

UNIVERSITE PARIS CITE
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

Année 2022

N°

THESE

Pour l'obtention du diplôme d'Etat de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté et soutenue publiquement

Intérêt de la Vitamine D et COVID-19

Par

HUYNH Minh-Anh

Sous la direction du Pr. Jean-Pascal De Bandt

September 2022

Remerciements

Table of contents

Remerciements

Liste des abréviations

1	Introduction	1
2	Généralités sur la vitamine D	2
2.1	Structure	2
2.2	Métabolisme	2
2.3	Propriétés	4
2.3.1	Propriétés classiques osseuses	4
2.3.2	Propriétés extra-osseuses	6
2.4	Utilisation thérapeutique	6
2.5	Toxicité	6
3	Vitamine D et système immunitaire	6
4	Vitamine D et COVID-19	7
4.1	Etudes pré-cliniques	7
4.2	Etudes cliniques	7
4.2.1	Etude en phase de prévention	7
4.2.2	Etudes en phase curative	7
4.2.3	Etudes en phase réanimation	7
5	Conclusion	8

List of Figures

1	Structure chimique de la vitamine D3 ou cholécalciférol	3
2	Métabolisme de la vitamine D. Source : Norman (2008)	4
3	Métabolisme et Régulation de la vitamine D. Source : Dankers et al. (2017)	5

List of Tables

Liste des abréviations

- 7-DHC : 7-déhydrocholestérol
- DBP : Protéine de liaison de l'albumine
- VitD : Vitamine D
- VDR : Récepteur de la vitamine D

1 Introduction

2 Généralités sur la vitamine D

2.1 Structure

La vitamine D (VitD) est un nutriment vital, nécessaire pour le métabolisme. La VitD possède un rôle de vitamine qui est définie comme étant une substance organique essentielle en quantités infimes, à la nutrition de la plupart des animaux et de certaines plantes. Les vitamines agissent comme coenzymes et précurseurs de coenzymes pour réguler les processus métaboliques mais ne fournissent pas d'énergie et ne servent pas d'unités de construction (Ellison and Moran 2020).

La VitD est une molécule liposoluble, semblable à une hormone stéroïde. Celle-ci possède plusieurs formes, la vitamine D₂ ou ergocalciférol, synthétisée par les plantes, et la vitamine D₃ ou cholécalférol, synthétisée dans la peau après une exposition aux rayons ultraviolets B ou à la lumière du soleil. Généralement, la mention de vitamine D fait référence à la vitamine D₃.

Curieusement la VitD possède une structure ressemblant à une hormone stéroïdienne classique, telle que le cortisol et l'aldostérone (Norman 2008) (**Figure 1**). Une hormone est une substance chimique qui aide à contrôler et à réguler différentes activités dans l'organisme (Ellison and Moran 2020). La vitamine D est capable d'agir en tant que facteur de transcription et de modifier le métabolisme de diverses manières. Pratiquement toutes les cellules de l'organisme possèdent un récepteur à la vitamine D (VDR), ce qui explique ses effets pléiotropiques dans diverses maladies (Ellison and Moran 2020; Caprio et al. 2017; Norman 2008). De plus, la vitamine D est la seule vitamine qui peut être synthétisée par l'organisme, contrairement aux vitamines A, B, C, E ce qui contribue à l'idée que la vitamine D serait plutôt une hormone.

2.2 Métabolisme

La vitamine D provient initialement d'un composé métaboliquement inactif qui doit être transformé en plusieurs métabolites actifs dans le foie et les reins. La vitamine D₃ peut être obtenue à partir de compléments et d'apports alimentaires, mais est principalement obtenue par synthèse endogène de l'organisme. Initialement, le 7-déhydrocholestérol (7-DHC), un dérivé du cholestérol situé dans la peau, se transforme en vitamine D₃ (cholécalférol) sous l'action des ondes ultraviolettes provenant du soleil.

La vitamine D₃ doit ensuite être métabolisée dans le foie pour obtenir la forme active qui permettra

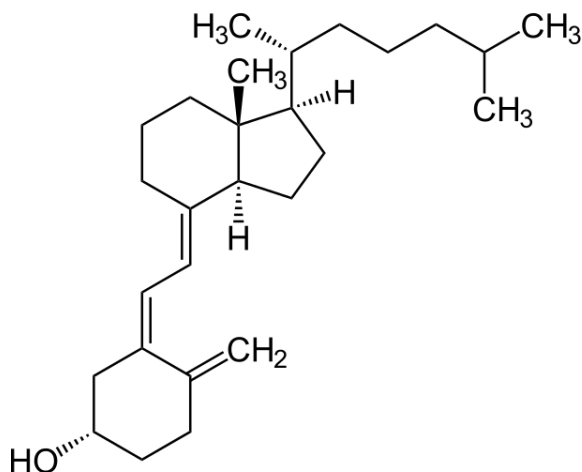


Figure 1: Structure chimique de la vitamine D3 ou cholécalférol

d'exercer ses effets à travers le récepteur de la vitamine D (VDR). Pour cela, elle est transportée à travers le sang par la protéine de liaison de la vitamine D (DBP), appartenant à la famille des albumines (Christakos et al. 2010; Chun 2012). La DBP peut également lier les autres formes de vitamine D, telles que la vitamine D₂ (ergocalciférol), vitamine D₃, 25(OH)D₃ et 1,25(OH)D₃.

Par la suite, la vitamine D₃ est métabolisée en 25(OH)D₃ ou calcidiol, par une des enzymes cytochrome P450 vitamine D 25-hydroxylases (dont CYP2R1, CYP2D11, CYP2D25) dans le foie, qui est la forme majoritaire circulante dans l'organisme (Norman 2008; Christakos et al. 2010). Ultérieurement, cette forme est transportée par la DBP dans le rein, est filtrée par le glomérule et se retrouve hydroxylée à nouveau dans le tube proximal du rein par la CYP27B1 ou 1 α (OH)ase pour donner la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25(OH)₂D₃) ou calcitriol, nommée ainsi puisqu'elle possède trois groupes hydroxyles. Le calcitriol représente la forme active de la vitamine D, responsable de la majorité de ses effets, en se liant au VDR contenu dans divers tissus (Norman 2008; Dankers et al. 2017).

Finalement, le catabolisme de la vitamine D se produit par une hydroxylation par la 24-hydroxylase ou CYP24A1, une enzyme P450 mitochondriale, donnant le métabolite 1,24,25(OH)₃D₃ ou l'acide calcitroïque. Cette enzyme peut également hydroxyler le calcidiol pour donner de la 24,25(OH)₃D₃. Ces réactions permettent de diminuer la quantité de calcitriol et calcidiol disponible dans le sang, ainsi la 24-hydroxylase sert donc à jouer un rôle de catabolisme de la vitamine D (**Figure 2**) (Norman 2008). La quantité de calcitriol est donc déterminée par un équilibre entre les enzymes CYP27B1 et CYP24A1

(Dankers et al. 2017).

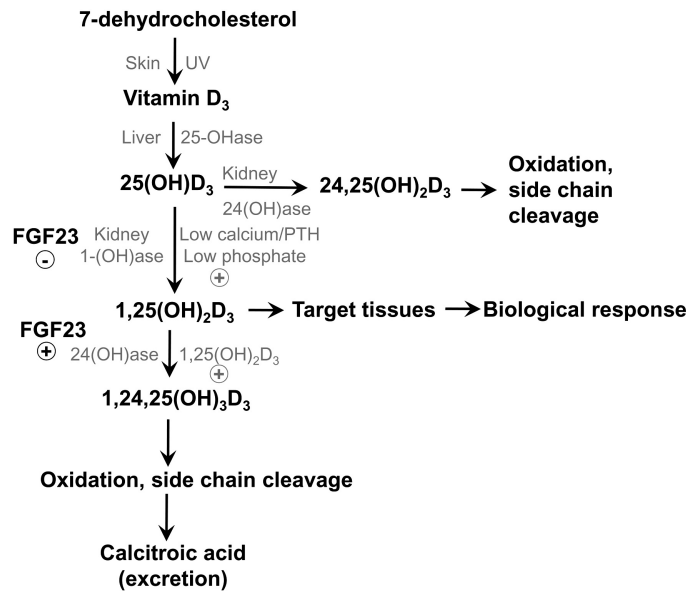


Figure 2: Métabolisme de la vitamine D. Source : Norman (2008)

Le calcitriol est régulé par deux facteurs, l'hormone parathyroïde (PTH) et l'hormone de croissance fibroblastique 23 (FGF23). La FGF23, induite par la haute concentration de calcitriol et une faible concentration de phosphate dans le sang, favorise l'induction de la CYP24A1 qui est l'enzyme de catabolisme du calcidiol, tandis que la PTH, induite par une faible concentration de calcium et inhibée par une forte concentration de calcitriol, va induire la CYP24A1 et donc l'anabolisme du calcitriol (**Figure 3**) (Dankers et al. 2017; Christakos et al. 2010).

2.3 Propriétés

2.3.1 Propriétés classiques osseuses

- Homéostasie du calcium
- VDR signaling and intestinal calcium transport:
- VDR is a major regulator of intestinal calcium absorption
- Role of the VDR in the kidney

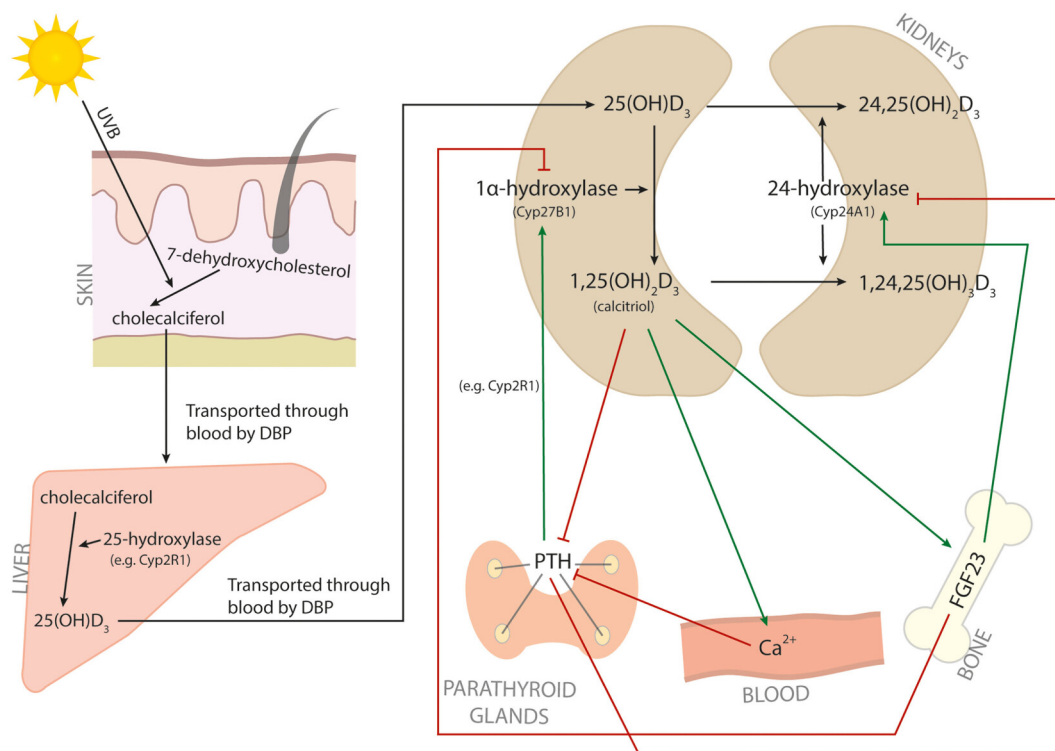


Figure 3: Métabolisme et Régulation de la vitamine D. Source : Dankers et al. (2017)

- Paracrine and endocrine role of the VDR in bone

Thus, not only a very low vitamin D status leads to impaired mineral deposition in bone but also excess of 1,25(OH)₂D can impair mineral deposition and contribute to the clinical and histological picture or phenotype of osteomalacia.

(Carmeliet.2015)

2.3.2 Propriétés extra-osseuses

- Découverte de la présence de VDR dans la majorité des tissus et populations cellulaires
- Intérêt renouvelé pour la vitamine D, en particulier dans le cancer, les maladies cardiovasculaires et les maladies auto-immunes
- Action paracrine de la vitD sur le VDR, expression locale de CYP27B1 (Carmeliet.2015)
- Carmeliet.2015 rapporte que les recommandations en 2015 sont de 400-800 UI/kg. Cependant une dose plus élevée pourrait être bénéfique concernant les effets extra-osseux, en fonction des résultats d'un large essai clinique d'ici 2018-2020.

2022 :

2.4 Utilisation thérapeutique

2.5 Toxicité

3 Vitamine D et système immunitaire

Dankers et al. (2017)

4 Vitamine D et COVID-19

4.1 Etudes pré-cliniques

4.2 Etudes cliniques

4.2.1 Etude en phase de prévention

4.2.2 Etudes en phase curative

4.2.3 Etudes en phase réanimation

5 Conclusion

References

- Caprio, Massimiliano, Marco Infante, Matilde Calanchini, Caterina Mammi, and Andrea Fabbri. 2017. "Vitamin D: not just the bone. Evidence for beneficial pleiotropic extraskkeletal effects." *Eating and Weight Disorders - Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity* 22 (1): 27–41. ISSN: 1124-4909. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0312-6>.
- Christakos, Sylvia, Dare V. Ajibade, Puneet Dhawan, Adam J. Fechner, and Leila J. Mady. 2010. "Vitamin D: Metabolism." *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 39 (2): 243–253. ISSN: 0889-8529. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.002>.
- Chun, Rene F. 2012. "New perspectives on the vitamin D binding protein." *Cell Biochemistry and Function* 30 (6): 445–456. ISSN: 0263-6484. <https://doi.org/10.1002/cbf.2835>.
- Dankers, Wendy, Edgar M. Colin, Jan Piet van Hamburg, and Erik Lubberts. 2017. "Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential." *Frontiers in Immunology* 7:697. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>.
- Ellison, Deborah L., and Heather R. Moran. 2020. "Vitamin D Vitamin or Hormone?" *Nursing Clinics of North America* 56 (1): 47–57. ISSN: 0029-6465. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.10.004>.
- Norman, Anthony W. 2008. "From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health." Nice figure, *The American Journal of Clinical Nutrition* 88 (2): 491S–499S. ISSN: 0002-9165. <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.491s>.