



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم: بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Effet de la Vitamine D chez le sujet âgé atteint du Covid-19 (Approche Immunologique Théorique)

---

Présenté par : BEHNAS FATIMA ZAHRA  
DJEKIREF SALSABIL

Le : 21/06/2025

Jury d'évaluation :

**Président :** ZERIZER SAKINA (Pr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant :** BENLATRÈCHE MOUFIDA (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examineur :** CHETTOUM AZIEZ (Pr - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire  
2024 - 2025

## تشكرات

أولاً، نود أن نشكر الله تعالى على منحه لنا القوة والشجاعة لإنجاز هذا العمل المتواضع وزرعه في  
روحنا حب العلم والتعلم منذ نعومة أظافرنا والذي لولا رحمته لما تحقق وما وصلنا الى مجلسنا هذا  
فالحمد لله حمدا كثيرا طيبا مباركا والهم أرزقنا علما نافعا وجعلنا من عبادك العلماء الذين لا يخشون  
سواك وصلى الله على سيدنا محمد

## تشكرات

هذا العمل هو نتاج مسار طويل استفدنا خلاله من الإشراف والتشجيع والدعم من عدة أشخاص، نود أن نشكرهم بعمق وإخلاص لكونهم السبب في صقل روحنا وانباتنا نباتا حسنا

نود أن نعبر عن امتناننا أولاً وقبل كل شيء، للأستاذة ابن لطرش مفيدة؛ مشرفة مشروعنا، على صبرها ولطفها واحترافها في ادارتنا وتشجيعنا، وخاصة جهودها ونصائحها الحكيمة التي ساهمت في إثراء عملنا. لن نعرف أبداً كيف نشكرك بما يكفي؛ بدون جهودك، وصبرك، لم يكن لهذا العمل أن يرى النور أبداً. شكراً جزيلاً على الوثوق بنا

الشكر الخاص لأعضاء لجنة المناقشة المحترمين، الذين تفضلوا بوقتهم الثمين لمراجعة وتقييم مذكرتنا، مذكرة تخرجنا. الشكر للأستاذة زريزر سكيمة. لقبولها رئاسة اللجنة، وللأستاذ شتوم عزيز لقبوله أن يكون ممتحن. لنا الشرف ان يشرف على عملنا ويقيمه كذلك نخبة من أساتذة جامعة الإخوة منتوري- قسنطينة 01

امتناننا الصادق ممتد لجميع أساتذتنا الأعزاء، كل أساتذة اختصاص المناوعة كل بإسمه

وأخيراً، نشكر عميد كلية العلوم الطبيعية والحياة، ورئيس قسم علم الأحياء الحيوانية، وكل الموظفين، كل بإسمه، على خلق بيئة تعليمية مناسبة داخل الكلية.

سلسبيل وفاطمة الزهراء

## اهداء

أهدي تخرجي هذا لكل قلب ينبض حبي له فرحا لم يكن الامر سهلا ولاكن فعلتها خمس سنوات كانت كافية لأكون ما أنا عليه الان فشكرا لي وكل من كان سبب في نجاحي

اهدي تخرجي لك يا أمي حبيبة القلب وروح الروح التي لولاك ما أنا عليه اليوم كرسيت حياتك وصحتك ومالك لتريني أول خريجة في عائلتي ارفعي راسك وفخري بي نجاحي هو نجاحك لعلي بهذه الهدية البسيطة أن أرى الفرحة في وجهك يا حبيبة الروح

الي اخي وأختي ضياء ونرجس أنتما سندي في الحياة شكرا على دعمكم لي هذا العام

الي ابي قرّة العين كن فخورا بابنتك فلقد حققت الحلم

الي جدتي فاطمة مغزي والدتي الثانية التي لم تلدني لكنها قطعة من الروح والى جدي لخضر رحمه الله

الي خالتي سمية ومولودها الجديد مونس الذي زاد الفرحة فرحة أخرى شكرا لدعمك الدائم خالتي

الي كل افراد عائلة بودليو على ثقتكم بي وبقدراتي

الي صديقات صوفيا وفاطمة ورانيا وشريكتي زهرة كنتم نعم الصداقات خلال مساري الجامعي تمنيات لكم النجاح والتفوق

الي من كان دائما داعما لي في كل خطواتي وفي كل أفكاري وفي كل حالاتي

الي

اساتذتي في كل مراحل الدراسة وخاصة أستاذ بوعفار والاستاذة حملاوي التي زرعت فيا عشق علوم الطبيعة والحياة

الي أستاذتي في مرحلة الثانوية الانسة هنداوي التي لازلت الي اليوم اعتبرها قدوي

جكيرف سلسبيل

## اهداء

اهدي هذا العمل المتواضع

إلى من كانت وما زالت نبض قلبي

إلى من غمرتني بحنانٍ لا يُقاس، وصبرٍ لا يُوصف

إلى أُمي العزيزة، حفيزة

يا بلسم روحي، وملأذ ضعفي، وبوصلة خطواتي

كل الكلمات تخونني حين أحاول وصف مكانتك،

لكن يكفيني أن أهمس لك: شكرًا من أعماق روحي.

إلى أبي العزيز، محمد

سندي في هذه الحياة، وعمودي الذي لا يميل.

لا توجد كلمات تكفي للتعبير عن شكري وامتناني واحترامي العميق لكل ما بذلته من أجلي.

أنت بطلي الأول، والحب الذي فتحت عيناى عليه.

مدينة لك بالكثير... شكرًا لك، أبي.

إلى أعز إخوتي: إسكندر وعبد البارئ

لكما كل الحب والدعاء، دمت سندًا لي دومًا.

إلى خالتي العزيزة: وفاء

التي كانت دومًا أختًا لي قبل أن تكون خالة، شكرًا لحنانك ودعمك الدائم

إلى صديقاتي الغاليات: فاطمة، رانيا، صوفيا، وشريكة الدرب سلسبيل

لكنّ منى كل الامتنان على الدعم والمساندة خلال هذا المشوار

إلى نفسي

شكرًا لك على الصبر والإصرار والجهد... لقد فعلتها

إلى كل من أحبهم

شكرًا لوجودكم في حياتي.



## Liste de figures

<b>Titre de la figure</b>	<b>page</b>
<b>Figure N°1 : Immunité Inné</b>	<b>21</b>
<b>Figure N°2 : Structure des voies respiratoires humaines</b>	<b>23</b>
<b>Figure N°3 : Nombre mondial d'infections en août 2020</b>	<b>26</b>
<b>Figure N°4 : Coronavirus en microscopie électronique</b>	<b>28</b>
<b>Figure N°5 : La structure du SARS-CoV-2</b>	<b>30</b>
<b>Figure N°6 : Structure du génome des coronavirus</b>	<b>31</b>
<b>Figure N°7 : Représentation schématique de l'expression des ACEs au niveau de l'arbre respiratoire</b>	<b>32</b>
<b>Figure N°8 : cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2</b>	<b>33</b>
<b>Figure N°9 : Voies de transmission proposées pour le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2)</b>	<b>34</b>
<b>Figure N°10 : Schématiquement la propagation d'un virus ayant un R0 de 2</b>	<b>35</b>
<b>Figure N°11 : Représentation schématique de la détection du SARS-CoV-2 basée sur (A) RT-PCR et (B) RT-LAMP</b>	<b>36</b>
<b>Figure N°12 : Les médicaments brevetés chinois recommandés ou les formules de médecine chinoise pour les différentes étapes du traitement du COVID-19</b>	<b>37</b>
<b>Figure N° 13 : Structure et flexibilité conformationnelle de la vitamine D. (a) Structure et sites de flexibilité. (b) Conformations 6-cis et 6-trans</b>	<b>42</b>
<b>Figure N°14 : Structure principale des Vitamines D2 et D3</b>	<b>42</b>
<b>Figure N° 15 : Vieillessement du système immunitaire : mécanismes et stratégies thérapeutiques</b>	<b>58</b>
<b>Figure N° 16 : Actions de la vitamine D sur l'immunité</b>	<b>70</b>
<b>Figure N° 17 : Reconnaissance de la fragilité chez la personne âgée</b>	<b>72</b>
<b>Figure N°18 : Répartition par âge et par sexe des cas confirmés de COVID-19 au 18 avril 2020</b>	<b>73</b>
<b>Figure N° 19: Rôle de la vitamine D sur le SRAA</b>	<b>75</b>
<b>Figure N° 20 : Effets du SARS-CoV-2 (A) et de la vitamine D (B) sur le système rénine-angiotensine-aldostérone</b>	<b>76</b>
<b>Figure N° 21: Mécanismes protecteurs potentiels de la vitamine D dans la COVID-19</b>	<b>77</b>

## **Liste des abréviations**

**ACE2:** Enzyme de conversion de l'angiotensine2

**ADN :** Acide désoxyribonucléique

**ARN :** Acide ribonucléique

**AT :** Antithrombine

**AVK:** Antagonistes de la vitamine K

**CIVD:** Coagulation intravasculaire disséminée

**CoV:** Coronavirus

**COVID-19:** Maladie du coronavirus 2019

**CRP:** Protéine C-réactive

**CYP27A1 :** Cytochrome P450, famille 27, sous-famille A, enzyme 1

**CYP2R1 :** Cytochrome P450, famille 2, sous-famille R, enzyme 1

**CYP24A1 :** cytochrome P450, famille 24, sous-famille A, enzyme 1

**CYP27B1 :** cytochrome P450, famille 27, sous-famille B, enzyme 1

**E:**Enveloppe

**ELISA:** Dosage immuno-enzymatique

**FA:** fibrillation auriculaire

**FP:** Peptide de fusion

**HE:** Hémagglutinine transférase

**HBPM :** Héparines de bas poids moléculaires

**HCoV:** Coronavirus humain

**HNF:** Héparines non fractionnées

**Ig:** Immunoglobulin

**IL:** Interleukine



**IFN:** Interféron

**INR:** Quotient international normalisé

**L:** Séquence Leader

**M:** Protéine de membrane

**MERS :**Syndrome respiratoire du Moyen-Orient

**N:** Protéine de la nucléocapside

**NCBI:** Centre national d'information sur la biotechnologie

**NFS:** Numération formule sanguine xix

**Nsps :**protéines non structurales

**OMS:** Organisation mondiale de la santé

**ORF:** cadre de lecture ouvert

**PAR :** Récepteurs activés par les protéines

**PCR:**réaction en chaîne par polymérase

**PL:**Phospholipides

**PP:**Polyprotéine

**RD:**Région de différence

**RTC:**complexe de réplication-transcription

**RT-PCR:**PCR de transcription inverse

**S:** Protéine de surface

**SARS-CoV-2:** coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2

**sgARN:** ARN sous génomique

**SP:** Peptide Signal

**SRAS:** syndromerespiratoireaigusévère

**VDBP** : Vitamin D Binding Protéine

**S1/S2**:Sous unité

**Taq**:Thermus Aquaticus

**TCA** :Tempsde céphaline active

**TD**:Domaine transmembranaire

**TEV**:Thromboembolie veineuse

**TMPRSS2**: Protéase transmembranaire, sérine 2

**TQ**: Tempsde Quick

**TS** :Temps de saignement

**TVP** : Thrombose veineuse profonde

**USPPI**:Urgence de santé publique de portée internationale

**UTR**:Région non traduite

**VWF**:Von Willebrand

**VDBP** : Vitamin D Binding Protein

**VDRE** : vitamin D response element

Liste des figures

Liste d'abréviations

## Table des matières

Titre	Page
Introduction	16
<b>Chapitre I : Généralités sur le Covid-19</b>	
<b>1.Le système respiratoire et les mécanismes de défense immunitaire</b>	21
<b>1.1. Structure et fonctionnement</b>	22
<b>1.2 Mécanismes de défense du système respiratoire</b>	23
<b>1.2.1. Mécanismes de défense mécaniques</b>	23
<b>1.2.2. Mécanismes de défense chimiques et immunologiques</b>	23
<b>2.COVID-19</b>	24
<b>2.1. Le Virus</b>	24
<b>2.2. Calcification</b>	24
<b>2.3. COVID-19</b>	25
<b>2.4. Historique et Transmission.</b>	25
<b>2.5. Types et origine</b>	26
<b>2.6 Propriétés virales</b>	27
<b>2.7 Taxonomie</b>	28
<b>2.7.1. Famille des Coronaviridae</b>	28
<b>2.7.2 Genre Coronavirus</b>	29
<b>2.7.3 Structure et génome</b>	29
<b>1. Structure</b>	29
<b>2. Génome</b>	30
<b>3.Cycle de vie et réplication</b>	31
<b>4. Mode de transmission</b>	33
<b>5. Contagiosité et calcul du R0</b>	34
<b>6. Aspect Clinique et Thérapeutique de la maladie COVID-19</b>	35
<b>6.1ymptômes</b>	65
<b>6.2Diagnostic</b>	36
<b>6.3Traitement</b>	37
<b>7.FACTEURS DE RISQUES</b>	38
<b>7.1. Age et sexe</b>	38
<b>7.2. Hypertension et maladies cardiovasculaires</b>	38

7.3. Diabète	39
7.4. Carence en vitamine D	39

<b>Chapitre 2 : Vitamine D</b>
--------------------------------

1. GÉNÉRALITÉS	41
2. HISTORIQUE	41
3. STRUCTURE CHIMIQUE	42
4. ORIGINE	43
5. METABOLISME	44
5.1. <i>Absorption</i>	44
5.2. <i>Activation</i>	45
5.2.1. Hydroxylation hépatique de la vitamine D	45
5.2.2 <i>Hydroxylation rénale de la vitamine D</i>	45
5.2.3 <i>Stockage de la vitamine D</i>	46
5.2-4 <i>Catabolisme et Élimination</i>	46
5.3. <i>Régulation du métabolisme de la vitamine D</i>	47
5.3.1. <i>Régulation de la synthèse</i>	47
5.3.2. <i>Régulation du Catabolisme</i>	48
6. ROLE DE LA VITAMINE D DANS L'ORGANISME	49
6.1. Mécanisme d'action	49
6.1.1. <i>Voie Génomique</i>	49
6.1.2. <i>Voie Non-Génomique</i>	49
7. EXPLORATION DU STATUT EN VITAMINE D	50
7.1. Détermination du statut vitaminique D	50
7.2. Indication du dosage de la Vitamine D	51
8. VITAMINE D ET IMMUNITÉ	52

<b>CHAPITRE 3 : Vieillesse, Vitamine D et Covid-19</b>
--

<b>1. VITAMINES ET SUJET ÂGÉ</b>	55
<b>2. MODIFICATIONS IMMUNITAIRES LIEES À L'ÂGE</b>	57
<b>2.1. L'immunosénescence</b>	57
<b>2.2. L'inflammation chez le sujet âgé</b>	58
<b>2.3. Infections chroniques, et vieillissement immunitaire</b>	58
<b>2.4. Changement de l'Immunité innée</b>	59
<b>2.5. Changement de l'Immunité adaptatif</b>	59
• Cellules lymphoïdes primitives	59
• Changements dans les cellules T	60
• Changements dans les cellules B	60
<b>3. LA VITAMINE D ET SUJET ÂGÉ</b>	60
• Vitamine D et Sujet âgé atteint d'un Cancer de Poumon	62
• Suppléments de vitamine D chez le sujet âgé	61
<b>4. LIEN ENTRE LA VITAMINE D, COVID-19 ET CANCER DE POU MON</b>	64
• COVID-19 et personnes âgées atteint d'un cancer de poumon	65
<b>5. VITAMINE D ET INFECTIONS PAR LE VIRUS DE LA GRIPPE ET PAR CELUI DU COVID-19</b>	60
<b>6. CARENCE EN VITAMINE D CHEZ LES PERSONNES AGÉES</b>	70
<b>6.1. Causes</b>	70
<b>6.2. Conséquences immunitaires de la carence en vitamine D chez la personne âgé</b>	71
<b>6.3. Vie et mort</b>	71
<b>6.4. Vulnérabilité et négligence</b>	71
<b>6.5. Facteurs aggravants de la COVID-19 chez les personnes âgées</b>	72
<i>1. Affaiblissement du système immunitaire</i>	72
<i>2. Modifications des niveaux d'ACE2</i>	72
<i>3. Exposition antérieure à des coronavirus similaires</i>	72
<i>4. Maladies chroniques</i>	73
<b>7. EFFET DE LA VITAMINE D CHEZ LE SUJET ÂGÉ ATTEINT DU COVID-19</b>	73

<b>7.1. La carence en vitamine D et gravité des symptômes du COVID-19</b>	73
<b>7.2. Relation entre la concentration de vitamine D et le taux de Protéine C-réactive chez des patients atteints par Covid-19</b>	74
<b>7.3. Le rôle de la vitamine D dans le traitement du COVID-19</b>	74
<b>7.4. Influence de la vitamine D sur le système rénine-angiotensine Aldostérone (SRAA)</b>	75
<b>7.5. Amélioration de l'immunité</b>	76
<b>7.6. Résistance aux infections virales</b>	76
<b>7.7. Prévention des tempêtes de cytokines</b>	77
<b>8. SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D AVANT L'INFECTION A SARS-COV-2</b>	77
<b>8.1. Avant l'infection à SARS-CoV-2</b>	77
<b>8.2. En cas d'infection à SARS-CoV-2</b>	78
<b>9. APPORTS RECOMMANDÉS</b>	79
<b>9.1. Recommandation pour population générale</b>	79
<b>9.2. Recommandation pour les patients testés positifs au SARS-CoV-2</b>	79
<b>10. EFFETS DE LA VITAMINE D</b>	79
<b>10.1. Effets classiques de la vitamine D</b>	79
<b>10.2. Effets non-classique de la vitamine D</b>	80
<b>11. PATHOLOGIES LIÉES À LA VITAMINE D</b>	80
<b>11.1. Surcharge en vitamine D</b>	80
<b>11.2. Hypovitaminose D</b>	81
<b>Conclusion et Perspectives</b>	82
<b>RÉSUMÉ</b>	83
<b>Summary</b>	84

ملخص	85
<b>Références</b>	
<b>Bibliographie</b>	87
<b>Webographie</b>	105

---

---

# INTRODUCTION

---

---



## Introduction

Une pandémie est une épidémie non limitée dans l'espace qui se propage très rapidement sur plusieurs continents. Elle apparaît suite à une modification génétique majeure d'un sous-type de virus, pour lequel la majorité de la population est immunologiquement naïve. La pandémie, émergente, de coronavirus 2019 (COVID-19) a été provoqué par le nouveau virus (à ARN) du SARS-CoV-2, de la famille des *Coronaviridae*. Bien que le virus responsable de COVID-19 et le virus de la grippe saisonnière soient très différents, ils causent des symptômes en partie similaires, avec néanmoins des spécificités récemment décrites, notamment en termes de sévérité et d'atteintes mono (pulmonaire)- ou multi-systémiques immunologiquement médiés (« orage cytokinique »). L'apparition des foyers de COVID-19 a été notée pour la première fois en Chine, à Wuhan, en décembre 2019. Au niveau mondial, les chiffres au 12/05/2020, plus de 4,2 millions de contaminations et plus de 286000 décès dans 209 pays ou territoires [Web1]. Avec la propagation rapide du coronavirus SARS-CoV-2, les connaissances sur les caractéristiques de ce virus et de la maladie COVID-19 évoluent très rapidement et les pays du monde entier ont participé et participent toujours à la lutte contre ce nouveau virus.

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 maintenus 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) [01] explique la saisonnalité remarquable de la grippe 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 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 [02]

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. 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 [03]. 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 [04] et, d'autre part, les macrophages peuvent synthétiser la vitamine D.[05] En effet, la vitamine D freine les médiateurs pro-inflammatoires et stimule les cellules du système immunitaire, les monocytes et les macrophages, qui s'en servent dans leur lutte contre les processus infectieux.

La vitamine D est impliquée dans la "santé intégrale" et doit être considérée comme l'un des facteurs essentiels qui soutiennent la lutte contre certaines maladies. Les biais d'interprétation des études d'observation sur la survenue d'infections respiratoires aiguës doivent être levés. Plusieurs données soutiennent le rôle de la vitamine D, qui agit comme un protecteur contre les infections respiratoires aiguës

L'insuffisance en vitamine D est fréquente, relativement méconnue, et touche toutes les tranches d'âge des populations. On considère qu'un milliard de personnes à travers le monde seraient concernés et, 50 % à 80 % des personnes âgées présenteraient un tel déficit [06], Ceci constitue un problème de santé publique important car un déficit en vitamine D peut engendrer des répercussions non négligeables pour la santé [07].

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. Certaines personnes ne présentent aucun symptôme de Covid-19, d'autres souffrent d'infections légères ou plus graves dont elles se rétablissent après quelques semaines. L'infection peut également causer des problèmes de santé plus chroniques, notamment des lésions pulmonaires et des problèmes chroniques du système immunitaire. Malheureusement, certaines personnes peuvent mourir de la Covid-19. Le risque de Covid-19 varie selon les pathologies associées. Les patients les plus à risque sont ceux dont le système immunitaire est affaibli (par exemple suite à un traitement anticancéreux récent), ceux qui sont plus âgés, certains patients ayant un cancer qui affecte le système immunitaire et ceux qui présentent des pathologies sous-jacentes, telles que le diabète, les maladies cardiaques et les problèmes respiratoires [08].

La vitamine D interviendrait dans le risque d'infections respiratoires aiguës virales pour ses effets sur l'immunité innée et adaptative. 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 cohérentes 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.

Pour toutes ces raisons mettant en exergue l'importance de la vitamine D, nous avons jugé utile de consulter la littérature "plus ou moins" récente ayant rapporté la relation liant cette vitamine à la pathologie de Covid-19 chez le sujet âgé (spécialement), et nous avons tracer comme objectif (au début de notre travail) : de déterminer le taux de la vitamine D chez des sujets atteints du Covid-19 âgé de 60 ans et plus, présentant ou non des pathologies associées ; dans une population de l'Est-Algérien.

Et vu la durée réduite qui est accordée pour la réalisation du mémoire, et aussi par manque des réactifs et matériels au niveau du laboratoire central de Biochimie (CHUC), on a opté pour une approche théorique ; sachant qu'à ce jour la commande de réactifs n'est pas encore reçue.

## **CHAPITRE 01 : Généralités sur le Covid-19**

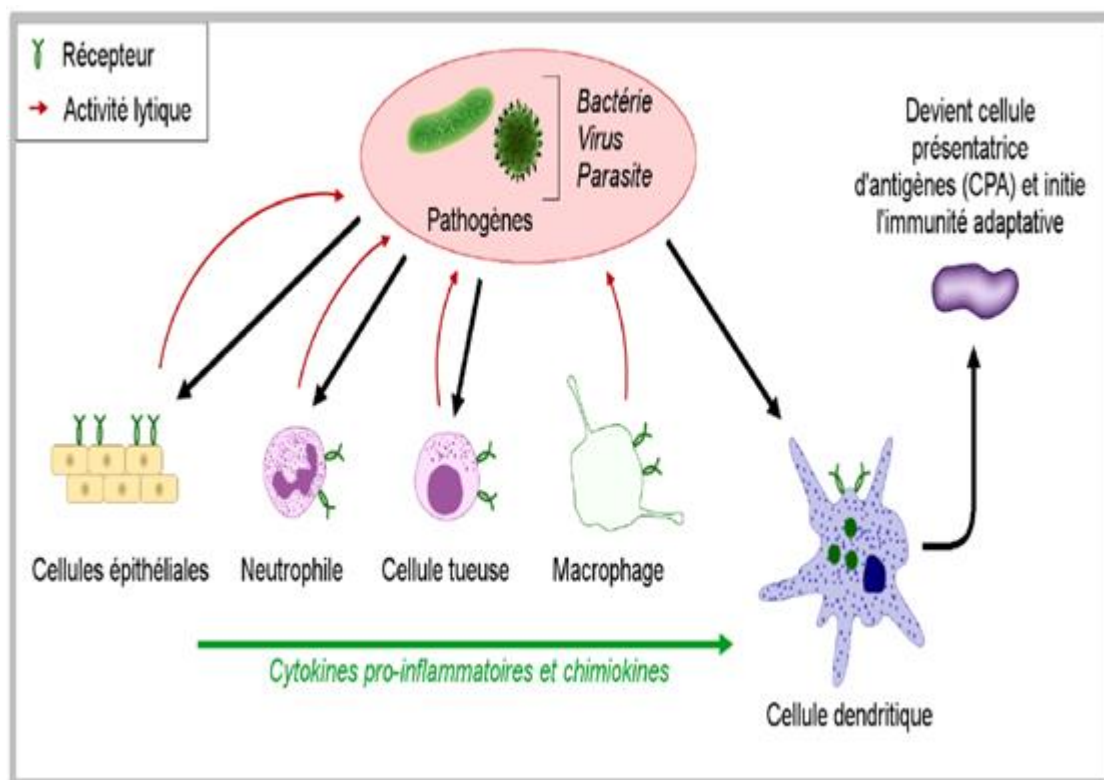
## 1. Le système respiratoire et les mécanismes de défense immunitaire

Le système immunitaire est un réseau complexe de cellules et de molécules qui travaillent en harmonie pour nous défendre. Il se compose de deux branches principales :

-L'immunité innée : Notre première ligne de défense, elle réagit rapidement et de manière non spécifique à toute intrusion.

-L'immunité adaptative : Plus lente à se mettre en place, elle est spécifique à chaque agent pathogène et développe une mémoire immunitaire.

L'immunité humorale et la mémoire cellulaire sont deux aspects essentiels de l'immunité adaptative. L'immunité humorale, qui implique les lymphocytes B et les anticorps, cible les agents pathogènes extracellulaires. La mémoire cellulaire, quant à elle, se réfère à la capacité du système immunitaire à se souvenir des agents pathogènes rencontrés précédemment et à répondre plus rapidement et efficacement lors d'une infection subséquente.



**Figure 01 : Immunité Innée [Web2]**

- **Les voies respiratoires (la porte d'entrée)**

Les voies respiratoires, du nez aux poumons, sont constamment exposées à l'air extérieur et à tous les micro-organismes qu'il contient. Elles sont équipées de mécanismes de défense naturels :

- Le mucus : Piège les particules et les germes.
- Les cils vibratiles : Évacuent le mucus chargé de particules vers l'extérieur.
- Les cellules immunitaires : Présentes en grand nombre, elles détectent et éliminent les intrus.

- **Les liens entre le système immunitaire et les voies respiratoires**

Lorsque des virus ou bactéries pénètrent dans les voies respiratoires, le système immunitaire réagit en déclenchant une inflammation. Cette réaction a pour but d'éliminer l'agent infectieux, mais peut parfois entraîner des symptômes désagréables comme la toux, l'éternuement ou la fièvre. Un système immunitaire affaibli favorise les infections respiratoires.

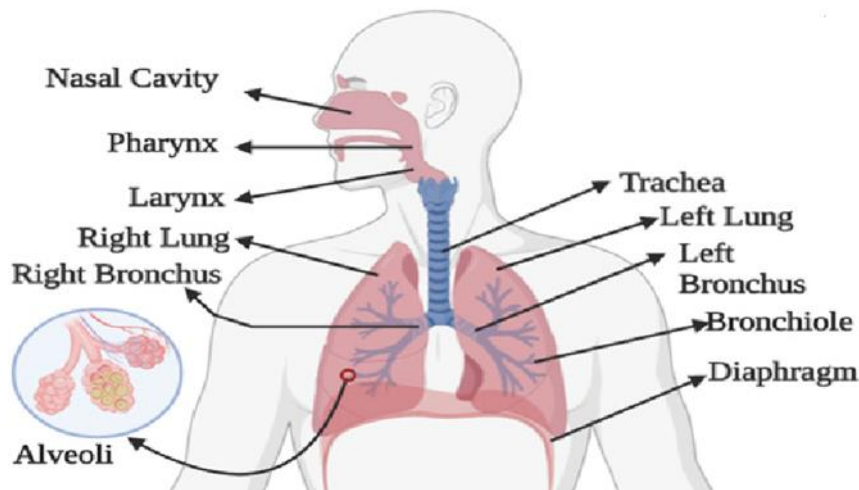
Les infections courantes des voies respiratoires supérieures (rhume, sinusite, mal de gorge) sont fréquentes, mais des virus comme le virus de la grippe et le SARS-CoV-2 peuvent causer des infections graves (pneumonie). Chez les enfants, certains virus provoquent le croup ou la bronchiolite. Ces infections sont plus sévères chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes fragiles. La transmission se fait par les gouttelettes respiratoires.

- Certains virus touchent d'autres appareils dans le corps : digestif, hépatique, cutané ou fœtal. Parmi eux : les entérovirus, cytomégalovirus
- Virus, rotavirus et le virus Zika [Web3].

### **1.1. Structure et fonctionnement**

Le corps humain nécessite une source d'énergie pour que le système physiologique puisse être opérationnel. Cette énergie provient de notre alimentation, grâce à un processus appelé oxydation. Ce processus engendre également des déchets, tels que le dioxyde de carbone, qui doivent être éliminés. C'est ici qu'intervient le système respiratoire [Web4].

Le système respiratoire est chargé d'approvisionner l'organisme en oxygène (O<sub>2</sub>) et d'éliminer le dioxyde de carbone. Cette fonction essentielle permet aux billions de cellules qui composent l'organisme de remplir leurs fonctions cellulaires [09].



**Figure 2 : Structure des voies respiratoires humaines [10].**

### 1.1 Mécanismes de défense du système respiratoire

Le système respiratoire dispose également de mécanismes de défense qui lui permettent de maintenir en permanence son intégrité. On sait que seules de très petites particules, d'une taille inférieure à 3 à 5 microns, peuvent atteindre l'intérieur des poumons.

Les voies respiratoires supérieures possèdent des filtres aériens. Lorsque les microorganismes atteignent l'arbre trachéobronchique, le courant ascendant mucociliaire les rejette hors du poumon. La toux permet également l'élimination des microorganismes. Si des microorganismes atteignent les alvéoles, ils sont phagocytés par les macrophages alvéolaires et les histiocytes tissulaires. Cependant, ces défenses peuvent être dépassées par le grand nombre de microorganismes, par une diminution de leur efficacité due à la pollution de l'air (par exemple, la fumée de cigarettes) ou par la perturbation des mécanismes protecteurs (par exemple, intubation endotrachéale ou trachéotomie) ou par des défauts innés (par exemple, mucoviscidose) [Web5].

#### 1.2.1. Mécanismes de défense mécaniques

Les mécanismes de défense mécanique des voies respiratoires supérieures travaillent collectivement pour filtrer et éliminer les particules inhalées nocives. Si ces mécanismes sont absents ou perturbés (à cause de : tabagisme, maladies génétiques telles que la dyskinésie ciliaire primaire ... etc.), la susceptibilité aux infections respiratoires est fortement accrue. Les mécanismes de défense comprennent le drainage nasal et mucociliaire, ainsi que les éternuements et la toux [11].

#### 1.2.2. Mécanismes de défense chimiques et immunologiques

Les macrophages alvéolaires sont un type de globules blancs présents à la surface des alvéoles, (cellules de poussière), qui jouent un rôle crucial en tant que cellules immunitaires vitales dans la défense immunitaire du système respiratoire, puisqu'il n'y a pas de cils ni de mucus à l'intérieur des alvéoles. Elles les débarrassent des débris et des agents pathogènes par phagocytose, tout en produisant des cytokines et des chimiokines pour recruter et activer d'autres cellules immunitaires en cas d'infections plus graves telles que le COVID-19. Ces rôles les rendent essentiels au maintien de la défense immunitaire et de l'homéostasie tissulaire. Elles sont également essentielles au remodelage et à la réparation des tissus [12].

## **2. COVID-19**

### **2.1. Le Virus**

Les virus sont des microorganismes de très petite taille, de 20 à 300 nanomètres, 100 fois plus petits qu'une bactérie, non visibles en microscopie optique [13].

Plus précisément c'est un parasite intracellulaire infectieux constitué de matériel génétique (ADN ou ARN) entouré d'une enveloppe protéique et, dans certains cas, d'une enveloppe lipidique supplémentaire [14]. Les virus assurent la réplication de leur génome puis leur transmission à de nouveaux hôtes, sans épuiser la réserve de cellules cibles qui est nécessaire à leur reproduction [15].

À l'extérieur de la cellule, ils sont inertes et ont une structure propre appelée virion (ou particule virale). À l'intérieur d'une cellule, ils peuvent, à partir de leur génome, se multiplier, persister et parfois induire des perturbations responsables de maladies. Plus de 6 000 espèces virales sont actuellement identifiées, mais probablement beaucoup plus (> 30 000) sont encore à découvrir, en particulier parmi les virus qui ne sont pas ou peu pathogènes [16].

Ils sont sujets à un large éventail de changements évolutifs, y compris des mutations de leurs séquences. La capacité de celles-ci à accumuler des changements par mutations ou recombinaison avec d'autres espèces donne naissance à de nouvelles lignées virales [17]

### **2.2. Calcification**

Les virus sont classés en deux grands groupes en fonction de leur matériau génétique : ADN ou ARN. Les virus à ADN utilisent l'ADN comme matériau génétique (ex : virus de l'herpès), tandis que les virus à ARN utilisent l'ARN (ex : SARS-CoV-2). Les rétrovirus, un type de virus à ARN (ex : VIH), ont la capacité de transformer leur ARN en ADN à l'intérieur de la cellule de l'hôte [Web 3].

### **2.3. COVID-19**



La maladie à coronavirus (COVID19) est une maladie infectieuse [web06].

L'infection peut revêtir des formes très différentes et être plus ou moins grave [web 07].

Il s'agit d'une maladie respiratoire qui peut se propager d'une personne à l'autre. C'est un nouveau coronavirus qui a été identifié pour la première fois lors d'une enquête sur une épidémie à Wuhan, en Chine [Web 08].

COVID 19 provoque principalement des lésions graves du système respiratoire, mais aussi de multiples organes, dont le tractus gastro-intestinal, le système cardiovasculaire et le système nerveux [18]. Cette nouvelle maladie appartient à la famille des coronavirus qui existent depuis longtemps. Il s'agit d'un virus qui agit sur l'ARN à "brin positif". Les recherches ont montré que ce virus est à 85% homologue au virus SRAS-CoV découvert en 2002 [Web09]. Donc le virus responsable du Covid-19 est le virus SARS-Cov2, de la famille des coronavirus [web 10].

#### **2.4. Historique et Transmission**

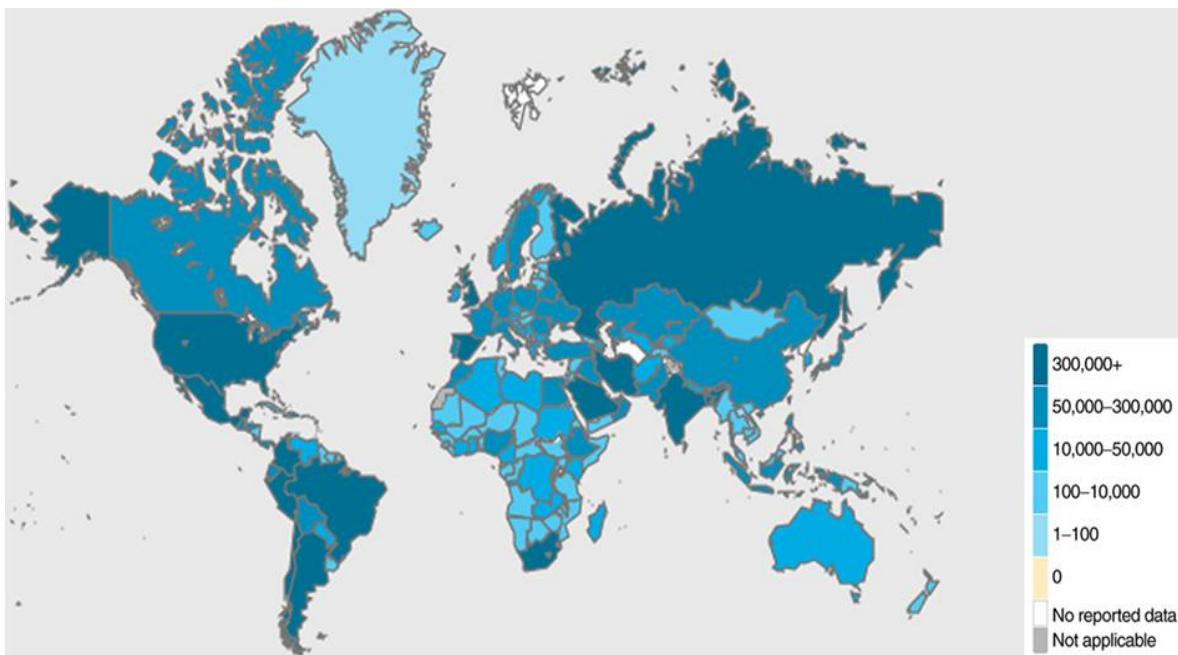
Au fil de son évolution, l'homme a été confronté à différents problèmes qui ont touché la majeure partie de la société. Au cours des 50 dernières années, de nouveaux virus sont apparus et ont touché différentes régions et plusieurs pays, mais l'un des virus les plus répandus dans le monde est le COVID-19 [19]. En 2019, les premiers cas sont apparus à Wuhan, une grande ville industrielle de la province du Hubei, dans le centre de la Chine. La ville est connue pour ses marchés d'animaux vivants et de fruits de mer, où sont vendus différents types d'animaux, dont certains sont en voie de disparition, notamment des pangolins. De nombreuses hypothèses scientifiques ont suggéré que les pangolins pourraient être un hôte et un intermédiaire entre les chauves-souris (le réservoir naturel de nombreux virus) et l'homme, facilitant le phénomène de propagation responsable de la transmission inter-espèces [20]. Le COVID-19 est devenu une réalité pour le monde entier lorsque la presse internationale a commencé à en parler à la mi-décembre 2019, et le 11 janvier, les autorités chinoises ont annoncé le premier décès confirmé dû à ce nouveau virus, mais le monde ne se préparait pas à une pandémie car celle-ci était encore confinée aux frontières du pays [21].

Le 30. Janvier 2020, le Comité d'urgence de l'OMS a déclaré une urgence sanitaire mondiale en raison de l'augmentation des taux de notification des cas dans les régions chinoises et internationale [22].

Il y a 17 ans, l'épidémie de SRAS a constitué une menace pour la santé humaine, et l'épidémie actuelle du nouveau coronavirus (COVID-19) a de nouveau suscité des craintes [18]. Plus de cinq ans après le début de la pandémie, le COVID-19 a officiellement atteint 777 millions de personnes et a causé plus de 7 millions de décès, sur la base des seuls cas signalés à l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Mais au fil du temps et des vagues successives du

virus, l'impact des infections respiratoires sur les décès et les hospitalisations a diminué, grâce à l'immunité acquise par la population grâce à la vaccination. La pandémie de COVID-19 tue encore (plus de 3 000 décès entre octobre et novembre 2024 dans 27 pays, selon l'OMS), mais la grande majorité des décès ont eu lieu entre 2020 et 2022 [web 11].

Le 12 mars 2020, l'Algérie a déclaré l'apparition du virus sur son territoire et a enregistré le premier décès dans la ville de Blida, qui est devenue l'épicentre de la pandémie. La crainte d'une propagation du virus à d'autres provinces augmentant, les autorités décident le même jour de fermer tous les établissements publics, puis, le 17 mars, de fermer toutes les frontières terrestres du pays, de suspendre tous les vols à destination et en provenance de l'Algérie et d'interdire les rassemblements et les marchés. Le 19 mars, 90 cas ont été confirmés et neuf personnes sont décédées du COVID-19. La situation n'a cessé de s'aggraver avec la propagation du virus à des pays tels que les États-Unis, l'Inde et l'Italie [23].



**Figure 03 : Nombre mondial d'infections en août [18].**

## 2.5. Types et origine

Cinq ans après le début de la pandémie de COVID-19, l'origine du coronavirus reste vivement débattue, malgré son origine confirmée dans la ville chinoise de Wuhan. Il existe deux hypothèses concurrentes : la transmission naturelle des animaux aux humains et on suppose que le site du marché ou l'évasion d'un virus modifié expérimentalement d'un laboratoire basé dans la ville.[web12]L'hypothèse de la transmission naturelle, soutenue par la plupart des scientifiques et la plus susceptible d'être correcte, a été construite sur la découverte d'échantillons génétiques de chiens viverrins, susceptibles d'être un intermédiaire entre les

chauves-souris et les humains, d'autant plus que ces virus sont fréquemment retrouvés. Alors que l'hypothèse de certains laboratoires soutient que le nouveau coronavirus possède des caractéristiques uniques que l'on ne retrouve pas dans d'autres virus présents dans la nature, augmentant ainsi sa propagation [web 13]. Sur la base des informations étudiées, la communauté scientifique a conclu que le virus COVID-19 est d'origine animale. [web 14] Les virus se sont diversifiés à partir des chauves-souris ou des rongeurs et ont pu se propager à d'autres espèces, y compris les humains . [25] Les chauves-souris sont donc considérées comme un hôte naturel de ces virus, en plus d'autres espèces animales comme les chameaux et les chats, qui ont provoqué le Mers-CoV. [web 15]

Étant donné que les coronavirus se trouvent principalement chez les chauves-souris, soit 1500 espèces, il est certain que le SRAS-CoV-2 est. Il est possible que le virus ait été transmis aux humains à partir de ce réservoir. Certains de ces coronavirus sont très proches du SARS-CoV-2, avec une identité de séquence entre les coronavirus de chauve-souris et le SARS-CoV-2 atteignant parfois 96 %. [web 16].

Quatre coronavirus sont responsables chez l'homme d'infections respiratoires fréquentes et le plus souvent bénignes, il s'agit des HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-NL63 et HCoV-HKU1. À côté de ces coronavirus humains endémiques, trois nouveaux coronavirus d'origine zoonotique ont émergé dans la population humaine ces vingt dernières années. Il s'agit du Sars-CoV-1 apparu en 2003, du Mers-CoV apparu en 2012, et du Sars-CoV-2 apparu en 2019. Ces trois coronavirus sont responsables d'un syndrome respiratoire sévère [24].

## 2.6. Propriétés virales

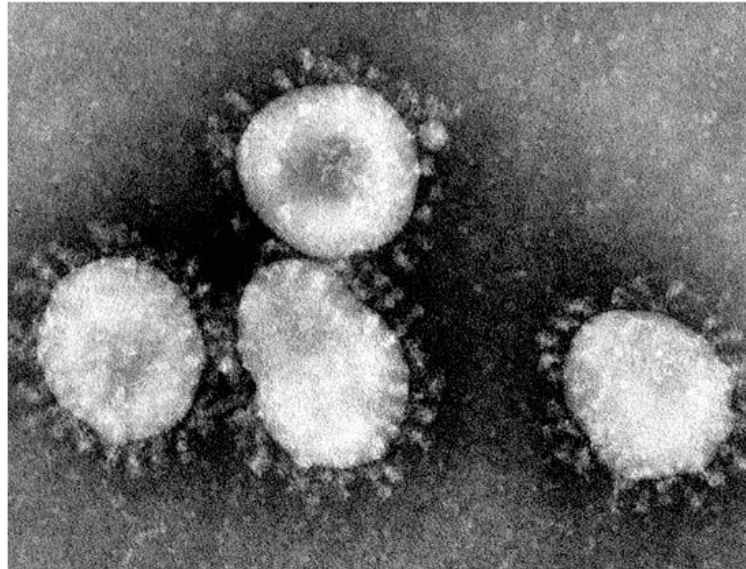
Les coronavirus sont des virus enveloppés, d'un diamètre d'environ  $1/10000^{\text{ème}}$  de millimètre, dont l'enveloppe à symétrie hélicoïdale entoure un génome et un ARN de grande taille [25].

Ces virus sont reconnaissables à leur forme au microscope électronique, les vésicules formant une couronne autour de la particule virale.[24] Cette couronne est due aux protéines d'enveloppe exposées à la surface du virus, qui sont notamment des protéines pro-tuberculose [25].

Les virus de la famille des Coronaviridae sont responsables de maladies, notamment respiratoires et gastro-intestinales, chez l'homme ; ils provoquent également ces maladies chez l'animal [26].

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) est un coronavirus hautement contagieux et pathogène [27] qui est apparu fin 2019 et a provoqué une pandémie

de maladies respiratoires aiguës sévères baptisée « maladie à coronavirus 2019 » (COVID-19), qui menace la santé humaine et la sécurité publique (comme citer précédemment).



**Figure N° 04 : Coronavirus en microscopie électronique [24]**

## **2.7. Taxonomie**

Depuis les années 2000, la taxonomie des CoV a été régulièrement revue par l'ICTV. Actuellement, les CoV appartiennent à l'ordre des Nidovirales et à la famille des Coronaviridae, elle-même subdivisée en 2 sous familles, les Coronavirinae et les Torovirinae. En 2009, les Coronavirinae ont été divisés en 4 genres appelés Alpha-, Beta-, Gamma-, et Deltacoronavirus. Les Alpha-, Beta- et Gammacoronavirus remplacent les anciens CoV [28].

### **2.7.1. Famille des Coronaviridae**

Le nom de la famille provient de l'apparence de la particule virale en microscope électronique (corona : couronne). Les virions sont enveloppés, avec des spicules en forme de massues, de diamètre compris entre 120 et 160 nm. La famille est composée de sous-familles : les Coronavirinae et les Torovirinae [16].

### **2.7.2 Genre Coronavirus**

Ce genre comporte de nombreux virus d'intérêt en médecine vétérinaire, et depuis peu, en médecine humaine (SRAS). L'espèce type est le virus de la bronchite infectieuse (IBV). Chez

les mammifères et les oiseaux, ils induisent des maladies à tropisme respiratoire, digestif ou nerveux. Ils sont classés en trois groupes antigéniques :

- Groupe 1 : virus de mammifères (canin, félin, humain, porcin).
- Groupe 2 : virus de mammifères (bovin, humain, porcin, rongeurs).
- Groupe 3 : virus d'oiseaux (poule, dinde) [16].

### 2.7.3. Structure et génome

#### 1. *Structure*

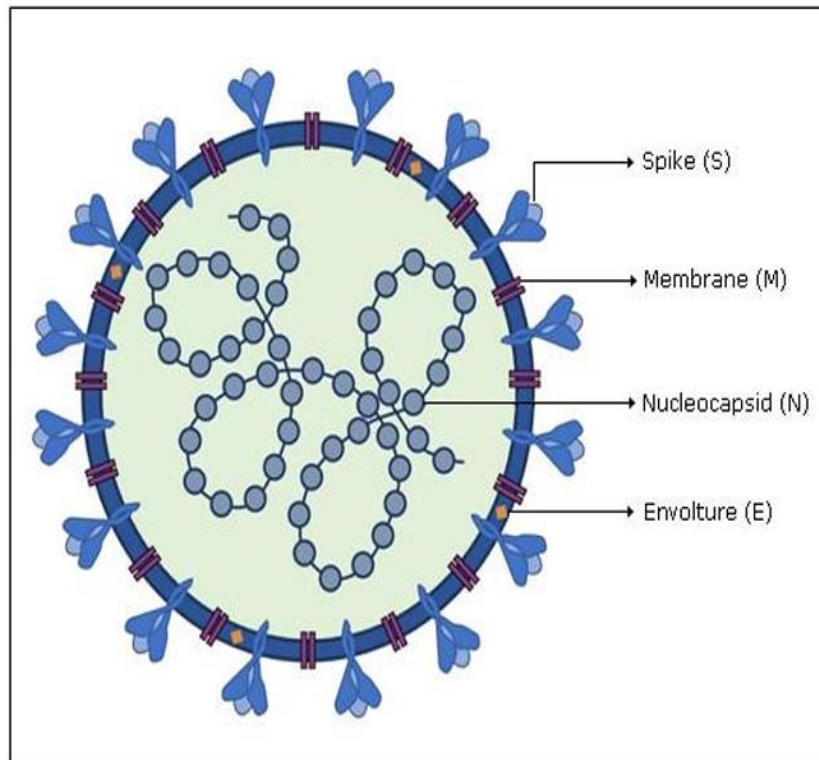
La structure de ces virus est très semblable. Ce sont des Virus sphérique, de 60-220 nm, enveloppé ; son enveloppe étant une bicouche lipidique d'origine cellulaire dès l'extérieur vers l'intérieur [29, 30].

Il existe 4 types de protéines structurales dans cette enveloppe :

- les protéines S (spike), qui se lient à des récepteurs sur les cellules à infecter [web 17].

Pour le SARS-CoV-2, la protéine de pointe (S) se compose de deux sous-unités fonctionnelles principales : S1 et S2. La sous-unité S1 contient le domaine de liaison au récepteur (RBD), qui interagit spécifiquement avec le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) à la surface des cellules hôtes [31].

- Les protéines M, qui comportent des trois régions membranaires et confèrent au virus sa forme.
- Les protéines E, qui s'assemblent et sortent les virus de la cellule infectée.
- les protéines N, qui se fixent au niveau du génome viral pour créer un complexe d'acide ribonucléique [web 17].



**Figure N°5 : La structure du SARS-CoV-2 [32]**

Le SARS-CoV-2 utilise sa protéine de pointe pour inhiber l'activité des anticorps neutralisants, qui empêchent principalement les particules virales d'interagir avec la cellule hôte et d'infecter les cellules [31].

## 2. Génome

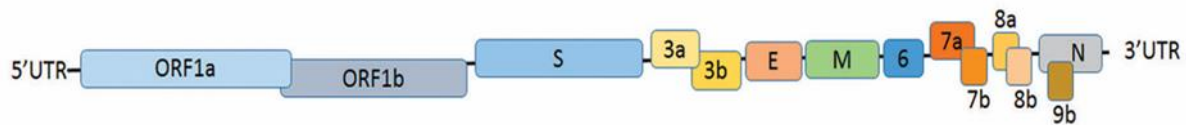
Ce sont des virus enveloppés dont le génome est un ARN de polarité positive d'une taille de l'ordre de 30 kilobases, ce qui en fait le génome le plus grand chez les virus à ARN [24].

Il est constitué par un brin d'ARN de près de 30kbases.[29] Le SARS-CoV-2 et le SARS-CoV-2 sont très similaires en termes de séquence génétique et d'organisation génomique.[27] Le génome des CoV comporte un nombre variable de cadres de lecture ouverts (ORF). Les deux tiers de l'ARN viral sont situés principalement dans le premier ORF (ORF1a/b), traduit deux poly protéines, pp1a et pp1b, et code pour 16 protéines non structurales (NSP), alors que les ORF restants codent pour des protéines de structure et des protéines accessoires. Le reste du génome du virus code pour quatre protéines [30].

Les six cadres de lecture ouverts (ORF) fonctionnels sont disposés dans l'ordre de 5' à 3' : Enzymes homologues (ORF1a/ORF1b), Fourche (S), Enveloppe (E), Membrane (M) et

Enveloppe nucléaire (N). En outre, les gènes de structure sont entrecoupés de sept ORF putatifs codant pour des protéines accessoires [25].

. La plupart des protéines codées par le SARS-CoV-2 ont une longueur similaire à celle des protéines correspondantes du SARS-CoV-2 [27].



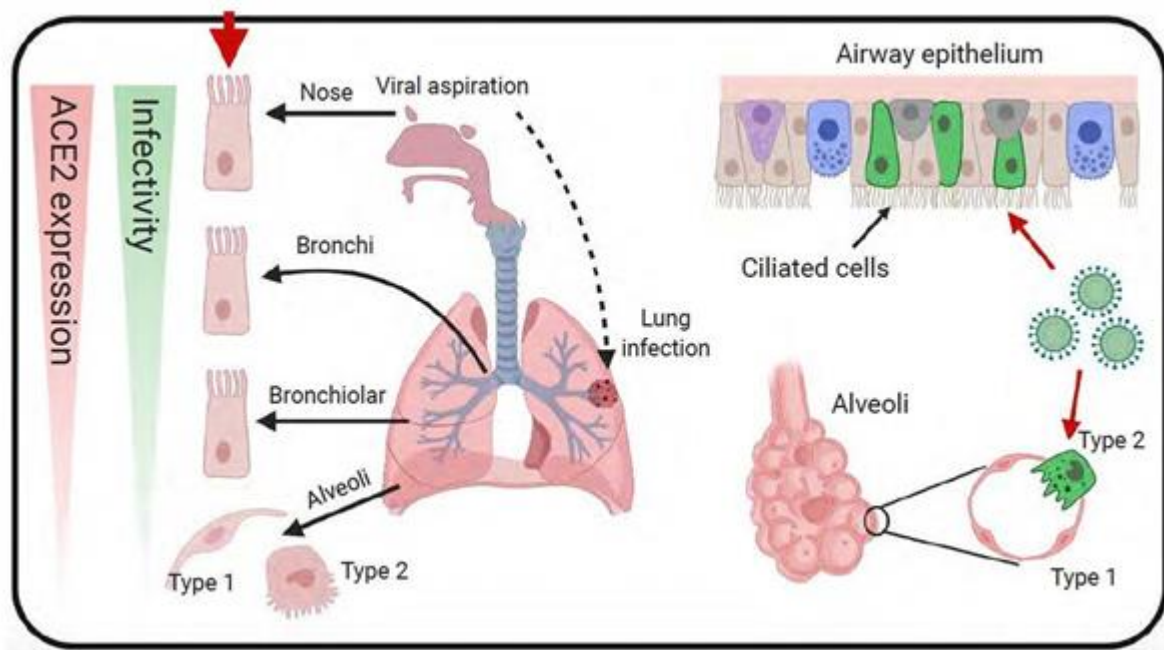
**Figure °6 : Structure du génome des coronavirus [24]**

### 3. Cycle de vie et réplication

Le cycle de réplication du SARS-CoV-2 commence par l'attachement, la pénétration et le déroulement du virus, suivis par la synthèse d'acides nucléiques et de protéines aux stades précoce, immédiat et tardif. Cette synthèse se termine par l'assemblage, l'emballage et la libération de nouveaux virus, ce qui entraîne la lyse des cellules respiratoires infectées [30]. Le cycle du virus dans la cellule peut être divisé en trois phases principales [33] à savoir :

#### ✓ Attachement et pénétration

Le virus SARS-CoV-2 pénètre dans les cellules hôtes en se liant à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) via sa protéine S. Cette liaison permet au virus d'entrer dans les cellules, notamment les cellules pulmonaires et les cellules endothéliales vasculaires du cœur. La liaison spécifique entre la protéine S et l'ECA2 est cruciale pour l'infection. Cette interaction pourrait expliquer pourquoi les patients atteints de maladies cardiovasculaires sont plus susceptibles de développer des formes sévères de COVID-19. En Moyen Orient, des chercheurs ont observé que le virus utilise un autre récepteur, le CD24 qui est impliqué dans la transduction des signaux et l'apoptose et lié à DPP4. La liaison avec le récepteur est assurée par la région spécifique de protéine S ; après la liaison la protéine S subit un clivage protéolytique qui va permettre de la fusion de la membrane cellulaire et l'enveloppe virale après le virus va se libérer dans le cytoplasme et se réplique en absence de protéase membranaire ; le virus pénètre dans la cellule par cytophagie ou la fusion est activée dans les vésicules endosomales.[34]



**Figure7: Représentation schématique de l'expression des ACEs au niveau de l'arbre respiratoire [35]**

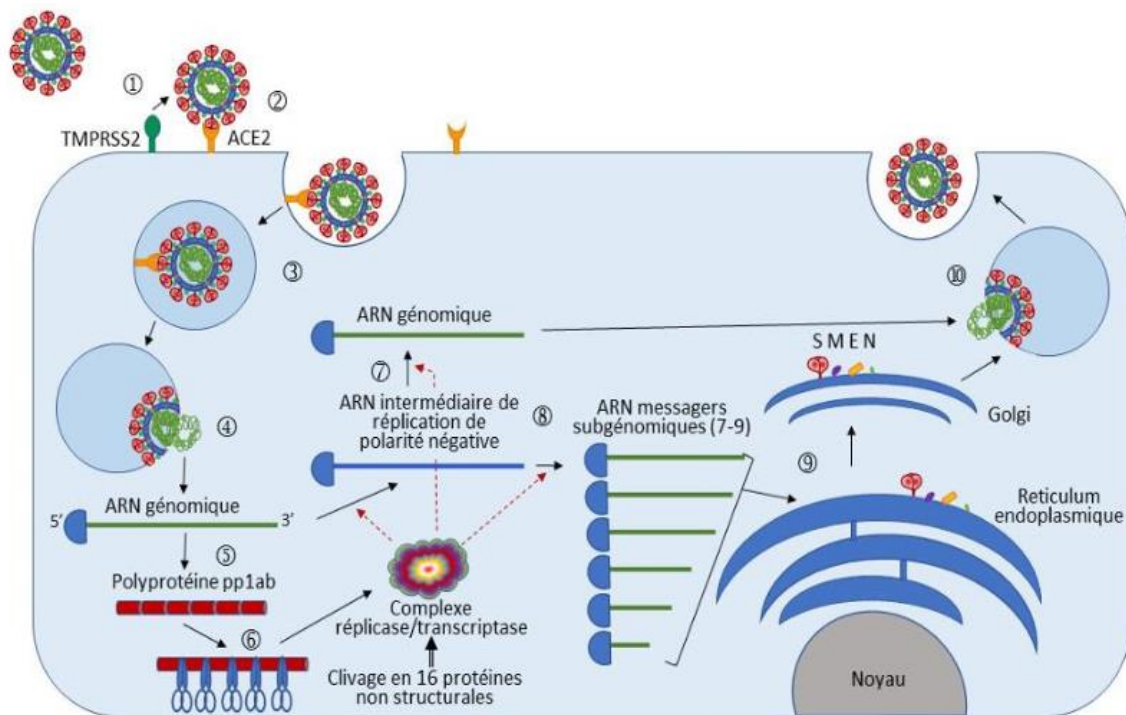
✓ La Réplication du Génome Viral

Après d'être lié à l'ACE2, le virus pénètre dans la cellule hôte par un processus d'endocytose médié par la clathrine. La protéine S du virus liée est alors activée protéolytiquement par l'action de la furine afin d'exposer la sous-unité S2. La poursuite du traitement semble être favorisée par l'action de la cathepsine L dans les endolysosomes pour finalement promouvoir la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane de l'hôte et la libération de l'ARN viral. Le virus peut également accéder à l'environnement de la cellule hôte après l'activation du complexe protéine spike S-ACE2 par la protéase transmembranaire serine 2 (TMPRSS2) qui permet ensuite la fusion virale avec la cellule hôte et ensuite la libération du génome viral. [34]

✓ La formation et la sécrétion de nouveaux virions

Les protéines S, M et E, traduites simultanément, sont ensuite adressées au réticulum endoplasmique de la cellule. Des groupements glycosides sont alors ajoutés aux protéines natives S et M. Celles-ci seront ensuite transportées, par voie vésiculaire, vers le compartiment intermédiaire entre le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi (ERGIC), qui est le site d'assemblage des coronavirus. C'est le lieu d'une multitude d'interactions protéiques et du bourgeonnement. [33]





**Figure 08 : cycle de multiplication intracellulaire du SARS-CoV-2 [33]**

#### 4. Mode de transmission

##### ✓ Transmission interhumaine

La transmission interhumaine représente la principale voie de diffusion du SARS-CoV-2 à l'échelle mondiale. Elle peut être subdivisée en deux modalités principales :

\* Transmission directe : Le mode direct consiste à transmettre le virus par l'intermédiaire de gouttelettes provenant de procédures chirurgicales et dentaires ou sous forme de gouttelettes respiratoires et d'autres liquides et sécrétions corporels tels que les matières fécales, la salive, l'urine, le sperme et les larmes ; et par l'intermédiaire d'acariens à des enfants.[36] Les gouttelettes respiratoires, dont le diamètre est généralement supérieur à 5  $\mu\text{m}$ , ne parcourent que de courtes distances (moins d'un mètre). Lorsqu'une personne saine se trouve à proximité d'un individu infecté, elle peut inhaler ces gouttelettes et être contaminée. Cette forme de transmission est particulièrement fréquente dans les milieux clos, les transports en commun ou les rassemblements.[37]

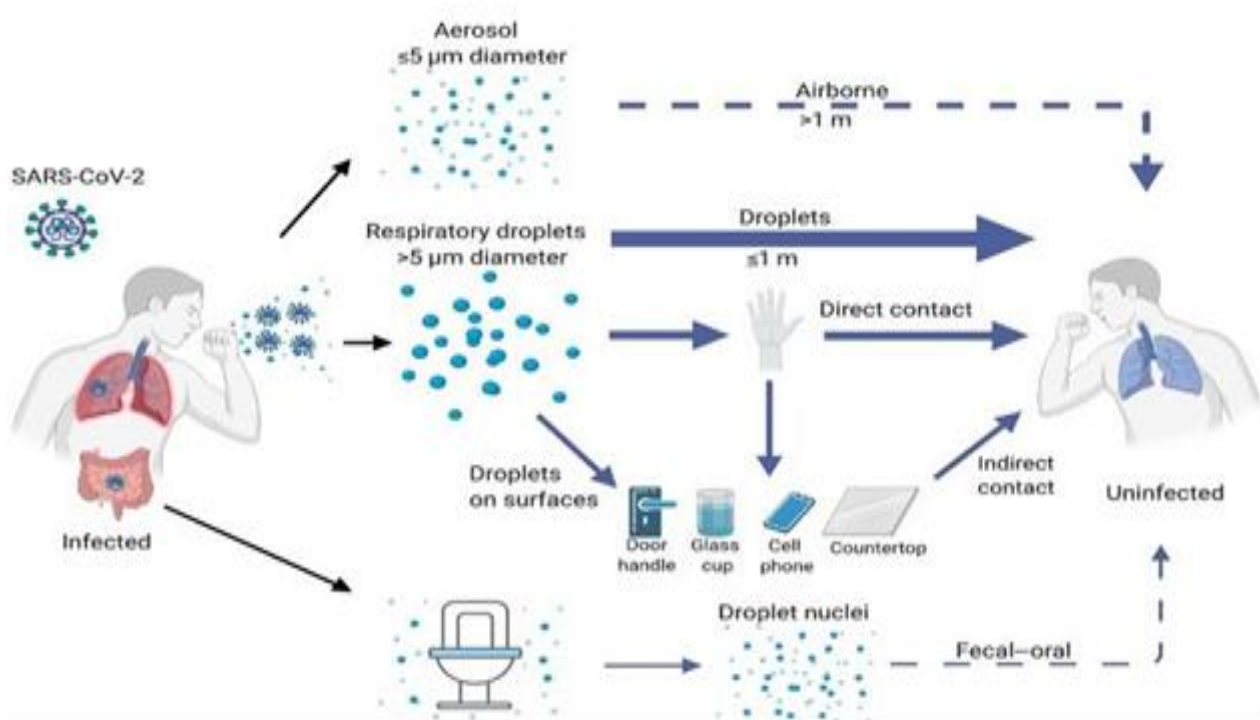
##### \* Transmission indirect

La transmission indirecte peut se faire par l'intermédiaire de fomites ou de faces (par exemple, meubles et accessoires) présents dans l'environnement immédiat d'un patient infecté et d'objets

utilisés sur la personne infectée (par exemple, stéthoscope ou thermomètre) Plusieurs de ces modes peuvent être sous-estimés et entraîner une propagation accrue du virus.[36]

✓ Transmission zoonotiques et zooanthropothiques

Certains virus de la famille des coronavirus causent des maladies chez les animaux et d'autres, chez les humains. Dans de rares cas, les coronavirus infectant les animaux peuvent aussi infecter les personnes. Comme le SRAS-CoV-2, responsable de la COVID-19, deux autres coronavirus ont une origine animale et causent ou ont causé des maladies graves chez l'humain, soit le SRAS-CoV, en 2003, et le CoV-SRMO, depuis 2012. [web18]

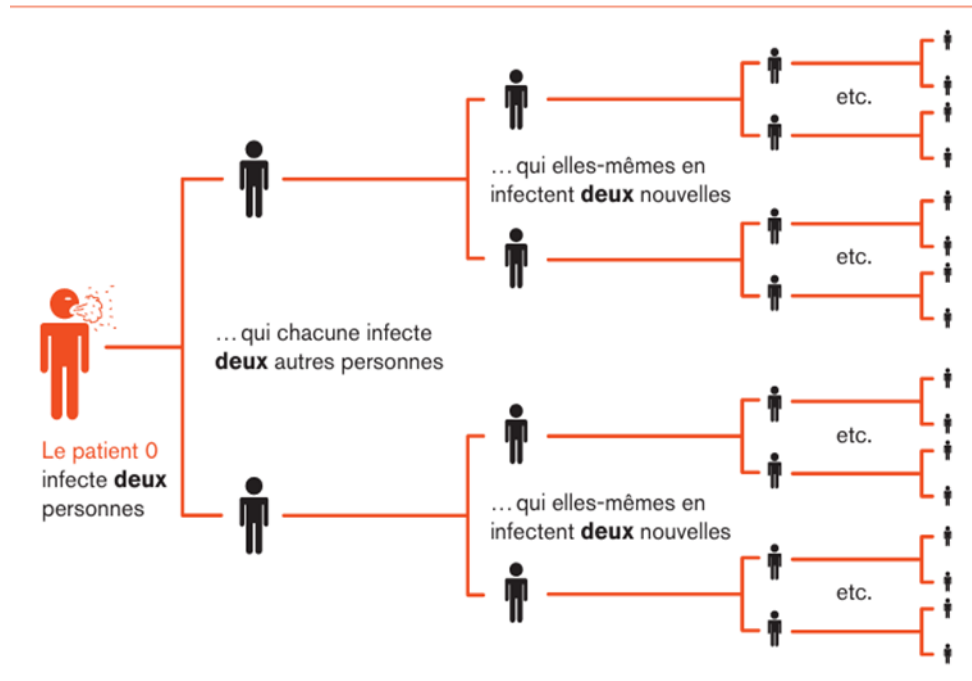


**Figure 09 : Voies de transmission proposées pour le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) [38]**

## 5. Contagiosité et calcul du R0

Le 11 mars 2020, l'OMS a annoncé que l'épidémie de Covid-19 avait franchi le stade pandémique, indiquant sa propagation autonome sur plusieurs continents. Le nombre de reproduction de base (noté R0) correspond au nombre d'infections secondaires engendrées par une personne infectée pendant la durée de son infection dans une population sensible. C'est une mesure très utilisée en épidémiologie car une épidémie ne peut émerger que si  $R_0 > 1$ .

Mathématiquement, on peut écrire :  $R_0 = \text{taux de transmission} \times \text{durée de l'infection} \times \text{proportion de la population sensible}$ . [39] Si le  $R_0$  est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Il faut dire que le confinement réduit sensiblement ce fameux indice. [30]



**Figure 10 : Schématiquement la propagation d'un virus ayant un  $R_0$  de 2 [40]**

## 6. Aspect Clinique et Thérapeutique de la maladie COVID-19

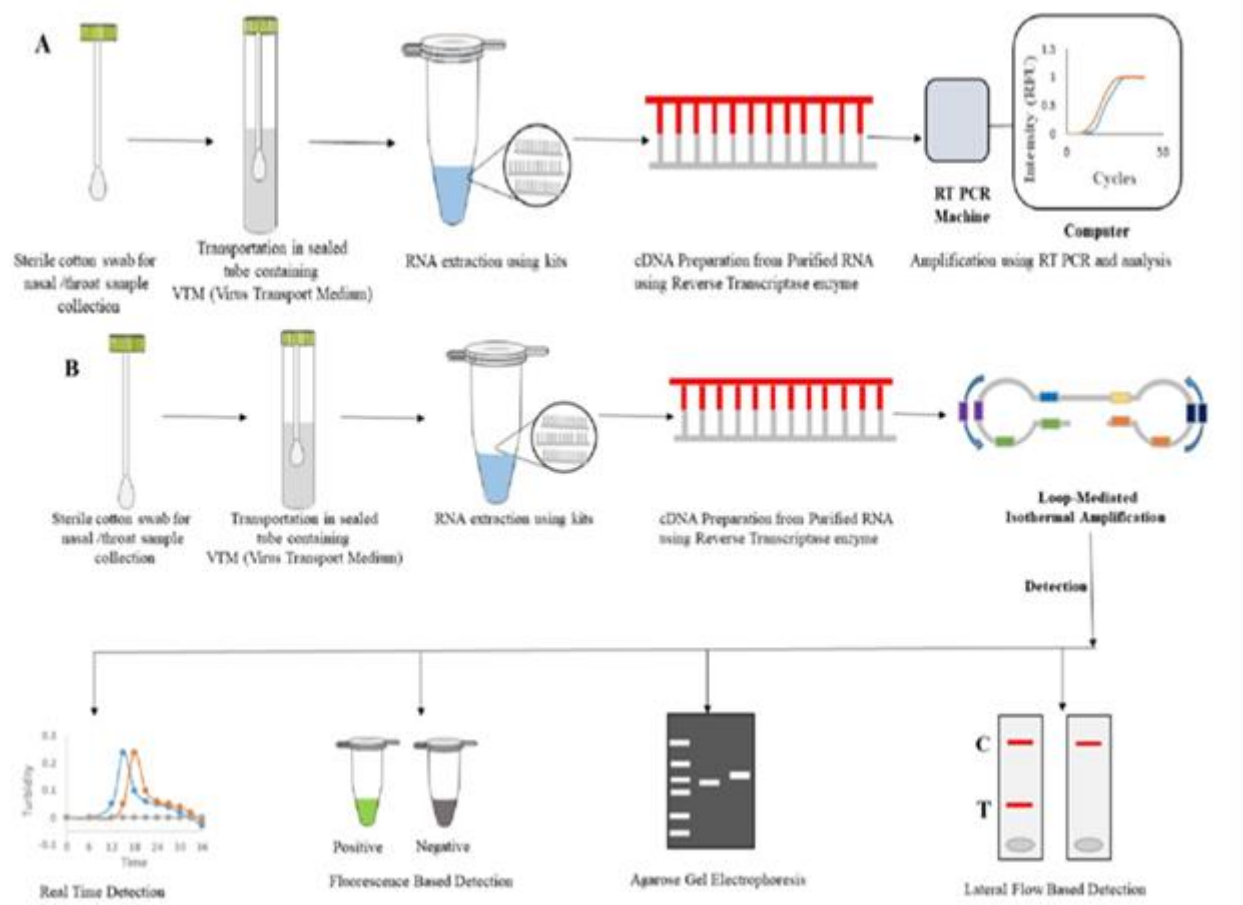
### 1. Symptômes

Les symptômes peuvent être légers ou plus importants, comme ceux associés à la pneumonie. Leur durée varie selon la gravité de la maladie, mais ils s'estompent généralement en moins de 14 jours. Pour les cas sévères, les symptômes peuvent durer plus d'un mois. Certaines personnes peuvent développer la COVID-19 longue, c'est-à-dire ressentir des symptômes persistants ou des complications à long terme à la suite d'une infection à la COVID19 [web18].

### 2. Diagnostic

Les tests RT-PCR constituent l'étalon-or pour diagnostiquer avec précision le COVID-19. L'ARN du virus est converti en ADN complémentaire et la charge virale est mesurée par la valeur Ct, les valeurs faibles indiquant une charge virale élevée. Le test s'appuie sur le ciblage de gènes spécifiques du virus, tels que RdRp, spike, nucléocapside et enveloppe, afin d'accroître la précision de la détection. Cependant, malgré son efficacité, la RT-PCR peut produire des

résultats faussement positifs ou faussement négatifs, ce qui peut affecter l'efficacité de la gestion de la pandémie. [41]



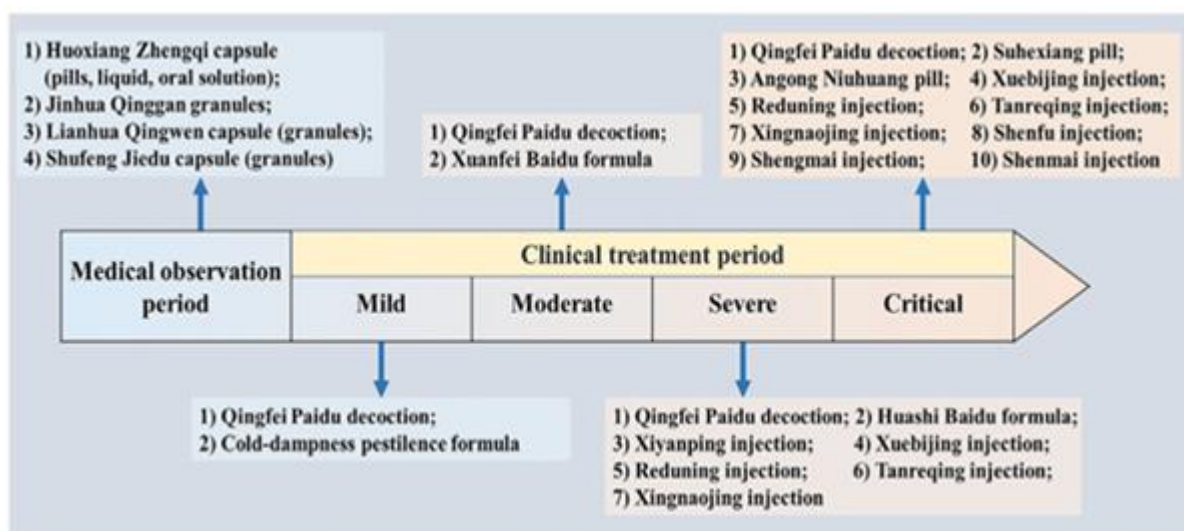
**Figure 11 : Représentation schématique de la détection du SARS-CoV-2 basée sur (A) RT-PCR et (B) RT-LAMP [41]**

## 2. *Traitement*

Malgré des efforts importants et une recherche active, il n'existe à ce jour aucun traitement disponible contre la Covid-19. Le traitement est actuellement uniquement symptomatique et requiert souvent une hospitalisation en unité de soins intensifs. Plus de quatre-vingts médicaments antiviraux sont disponibles et approuvés pour le traitement des infections virales chez l'homme. Plus de 50 % de ces médicaments sont destinés au traitement de l'infection par le VIH, tandis que les autres sont utilisés contre la grippe A et B, le virus Ebola, le cytomégalo virus, les virus de l'hépatite A et C, le virus pandémique de l'hépatite A et C, et le virus de l'herpès simplex. [42]

-Dans l'histoire des vaccins, les vaccins COVID-19 ont connu une accélération inimaginable. À l'heure actuelle, 184 vaccins candidats sont en phase de développement préclinique et 104 en phase de développement clinique. Des données récentes indiquent que 18 vaccins COVID-19 ont été approuvés et sont actuellement utilisés dans le monde entier.[43]

-Quant à la médecine traditionnelle chinoise (MTC), elle a toujours été efficace, surtout lorsqu'elle est associée à la médecine occidentale, pour réduire la mortalité et les symptômes graves tels que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et la défaillance d'organes multiples (MODS). Parmi les plus remarquables, citons les médicaments chinois brevetés (MCP) : Jinhua Qinggan, Lianhua Qingwen et Xuebijing injection et, les formules traditionnelles à base de plantes : Décoction Qingfei Baidu, formule Huashi Baidu et formule Xuanfei Baidu. Ces formules ont donné des résultats prometteurs en réduisant les symptômes et en limitant la progression de la maladie, en purifiant l'organisme et en élargissant les voies respiratoires.



**FIGUREN 12 : Les médicaments brevetés chinois recommandés ou les formules de médecine chinoise pour les différentes étapes du traitement du COVID-19 [44]**

### 3. FACTEURS DE RISQUES

Les facteurs de risque sont des agents qui augmentent le risque de maladie ou d'infection. Les facteurs d'hébergement les plus importants pour l'infection et COVID-19 sont les suivants

#### 1. *Age et sexe*

L'âge avancé et le sexe masculin sont des facteurs de risque majeurs de la COVID-19, car ils influencent à la fois la probabilité d'infection et la gravité des formes cliniques. Les enfants de moins de 14 ans sont rarement symptomatiques, tandis que le vieillissement affaiblit les

fonctions pulmonaires et immunitaires, facilitant ainsi la réplication virale et les réponses inflammatoires graves. Les hommes, plus exposés socialement et moins rigoureux dans l'application des mesures préventives, présentent également une vulnérabilité biologique accrue liée à une expression réduite d'ACE2 soluble comparée à celle des femmes, chez qui l'œstrogène joue un rôle protecteur

## **2. *Hypertension et maladies cardiovasculaires***

Les patients souffrant de maladies cardiovasculaires ont un risque accru de développer des formes graves de COVID-19. Ceci est principalement dû à la forte expression des récepteurs ACE2 dans les cellules cardiovasculaires, ce qui facilite la pénétration du virus. L'interaction entre le SRAS-CoV-2 et le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) exacerbe la réponse inflammatoire, en particulier chez les patients prenant des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Ces facteurs entraînent une hypertension artérielle et une maladie cardiovasculaire, et c'est le point de basculement qui conduit à un mauvais pronostic dans le cas du COVID-19. [45]

## **3. *Diabète***

Les patients diabétiques de type 2 ont un haut risque de vulnérabilité vis-à-vis du SARS-Cov-2 à cause de leur dysfonction immunitaire.[46]

## **4. *Carence en vitamine D***

Une réponse immunitaire excessive, en particulier ce que l'on appelle la « tempête de cytokines », joue un rôle central dans l'exacerbation de la gravité de l'infection par COVID-19, car la surproduction de cytokines et de chimiokines inflammatoires par les phagocytes entraîne de graves complications. La vitamine D contribue à réguler cette réponse immunitaire en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires, modérant ainsi la réaction inflammatoire et réduisant le risque d'évolution vers des sévères cliniques. Le maintien d'un niveau adéquat de vitamine D dans l'organisme est un élément protecteur qui permet de minimiser les complications graves liées aux infections.[47]

## **CHAPITRE02 : Vitamine D**

## 1. GÉNÉRALITÉS

La vitamine D est un nutriment essentiel qui joue un rôle crucial dans la santé osseuse, la fonction musculaire et le système immunitaire. Elle est nécessaire pour l'absorption du calcium et du phosphore, contribuant ainsi à la formation et au maintien d'os et de dents solides. La vitamine D est présente dans certains aliments, mais elle est également produite par la peau grâce à l'exposition au soleil. La vitamine D est une vitamine liposoluble (soluble dans les lipides). La vitamine D est une hormone qui fait partie de la famille des stérols. Dans l'organisme, on la retrouve sous six formes principales : l'ergocalciferol, le cholecalciferol (forme native et majoritaire), 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).[48]

La vitamine D, non seulement elle intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore par les intestins, ainsi que dans leur réabsorption par les reins, sous l'influence de la parathormone, (et ses effets sont contrebalancés par la calcitonine), mais aussi elle intervient dans la minéralisation osseuse du squelette et des articulations, ainsi que sur la tonicité musculaire. D'autre part, elle influence plus de 200 gènes.[49] et aurait une action de réparation de l'ADN. Une quantité suffisante de vitamine D est particulièrement nécessaire durant la petite enfance afin d'éviter le rachitisme, et chez l'adulte afin d'éviter l'ostéomalacie. Elle diminue le risque d'ostéoporose.[50] Elle pourrait avoir un effet bénéfique dans plusieurs maladies comme le diabète[51], certains cancers[53,54], la sclérose en plaques[54], l'épilepsie[55] et la dépression [56].

## 2. HISTORIQUE

Au milieu du 16<sup>ème</sup> siècle, la plupart des enfants résidant dans les villes industrielles du nord de l'Europe, caractérisées par une surpopulation et une pollution atmosphérique importantes, ont présenté une maladie osseuse grave. Cette pathologie, associée à un retard de croissance, une hypertrophie des épiphyses des os longs, des déformations des membres inférieurs, une courbure de la colonne vertébrale et des saillies noueuses de la cage thoracique, a eu un impact significatif sur la santé et le développement physique des jeunes. À la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, des études d'autopsie réalisées à Boston et à Leyde, aux Pays-Bas, ont montré que 80% à 90 % des enfants étaient atteints de rachitisme, une pathologie caractérisée par une faiblesse et un manque de tonus musculaire [57].



Au début des années 1800, Sniadecki [58] en Pologne, a mené une étude comparative de l'incidence des maladies entre les populations urbaines et rurales, suggérant l'existence d'un facteur environnemental comme facteur étiologique [59].

En 1918, une étude menée par Mellanby et ses collaborateurs [60] a révélé que l'ingestion d'huile de foie de morue pouvait prévenir le rachitisme chez les chiots. Cette découverte a conduit McCollum et ses collègues [61] à identifier un nouveau facteur nutritionnel, qu'ils ont nommé « vitamine D » [57].

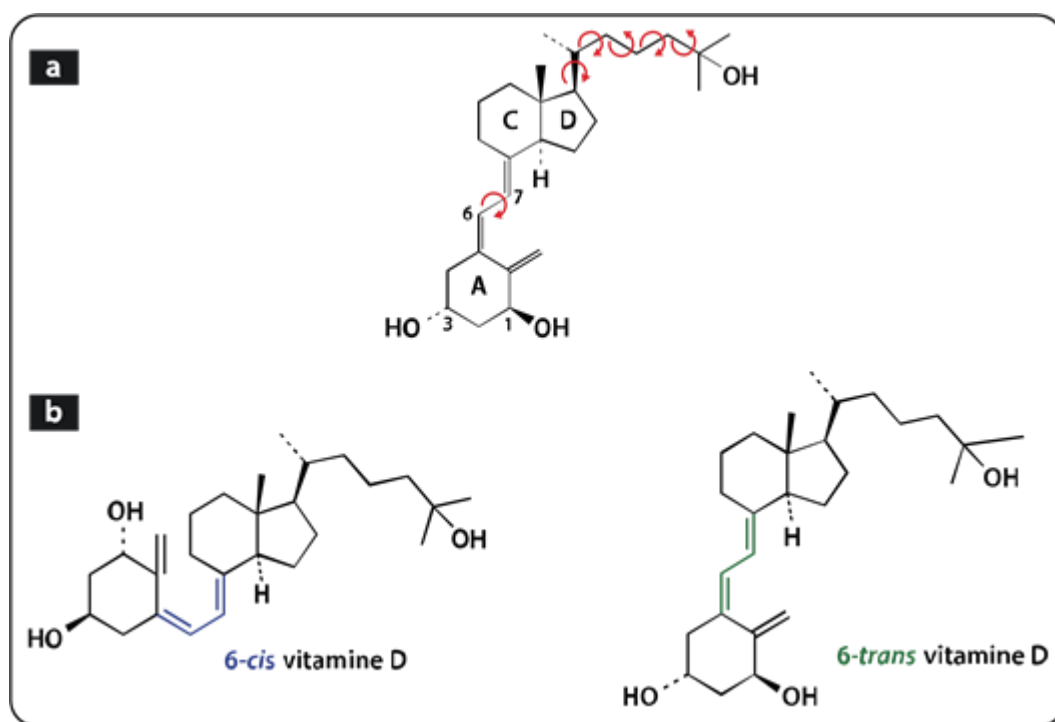
En 1924, plusieurs chercheurs ont mené des expériences indépendantes les uns des autres et ont démontré que le rayonnement ultraviolet possédait la capacité de convertir une substance présente dans certains aliments et dans la peau en une substance active aux propriétés curatives [62].

### 3. STRUCTURE CHIMIQUE

La vitamine D est un stéroïde avec un noyau cyclopentanophénanthrénique. Mais l'ouverture du cycle B en position 9-10 en fait un sécostéroïde. Par rapport aux hormones stéroïdiennes. La vitamine D présente la particularité d'être flexible. Cette propriété de flexibilité découle des trois grandes régions de la molécule (figure 1a) :

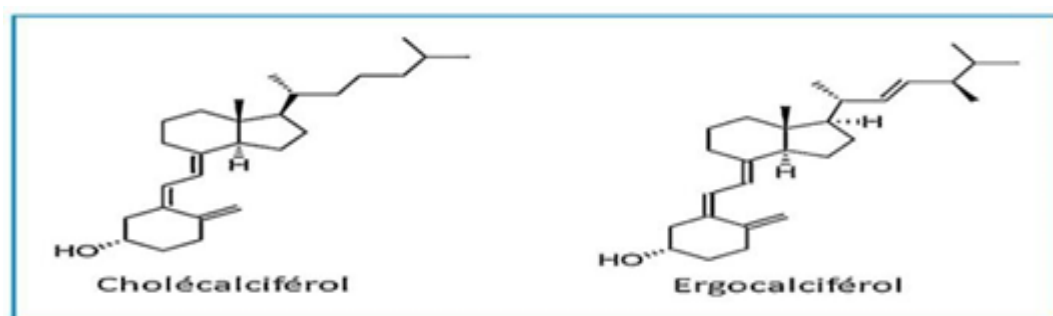
- Le cycle A est un cyclohexane susceptible d'interconversion chaise chaise avec modification de l'orientation des groupements 1- $\alpha$ -Hydroxyle et 3- $\beta$ - Hydroxyle
- L'ouverture du cycle B permet une rotation de 360° autour de la liaison C6-C7 ;
- La chaîne latérale a une rotation de 360° autour de chacune des cinq liaisons simples carbone-carbone.

Cette flexibilité se traduit par des changements conformationnels rapides générant une large variété de formes de ligands s'étendant de la conformation 6-cis à la conformation 6-trans (figure N12 ci-dessous) [63].



**Figure N° 12 : Structure et flexibilité conformationnelle de la vitamine D. (a) Structure et sites de flexibilité. (b) Conformations 6-cis et 6-trans** [63]

Il existe deux formes de vitamine D : l'ergocalciférol, ou vitamine D<sub>2</sub>, est d'origine végétale, mais est principalement fabriqué industriellement par exposition aux UV-B de l'ergostérol présent dans les levures. Le cholécalciférol, ou vitamine D<sub>3</sub>, est la forme naturelle de cette vitamine. Elle est produite par photosynthèse cutanée ou apportée dans l'alimentation par des produits animaux, essentiellement les poissons gras. Il apparaît que la contribution des huiles enrichies en vitamine D à l'apport nutritionnel global est négligeable [64,65]. Ces deux formes sont différentes. La Vitamine D<sub>2</sub> a un groupement méthyle et deux liaisons supplémentaires.



**Figure 13 : Structure principale des Vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>** [66]

#### 4. ORIGINE

À la différence des autres vitamines, qui proviennent exclusivement de l'alimentation, la vitamine D présente une double origine : exogène, c'est-à-dire issue de l'alimentation, et endogène, c'est-à-dire synthétisée par l'organisme au niveau de la peau.

La vitamine D3 est un ingrédient rare dans l'alimentation. 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. La vitamine D3 est également présente en quantité infime dans certains produits alimentaires tels que le lait, le jus d'orange, le pain ou les céréales, et en quantité plus significative lorsque ces aliments sont enrichis en vitamine D3 (dans la limite de 1,25 µg/100 g). En France, l'étude INCA 2[67] a révélé que l'apport alimentaire en vitamine D est faible chez les adultes et les enfants, avec des niveaux d'environ 2,6 µg/j et 1,9 µg/j respectivement, ce qui est nettement inférieur aux apports nutritionnels conseillés par l'Autorité des Normes Comptable (ANC). Par ailleurs, l'étude a révélé que 38 % de l'apport en vitamine D chez l'adulte provient de la consommation de poisson, 10 % de la consommation d'œufs et 18 % de la consommation de fromages (31 %, 9 % et 7 %, respectivement chez l'enfant) [68]. Lors de l'exposition solaire, et plus spécifiquement aux rayonnements ultraviolets B de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm, le 7-déhydrocholestérol présent dans l'épiderme subit une transformation en prévitamine D3. Celle-ci est ensuite convertie en vitamine D3 (cholécalférol), par un processus thermique. Cependant, une exposition prolongée aux rayons solaires a pour effet de dégrader la prévitamine D3 et la vitamine D3 en un métabolite inactif au niveau cutané [69]

## 5. METABOLISME

### *1. Absorption*

L'absorption intestinale de la vitamine D se produit dans la région proximale de l'intestin grêle. Il est probable que le processus de diffusion passive, de nature lipophile, se produise à l'aide des chylomicrons. En outre, un mécanisme impliquant des transporteurs membranaires semble jouer un rôle essentiel. Ces transporteurs, qui sont des protéines exprimées au niveau de la bordure en brosse de l'intestin, sont des éléments clés dans le processus de captage de la vitamine D. Une fois que la vitamine D est internalisée dans l'entérocyte, il est supposé qu'elle est prise en charge par une protéine cytoplasmique, dont le nom reste à découvrir, avant d'être resécrétée dans la circulation sanguine. Il a été démontré que, dans le cadre de la circulation sanguine, la vitamine D est associée à une protéine, la VDBP (Vitamin D binding protéine), dont l'interaction avec la vitamine D permet sa diffusion dans le sang [web 19].

## 2. Activation

### 5.2.1. Hydroxylation hépatique de la vitamine D

Lors de son arrivée au niveau du foie, la vitamine D subit une première hydroxylation au niveau du carbone C25. Cette réaction chimique permet d'obtenir de la 25-hydroxy-vitamine D ou 25(OH)D, également appelée calcidiol [70]. Cette hydroxylation est induit par des enzymes à cytochromes P450 (plusieurs 25-hydroxylases). À l'heure actuelle, deux enzymes sont identifiées comme jouant un rôle dans le processus d'hydroxylation de la vitamine D en 25(OH)D : Dans le cadre de cette étude, l'analyse se concentre sur deux enzymes, désignées par les noms CYP27A1 et CYP2R1. Cette dernière est considérée comme la principale enzyme impliquée dans le processus d'hydroxylation de la vitamine D sur le carbone 25 [71].

L'hydroxylation hépatique de la vitamine D en 25(OH)D n'est pas régulée : plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25(OH)D formée sera élevée. La 25(OH)D, c'est la forme circulante et la forme de stockage de la vitamine D. son temps de demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines. Elle est stockée dans la graisse et les muscles. Les personnes maigres ont une capacité de stockage plus faible. Elles peuvent donc plus facilement être carencées [72].

### 5.2.2 Hydroxylation rénale de la vitamine D

Il a été démontré que la 25(OH)D, ou plus précisément la 25-hydroxyvitamin D, circule dans le sang, principalement liée à la vitamine D-binding protein (VDBP). Le complexe VDBP-25(OH)D subit un processus d'internalisation par les cellules du tubule proximal rénal, suite à une étape de filtration glomérulaire, facilitée par une protéine de surface désignée sous le nom de mégaline. Cette protéine agit de concert avec la cubiline, une autre protéine impliquée dans la séquestration du complexe VDBP-25(OH)D avant son internalisation par la mégaline. Le 1,25-dihydroxyacide (1,25(OH)<sub>2</sub>D) est une hormone produite localement par les cellules de la paroi intestinale. Elle ne pénètre pas dans la circulation sanguine, ce qui signifie qu'elle n'a pas d'influence sur le métabolisme du calcium. Dans le cadre de la régulation hormonale du métabolisme phosphocalcique, l'hydroxylation rénale fait l'objet d'un contrôle rigoureux visant à ajuster avec précision la concentration de 1,25 (OH)<sub>2</sub>D dans le sang selon les besoins physiologiques en calcium et en phosphore.

Les métabolites hydroxylés de la vitamine D subissent une inactivation par la 24-hydroxylase, une enzyme désignée par le nom de CYP24A1. Cette enzyme catalyse la conversion de 25 (OH)

D en 24,25 (OH)<sub>2</sub> D et de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D en 1,24,25 (OH)<sub>3</sub> D, qui sont ensuite transformés en acide calcitroïque inactif [71].

### 5. 2.3 *Stockage de la vitamine D*

La vitamine D, peu importe son origine, est stockée de manière prioritaire dans les adipocytes et les cellules musculaires sous forme de vitamine D et de 25(OH)D. Le plasma représente également un réservoir stratégique de 25(OH)D. Une récente étude a révélé que le taux de vitamine D dans l'organisme était de 15 000 UI. Cependant, ce chiffre, bien qu'en deçà des besoins journaliers recommandés de 600 UI, ne permet pas de couvrir les besoins en période hivernale [73]

Le tissu adipeux, et plus précisément les gouttelettes lipidiques des adipocytes, est considéré comme un réservoir majeur de vitamine D. Cette dernière est majoritairement présente sous forme de cholécalférol, ergocalciférol et 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D). Il ressort de cette étude que le tissu adipeux contient approximativement 73 % du cholécalférol total et 34 % de la 25(OH)D. Il a été constaté que la graisse viscérale humaine contient une concentration significativement plus élevée de cholécalférol et d'ergocalciférol par rapport à la graisse sous-cutanée. Cette différence dans la composition en acides gras est particulièrement notable, car elle représente une proportion de 20 % de cholécalférol et d'ergocalciférol supplémentaire dans la graisse viscérale par rapport à la graisse sous-cutanée [68]

### 5.2-4 *Catabolisme et Élimination*

Le foie et d'autres tissus sont capables de métaboliser la vitamine D, qu'elle provienne de la peau ou d'une ingestion orale, en 25OHD, la principale forme circulante de la vitamine D. Il a été constaté que plusieurs enzymes présentent une activité 25-hydroxylase, mais le CYP2R1 est le plus significatif. Certains travaux de recherche ont pu constater que la 25OHD était ensuite métabolisée en 1,25(OH)<sub>2</sub>D. Cette transformation a principalement lieu dans les reins, et est effectuée par l'enzyme désignée sous le nom de CYP27B1 [74].

Le CYP24A1 est une enzyme qui est présente dans la mitochondrie des êtres humains et d'autres espèces. Il joue un rôle essentiel dans le processus de dégradation de la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, la forme physiologiquement active de la vitamine D, en catalysant les réactions d'hydroxylation. Le processus d'hydroxylation de la chaîne latérale conduit à la production d'acide calcitroïque et d'autres métabolites, qui sont ensuite excrétés dans la bile [web 20]. Le foie a été identifié comme la principale source, voire unique, de production de 25OHD à partir

de la vitamine D. Les recherches pionnières menées sur la 25-hydroxylase hépatique ont mis en évidence une activité spécifique au sein des fractions mitochondriales et microsomales [75].

L'hydroxylation en position C24 permet la transformation du calcitriol en 10,24,25-trihydroxyvitamine D. Cette réaction marque le point de départ du processus d'inactivation de la vitamine D, aboutissant à la formation d'acide calcitroïque inactif. Dans le cadre de l'hydroxylation en position C23, le processus de transformation aboutit à la production d'un composé dénommé "10,25(OH)<sub>2</sub>D-26,23-lactone ", qui se révèle être également inactif. Dans une étude récente, Thummel et al. ont démontré que le calcitriol, une hormone produite par les reins, était également sujet à la glucuronidation, un processus chimique de transformation des hormones stéroïdes. Il convient de noter que la vitamine D et ses métabolites sont tous éliminés par voie fécale [72].

### ***5.3. Régulation du métabolisme de la vitamine D***

La régulation du métabolisme de la vitamine D<sub>3</sub> est principalement déterminée par les enzymes impliquées dans sa synthèse, telles que la cytochrome P450 27A1 (CYP27A1) et la cytochrome P450 27B1 (CYP27B1), ainsi que dans son catabolisme, par le cytochrome P450 24A1 (CYP24A1). Cette régulation hormonale est induite par des hormones, notamment la parathormone (PTH), qui répondent à des fluctuations de l'homéostasie calcique. En outre, des molécules d'origine lipidique, dotées d'une activité autocrine ou paracrine, interagissent avec des récepteurs nucléaires.

#### ***3.1. Régulation de la synthèse***

Il a été constaté que la concentration circulante de 25(OH)D<sub>3</sub> est peu régulée. Il a été démontré que l'augmentation de la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée conduit à une production accrue de 25(OH)D<sub>3</sub>. Cependant, il a été observé que, dans le foie, le cytochrome P450 27A1 (CYP27A1), qui joue un rôle essentiel dans sa synthèse, subit une modulation à l'étape de transcription par des récepteurs nucléaires. Il convient de mentionner, à titre d'illustration, les récepteurs PPAR $\alpha$  et  $\gamma$ , dont les ligands sont des acides gras poly-insaturés, ainsi que HNF4 $\alpha$ , activé par des phosphorylations, et SHP, un récepteur nucléaire doté d'une activité de répression transcriptionnelle. Dans le rein, l'activité de la cytochrome P450 27B1 (CYP27B1), une enzyme impliquée dans la production de l'hormone active 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)D<sub>3</sub>), est régulée de manière rigoureuse. Dans le cadre d'une hypocalcémie, la parathormone (PTH) sécrétée par les glandes parathyroïdes joue un rôle de régulateur positif. Par ailleurs, il a été démontré que l'hypercalcémie, l'hypophosphatémie et/ou

l'augmentation de la concentration plasmatique en 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> inhibent la libération de parathormone (PTH) par l'organisme. En outre, il a été démontré que les phosphates, le calcium et la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sont susceptibles d'agir de manière directe sur l'enzyme, et par conséquent sur le taux circulant de l'hormone active. Cependant, à l'heure actuelle, les mécanismes moléculaires spécifiques restent à déterminer avec précision. Le mécanisme d'autorégulation par la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> fera l'objet d'une présentation détaillée dans la suite de ce document. La parathormone (PTH) joue un rôle crucial dans ce processus en stimulant l'activité du promoteur de la cytochrome P450 27B1 (CYP27B1) par le biais d'une augmentation de la phosphorylation du facteur de transcription CREB (cAMP-dependent response element binding protein). Il convient de mentionner que d'autres facteurs, tels que l'IGF-I (insulin-like growth factor I), l'insuline, la calcitonine (hormone sécrétée par les cellules C de la thyroïde) et le FGF 23 (fibroblastic growth factor 23), exercent également une influence sur la régulation de la CYP27B1 [76].

### 3.2. *Régulation du Catabolisme*

La dégradation de la vitamine D<sub>3</sub> dans les reins est régulée par la CYP24A1. Les recherches récentes ont mis en évidence un effet modulateur de l'activité et de l'expression de cette enzyme par les apports en phosphates et la parathormone (PTH), mais cet effet s'avère opposé à celui observé sur CYP27B1. En outre, une récente étude suggère une régulation de l'expression du gène CYP24A1 par la calcitonine, via la voie de signalisation Ras-PKC zêta, impliquant la protéine kinase C d'isoforme zêta. Le gène qui code la 24-hydroxylase est régulé par le récepteur « classique » de la vitamine D<sub>3</sub>, ou VDR (vitamin D receptor). Cette protéine fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires. Ce sont des facteurs de transcription activés par des ligands (hormones ou molécules lipophiles). La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stimule la transcription de CYP24A1 via sa fixation sur l'hétérodimère formé par VDR et RXR (Retinoic X Receptor), le récepteur de l'acide rétinoïque 9-cis, qui reconnaît des séquences spécifiques (séquences VDRE, vitamin D response element) dans le promoteur du gène ; En outre, des recherches supplémentaires ont démontré que VDR jouait un rôle direct dans l'inhibition de l'expression de la CYP27B1 dans les reins. Cette hypothèse est étayée par l'observation d'une corrélation entre la liaison de l'hétérodimère VDR/RXR et un facteur de transcription de type bHLH (basic helix-loop-helix), lequel est capable d'interagir avec un motif consensus dénommé « boîte E » présent sur le promoteur de la CYP27B1 [76].

## 6. ROLE DE LA VITAMINE D DANS L'ORGANISME

### 6.1. Mécanisme d'action

Le métabolite actif de la vitamine D, le 1,25(OH)<sub>2</sub>D présente à la fois des effets génomiques et non-génomiques [68] Il peut exercer une fonction endocrine (action spécifique sur des organes, cellules ou récepteurs distants) lorsqu'il est transporté via la circulation jusqu'aux tissus cibles. Dans le cadre de son activité, il est à noter que le produit peut également avoir des effets autocrine (sur la cellule qui le produit), paracrine (sur le voisinage de la cellule qui l'a créé) et intracrine ou autocrine (à l'intérieur même de la cellule où il a été synthétisé). De nombreux tissus et types cellulaires expriment la CYP27B1. Dans ce cas, la 25(OH)D internalisée dans ces types cellulaires peut y être hydroxylée en 1,25(OH)<sub>2</sub>D qui y agit localement [73].

### **6.1.1. Voie Génomique**

Une fois dans la cellule cible, le 1,25(OH)<sub>2</sub>D se fixe à un récepteur nucléaire spécifique, à savoir le récepteur de la vitamine D (VDR). Cette protéine est exprimée par la plupart des types cellulaires, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol [73]. Dans l'environnement intra-cellulaire, le complexe 1,25(OH)<sub>2</sub>D se fixe sur le récepteur VDR (Vitamin D Receptor) de la cellule. Le complexe VDR-1,25(OH)<sub>2</sub>D subit une translocation vers le noyau cellulaire, où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque, désigné sous le nom de "retinoid X receptor" (RXR). Dans le cadre d'une étude sur l'hétérodimère RXR-VDR, il a été observé que celui-ci, en présence de ligand, se lie à l'ADN en des sites désignés sous le nom d'éléments de réponse à la vitamine D (VDRE). Ces éléments sont situés dans les régions promotrices des gènes, dont l'expression est par conséquent activée ou réprimée [68] Le VDR est présent partout dans l'organisme, ce qui explique pourquoi de nombreux gènes dépendent de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D pour leur fonctionnement. La vitamine D agit sur de nombreux gènes, comme ceux qui contrôlent le calcium, la croissance des cellules, les inflammations, la mort des cellules ou la formation des vaisseaux sanguins [73].

### **6.1.2. Voie Non-Génomique**

Il a été constaté que la vitamine D et ses métabolites présentaient également des effets non génomiques. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la protéine disulfide isomérase de la famille A, également connue sous les noms ERp57, GRP58 et 1,25D3-MARRS. Ce récepteur remplit une fonction précise au sein de l'entérocyte : il joue un rôle clé dans la régulation rapide du calcium. Ce phénomène a également été observé dans d'autres types cellulaires, tels que les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules  $\beta$  du pancréas. Cependant, la généralisation de ce type de régulation reste à confirmer. Le récepteur Pdia3, après fixation et activation par le calcitriol, joue un rôle clé dans la régulation de nombreuses voies de transduction du signal. Il active notamment les phospholipases C et A2, les MAP kinases, la



protéine kinase C ainsi que les canaux calciques. Ces voies de signalisation, médiées par ce récepteur, sont à l'origine de réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes) en réponse au calcitriol. Il est essentiel de mettre en lumière les découvertes de travaux récents qui révèlent l'engagement crucial du VDR dans cette voie de signalisation rapide. Cela valide le rôle déterminant du VDR dans la médiation des effets de la vitamine D, confirmant ainsi son implication majeure dans le processus physiologique [68].

## 7. EXPLORATION DU STATUT EN VITAMINE D

### 7.1. Détermination du statut vitaminique D

Lorsqu'un taux sérique de 25(OH)D supérieur à 30 ng/mL (75 nmol/L) est constaté, il est communément admis que les réserves sont dites "suffisantes" et que le statut vitaminique D peut être qualifié d' "Optimal". Par ailleurs, le terme « suboptimal » est fréquemment employé pour désigner un statut vitaminique D inférieur à 30 ng/mL. La valeur de 30 ng/mL est communément admise comme le seuil critique, en deçà duquel se manifeste une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypovitaminose D, impliquant un remodelage osseux accéléré et une diminution de la densité minérale osseuse en particulier au niveau de l'os cortical [77].

Une carence en vitamine D, tout comme un niveau sanguin plus faible par polymorphisme génétique, seraient associée à un excès de mortalité, toutes causes confondues[78]. Une autre étude a montré une mortalité en forme de courbe en J inversé avec une valeur optimale à 50–60 nmol/L. La mortalité était supérieure avec des valeurs plus basses ou plus hautes [79] Une carence en vitamine D provoquerait une faiblesse et des douleurs musculaires (la vitamine D est nécessaire à la relaxation musculaire indépendamment des valeurs du calcium et des phosphates sanguins) [80] et à un stade plus avancé, une ostéomalacie chez l'adulte. Elle augmente le risque de fracture et peut être cause de rachitisme chez l'enfant.

La carence en vitamine D serait associée avec un risque plus important de cancer du sein[81] , du tube digestif [81] et de la prostate[82,83]Des chercheurs ont montré que la vitamine D ralentit l'action d'une protéine clé dans le processus de développement des cellules cancéreuse du côlon. La stimulation du récepteur de la vitamine D inhibe l'action de la protéine  $\beta$ -caténine, bloquant la transformation de cellules intestinales en cellules cancéreuses. Le manque de vitamine D rend le cancer plus agressif, par contre la protection n'influence pas l'apparition des tumeurs mais réduit leur agressivité pendant la phase de croissance. La vitamine D joue donc un rôle protecteur important dans le développement du cancer du côlon et une carence en

cette vitamine est un facteur de risque [84]. La carence en vitamine D serait associée avec un risque plus important de maladies cardiovasculaires[85]. La concentration sanguine en vitamine D serait inversement corrélée à la prévalence de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'obésité[86].

Un taux bas de vitamine D semble être corrélé avec un déficit cognitif chez les personnes âgées [87]. Une carence en vitamine D pourrait multiplier par deux le risque de schizophrénie[87]. Il semble exister une corrélation inverse entre le taux sanguin de vitamine D et le risque de développer une sclérose en plaques[88]. Cette corrélation n'a été retrouvée que chez les personnes à la peau blanche.

Au cours de la grossesse, la carence en vitamine D a plusieurs conséquences chez la femme enceinte : risque accru de prééclampsie, de petit poids de naissance, de vaginose bactérienne [89]. Le taux sanguin de vitamine D semble inversement corrélé avec le risque de dépression [90].

## 7.2. Indication du dosage de la Vitamine D

Le dosage de la vitamine D est un examen courant de biologie médicale. Il consiste à mesurer la concentration de la vitamine D totale (Ergocalciférol + Cholécalficérol) dans le sérum prélevé lors d'une prise de sang. La mesure de la vitamine D n'est pas standardisée et les différentes techniques disponibles (chimiluminescence, techniques immuno-enzymatiques, etc.) ont des spécificités différentes selon les formes de la vitamine D. Les experts s'accordent sur des valeurs souhaitables de 25-hydroxy-vitamine D dans le sang comprises entre 30 et 70 ng/ml [ 91 ]. On rencontre aussi des mesures exprimées en nmol/l, avec des valeurs recommandées entre 75 et 175 nmol/L (la conversion de nmol/L à ng/ml se fait en divisant par 2,496 [91] On utilise aussi, plus rarement, le dosage du calcitriol pour évaluer une altération du métabolisme de la vitamine D[91]: rachitisme vitamino-résistant, hypercalcémie de la sarcoïdose, etc.

Selon la recommandation de la Haute Autorité de Santé française (HAS) de 2014, le dosage sanguin de la vitamine D doit être réservé aux diagnostics du rachitisme et de l'ostéomalacie, ainsi qu'aux mentions des "Autorisation de mise sur le marché" (AMM) des médicaments contre l'ostéoporose. Il est également préconisé pour certaines situations particulières, telles que les personnes âgées présentant des chutes répétées, le suivi ambulatoire des adultes transplantés

rénaux après plus de trois mois de transplantation, et le traitement chirurgical de l'obésité chez les adultes [web20].

## 8. VITAMINE D ET IMMUNITÉ

La vitamine D tend à activer le système immunitaire inné et à affaiblir le système immunitaire adaptatif . [93] Une carence est associée à un risque accru d'infections virales, dont les infections par VIH et la grippe [94]. De faibles niveaux semblent être un facteur de risque pour la tuberculose[ 95], la vitamine D était d'ailleurs utilisée comme traitement dans le passé[ 96].

On soupçonne de longue date que les enfants rachitiques ont une susceptibilité marquée aux infections respiratoires ; une étude de 2010 établit un lien entre le taux de 25(OH)D et le risque de développer une infection virale respiratoire en période hivernale [97].

Peu d'études laissent penser que la supplémentation protège de maladies infectieuses, sauf pour certaines infections des voies respiratoires supérieures : ainsi en 2017, une méta-analyse basée sur 11321 participants dans 25 essais contrôlés randomisés a conclu à une protection contre les infections aiguës des voies respiratoires, et que les sujets déficients, présentant de faibles concentrations sériques ( $< 25$  nmol/L) de 25-hydroxyvitamine D (marqueur du statut en vitamine D), en tirent les meilleurs bénéfices[ 98].

Les actions de la vitamine D sur les cellules immunitaires sont sous-tendues par deux faits biologiques : la présence du VDR dans les cellules immunitaires (en particulier les lymphocytes, les macrophages et les cellules dendritiques) et l'expression de la  $1\alpha$ -hydroxylase. À la différence de l'enzyme rénale, la  $1\alpha$ -hydroxylase exprimée par les cellules du système immunitaire n'est pas régulée par les paramètres du métabolisme phosphocalcique, mais par des stimuli immunologiques comme l'interféron  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ). Le calcitriol produit localement est physiologiquement concentré dans le microenvironnement lymphoïde et agit sur le système immunitaire de façon intracrine, autocrine ou paracrine. De nombreuses études ont montré que la vitamine D est un immunomodulateur. En effet, il est capable de stimuler l'immunité innée, responsable de la défense anti-infectieuse, mais aussi d'inhiber l'immunité acquise, impliquée dans certaines maladies auto-immunes. La vitamine D agit sur l'immunité innée, l'immunité adaptative et diverses autres cibles (mastocytes, polynucléaires éosinophiles, sécrétion d'IgE) [99].

L'immunité innée comporte tous les mécanismes qui permettent de résister aux infections, mais sans nécessiter spécifiquement la reconnaissance de l'agent pathogène. La vitamine D peut augmenter l'expression des récepteurs toll-like (TLR) et de divers peptides antimicrobiens

notamment les  $\alpha$ -défensines et les cathélicidines [100]. À l'inverse, un déficit en 25(OH)D peut favoriser les infections à *Staphylococcus aureus*. La vitamine D diminue l'expression des récepteurs des cellules dendritiques et leur activation par les lipopolysaccharides (LPS) ainsi que les propriétés fonctionnelles de ces cellules (chimiotactisme, présentation des antigènes). De plus, la vitamine D induit l'autophagie des macrophages humains contre les pathogènes opportunistes [101].

L'immunité adaptative comporte des cellules qui reconnaissent spécifiquement les agents pathogènes et qui en gardent la mémoire. Les lymphocytes T (Th1 et Th2) sont les principaux acteurs, et la vitamine D module leurs actions. Elle diminue la libération des cytokines pro-inflammatoires par les cellules mononuclées du sang périphérique et par les cellules T. Elle inhibe la sécrétion des cytokines de type Th1 et Th17, mais son action est plus controversée quant à la production des cytokines de type Th2 [102]. De anciennes études ont suggéré que le calcitriol améliore le développement des lymphocytes Th2, mais des études ultérieures ont indiqué que ceci ne favorise en aucun cas le phénotype Th2 [103]. L'action du calcitriol sur les lymphocytes B n'est pas clairement élucidée. Une étude récente suggère que la vitamine D supprime d'une part, la production des immunoglobulines, ce qui suppose un effet facilitant du déficit en vitamine D sur le développement des allergies IgE-dépendantes [104].

D'autre part, elle inhibe la prolifération et la différenciation des lymphocytes B. La même étude a rapporté que chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) ; une maladie auto-immune caractérisée par une hyperactivité des lymphocytes B ; une carence en vitamine D a été notée.

**CHAPITRE 03 : Vieillessement, VITAMINE D  
et COVID-19**

## 1. VITAMINES ET SUJET ÂGÉ

Le vieillissement normal est un processus naturel et inévitable qui se produit chez tous les organismes vivants, y compris les humains. Le vieillissement est inévitable, mais il peut être ralenti ou accéléré par de nombreux facteurs, notamment le mode de vie, l'environnement, l'immunologie, et la génétique. Les vitamines, quant à elles, sont des nutriments essentiels dont notre corps a besoin pour fonctionner correctement. Concernant les effets des vitamines sur le vieillissement normal, plusieurs vitamines ont été étudiées pour leur capacité à retarder ou à prévenir les signes du vieillissement. En outre, l'importance du statut vitaminique ne repose pas seulement sur la prévention de pathologies liées à un déficit sévère, les vitamines possèdent également des propriétés anti-oxydantes et protectrices au niveau de l'ADN. En effet, une carence peut induire des dommages dans l'ADN et de ce fait promouvoir la carcinogenèse. Ceci pourrait donc expliquer les données épidémiologiques selon lesquelles les personnes consommant peu de fruits et de légumes ont une incidence de cancer plus élevée.

Les vitamines et les minéraux sont des types de micronutriments qui aident le corps à fonctionner correctement ; mais une consommation excessive de certains types de vitamines pourrait avoir un effet négatif selon une étude menée en Suède, qui a identifié un lien possible entre les suppléments de vitamines C et E et une croissance plus rapide de cancer des poumons. Une étude de 2017 a établi un lien entre la vitamine B<sub>6</sub> et B<sub>12</sub> suppléments à un risque accru de cancer du poumon chez les hommes d'âge moyen et plus âgés, mais pas chez les femmes. Après ces études, les experts oncologues et hématologues of Regional Cancer Care Associates (RCCA) ont fourni des informations utiles et des informations pratiques sur le risque de cancer du poumon en général. Ainsi, l'American Cancer Society rapporte que les hommes ont environ 1 risque sur 16 de souffrir d'un cancer et développer un cancer du poumon, tandis que les risques pour les femmes sont de 1 sur 17. Ces chiffres englobent aussi bien les fumeurs que les non-fumeurs ; le risque pour les fumeurs est beaucoup plus élevé. Pour des raisons qui ne sont pas bien comprises, les hommes noirs ont un risque environ 12 % plus élevé que les hommes blancs de développer un cancer du poumon, tandis que les femmes noires ont un risque 16 % inférieur à celui des femmes blanches. L'American Cancer Society estime qu'environ 234,580 nouveaux cas de cancer du poumon ont été diagnostiqués en 2024 aux États-Unis [web21].

Cependant, il est connu qu'avec l'âge, la fonction pulmonaire diminue progressivement. Si l'alimentation des personnes âgées est pauvre en antioxydants, cela pourrait accentuer cette perte de capacité pulmonaire. En se basant sur cette idée, des chercheurs ont suggéré que la quantité de vitamines consommées par les personnes âgées est liée à la santé de leurs poumons.

De plus, comme le niveau d'antioxydants dans le sang est souvent altéré avec l'âge, il est probable que la même chose se produise dans le liquide qui tapisse les voies respiratoires (RTL). Des études sur les animaux ont d'ailleurs montré que le GSH pulmonaire (Le GSH "glutathion" est un antioxydant important présent dans les cellules du corps, y compris dans les poumons. Il a un rôle crucial dans la protection cellulaire contre les dommages causés par les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène. Dans les poumons, le GSH contribue à maintenir l'équilibre entre les oxydants et les antioxydants, ce qui est essentiel pour la santé respiratoire), diminue avec l'âge. Cette baisse pourrait être due à une diminution de la capacité de synthèse liée à l'âge, ou à une utilisation plus importante d'antioxydants en raison d'une inflammation chronique de faible intensité observée chez les personnes âgées, même sans symptômes. Cette inflammation entraînerait une augmentation des radicaux libres dans leurs voies respiratoires. Il est donc probable que le statut antioxydant du liquide qui tapisse les voies respiratoires (RTL) soit affaibli chez les personnes âgées. Cela pourrait s'expliquer par une combinaison de facteurs : des apports vitaminiques réduits, un stress oxydatif de base plus élevé, et/ou une capacité d'adaptation diminuée [105].

Selon certaines études les vitamines C, E, D et B12 peuvent avoir des effets bénéfiques sur le vieillissement en relation avec la génétique et l'Immunologie [106].

-La Vitamine C qui est un antioxydant important qui peut aider à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Les fruits et légumes sont de grands pourvoyeurs d'antioxydants, y compris la vitamine C [106].

-La Vitamine E elle est également un antioxydant important qui peut aider à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Elle peut également aider à réduire l'inflammation dans le corps [106].

-La Vitamine B12

La vitamine B12 est une vitamine essentielle pour le corps humain, qui contribue au métabolisme énergétique normal, au fonctionnement normal du système nerveux, au métabolisme normal de l'homocystéine, aux fonctions mentales et à la formation normale des globules rouges [WEB 21]. Une carence en vitamine B12 peut entraîner des problèmes de santé tels qu'une déficience cognitive et un dysfonctionnement des cellules nerveuses [WEB 22]. Comme la carence en vitamine B12 augmente avec l'âge, il est important de la dépister précocement et de la traiter avant qu'il ne soit trop tard [107].

La vitamine B12 peut également aider à réguler la production de pigment dans la peau, aidant à prévenir les taches brunes et la [WEB 24]. Elle peut également aider à soulager les affections cutanées telles que les démangeaisons, les irritations, les inflammations, les rougeurs et les fissures de la peau [WEB 25]. La vitamine B12 est également importante pour le métabolisme des acides nucléiques (ADN), des protéines, des hormones, des lipides et des glucides [WEB 26]. Elle permet également la synthèse d'une coenzyme nécessaire pour la formation des globules rouges et d'autres cellules à renouvellement rapide glucides [WEB 28]. Pour la relation avec le vieillissement précoce, une carence en vitamine B12 peut entraîner une déficience cognitive et un dysfonctionnement des cellules nerveuses, qui sont tous deux associés au vieillissement précoce [WEB 28].

Sur le plan génétique, il est possible que certaines personnes aient une prédisposition génétique à une carence en vitamine B12. Cependant, il est important de noter que la génétique ne peut pas être considérée comme la seule cause d'une carence en vitamine B12. Il est donc important de surveiller son apport en vitamines et de consulter un médecin si l'on présente des symptômes tels que des problèmes cognitifs ou musculaires. Enfin, la vitamine B12 joue un rôle important dans le métabolisme des cellules à renouvellement rapide, soutenant ainsi les composants du sang, la motricité et les facultés cognitives [WEB 29].

## 2. MODIFICATIONS IMMUNITAIRES LIÉES À L'ÂGE

### 2.1. L'immunosénescence

L'une des conséquences les plus connues du vieillissement est le déclin de la fonction immunitaire (connu sous le nom d'Immunosénescence). Bien que les personnes âgées ne soient en aucun cas immunodéprimées, elles ne réagissent souvent pas efficacement aux antigènes nouveaux ou déjà rencontrés. En témoigne la sensibilité accrue des personnes âgées de 70 ans et plus aux infections respiratoires, une situation exacerbée par leur faible réponse à la vaccination [108].

L'immunosénescence désigne les changements cellulaires et métaboliques liés au vieillissement qui entraînent une détérioration progressive du fonctionnement du système immunitaire. Cette immunodéficiences est un facteur majeur de l'augmentation du risque de maladies liées à l'âge, telles que les infections, le cancer, les maladies cardiovasculaires, les troubles neurologiques et les maladies auto-immunes.

Ce phénomène est attribué à un ensemble de facteurs, notamment génétiques, nutritionnels, sexuels, ethniques, liés à l'activité physique et à l'exposition à des agents pathogènes. Le



vieillissement s'accompagne de changements physiologiques qui affaiblissent les premières lignes de défense immunitaire : la peau devient plus fine et plus sèche, ce qui réduit l'efficacité des barrières physiques, et l'efficacité des muqueuses se détériore en raison de la diminution de la fonction ciliaire.

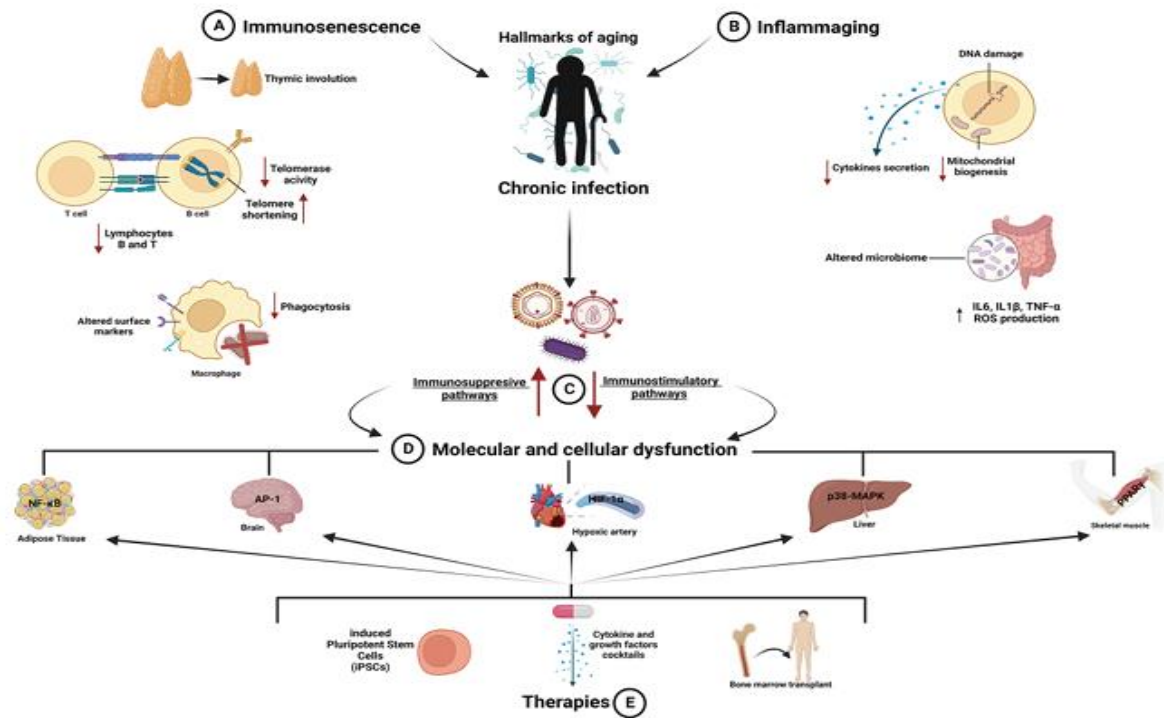
On observe également un net recul de la diversité et de l'activité des lymphocytes T issus de la glande thymus et des lymphocytes B issus de la moelle osseuse, ce qui entraîne une diminution de la capacité de réponse immunitaire. L'immunosénescence est donc un processus multidimensionnel qui affecte radicalement l'équilibre immunitaire et contribue à la fragilité immunitaire chez les personnes âgées [109].

### **2.2. L'inflammation chez le sujet âgé**

Désigne un état inflammatoire chronique de faible intensité, caractérisé par une production excessive de cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, le TNF- $\alpha$ , l'IL-8 et la CRP, résultant d'un déséquilibre entre les mécanismes pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Ce trouble est une caractéristique distinctive du vieillissement et est même considéré comme un indicateur biologique du vieillissement accéléré. Il est favorisé par des facteurs tels que le manque d'activité physique, l'obésité, le stress, les infections chroniques et les troubles du microbiome. Il est associé à un risque accru de maladies chroniques telles que les maladies cardiaques, le diabète et la maladie d'Alzheimer, et augmente les complications du COVID-19 chez les personnes âgées. L'inflammation est un processus dynamique qui peut être modifié par le mode de vie et des interventions telles que les probiotiques [109].

### **2.3. Infections chroniques, et vieillissement immunitaire**

Les infections chroniques constituent un défi sanitaire mondial et révèlent une faiblesse de la réponse immunitaire innée chez les personnes âgées, car ce système provoque une réponse inflammatoire locale sans être capable d'éliminer le virus. Ces infections entraînent une activation chronique de l'immunité adaptative, ce qui perpétue un environnement inflammatoire chronique. À mesure que cette situation persiste, des modifications immunitaires négatives apparaissent, telles que la suppression des réponses efficaces, ce qui aggrave l'inflammation. Ce type de réponse inefficace, résultant de l'immunosénescence, entraîne une accumulation de cellules immunitaires inefficaces et contribue à une détérioration physiologique progressive [109].



**Figure N 14 : Vieillesse du système immunitaire : mécanismes et stratégies thérapeutiques [109].**

## 2.4. Changement de l'Immunité innée

Le vieillissement n'affecte pas le nombre de cellules immunitaires innées, mais il provoque des changements fonctionnels profonds. Les monocytes tendent vers un profil inflammatoire avec une augmentation des  $CD14^{high}/CD16^{+}$  et une diminution de la L-sélectine, ce qui affaiblit la migration et la réponse immunitaire. L'expression du TLR1 diminue et la production de  $TNF-\alpha$  via le TLR4 augmente. Les neutrophiles conservent leur nombre, mais présentent une diminution de la phagocytose et de la motilité, en raison d'un dysfonctionnement des voies de signalisation telles que les TLRs et la p38 MAPK [109].

## 2.5. Changement de l'Immunité adaptatif

### • Cellules lymphoïdes primitives

Le thymus s'atrophie progressivement, ce qui entraîne une diminution de la production de lymphocytes T « naïfs » et une augmentation des cellules mémoire, et donc une diminution de la diversité immunitaire. Ces changements sont dus à une dérivation de la différenciation vers la lignée myéloïde, à une diminution de la prolifération des cellules T primitives et à des changements épigénétiques, tels qu'une augmentation de l'expression d'INK4a et Arf. Quant à la moelle osseuse, elle présente une diminution de la capacité de renouvellement des cellules

souches, avec une dérive vers la lignée myéloïde. L'efficacité des cellules B dans le réarrangement des gènes des anticorps diminue également, en raison du stress oxydatif et du raccourcissement des télomères.

- **Changements dans les cellules T**

Les cellules T "molles" des personnes âgées présentent une diminution de la durée de vie cellulaire et de la réponse immunitaire, en particulier dans la production d'IL-2 et de cytokines Th2, tout en conservant la production de certaines cytokines inflammatoires telles que l'IFN $\gamma$  et le TNF $\alpha$ . Cette détérioration a un impact négatif sur l'efficacité des vaccins et la nouvelle réponse immunitaire.

- **Changements dans les cellules B**

Le nombre de cellules B reste stable, mais la proportion de cellules « molles » diminue et les cellules mémoire augmentent. La diversité des récepteurs d'anticorps diminue et la réponse immunitaire passe d'anticorps spécifiques (IgG) à d'autres moins spécifiques (IgM), souvent dirigés contre l'organisme lui-même [110].

### 3. LA VITAMINE D ET SUJET AGÉ

La vitamine D, substance stérolique liposoluble, elle est fournie par de rares sources alimentaires et plus de 90 % des besoins sont fournis par l'exposition habituelle au soleil. Il est intéressant de signaler que la vitamine D produite par la peau a une demi-vie environ deux fois plus longue que la vitamine D ingérée [111]. La peau peut synthétiser la vitamine D sous l'effet des rayonnements ultraviolets. Ces UV (B) réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (précurseur de cholestérol) pour produire la pré-vitamine D<sub>3</sub>, qui est isomérisée en vitamine D<sub>3</sub> (cholécalférol). La biosynthèse continue au niveau hépatique par l'hydroxylation en 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub> (25-(OH) D) (correspond à la forme de réserve) et se termine au niveau rénal par l'hydroxylation en 1-25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (1-25-(OH)<sub>2</sub> D) (la forme active). Les caractéristiques et les fonctions physiologiques de la vitamine D sont bien décrites [112].

La vitamine D, Elle joue un rôle important dans la santé musculaire et osseuse, mais elle peut également avoir des effets bénéfiques sur la santé cognitive et immunitaire. Elle affecte le métabolisme des cellules musculaires en régulant l'expression de nombreux gènes et diverses voies intracellulaires [113].

Comme citer dans le chapitre N°2, le terme de "vitamine D" recouvre deux composés : l'ergocalciférol, ou vitamine D2 présent dans l'alimentation, et le cholécalciférol, ou vitamine D3 produit par la peau sous l'action de rayons ultraviolets. La vitamine D n'est pas véritablement une vitamine. Il s'agit d'une pro-hormone liposoluble. Les deux formes de vitamine D sont importantes pour l'homme : la vitamine D2, et la vitamine D3. La vitamine D2 est synthétisée naturellement par les plantes. La vitamine D3 est synthétisée par l'organisme lorsque la peau est exposée aux rayonnements ultraviolets (principalement aux rayons UVB) du soleil. Les vitamines D2 et D3 peuvent être produites chimiquement et utilisées comme suppléments. La vitamine D2 comme la vitamine D3 sont converties dans l'organisme en forme active de la vitamine D.

La vitamine D intervient dans un certain nombre de processus essentiels pour une bonne santé en :

- Améliorant la force musculaire,
- Renforçant le système immunitaire,
- Contribuant à éviter les inflammations,
- Favorisant l'absorption du calcium par l'intestin grêle,
- Contribuant à maintenir un taux sanguin adéquat de calcium et de phosphate, essentiel pour la formation, la composition, la croissance et la réparation des os.

En plus de la minéralisation osseuse et du maintien de l'équilibre du calcium, la 25-dihydroxyvitamine D possède des fonctions physiologiques, dont la régulation de la croissance et la différenciation d'une grande partie des cellules normales et malignes [WEB 30]. On sait que les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs à la vitamine D et que la vitamine D agit sur plus de 200 gènes dont certains sont impliqués dans le développement du cancer. La vitamine D agirait sur 4 mécanismes permettant au cancer de se développer :

- la diminution de la multiplication des cellules cancéreuses,
- la réduction du risque de prolifération de ces cellules en diminuant la vascularisation des cellules cancéreuses,
- l'inhibition de la transformation des cellules précancéreuses en cellules cancéreuses,
- l'induction de la mort de certaines cellules cancéreuses (apoptose).

Les propriétés anti-néoplasiques de la 25-dihydroxyvitamine D ont été mise en évidence dans des études in vitro sur des lignées de cellules malignes humaines de sein, prostate, pancréas, côlon, vessie, col de l'utérus, thyroïde, hypophyse, peau (carcinome épidermoïde, carcinome baso-cellulaire et mélanome, gliome, neuroblastome, leucémie et lymphome cellules). Les résultats de ces études indiquent que la 25-dihydroxyvitamine D et ses composés analogues sont capables de réduire la prolifération cellulaire (en influençant l'arrêt de la croissance en phase G0/G1 du cycle cellulaire) et de promouvoir la différenciation cellulaire [WEB 30]. Une autre méta-analyse, dont les résultats ont été publiés en 2023, a souligné l'effet protecteur de la supplémentation en vitamine D contre une des formes de la maladie en particulier. La prise de la vitamine a été associée à une réduction de 46% de la mortalité liée aux cancers des voies respiratoires, qui touchent les poumons, la trachée, les bronches, le larynx, la cavité nasale [114].

- **Vitamine D et Sujet âgé atteint d'un Cancer de Poumon**

Chez un sujet âgé atteint d'un cancer du poumon, la vitamine D peut avoir un rôle à jouer; Il est important de noter que la vitamine D peut avoir un impact positif sur la survie en cas de cancer, selon l'étude de Julien Venesson [WEB 31]. En effet, la vitamine D a été associée à une réduction de la mortalité par cancer de 13%, selon Julien Venesson. Les personnes âgées doivent prendre 20 microgrammes (800 unités) de vitamine D chaque jour pour garder leurs os en bonne santé.

D'autre part, selon certaines études, la vitamine D peut freiner la croissance des métastases de cellules cancéreuses du poumon chez les animaux. De plus, elle est capable d'empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) et la migration des cellules malignes. Ces résultats de recherches passées suggèrent un rôle préventif possible de la vitamine D contre le cancer du poumon. Parallèlement, plusieurs études épidémiologiques ont examiné le lien entre la vitamine D et le risque de cette maladie [115]. Des recherches ont montré une association inverse entre des niveaux sanguins élevés de vitamine D [25(OH) D] et un risque réduit de cancer du poumon. L'apport en vitamine D (ou en calcium) est également lié à une diminution de ce risque. Cette protection semble particulièrement prononcée chez les non-fumeurs. De plus, des niveaux élevés de vitamine D sont associés à une réduction de la mortalité et à une amélioration de la survie pour les patients atteints de cancer du poumon [116].

La vitamine D agit dans les poumons en augmentant un peptide antimicrobien (cathélicidine), en réduisant la production de chimiokines, et en modifiant l'activation des cellules immunitaires (cellules dendritiques et lymphocytes T). Ces actions sont cruciales pour défendre l'organisme

contre les infections et prévenir des maladies pulmonaires allergiques comme l'asthme. Des études montrent qu'un manque de vitamine D peut rendre plus vulnérable aux infections respiratoires virales et mycobactériennes. De plus, la vitamine D pourrait être importante pour le développement et le traitement de l'asthme [117].

- **Suppléments de vitamine D chez le sujet âgé**

Une étude publiée dans le Journal of the American Geriatrics Society a examiné les effets des suppléments de vitamine D sur la fonction cognitive chez les personnes âgées. Les résultats ont montré que les suppléments de vitamine D ont amélioré la fonction cognitive chez les participants âgés présentant une carence en vitamine D [118].

L'insuffisance en vitamine D est fréquente, relativement méconnue, et touche toutes les tranches d'âge des populations. On considère qu'un milliard de personnes à travers le monde seraient concernées et, 50 % à 80 % des personnes âgées présenteraient un tel déficit [119]. Ceci constitue un problème de santé publique important car un déficit en vitamine D peut engendrer des répercussions non négligeables pour la santé [120].

Le paramètre biologique qui définit si un patient a une insuffisance en vitamine D est la concentration sérique de 25-(OH) D<sub>3</sub> (la forme de réserve). Les résultats de différentes approches utilisées pour établir les valeurs de références sont cohérents et considèrent qu'une concentration inférieure à 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) [121].

La connaissance du rôle de la vitamine D a progressé de manière considérable. La forme active (1-25-(OH)<sub>2</sub> D) est maintenant davantage considérée comme une hormone que comme une vitamine ayant un rôle pur sur les métabolismes phosphocalciques et osseux. Elle est une hormone (synthèse à un site, passage dans le sang et actions biologiques sur des effecteurs à distance) à implication sur la « santé intégrale » (anti-inflammatoire, anticancéreux, protecteur cardiovasculaire et anti-infectieux) [122]. En effet, les récepteurs à la vitamine D (VDR) sont présents dans la plupart des tissus (système immunitaire, système cardio-vasculaire, poumon, rein, pancréas, intestin, cerveau, os ou muscles), ce qui explique les effets extra-osseux de la vitamine D sur la fonction du tissu ou de l'organe où ils ont été détectés. À l'heure actuelle, l'expression génique de 3 % du génome, soit plus de 900 gènes, est concernée par les effets du complexe 1-25-(OH)<sub>2</sub> D/VDR, dont certains participent à la pathogénie des maladies auto-immunes, de cancers ou de l'hypertension artérielle. De plus, la mise en évidence de la 1-α hydroxylase dans certaines cellules extrarénales, permettant ainsi une synthèse locale de 1-25(OH)<sub>2</sub> D, soutient également l'intérêt croissant des effets extra-osseux de la vitamine D. Il n'est donc pas étonnant que plusieurs associations ont pu être montrées entre un déficit en

vitamine D et un nombre important de pathologies (les maladies cardiovasculaires [123], l'hypertension artérielle [124], le diabète [125], les cancers [126], les maladies inflammatoires ou dysimmunitaires (asthme) [127], sclérose en plaques [128], psoriasis [129], polyarthrite rhumatoïde [130], lupus érythémateux [131] et les infections (tuberculose [132], épisodes oto-rhino-laryngologiques hivernaux [133])

#### 4. LIEN ENTRE LA VITAMINE D, COVID-19 ET CANCER DU POUMON

Les infections respiratoires aiguës virales représentent une part importante de la morbidité et de la mortalité. La grippe, survenant par vagues épidémiques hivernales, continue d'être à l'origine de plusieurs centaines de milliers de décès chaque année. La pandémie, émergente, liée au nouveau coronavirus SARS-CoV-2 (maladie COVID-19) a constitué (est constitué toujours) une forte crise sanitaire, augmentant la morbidité et la mortalité, avec un fort impact socio-économique. Les données autour de la vitamine D ont nettement augmenté ces dernières années. La connaissance de son rôle a progressé de manière considérable, passant d'une vitamine ayant un rôle essentiellement sur le métabolisme phosphocalcique et osseux à une hormone ayant une implication sur la « santé intégrale ». La vitamine D semble favoriser l'activation de la réponse immunitaire et limiter les conséquences néfastes de l'immunopathologie induite par les agents pathogènes. Dans la littérature, des données probantes lient le déficit en vitamine D d'une part, à la susceptibilité aux infections virales aiguës et, d'autre part, à l'évolution plus défavorable de certaines infections chroniques [134].

Comme cité précédemment, les connaissances scientifiques sur les vitamines et minéraux essentiels se sont accélérées depuis une décennie et, la compréhension de leurs rôles dans la genèse de nombreuses maladies s'est considérablement transformée. La connaissance du rôle de la vitamine D a ainsi grandement progressé. À côté de ses effets classiques, sur le métabolisme phosphocalcique et osseux, la vitamine D a des effets non classiques. Plusieurs associations ont pu être montrées entre un déficit en vitamine D et un nombre important de pathologies. Ceci est une problématique de santé publique importante car un déficit en vitamine D peut engendrer des répercussions non négligeables pour la santé. Parmi celles-ci on note la susceptibilité aux infections respiratoires aiguës et l'évolution plus défavorable de certaines infections chroniques [135].

La grippe, liée au virus influenza, est une infection virale aiguë des voies respiratoires survenant par vagues épidémiques, principalement pendant la saison froide, entre décembre et mars. Elle fait donc partie du cours normal de l'hiver dans les zones tempérées. Les virus de la grippe pénètrent dans l'hôte via les muqueuses des voies respiratoires supérieures, au niveau du

rhinopharynx, ou via les muqueuses oculaires pour certaines souches. La grippe se caractérise, en cas de présentation typique, par l'apparition brusque d'un certain nombre de symptômes : la fièvre, la toux sèche, des myalgies, des arthralgies, des céphalées, des frissons, une anorexie, une asthénie, une pharyngite et/ou une rhinite

Les virus de la grippe sont des agents infectieux, probablement les seuls capables, années après années, de traverser les pays et les territoires. Les virus de la grippe sont des virus enveloppés dans un génome acide ribonucléique (ARN), de la famille des *Orthomyxoviridae*. Ces virus évoluent très rapidement par émergence de mutations. L'accumulation de ces mutations est responsable de l'évolution des souches. Il existe trois types de virus influenza infectant l'homme : A, B et C. Un quatrième type, D, a récemment été découvert chez l'animal (bovins et porcins). Les virus de type A infectent l'homme et de nombreux animaux. Quelques sous-types de A ont franchi la barrière des espèces chez lesquelles elles étaient présentes, engendrant des pandémies chez l'homme. Le virus A/H1N1 par exemple, dit saisonnier, continue d'être à l'origine de plusieurs centaines de milliers de décès chaque année. La face cachée du virus de la grippe a été décrite par Gonçalves et al [136].

- **COVID-19 et personne âgée atteinte d'un cancer du poumon**

Certaines personnes ne présentent aucun symptôme de Covid-19, d'autres souffrent d'infections légères ou plus graves dont elles se rétablissent après quelques semaines. L'infection peut également causer des problèmes de santé plus chroniques, notamment des lésions pulmonaires et des problèmes chroniques du système immunitaire. Malheureusement, certaines personnes peuvent mourir de la Covid-19. Le risque de Covid-19 varie selon les différents cancers. Les patients les plus à risque sont ceux dont le système immunitaire est affaibli (par exemple suite à un traitement anticancéreux récent), ceux qui sont plus âgés, certains patients ayant un cancer qui affecte le système immunitaire et ceux qui présentent des pathologies sous-jacentes, telles que le diabète, les maladies cardiaques et les problèmes respiratoires. Malheureusement, le cancer du poumon affaiblit les poumons et cela signifie que les personnes atteintes de ce cancer courent un risque accru de tomber gravement malades si elles développent la Covid-19. De nombreux patients atteints de cancer du poumon ont des problèmes respiratoires sous-jacents, ce qui augmente également leur risque de devenir très malade. Les patients atteints d'un cancer du poumon qui subissent ou ont récemment terminé un traitement de radiothérapie sont considérés à haut risque [137].



## 5. VITAMINE D ET INFECTIONS PAR LE VIRUS DE LA GRIPPE ET PAR CELUI DU COVID-19

Il Ya 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 maintenus 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) [138] explique la saisonnalité remarquable de la grippe 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 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 [139].

À côté de ses effets classiques, la vitamine D et 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. 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 [140]. 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 [141] et, d'autre part, les macrophages peuvent synthétiser la vitamine D [142]. En effet, la vitamine D freine les médiateurs pro-inflammatoires et stimule les cellules du système immunitaire, les monocytes et les macrophages, qui s'en servent dans leur lutte contre les processus infectieux. Exposées à un agent infectieux, les monocytes et les macrophages surexpriment le récepteur de type Toll « *Toll-like récepteur* », le VDR et la 1- $\alpha$ -hydroxylase. L'activation du VDR induit à la fois une diminution des cytokines pro-inflammatoires (tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukine-1, interféron- $\gamma$ ) et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (notamment interleukine-10). La 1-25-(OH)<sub>2</sub> 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 [149], qui est impliquée dans la défense de première ligne de l'organisme contre un agent pathogène [144]. Les peptides antimicrobiens sont préservés 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 [145] et éventuellement au virus causant la maladie COVID-19.

La grippe survit chaque année par vagues épidémiques. L'insuffisance en vitamine D est très fréquente et sous-diagnostiquée [145], 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 niveaux faibles en vitamine D [147]. Aux États-Unis, une étude de cohorte chez des adultes en bonne santé a montré que des concentrations plasmatiques de 25-(OH) D<sub>3</sub> d'au moins 38 ng/mL étaient associées à un risque d'infection respiratoire virale divisée par deux [148]. 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. [149] 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) pendant la saison froide (décembre à mars), les auteurs [150] révélant que la supplémentation en vitamine D pendant l'hiver pourrait réduire l'incidence de la grippe A, en particulier dans des sous-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 [150]. 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 [151]. 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 % [152] 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 [153].

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 [154]. 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 constatée 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) D<sub>3</sub> est inférieure à 25 nmol/L que lorsqu'elle est supérieure ou égale à cette valeur [155]. 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 dominantes ceci intervient. Dans une revue récente, les auteurs suggèrent que le déficit en vitamine D pourrait aussi être un facteur de risque pour l'apparition et la gravité de l'infection de la maladie COVID-19 [156]. Cette équipe 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) D<sub>3</sub> sont les plus faibles et, d'autre part, que la morbidité est faible dans l'hémisphère sud [157], qui est en période de fin d'été. De plus, deux constats sont associés à une concentration plus faible en 25-(OH) D<sub>3</sub> : 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) [158]. 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 de vitamine D dans chaque pays et le nombre de cas de COVID-19 et en particulier la mortalité, ont été enregistrés. Les niveaux de vitamine D sont très bas dans la population âgée, qui était également la plus vulnérable face au COVID-19 [159].

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 [160]. Wimalawansa [161] 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 de 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 [135]

La supplémentation en vitamine D pourrait donc réduire le risque d'apparition et de gravité de l'infection de la maladie COVID-19. La gestion de la pandémie de coronavirus, le COVID-19, a encouragé 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 souffrant d'obésité [web 32]. Grant et coll [163] ont proposé que toutes les personnes à risque de COVID-19 et en particulier le personnel hospitalier, devraient bénéficier d'un traitement par 10 000 UI par jour de la vitamine D pendant quelques semaines pour augmenter rapidement les concentrations sériques de la vitamine D, suivies de 5 000 UI par jour. L'objectif de la supplémentation devrait être d'augmenter les niveaux de la concentration sérique de 25-(OH) D<sub>3</sub> au-dessus de 40 à 60 ng/mL [163].

Jusqu'à présent, aucun traitement spécifique pouvant traiter le COVID-19 et la pandémie provoquée par le virus du SARS-CoV-2 n'a été prouvé scientifiquement. La nécessité d'agir rapidement a justifié la réutilisation des médicaments existants, dont certains pourraient donner l'espoir de contribuer à maîtriser toute 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 mêmes élevées, visant à réduire l'apparition et/ou la gravité de COVID-19 mérite ainsi d'être sérieusement considéré [164]. 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 l'atteinte par COVID-19 [165].

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 d'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 cohérentes 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.

### **6. CARENCE EN VITAMINE D CHEZ LES PERSONNES AGÉES**

La carence en vitamine D touche toutes les classes d'âge (comme indiqué plus haut), bien qu'elle soit particulièrement prévalente chez les personnes âgées. Le vieillissement de la peau est un processus physiologique qui s'accompagne d'une diminution de la synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des rayons ultraviolets. Ce phénomène est souvent accentué par un mode de vie sédentaire, caractérisé par une perte de mobilité, qui limite l'exposition solaire [166].

#### **6.1. Causes**

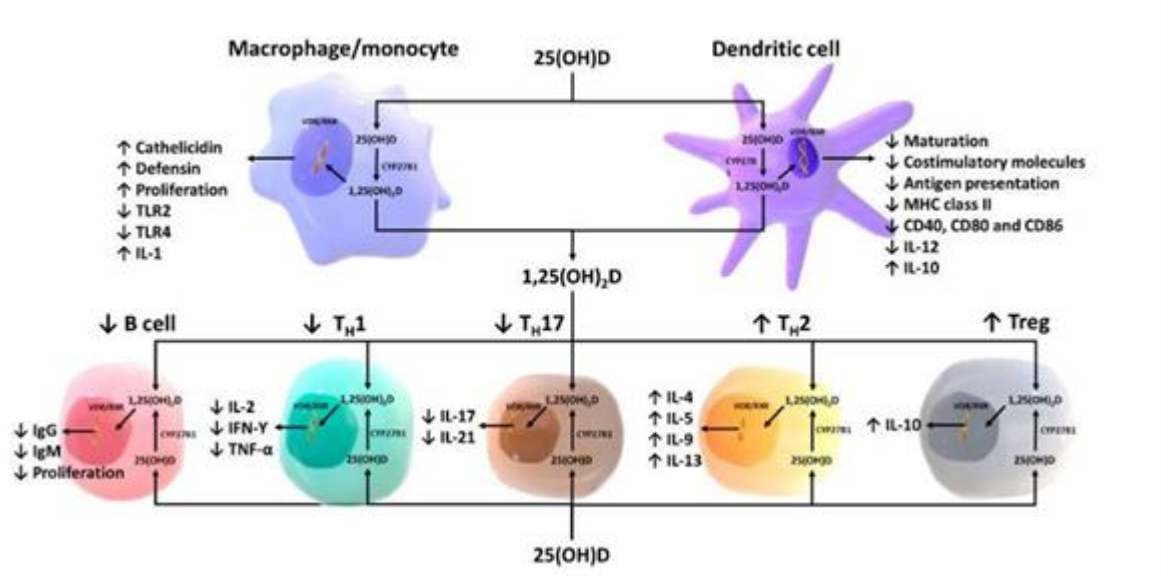
Les personnes âgées sont plus exposées à une carence en vitamine D en raison de plusieurs facteurs interdépendants. Tout d'abord, leurs besoins quotidiens en vitamine D sont plus élevés que ceux des personnes plus jeunes, alors que leur exposition au soleil est limitée car elles passent beaucoup de temps à l'intérieur, chez elles ou dans des centres de soins. Même lorsqu'elles s'exposent au soleil, leur peau produit moins efficacement cette vitamine. De plus, l'alimentation des personnes âgées est souvent pauvre en vitamine D, ce qui rend les doses faibles de compléments (400 unités/jour) insuffisantes pour la prévention. En outre, certaines pathologies ou certains médicaments peuvent entraver le métabolisme de la vitamine dans l'organisme [167].

Les personnes âgées vivant dans des établissements de soins sont plus exposées au risque de carence en vitamine D en raison d'une exposition insuffisante au soleil et d'une alimentation carencée, et peuvent être plus susceptibles de développer des formes graves de COVID-19 [168].

#### **6.2. Conséquences immunitaires de la carence en vitamine D chez la personne âgée**

Les niveaux de vitamine D peuvent avoir un impact sur le système immunitaire et peuvent influencer le risque de développer des affections médicales courantes. La vitamine D peut également avoir un impact sur la gravité de ces affections [196]. Chez les personnes âgées, la carence en vitamine D aggrave significativement le déclin immunitaire lié au vieillissement, et accentue l'état inflammatoire basal, réduit la capacité à contrôler l'infection virale, et pourrait favoriser l'emballement de la réponse immunitaire (orage cytokinique). Ces effets expliquent

en partie la sévérité accrue des formes de Covid-19 observée chez les personnes âgées carencées en vitamine D [170].



**Figure 15. Actions de la vitamine D sur l'immunité [172]**

### 6.3. Vie et mort :

Bien que tous les groupes d'âge soient susceptibles de contracter le virus, les personnes âgées présentent un risque significativement plus élevé de décès ou de complications graves liées à l'infection, avec un taux de mortalité chez les personnes de plus de 80 ans qui est cinq fois supérieur à la moyenne générale. Il est important de noter que 66 % des personnes âgées de 70 ans et plus sont atteintes d'au moins une pathologie qui accroît leur vulnérabilité face aux complications sévères engendrées par le virus du syndrome respiratoire grave sévère (COVID-19) [173].

### 6.4. Vulnérabilité et négligence :

La crise du Coronavirus a mis en lumière les fragilités des personnes âgées, en particulier en ce qui concerne les risques de négligence et de maltraitance dans les établissements de soins, en situation de confinement familial ou dans des contextes précaires tels que les camps de réfugiés et les prisons. Leur exposition accrue est aggravée par un accès limité aux services essentiels et par leur rôle fréquent de soignants. Ce rôle est souvent assumé sans protection ni soutien adéquat, en particulier dans les systèmes de santé fragiles [135].

### 6.5. Facteurs aggravants de la COVID-19 chez les personnes âgées

#### 1. Affaiblissement du système immunitaire

Avec l'âge, le système immunitaire s'affaiblit, en particulier après 70 ans. Certaines cellules immunitaires deviennent moins efficaces pour lutter contre les infections, ce qui augmente la vulnérabilité aux infections. Malgré cette faiblesse, on observe dans les cas graves de COVID-19 une réponse immunitaire excessive, ce qui indique un double déséquilibre : une inhibition de certains composants immunitaires et une stimulation excessive d'autres, ce qui contribue à compliquer l'état clinique des personnes âgées.

### ***2. Modifications des niveaux d'ACE2***

Le virus SARS-CoV-2 dépend du récepteur ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2), présent notamment dans les cellules pulmonaires, pour pénétrer dans les cellules. On observe que les niveaux d'ACE2 augmentent avec l'âge et peuvent être affectés par des médicaments tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, en particulier chez les patients hypertendus. Cependant, l'infection par le virus entraîne une diminution de l'ACE2, ce qui aggrave les lésions pulmonaires. Il n'existe actuellement aucune preuve claire établissant un lien entre l'augmentation de l'ACE2 et l'aggravation de la maladie. Certaines études ont même montré que les inhibiteurs de l'ECA pourraient avoir un effet préventif [WEB 33].

- Le récepteur ACE2 est une protéine essentielle pour l'entrée du coronavirus SARS-CoV-2 dans les cellules humaines. Il est situé à la surface des cellules, notamment celles des poumons, et permet au virus de s'attacher et de pénétrer dans la cellule pour l'infecter.

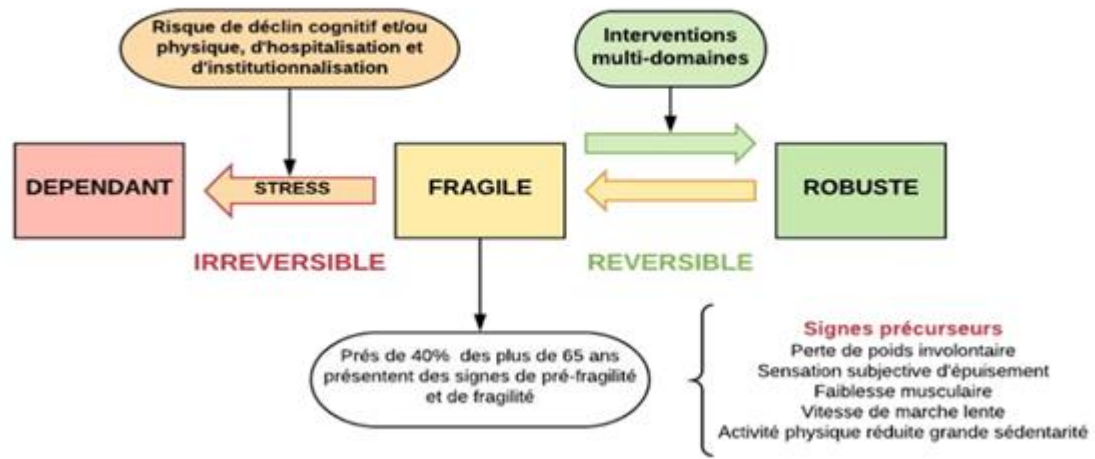
### ***3. Exposition antérieure à des coronavirus similaires***

Les personnes âgées peuvent avoir été exposées à d'autres coronavirus dans le passé, ce qui entraîne la formation d'une mémoire immunitaire croisée. Cette mémoire peut déclencher une réponse rapide, mais elle peut être excessive et incontrôlée, ce qui aggrave les symptômes du COVID-19. Il n'existe pas encore de preuves concluantes quant à l'impact de ces interactions immunitaires croisées sur l'évolution de la maladie [173].

### ***4. Maladies chroniques***

Les maladies chroniques constituent un facteur de risque majeur chez les personnes âgées. L'hypertension artérielle, les maladies cardiaques, le diabète et les maladies pulmonaires affaiblissent tous le système immunitaire et augmentent le risque de complications graves. La prévalence élevée de ces maladies chez les personnes âgées (par exemple, 63 % des personnes

de plus de 60 ans souffrent d'hypertension) explique directement le taux de mortalité élevé dans cette tranche d'âge en cas d'infection par la COVID-19 [173].



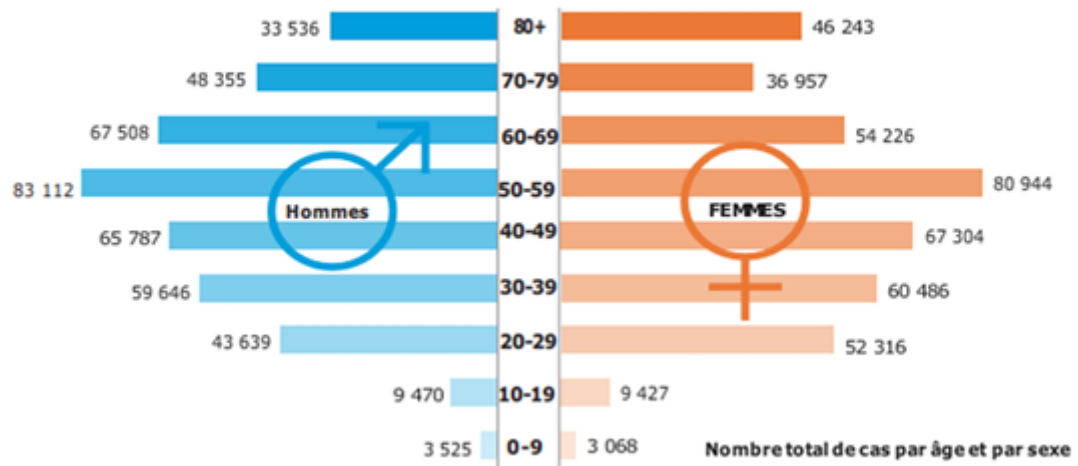
**Figure 16. Reconnaissance de la fragilité chez la personne âgée [135].**

## 7. EFFET DE LA VITAMINE D CHEZ LE SUJET AGÉ ATTEINT DU COVID-19

### 7.1. La carence en vitamine D et gravité des symptômes du COVID-19

Le déficit en vitamine D (défini par un niveau inférieur à 20 ng/mL) était associé à une augmentation de la fréquence du COVID-19 [175] Une corrélation significative entre de faibles taux sériques de vitamine D et la mortalité par Covid-19 a été montrée. Ce phénomène suit généralement un gradient Nord-Sud [176] Les données disponibles indiquent qu'une carence en vitamine D est étroitement liée à un risque accru de complications graves en cas d'infection par la COVID-19, en particulier chez les personnes âgées Par exemple, dans l'étude de Radujkovic et al., le taux de mortalité ou de recours à la ventilation mécanique était de 57,7 % chez les personnes souffrant d'une carence sévère en vitamine D, contre seulement 12,7 % chez celles qui avaient des taux suffisants. De même, l'étude de Hars et al. A enregistré un taux de mortalité de 32,2 % dans le groupe présentant une carence, contre 20,8 % dans le groupe sain [177].





**Figure 18: Répartition par âge et par sexe des cas confirmés de COVID-19 au 18 avril 2020 [178]**

## 7.2. Relation entre la concentration de vitamine D et le taux de protéine C-réactive chez des patients atteints par Covid-19

La protéine C réactive (CRP) et la vitamine D sont étroitement liées au développement et à la gravité de l'infection par la COVID-19. Une CRP élevée est un indicateur biologique important de l'inflammation aiguë et de la gravité de l'état, car elle est sécrétée en réponse à des lésions tissulaires et favorise l'activation de l'immunité innée. En revanche, la vitamine D joue un rôle immun régulateur, car elle réduit les réponses inflammatoires excessives et renforce la phagocytose et l'immunité défensive. Elle empêche également la « tempête de cytokines » en inhibant la production de TNF- $\alpha$  et d'IL-17 et en stimulant l'IL-10 anti-inflammatoire. Des études ont montré une relation inverse entre les niveaux de vitamine D et le CRP, les faibles niveaux de vitamine étant associés à une inflammation accrue et à des complications plus graves. Cela soutient l'idée d'utiliser la vitamine D à des fins préventives, en particulier chez les personnes qui en sont gravement déficientes, afin de réduire la gravité de la maladie et le taux de mortalité [179].

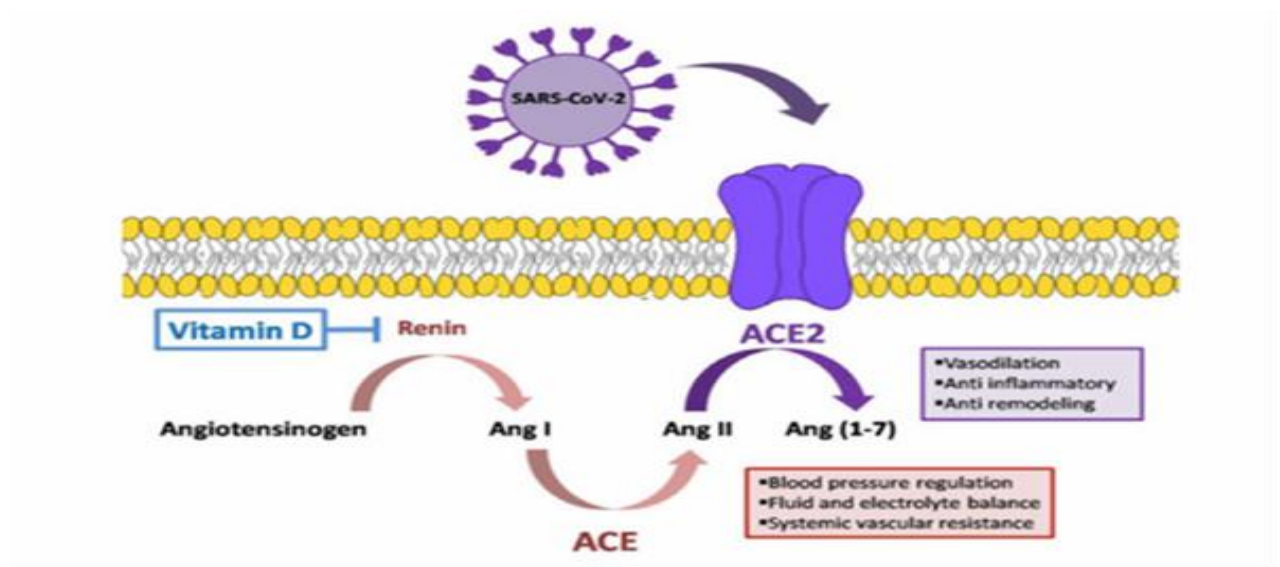
## 7.3. Le rôle de la vitamine D dans le traitement du COVID-19

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. [180] La vitamine D joue un rôle important dans la lutte contre le coronavirus, car elle offre une protection complète de la membrane, ce qui réduit le taux d'infection par le virus. Elle est également liée aux complications qui ont un impact négatif sur

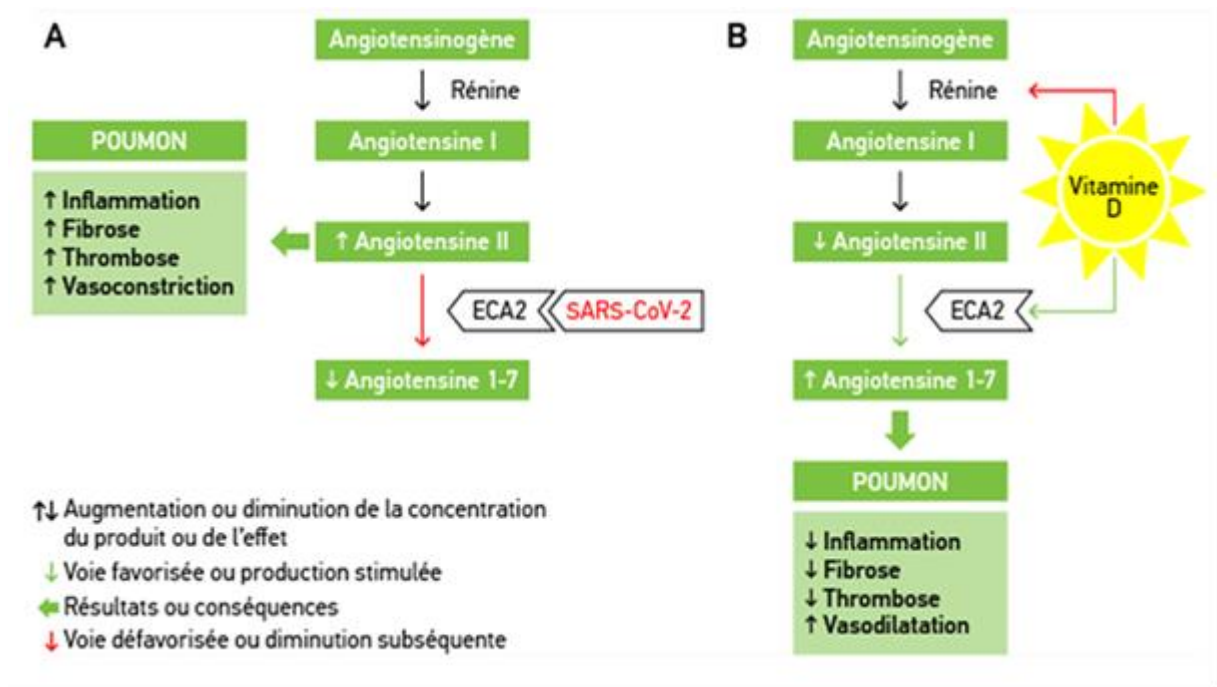
le taux de mortalité. Il est recommandé d'utiliser des compléments alimentaires à des doses adaptées aux taux sanguins, en fonction des détails pathologiques, en particulier chez les personnes à risque. [181] Le lien entre taux de vitamine D bas et infection à SARS-COV-2 est le rôle de la vitamine D dans la modulation immunitaire et dans la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone [182].

### 7.4. Influence de la vitamine D sur le système rénine-angiotensine Aldostérone (SRAA)

La vitamine D joue un rôle d'un régulateur du SRAA. Le récepteur "Angiotensin-Converting Enzyme 2" (ACE2), situé au niveau de la membrane des cellules épithéliales pulmonaires est une protéine clé dans la physiopathologie de l'infection à COVID-19. Le virus entre dans les cellules via ce récepteur et le bloque. En temps normal ce récepteur ACE2 permet de transformer l'angiotensine II (molécule pro-inflammatoire) en angiotensine 1-7 (molécule anti-inflammatoire). En bloquant le récepteur ACE2, le virus de la COVID-19 inhibe donc la synthèse d'angiotensine 1-7 et favorise l'angiotensine II qui va potentialiser l'état pro-inflammatoire déjà induit par « l'orage cytokinique » et in fine les tableaux cliniques d'œdème aigu pulmonaire. Il est reconnu que la vitamine D permet de stimuler l'expression du récepteur ACE2 et donc de l'angiotensine 1-7, et ainsi favoriser un environnement anti-inflammatoire [182].



**Figure 19: Rôle de la vitamine D sur le SRAA [183]**



**Figure 20 : Effets du SARS-CoV-2 (A) et de la vitamine D (B) sur le système rénine-angiotensine-aldostérone [184]**

### 7.5. Amélioration de l'immunité

La vitamine D joue un rôle immunitaire régulateur important dans la lutte contre l'infection par le SARS-CoV-2, car elle régule les réponses immunitaires innées et adaptatives. Elle contribue à réduire la tempête cytokinique résultant d'une activation excessive des neutrophiles et des phagocytes, qui entraîne des lésions pulmonaires aiguës (SDRA). La vitamine D stimule également la production de cellules NK et CD8<sup>+</sup> et régule la sécrétion de cytokines inflammatoires en activant les cellules T régulatrices. Sa carence est associée à une élévation du taux de CRP et à une aggravation de la COVID-19, ce qui confirme son rôle préventif [182].

### 7.6. Résistance aux infections virales

Résistance aux infections virales : la vitamine D joue un rôle important dans le soutien du système immunitaire, car elle renforce l'activité immunitaire innée en stimulant la production de peptides antimicrobiens tels que la cathelicidine et la bêta-defensine 2, qui contribuent à neutraliser les virus et à empêcher leur pénétration dans les cellules. La vitamine D aide également à renforcer les barrières cellulaires dans les poumons et à améliorer la perméabilité des vaisseaux afin de transporter les cellules immunitaires vers le site de l'infection. Au niveau

de l'immunité adaptative, la vitamine D active les cellules T régulatrices et les cellules NK-T, ce qui renforce la réponse immunitaire équilibrée contre les virus [185].

### 7.7. Prévention des tempêtes de cytokines

La vitamine D joue un rôle régulateur central dans l'immunité adaptative en se liant aux récepteurs de la vitamine D (VDR) à l'intérieur des cellules immunitaires, ce qui modifie l'expression génétique en faveur d'un équilibre immunitaire plus calme. Cette régulation se manifeste par l'inhibition de la voie des lymphocytes T auxiliaires de type 1 (Th1), connus pour leur rôle dans l'activation des réponses inflammatoires, notamment par la sécrétion de cytokines telles que l'IL-6, le TNF- $\alpha$  et l'IFN- $\gamma$ .

À l'inverse, la vitamine D renforce la réponse des lymphocytes T de type 2 (Th2) et des lymphocytes T régulateurs (T reg), qui sécrètent des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 et l'IL-2. Cette transformation immunitaire est d'une importance capitale dans la prévention des troubles immunitaires tels que la tempête de cytokines, qui contribuent à aggraver les cas viraux sévères tels que l'infection par le COVID-19 [185].

## 8. SUPPLEMENTATION EN VITAMINE D AVANT L'INFECTION A SARS-COV-2

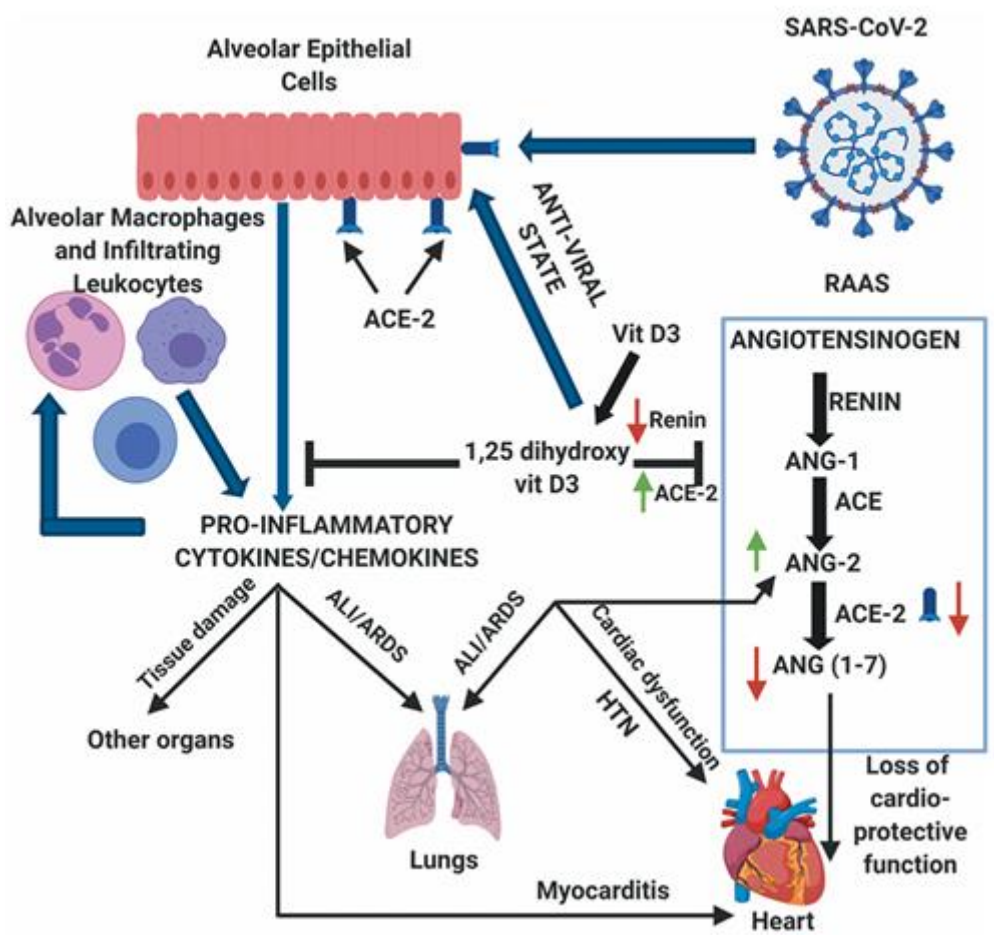
### 8.1. Avant l'infection à SARS-CoV-2

Il existe une relation possible entre la supplémentation en vitamine D et l'amélioration des résultats de l'infection par le SARS-CoV-2, le virus responsable du COVID-19. Une étude a montré que la prise de suppléments de vitamine D dans le mois précédant l'infection était associée à une augmentation de 89 % du taux de survie à 14 jours par rapport à ceux qui en prenaient deux à trois mois plus tôt (rapport de risque HR = 0,11, p-valeur = 0,003), ce qui démontre l'importance du moment de la prise de suppléments pour améliorer l'immunité.

Ces résultats confirment ceux d'une récente étude préliminaire norvégienne (Koronastudien.no), selon laquelle la consommation régulière d'huile de foie de morue, riche en vitamine D, est associée à un risque plus faible d'infection par le coronavirus et à l'apparition de symptômes graves chez les personnes infectées. La prise régulière et continue de vitamine D - surtout si la dernière dose est proche du moment de l'infection - peut améliorer l'immunité d'un individu contre le COVID-19, en maintenant une concentration élevée de 25(OH)D dans le sang, la forme active de la vitamine.

### 8.2. En cas d'infection à SARS-CoV-2

La supplémentation prophylactique en vitamine D avant le COVID-19 peut être efficace pour améliorer la survie, en particulier chez les personnes âgées, mais l'utilisation de doses conventionnelles de vitamine D après le diagnostic n'a pas montré d'impact clair sur les taux de survie. En revanche, une étude préliminaire espagnole a montré que l'administration d'une forte dose de calcifediol (25(OH)D) après l'infection réduisait de manière significative le besoin de soins intensifs, ce qui confirme l'efficacité des formes actives et de la vitamine D à forte dose dans la réduction des complications. L'effet d'une dose élevée de vitamine D3 (400 000 unités) par rapport à une dose standard (50 000 unités) chez les adultes plus âgés atteints de COVID-19 est actuellement évalué en France dans le cadre de l'essai COVIT-TRIAL, qui pourrait fournir des preuves cruciales de l'efficacité d'une approche thérapeutique de la vitamine D après une blessure [186].



**Figure 21. Mécanismes protecteurs potentiels de la vitamine D dans la COVID-19 [187]**

## 9. APPORTS RECOMMANDÉS

### 9.1. Recommandation pour population générale

Les recommandations en matière de compléments alimentaires varient selon les pays, l'âge et les pathologies dont peuvent souffrir les patients. En France, indépendamment de toute maladie chronique, l'objectif pour les patients adultes est de maintenir un taux de vitamine D supérieur à 50 nmol/l, seuil qui passe à 75 nmol pour les patients âgés de plus de 65 ans. On estime que ces niveaux peuvent être atteints en consommant respectivement 600 UI/jour ou 800 UI/ jour [188] Cependant aucune étude n'a été réalisé (en matière de recommandation) en Algérie jusqu'à ce jour.

### 9.2. Recommandation pour les patients testés positifs au SARS-CoV-2

En mai 2020, l'Académie nationale française de médecine a publié une déclaration dans laquelle elle recommandait ce qui suit :

- Mesurer rapidement le taux de vitamine D dans le sang (c'est-à-dire 25 OHD) chez les personnes âgées de plus de 60 ans atteintes de COVID-19 et administrer une dose de charge comprise entre 50 000 et 100 000 UI, ce qui pourrait contribuer à réduire les complications respiratoires.
- Administrer des compléments de vitamine D à raison de 800 à 1 000 UI/jour aux personnes âgées de moins de 60 ans dès que leur diagnostic de COVID-19 est confirmé [188].

### **Conclusion et Perspectives**

La vitamine D est impliquée dans la "santé intégrale" et doit être considérée comme l'un des facteurs essentiels qui soutiennent la lutte contre certaines maladies. 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. Une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire en vitamine D pourrait permettre de réduire le risque d'apparition d'une infection respiratoire aiguë virale, notamment hivernale. L'utilisation de la vitamine D dans l'approche médicamenteuse pour diminuer le risque de COVID-19 mérite d'être prise en compte.

Les biais d'interprétation des études d'observation sur la survenue d'infections respiratoires aiguës doivent être levés. Plusieurs données soutiennent le rôle de la vitamine D, qui agit comme un protecteur contre les infections respiratoires aiguës. Cependant, des études supplémentaires sont indispensables pour élucider les mécanismes d'action principaux de la vitamine D dans la lutte contre les infections virales et montrer un impact préventif significatif, par des études interventionnelles randomisées, sur la morbidité et la mortalité, tout particulièrement pour le COVID-19. De plus, il manque encore des recherches cohérentes 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.

Le travail sur la vitamine D chez le sujet âgé atteint du Covid-19 est très complexe, parce que le vieillissement lui-même constitue un processus immuable qui augmente la vulnérabilité aux maladies liées à l'âge.

De ce fait, et D'après notre étude théorique sur le lien : vitamine D, sujet âgé et Covid-19, il nous apparaît, que la réalisation d'un travail pluridisciplinaire avec plus des études exhaustives, s'avère très nécessaire, pour répondre à cette question.

### **Résumé**

La vitamine D était longtemps connue pour son rôle dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. Actuellement, plusieurs études ont démontré qu'en plus de ces fonctions classiques, la vitamine D module un ensemble de processus et de systèmes biologiques à savoir le système cardiovasculaire, endocrinien et immunitaire.

Différentes études soulignent le fait que la vitamine D est impliquée dans la "santé intégrale" et doit être considérée comme l'un des facteurs essentiels qui soutiennent la lutte contre certaines maladies, et que les biais d'interprétation des études d'observation sur la survenue d'infections respiratoires aiguës doivent être levés.

La place de la vitamine D dans la protection des personnes à risque (surtout le sujet âgé) ou dans la prise en charge des infections de la grippe et notamment de COVID-19, a donné des résultats potentiellement encourageants. La vitamine D interviendrait dans le risque d'infections respiratoires aiguës virales pour ses effets sur l'immunité innée et adaptative. Plusieurs données soutiennent le rôle de la vitamine D, qui agit comme un protecteur contre les infections respiratoires aiguës

L'objectif de cette étude a été de d'étudier théoriquement le lien : taux plasmatiques de la Vitamine chez le sujet âgé atteint du Covid-19. Convaincu par le fait que l'étude de ce lien est extrêmement complexe, parce que le vieillissement en lui-même est un processus difficile à cerner et à analyser, et au même temps c'est un processus immuable qui augmente la vulnérabilité aux maladies liées à l'âge ; il nous apparaît intéressant de réaliser plus d'études exhaustives, avec la nécessité de réaliser un travail pluridisciplinaire.

**Mots Clés : Covid-19 - Sujet âgé-Vitamine D**



### **Summary**

Vitamin D has long been known for its role in regulating calcium and phosphorus metabolism and bone mineralization. Currently, several studies have shown that, in addition to these traditional functions, vitamin D modulates a range of biological processes and systems, namely the cardiovascular, endocrine, and immune systems.

Various studies emphasize the fact that vitamin D is involved in “overall health” and should be considered one of the essential factors in the fight against certain diseases, and that biases in the interpretation of observational studies on the occurrence of acute respiratory infections must be eliminated.

The role of vitamin D in protecting people at risk (especially the elderly) or in the management of influenza infections, particularly COVID-19, has yielded potentially encouraging results. Vitamin D may play a role in the risk of acute viral respiratory infections due to its effects on innate and adaptive immunity. Several data support the role of vitamin D, which acts as a protector against acute respiratory infections.

The objective of this study was to theoretically investigate the link between plasma vitamin levels in elderly subjects with COVID-19. Convinced that studying this link is extremely complex, because aging itself is a process that is difficult to define and analyze, and at the same time is an irreversible process that increases vulnerability to age-related diseases, we believe it would be interesting to conduct more comprehensive studies, with the need for multidisciplinary work.

**Keywords: COVID-19 - Elderly subjects - Vitamin D**

### ملخص

لطالما عُرف الفيتامين دال بدوره في تنظيم التمثيل الغذائي للكالسيوم والفوسفور وتكلس العظام. وقد أثبتت العديد من الدراسات الحديثة أن فيتامين د، بالإضافة إلى وظائفه التقليدية، ينظم مجموعة من العمليات والأنظمة البيولوجية، مثل جهاز القلب الوعائي والغدد الصماء والجهاز المناعي .

تؤكد دراسات مختلفة على حقيقة أن فيتامين د يساهم في ” الصحة الشاملة “، ويجب اعتباره أحد العوامل الأساسية التي تدعم مكافحة بعض الأمراض، وأنه يجب إزالة التحيز في تفسير الدراسات الاستقصائية حول حدوث الالتهابات التنفسية الحادة .

أعطت مكانة فيتامين د في حماية الأشخاص المعرضين للخطر (خاصة كبار السن) أو في علاج عدوى الإنفلونزا وخاصة COVID-19، نتائج مشجعة. يبدو أن فيتامين د يلعب دورًا في خطر الإصابة بالعدوى التنفسية الحادة الفيروسية بسبب تأثيره على المناعة الفطرية والتكيفية. تدعم العديد من البيانات دور فيتامين د، الذي يعمل كحامي من الالتهابات التنفسية الحادة.

كان الهدف من هذه الدراسة هو دراسة العلاقة نظريًا: مستويات فيتامين د في البلازما لدى كبار السن المصابين بفيروس كوفيد-19. نحن مقتنعون بأن دراسة هذه العلاقة معقدة للغاية، لأن الشيخوخة في حد ذاتها عملية يصعب تحديدها وتحليلها، وفي الوقت نفسه هي عملية ثابتة تزيد من التعرض للأمراض المرتبطة بالعمر؛ لذا نرى أنه من المهم إجراء المزيد من الدراسات الشاملة، مع ضرورة القيام بعمل متعدد التخصصات.

**الكلمات المفتاحية: كوفيد-19 - كبار السن - فيتامين د**

---

---

## Références Bibliographiques

---

---

Bibliographie :

- 1-Hope-Simpson R. Le rôle de la saison dans l'épidémiologie de la grippe. *Epidemiol Infect.* 1981 ; 86 : 35–47
- 2-Cannell JJ, Vieth R., Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S., et al. Grippe épidémique et vitamine D. *Epidemiol Infect.* 2006 ; 134(6) : 1129–1140
- 3-Adams JS, Hewison M. Mise à jour sur la vitamine D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 ; 95 : 471–478. doi : 10.1210/jc.2009-1773
- 4-Ralph AR, Lucas RM, Norval M. Vitamine D et rayonnement ultraviolet solaire dans le risque et le traitement de la tuberculose. *Lancet Infect Dis.* 2013 ; 13 : 77–88
- 5-Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Métabolisme de la 25-hydroxyvitamine D3 par des macrophages alvéolaires pulmonaires en culture dans la sarcoïdose. *J Clin Invest.* 1983 ; 72 : 1856–1860.
- 6-Maier S, Sidelnikov E., Dawson-Hughes B., et al. Avant et après une fracture de la hanche, la carence en vitamine D pourrait ne pas être suffisamment traitée. *Osteoporos Int.* 2013 ; 24(11) : 2765–2773
- 7-Souberbielle JC La vitamine D : de la physiologie à la pratique. *La Lettre du gynécologue.* 2012 ; 375 : 8-12
- 8-Chouaid. C. Cancer du poumon à l'ère du COVID-19. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités.* Volume 12, numéro 2, supplément 2, décembre 2020, pages 2S378-2S382
- 9-Hakim, A., & Usmani, O. S. (2014). Structure of the Lower Respiratory Tract. In *Reference Module in Biomedical Sciences* (p. B9780128012383002154). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00215-4>
- 10-Khan, F., Sharma, P., & Kumar, A. (2022). Air Pollution and Its Effect on Human Respiratory System : A Review. *ResearchGate.*
- 11-Fokkens, W. J., & Scheeren, R. A. (2000). Upper airway defence mechanisms. *Paediatric Respiratory Reviews*, 1(4), 336–341. <https://doi.org/10.1053/prrv.2000.0073>
- 12-Bardaweel, S. K., & Ammar, H. I. (2018). Respiratory System. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

- 13- Faculté de Médecine – Université Constantine 3. (2025). *\*Les virus\** [Document PDF].
- 14-Taylor, M. W. (2014). *What Is a Virus? Viruses and Man: A History of Interactions*, 23 40.
- 15-Roingeard, P. (2020). *Portraits de virus: Voyage au cœur des cellules*. Presses Universitaires François-Rabelais.
- 16-Pasquier, C., Bertaniolli, S., Dunyach-Remy, C., & Izopet, J. (2013). *Virologie humaine et zoonoses : Cours et fiches de synthèse*. Dunod.
- 17-Parrochia, D. *Les problèmes de classification de SARS-CoV-2*.
- 18-Shu, Y., He, H., Shi, X., Lei, Y., & Li, J. (2021). *Coronavirus disease 2019 (Review)*. *World Academy of Sciences Journal*, 3(2), 12.
- 19-Suryasa, I. W., Rodríguez-Gámez, M., & Koldoris, T. (2021). *COVID-19 pandemic*. *International Journal of Health Sciences*, 5(2), vi ix.
- 20-Deleersnijder, H. (2021). *Le Covid-19, une pandémie qu'on n'attendait plus*. *Histoire & Actualité*, 147 163.
- 21-Dubasque, D. (2021). *Préambule : Comment tout cela a commencé ? Politiques et interventions sociales*, 9 11. <https://shs.cairn.info/les-oublies-du-confinement--9782810909810-page-9?lang=fr>
- 22-Velavan, T. P., & Meyer, C. G. (2020). *The COVID-19 epidemic*. *Tropical Medicine & International Health*, 25(3), 278 280. <https://doi.org/10.1111/tmi.13383>
- 23-Martinez, L. (2020, April 27). *Le COVID 19 en Algérie : Les Dossiers du CERI* [Dossier en ligne]. CERI, Sciences Po.
- 24-Segondy, M. (2020). *Les Coronavirus humains*. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020(526), 32 39.
- 25-Roingeard, P. (2020). *Portraits de virus: Voyage au cœur des cellules*. Presses Universitaires François-Rabelais.
- 26-Académie nationale de médecine. (2020). *Coronaviridae*. *Dictionnaire de l'Académie nationale de médecine*.

- 27- Hu, B., Guo, H., Zhou, P., & Shi, Z.-L. (2021). Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nature Reviews Microbiology*, 19(3), 141 154.
- 28- Vabret, A., & Ar Gouilh, M. (2019). Chapitre 38 : Coronavirus. In *Traité de Virologie Médicale* (pp. 547–556). Société Française de Microbiologie. [https://www.sfm-microbiologie.org/wpcontent/uploads/2020/04/CHAPITRE38\\_CORONAVIRUS\\_TVM2019.pdf](https://www.sfm-microbiologie.org/wpcontent/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf)
- 29- Morse, J. S., Lalonde, T., Xu, S., & Liu, W. R. (2020). Learning from the Past : Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV. *ChemBioChem*, 21(5), 730 738.
- 30- Jamaï Amir, I., Lebar, Z., yahyaoui, G., & Mahmoud, M. (2020). Covid-19 : Virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*, 31(619), 15 20.
- 31- ReguiegYssaad, O. (2021). Statut de la vitamine D chez les personnes atteintes de COVID-19 au niveau de l'EPH de Mostaganem [Mémoire de Master, UniversitéAbdelhamid Ibn Badis - Mostaganem, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie].
- 32- Jebril, N. (2020). World Health Organization Declared a Pandemic Public Health Menace : A Systematic Review of the Coronavirus Disease 2019 “COVID-19”. *SSRN Electronic Journal*.
- 33-[Juckel, D., Dubuisson, J., & Belouzard, S. (2020). Les coronavirus, ennemis incertains. *médecine/sciences*, 36(6 7), 633 641. <https://doi.org/10.1051/medsci/2020113>
- 34-Al-Horani, R. A., Kar, S., & Aliter, K. F. (2020). Potential Anti-COVID-19 Therapeutics that Block the Early Stage of the Viral Life Cycle : Structures, Mechanisms, and Clinical Trials. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(15), 5224.
- 35-Rieder, F. Infectivity and ACE2 expression in respiratory tract cells [Image]. *Réalités Biomédicales – Le / Monde*.
- 36-Karia, R., Gupta, I., Khandait, H., Yadav, A., & Yadav, A. (2020). COVID-19 and its Modes of Transmission. *SN Comprehensive Clinical Medicine*, 2(10), 1798 1801.
- 37-Bockaert, J. (2022). Incertitudes des zoonoses dans un monde globalisé. 53.
- 38-Harrison, Lin, and Wang 2020

- 39-Sofonea, M. T., & Alizon, S. Immunité de groupe et contrôle de l'épidémie de COVID-19
- 40-Lipsitch, M., Swerdlow, D. L., & Finelli, L. (2020). Defining the Epidemiology of Covid-19—Studies Needed. *New England Journal of Medicine*, 382(13), 1194–1196.
- 41-Sharma, A., Balda, S., Apreja, M., Kataria, K., Capalash, N., & Sharma, P. (2021). COVID-19 Diagnosis : Current and Future Techniques. *International Journal of Biological Macromolecules*, 193, 1835–1844.
- 42-Frediansyah, A., Tiwari, R., Sharun, K., Dhama, K., & Harapan, H. (2021). Antivirals for COVID-19 : A critical review. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 9, 90–98.
- 43- Ndwandwe, D., & Wiysonge, C. S. (2021). COVID-19 vaccines. *Current Opinion in Immunology*, 71, 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.07.003>
- 44- Lyu, M., Fan, G., Xiao, G., Wang, T., Xu, D., Gao, J., Ge, S., Li, Q., Ma, Y., Zhang, H., Wang, J., Cui, Y., Zhang, J., Zhu, Y., & Zhang, B. (2021). Traditional Chinese medicine in COVID-19. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 11(11), 3337–3363.
- 45- Rashedi, J., Poor, B. M., Asgharzadeh, V., Pourostadi, M., Kafil, H. S., Vegari, A., Tayebi-khosroshahi, H., & Asgharzadeh, M. (s. d.). Risk Factors for COVID-19
- 46-Corrao, S., Mallaci Bocchio, R., Lo Monaco, M., Natoli, G., Cuppari, G., & Argano, C. (2021). Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A narrative review. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 609470.
- 47-Drali, O. (2020). COVID-19 et vitamine D : Quelle relation ? *Journal Algérien de Pharmacie*, 3(1), 25–31
- 48-Reguieg Yssaad, O. (2021). Statut de la vitamine D chez les personnes atteintes de COVID-19 au niveau de l'EPH de Mostaganem [Mémoire de Master, Université Abdelhamid Ibn Badis - Mostaganem, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
- 49-Sreeram V. Ramagopalan, et al « A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution », *GenomeResearch*, 2010
- 50- Bischoff-Ferrari HA, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency, a meta-analysis of randomized controlled trials [archive], *Arch Intern Med*, 2009 ;169 :551-561.

- 51- Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial [archive], ncbi.nlm.nih.gov, février 2010.
- 52-La vitamine D en prévention du cancer ? [archive], passeportsante.net, 13 janvier 2006
- 53- H. Dorota Halicka, et al, « Attenuation of constitutive DNA damage signaling by 1,25-dihydroxyvitamin D3 », *Aging (Albany NY)* (en), vol. 4, no 4, 11 avril 2012, p. 270-278 (ISSN 1945-4589, PMID 22498490).
- 54- Holló A., et al., « Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: A pilot study », *Epilepsy Behav.* (en), 11 avril 2012.
- 55- Tuomas Mikola, et al, « The effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 11 juillet 2022, p. 1–18
- 56- . Holick, M. F. (2006, August 1). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(8), 2062–2072.
- 57- Tuomas Mikola, et al, « The effect of vitamin D supplementation on depressive symptoms in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials », *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 11 juillet 2022, p. 1–18
- 58- Jones, G. (2022). 100 years of vitamin D: Historical aspects of vitamin D. *Endocrine Connections*, 11(4), e210594.
- 59- Schlienger, J.-L., & Monnier, L. (2019). Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13(4), 375-383.
- 60- . Dixon KM, Mason RS. Vitamin D. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41(5):982-5
- 61- Vidailhet, M., Mallet, E., Bocquet, A., Bresson, J.-L., Briend, A., Chouraqui, J.-P., Darmaun, D., Dupont, C., Frelut, M.-L., Ghisolfi, J., Girardet, J.-P., Goulet, O., Hankard, R., Rieu, D., Simeoni, U., & Turck, D. (2012). La vitamine D: une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie [Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics]. *Archives de Pédiatrie*, 19(3), 316-328.



- 62- Landrier, J.-F. (2014). Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL – Oilseeds and Fats, Crops and Lipids, 21(1), D102.
- 63- Mallet, E. (2014). Vitamine D. Journal de pédiatrie et de puériculture, 27(1), 29-38.
- 64- Benkoula, A. H. (2021). Effet de la déficience en vitamine D sur quelques paramètres inflammatoires (CRP et VS) et le score DAS28 chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde dans la localité de Mostaganem (Mémoire de master, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem
- 65-Driouèche, R., & Taleb, F. (2021). Étude d'un protocole de dosage et de contrôle de la vitamine D (Mémoire de master professionnel, Université Saad Dahlab Blida 1, Faculté de Technologie, Département de Génie des Procédés, Spécialité: Pharmacie
- 66-Elengoe, A. (2020). COVID-19 outbreak in Malaysia. Osong Public Health and Research Perspectives, 11(3), 93–100. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2020.11.3.08>
- 67- AFSSA. 2009. Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) 2006–2007
- 68- Landrier, J.-F. (2014). Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL – Oilseeds and Fats, Crops and Lipids, 21(1), D102.
- 69- Landrier, J.-F. (2014). Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL, 21(3), D302
- 70- Benkoula, A. H. (2021). Effet de la déficience en vitamine D sur quelques paramètres inflammatoires (CRP et VS) et le score DAS28 chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde dans la localité de Mostaganem (Mémoire de master, Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem
- 71- Schoindre, Y., Terrier, B., Kahn, J.-E., Saadoun, D., Souberbielle, J.-C., Benveniste, O., Amoura, Z., Piette, J.-C., Cacoub, P., & Costedoat-Chalumeau, N. (2012). Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux. La Revue de médecine interne, 33(2), 80-86
- 72- chöttker B., et al., « Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States », BMJ, BMJ Publishing Group Ltd, vol. 348, 2014, g3656

- 73- Chabre, T. (2021). Analyse descriptive du taux de vitamine D sérique chez les patients atteints du COVID-19 pendant la première vague et suivis en ambulatoire [Thèse de doctorat, Université de Montpellier, Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes]
- 74- JS Rodman J.S., T. Baker, « Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats » *Kidney International*, 1978 mars;13(3):189-93
- 75- Tea Skaaby, et al., "Vitamin D Status and Cause-Specific Mortality: A General Population Study", *PLOS ONE*, vol. 7, no 12, 20 décembre 2012
- 76- Tissandié, E., Guéguen, Y., Lobaccaro, J.-M. A., Aigueperse, J., & Souidi, M. (2006). Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/Sciences*, 22(12), 1095-1100]
- 77- Schoindre, Y., Terrier, B., Kahn, J.-E., Saadoun, D., Souberbielle, J.-C., Benveniste, O., Amoura, Z., Piette, J.-C., Cacoub, P., & Costedoat-Chalumeau, N. (2012). Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux. *La Revue de médecine interne*, 33(2), 80-86.38 . Larriba MJ., et al. (2011) « Vitamin D Receptor Deficiency Enhances Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling and Tumor Burden in Colon Cancer » [archive] *PLoS ONE* 6(8): e23524.
- 78- [Schöttker B., et al., « Vitamin D and mortality: meta-analysis of individual participant data from a large consortium of cohort studies from Europe and the United States », *BMJ*, BMJ Publishing Group Ltd, vol. 348, 2014, g365640 . Martins D, Wolf M, Pan D et al. « Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States » [archive] *Arch Intern Med*. 2007 ;167 :1159-1165.
- 79- Durup. D., et al., « A reverse J-shaped association of all-cause mortality with serum 25-hydroxyvitamin D in general practice: the CopD study », *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Endocrine Society Chevy Chase, vol. 97, no 8, août 201242 .
- 80- Rodman J.S., T. Baker, « Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats » *Kidney International*, 1978 mars;13(3):189-93
- 81- Tea Skaaby, et al., "Vitamin D Status and Cause-Specific Mortality: A General Population Study", *PLOS ONE*, vol. 7, no 12, 20 décembre 201244 . Haibin Li., et al, « Serum 25-hydroxyvitamin D levels and depression in older adults: a dose-response meta-

analysis of prospective cohort studies », *The American journal of geriatric psychiatry*, vol. 27, no 11, 2019, p. 1192-1202.

82- [Srilatha Swami, Aruna V Krishnan, David Feldman, « Vitamin D metabolism and action in the prostate: implications for health and disease », *Molecular and Cellular Endocrinology* (en), vol. 347, nos 1-2, 5 décembre 2011, p. 61-6946 .

83-van Leeuwen, J, van Driel M, Feldman D, Muñoz A. Vitamin D: Cancer and Differentiation. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 2: Academic Press; 2011. p. 1591-

84- [Larriba MJ., et al. (2011) « Vitamin D Receptor Deficiency Enhances Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling and Tumor Burden in Colon Cancer » [archive] *PLoS ONE* 6(8): e23524. DOI 10.1371/journal.pone.002352450 . James R. et al., Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Incidence of Acute Viral Respiratory Tract Infections in Healthy Adults 14 juin 2010 ;5(6):e11088.

85- Wang TJ., et al. « Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease » [archive] *Circulation* 2008;117:503-11.52 . Schoindre Y., et al. [Vitamin D and autoimmunity. First part: Fundamental aspects]. *Rev Med Interne*. 2012;33(2):80-6

86-Martins D, Wolf M, Pan D et al. « Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-Hydroxyvitamin D in the United States » [archive] *Arch Intern Med*. 2007 ;167 :1159-1165.

87-[ Balion C., et al., « Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. », *Neurology*, AAN Enterprises, vol. 79, no 13, 2012, p. 1397--140555 . Dutau G, Lavaud F. Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Revue Française d'Allergologie*. 2012;52:S10-S8

88-Kassandra L. et al., « Serum 25-Hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis » *JAMA* 2006;296:2832-2838

89-Aghajafari, Fariba., et al, « Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies », *British Medical Journal*, BMJ Publishing Group Ltd, vol. 346, 2013

- 90-Haibin Li., et al, « Serum 25-hydroxyvitamin D levels and depression in older adults: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies », *The American journal of geriatric psychiatry*, vol. 27, no 11, 2019, p. 1192-1202
- 91-Arash Hossein-nezhad et Michael F. Holick, « Vitamin D for Health: A Global Perspective », *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, vol. 88, 1er juillet 2013, p. 720–755
- 92-[ Arash Hossein-nezhad et Michael F. Holick, « Vitamin D for Health: A Global Perspective », *Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic*, vol. 88, 1er juillet 2013, p. 720–755  
12 . Pawelec, G., Goldeck, D., & Derhovanessian, E. (2014). Inflammation, ageing and chronic disease. *Current Opinion in Immunology*, 29, 23–28
- 93-Hewison M, « Vitamin D and innate and adaptive immunity », *Vitam. Horm.*, vol. 86, 2011, p. 23–6214 . Annweiler, C., Beaudenon, M., Gautier, J., Simon, R., Dubée, V., Gonsard, J., Parot-Schinkel, E., COVIT-TRIAL study group, & Sabatier, J.-M. (2022). Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *La Revue de Médecine Interne*, 39(12), 917–923.
- 94-Beard JA, Bearden A, Striker R, « Vitamin D and the anti-viral state », *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, vol. 50, no 3, mars 2011, p. 194–200
- 95-Nnoaham KE, Clarke A, « Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis », *International Journal of Epidemiology (en)*, vol. 37, no 1, février 2008, p. 113–119
- 96-Luong Kv, Nguyen LT, « Impact of vitamin D in the treatment of tuberculosis », *The American Journal of the Medical Sciences (en)*, vol. 341, no 6, juin 2011, p. 493–498
- 97-James R. et al., Serum 25-Hydroxyvitamin D and the Incidence of Acute Viral Respiratory Tract Infections in Healthy Adults 14 juin 2010 ;5(6):e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.
- 98-Adrian R. Martineau et David A. Jolliffe, « Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data [archive] », sur *BMJ*, 15 février 2017
- 99-Schoindre Y., et al. [Vitamin D and autoimmunity. First part: Fundamental aspects]. *Rev Med Interne*. 2012;33(2):80-6

- 100-White JH. Vitamin D and Innate Immunity. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. Vitamin D. Vol. 2: Academic Press; 2011. p. 1777-87
- 101-Campbell GR, Spector SA. Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and Mycobacterium tuberculosis infection in macrophages through the induction of autophagy. PLoS Pathog. 2012;8(5):e1002689
- 102-Dutau G, Lavaud F. Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. Revue Française d'Allergologie. 2012;52:S10-S8
- 103-Hansdottir S, Monick MM. Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. Vitam Horm. 2011;86:217-37
- 104-Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. Adv Nutr. 2011;2(3):244-53
- 105 . Kelly, F. J. (2005). Vitamins and respiratory disease: Antioxidant micronutrients in pulmonary health and disease. Proceedings of the Nutrition Society, 64(4), pp514
- 106 . Pascale Barberger-Gateau, Laetitia Rullier, Catherine Féart, Jean Bouisson. Dans Gériologie et société (2010/3). Alimentation et vieillissement cérébral : une relation complexe. (Vol. 33 / n° 134), pages 107 à 121
- 107 . Smith AD. The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? Food Nutr Bull 2008 ; 29 (2 suppl.) : S143-72
- 108 . Pawelec, G., Goldeck, D., & Derhovanessian, E. (2014). Inflammation, ageing and chronic disease. Current Opinion in Immunology, 29, 23–28
- 109 . Cisneros. B et al. (2022). Immune system modulation in aging : Molecular mechanisms and therapeutic targets. Frontiers in Immunology, 13, 1059173. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1059173>
- 110 . Annweiler, C., Beaudenon, M., Gautier, J., Simon, R., Dubée, V., Gonsard, J., Parot-Schinkel, E., COVIT-TRIAL study group, & Sabatier, J.-M. (2022). Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. La Revue de Médecine Interne, 39(12), 917–923. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2018.07.005>
- 111 . Haddad, J. G., Matsuoka, L. Y., Hollis, B. W., Hu, Y. Z., & Wortsman, J. (1993). Transport plasmatique humain de la vitamine D après sa synthèse endogène. Journal of Clinical Investigation, 91, 2552–2555.

- 112 . DeLuca, H. F. (2004). Aperçu des caractéristiques physiologiques et des fonctions de la vitamine D. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6 Suppl), 1689S–1696S.
- 113 . Walrand, S. (2014, 29 avril). Les effets musculaires de la vitamine D : application à la perte musculaire liée à l'âge. 21(3), 6.
- 114 . Sabine Kuznia et al. Méta-analyse : Efficacité de la supplémentation en vitamine D 3 sur la mortalité par cancer : revue systématique et méta-analyse des données individuelles des patients d'essais contrôlés randomisés. *Rév. Vieillesse Res* 31 mars 2023:87:101923
- 115 . Zhang, L., Wang, S., Che, X., & Li, X. (2015). Vitamin D and lung cancer risk: A comprehensive review and meta-analysis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 36(1), 299–305. <https://doi.org/10.1159/000376693>
- 116 . Liu, J. et al. (2017). Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes. *Oncotarget*, 8(46), 81040–81051. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.18766>
- 117 . Hansdottir, S., & Monick, M. M. (2011). Effets de la vitamine D sur l'immunité pulmonaire et les maladies respiratoires. Dans *Vitamines et hormones* (Vol. 86, pp. 217-237)
- 118 . Annweiler. C et al. Cognitive impact of vitamin D supplementation in older adults: a dose-response randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2016 ; 64(4) : 792-798.
- 119 . Maier, S., Sidelnikov, E., Dawson-Hughes, B., et al. (2013). Avant et après une fracture de la hanche, la carence en vitamine D pourrait ne pas être suffisamment traitée. *Osteoporosis International*, 24(11), 2765–2773
- 120 . Souberbielle, J. C. (2012). La vitamine D : de la physiologie à la pratique. *La Lettre du Gynécologue*, (375), 8–12
- 121 . Souberbielle, J. C. (2014). Actualités sur la vitamine D. *OCL*, 21(3), D304.
- 122 . Adams, J. S., & Hewison, M. (2010). Mise à jour sur la vitamine D. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95, 471–478.
- 123 . Zhang, R., Li, R., Gao, X., & Others. (2017). 25-hydroxyvitamine D sérique et risque de maladie cardiovasculaire : méta-analyse dose-réponse d'études prospectives. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105, 810–819.

- 124 . Kendrick, J., Targher, G., Smits, G., & Chonchol, M. (2009). La carence en 25-hydroxyvitamine D est associée de manière indépendante aux maladies cardiovasculaires dans la troisième enquête nationale sur la santé et la nutrition. *Atherosclerosis*, 205, 255–260.
- 125 . Hyppönen E., Läärä E., Reunanen A., Järvelin MR, Virtanen SM Apport en vitamine D et risque de diabète de type 1 : une étude de cohorte de naissance. *La Lancette*. 2001 ; 358 : 1 500-1503
- 126 . Peterlik M., Grant WB, Cross HS Calcium, vitamine D et cancer. *Anticancer Res*. 2009 ; 29 : 3687–3698
- 127 . Nanzer AM, Chambers ES, Ryanna K., et al. La production accrue d'IL-17A chez les patients souffrant d'asthme sévère est inhibée par la 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamine D3, indépendamment des glucocorticoïdes. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 ; 132:297–304
- 128 . Hayes CE Vitamine D : un inhibiteur naturel de la sclérose en plaques. *Proc Nutr Soc*. 2000 ; 59 : 531–535.] , psoriasis [Nancy A.-L., Yehuda S. Prédiction et prévention des maladies cutanées auto-immunes. *Arch Dermatol Res*. 2009 ; 301 : 57–64]
- 129 . Merlino LA, Curtis J., Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. L'apport en vitamine D est inversement associé à la polyarthrite rhumatoïde : résultats de l'étude sur la santé des femmes de l'Iowa. *Arthritis Rheum*. 2004 ; 50 : 72–77
- 130 . Nancy A.-L., Yehuda S. Prédiction et prévention des maladies cutanées auto-immunes. *Arch Dermatol Res*. 2009 ; 301 : 57–64
- 131 . Kamen D., Aranow C. Vitamine D dans le lupus érythémateux disséminé. *Curr Opin Rheumatol*. 2008 ; 20 : 532–537
- 132 . Ralph AR, Lucas RM, Norval M. Vitamine D et rayonnement ultraviolet solaire dans le risque et le traitement de la tuberculose. *Lancet Infect Dis*. 2013 ; 13 : 77–88
- 133 . Liu PT, Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan BH, Krutzik SR. Déclenchement d'une réponse antimicrobienne humaine médiée par la vitamine D par le récepteur de type Toll. *Science*. 2006 ; 311 : 1770–1773.
- 134 . Naima Taqarort a., Smail Chadl. (Octobre 2020). Vitamine D et risque des infections respiratoires aiguës : grippe et COVID-19. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Volume 34, numéro 3, pages 211-215

- 135 . Paules C., Subbarao K. Grippe. *La Lancette*. 2017 ; 390(10095) :697-708.
- 136 . Gonçalves AR, Kaiser L. Que se cache-t-il derrière la grippe ? *Forum Med Suisse*. 2019 ; 19(1112):181-186.
- 137 . Chouaid. C. Cancer du poumon à l'ère du COVID-19. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. Volume 12, numéro 2, supplément 2, décembre 2020, pages 2S378-2S382
- 138 . Hope-Simpson R. Le rôle de la saison dans l'épidémiologie de la grippe. *Epidemiol Infect*. 1981 ; 86 : 35–47
- 139 . Cannell JJ, Vieth R., Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S., et al. Grippe épidémique et vitamine D. *Epidemiol Infect*. 2006 ; 134(6) : 1129–1140
- 140 . Adams JS, Hewison M. Mise à jour sur la vitamine D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 ; 95 : 471–478. doi : 10.1210/jc.2009-1773
- 141 . [Ralph AR, Lucas RM, Norval M. Vitamine D et rayonnement ultraviolet solaire dans le risque et le traitement de la tuberculose. *Lancet Infect Dis*. 2013 ; 13 : 77–88
- 142 . Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Métabolisme de la 25-hydroxyvitamine D3 par des macrophages alvéolaires pulmonaires en culture dans la sarcoïdose. *J Clin Invest*. 1983 ; 72 : 1856–1860.
- 143 . Talvas J et al. La vitamine D induit ex vivo une production dose-dépendante de cathélicidine par les cellules mononuclées du sang périphérique. *Nutrition clinique et métabolique*. 2017 ; 31(3) :250-251
- 144 . Adams.JS et al. Régulation rhéostatique des réponses antibactériennes des monocytes dirigée par la vitamine D. *J Immunol*. 2009 ; 182 : 4289–4295
- 145 . Liu PT, Stenger S., Li H., Wenzel L., Tan BH, Krutzik SR. Déclenchement d'une réponse antimicrobienne humaine médiée par la vitamine D par le récepteur de type Toll. *Science*. 2006 ; 311 : 1770–1773
- 146 . Bischoff-Ferrari HA, Can U., Staehelin HB, et al. Carence sévère en vitamine D chez les patients présentant une fracture de la hanche (swiss hip fracture). *Bone*. 2008 ; 42(3) :597–602.
- 147 . Moan. J et al. Rayonnement solaire et vitamine D. *Dermato-Endocrinol*. 2009 ; 1:307–309.



- 148 . Sabetta JR, De Petrillo P., Cipriani RJ, et al. 25-hydroxyvitamine D sérique et incidence des infections virales aiguës des voies respiratoires chez les adultes en bonne santé. PLoS ONE. 2010 ; 5(6) :e11088
- 149 . Laaksi I et al. Supplémentation en vitamine D pour la prévention des infections aiguës des voies respiratoires : un essai randomisé en double aveugle auprès de jeunes hommes finlandais. J Infecter Dis. 2010 ; 202 : 809-814
- 150 . Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Essai randomisé de supplémentation en vitamine D pour prévenir la grippe saisonnière A chez les écoliers. Am J Clin Nutr. 2010 ; 91 : 1255–1260
- 151 . Zitt E et al. La carence en vitamine D est associée à une faible réponse à la vaccination active contre l'hépatite B chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Vaccin. 2012 ; 30 : 931–935
- 152 . Berry DJ, Hesketh K., Power C., Hyppönen E. Le statut en vitamine D présente une association linéaire avec les infections saisonnières et la fonction pulmonaire chez les adultes britanniques. Br J Nutr. 2011 ; 106 : 1433–1440.
- 153 . Maier S., Sidelnikov E., Dawson-Hughes B., et al. Avant et après une fracture de la hanche, la carence en vitamine D pourrait ne pas être suffisamment traitée. Osteoporos Int. 2013 ; 24(11) : 2765–2773
- 154 . Pham H., Rahman A., Majidi A., et al. Infection aiguë des voies respiratoires et concentration en 25-hydroxyvitamine D : revue systématique et méta-analyse. Int J Environ Res Public Health. 2019 ; 16:3020.
- 155 . Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L., et al. Supplémentation en vitamine D pour prévenir les infections respiratoires aiguës : méta-analyse des données individuelles des participants. Health Technol Assess. 2019 ; 23(2).
- 156 . Grant W., Lahore H., McDonnell SL, et al. Preuves que la supplémentation en vitamine D pourrait réduire le risque d'infection et de décès liés à la grippe et à la COVID-19. Nutriment. 2020 ; 12:988.
- 157 . Marik PE, Kory P., Varon J. Le statut en vitamine D a-t-il un impact sur la mortalité due à l'infection par le SARS-CoV-2 ? Med Drug Discov. 2020 : 100041.

- 158 . Grant W., Lahore H., McDonnell SL, et al. Preuves que la supplémentation en vitamine D pourrait réduire le risque d'infection et de décès liés à la grippe et à la COVID-19. *Nutriments*. 2020 ; 12:988
- 159 . Ilie PC, Stefanescu S., Smith L. Rôle de la vitamine D dans la prévention de l'infection et de la mortalité liées à la maladie à coronavirus 2019. *Aging Clin Exp Res*. 2020
- 160 . Laviano. E et al. Association entre les taux préopératoires de 25-hydroxyvitamine D et les infections nosocomiales après chirurgie hépatobiliaire : étude prospective dans un hôpital de troisième niveau. *PLoS ONE*. 2020 ; 15 : e0230336.
- 161 . Wimalawansa SJ Épidémie mondiale de coronavirus (COVID-19) : mesures à prendre pour minimiser les risques. *Eur J Biomed Pharm Sci*. 2020 ; 7 : 432–438.
- 162 . Malihi Z et al. La supplémentation mensuelle en vitamine D à forte dose n'augmente pas le risque de calculs rénaux ni la calcémie : résultats d'un essai contrôlé randomisé. *Am J Clin Nutr*. 2019 ; 109 : 1578–1587.
- 163 . Grant W., Lahore H., McDonnell SL, et al. Preuves que la supplémentation en vitamine D pourrait réduire le risque d'infection et de décès liés à la grippe et à la COVID-19. *Nutriments*. 2020 ; 12:988
- 164 . Jakovac H. COVID-19 et vitamine D : existe-t-il un lien et une possibilité d'intervention ? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 ; 318(5) : E589
- 165 . Garg M., Al-Ani A., Mitchell H., Hendy P., Christensen B. Éditorial : La faible mortalité due à la COVID-19 dans les pays situés au sud du 35e parallèle nord confirme l'importance de la vitamine D comme facteur déterminant de la gravité de la maladie. Réponse des auteurs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020
- 166 . Raynaud-Simon, A., Rolland, Y., Souberbielle, J.-C., & Le Groupe des Experts en Gériatrie et Nutrition (GEGN) de la Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG). (2014). Vitamine D chez la personne âgée: pourquoi ? Quand ? Comment ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Article in press. Elsevier Masson France. Disponible en ligne sur ScienceDirect
- 167 . Johnson, L. E. (2024, août). Carence en vitamine D - Troubles de la nutrition. *Manuels MSD pour le grand public*.

- 168 . Mandal, A. K. J., Baktash, V., Hosack, T., & Missouris, C. G. (2020). Vitamin D status and COVID 19 in older adults. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32(12), 2425–2426.
- 169 . Hribar, C. A., Cobbald, P. H., & Church, F. C. (2020). Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson’s disease. *Brain Sciences*, 10(5), 284
- 170 . Cisneros, B., et al. (2022). Immune system modulation in aging: Molecular mechanisms and therapeutic targets. *Frontiers in Immunology*, 13, 1059173.
- 171 . Annweiler, C., et al. (2020). Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *Journal De Médecine Vasculaire*, 45(3), 101–103.
- 172 . Nipith Charoenngam and Michael F. Holick, *Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease*, 2020
- 173 . Soualmia, B., Soualmia, D., & Zerguine, M. (2021). Complications tardives d’une infection COVID-19: Étude épidémiologique dans la wilaya de Guelma [Mémoire de Master, Université 08 Mai 1945 Guelma, Algérie
- 174 . Buchrer et al **COMPLETER LA REFERENCE**
- 175 . Lauretani, F., Salvi, M., Zucchini, I., Testa, C., Cattabiani, C., Arisi, A., & Maggio, M. (2023). Relationship between vitamin D and immunity in older people with COVID-19. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(8), 5432.
- 176 . Académie nationale de Médecine. (2020, 22 mai). Vitamine D et Covid-19 – Communiqué officiel. [Communiqué de presse].
- 177 . Adnet, F. (2020, 15 septembre). Newsletter n°19 COVID-19. Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (AP-HP)
- 178 . Covid. (s. d.). Stanford Center on Longevity. Consulté 3 juin 2025, à l’adresse
- 179 . Berhandus. C et al. C-Reactive Protein dengan Klinis Pasien Coronavirus Disease 2019. *e-CliniC*, 9(2), 370–378
- 180 . Jakovac, H. (2021). COVID-19 and vitamin D—Is there a link and an opportunity for intervention? *Acta Pharmaceutica*, 71(2), 161–164
- 181 . Damayanti, E. H., & Budyono, C. (2021). Tinjauan pustaka: Pengaruh vitamin C, vitamin D, dan zinc terhadap COVID-19. *Jurnal Kedokteran Unram*, 10(4), 694–702.

- 182 . Beley-Titah, C., & Philippe, L. (2023). Lien entre taux de vitamine D et COVID-19 chez des patients âgés.hospitalisés. Thèse de doctorat en médecine, Université de Lorraine, Faculté de Médecine de Nancy
- 183 . Chabre, T. (2021). Analyse descriptive du taux de vitamine D sérique chez les patients atteints du COVID-19 pendant la première vague et suivis en ambulatoire [Doctoral thesis, Université de Montpellier]. HAL Archives Ouvertes.
- 184 . d'après Poulin D. Revue du rôle possible de la vitamine D dans le traitement de la COVID-19 et recommandations pratiques, 2021
- 185 . Hribar, C. A., Cobbald, P. H., & Church, F. C. (2020). Potential role of vitamin D in the elderly to resist COVID-19 and to slow progression of Parkinson's disease. *Brain Sciences*, 10(5), 284.
- 186 . Annweiler, C., & Souberbielle, J.-C. (2021). Supplémentation en vitamine D et Covid-19: consensus d'experts et recommandations. *Gériatrie, Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 19(1), 20–29.
- 187 . Banerjee, A., Ganguly, U., Saha, S., Chakrabarti, S., Saini, R. V., Rawal, R. K., Saso, L., & Chakrabarti, S. (2021). Vitamin D and immuno-pathology of COVID-19: many interactions but uncertain therapeutic benefits. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 19(7), 763–774.
- 188 . Chabre, T. (2021). Analyse descriptive du taux de vitamine D sérique chez les patients atteints du COVID-19 pendant la première vague et suivis en ambulatoire [Doctoral thesis, Université de Montpellier]. HAL Archives Ouvertes
- 189 . Cavalier, E., & Souberbielle, J.-C. (2009). La vitamine D: effets << classiques >>, <<> non classiques » et évaluation du statut du patient [An update on the classical and non classical effects on vitamin D; evaluation of the patient's status]. *Médecine Nucléaire*, 33, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2008.10.001>
- 190 . Souberbielle, J.-C., Maruani, G., & Courbebaisse, M. (2013). Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. *Presse Médicale*, 42(10), 1342-1350.
- 191 . Garabedian, M. (1991). Stratégies d'exploration fonctionnelle et de suivi thérapeutique : Dosage des vitamines D circulantes (méthodologie, pièges analytiques, intérêt clinique). *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*, 25, 29-35. Elsevier, Paris.

**192 . Héraud, C. (2016). La vitamine D vue à travers le prisme du Marmandais [Thèse de doctorat, Université de Bordeaux, U.F.R. des sciences pharmaceutiques], [Université de Bordeaux.**

### Webographie

- 1- <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- 2- Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec. *Fonctionnement du système immunitaire*. Retrieved from <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/fonctionnement-du-systeme-immunitaire/>
- 3- Laura D, K. Présentation des infections virales—Infections. Manuels MSD pour le grand public. Consulté 20 avril 2025, à l'adresse <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/infections/présentation-des-infections-virales/présentation-des-infections-virales>
- 4- Rebecca, D. Présentation du système respiratoire—Troubles pulmonaires et des voies aériennes. Manuels MSD pour le grand public. Consulté 20 avril 2025, à l'adresse), (<https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-aériennes/biologie-des-poumons-et-des-voies-respiratoires/présentation-du-système-respiratoire>
- 5- Rebecca, D. Mécanismes de défense du système respiratoire—Troubles pulmonaires et des voies aériennes. Manuels MSD pour le grand public. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-pulmonaires-et-des-voies-aériennes/biologie-des-poumons-et-des-voies-respiratoires/mécanismes-de-défense-du-système-respiratoire>
- 6- <https://www.who.int/fr/activities/preventing-noncommunicable-diseases/coronavirus>
- 7- <https://www.20minutes.fr/societe/covid-19>
- 8- <https://www.20minutes.fr/monde/chine/4132836-20250111-covid-5-ans-apres-virus-travers-monde>
- 9- Martinez, L. (2020). Le COVID-19 en Algérie : Les Dossiers du CERI, en ligne. <https://sciencespo.hal.science/hal-03570767>
- 10- <https://www.ouest-france.fr/sante/virus/coronavirus/covid-19-fuite-dun-labo-ou-transmission-par-un-animal-lacademie-de-medecine-ne-tranche-pas-ec201a02-0fb2-11f0-9328-e5f61e6be38b>
- 11- Actu.fr. (2023, March 18). Propagation naturelle ou fuite d'un labo : un rapport très critique a tenté de trouver l'origine du Covid-19. [https://actu.fr/societe/coronavirus/propagation-naturelle-fuite-d-un-labo-un-rapport-tres-critique-a-tente-de-trouver-l-origine-du-covid-19\\_62456110.html](https://actu.fr/societe/coronavirus/propagation-naturelle-fuite-d-un-labo-un-rapport-tres-critique-a-tente-de-trouver-l-origine-du-covid-19_62456110.html)
- 12- Agence internationale de l'énergie atomique. (2020). COVID-19 : le rôle de l'AIEA dans la lutte contre la pandémie. IAEA. <https://www.iaea.org/fr/themes/covid-19>
- 13- <https://www.salute.gov.it/new/it/faq/faq-cosa-sono-sars-cov-2-e-covid-19/>

- 14- Origine du SARS-CoV-2 : Les recherches se poursuivent. (2023, mars 22). Institut Pasteur. <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/origine-du-sars-cov-2-recherches-se-poursuivent>
- 15- <https://www.salute.gov.it/new/it/faq/faq-cosa-sono-sars-cov-2-e-covid-19/>
- 16- <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/origine-du-sars-cov-2-recherches-se-poursuivent>
- 17- <https://accres.lyon.fr/accres/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/covid-19/replication-et-expression-de-linformation-genetique>
- 18- <https://www.quebec.ca/sante/problemes-de-sante/a-z/coronavirus-2019/symptomes-transmission-traitement>
- 19- [https://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine\\_D](https://fr.wikipedia.org/wiki/Vitamine_D)
- 20- [https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE\\_D-25.pdf](https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE_D-25.pdf)
- 21- <https://www.regionalcancercare.org/fr/news/are-vitamin-supplements-linked-to-lung-cancer/>
- 22- <https://www.medecine-anti-age.com/les-vitamines/vitamine-b12>
- 23- <https://www.capretraite.fr/blog/sante/prevenir-carence-vitamine-b12-chez-seniors/>
- 24- <https://www.monvanityideal.com/conseils/soin-du-visage/toutes-peaux/vitamines-bienfaits-probleme-peau-aliments-corps>
- 25- <https://ies-ingredients.com/vitamine-b12-cryst/>
- 26- <https://www.femina.fr/article/tout-savoir-sur-la-vitamine-b12-role-sources-bienfaits-complements>
- 27- <https://www.femina.fr/article/tout-savoir-sur-la-vitamine-b12-role-sources-bienfaits-complements>
- 28- <https://blogue.gagneensante.com/la-vitamine-b12-et-sa-forme-la-plus-absorbee-par-le-corps-humain/>
- 29- <https://www.femina.fr/article/tout-savoir-sur-la-vitamine-b12-role-sources-bienfaits-complements>
- 30- <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/nutrition-activite-physique/vitamine-d-et-cancer/>
- 31- <https://www.julienvenesson.fr/la-vitamine-d-augmente-les-chances-de-survie-en-cas-de-cancer/>
- 32- <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>

**33- <https://www.inserm.fr/actualite/covid-19-recepteur-cellulaire>**



<b>Année universitaire : 2024-2025</b>	<b>Présenté par : BEHNAS FATIMA ZAHRA DJEKIREF SALSABIL</b>
<b>Effet de la Vitamine D chez le sujet âgé atteint du Covid-19 (Approche Immunologique Théorique)</b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire</b>	
<p><b>Résumé</b></p> <p>La vitamine D était longtemps connue pour son rôle dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. Actuellement, plusieurs études ont démontré qu'en plus de ces fonctions classiques, la vitamine D module un ensemble de processus et de systèmes biologiques à savoir le système cardiovasculaire, endocrinien et immunitaire.</p> <p>Différentes études soulignent le fait que la vitamine D est impliquée dans la "santé intégrale" et doit être considérée comme l'un des facteurs essentiels qui soutiennent la lutte contre certaines maladies, et que les biais d'interprétation des études d'observation sur la survenue d'infections respiratoires aiguës doivent être levés.</p> <p>La place de la vitamine D dans la protection des personnes à risque (surtout le sujet âgé) ou dans la prise en charge des infections de la grippe et notamment de COVID-19, a donné des résultats potentiellement encourageants. La vitamine D interviendrait dans le risque d'infections respiratoires aiguës virales pour ses effets sur l'immunité innée et adaptative. Plusieurs données soutiennent le rôle de la vitamine D, qui agit comme un protecteur contre les infections respiratoires aiguës</p> <p>L'objectif de cette étude a été d'étudier théoriquement le lien : taux plasmatiques de la Vitamine D chez le sujet âgé atteint du Covid-19. Convaincu par le fait que l'étude de ce lien est extrêmement complexe, parce que le vieillissement en lui-même est un processus difficile à cerner et à analyser, et au même temps c'est un processus immuable qui augmente la vulnérabilité aux maladies liées à l'âge ; il nous apparaît intéressant de réaliser plus d'études exhaustives, avec la nécessité de réaliser un travail pluridisciplinaire.</p>	
<b>Mots-clefs : Covid-19 - Sujet âgé-Vitamine D</b>	
<p><b>Président du jury :</b> ZERIZER SAKINA (PROF - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p> <p><b>Encadrant :</b> BENLATRÈCHE MOUFIDA (MA(A) - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p> <p><b>Examineur(s) :</b> CHETTOUM AZIEZ (PROF - UFM Constantine 1 Frères Mentouri).</p>	