-120
Jaune d'œuf	2-3	80-120
Laitages enrichis	1,25	50
Beurre	0,6-1,5	24-60

1.5 Métabolisme de la vitamine D :

La vitamine D3 est une pro-hormone dérivée principalement du cholestérol qui a deux origines dont une endogène et l'autre exogène (**Figure 4**).

L'origine endogène : est la synthèse faite dans l'épiderme à partir du 7-déhydrocholestérol ou provitamine D3, issu du cholestérol, et présent dans les membranes des cellules du derme et de l'épiderme. Sous l'effet de rayonnements UVB, il est transformé en pré-vitamine D3 et rapidement convertie en vitamine D3 sous l'effet de la chaleur (**Carlberg et al., 2013**).

L'origine exogène : provient naturellement des aliments tels que les poissons (saumon, sardine, hareng, anchois, maquereau), les huiles de poisson, les oeufs et l'huile de foie de morue (**Chen et al., 2007**). L'apport exogène est assuré par l'alimentation, apportant soit la vitamine D2 ou ergocalciférol d'origine végétale, ou la vitamine D3 (cholécalférol) d'origine animale (**Nair et Maseeh, 2012**).

Chapitre I : La vitamine D

Toutes ces formes de vitamine D (vitamine D2 et vitamine D3) sont absorbées dans l'intestin grêle grâce à des sels biliaires, les chylomicrons, expliquant son caractère liposoluble (**Nair et Maseeh, 2012**). La vitamine D d'origine cutanée et alimentaire, une fois synthétisée ou ingérée, est transportée dans le sang par une protéine spécifique appelée vitamine D binding protéine (VDBP) pour être hydroxylée en 25 (OH) D3 au niveau du foie (**Conesa-Botella et al., 2009**).

Cette première hydroxylation hépatique est essentiellement réalisée par le CYP27A1 qui est la première enzyme identifiée pouvant la réaliser (**Tissandié et al., 2006**).

Cette hydroxylation est effectuée par quatre enzymes du cytochrome P450, trois enzymes microsomaux (CYP2R1, CYP2J2 et CYP3A4), et une enzyme mitochondriale CYP27A1 qui intervient dans la biosynthèse des acides biliaires (**Tissandié et al., 2006 ; Pawlowska et al., 2016**).

La 25 (OH) D3 est ensuite métabolisée en sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25 (OH)₂ D3) par la 1- α -hydroxylase ou CYP27B1. Cette deuxième hydroxylation se produit principalement dans les reins, mais aussi dans les tissus extra-rénaux et les cellules immunitaires. La concentration circulante de la 1,25 (OH)₂ D3 dépend de son catabolisme.

Chapitre I : La vitamine D

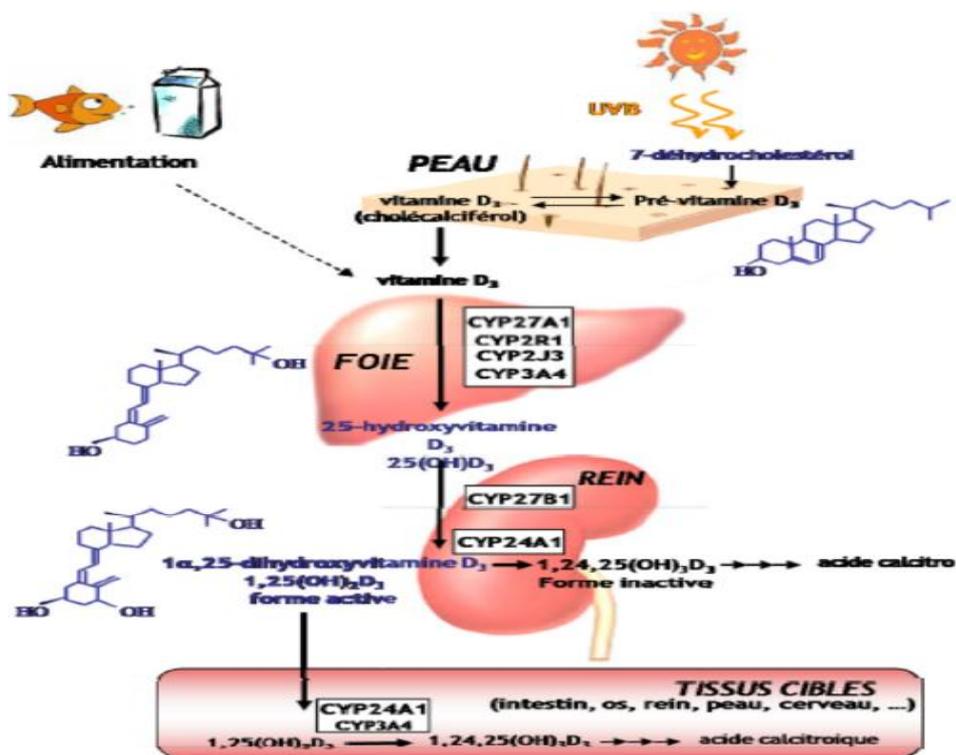


Figure 4 : Métabolisme de la vitamine D (Tissandié *et al.*, 2006).

En effet, le CYP24A1 catalyse la conversion de la 1,25 (OH)₂ D₃ en 1,24,25-trihydroxyvitamine D₃ (1,24,25 (OH)₃ D₃) et de la 25 (OH) D₃ en 24,25-dihydroxyvitamine D₃ (24,25 (OH)₂ D₃). C'est la première étape dans la voie de dégradation de la vitamine D₃ pour aboutir à une forme inactive, l'acide calcitroïque. Contrairement au CYP27A1 et CYP27B1, localisées respectivement dans le foie et le rein principalement, le CYP24A1 est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D₃ active à l'échelle de l'organisme (Tissandié *et al.*, 2006).

La vitamine D₃ est stockée sous deux formes : environ 65 % en calciférol et 35 % en calcidiol.

La vitamine D₃ non hydroxylée est contenue principalement dans le tissu adipeux, mais un tiers de sa quantité est retrouvé dans d'autres tissus. La 25 (OH) D₃, en revanche, est fortement présente dans le sérum, liée à la DBP avec une demi-vie de 45 jours (Guilland, 2015). Elle est la principale forme circulante de vitamine D₃ (Bikle, 2011).

Ses concentrations sériques peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre (Carlberg *et al.*, 2013).

1.5.1 Valeurs normales adoptées pour la concentration sanguine de [25(OH)D] :

Le statut en vitamine D peut être caractérisé par la concentration sanguine de [25(OH)D]. La valeur basse physiologique de la concentration sanguine de [25(OH)D] est de 20 ng/ml mais il est préférable d'être au-delà de 30 ng / ml (1). En effet, en termes de bénéfice osseux, le seuil de référence est établi à 30 ng / ml (soit 75 nmol / l). En revanche, il semble que certains effets osseux et extra-osseux soient associés à des concentrations sanguines de [25(OH)D] plus importantes. D'après Bischoff-Ferrari et coll., une concentration sérique de [25(OH)D] comprise entre 90 et 100 nmol / L semble être optimale pour prévenir les fractures de la hanche et de toutes fractures non vertébrales chez les personnes âgées (22). En outre, selon ces auteurs, la concentration doit être située entre 90 et 120 nmol/L pour la prévention du cancer (22). Il a aussi été établi qu'une concentration sérique de [25(OH)D] comprise entre 80 et 119 nmol / L (32-47,6 ng / ml) est recommandée pour diminuer le risque de développer une insulino-résistance (23). Précisément, cette étude réalisée chez des femmes ayant reçu soit 4 000 UI de vitamine D soit des comprimés de placebo a montré que l'index d'insulino-résistance HOMA-IR et l'insulinémie à jeun étaient améliorés dans le groupe recevant la vitamine D. La forte amélioration a été observée pour des concentrations sanguines de [25(OH)D] comprises entre 80-119 nmol / L (32-47,6 ng / ml) ou plus (**Tissandié *et al.*, 2006**).

1.5.2 Régulation du métabolisme de la vitamine D3 :

La régulation du métabolisme de la vitamine D3 dépend essentiellement des enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) et dans son catabolisme (CYP24A1) (**Tissandié *et al.*, 2006**).

1.5.2.1 Régulation de la synthèse de la vitamine D3 :

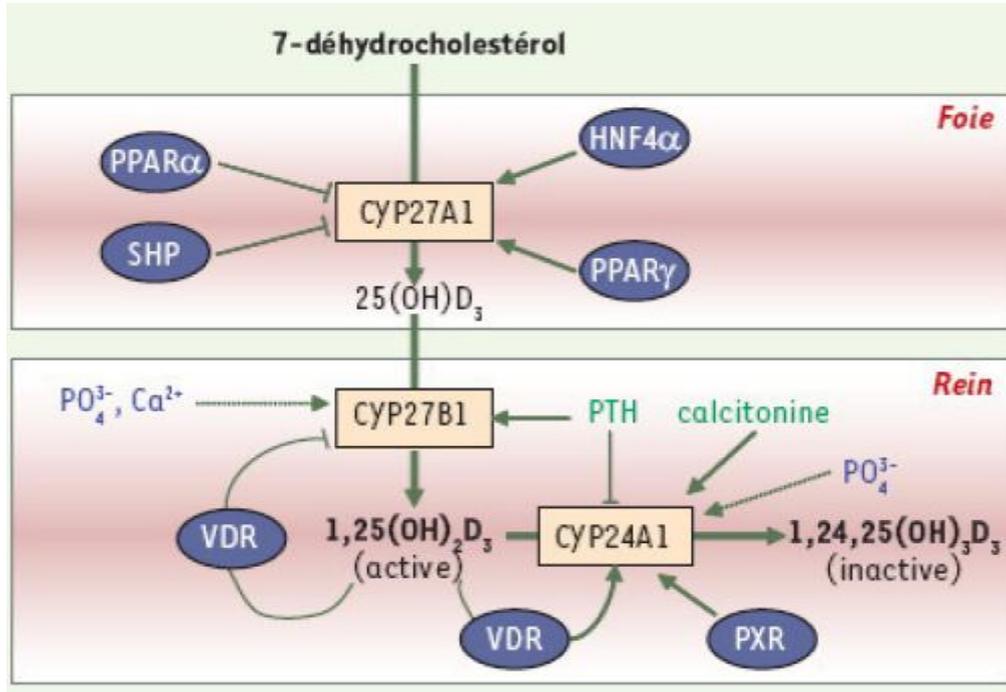
La concentration circulante de la vitamine D3 (25 (OH) D3) est peu régulée. En effet, plus la quantité de vitamine D3 synthétisée ou ingérée est grande, plus la production de 25 (OH) D3 est importante. Néanmoins, dans le foie, le CYP27A1 impliqué dans la synthèse de 25 (OH) D3, est modulé à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires (**Post *et al.*, 2001**) comme PPAR α et γ ayant des acides gras polyinsaturés comme ligands, HNF4 α (activé par des phosphorylations) et SHP ayant une activité de répression transcriptionnelle (**Tissandié *et al.*, 2006**). En revanche, dans le rein, l'activité du CYP27B1, responsable de la production de

la forme active (1,25 (OH)₂ D₃), est étroitement régulée en augmentant l'activité du promoteur de la CYP27B1. La PTH libérée par les glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie exerce un contrôle positif. La PTH intervient en augmentant l'activité du promoteur de la CYP27B1 via la phosphorylation du facteur de transcription CREB (cAMP-dependent response element binding protein) (**Armbrecht et al., 2003**).

À l'inverse, une hypercalcémie, une hypophosphatémie et/ou une augmentation de la concentration plasmatique en 1,25 (OH)₂ D₃ inhibent la libération de PTH. De plus, le phosphore, le calcium et la 1,25 (OH)₂ D₃ peuvent également agir directement sur l'enzyme (1- α -hydroxylase du CYP27B1) et donc sur le taux circulant de l'hormone active (**Brown et al., 1999**). De nombreux autres facteurs comme l'IGF-I (Insulin-like growth factor I), l'insuline, la calcitonine, le FGF 23 (fibroblastic growth factor 23) interviennent également dans la régulation de la CYP27B1 (**Tissandié et al., 2006**).

1.5.2.2 Régulation du catabolisme de la vitamine D₃ :

La dégradation de la vitamine D₃ dans les reins dépend de la régulation de la CYP24A1. Les apports en phosphore et la PTH modulent l'activité et l'expression de cette enzyme de manière opposée à leur effet sur CYP27B1 (**Figure 5**). De plus, une étude propose une régulation par la calcitonine de l'expression du gène codant CYP24A1 via la voie de signalisation Ras-PKC zêta (protéine kinase C d'isoforme zêta) (**Gao et al., 2004**). La 1,25 (OH)₂ D₃ stimule la transcription de CYP24A1 (**Chen et DeLuca, 1995**).



- Flèche droite, stimulation - Flèche brisée, inhibition - Flèche en pointillée : faible action de régulation.

Figure 5 : Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones (Tissandié *et al.*, 2006).

1.5.3 Stockage de la vitamine D :

La distribution de la vitamine D dans les tissus dépend de la forme chimique de la molécule. Le cholécalférol (D3) qui représente 65 % de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme est essentiellement stocké dans le tissu adipeux (à 75%) tandis que la [25(OH) D] qui représente 35 % de la vitamine D est distribuée dans différents tissus (35 % dans le tissu adipeux, 30 % dans le sérum, 20 % dans les muscles, et 15 % dans les autres tissus). La concentration sanguine des deux formes de [25(OH) D] ([25(OH) D2] + [25(OH) D3]) permet de caractériser les réserves en vitamine D de chaque individu, et doit donc être déterminée pour évaluer le statut vitaminique D de l'organisme (Tissandié *et al.*, 2006).

1.5.4 Elimination et toxicité :

L'excès de pré-vitamine D3 ou de vitamine D3 dans le derme est converti en composé inactif ou retourne à son état de base, le 7-déhydrocholestérol. Il existe en effet une voie d'inactivation de la vitamine D nécessitant l'activité d'une enzyme, la 24-hydroxylase (CYP 24). Cette réaction mène à la production de métabolites inactifs [24,25 (OH)2 vitamine D et 1,24,25 (OH)3 vitamine D] transformés ultérieurement en acide calcitroïque inactif, lui-même

éliminé via la bile par voie fécale (**Souberbielle et al., 2008**). Un surdosage en vitamine D ou hypervitaminose D est rare. Cet excès ne provient pas de l'alimentation, mais plutôt de la consommation d'une dose excessive d'un complément alimentaire ou pharmacologique de vitamine D. Le seuil sérique de toxicité est évalué entre 220 et 375 nmol/l (88 et 150 ng/ml) de [25(OH) D]. De même, la dose minimale ingérée possiblement toxique chez le sujet adulte semble être égale à 4 000 à 10 000 UI par jour pendant plusieurs mois (**Souberbielle et al., 2009**).

Au niveau biologique, l'hypervitaminose D peut provoquer une hypophosphatémie et une hypercalcémie, accompagnée d'une baisse de la sécrétion de la parathormone ou hormone parathyroïdienne (PTH). Cette hypoparathyroïdie est caractérisée par une hypercalciurie et peut engendrer avec le temps des calculs rénaux (**Heaney et al., 2003**).

1.6 Vitamine D3 et ses fonctions biologiques :

1.6.1 Vitamine D3 et homéostasie phosphocalcique :

Le principal rôle de la vitamine D3 est la régulation de l'homéostasie du calcium et du phosphate (**Holick, 2007 ; Schuch et al., 2013**).

La 1,25 (OH)₂ D3 assure ces effets dits « classiques » en intervenant au niveau de l'intestin, des reins et des glandes parathyroïdes, ainsi qu'en agissant directement sur l'os (**Dusso et al., 2005 ; Holick, 2007**).

1.6.2 Action de la vitamine D3 dans l'intestin :

Elle permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates. Elle assure cette fonction par le biais des récepteurs de la vitamine D (VDR) présents au niveau de l'intestin qui permettent à la 1,25 (OH)₂ D3 d'augmenter l'absorption de calcium (**Figure 6**). En effet, 10 à 15 % du calcium consommé est absorbé au niveau du duodénum et de la portion proximale du jéjunum par un phénomène passif. Lorsque la vitamine D3 se fixe à son récepteur, cette absorption augmente de 30 à 40 %. Il en est de même pour l'absorption des phosphates inorganiques qui passe de 60 à 80 % en présence de calcitriol (**Holick, 2007**). En effet, la 1,25 (OH)₂ D3 augmente l'absorption des phosphates en augmentant la fluidité des membranes entre entérocytes et plasma, ainsi qu'en stimulant l'expression de cotransporteur Sodium-Phosphate (**Dusso et al., 2005**).

Chapitre I : La vitamine D

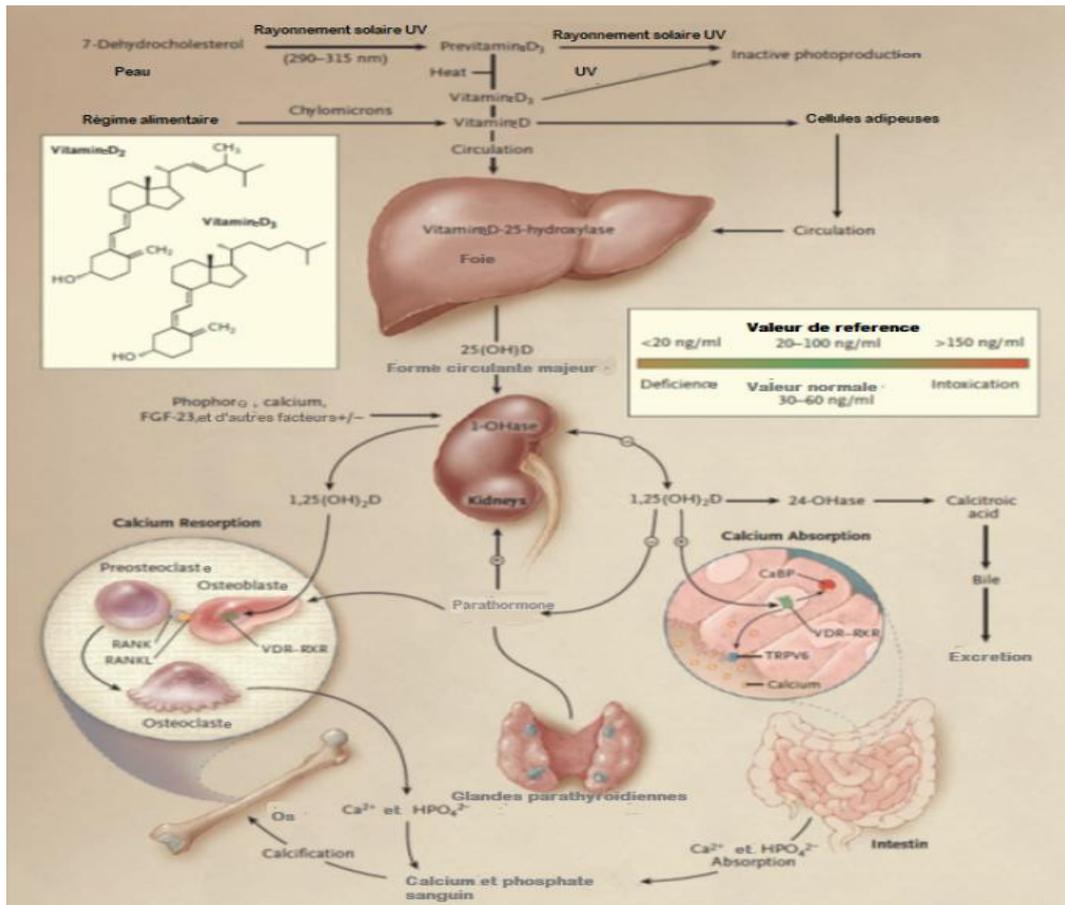


Figure 6 : Vitamine D et régulation de l'homéostasie phosphocalcique (Holick, 2007).

1.6.3 Action de la vitamine D3 au niveau du rein :

Dans le rein, la vitamine D3 a pour activité principale le contrôle de son homéostasie. La production rénale de calcitriol y est finement régulée par le biais de la 1- α -hydroxylase et de la 24-hydroxylase présentes dans les cellules rénales. La production de la vitamine D3 est régulée par le besoin de calcium et de phosphore. Des niveaux légèrement bas de calcium plasmatique stimulent les parathyroïdes pour produire et sécréter l'hormone parathyroïdienne. Cette hormone se lie à toute la longueur du néphron du rein. Elle stimule la 1- α -hydroxylase qui produit l'hormone active (calcitriol) de la vitamine D3 (Deluca et Cantorna, 2001). Outre sa régulation, le calcitriol joue également dans le rein un rôle direct sur la réabsorption du calcium par une action directe sur le canal épithélial calcique (ECaC) (Figure 7). En effet, comme dans les cellules de l'intestin, la 1,25 (OH)₂ D3 stimule dans les cellules du tubule contourné distal le TRPV5 permettant la réabsorption de calcium par la cellule rénale, ainsi que l'expression des calbindines facilitant son transport intracellulaire. D'autres actions effectuées au niveau rénal sur la réabsorption de calcium, des ions phosphates et l'excrétion

rénale du calcium, ne sont pas dues directement au calcitriol, mais sont initialement induites par la PTH (Tissandié *et al.*, 2006).

1.6.4 Action de la vitamine D3 au niveau des glandes parathyroïdes :

Les glandes parathyroïdes détectent les variations de calcémie parce qu'elles expriment des Récepteurs Sensibles au Calcium (RSCa). Lorsqu'une diminution de calcium circulant se fait ressentir, la synthèse de PTH par ces glandes est augmentée (Figure 7). Le calcitriol inhibe la synthèse de PTH ainsi que la croissance des cellules parathyroïdes, par effet suppresseur. Il régule également le nombre de VDR présent dans les cellules parathyroïdes. De plus, le couple 1,25 (OH)₂ D₃-VDR induit la transcription du gène codant les RSCa et module donc la réponse des glandes parathyroïdes au calcium (Dusso *et al.*, 2005).

1.6.5 Action de la vitamine D3 sur l'os :

La vitamine D₃ a aussi une action directe sur les cellules osseuses. En effet, la présence du CYP27B1 dans les ostéoblastes permet l'hydroxylation extra-rénale de la 25 (OH) D₃ circulante en 1,25 (OH)₂ D₃. Au niveau des ostéoblastes d'une part, la 1,25 (OH)₂ D₃ régule la transcription du gène codant la chaîne α 1 du collagène de type I, et induit la production de phosphatase alcaline, d'ostéopontine et d'ostéocalcine, participant ainsi, à la formation et à la minéralisation de la matrice extracellulaire osseuse. D'autre part, elle agit sur les cellules en charge de la résorption osseuse. Elle assure avec les ostéoblastes, l'initiation et le contrôle des ostéocytes, ainsi que le remodelage permanent du tissu (les ostéoclastes) (De Vernejoul et Marie, 1996).

1.6.6 Vitamine D3 et voies de signalisation :

La vitamine D₃ joue un rôle dans de nombreuses voies de signalisation (Nakai *et al.*, 2014). Il y a les voies non génomique (Nemere *et al.*, 2010) et génomique (Pawlowska *et al.*, 2016).

1.6.6.1 Voie non génomique :

Dans cette voie, la vitamine D₃ agit à travers des récepteurs (protéines membranaires) dont la Protein disulfide isomerase family a member 3 (Pdia 3) également appelée ERp 57, la Glucose-Regulated Protein 58 (GRP 58) ou Membrane Association Rapid Response Steroid (MARRS). Ceux-ci, en se liant à la membrane et aux seconds Messagers, déclenchent une série de systèmes de transduction (Nemere *et al.*, 2010). Dans de nombreux types de cellules

comme les kératinocytes, les entérocytes, les cellules musculaires et les ostéoblastes, la 1,25 (OH)₂ D₃, en se fixant au récepteur Pdia 3, active l'influx de calcium cellulaire et sa libération intracellulaire. De même, elle module ou stimule la Protéine Kinase C (PKC), l'adénylate cyclase, les phospholipases A2 et C ou la protéine activée par un mitogène (Mitogen-Activated Protein kinase (MAP kinase)) (Landrier, 2014). Certaines actions non génomiques de la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ se produisent à travers des récepteurs de la vitamine D ancrés à la membrane, comme c'est le cas de la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ associée au MARRS. La MARRS est située dans les radeaux lipidiques des membranes et peut activer différentes kinases, phosphatases et canaux ioniques (Nemere *et al.*, 2010) ont cependant montrés l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide, confirmant ainsi le rôle central de VDR dans la médiation des effets de la vitamine D₃ (Chen *et al.*, 2013).

1.6.6.2 Voie génomique :

La régulation de l'expression des gènes du VDR se fait à plusieurs niveaux et comprend des influences environnementales, ainsi que des mécanismes génétiques et épigénétiques (Figure 7). Les facteurs environnementaux dont le régime alimentaire, l'exposition au soleil, la pollution et les infections régulent la synthèse du VDR surtout en modulant le niveau de la vitamine D₃ (Pawlowska *et al.*, 2016).

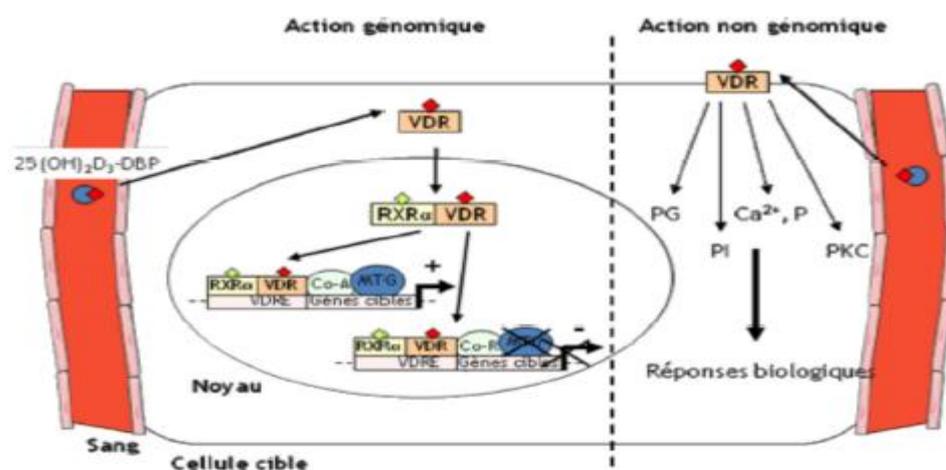


Figure 7 : Voies de signalisations non génomique et génomique de la forme active de la vitamine D₃ (Tissandié *et al.*, 2006).

Chapitre I : La vitamine D

La liaison de la vitamine D3 à son récepteur (VDR) entraîne une action génomique, et étant donnée l'ubiquité de ce récepteur, cette action se porte sur un nombre important de gènes.

En effet, presque tous les tissus de notre organisme expriment le VDR, plus de 3 % de nos gènes sont modulés par le calcitriol (**Coxam *et al.*, 2014**). La régulation des actions génomiques de la vitamine D3 associée à son récepteur est multifactorielle, et de ce fait très complexe. Par ailleurs, la liaison de la 1,25 (OH)₂ D3 au VDR et son acheminement vers le noyau de la cellule dépend du type cellulaire et de sa composition. La concentration en calcitriol et en VDR varie d'une cellule à l'autre, il en est de même pour la protéine de transport intracellulaire de la vitamine D (IDBP, Intracellular vitamin D Binding Protein) qui module le trafic intracellulaire de la vitamine ainsi que la vitesse d'association entre son récepteur et elle. D'autre part, plusieurs domaines du VDR influencent son association au RXR dans le noyau cellulaire. Cette hétérodimérisation dépend premièrement du LBD (Ligand Binding Domain), son intégrité est indispensable à la fusion VDR-RXR. De plus, le DBD (DNA-Binding Domain) par lequel le VDR se lie à l'ADN des gènes cibles présente deux motifs en doigts de Zinc, qui lui permettent de s'attacher aux VDRE (Vitamin D response element). Il existe plusieurs types de VDRE. Certains induisent la transcription des gènes, alors que d'autres au contraire l'inhibent. Enfin, le domaine d'hétérodimérisation avec le RXR et le domaine AF2 du VDR font entrer en jeu des corégulateurs. Le domaine AF2, par exemple, permet le recrutement de protéines interagissant avec le VDR comme des composants du complexe d'initiation de la transcription, l'ARN polymérase II ou des co-activateurs de transcription, qui modifient la chromatine et induisent la transcription des gènes. A l'inverse, certains corépresseurs empêchent l'exposition de la chromatine et inhibent ainsi la transcription (**Dusso *et al.*, 2005**).

Chapitre II : Coronavirus

2019

2.1 Généralité sur Covid-19

Les coronavirus sont des virus à ARN transmis, monocaténaire, à sens positif, appartenant à la famille des Coronaviridae (ordre des Nidovirales). Ces virus sont connus pour avoir certains des plus grands génomes parmi les virus à ARN, allant de 26 à 32 kilobases (kb). Les coronavirus (CoV) peuvent être séparés phylogénétiquement en quatre genres : Alpha-CoV, Beta-CoV, Gamma-CoV et Delta-CoV (Hui, 2017). Chaque groupe se compose d'une grande variété de coronavirus animaux (chauve-souris, porcins, murins, etc.), aviaires et humains, qui sont supposés être le résultat de la réplication d'un grand génome avec une ARN polymérase dépendante de l'ARN sujette aux erreurs ainsi qu'une fréquence élevée de recombinaison permettant une adaptation rapide à de nouveaux hôtes (Su *et al.*, 2016). Les coronavirus ont une distribution exceptionnellement large chez les chauves-souris et les oiseaux et cette diversité peut être attribuée à plusieurs propriétés uniques de ces deux groupes. Premièrement, il existe environ 10 000 espèces d'oiseaux, tandis que les chauves-souris représentent 900 des 4 800 espèces de mammifères connues. Cette grande diversité fournit potentiellement un nombre abondant de types de cellules pour différents coronavirus. Deuxièmement, la capacité de voler a essentiellement éliminé les frontières géographiques permettant la migration sur de longues distances et l'échange de virus avec une variété d'animaux différents. De plus, les habitudes de repos et de rassemblement entraînent le rassemblement d'un grand nombre de chauves-souris et d'oiseaux, ce qui aurait également facilité la propagation du virus (Woo *et al.*, 2009).

Actuellement, il existe six coronavirus connus capables d'infecter les humains (HCoV) : HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU, Severe Acute Respiratory Syndrome CoV (SARS-CoV) et Middle East Respiratory Syndrome CoV (MERS-CoV). Les souches 229E et OC43 sont des virus prototypes des lignées Alpha et Bêta, respectivement, qui sont responsables de 15 à 29 % de tous les cas de rhume. HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63 et HCoV-HKU sont classés comme des coronavirus humains faiblement pathogènes qui infectent les voies respiratoires supérieures provoquant une maladie de type rhume légère à modérée chez les individus en bonne santé. En revanche, les coronavirus hautement pathogènes tels que le SRAS-CoV et le MERS-CoV peuvent pénétrer dans les voies respiratoires inférieures, provoquant une pneumonie grave et des lésions des voies respiratoires entraînant une morbidité et une mortalité élevées (Channappanavar *et al.*, 2017).

2.2 Épidémiologie du SRAS et du MERS :

Le SRAS-CoV est apparu pour la première fois en novembre 2002 dans la province chinoise du Guangdong comme une épidémie inhabituelle de « pneumonie atypique infectieuse » avec un taux élevé de transmission nosocomiale. Quelques mois plus tard, en février 2003, un médecin infecté s'est rendu de Foshan à Hong Kong, provoquant des épidémies ultérieures à Hong Kong, qui se sont ensuite transmises à Singapour et à Toronto (**Hui, 2017**). Grâce aux voyages aériens internationaux, le SRAS a réussi à se propager à travers le monde, affectant 25 pays avec 8 098 cas et 774 décès à la fin de l'épidémie en juillet 2003 (**WHO, 2015**). Le SRAS s'est rapidement propagé par contact étroit de personne à personne via la transmission de gouttelettes ou fomite. Cela s'est reflété dans un événement à grande propagation où 138 personnes se sont révélées infectées deux semaines après l'exposition à un patient hospitalisé du SRAS (**Hui, 2017**). En tant que l'une des maladies les plus graves causées par un coronavirus à l'époque, l'épidémie a coûté près de 40 milliards de dollars de pertes économiques, le SRAS-CoV ayant fermé un grand nombre d'activités pendant plusieurs mois en Chine et au Canada (**Fehr et al., 2015**).

Près d'une décennie plus tard, en avril 2012, 11 patients, dont 10 agents de santé en Jordanie, ont contracté une infection grave des voies respiratoires inférieures d'une cause qui n'a pas pu être identifiée à l'époque (**Raj et al., 2013**). Moins de six mois plus tard, en Arabie saoudite, un coronavirus non identifié a été détecté dans les expectorations d'un homme de 60 ans présentant une pneumonie aiguë suivie d'une insuffisance rénale (**Zaki et al., 2012**). Par la suite, en septembre 2012, le même virus a été observé chez un patient atteint d'une maladie respiratoire grave qui a été transféré au Royaume-Uni depuis le Moyen-Orient. L'analyse de tous ces cas a reconnu le nouveau MERS-CoV comme la cause d'une nouvelle maladie respiratoire grave (**Shoss et al., 2016**). La propagation du MERS a été caractérisée par des épidémies nosocomiales à la suite d'une transmission zoonotique sporadique. Les événements à grande propagation signalés dans les hôpitaux de la péninsule arabique et de la Corée du Sud sont le résultat d'un échec du contrôle et de la prévention des infections (**Widagdo et al., 2017**). Semblable au SRAS, le MERS-CoV a réussi à se propager à 27 autres pays via les voyages aériens internationaux. Alors qu'un plus petit nombre de 2 144 cas ont été signalés, le taux de mortalité par infection par le MERS se situe à environ 35 %, une augmentation significative par rapport à la pandémie de SRAS (**WHO, 2018**).

2.3 Sars-cov2 (Covid-19) :

La maladie infectieuse pandémique à coronavirus (COVID-19), causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2(SARS-CoV-2), se propage rapidement dans le monde entier. Dans ce numéro de la JCI, Chen et ses collègues ont comparé les caractéristiques cliniques et immunologiques entre les cas modérés et les cas graves caractéristiques cliniques et immunologiques du COVID-19 modéré et sévère. Les auteurs ont constaté que la détresse respiratoire à l'admission est associée à des résultats défavorables (**Figure 8**). Une augmentation des taux de cytokines (IL-6, IL-10 et TNF- α), une lymphopénie(en CD4⁺ et CD8⁺) et une diminution de l'expression de l'IFN- γ dans les cellules T CD4⁺ sont associées à la sévérité du COVID-19. Dans l'ensemble, cette étude a permis de caractériser la tempête de cytokines dans le COVID-19 sévère et de fournir des informations sur la thérapie immunitaire et la conception de vaccins et la conception de vaccins(**Savannah et al., 2020**).

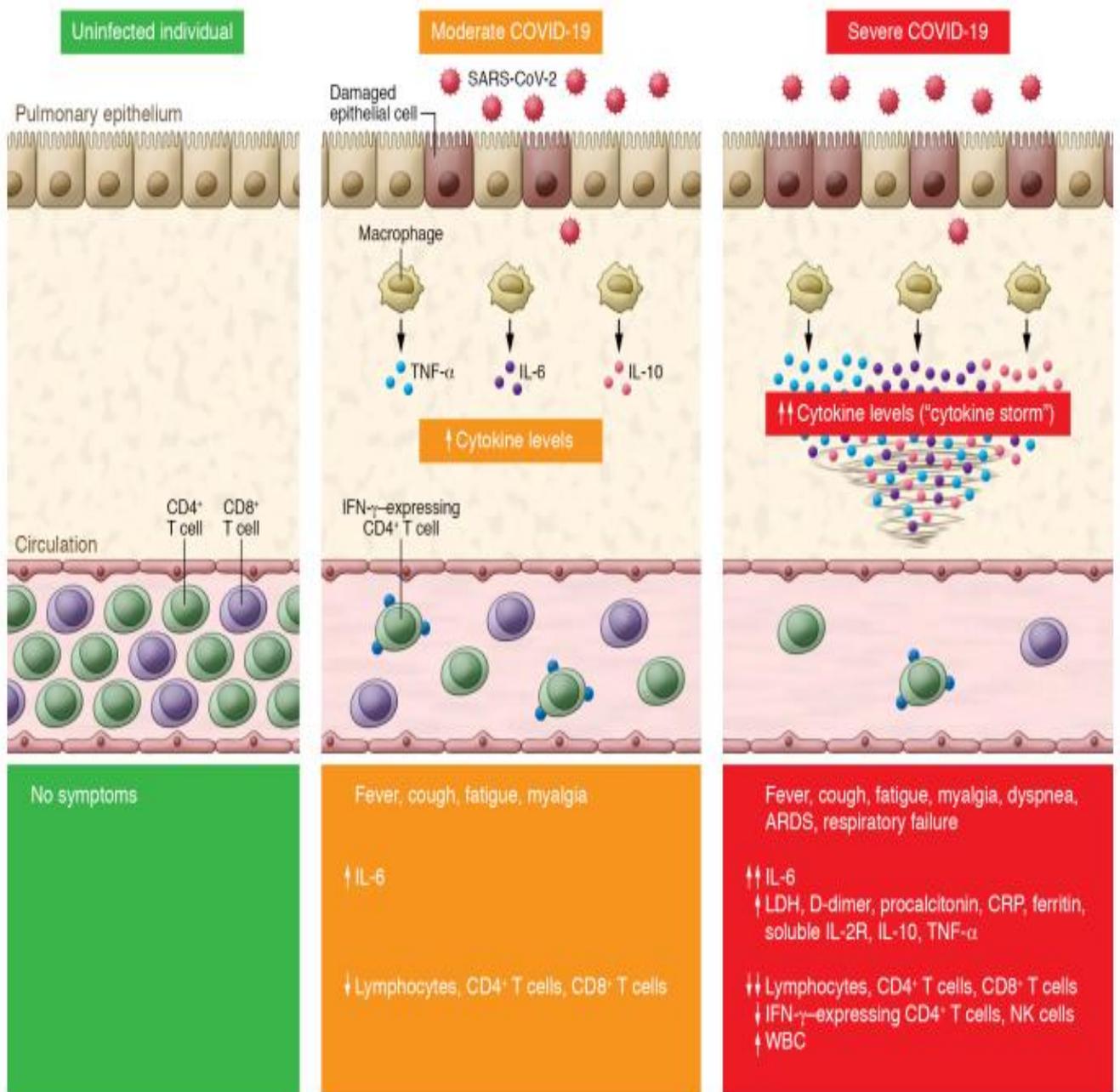


Figure 8 : La tempête de cytokines et la lymphopénie des cellules T sont associées à la gravité du COVID-19(Savannah *et al.*, 2020).

L'infection par le SRAS-CoV-2 provoque le COVID-19. Par rapport aux individus non infectés (panneau de gauche), les cas modérés de COVID-19 présentent une augmentation de l'IL-6 et une diminution du nombre total de lymphocytes T, en particulier des cellules CD4⁺ et CD8⁺ (panneau du milieu) (**Figure 8**).

Les cas sévères de COVID-19 présentent une production encore plus élevée d'IL-6, d'IL-2R, d'IL-10 et de TNF- α , tandis que les lymphocytes T totaux, en particulier les cellules T CD4⁺ et

les cellules T CD8⁺ et les cellules T CD4⁺ exprimant l'IFN- γ , diminuent nettement (panneau de droite). Exprimant l'IFN- γ diminuent de façon marquée (panneau de droite). Le niveau de tempête de cytokines et de lymphopénie des lymphocytes T est associé aux dommages pulmonaires, à la détresse respiratoire et à une issue défavorable. SDRA, syndrome de détresse respiratoire aiguë ; CRP, protéine C-réactive ; LDH, lactate déshydrogénase (**Savannah et al., 2020**).

2.4 Transmission du SRAS-CoV-2 :

Les CoV humains sont principalement transmis par les gouttelettes respiratoires, mais des aérosols, des contacts directs avec des surfaces contaminées et des transmissions fécales-orales ont également été signalés pendant l'épidémie de SRAS. Les premiers rapports de patients présentant une toux, des opacités pulmonaires en verre dépoli et une évolution des symptômes vers une pneumonie sévère ont suggéré que le SRAS-CoV-2 pouvait être transmis par voie respiratoire. La transmission directe par les gouttelettes respiratoires est renforcée par la réplication productive du SRAS-CoV-2 dans l'URT et le LRT, ainsi que par le nombre croissant de rapports indiquant une propagation interhumaine parmi les contacts proches présentant une toux active (**Arons et al., 2020**). Jusqu'à présent, le nombre de reproduction de base est de $\sim 2,2$, d'après le suivi des cas au début de la pandémie, avec un temps de doublement de 5 jours. En outre, il existe maintenant des preuves de la propagation non symptomatique/pré-symptomatique du SRAS-CoV-2, ce qui contraste avec la dynamique de transmission du SRAS-CoV. Cette constatation souligne la capacité du SRAS-CoV-2 à coloniser et à se répliquer dans la gorge au début de l'infection. Sur la base de ces disparités apparentes dans la transmission du virus, une étude a modélisé la dynamique de la transmission du SRAS-CoV-2 chez les individus présymptomatiques et a indiqué que les présymptomatiques ont approché le seuil permettant de soutenir une épidémie par eux-mêmes ; en revanche, les estimations correspondantes pour le SRAS-CoV étaient approximativement nulles. De même, la propagation asymptomatique du SRAS-CoV-2 a été documentée tout au long de la pandémie. Il est essentiel de comprendre l'importance relative de la transmission cryptique dans la pandémie actuelle de COVID-19 pour que les autorités de santé publique puissent prendre les mesures de contrôle de la maladie les plus complètes et les plus efficaces, notamment le port du masque, la recherche des contacts et l'isolement physique.

La contamination de surface, la voie fécale-orale, qui représentent des facteurs de confusion dans l'actuelle pandémie de COVID-19 ; leur importance relative est donc toujours à l'étude.

Aérosol(propagation >1m) a été impliquée dans l'épidémie d'Amoy Gardens au cours de l'épidémie de SRAS, mais l'incohérence de ces résultats dans d'autres contextes suggère que le CoV-SRAS était probablement une infection opportuniste aéroportée. De même, aucun virion infectieux de SARS-CoV-2 n'a été isolé, bien que l'ARN viral ait été détectable dans l'air des salles de l'hôpital COVID-19. La production d'aérosols expérimentaux porteurs du SRAS-CoV-2 (comparables à ceux qui pourraient être produits par l'homme) a rendu plausible la transmission par voie aérienne, mais les caractéristiques aérodynamiques du SRAS-CoV-2 au cours d'une infection naturelle font encore l'objet d'intenses recherches. Néanmoins, le dépôt d'aérosols chargés de virus pourrait contaminer des objets (par exemple des fomites) et contribuer aux événements de transmission humaine. Enfin, la transmission fécale-orale a également été considérée comme une voie potentielle de propagation chez l'homme, mais cette voie reste une énigme malgré les preuves de la présence d'aérosols chargés d'ARN à proximité de cuvettes de toilettes, ainsi que de l'ARN détectable du SRAS-CoV-2 dans des écouvillons rectaux pendant l'épidémie précurseur du COVID-19 en Chine (**Xu et al., 2020**).

2.5 Symptômes cliniques :

L'apparition des symptômes des infections non asymptomatiques par le SARS-COV2 commence après une incubation de 2 à 16 jours.

Les personnes atteintes du COVID-19 ont rapporté un large éventail de symptômes allant de symptômes légers à une maladie grave. Les symptômes peuvent apparaître 2 à 14 jours après l'exposition au virus. N'importe qui peut avoir des symptômes légers à sévères. Les personnes présentant ces symptômes peuvent être atteintes de COVID-19 :

- Fièvre ou frissons
- Toux
- Essoufflement ou difficulté à respirer
- Fatigue
- Douleurs musculaires ou corporelles
- Maux de tête
- Nouvelle perte du goût ou de l'odorat
- Maux de gorge
- Congestion ou écoulement nasal
- Nausées ou vomissements
- Diarrhée

Cette liste ne comprend pas tous les symptômes possibles. Les CDC continueront à mettre à jour cette liste au fur et à mesure que nous en apprendrons davantage sur le COVID-19. Les

adultes plus âgés et les personnes qui présentent des conditions médicales sous-jacentes sévères, telles qu'une maladie cardiaque ou pulmonaire ou un diabète, semblent présenter un risque plus élevé de développer des complications plus graves suite à la maladie COVID-19 (Mizumoto *et al.*, 2020).

2.6 Caractérisations et cycle de réplication du SARS-CoV-2 :

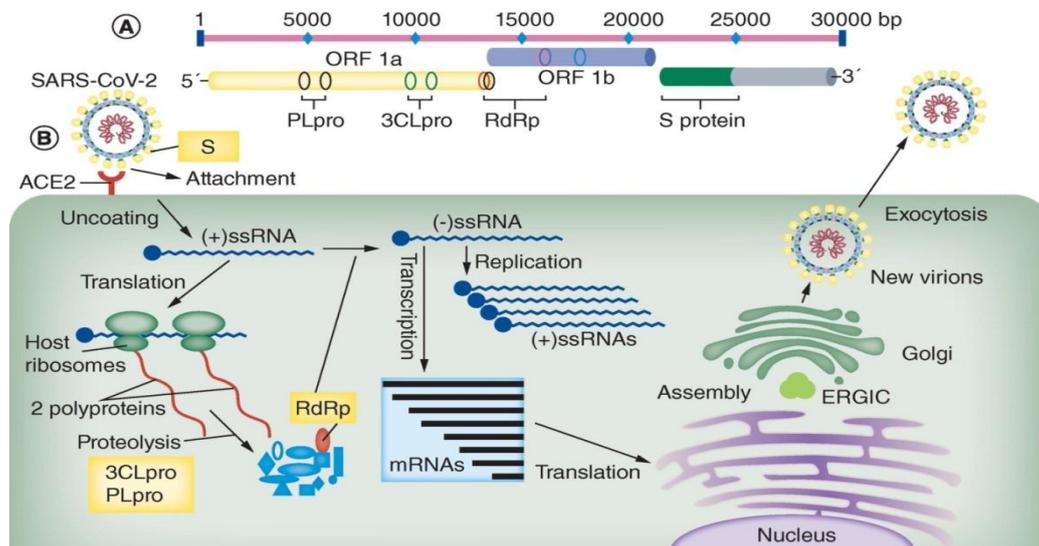
Le SARS-CoV-2 appartient au genre des bêta-coronavirus qui contient également le SARS-CoV (à l'origine de l'épidémie de SRAS de 2002 en Chine) et le MERS-CoV (à l'origine de l'épidémie de syndrome respiratoire du Moyen-Orient qui a débuté en Jordanie en 2012). La longueur du génome du SARS-CoV-2 est d'environ 30 000 bases avec 10-14 cadres de lecture ouverts (ORF) codant pour 24-27 protéines virales structurelles et non structurelles (**Figure 9**).

L'entrée du coronavirus actuel SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes se fait par interaction entre les grandes glycoprotéines de surface du virus (protéine S) et les récepteurs de surface des cellules hôtes appelés enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Les données actuelles ont révélé que la protéine S du virus du SRAS-CoV-2 doit être activée par une protéase cellulaire (**Hoffmann *et al.*, 2020**). La protéase transmembranaire sérine 2 (TMPRSS2), une protéase sérine de surface cellulaire, a un effet sur la protéine S et la rend compétente pour la fusion. Après l'adsorption et le désenrobage du virus, deux polyprotéines virales sont produites par les ribosomes de la cellule hôte. Grâce aux protéases de l'hôte et du virus, notamment la 3CLpro et la PLpro, ces polyprotéines sont finalement décomposées en protéines virales non structurelles plus petites, comme la RdRp. La RdRp, une enzyme principale codée par le génome du virus, est utilisée pour la réplication du génome ARN du virus ainsi que pour la production des ARNm sous-génomiques par transcription discontinue. Ces ARNm produisent ensuite des protéines structurelles virales, au cours du processus de traduction. Les protéines virales et l'ARN du génome sont ensuite assemblés en nouveaux virions dans l'ERGIC, puis transportés par des vésicules à paroi lisse vers l'extérieur des cellules par exocytose (**Figure 9**).

Le génome du SRAS-CoV-2, comme celui des autres espèces de cette famille, code pour des protéines structurelles, telles que la pointe (S), la nucléocapside (N), la matrice (M) et l'enveloppe (E), et pour des protéines non structurelles, telles que RdRp, 3CLpro et PLpro. La glycoprotéine de surface du virus (protéine spike) est une protéine essentielle pour l'entrée du

Chapitre II : Coronavirus 2019

virus dans les cellules hôtes et ces protéines non structurales sont les enzymes clés du cycle de vie du virus et de sa prolifération (Shereen *et al.*, 2020).



3CLpro : Protéase de type 3-chymotrypsine ; ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2 ; ERGIC : Compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-Golgi ; NC : Nucléocapside ; ORF : Cadre de lecture ouvert ; PLpro : Protéase de type papaine ; RdRp : ARN polymérase ARN-dépendante ; S : protéine de pointe ; SARS-CoV-2 : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (Reza *et al.*, 2021).

Figure 9 : Organisation du génome et cycle de réplication du SARS-CoV-2(Reza *et al.*, 2021).

L'analyse du génome du SARS-CoV-2 révèle que la longueur du génome est d'environ 30 kb avec plusieurs ORF. Les protéines structurales virales telles que 3CLpro, PLpro et RdRp sont codées à partir des deux ORF principaux.

L'infection par le coronavirus commence par la fixation de la protéine de pointe (S) avec son récepteur à la surface de la cellule hôte (ACE2). Après l'adsorption et le désenrobage du virus à l'intérieur des cellules hôtes par une voie endosomale, et la libération de la NC dans le cytoplasme, le génome de l'ARNsi viral s'attache aux ribosomes de l'hôte pour produire deux polyprotéines qui sont ensuite clivées (dans une voie de protéolyse) en composants plus petits, par des protéases de l'hôte et du virus, notamment 3CLpro et PLpro. La RdRp est impliquée dans la réplication du génome viral ainsi que dans la production des ARNm viraux et des protéines virales correspondantes. Ensuite, l'assemblage du génome viral et des protéines virales en nouveaux virions se produit dans la cellule hôte ERGIC. Enfin, les nouveaux virions sont transmis à l'extérieur des cellules par exocytose (Reza *et al.*, 2021).

2.7 Traitement :

La propagation rapide de l'infection par le SRAS-CoV2 dans le monde entier a fait naître le besoin immédiat d'un vaccin ou d'une intervention thérapeutique pour prévenir ou traiter la maladie du COVID-19.

Vaccin ou d'une intervention thérapeutique pour prévenir ou traiter la maladie du COVID-19. En raison de la vitesse à laquelle le virus s'est propagé dans le monde, il existe peu d'études sur les traitements potentiels. Interventions ou vaccins potentiels. De plus, en raison de la gravité minime des cas de SRAS (774 décès dans le monde) et du MERS (866 décès dans le monde), peu d'études ont été menées pour générer un vaccin ou un traitement pour d'autres coronavirus étroitement apparentés. d'un vaccin ou d'un traitement pour d'autres coronavirus étroitement apparentés, qui pourraient être efficaces pour COVID-19. Des essais cliniques testant des traitements contre le COVID-19 sont en cours. Mais les résultats de grandes études randomisées ne sont pas encore disponibles à ce stade. Par conséquent, les sections suivantes ne doivent pas être considérées comme des recommandations de traitement fondées sur des preuves. Recommandations de traitement fondées sur des données probantes, mais reflètent (principalement) des expériences expérimentales, l'extrapolation de données provenant d'affections apparentées et l'avis d'experts (**Susanna *et al.*, 2020**).

2.7.1 Hydroxy-Chloroquine :

L'utilisation médicale de la chloroquine remonte à plusieurs décennies. Ses dérivés phosphate et sulfate sont administrés comme antipaludéens, et l'hydroxychloroquine est largement utilisée comme agent immunomodulateur dans le lupus érythémateux systémique. En outre, la chloroquine a une activité antivirale contre la grippe, le virus du Chikungunya, les CoVs saisonniers et le SRAS. Comme pour ces virus, l'entrée dans les cellules et la réplication du SRAS-CoV2 dépendent de ce qui suit l'internalisation par endocytose et la fusion lysosomale, qui dépendent du pH. Étant elle-même une base faible, l'hydroxychloroquine suit le gradient de pH cellulaire et s'accumule dans l'environnement acide des endolysosomes et d'autres organites cellulaires acides, alcalinisant ainsi les endosomes. En outre, l'hydroxychloroquine interfère avec la glycosylation terminale de l'ACE2, interférant ainsi avec la fixation du virus (**Wang *et al.*, 2020**).

2.7.2 Azithromycine :

Les effets synergiques de l'azithromycine et de l'hydroxychloroquine contre le SRAS-CoV2 ont été observés in vitro. Hydroxychloroquine contre le SRAS-CoV2 ont été observés in vitro, ce qui semble se traduire en pratique clinique. Il est intéressant de noter que l'azithromycine est également une base faible et qu'elle s'accumule également dans les cellules terminales. base faible, et s'accumule également dans les endosomes, avec un effet alcalinisant au moins équivalent à celui de l'hydroxychloroquine (**Susanna et al., 2020**). En plus de ses propriétés antimicrobiennes, l'azithromycine est parfois utilisée pour ses propriétés immunomodulatrices, en particulier chez les patients souffrant de troubles pulmonaires chroniques. L'azithromycine polarise les macrophages vers un phénotype anti-inflammatoire M2 et inhibe les voies de signalisation pro-inflammatoires STAT1 et NFκB. Dans le contexte des effets anti-inflammatoires, il est particulièrement intéressant que l'azithromycine soit utilisée. L'azithromycine est utilisée chez les patients nécessitant des soins intensifs pour un SDRA non lié à COVID-19 et est associée à une réduction significative de la mortalité et à un délai d'extubation plus court (**Wang et al., 2020**).

2.7.3 Remdesivir et autres analogues nucléosidiques :

Les analogues nucléosidiques sont explorés en tant que options de traitement pour le COVID-19. Les candidats comprennent le favipiravir, le geldesivir, la ribavirine et le remdesivir, ce dernier ayant reçu le plus d'attention.

Le remdesivir, un promédicament de l'adénosine, a été développé à l'origine pour le traitement des virus de la fièvre hémorragique, à savoir les virus Ebola (EBOV) et Marburg, mais il a donné de mauvais résultats dans le traitement de l'EBOV par rapport aux stratégies basées sur les anticorps. Tous deux présentent une activité antivirale in vitro dans le MERS et le SRAS. Entrant en compétition avec l'ATP et se substituant à l'adénosine lors de la synthèse de l'ARN, le remdesivir inhibe l'ARN polymérase ARN dépendante virale (RdRp). L'humain

Les RdRp mitochondriaux humains présentent une affinité nettement plus faible avec le remdesivir que leurs homologues viraux, ce qui atténue les effets secondaires pour la cellule hôte (**Gao et al., 2020**).

**Chapitre III : Vitamine D et
risques infectieux
par les virus de la grippe et
de COVID-19**

Chapitre III : Vitamine D et risques infectieux par les virus de la grippe et de COVID-19

3.1 Vitamine D3 et système immunitaire :

Le rôle potentiel de la vitamine D3 et de son métabolite actif 1,25 (OH)₂ D3 dans la modulation de la réponse immunitaire a longtemps été reconnu depuis la découverte des récepteurs de la vitamine D (VDR) dans les macrophages, les cellules dendritiques (CD) et les lymphocytes (**Adorini, 2005 ; White, 2008**). La totalité de la réponse immunitaire implique les deux types de réponses (innée et adaptative) (**Figure 10**) dans des interactions complexes faisant intervenir de nombreuses cytokines (**Pedersen et al., 2011**).

3.2 Vitamine D3 et Immunité innée :

Les cellules actrices de cette réponse immunitaire sont les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules tueuses naturelles [Natural Killer cells (NK)] ainsi qu'un certain nombre de cellules épithéliales comprenant celles de l'épiderme, de la gencive, de l'intestin, du vagin, de la vessie et des poumons (**Bikle, 2011**). Dans les monocytes et les macrophages, l'interferon gamma (IFN- γ) ou le lipopolysaccharide (LPS de ligand TLR4) favorisent la conversion de la 25 (OH) D3 en 1,25 (OH)₂ D3 (**Hewison, 2011**). Cette dernière (1,25 (OH)₂ D3) stimule les récepteurs TLR (Toll- Like Receptors) présents à la surface des cellules immunitaires afin de reconnaître des motifs associés aux pathogènes (Pathogen Associated Molecular Pattern ou PAMP) (**Viard, 2015**) pour le détruire. De plus, dans des conditions de stimulations, les monocytes et les macrophages expriment de faibles niveaux de CYP24A1, l'enzyme catabolique de la vitamine D3 (**Bikle, 2011**). La vitamine D3 agit donc dans ce cas non seulement par une action endocrine, mais aussi par effet intracrine. Ce système subit un rétrocontrôle négatif qui permet d'éviter un état inflammatoire trop important. Ainsi, le calcitriol inhibe les TLR après leur activation et le début de la réaction (**Viard, 2015**). La 1,25 (OH)₂ D3 diminue la maturation des cellules dendritiques (DC), l'inhibition de la régulation positive de l'expression du CMH de classe II, CD40, CD80 et CD86. De plus, elle diminue la production d'IL-12 par des DC tout en induisant la production d'IL-10 (**Gauzzi et al., 2005**).

3.3 Vitamine D3 et Immunité adaptative :

À la différence de l'immunité innée, l'immunité adaptative est lente à se mettre en place. Les cellules qui y sont mises en jeu sont, d'une part, les lymphocytes T (effecteurs et régulateurs) (**Kroner et al., 2015**) et, d'autre part, les lymphocytes B (**Lang et al., 2013**).

Chapitre III : Vitamine D et risques infectieux par les virus de la grippe et de COVID-19

Parmi les lymphocytes T effecteurs, on trouve :

- les Th1, qui synthétisent l'interleukine 2 (IL-2), le Tumor Necrosis Factor (TNF) et l'interféron (IFN), à réponse cellulaire;
- les Th2, qui synthétisent l'IL-3, l'IL-4, IL-5 et l'IL-10, à réponse humorale;
- les Th17, qui synthétisent l'IL-17 et l'IL-6, impliqués dans la régulation des maladies autoimmunes.

Les lymphocytes T régulateurs sécrètent l'IL-10, la cytokine anti-inflammatoire, et en régulant la réponse induite par les lymphocytes T effecteurs, permettent d'empêcher les inflammations excessives (**Gil *et al.*, 2018**).

La vitamine D3 inhibe les lymphocytes Th1 et Th17 mais favorise les lymphocytes T régulateurs et les Th2. De ce fait, elle apparaît comme un frein aux réponses inflammatoires excessives (Bikle, 2011). Dans les lymphocytes T, la 1,25 (OH)₂ D3 diminuent la production d'IL-2, d'IL-17 et d'interféron gamma (IFN γ) et atténue l'activité cytotoxique et la prolifération des lymphocytes TCD4⁺ et CD8⁺ (**Figure 10**). La 1,25 (OH)₂ D3 pourrait également favoriser le développement des lymphocytes T de type 1 (TR1) produisant de l'IL-10, ce qui supprime le développement des autres sous-classes Th (**Sakaguchi *et al.*, 2008**). Les lymphocytes B possèdent le VDR, ainsi que le CYP27B1 permettant un effet intracrine du calcitriol, qui inhibe la prolifération de ces cellules et leur production d'anticorps (**Lang *et al.*, 2013**). Enfin, la 1,25 (OH)₂ D3 bloque la prolifération des lymphocytes B, la différenciation des cellules plasmiques et la production d'immunoglobulines et les cellules ASC (adipose derived stroma/stem cells) sécrétant les anticorps (**Bikle, 2011**).

Il y a près d'un siècle, l'aspect curatif des rayons solaires fut reconnu par le médecin Danois, Niels Finsen (1860-1904). Sa découverte partit du fait que les chats se recroquevillent confortablement au soleil. Le prix Nobel lui fut attribué en 1903, pour ses travaux sur le traitement de la tuberculose par l'exposition au soleil. De même, l'hypothèse d'Edgar Hope-Simpson (1981) (**Hope-Simpson, 1981**) explique la saisonnalité remarquable de l'influenza par un stimulus saisonnier associé aux rayons de soleil. Ce stimulus affecte la pathogénicité de la grippe A. Le métabolisme de la vitamine D, dont les niveaux de substrat sont faibles pendant la saison de la grippe, agirait comme un système hormonal stéroïdien saisonnier ayant un impact sur le système immunitaire humain. La vitamine D pourrait être reconnue

Chapitre III : Vitamine D et risques infectieux par les virus de la grippe et de COVID-19

comme ce stimulus saisonnier. Il est en effet bien connu qu'il existe une saisonnalité à la grippe qui correspond bien à la baisse saisonnière des niveaux de vitamine D (**Cannell *et al.*, 2006**). À côté de ses effets classiques, la vitamine D a d'autres effets moins connus et un large éventail d'activité. Ceci a conduit plusieurs équipes à étudier les relations entre la vitamine D et les infections respiratoires aiguës.

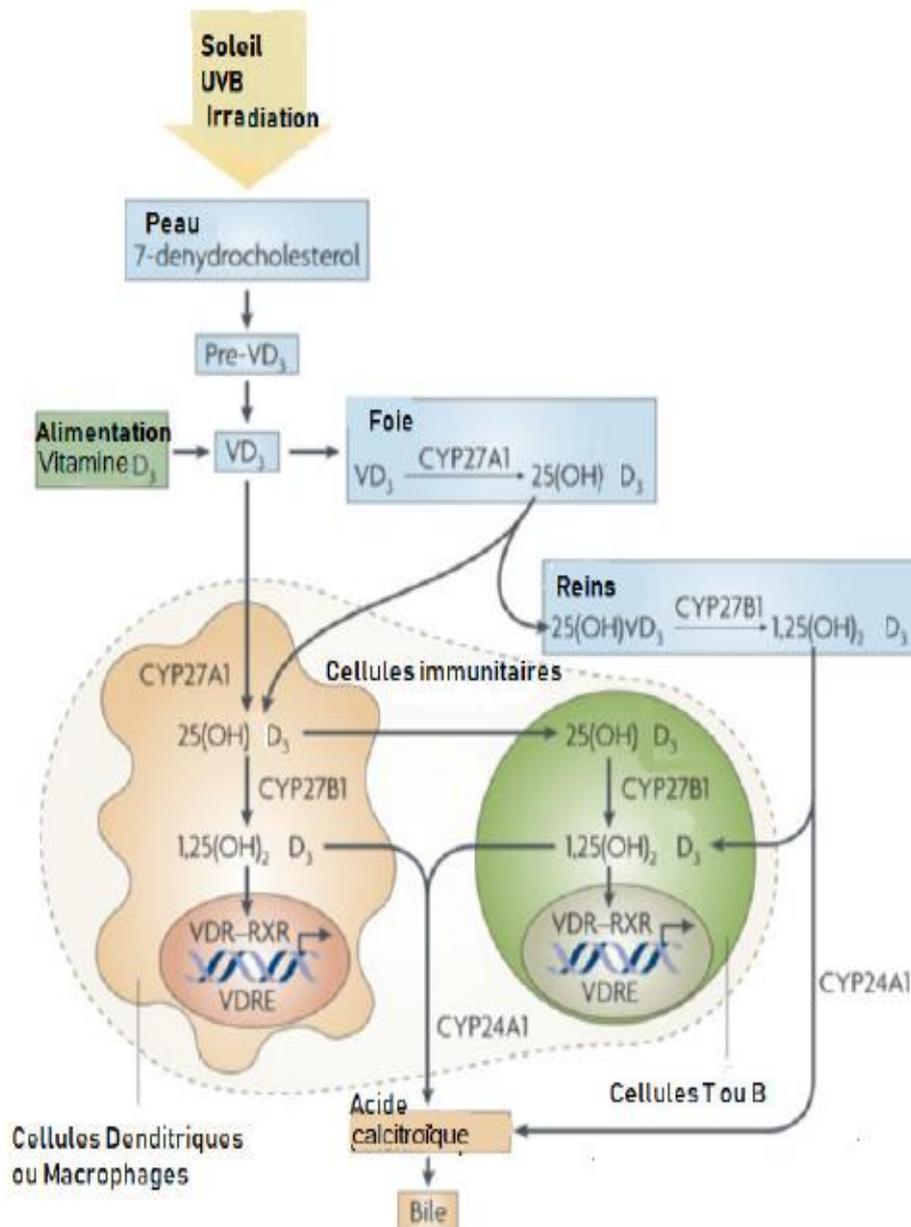


Figure 10 : Métabolisme de la vitamine D₃ dans les cellules du système immunitaire humain (**Mora *et al.*, 2008**).

Chapitre III : Vitamine D et risques infectieux par les virus de la grippe et de COVID-19

Dans la littérature, des données convaincantes lient le déficit en vitamine D, d'une part, à la susceptibilité aux infections aiguës et, d'autre part, à l'évolution plus défavorable de certaines infections chroniques (**Adams et al., 2010**). La vitamine D interviendrait dans le risque infectieux pour ses effets sur l'immunité innée et adaptative. Au niveau du système immunitaire, deux propriétés sont connues : d'une part, la vitamine D inhibe la prolifération lymphocytaire T (**Rigby et al., 1984**) et, d'autre part, les macrophages peuvent synthétiser la vitamine D (**Adams et al., 1983**). En effet, la vitamine D freine les médiateurs pro-inflammatoires et stimule les cellules du système immunitaires, monocytes et macrophages, qui s'en servent dans leur lutte contre les processus infectieux. Exposées à un agent infectieux, les monocytes et les macrophages sur-expriment le récepteur de type Toll « Toll-like receptor », le VDR et la 1-hydroxylase. L'activation du VDR induit à la fois une diminution des cytokines pro-inflammatoires (tumor necrosis factor- α , interleukine-1, interféron-) et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (notamment interleukine-10). La 1-25-(OH) $_2$ D, produite au niveau local, va activer les macrophages en entraînant le mécanisme d'autophagie et le processus de synthèse de peptides antimicrobiens, en particulier la cathélicidine (**Talvas et al., 2017**), qui est impliquée dans la défense de première ligne de l'organisme contre un agent pathogène (**Adams et al., 2009**). Les peptides antimicrobiens sont considérés comme des antibiotiques naturels, et qui vont contribuer à détruire l'agent infectieux dans les infections bactériennes et réduire le risque des infections de la grippe (**Liu et al., 2006**) et possiblement au virus causant la maladie COVID-19. La grippe survient chaque année par vagues épidémiques. L'insuffisance en vitamine D est très fréquente et sous-diagnostiquée (**Bischoff-Ferrari et al., 2008**), surtout en l'absence d'ensoleillement dans les pays de l'hémisphère Nord. En Norvège, le nombre élevé de décès dus à la grippe saisonnière annuelle et à la pneumonie est lié aux faibles niveaux en vitamine D (**Moan et al., 2009**). Aux États-Unis, une étude de cohorte chez des adultes en bonne santé a montré que des concentrations plasmatiques de 25-(OH) $_2$ D $_3$ d'au moins 38 ng/mL étaient associées à un risque d'infection respiratoire virale divisé par deux. De même, chez des jeunes Finlandais volontaires (18-28 ans), un essai randomisé a montré un effet préventif de la supplémentation en vitamine D contre les infections des voies respiratoires (**Laaksi et al., 2010**). Dans un autre essai randomisé, en double aveugle, comparant des suppléments de vitamine D (1 200 UI/jour) à un placebo chez des écoliers japonais (6-15 ans) durant la saison froide (décembre à mars), les auteurs (**Urashima et al., 2010**) suggèrent que la supplémentation en vitamine D pendant l'hiver pourrait réduire l'incidence de la grippe A, en particulier dans des sous-

Chapitre III : Vitamine D et risques infectieux par les virus de la grippe et de COVID-19

groupes spécifiques d'écoliers ayant un diagnostic antérieur d'asthme ou de crise d'asthme. Un déficit en vitamine D prédispose les enfants aux infections respiratoires (**Urashima et al., 2010**). Lorsqu'on vaccine des volontaires contre la grippe, leur réponse immunitaire est meilleure en été qu'en hiver. Le déficit en vitamine D déclenche ainsi une augmentation du risque infectieux et une moindre réponse aux vaccinations (**Zitt et al., 2012**). Dans un autre travail, où il a été mesuré le statut vitaminique, la fonction pulmonaire et les infections respiratoires chez des adultes britanniques (de plus de 45 ans), les auteurs ont montré une association linéaire entre le statut en vitamine D et les infections saisonnières et la fonction pulmonaire. Chaque augmentation de 10 nmol/L de la vitamine D était associée à un risque d'infection inférieur de 7 % (**Berry et al., 2011**). Chez les personnes âgées, dont 50 % à 80 % présentent un déficit en vitamine D, il existe une augmentation de la susceptibilité de développer de graves complications de la grippe. Cela est en partie dû à l'affaiblissement du système immunitaire, qui devient moins efficace pour lutter contre les infections avec l'âge [5–7]. Une équipe australienne, dans une méta-analyse (études cas-témoins, études transversales et études de cohorte), a analysé la relation entre la vitamine D et les infections respiratoires aiguës. Les résultats ont montré une relation inverse entre la concentration plasmatique de la vitamine D, d'une part, au risque d'infections respiratoires aiguës et, d'autre part, à la sévérité de ces infections (**Pham et al., 2019**). Dans une autre méta-analyse des essais randomisés en double aveugle contre placebo, les auteurs ont indiqué que la supplémentation en vitamine D était associée à un risque moindre d'infection respiratoire aiguë. De plus, la diminution du risque d'infection a été observée chez les sujets recevant une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire en vitamine D, mais pas chez ceux qui recevaient une dose mensuelle ou trimestrielle. Il est suggéré qu'une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire en vitamine D serait plus efficace dans la prévention des infections respiratoires aiguës lorsque la concentration plasmatique de 25-(OH)D₃ est inférieure à 25 nmol/L que lorsqu'elle est supérieure ou égale à cette valeur (**Martineau et al., 2019**).

Toutes ces données soutiennent l'hypothèse que la vitamine D agit comme un protecteur contre les infections respiratoires aiguës, bien qu'il ne soit pas bien établi par quels mécanismes d'actions dominants ceci intervient. Dans une revue très récente, les auteurs suggèrent que le déficit en vitamine D pourrait aussi être un facteur de risque pour la survenue et la gravité de l'infection de la maladie COVID-19 (**Grant et al., 2020**). Cette équipe

Chapitre III : Vitamine D et risques infectieux par les virus de la grippe et de COVID-19

californienne estime que les preuves soutenant le rôle de la vitamine D dans la réduction du risque de COVID-19 comprennent, d'une part, que la pandémie COVID-19 s'est produite en hiver dans l'hémisphère nord, à un moment où les concentrations de 25-(OH)D₃ sont les plus faibles et, d'autre part, que la morbidité est faible dans l'hémisphère sud (**Rhodes et al., 2020**), qui est en période de fin d'été. De plus, deux constats sont associés à une concentration plus faible en 25-(OH)D₃: d'une part, le déficit en vitamine D contribue aux infections respiratoires aiguës et, d'autre part, le taux de létalité dû au COVID-19 augmente avec l'âge et avec les comorbidités associées (maladies chroniques) (**Grant et al., 2020**). Dans un travail récent, basé uniquement sur les pays Européens afin de limiter les biais de confusion (latitude, etc.), des corrélations négatives entre les niveaux moyens de vitamine D dans chaque pays et le nombre de cas de COVID-19 et en particulier la mortalité, ont été observées. Les niveaux de vitamine D sont très bas dans la population âgée, qui était également la plus vulnérable face au COVID-19 (**Ilie et al., 2020**). Une supplémentation en vitamine D, pour obtenir un taux circulant supérieur à 30 ng/mL, surtout en hiver, est nécessaire pour de nombreuses personnes. Plusieurs études observationnelles et essais cliniques ont indiqué que l'exposition au soleil ou la supplémentation en vitamine D réduisait le risque de grippe et pourrait également le faire pour le COVID-19. Une supplémentation permettant d'obtenir des concentrations d'au moins 40–50 ng/mL (100–125 nmol/L) peut aider à réduire les infections hospitalières (**Laviano et al., 2020**). Wimalawansa (**Wimalawansa, 2020**) a suggéré d'utiliser des doses de vitamine D de 200 000 à 300 000 UI en une seule dose orale (quatre à six capsules de 50 000 UI) pour renforcer le système immunitaire. La prise peut être répétée après une semaine pour reconstituer rapidement les réserves corporelles de vitamine D, ce qui pourrait réduire le risque et la gravité de COVID-19. Sur le plan sécurité d'emploi, une supplémentation mensuelle avec 100 000 UI de vitamine D₃ n'augmente pas significativement le risque de calculs rénaux ou d'hypercalcémie (**Malihhi et al., 2019**). La supplémentation en vitamine D pourrait donc réduire le risque de survenue et de gravité de l'infection de la maladie COVID-19. La gestion de la pandémie de coronavirus, le COVID-19, encourage donc à s'assurer que la population à risque ne souffre pas de déficit en vitamine D. L'évaluation du statut en vitamine D et le maintien des niveaux sériques optimaux doivent être envisagés pour toute personne à risque de COVID-19 : personnes âgées, sujets atteints de diabète, personne souffrant d'asthme modéré à sévère, personnes immunodéprimées, personnes souffrantes d'obésité (**Centers for Disease Control and Prevention, 2020**). Grant et al (**Grant et al., 2020**) ont proposé que toutes personnes à

Chapitre III : Vitamine D et risques infectieux par les virus de la grippe et de COVID-19

risque de COVID-19 et en particulier le personnel hospitalier, devrait bénéficier d'un traitement par 10 000 IU par jour de la vitamine D pendant quelques semaines pour augmenter rapidement les concentrations sériques de la vitamine D, suivie de 5 000 UI par jour. L'objectif de la supplémentation devrait être d'augmenter les niveaux de la concentration sérique de 25-(OH)D₃ au-dessus de 40 à 60 ng/mL (**Grant et al., 2020**). Jusqu'à présent, aucun traitement spécifique pouvant traiter le COVID-19 et la pandémie causée par le virus du SARS-CoV-2 n'a été prouvé scientifiquement. La nécessité d'agir rapidement justifie la réutilisation des médicaments existants, dont certains pourraient donner l'espoir de contribuer à maîtriser la pandémie de COVID-19. L'hypothèse que la vitamine D constitue un traitement adjuvant opportun pour intervenir, doit être envisagée. La recommandation d'une supplémentation large, peu onéreuse, bien tolérée et sans effet néfaste avec des doses même élevées, visant à réduire la survenue et/ou la gravité de COVID-19 mérite ainsi à notre sens d'être sérieusement considérée (**Jakovac, 2020**). Il serait également raisonnable de considérer une supplémentation en vitamine D chez les personnes à risque de carence en raison de leur confinement à domicile. Ainsi, une supplémentation ou une exposition au soleil « à sa fenêtre », une alimentation équilibrée et un exercice physique seraient logiques pour la santé globale, physique et mentale, pendant cette crise du COVID-19 (**Garg et al., 2020**). La place de la vitamine D dans la protection des personnes à risque ou dans la prise en charge des infections de la grippe et de COVID-19, a donné des résultats potentiellement encourageants. La vitamine D interviendrait dans le risque des infections respiratoires aiguës virales pour ses effets sur l'immunité innée et adaptative comme indiqué plus haut. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider les mécanismes d'action principaux possibles de la vitamine D dans la lutte contre ces infections virales. De plus, il manque encore des recherches consistantes permettant d'objectiver une relation de cause à effet, pour pouvoir donner des indications sur la supplémentation nécessaire pour réduire le risque des infections virales respiratoires aiguës, grippe et COVID-19. Il reste également à définir, en toute rigueur, l'effet préventif de la vitamine D par des études d'intervention contre placebo portant sur les événements majeurs et les décès de causes COVID-19 (**Taqarort et al., 2020**).

Chapitre IV : Matériels et méthodes

4.1 Objective :

L'intérêt de ce mémoire est de savoir d'étudier les valeurs référence des paramètres De la vitamine D et le test Covid-19 (IGG/IGM) en fonction de sexe (Homme/Femme) et de tranche d'âge (de 20 à 55 / de 55 à 90)

Sa réalisation a nécessité la prise en charge des aspects liés aux moyens humains (population ciblée pour les échantillons) et matériel (appareillage, réactif ...etc).

4.2 Population ciblée :

L'étude a porté sur 24 patients adultes qui atteignent le Covid-19. Parmi eux, 12 Femme et 12 Homme. Par des différents âges de 23 ans à 89 ans.

Nous avons inclus dans cette étude tous les adultes de plus de 18 ans ayant des paramètres.

Nous avons exclu dans cette étude tous les patients qui n'ont pas atteint de Covid-19.

4.3 Échantillonnage :

Les échantillons ont été récoltés au niveau du laboratoire de biochimie à partir de prélèvements sanguins de patients prescrits par des médecins.

Présumées pour doser le test covid-19 (IgG/IgM), ainsi que le dosage de la vitamine D. Ces prélèvements ont été effectués sur 2 tube (héparine et sec) ont été centrifugés dès leur réception pendant 2-3 min à 3800xg

Par la suite, le plasma a été pipeté et transvasé dans un tube sec ou un eppendorf préalablement étiqueté au nom du malade et analysé.

4.4 Matériels :

Le matériel d'analyse qui a servi à cette étude est résumé sur le tableau 2 ci-après qui regroupe, le petit matériel spécifique ainsi que les produits biologiques et les réactifs chimiques et l'appareillage utilisé.

Chapitre IV : Matériels et méthodes

Tableau 2 : Le matériel d'analyse

Matériels	Type	Spécifications
Biologiques	tube héparine et tube sec	Prélèvement de sang veineux recueilli après centrifugation
Chimiques (réactifs)	-Elecsys® vit D totale II - Elecsys® Anti-SARS-CoV-2	-25(OH) vitamine D totale roche diagnostic COBAS E411 - coupler un antigène du virus Covid-19 avec des particules d'or colloïdal
Automates (appareillage)	Cobas e411	Automate d'immunoanalyse d'une cadence de 86 tests/heure et d'une sensibilité analytique pour la vitamine D et de Covid-19 (IGG IGM)
Autres	-Micropipettes -Embouts -Tube héparine et secs -Bouchons -Compresse et ouate -Antiseptique -Gants non stériles -Aiguille	

4.5 Méthodes :

4.5.1 Le prélèvement sanguin

Le prélèvement sanguin est un soin réalisable par un infirmier, un technicien de laboratoire. Il permet de réaliser des examens de laboratoire sur un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse ou artérielle.

La personne est accueillie, à jeûn ou non. Le technicien procède ensuite au prélèvement d'un volume de sang déterminé au niveau d'un vaisseau sanguin veineux, capillaire ou artériel. Le sang est réparti dans différents tubes en respectant les priorités dues aux adjuvants de ceux-ci. Un pansement est ensuite placé au niveau du point de ponction.

4.5.2 Dosage de la vitamine D

Le dosage de la vitamine D sur Cobas e411 est basé sur un test d'électrochimiluminescence (ECL). Le test dure en moyenne 27 minutes pour 30 échantillons.

4.5.2.1 Principe du test

Le test est basé sur la compétitivité entre la 25(OH)D du prélèvement et une 25(OH)D marquée à la biotine afin de se fixer sur une DBP recombinée.

4.5.2.2 Étapes du test

1 : La première étape consiste à dénaturer la DBP et la dissocier de la 25(OH)D, ceci se fait par incubation dans 20 µL de l'échantillon deux agents de prétraitement : le dithiothréitol (pH = 5,5 ; 1g/L), et sodium hydro-acide (28 g/L).

2 : Incubation de la DBP recombinée marquée au ruthénium dans chaque échantillon prétraité, un complexe entre 25(OH)D et DBP marquée se forme. Dans cette étape l'ajout d'un anticorps monoclonal spécifique est nécessaire, ce dernier se lie à la 24,25(OH)₂D du sérum, pour bloquer toute réaction croisée.

3 : La 25(OH)D marquée à la biotine sera ajoutée, cette dernière rentre donc en compétition et occupe les sites libres de DBP marquée au ruthénium. Durant cette étape aura lieu l'ajout de microbilles tapissées de streptavidine à forte affinité avec la biotine. Ainsi tout complexe attaché à la 25(OH)D biotinylée se trouve fixée sur ces microparticules.

4 : Le mélange réactionnel va être acheminées dans la cellule de mesure ou les microparticules couplées au complexe seront capturés par magnétisme et déposés sur la surface de l'électrode.

L'application d'une tension électrique sur ce dernier déclenche une réaction d'électrochimiluminescence, qui est mesurée par un photomultiplicateur. L'intensité du signal est équivalente à la concentration de l'analyse

4.5.2.3 Lecture des résultats

La lecture des résultats est fournie à l'aide d'une courbe d'étalonnage générée spécifiquement par les codes à barres du réactif. Les valeurs nommes de la vitamine D internationales

4.5.3 Dosage de Covid-19 (IGG/IGM) :

Le dosage de Covid-19 (IGG/IGM) sur Cobas e411 est basé sur un test d'électrochimiluminescence (ECL). Le test dure en moyenne 30 minutes pour 30 échantillons.

4.5.3.1 Principe du test :

Le test rapide pour le diagnostic du SRAS-CoV-2 permet une détection qualitative des deux types d'isotypes d'anticorps : IgG et IgM.

4.5.3.2 Les étapes du test :

1 :Un échantillon prélevé chez la patiente est incubé (20 µL de l'échantillon) avec deux anticorps IgM anti-humain et IgG anti-humain dont un biotinylé et l'autre marqué au ruthénium. Il se forme un complexe en sandwich: le porte à la fois un anticorps biotinylé et un anticorps ruthénylé

2 :Après ajout de microparticules paramagnétiques enrobées de streptavidine, les complexes immuns se lient à la phase solide par l'interaction biotine-streptavidine

3 :Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de dosage, où les microparticules sont magnétiquement fixées à la surface de l'électrode. Les substances non fixées sont ensuite évacuées. L'application d'une tension électrique induit alors une luminescence qui est mesurée à l'aide d'un photomultiplicateur. La puissance du signal est proportionnelle à la concentration de la substance recherchée dans l'échantillon.

4.5.3.3 Lecture des résultats

La lecture des résultats est fournie à l'aide d'une courbe d'étalonnage générée spécifiquement par les codes à barres du réactif. Les valeurs nommes de l'IgG et l'IgM internationales

4.6 ETUDE Statistique :

Les données recueillies dans ce travail randomisé ont été soumises à l'analyse de variance. Le test de portée multiple de Duncan a été utilisé pour distinguer les moyens de traitement. Le niveau de $p < 0,05$ a été pris en compte pour importance (SAS, 2008)

Les résultats descriptifs des variables quantitatives ont été présentés sous forme de tableaux et d'histogrammes illustrant les moyennes et les écarts-types.

Chapitre V :

Résultats et discussions

5.1 Résultats

5.1.1 Descriptifs des patientes :

Notre étude a porté sur une population de 24 patients (12 Hommes 12 Femmes) répartie en deux tranches d'âge 20-55ans et 56-90ans respectivement. Dans l'évaluation du rapport entre le Covid-19 et la vitamine D, nos patients ont été sujettes aux dosages de certains marqueurs biologiques indispensables à l'étude à savoir : vitamine D, IgM et IgG

5.1.2 Taux de vitamine D :

Les résultats de l'analyse de vitamine D de nos patients répartis en fonction de deux facteurs (Age et sexe) sont représentés par la (**figure 11**) obtenus à partir du (**tableau 3**)

Tableau 3 : Valeurs moyennes des taux de la vitamine D en fonction des facteurs (âge et sexe)

		Tranche d'âge (années)	
		20-55	56-90
vit D (ng/ml)	Femme	19,31 ± 5,77 ^a	19,23 ± 8,92 ^a
	Homme	22,51 ± 10,69 ^a	34,21 ± 8,23 ^b

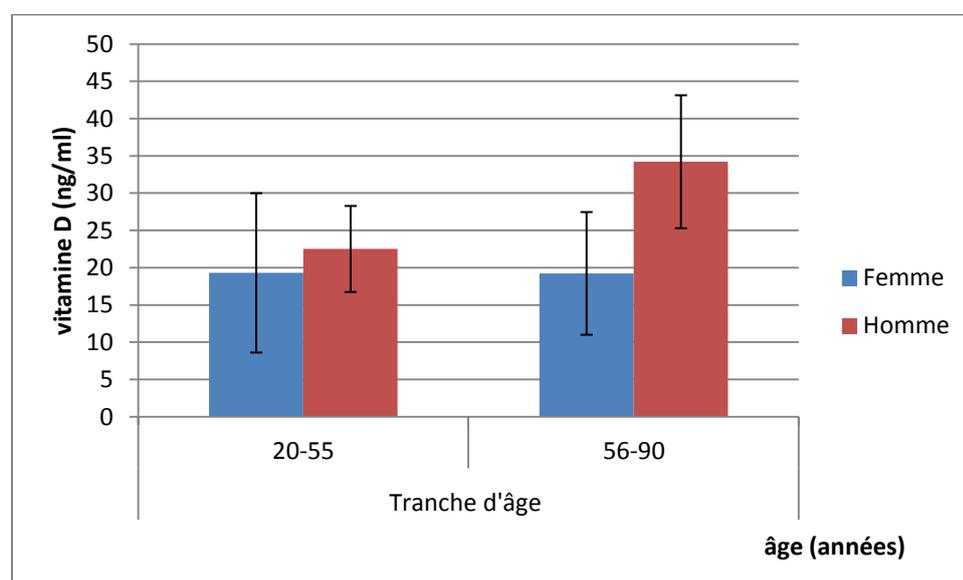


Figure 11 : Valeurs moyennes des taux de la vitamine D en fonction des facteurs (âge et sexe)

L'étude statistique du dosage de la vitamine D ($p < 0,05$) révèle que les femmes sont affectées par un déficit (< 20 ng/ml) en vitamine D (une moyenne de 19.18 ng/ml). Les hommes âgés de 20-55ans ont une insuffisance ($< 20-30$ ng/ml) en vitamine D 22,51 ng/ml et ceux âgés de 56-90ans ont un taux de vitamine normale (> 30 ng/ml) 34,21ng/ml. Les hommes âgés de plus de 55ans ont des taux de vitamine D largement au-dessus de ceux des femmes de même âge 34,21 vs 19,23 ng/ml respectivement.

5.1.3 Taux d'IgG et d'IgM :

Les résultats des dosages d'IgG et d'IgM de nos patients répartis en fonction des deux facteurs (Age et sexe) sont représentés par la (**figure 12**) obtenus à partir du (**tableau 4**)

Tableau 4 : Valeurs moyennes des taux de l'IgG et l'IgM en fonction de facteurs (âge et sexe)

	Tranche d'âge			
	20-55		56-90	
	IgG (UI/ml)	IgM (UI/ml)	IgG (UI/ml)	IgM (UI/ml)
Femme	$3,2 \pm 2,11^c$	$3,13 \pm 1,03^c$	$3,89 \pm 2,52^c$	$2,67 \pm 2,48^c$
Homme	$6,53 \pm 3,59^b$	$6,84 \pm 3,5^b$	$9,75 \pm 7,067^a$	$9,35 \pm 7,23^a$

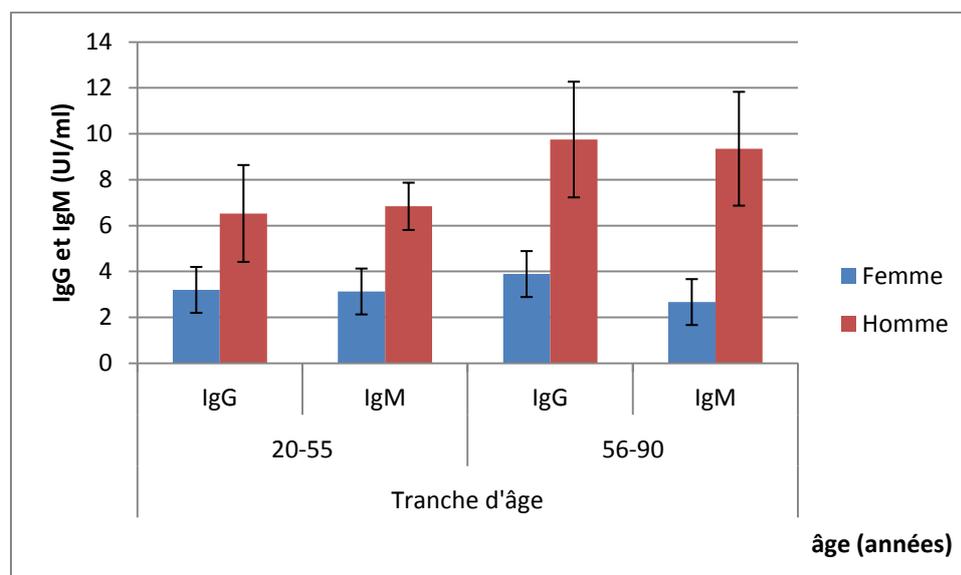


Figure 12 : Valeurs moyennes des taux de la l'IgG et l'IgM en fonction de facteurs (âge et sexe)

L'étude statistique d'analyse de l'IgG et l'IgM montre que tout les patients dans cette étude atteint de Covid-19 ont des valeurs supérieur à 1 UI/ml (>1 UI/ml). Les femmes dans les deux tranche d'âge ont des valeurs d'IgG et d'IgM inférieur à 7 UI/ml (<7 UI/ml) la première tranche d'âge des hommes (20-55ans) ont des valeurs inférieur par rapport à la deuxième tranche d'âge (56-90ans) 6.53 et 6.84 vs 9.75 et 9.35 UI/ml respectivement.

5.2 La discussion général :

Il nous paraît important de commencer notre discussion en mettant en avant les principales limites de l'étude : la taille de notre échantillon, la durée de notre étude (01 mois), le manque d'informations au sujet de nos patients en raison de la non informatisation des systèmes de santé au niveau du Laboratoire médical « Adnen ». Il est très difficile de retrouver les informations concernant des patients dont on reçoit les échantillons en dehors des informations mentionnés sur les ordonnances.

sexe	Vitamine D (ng/ml)
Homme	28,36 ± 7,1
Femme	19,27 ± 9,1

Tableau 5 : Valeurs moyennes des taux de la vitamine D en fonction de facteur (sexe)

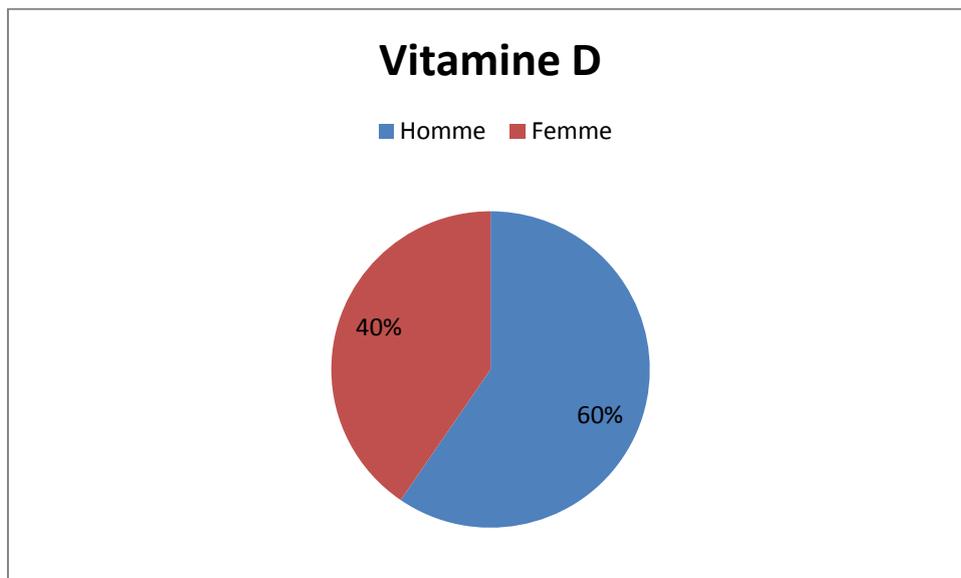


Figure 13 : Valeurs moyennes des taux de la vitamine D en fonction de facteur (sexe)

Chapitre V : Résultats et discussions

Taux de vitamine D, d'IgG et d'IgM :

Les résultats des dosages d'IgG, d'IgM et Vitamine D de nos patients répartis en fonction des deux facteurs (Age et sexe) sont représentés par la (**figure 14**) obtenus à partir du (**tableau 6**)

	Tranche d'âge (année)					
	20-55			56-90		
	IgG (UI/ml)	IgM (UI/ml)	Vitamine D (ng/ml)	IgG (UI/ml)	IgM (UI/ml)	Vitamine D (ng/ml)
Femme	3,2±2,11 ^d	3,13±1,03 ^d	19,31±5,77 ^b	3,89±2,52 ^d	2,67±2,48	19,23±8,92 ^b
Homme	6,53±3,59 ^c	6,84±3,5 ^c	22,51±10,69 ^b	9,75±7,06	9,35±7,23	34,21±8,23 ^a

Tableau 6 : Valeurs moyennes des taux de l'IgG, l'IgM et Vitamine D en fonction de facteurs (âge et sexe)

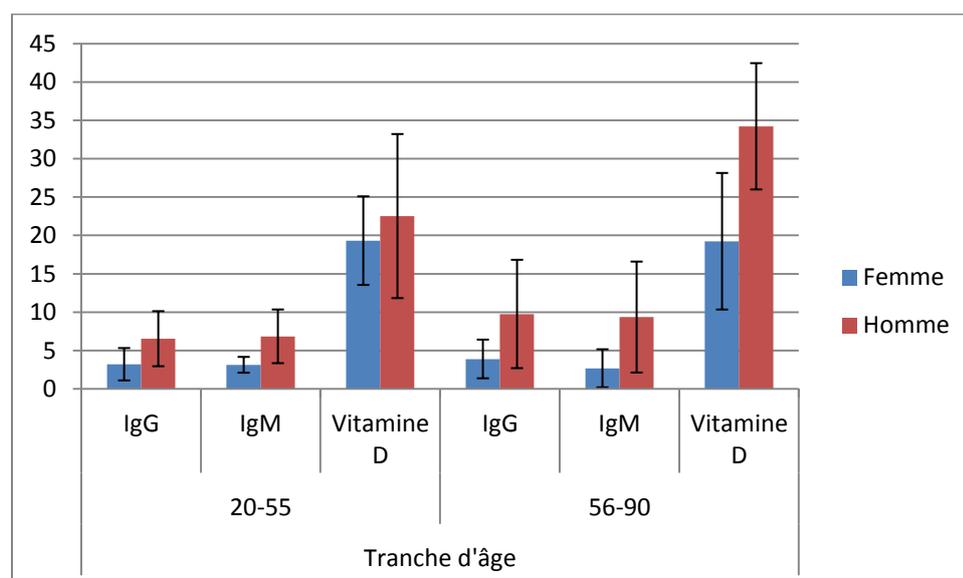


Figure 14 : Valeurs moyennes des taux de la l'IgG, l'IgM et Vitamine D en fonction des facteurs (âge et sexe)

Chapitre V : Résultats et discussions

Selon les résultats d'une étude réalisée par des chercheurs ont découvertes que la vitamine D dont les niveaux de substrat sont faibles pendant la saison de la grippe. À côté de ses effets classiques, la vitamine D a d'autres effets moins connus et une large activité. La vitamine D interviendrait dans le risque infectieux pour ses effets sur l'immunité innée et adaptative. Dans les infections respiratoires aiguës ou chroniques comme le covid 19 la vitamine D freine les médiateurs pro-inflammatoires et stimule les cellules du système immunitaires, monocytes et macrophages qui sur-expriment le récepteur de type Toll, le VDR et la 1 α -hydroxylase. L'activation du VDR induit à la fois une diminution des cytokines pro-inflammatoires et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires qui vont activer les macrophage et le processus de synthèse des peptides antimicrobiens (cathélicidine) sont considérés comme des antibiotiques naturels qui vont contribuer à réduire le risque des infections de la grippe et des virus causant la maladie COVID-19 (**Brouard *et al.*, 2018**).

Une étude sur des jeunes finlandais (18-23ans) a montré une carence chez une majorité des jeunes en vitamine D alors ils ont constaté que l'absence d'ensoleillement dans les pays de l'hémisphère Nord est lié aux faibles niveaux en vitamine D (**OMS, 2020**).

On a trouvé dans nos résultats qu'il y a une différence entre les taux de vitamine D des hommes par rapport aux femmes le pourcentage du taux de vitamine D chez les hommes est un peu élevé par rapport aux femmes comme représentés par la (**Figure 13**) obtenus à partir du (**Tableau 5**). Cela est dû au fait que les hommes en Algérie, Mostaganem en particulier, sont plus exposés au soleil que les femmes. Alors La peau synthétise une quantité de vitamine D supplémentaire chez les hommes en raison des rayons UVB via l'ensoleillement par rapport aux femmes.

Une étude sur des écoliers japonais (6-15 ans) ayant un diagnostic antérieur d'asthme ou de crise d'asthme prennent des suppléments de vitamine leur système immunitaire est meilleure en été qu'en hiver. Chez des adultes britanniques (de plus de 45 ans), les auteurs ont montré une association linéaire entre le statut en vitamine D et le Covid-19. Chaque augmentation de 10 nmol/L de la vitamine D était associée à un risque d'infection inférieur de 7 % (**OMS, 2020**).

Nos résultats permettent d'affirmer que les tranches d'âge qui ont un taux de Vitamine D normal, ont un taux élevé d'IgG et d'IgM anti Covid-19 comme il est indiqué dans la (**Figure 14**) et le (**Tableau 6**). Ça signifie que l'augmentation de la vitamine D augmente l'efficacité du système immunitaire en plus particulièrement immunité humorale on stimulant les macrophages donc stimule la différenciation plasmocytaire, la prolifération des lymphocytes B, la production d'immunoglobulines des IgG et IgM anti Covid-19, et les patients qui souffrent d'un déficit de Vitamine D ont des taux d'IgG et IgM anti Covid-19 faible (**Figure 14**)

Une étude des chercheurs allemands (Hermann Brenner, Bernd Holleczek et Ben Schöttker) ont trouvés que la supplémentation en vitamine D3 pourrait contribuer à réduire la mortalité due aux maladies respiratoires et autres pendant et après la pandémie de COVID-19, en particulier chez les femmes. L'Endocrine Society recommande 1500-2000 UI de vitamine D3/jour pour les adultes de tout âge présentant un risque élevé de carence en vitamine D. Le

Chapitre V : Résultats et discussions

coût d'une telle supplémentation est de l'ordre de 30 € par personne et par an, voire la moitié de ce montant lorsqu'un apport suffisant en vitamine D est assuré par une exposition au soleil soigneusement dosée pendant les mois d'été.

Avec les économies attendues de la prévention des maladies respiratoires et autres, cela ferait de la vitamine D3 une mesure particulièrement rentable et très probablement économique, dont le potentiel actuellement encore largement négligé devrait faire l'objet d'une attention accrue dans le débat sur la manière de lutter contre la pandémie de COVID-19 (**Hermann et al, 2020**).

La carence en vitamine D est donc une source de troubles immunitaire. Notre travail révèle un lien similaire dans notre population. Une supplémentation en vitamine D pourrait remplacer l'effet d'ensoleillement et permettre de réduire le risque de survenue de Covid-19.

Conclusion

Conclusion

La vitamine D, de plus en plus demandée à l'officine et de plus en plus prescrite, pourrait être un atout dans le traitement de la Covid-19 en diminuant la mortalité ou la sévérité de l'affection. Son potentiel effet immunomodulateur est actuellement étudié par de nombreuses équipes internationales de chercheurs. Elle est impliquée dans la « santé intégrale » et doit être considérée comme l'un des facteurs essentiels qui soutiennent la lutte contre certaines maladies, elle a un impact préventif significatif sur la morbidité et la mortalité pour le Covid-19. Une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire en vitamine D pourrait permettre de réduire le risque de survenue d'une infection respiratoire aiguë virale tout particulièrement pour le Covid-19, notamment hivernale.

L'utilisation de la vitamine D dans l'approche médicamenteuse pour diminuer le risque de Covid-19 mérite d'être considérée.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- A. M, T. G, G. S, et al. 2004 DC-SIGN and DC-SIGNR interact with the glycoprotein of marburg virus and the S protein of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol.*;78(21):12090-12095. doi:10.1128/JVI.78.21.12090-12095.2004
- Adams JS, Hewison M. 2010 Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*;95:471-8.
- Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF. 2009 Vitamin D-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J Immunol* ;182:4289-95.
- Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. 1983 Metabolism of 25-hydroxyvitaminD3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest*;72:1856-60.
- Adorini L., 2005. - Intervention in autoimmunity: The potential of vitamin D receptor agonists. *Cellular Immunology*, 233 : 115-124.
- Armbrecht H. J., Hodam T. L. & Boltz M. A., 2003. - Hormonal regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase gene transcription in opossum kidney cells. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 409 : 298-304.
- Arons, M.M. et al. (2020) Presymptomatic SARS-CoV-2 Infections and Transmission in a Skilled Nursing Facility. *The New England Journal of Medicine* 382, 2081-2090.
- Baranov P V., Henderson CM, Anderson CB, Gesteland RF, Atkins JF, Howard MT. 2005. Programmed ribosomal frameshifting in decoding the SARS-CoV genome. *Virology.*;332(2):498-510. doi:10.1016/j.virol.2004.11.038
- Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. 2009 Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A.*;106(14):5871-5876. doi:10.1073/pnas.0809524106
- Berry DJ, Hesketh K, Power C, Hyppönen E. 2011 Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. *Br J Nutr*;106:1433-40.
- Bikle D. D., 2011. - Vitamin D Regulation of Immune Function. In *Vitamins and Hormones*, Ed Gerald Litwack, California, USA. 86 : 1-21
- Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, et al. 2008 Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone*;42(3):597-602.
- Bisht H, Roberts A, Vogel L, Subbarao K, Moss B. 2005 Neutralizing antibody and protective immunity to SARS coronavirus infection of mice induced by a soluble recombinant polypeptide containing an N-terminal segment of the spike glycoprotein. *Virology.*;334(2):160-165. doi:10.1016/j.virol.2005.01.042
- Bolles M, Donaldson E, Baric R. 2011 SARS-CoV and emergent coronaviruses: Viral determinants of interspecies transmission. *Curr Opin Virol.*;1(6):624-634. doi:10.1016/j.coviro.2011.10.012
- Boonacker E, Van Noorden CJF. 2003 The multifunctional or moonlighting protein CD26/DPPIV. *Eur J Cell Biol.*;82(2):53-73. doi:10.1078/0171-9335-00302

Références bibliographiques

- Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. 2003 Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *Jama-Journal Am Med Assoc.*;289(21):2801-2809. doi:10.1001/jama.289.21.JOC30885
- Bosch BJ, Zee R Van Der, Haan C a M De, Rottier PJM. 2003 The Coronavirus Spike Protein Is a Class I Virus Fusion Protein : Structural and Functional Characterization of the Fusion Core Complex. *J Virol.*;77(16):8801-8811. doi:10.1128/JVI.77.16.8801
- Brouard J., Flammang A., Tran L., Dina J., Vabret A. Infections respiratoires aiguës virales des voies aériennes inférieures. *EMC-Pédiatrie.* 2018;13(3):1–11.
- Brown A. J., Dusso A. S. & Slatopolsky E., 1999. - Vitamin D. *American Journal of Physiology*, 277 : F157- F 175.
- Cameron CE, Raney KD, Götte M. 2009 *Viral Genome Replication.* Springer, Boston;. doi:10.1007/b135974
- Cameron MJ, Bermejo-Martin JF, Danesh A, Muller MP, Kelvin DJ. 2008 Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Virus Res.*;133(1):13-19. doi:10.1016/j.virusres.2007.02.014
- Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. 2006 Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*;134(6):1129–40.
- Carlberg C., Seuter S., De Mello V. D. F., Schwab U., Voutilainen S., Pulkki K., Nurmi T., Virtanen J., Tuomainen T. & Uusitupa M., 2013. - Primary Vitamin D Target Genes Allow a Categorization of Possible Benefits of Vitamin D3 Supplementation. *PLOS ONE*, 8 : 1-7.
- Carlberg C., Seuter S., De Mello V. D. F., Schwab U., Voutilainen S., Pulkki K., Nurmi T., Virtanen J., Tuomainen T. & Uusitupa M., 2013. - Primary Vitamin D Target Genes Allow a Categorization of Possible Benefits of Vitamin D3 Supplementation. *PLOS ONE*, 8 : 1-7.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2019 Coronavirus Disease (COVID-19), people who are at higher risk for severe illness;2020 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>) (consulté le 12 mai 2020).
- Chan JFW, Chan KH, Kao RYT, et al. 2013 Broad-spectrum antivirals for the emerging Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect.*;67(6):606-616. doi:10.1016/j.jinf.2013.09.029
- Chen C., Liu Q., Zhu L., Yang H. & Wei Lu W., 2013. - Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms on the Risk of Tuberculosis, a Meta-Analysis of 29 Case-Control Studies. *PLoS ONE*, 8 : 1-11.
- Chen K. S. & DeLuca H. F., 1995. - Cloning of the human 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D-3 24- hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D responsive elements. *Biochimica et Biophysica Acta* , 1263 : 1-9.
- Chen T. C., Chimeh F., Lu Z., Mathieu J., Person K. S., Zhang A., Kohn N., Martinello S., Berkowitz R. & Holick M. F., 2007. - Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 460 : 213-217.

Références bibliographiques

- Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, et al. 2004 Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: Initial virological and clinical findings. *Thorax*.;59(3):252-256.
doi:10.1136/thorax.2003.012658
- Cockrell AS, Yount BL, Scobey T, et al. 2016 A mouse model for MERS coronavirus-induced acute respiratory distress syndrome. *Nat Microbiol.*;2(2):16226.
doi:10.1038/nmicrobiol.2016.226
- Conesa-Botella A., Mathieu C., Colebunders R., Moreno-Reyes R., Etten E. V., Lynen L. & Kestens L., 2009. - Is vitamin D deficiency involved in the immune reconstitution inflammatory syndrome? *AIDS Research and Therapy*, 6 : 1-5.
- Coxam V., Davicco, M. & Wittrant Y., 2014. - Vitamine D et santé osseuse. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49 : 260-266.
- De Vernejoul M. C. & Marie P. J., 1996. - Cellules osseuses et remodelage osseux. In : Kuntz D, ed. *Madadies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris, Flammarion, 3 - 16.
- de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. 2018 Host factors in coronavirus replication. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. Vol 419. ;:1-42.
doi:10.1007/82_2017_25
- de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. 2016 SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.*;14(8):523-534.
doi:10.1038/nrmicro.2016.81
- Deluca H. F. & Cantorna M. T., 2001. - Vitamin D: its role and uses in immunology. *The FASEB Journal*, 15 : 2579-2585.
- Deluca H. F., 2014. - History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *BoneKEy Reports*, 3 : 479. doi:10.1038/bonekey.2013.213.
- Du L, Tai W, Zhou Y, Jiang S. 2016 Vaccines for the prevention against the threat of MERS-CoV. *Expert Rev Vaccines.*;15(9):1123-1134. doi:10.1586/14760584.2016.1167603
- Durai P, Batool M, Shah M, Choi S. 2015 Middle East respiratory syndrome coronavirus: transmission, virology and therapeutic targeting to aid in outbreak control. *Exp Mol Med.*;47:e181. doi:10.1038/emm.2015.76
- Dusso A. S., Brown A. J., Slatopolsky E., Adriana S. & Am V. D., 2005. - Vitamin D. *American Journal of Physiology*, 289 : F8-F28.
- Dyall J, Coleman CM, Hart BJ, et al. 2014 Repurposing of Clinically Developed Drugs for Treatment of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection. *Antimicrob Agents Chemother.*;58(8):4885-4893. doi:10.1128/AAC.03036-14
- Ellipses, Paris. 346 p.
- Eloranta J. J. & Kullak-Ublick G. A., 2005. - Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 433 : 397-412..

Références bibliographiques

- Enjuanes L, DeDiego ML, Álvarez E, Deming D, Sheahan T, Baric R. 2008 Vaccines to prevent severe acute respiratory syndrome coronavirus-induced disease. *Virus Res.*;133(1):45-62. doi:10.1016/j.virusres.2007.01.021
- Fehr AR, Perlman S. 2015 Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. In: *Coronaviruses: Methods and Protocols.* ;. doi:10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- Fett C, DeDiego ML, Regla-Nava JA, Enjuanes L, Perlman S. 2013 Complete Protection against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Mediated Lethal Respiratory Disease in Aged Mice by Immunization with a Mouse-Adapted Virus Lacking E Protein. *J Virol.*;87(12):6551-6559. doi:10.1128/JVI.00087-13
- Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends.* 2020;14(1):72-3.
- Garg M, Al-Ani A, Mitchell H, Hendy P, Christensen B. 2020 Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degreesNorth—supports vitamin D as a factor determining severity. Authors' reply. *Aliment Pharmacol Ther.* <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15796>.
- Gauzzi M. C., Purificato C., Donato K., Jin Y., Wang L., Daniel K. C., Maghazachi A. A., Belardelli F., Adorini L. & Gessani S., 2005. - Suppressive effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: Impairment of functional activities and chemotaxis. *Journal of Immunology*, 174 : 270–276.
- Gil A., Plaza-Diaz J. & Mesa M. D., 2018. - Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annal of Nutrition & Metabolism*, 72 : 87-95.
- Godeke G-J, Al Khal A, AlHajri MM, et al. 2013 Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis.*;14(2):140-145. doi:10.1016/s1473-3099(13)70690-x
- Graham RL, Becker MM, Eckerle LD, Bolles M, Denison MR, Baric RS. 2012 A live, impaired-fidelity coronavirus vaccine protects in an aged, immunocompromised mouse model of lethal disease. *Nat Med.*;18(12):1820-1826. doi:10.1038/nm.2972
- Graham RL, Donaldson EF, Baric RS. 2013 A decade after SARS: Strategies for controlling emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.*;11(12):836-848. doi:10.1038/nrmicro3143
- Gralinski LE, Baric RS. 2015 Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol.*;235:185-195. doi:10.1002/path.4454
- Gralinski LE, Baric RS. 2015 Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol.*;235:185-195. doi:10.1002/path.4454
- Grant W, Lahore H, McDonnell SL, et al. 2020 Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and death. *Nutrients*;12:988, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12040988>.

Références bibliographiques

- Gu J, Korteweg C. 2007 Pathology and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome. *Am J Pathol.*;170(4):1136-1147.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1829448/pdf/JPATH170001136.pdf>.
- Guan AY, Zheng BJ, He YQ, et al. 2003 Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China. *Science* (80-);302(5643):276-278.
- Guilland J**;2019;La vitamine D.Lavoisier médecine;paris;p384.
- Guilland J-C., 2015. La vitamine D. Éd. Lavoisier, France. 363 p.
- Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL, et al. 2007 The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J Pathol.*;212(1):1-11. doi:10.1002/path.2162
- Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. 2004 Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.*;203:631-637. doi:10.1002/path.1570
- Han DP, Penn-Nicholson A, Cho MW. 2006 Identification of critical determinants on ACE2 for SARS-CoV entry and development of a potent entry inhibitor. *Virology.*;350:15-25. doi:10.1016/j.virol.2006.01.029
- Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol ». *Am J Clin Nutr*, 2003; 77:204-10
- Hermann Brenner, Bernd Holleczek, Ben Schöttker. 2020 Vitamin D Insufficiency and Deficiency and Mortality from Respiratory Diseases in a Cohort of Older Adults: Potential for Limiting the Death Toll during and beyond the COVID-19 Pandemic?
- Hewison M., 2011. - Vitamin D and Innate and Adaptive Immunity. In *Vitamins and Hormones*. Elsevier Inc., San Francisco, California, USA. 86 : 23-62.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S *et al.* (2020) SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 181(2), 271–280.e8 [Crossref](#), [Medline](#), [CAS](#), [Google Scholar](#)
- Holick M. F., 2007. - Medical Progress: Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357 : 266-281.
- Hope-Simpson R. 1981 The role of season in the epidemiology of influenza. *EpidemiolInfect*;86:35–47.
- Huang H., Caballero B., Chang S., Alberg A. J., Semba R. D., Schneyer C., Wilson R. F., Cheng T. Y. & Prokopoicz G., 2007. - Multivitamin/Mineral supplements and prevention of chronic disease: executive summary. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85 : 265S-268S
- Huang T, Chang C, Hsiao C-D, Hou M-H, Chang C-F. 2014 The SARS coronavirus nucleocapsid protein – Forms and functions. *Antiviral Res.*;103:39-50. doi:10.1016/j.antiviral.2013.12.009
- Hui DS. 2017 Epidemic and Emerging Coronaviruses (Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome). *Clin Chest Med.*:71-86. doi:10.1016/j.ccm.2016.11.007

Références bibliographiques

- Hulswit RJG, de Haan CAM, Bosch BJ. 2016 Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. In: *Advances in Virus Research*. Vol 96. Academic Press;:29-57.
doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.004
- Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. 2020 The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*,<http://dx.doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>.
- Jakovac H. 2020 COVID-19 and vitamin D—is there a link and an opportunity for intervention? *Am J Physiol Endocrinol Metab*;318(5):E589.
- Jean-Claude Souberbielle, Carlberg C, Seuter S. A genomic perspective on vitamin D signaling. *Anticancer Res*. 2009; 29: 3485–3493.
- Jensen S, Thomsen AR. 2012 Sensing of RNA Viruses: a Review of Innate Immune Receptors Involved in Recognizing RNA Virus Invasion. *J Virol*.;86(6):2900-2910.
doi:10.1128/jvi.05738-11
- Jia HP, Look DC, Shi L, et al. 2005 ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J Virol*.;79(23):14614-14621. doi:10.1128/JVI.79.23.14614–14621.2005
- Kim ES, Choe PG, Park WB, et al. 2016 Clinical progression and cytokine profiles of middle east respiratory syndrome coronavirus infection. *J Korean Med Sci*.;31(11):1717-1725.
doi:10.3346/jkms.2016.31.11.1717
- Klauegger A, Strobl B, Regl G, Luytjes W, Vlasak R, Kaser A. 2018. Identification of a Coronavirus Hemagglutinin-Esterase with a Substrate Specificity Different from Those of Influenza C Virus and Bovine Coronavirus Identification of a Coronavirus Hemagglutinin-Esterase with a Substrate Specificity Different from Those o. *J Virol*. 1999;73(5):3737-3743.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10196267>.
- Klimpel GR. *Immune Defenses*. 2018 University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21413332>.
- Kroner J. C., Sommer A. & Fabri M., 2015. - Vitamin D Every Day to Keep the Infection Away? *Nutrients*, 7 : 4170-4188.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. 2005 A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. *Nat Med*.;11(8):875-879.
doi:10.1038/nm1267
- Laaksi I, Ruohola JP, Mattila V, Auvinen A, Ylikomi T, Pihlajamäki H. 2010 Vitamin D supplementation for the prevention of acute respiratory tract infection:a randomized, double-blinded trial among young Finnish men. *J Infect Dis*;202:809–14.
- Lam CWK, Chan MHM, Wong CK. 2004 Severe acute respiratory syndrome: clinical and laboratory manifestations. *Clin Biochem Rev*.;25(2):121-132.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458712%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1904416>.

Références bibliographiques

- Landrier JF, Marcotorchino J, Tourniaire F. Lipophilic micronutrients and adipose tissue biology. *Nutrients* 2012;4(11):1622—49.
- Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de nutrition et de diététique* (2014),
- Landrier, J.-F.; Marcotorchino, J.; Gouranton, E.; Romier, B.; Tourniaire, F.; Astier, J.; Malezet, C.; Amiot, M.-J. Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes. *Mol. Nutr. Food Res.* 2012, 56, 1771–1782.
- Lang P.O., Samaras N., Samaras D. & Aspinall R. 2013. - How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporosis International*, 24 : 1537-1553.
- Laviano E, Sanchez Rubio M, Gonzalez-Nicolas MT, Palacian MP, Lopez J, Gila-berte Y, et al. 2020 Association between preoperative levels of 25-hydroxyvitamin D and hospital-acquired infections after hepatobiliary surgery: a prospective study in a third-level hospital. *PLoS ONE*;15:e0230336.
- Li F, Li W, Farzan M, Harrison SC. 2005 Structure of SARS Coronavirus Spike Receptor-Binding Domain Complexed with Receptor. *Science* (80-);309(5742):1864-1868. doi:10.1126/science.1113611
- Li F. 2013 Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus. *Antiviral Res.*;100(1):246-254. doi:10.1016/j.antiviral.2013.08.014
- Li W, Shi Z, Yu M, et al. 2005 Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science* (80-);310(5748):676-679. doi:10.1126/science.1118391
- Li W, Zhang C, Sui J, et al. 2005 Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J.*;24:1634-1643. doi:10.1038/
- Lin J-T, Zhang J-S, Su N, et al. 2007 Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine. *Antivir Ther.*;12(7):1107-1113. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18018769>. Accessed April 23, 2018.
- Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR. 2006 Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*;311:1770–3.
- Lu G, Hu Y, Wang Q, et al. 2013 Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature.*;500:227-232. doi:10.1038/nature12328
- Lu G, Wang Q, Gao GF. 2015 Bat-to-human: Spike features determining “host jump” of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol.*;23(8):468-478. doi:10.1016/j.tim.2015.06.003
- Luke T, Wu H, Zhao J, et al. 2016 Human polyclonal immunoglobulin G from transchromosomal bovines inhibits MERS-CoV in vivo. *Sci Transl Med.*;8(326). doi:10.1126/scitranslmed.aaf1061
- Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. 2015 The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis.*;211(1):80-90. doi:10.1093/infdis/jiu396

Références bibliographiques

- Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, Huang Y, Waayer D, Toop L, et al. 2019 Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*;109:1578–87.
- Marik PE, Kory P, Varon J. 2020 Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Med Drug Discov*:100041, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100041>.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, et al. 2019 Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess*;23(2).
- Masters PS. 2006 The Molecular Biology of Coronaviruses. *Adv Virus Res.*:193-292. doi:10.1016/S0065-3527(06)66005-3
- Mielech AM, Chen Y, Mesecar AD, Baker SC. 2014 Nidovirus papain-like proteases: multifunctional enzymes with protease, deubiquitinating and deISGylating activities. *Virus Res.*;194:184-190. doi:10.1016/j.virusres.2014.01.025
- Millet JK, Whittaker GR. 2014 Host cell entry of Middle East respiratory syndrome coronavirus after two-step, furin-mediated activation of the spike protein. *Pnas.*;111(42):15214-15219. doi:10.1073/pnas.1407087111
- Millet JK, Whittaker GR. 2015 Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. *Virus Res.*;202:120-134. doi:10.1016/j.virusres.2014.11.021
- Mizumoto, K. et al. (2020) Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* 25 (10).
- Moan J, Dahlback A, Ma LW, Juzeniene A. 2009 Influenza, solar radiation and vitamin D. *Dermato-Endocrinol*;1:307–9.
- Modjarrad K, Moorthy VS, Ben Embarek P, Van Kerkhove M, Kim J, Kieny M-P. 2016 A roadmap for MERS-CoV research and product development: report from a World Health Organization consultation. *Nat Med.*;22(7):701-705. doi:10.1038/nm.4131
- Monsigny M., Duverger E. & Bourgerie S., 2004. – Dictionnaire de biochimie moderne. Ed
- Mora J. R., Iwata M. & von Andrian U. H., 2008. -Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology*, 8 : 685–698.
- Mou H, Bosch BJ, Rottier PJM, Raj VS, Haagmans BL, van Kuppeveld FJM. 2013 The Receptor Binding Domain of the New Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Maps to a 231-Residue Region in the Spike Protein That Efficiently Elicits Neutralizing Antibodies. *J Virol.*;87(16):9379-9383. doi:10.1128/jvi.01277-13
- Muller S. & Kappes B., 2007. - Vitamin and co-factor biosynthesis pathways in Plasmodium and other apicomplexan parasites. *Trends in Parasitology*, 23 : 112-121.
- Nair R. & Maseeh A., 2012. - Vitamin D : The sunshine vitamin. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*, 3 : 118-126.
- Nemere I, Garbi N., Hämmerling G. J. & Khanal R. C., 2010. - Intestinal cell calcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D3-MARRS (membrane-associated, rapid

Références bibliographiques

response steroid-binding) receptor/PDIA3/Erp57. *The Journal of biological chemistry*, 285 : 31859-31866.

-Netland J, DeDiego ML, Zhao J, et al. 2010 Immunization with an attenuated severe acute respiratory syndrome coronavirus deleted in E protein protects against lethal respiratory disease. *Virology*;399(1):120-128. doi:10.1016/j.virol.2010.01.004

-Neuman BW, Kiss G, Kunding AH, et al. 2011 A structural analysis of M protein in coronavirus assembly and morphology. *J Struct Biol*;174(1):11-22. doi:10.1016/j.jsb.2010.11.021

-Okba NM, Raj VS, Haagmans BL. 2017 Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccines: current status and novel approaches. *Curr Opin Virol*;23:49-58. doi:10.1016/j.coviro.2017.03.007

Organisation Mondiale de la santé O.M.S. 2020. Flambée de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>)

Patients. *The New England Journal of Medicine* 382, 1177-1179.

-Pawlowska E., Wysokinski D. & Blasiak J., 2016. - Nucleotide Excision Repair and Vitamin D Relevance for Skin Cancer Therapy. *International Journal of Molecular Science*, 17 : 1-20

-Pedersen A. W., Helweg C. M. & Zocca M.-B., 2011. - Dendritic Cells Modified by Vitamin D: Future Immunotherapy for Autoimmune Diseases. In *Vitamins and Hormones*. Elsevier Inc., San Francisco, California, USA. 86 : 63-82.

-Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, et al. 2003 Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: A prospective study. *Lancet*;361(9371):1767-1772. doi:10.1016/S0140-6736(03)13412-5

-Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. 2004 Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med*;10(12):S88-S97. doi:10.1038/nm1143

-Perlman S, Netland J. 2009 Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*;7:439-450. doi:10.1038/nrmicro2147

-Pham H, Rahman A, Majidi A, et al. 2019 Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D concentration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*;16:3020.

-Post S. M., Duez H., Gervois P. P., Staels B., Kuipers F. & Princen H. M. G., 2001. - Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor-alpha-mediated downregulation of cholesterol 7alpha-hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 21 : 1840-1845.

-Quraishi SA, Bittner EA, Blum L, Hutter MM, Camargo Jr CA. 2014 Association between preoperative 25-hydroxyvitamin D level and hospital-acquired infections following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JAMA Surg*;149:112-8.

-Raj VS, Mou H, Smits SL, et al. 2013 Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*;495:251-256. doi:10.1038/nature12005

Références bibliographiques

- Raj VS, Osterhaus ADME, Fouchier RAM, Haagmans BL. 2014 MERS: Emergence of a novel human coronavirus. *Curr Opin Virol.*;5(1):58-62. doi:10.1016/j.coviro.2014.01.010
- Reza Ghanbari , Ali Teimoori , Anahita Sadeghi , Ashraf Mohamadkhani , Sama Rezasoltani , Ebrahim Asadi , Abolghasem Jouyban & Susan CJ Sumner. 2021 Existing antiviral options against SARS-CoV-2 replication in COVID-19 patients <https://doi.org/10.2217/fmb-2020-0120>
- Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Kenny RA. 2020 Editorial: low population mortality from COVID-19 in countries south of latitude 35 degrees North supports vitamin D as a factor determining severity. *Aliment Pharmacol Ther.* <http://dx.doi.org/10.1111/apt.15777>.
- Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. 1984 Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). *J Clin Invest.*;74:1451-5.
- Roper RL, Rehm KE. 2009 SARS vaccines: Where are we? *Expert Rev Vaccines.*;8(7):887-898. doi:10.1586/erv.09.43
- Saif L, Poon L, Peiris M, et al. 2010 to 2013 Middle East Respiratory Syndrome (MERS) coronavirus seroprevalence in domestic livestock in Saudi Arabia. *Eurosurveillance.*
- Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T. & Ono M., 2008. - Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 133 : 775-787.
- SAS. 2008 Statistical analysis systems user's guide: version 9.2. 2nd edition, SAS Institute, Inc., Cary, NC.
- Savannah F. Pedersen, Ya-Chi Ho. 2020 *J Clin Invest.*;130(5):2202-2205. <https://doi.org/10.1172/JCI137647>.
- Schuch N. J., Garcia V. C., Vívoló S. R. G. F. & Martini L. A., 2013. - Relationship between Vitamin D Receptor gene polymorphisms and the components of metabolic syndrome. *Nutrition Journal*, 12 : 1-96.
- See RH, Zakhartchouk AN, Petric M, et al. 2006 Comparative evaluation of two severe acute respiratory syndrome (SARS) vaccine candidates in mice challenged with SARS coronavirus. *J Gen Virol.*;87(3):641-650. doi:10.1099/vir.0.81579-0
- Shehata MM, Gomaa MR, Ali MA, Kayali G. 2016 Middle East respiratory syndrome coronavirus: a comprehensive review. *Front Med.*;10(2):120-136. doi:10.1007/s11684-016-0430-6
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. (2020) COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses. **J. Adv. Res.** 24, 91-98
[Crossref](#), [Medline](#), [CAS](#), [Google Scholar](#)
- Shoss A, London B, Shapiro M, Fogel I, Zilber E, Nigri D. 2016 Middle East respiratory syndrome coronavirus: review of the current situation in the world. *Disaster Mil Med.*;2(1). doi:10.1186/s40696-016-0019-2

Références bibliographiques

- Simmons G, Bertram S, Glowacka I, et al. 2011 Different host cell proteases activate the SARS-coronavirus spike-protein for cell–cell and virus–cell fusion. *Virology*.;413:265-274. doi:10.1016/j.virol.2011.02.020
- Siu YL, Teoh KT, Lo J, et al. 2008 The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol.*;82(22):11318-11330. doi:10.1128/JVI.01052-08
- Souberbielle J. C., Prié D., Courbebaisse M., Friedlander G., Houillier P., Maruani G., Cavalier E. & Cormier C., 2008. - Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Annales d'Endocrinologie*, 69 : 501-510.
- Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, Cavalier E and Cormier C. « Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status ». *Ann Endocrinol (Paris)* 2008 ; 69 (6) : 501-10
- Su S, Wong G, Shi W, et al. 2016 Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.*;24(6):490-502. doi:10.1016/j.tim.2016.03.003
- Susanna F, Jenny A, Paul S, Christian M. 2020. COVID-19: Immunology and treatment options
- Talvas J, Martinroche G, Lanchais K, Rougé S, Goncalves-Mendes N, Vasson MP. 2017 La vitamine D induit ex vivo une production dose–dépendante de cathélicidine par les cellules mononucléées du sang périphérique. *Nutrition clinique et métabolisme*;31(3):250–1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2017.06.077>.
- Taqaort N, Chadli S. 2020 Vitamine D et risque des infections respiratoires aiguës : grippe et COVID-19. *Nutr clin métab*, <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2020.05.003>
- Tissandié E., Guéguen Y., Lobaccaro J-M. A., Aigueperse J. & Souidi M., 2006. - Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies Associées. *Medecine/Sciences*, 22 : 1095-1100.
- Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. 2010 Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in school-children. *Am J Clin Nutr*;91:1255–60.
- Venkatagopalan P, Daskalova SM, Lopez LA, Dolezal KA, Hogue BG. 2015 Coronavirus envelope (E) protein remains at the site of assembly. *Virology*. 2015;478:75-85. doi:10.1016/j.virol..02.005
- Viard J. P., 2015. - Vitamine D et pathologies infectieuses. *Medecine Nucleaire*, 39 : 430-434.
- Vijaykrishna D, Smith GJD, Zhang JX, Peiris JSM, Chen H, Guan Y. 2007 Evolutionary Insights into the Ecology of Coronaviruses. *J Virol.*;81(8):4012-4020. doi:10.1128/JVI.02605-06
- Wang L, Shi W, Joyce MG, et al. 2015 Evaluation of candidate vaccine approaches for MERS-CoV. *Nat Commun.*;6(1):7712. doi:10.1038/ncomms8712

Références bibliographiques

- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71
- White J. H., 2008. - Vitamin D Signaling, Infectious Diseases and Regulation of Innate Immunity. *American Society for Microbiology*, 76 : 3837-3843.
- WHO report. 2018. WHO | Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV). World Health Organization; <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>. Accessed March 16, 2018.
- Widagdo W, Okba NMA, Stalin Raj V, Haagmans BL. 2017 MERS-coronavirus: From discovery to intervention. *One Heal.* doi:10.1016/j.onehlt.2016.12.001
- Widagdo W, Okba NMA, Stalin Raj V, Haagmans BL. 2017 MERS-coronavirus: From discovery to intervention. *One Heal.*;3:11-16. doi:10.1016/j.onehlt.2016.12.001
- Wimalawansa SJ. 2020 Global epidemic of coronavirus–COVID-19: what we can do to minimize risks. *Eur J Biomed Pharm Sci*;7:432–8.
- Wintergerst E. S., Maggini S. & Hornig D. H., 2007. - Contribution of selected vitamins and trace elements to immune function. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 51 : 301-323.
- Wong SK, Li W, Moore MJ, Choe H, Farzan M. 2004 A 193-Amino Acid Fragment of the SARS Coronavirus S Protein Efficiently Binds Angiotensin-converting Enzyme 2. *J Biol Chem.*;279(5):3197-3201. doi:10.1074/jbc.C300520200
- Woo PCY, Lau SKP, Huang Y, Yuen K-Y. 2009 Coronavirus Diversity, Phylogeny and Interspecies Jumping. *Exp Biol Med.*;234(10):1117-1127. doi:10.3181/0903-MR-94
- World Health Organization. 2018 WHO | Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). WHO. 2015. <http://www.who.int/ith/diseases/sars/en/>.
- Xu, Y. et al. (2020) Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nature Medicine* 26, 502–505
- Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. 2012 Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.*;367(19):1814-1820. doi:10.1056/NEJMoa1211721
- Zhang Y-J, Ge X-Y, Luo C-M, et al. 2013 Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature.*;503(7477):535-538. doi:10.1038/nature12711
- Zhou J, Bao L, Chu H, et al. 2015 Treatment With Lopinavir/Ritonavir or Interferon- β 1b Improves Outcome of MERS-CoV Infection in a Nonhuman Primate Model of Common Marmoset. *J Infect Dis.*;212(12):1904-1913. doi:10.1093/infdis/jiv392
- Zhou J, Chu H, Li C, et al. 2013 Active Replication of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus and Aberrant Induction of Inflammatory Cytokines and Chemokines in Human Macrophages: Implications for Pathogenesis. *J Infect Dis.*;209(9):1331-1342. doi:10.1093/infdis/jit504

Références bibliographiques

-Zitt E, Sprenger-Mähra H, Knoll F, Neyer U, Lhotta K. 2012 Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunisation in patients with chronic kidney disease. *Vaccine*;30:931–5.

-Zou, L. et al. (2020) SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected

-Zumla A, Hui DS, Perlman S. 2015 Middle East respiratory syndrome. *Lancet*.;386(9997):995-1007. doi:10.1016/S0140-6736(15)60454-8