VITAMINE D | LES INCROYABLES DÉCOUVERTES FRANÇAISES !

✍ 5 décembre 2020 par La rédaction Infodujour

« La vitamine D freine un système physiologique *clé*, devenu délétère car suractivé par le coronavirus SARS-CoV-2, souligne Jean-Marc Sabatier. La vitamine D permet aussi un fonctionnement optimal du système immunitaire et induit la production de molécules antivirales chez l'hôte afin de lutter plus efficacement contre le virus ». Entretien avec Jean-Marc Sabatier, Directeur de recherches au CNRS et Docteur en Biologie Cellulaire et Microbiologie, affilié à l'Institut de NeuroPhysiopathologie (INP) de Marseille. Editeur-en-chef des revues scientifiques internationales : *Coronaviruses* » & *Infectious Disorders – Drug Targets*.

– **Hier, le Pr Jacques COHEN nous a mis en garde contre le vaccin anti COVID. Que pensez-vous de la politique de vaccination en France et des risques potentiels associés ?**

JMS – La disponibilité prochaine de plusieurs vaccins contre le SARS-CoV-2 est très importante pour tenter de résoudre le problème sanitaire mondial posé par ce virus. Les candidats vaccins sont basés soit sur un ARN messager, soit un virus atténué (adénovirus ou virus de la rougeole modifié), soit le virus inactivé, soit encore une protéine recombinante (protéine S). Les vaccins à ARN messager (une technologie nouvelle), qui semblent les plus avancés, sont ceux des sociétés Pfizer & BioNtech et Moderna qui annoncent une protection très élevée, de l'ordre de 95 %.

La stratégie de vaccination en trois phases progressives présentée par le gouvernement français m'apparaît appropriée, avec une priorité pour la vaccination des personnes âgées en EHPAD et le personnel à risques de ces établissements (dès Janvier 2021).

Les risques liés à la vaccination sont d'après moi très faibles mais néanmoins présents :

– un éventuel déclenchement de réponse(s) physiologique(s) « délétère(s) » suite à une interaction de la protéine vaccinale produite avec un ou plusieurs « sites récepteurs » ;
– ou l'induction d'une réponse immunitaire inadéquate contre le vacciné (protéine(s) du soi) entraînant le déclenchement de possibles maladies auto-immunes.

Ces risques sont difficilement estimables en fréquence et selon moi, le rapport bénéfices/risques d'une vaccination contre le SARS-CoV-2 reste très favorable, surtout chez les plus vulnérables.

– Votre expertise est celle de l'étude des effets de la vitamine D : depuis combien de temps faites-vous de la recherche sur la vitamine D et qu'aviez-vous relevé en début de pandémie ?

JMS – Je me suis particulièrement intéressé à l'étude de la vitamine D dès mars 2020 après une discussion avec le Dr. Emmanuelle Faucon qui avait soulevé l'intérêt de cette molécule pour la COVID-19.

À cette période, je venais juste d'identifier le rôle « clé » d'un système physiologique complexe agissant partout dans le corps et sur de nombreux organes : il s'agit du système rénine-angiotensine (SRA).

J'ai trouvé des analogies remarquables entre l'infection par le coronavirus SARS-CoV-2 et les conséquences du dysfonctionnement de ce système sur le corps humain. Cette étude a révélé que le SRA et la vitamine D sont étroitement liés. Ce système s'emballe en présence du virus et entraîne les effets délétères que l'on connaît. La vitamine D semble agir comme « un frein » du SRA, un peu comme l'on freine une voiture qui s'emballe et fonce droit dans un mur ! Nous avons poursuivi ces études avec nos collaborateurs qui sont les directeurs du Laboratoire de Virologie de Wuhan (Chine), les Prof. Zhijian Cao et Yingliang Wu (1), ainsi que le Dr. Cédric Annweiler (gériatre au CHU d'Angers) et le Prof. Hervé Kovacic.

– Si ce « frein » est levé, la carence en vitamine D donnerait alors des manifestations de santé proches de la maladie COVID-19 ?

JMS – Je répondrais par l'affirmative. Le mécanisme est un peu complexe mais en cas d'insuffisance voire de carence en vitamine D (taux plasmatique en Calcidiol inférieur à 10-20 ng/ml), une accélération du SRA conduirait à des pathologies induites par l'activation du récepteur AT1R (par l'intermédiaire de l'angiotensine-2). Ce récepteur activé provoque notamment une vasoconstriction (hypertension artérielle), une inflammation (système vasculaire, etc.), une fibrose tissulaire (poumons, cœur, etc.), un stress oxydatif, une hypertrophie cardiaque, ainsi qu'une diminution de la concentration en monoxyde d'azote (NO) impliqué dans de nombreux processus physiologiques, dont l'immunité et les phénomènes mnésiques (mémoire). (3)

Cet effet délétère d'AT1R sur le corps humain se traduit par l'apparition de pathologies multiples et variées, analogues à celles décrites pour une infection par le SARS-CoV-2. (1,2)

– La complémentation permet-elle alors de réduire le risque de faire un COVID-19 ?

JMS – Une supplémentation en vitamine D (Cholécalciférol ou vitamine D3) est indispensable : elle doit permettre d'atteindre un taux dans le sang attendu en vitamine D (Calcidiol entre 30 et 60 ng/ ml, voire 80 ng/ml). La vitamine D contrecarre ainsi l'effet délétère d'un SRA suractivé et va donc permettre d'éviter l'évolution vers les formes graves, voire mortelles de la COVID-19 en cas d'infection par le SARS-CoV-2 (4,5).

Nos travaux avec mon collègue du CHU d'Angers, le Dr Cedric Annweiler, déjà évoqués dans un article infodujour, ont montré que 82,5 % des participants d'un groupe traité ont survécu au COVID19, contre seulement 44,4 % dans le groupe non traité. Le risque de mortalité était ainsi réduit de 89 % dans le groupe traité par la supplémentation en vitamine D3. Cette étude a été complétée par un suivi de l'effet du traitement en service gériatrique sur 3 groupes. Dans le groupe régulièrement complémenté par la vitamine D, 93,1 % des patients atteints du COVID-19 ont survécu au 14e jour et 81,2 % dans le groupe de malades rechargés au moment du diagnostic. Le groupe non traité présentait un taux de survie de seulement 68,7 %.

En Espagne, dans une étude menée sur 76 patients en essai contrôlé par le service de pneumologie de l'hôpital universitaire Reina Sofía de Córdoba, après tirage au sort des patients le jour de l'admission, le risque était réduit de 97 % selon les auteurs.

Aucun des patients traités par le calcifediol n'est décédé et tous sont sortis sans complications.

Enfin, Radujkovic estime que dans la population « la proportion de risque attribuable est de 87 % des décès COVID-19, décès qui pourraient être ainsi évités. »

– Quels sont les mécanismes et comment on peut l'expliquer ?

JMS – Les mécanismes d'action de la vitamine D sont multiples et particulièrement complexes (6). En effet, la vitamine D est une pro-hormone séco-stéroïde qui agit sur au moins 200 gènes, d'où son implication dans de nombreux processus physiologiques : la minéralisation et calcification osseuse, l'immunité innée (monocytes circulants, macrophages, cellules dendritiques/cellules présentatrices d'antigènes, mastocytes, cellules *Natural Killer* (NK), etc.) et adaptative/acquise (lymphocytes B et T), la prolifération et la différenciation de certains types cellulaires (incluant des cellules du système immunitaire), le maintien des barrières physiques (effet sur les jonctions inter-cellulaires), ainsi que la régulation du SRA.

La vitamine D permet notamment d'éviter/atténuer l'orage cytokinique très délétère pour le corps humain (libération excessive de cytokines pro-inflammatoires TNF-alpha, interleukine-6, interleukine-1-beta, interféron-gamma, etc.) à l'origine de l'évolution vers les formes graves de la COVID-19. La vitamine D renforce en parallèle la production de cytokines anti-inflammatoires *via* l'immunité adaptative/acquise, afin d'inhiber l'hyper-inflammation systémique aigüe.

Une autre action de la vitamine D sur l'immunité innée est d'induire directement la production de molécules antimicrobiennes actives sur les virus. Des travaux récents montrent que la cathélicidine LL-37 inhiberait la fixation de la protéine S du SARS-CoV-2 sur son récepteur ACE2 *in vitro*.

Ainsi, la vitamine D permet un fonctionnement optimal du système immunitaire et induit la production de molécules antivirales permettant à l'hôte de lutter plus efficacement contre le SARS-CoV-2.

– D'autres molécules permettraient-elles de potentialiser l'effet de la vitamine D ?

JMS – Oui, d'autres molécules devraient permettre de potentialiser l'effet de la vitamine D. Parmi ces molécules, la dexaméthasone agirait comme « un frein » du SRA, comme la vitamine D. Expérimentalement, la dexaméthasone semble augmenter la transcription du récepteur de la vitamine D et potentialiser l'effet du Calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D3) qui est la forme bioactive de la vitamine D.

Le Zinc (Zn^{2+}) parait être d'intérêt dans le cadre d'un effet optimal de la vitamine D, car il est un cofacteur de nombreuses enzymes (métalloprotéases à zinc) impliquées dans les divers processus physiologiques, et se retrouve dans des facteurs de transcription spécifiques contrôlant l'expression de gènes.

Enfin, les métabolites de l'angiotensine sont des molécules candidates pour de futurs essais thérapeutiques COVID-19 tels que l'angiotensine-1-7, angiotensine-1-9, almandine, angiotensine A et angiotensine IV intervenant tous comme « des freins » du SRA par leurs actions respectives sur les récepteurs cellulaires MasR, AT2R, MRGD, ACE2, et AT4R ; ils devraient également potentialiser l'effet de la vitamine D (7).

– Pourquoi n'y a-t-il pas de recommandations pour complémenter ceux qui en ont le plus besoin comme en UK ?

JMS – En fait, il existe des recommandations de supplémentation en vitamine D émises par l'Académie Nationale de Médecine (en 2012, et le 22 mai 2020). Néanmoins, la supplémentation recommandée paraît trop faible pour bénéficier de l'ensemble des effets bénéfiques potentiels de la vitamine D. Une supplémentation optimale et non toxique en vitamine D paraît indispensable (4000 UI par jour), notamment pour les personnes à risques (personnes âgées, diabétiques, obèses, hypertendues, personnes à peaux mates ou foncées produisant moins de vitamine D à cause de la mélanine, etc.).

L'Angleterre et la Norvège démarrent une supplémentation en vitamine D pour ces personnes à risques.

Une forte opération d'information-sensibilisation immédiate à destination des médecins de ville et d'EHPAD serait opportune dans l'attente du vaccin sûr et efficace.

– NDLR – Le Dr Jean-Marc Sabatier déclare ne pas avoir de liens d'intérêt avec les laboratoires fabricant.

Propos recueillis par le
Dr Jean-Michel Wendling,
consultant scientifique d'infodujour.fr

Références :

1. SARS-CoV-2 & COVID-19 : Key-roles of the renin-angiotensin system / Vitamin D impacting drug and vaccine developments. Cao, Z., Wu, Y., Faucon, E., Sabatier, J.M., Infectious Disorders-Drug Targets, 20, 348-349 (2020). Doi : 10.2174/1871526520999200505174704
2. ACE2 – From the renin-angiotensin system to gut microbiota and malnutrition. Perlot, T., Penninger, J.M., Microbes and Infection, 15, 866-873 (2013).
3. Neurological, cognitive and behavioral disorders during COVID-19 : the nitric oxide track. Annweiler, C., Bourgeais, A., Faucon, E., Cao, Z., Wu, Y., Sabatier, J.M., Journal of American Geriatrics Society, 10.1111/jgs.166671 (2020). Doi : 10.1111/jgs.166671
4. Point of view : Should COVID-19 patients be supplemented with vitamin D ? Annweiler, C., Cao, Z., Sabatier, J.M., Maturitas, 140, 24-26 (2020). Doi : https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.06.003
5. Vitamin D and survival in COVID-19 patients. A quasi-experimental study. Annweiler, C., Hanotte, B., de l'Eprevier, C.G., Sabatier, J.M., Lafaie, L., Célarier, T. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 204, 105771 (2020). Doi : 10.1016/j.jsbmb.2020.105771.
6. Vitamin D. Dusso, A.S., Brown, A.J., Slatopolsky, E., Am. J. Physiol. Renal Physiol. 289(1) :F8-28 (2005). Doi : 10.1152/ajprenal.00336.2004.
7. Counter-regulatory 'renin-angiotensin' system-based candidate drugs to treat COVID-19 diseases in SARS-CoV-2-infected patients. Annweiler, C., Cao, Z., Wu, Y., Faucon, E., Mouhat, S., Kovacic, H., Sabatier, J.M., Infectious Disorders-Drug Targets, 20, 407-408 (2020). Doi : 10.2174/1871526520666200518073329

ET SI LE « SRA » EXPLIQUAIT LA COVID-19 ?

21 décembre 2020 -
par La rédaction Infodujour

Histoire d'une découverte fondamentale française, celle du Pr Jean-Marc Sabatier, qui pourrait bouleverser la compréhension et le traitement de cette maladie décidément bien mystérieuse. Entretien.

Jean-Marc Sabatier, Directeur de recherches au CNRS et Docteur en Biologie Cellulaire et Microbiologie, nous révèle cette découverte fondamentale qu'il a faite avec des virologues de Wuhan (Chine) en mars 2020 (publiée en avril) : « des maladies COVID-19-like apparaissent lors du dysfonctionnement d'un système hormonal/physiologique ubiquitaire dans le corps humain, appelé système rénine-angiotensine SRA, et ceci même en l'absence du virus SARS-CoV-2. »

Le « vrai » responsable ?

– **Quel serait, selon vous, le « vrai » responsable des manifestations de la COVID-19 ?**

Jean-Marc Sabatier : Le système rénine-angiotensine (SRA) est le « vrai » responsable de la COVID-19, et le SARS-CoV-2 est l'huile que l'on met sur le feu. En effet, des maladies dites « COVID-19-like » peuvent survenir même en absence de virus, lorsque le SRA s'est emballé et fonctionne trop fort.

Dès mars 2020, j'avais repéré les analogies extraordinaires entre les conséquences d'une infection au SARS-CoV-2 et celles d'un dysfonctionnement de ce système « clef ». Ces analogies ont été rapportées dans une publication scientifique (acceptée en avril) **(1)** que cosignent également le Dr. Emmanuelle Faucon et mes autres collaborateurs, les Prof. Zhijian Cao et Yingliang Wu, directeurs du laboratoire de virologie de Wuhan (Chine). Lors de l'infection par le virus SARS-CoV-2, ce dernier se fixe sur le récepteur ECA2 (enzyme de conversion de l'angiotensine-2) des cellules-cibles qui a normalement pour fonction de dégrader l'angiotensine-2. Cette fixation du SARS-CoV-2 au récepteur ECA2 empêche ainsi une dégradation normale de l'angiotensine-2, ce qui entraîne une augmentation de sa concentration et une suractivation de sa cible cellulaire, le récepteur AT1R.

– De quoi s'agit-il ?

JMS – Le récepteur AT1R suractivé est très délétère pour le corps humain par le biais du très néfaste orage de cytokines libérées (TNF-alpha, interféron-gamma, interleukine-6, interleukine-1-beta, etc.). Ces médiateurs sont à l'origine d'une évolution vers les formes graves (voire mortelles) de la COVID-19.

Le système rénine-angiotensine (SRA) (1,2) est un système hormonal/physiologique « clé » que l'on retrouve partout dans le corps humain et particulièrement dans les poumons, reins, intestins, cœur, cerveau, testicules, vaisseaux sanguins, ainsi que les cellules du système immunitaire « inné » (monocytes circulants, macrophages, cellules dendritiques/cellules présentatrices d'antigènes, mastocytes, cellules *Natural Killer*). Le SRA contrôle l'immunité « innée » (réponse non spécifique « immédiate » aux agents pathogènes) et le microbiote intestinal.

– Quelles seraient les maladies « COVID-19-like » dont le SRA serait responsable sans présence du virus ?

JMS – Le SRA est responsable des maladies **« COVID-19-like »** *via* une suractivation de son récepteur « délétère » AT1R (1). Ce récepteur activé induit principalement une vasoconstriction/ hypertension, une inflammation, un stress oxydatif, une chute du monoxyde d'azote, une hypertrophie et une fibrose d'organes. Cet effet « délétère » se traduit par l'apparition potentielle de symptômes et maladies tels que : hypertension artérielle, athérosclérose, hypertrophie (cœur, vaisseaux sanguins), fibrose (cœur, poumons, reins, foie), insuffisance cardiaque, atteintes rénales et pulmonaires (dont le syndrome de détresse respiratoire aiguë, et l'asthme), anosmie (perte d'odorat), agueusie (perte de goût), désordres neurologiques / troubles de la mémoire, diarrhée, inflammations intestinales et vasculaires, dysfonctionnement du métabolisme lipidique, obésité et action sur le métabolisme du glucose (diabète), thrombose / coagulopathie, lésions cutanées et testiculaires **(1,2,3,4)**. En outre, il apparait que le SRA « dérégulé » pourrait être étroitement lié au déclenchement de troubles neurologiques, cancers, et autres maladies auto-immunes (sclérose-en-plaques, polyarthrite rhumatoïde, etc.), par ses actions sur le système nerveux central, la prolifération et l'adhésion cellulaire, et l'immunité « innée ».

La connaissance approfondie des répercussions physiologiques d'un « emballement » du SRA permet finalement de décrire, comprendre, et anticiper l'ensemble des maladies COVID-19 associées à une infection par le SARS-CoV-2.

– Ce système rénine-angiotensine (SRA), dans son emballement « délétère », pourrait-il être freiné par des médicaments déjà sur le marché ou des médicaments candidats ?

JMS – Oui, les maladies (et symptômes) COVID-19 pourraient être contrecarrées, voire traitées, par des molécules capables de « freiner » une suractivation du SRA. Plusieurs molécules connues sont des « freins » du SRA suractivé : la vitamine D (1, 5, 6), la dexaméthasone, corticoïde largement utilisé dans

les formes avancées de la COVID19, mais également certains produits de dégradation de l'angiotensine (angiotensine-1-7, angiotensine-1-9, almandine, angiotensine A, et angiotensine IV actifs respectivement sur les récepteurs cellulaires MasR, AT2R, MRGD, ECA2, et AT4R) **(7, 8)**.

Parmi ces molécules, la vitamine D est très importante. Elle peut être facilement administrée et présente un faible coût. Elle est indispensable chez les personnes déficientes (cholecalciférol ou vitamine D3). Une telle supplémentation est nécessaire, particulièrement en cette période de pandémie virale **(5)**, et compte tenu de la déficience/carence en vitamine D de la majorité de la population.

La fixation du coronavirus SARS-CoV-2 sur son récepteur cellulaire ECA2 (enzyme de conversion de l'angiotensine-2) gêne la dégradation de l'angiotensine-2 par ECA2 qui, en excès, induit la suractivation du récepteur cellulaire AT1R. La suractivation du SRA a des effets très délétères sur l'organisme, entraînant notamment l'apparition de maladies COVID-19.

En France, selon l'étude nationale Nutrition Santé 2006-2007, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D montre que 79 % des hommes et 81 % des femmes avaient une concentration sérique en calcidiol (forme dosée dans le sang de la vitamine D hydroxylée par le foie) inférieure à 75 nmol/l (seuil optimal). Pour 36 % des hommes et 49 % des femmes elle était inférieure à 50 nmol/l (déficit modéré) et inférieure à 25 nmol/l (déficit sévère) pour 4 % des hommes et 6 % des femmes.

En 2019, le GRIO (Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses) propose chez les patients à risque, après dosage du taux initial, un schéma de 50 000 UI de vitamine D (cholécalciférol) par semaine pendant 4 à 8 semaines en fonction du déficit.

Cette période de « recharge » rapide pourrait ensuite être suivie par un traitement au long cours par 50 000 UI/mois dont on vérifiera l'efficacité au bout de 3 à 6 mois. Ce dosage supplémentaire du calcidiol est nécessaire en raison de la très importante variabilité inter-individuelle de l'élévation du calcidiol après la prise d'une dose donnée de vitamine D3, certains patients n'élevant que très peu leur concentration de calcidiol alors que chez d'autres, l'augmentation est très importante.

L'intoxication à la vitamine D est rare mais peut être provoquée par une supplémentation quotidienne à des doses trop élevées.

Selon l'Académie Nationale de Médecine, l'intoxication à la vitamine D ne serait pas associée à des concentrations de calcidiol inférieures à 250 nmol/l, ce qui laisse une marge extrêmement importante entre seuil optimal (75 nmol/l) et risque de surdosage.

La vitamine D freine donc le SRA suractivé en inhibant la sécrétion de rénine par les reins. Elle permet en outre la régulation de l'expression de 291 gènes (près de 1000 gènes en forte supplémentation), dont des gènes de l'immunité