



HAL
open science

Analyse descriptive du taux de vitamine D sérique chez les patients atteints du COVID-19 pendant la première vague et suivis en ambulatoire

Thomas Chabre

► **To cite this version:**

Thomas Chabre. Analyse descriptive du taux de vitamine D sérique chez les patients atteints du COVID-19 pendant la première vague et suivis en ambulatoire. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03526156

HAL Id: dumas-03526156

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03526156>

Submitted on 18 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue par

Thomas CHABRE

Le 29 juin 2021

ANALYSE DESCRIPTIVE DU TAUX DE VITAMINE D SÉRIQUE
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU COVID-19 PENDANT LA
PREMIERE VAGUE ET SUIVIS EN AMBULATOIRE

Directeur de thèse: Docteur Emmeline LAGRANGE

JURY

Président : Madame le Professeur Laurence BOUILLET

Assesseurs : Madame le Professeur Anne-Laure BOREL

Monsieur le Professeur Eric FONTAINE

Madame le Docteur Emmeline LAGRANGE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DE MÉDECINE MONTPELLIER-NÎMES

THÈSE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue par

Thomas CHABRE

Le 29 juin 2021

ANALYSE DESCRIPTIVE DU TAUX DE VITAMINE D SÉRIQUE
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DU COVID-19 PENDANT LA
PREMIERE VAGUE ET SUIVIS EN AMBULATOIRE

Directeur de thèse: Docteur Emmeline LAGRANGE

JURY

Président : Madame le Professeur Laurence BOUILLET

Assesseurs : Madame le Professeur Anne-Laure BOREL

Monsieur le Professeur Eric FONTAINE

Madame le Docteur Emmeline LAGRANGE

REMERCIEMENTS

A Mesdames et Monsieur les membres du jury, en dépit de la charge de travail qui vous incombe, vous avez accepté de constituer mon jury et de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Laurence BOUILLET

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Chef du service de Médecine Interne du CHU de Grenoble Alpes

Merci de m'avoir fait l'honneur de présider ma thèse.

A Madame le Professeur Anne-Laure BOREL,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Endocrinologie-Diabétologie, Centre Spécialisé de l'Obésité Grenoble Arc Alpin (CSO)

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury.

A Monsieur le Professeur Eric FONTAINE,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Nutrition Artificielle au CHU Grenoble Alpes

Merci de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury.

A Madame le Docteur Emmeline LAGRANGE

Praticien Hospitalier

Neurologue dans le service d'Exploration Fonctionnelle du Système Nerveux (EFSN)

Merci d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, mais surtout pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes nombreux conseils qui auront été une aide précieuse pour la réalisation de ce travail.

A Madame le Docteur Agnès CAPERAN

pour m'avoir donné l'idée ainsi que les moyens de réaliser cette étude au sein du cabinet
MEDECIN 7/7.

Au laboratoires Oriade et particulièrement au **Docteur Stéphane BLACHIER** pour son
aide sur la collecte des données.

A ma famille,

A mes parents, pour nous avoir fait le cadeau de cette enfance heureuse remplie de découvertes et d'aventures. De savoir que nous serions aidés et soutenus à chaque projet que nous entreprenions. De nous avoir fait comprendre l'importance de ces 86400 secondes. Merci pour toutes les valeurs que vous nous avez transmises, mais surtout de nous avoir offert la chance de grandir au sein de cette grande famille.

A Rebecca, Claire, William et Linnéa, mes chers frères et sœurs, pour la fierté
quotidienne que vous m'apportez d'appartenir à cette fratrie.

A Raphaël, Solan, Alba et Basil les quatre premiers des vingt petits enfants.

A Pierre, Robyn, Claire et Matthieu « pièces enrichissantes » qui méritez bien votre nom.

A tous mes oncles et tantes qui au cours de mes jeunes années m'ont donné envie de
devenir médecin.

A Ghassan qui m'a aidé à le devenir.

A Kiout, Rom, Guigui, Lisa, Gauthier, Heidy, Mouton, Doriane, Jerem, Damien, Marie,
Tristan, Julia, Laurent, Laurette, Charlotte, Barbie, Denis, Cédric, Louis, Hugo, Simon,
Adrien, Raphaël, cette seconde famille, connus pour certains depuis plus de vingt ans.

Au plaisir que j'ai à chaque fois de vous retrouver.

A Basil,

10 mois pour marcher, encore quelques uns et on ira grimper !!

A Fadia ,

Pour ta patience et ton amour. Déjà plus d'un an que tu m'as offert le plus beau des cadeaux ! A tous ces rêves que l'on a réalisés ensemble et à tous ceux qu'il nous restent à avoir. Je t'aime ma chérie.

Serment d'Hippocrate

" Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque."

SOMMAIRE

Remerciements	3
SOMMAIRE	7
LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	10
CONTEXTE DE L'ÉTUDE	12
1. PANDEMIE SARS-COV-2	13
1.1 Virus et physiopathologie	13
1.1.1 Généralités	13
1.1.2 SARS-CoV-2 et données de la première vague.....	14
1.2 Symptomatologie et formes cliniques identifiées en vague 1.....	15
1.2.1 Une maladie systémique	15
1.2.2 Fréquence des symptômes présentés	15
1.2.3 Formes cliniques et orientation de la prise en charge médicale	15
1.3 Facteurs de risque et facteurs protecteurs identifiés	17
1.4 Diagnostic	17
1.4.1 RT-PCR	17
1.4.2 Sérologique	20
1.4.3 Tomodensitométrie thoracique	20
2. VITAMINE D	22
2.1 Généralités	22
2.2 Sources de vitamine D	23
2.2.1 Apport exogène	23
2.2.2 Apport endogène	24
2.3 Métabolisme	24
2.3.1 Synthèse	24
2.3.2 Stockage	25
2.3.3 Dégradation	25
2.4 Mécanisme d'action	26
2.4.1 Action génomique	26
2.4.2 Action non génomique	26
2.5 Rôles physiologiques	27

2.5.1 Métabolisme phosphocalcique	27
2.5.2 Immunomodulateur	28
2.5.3 Autres rôles	29
2.6 Rôles suspectés dans la COVID-19	29
2.7 Problème de santé public.....	31
2.7.1 Déficit mondial	31
2.7.2 Facteurs de risque de carence et population à risque	31
2.7.3 Apports recommandés	32
2.8 Risque de surdosage	33
3. MATERIEL ET METHODES	34
3.1 Contexte de l'étude	34
3.2 Population et critères d'inclusion	35
3.3 Recueil du consentement	36
3.4 Données recueillies	37
3.5 Analyse des données	38
4. RESULTATS	39
4.1 Description de la population	39
4.2 Etude du taux de vitamine D	48
4.3 Comparaison des moyennes de vitamine D	52
5. DISCUSSION	55
5.1 Concernant l'échantillonnage	55
5.2 Concernant la méthodologie	56
5.3 Concernant les résultats	57
5.3.1 Prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez les patients positif au SARS-CoV-2	57
5.3.2 Les patients atteints auraient un taux de vitamine D plus bas	57
5.3.3 Une carence favoriserait les formes graves	58
5.3.4 Bénéfices d'une supplémentation chez les patients infectés	59
6. CONCLUSION	60
7. BIBLIOGRAPHIE	61
8. ANNEXES	65
9. RESUMÉ	72

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN = Acide désoxyribonucléique

ARN = Acide ribonucléique

AVC = Accident vasculaire cérébral

COVID-19 = COronaVirus Disease 2019

FDR = Facteurs De Risque

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

HTA = Hypertension artérielle

PTH = Parathormone

RT-PCR = Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SARS-CoV-2 = Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SDRA = Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

SRAA = Système rénine angiotensine aldostérone

VDBP = Vitamine D Binding Proteine

1,25(OH)₂D = 1,25 di hydroxyvitamine D

25(OH)D = 25-hydroxyvitamine D = vitamine D

LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Formes cliniques de la Covid-19

Figure 2 : Schéma décisionnel : signes d'alertes devant faire discuter l'appel au SAMU ou une hospitalisation

Figure 3 : Evolution des PCR et sérologie au cours de la maladie Covid-19

Figure 4 : Nombre de tests réalisés par jour et par semaine glissante

Figure 5 : Distribution des délais entre prélèvement et validation des résultats des tests RT-PCR

Figure 6 : Recommandations ARS 8 avril, mise à jour du 27 novembre 2020

Figure 7 : Rôle de la vitamine D sur le SRAA

Figure 8 : Constitution de l'échantillon étudié.

Figure 9 : Répartition des réponses à une demande de consentement pour participer à cette étude.

Figure 10 : Répartition des genres.

Figure 11 : Distribution de la population étudiée selon l'âge.

Figure 12 : Distribution de la population étudiée par indice de masse corporelle (IMC).

Figure 13 : Fréquence des symptômes présentés par les patients.

Figure 14 : Confirmation diagnostique d'infection par le SARS-CoV-2.

Figure 15 : Formes cliniques.

Figure 16 : Fréquence des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risque.

Figure 17 : Pourcentage de patients présentant une insuffisance en vitamine D.

Figure 18 : Répartition des patients en fonction des différents seuils de vitamine.

Figure 19 : Moyennes des taux de vitamine D des patients de MEDECIN 7/7 et moyenne des patients des laboratoires Oriade de la région grenobloise pour les mois de mars à juillet 2020.

Tableau 1 : Moyennes des taux de vitamine D des patients de MEDECIN 7/7 et des patients des laboratoires Oriade selon les mois.

Tableau 2 : Répartition des patients selon les différents seuils de la vitamine D pour les patients de l'étude et ceux de l'étude nutrition santé 2006-2007.

Tableau 3 : Comparaison des moyennes du taux de vitamine D entre les patients présentant une forme légère et ceux présentant une forme modérée.

Tableau 4 : Comparaison des moyennes du taux de vitamine D entre les patients présentant une forme légère et ceux présentant une forme grave.

Tableau 5 : Comparaison des moyennes entre les patients présentant une forme légère et ceux présentant une forme modérée ou grave.

Annexe 1: Principaux apports exogène de vitamine D d'après (30)

Annexe 2 : Métabolisme de la vitamine D d'après (28)

Annexe 3 : Résumé des rôles de la vitamine D d'après (28)

Annexe 4 : Statut en vitamine D de la population française âgée de 18 à 74 ans d'après (39)

Annexe 5 : Formulaire de consentement envoyé par mail aux 138 patients de l'étude.

Annexe 6 : Données cliniques comparant l'ensemble des patients. Insuffisance en vitamine D définie par un taux inférieur à 75nmol/L. Prévalence de l'insuffisance en fonction des sous groupes.

Annexe 7 : Données cliniques comparant l'ensemble des patients en fonction des différents seuils de vitamine D.

CONTEXTE DE L'ÉTUDE

Au cours de la première vague de la pandémie de la Covid-19 de temporalité allant du 1er mars au 17 juillet 2020 de nombreux cas (453) ont été diagnostiqués au sein de la consultation de soins non programmés du cabinet MEDECIN 7/7 à Grenoble.

Ce cabinet a été reconnu centre Covid en Avril 2020 par l'ARS.

Constatant que les patients atteints de pathologies neuromusculaires, substitués en vitamine D, bien que fragiles de par leur insuffisance respiratoire ne développaient ni d'infections ni de formes sévères, un dosage de Vitamine D a été proposé dès le début de l'épidémie à tous patients Covid-19 et une substitution a été mise en place.

Cette intuition a été ensuite confortée par des publications (1-10) et par la campagne de substitution Anglo saxonne. (11)

L'objectif principal de cette étude est de collecter et de rapporter les taux de vitamine D sérique des patients présentant une forme symptomatique d'infection par le Covid-19 reçus au sein du cabinet lors de la première vague de l'épidémie.

Les objectifs secondaires sont de comparer ces taux à ceux usuels de la population du bassin Grenoblois et de présenter le suivi des patients au cours de leur infection par le Covid-19. Nous comparerons également, les taux de vitamine D en fonction de la gravité de l'atteinte, afin de déterminer si la vitamine D peut être un facteur de risque de développer une forme grave.

Le choix est assumé de l'analyse « historique » des données en fonction des savoirs du début de la pandémie et de montrer le cheminement intellectuel au sein d'un cabinet de soins programmés permettant de faire de la prévention. La cohorte rapportée tardivement vis à vis de la vague 1 sera analysée et comparée aux publications récentes afin de déterminer si la carence en vitamine D pourrait être ou non un facteur de risque indépendant de contracter ou de développer une forme grave de Covid-19.

1. PANDEMIE SARS-CoV-2

1.1 Virus et physiopathologie

1.1.1 Généralités

Les coronavirus (CoV) sont des virus enveloppés. Ils sont entourés d'une capsule protéique en forme de couronne qui leur vaut leur nom. Leur génome est un ARN simple brin. Les coronavirus se distinguent par la longueur exceptionnelle de leurs génomes (plus de 29 800 nucléotides), les plus longs génomes de tous les virus à ARN. Les changements génétiques s'en trouvent facilités. En effet, les phénomènes de recombinaison, d'insertion ou de perte de séquences génétiques sont des événements fréquents chez les coronavirus. Ces recombinaisons génétiques peuvent jouer un rôle crucial dans la transmission du coronavirus entre deux espèces animales. Un phénomène que l'on appelle le « passage de la barrière d'espèce ».

Conséquence de leur tendance à la recombinaison et à leur taux intrinsèquement élevé de mutations, les coronavirus ont donc la capacité de rapidement s'adapter à un nouvel hôte et d'occuper de nouvelles niches écologiques.

Les coronavirus infectent des animaux domestiques et sauvages ainsi que les êtres humains. Selon les cas, ils provoquent des maladies respiratoires, digestives, hépatiques, neurologiques, de différentes sévérités.

On distingue quatre genres de coronavirus : Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus et Deltacoronavirus. Au sein des Betacoronavirus, on décrit quatre lignées. Alors que les Alphacoronavirus et les Betacoronavirus infectent principalement les mammifères, les Gammacoronavirus et les Deltacoronavirus infectent surtout les oiseaux. Les chauves-souris représentent le principal réservoir naturel des Alphacoronavirus et Betacoronavirus.

Outre le SARS-CoV-2, nouveau coronavirus responsable de l'actuelle épidémie de pneumonie, quatre autres coronavirus humains les alpha-CoV HCoV-229E, HCoVNL63 et les bêta-CoV HCoV-OC43 et HKU1 sont à l'origine d'infections respiratoires d'intensité modérée chez des individus immunocompétents. Très répandus, ces quatre coronavirus sont le plus souvent associés à des rhumes et des syndromes grippaux bénins. Ceci

explique qu'avant la pandémie du SARS Cov-2, les coronavirus humains étaient considérés comme d'intérêt mineur en santé publique.

Trois virus sont responsables d'infections potentiellement graves : SARS-CoV (2002-2004, 774 morts, 10% des patients), MERS-CoV (2012 à nos jours, 449 morts, 35% de mortalité) et actuellement le SARS-CoV-2 (2019 à nos jours, responsable de plus de 2 millions de morts, 0,8% de mortalité).

Sur la base des séquences génétiques, tous les coronavirus humains ont une origine animale. Ainsi, on considère que le SARS-CoV, le MERS-CoV, le HCoV-229E, et le HCoVNL63 ont pour origine les chauves-souris, tandis que le HCoV-OC43 et HKU1 proviennent de rongeurs.

1.1 .2 Le SARS-COV-2 et données de la vague 1

Fin décembre 2019, à la suite d'une épidémie de pneumopathies d'étiologie inconnue, un nouveau coronavirus, dénommé *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) était détecté dans la province de Wuhan en Chine (12). Le 11 mars 2020, l'épidémie de *coronavirus disease of 2019* (COVID-19) est déclarée pandémie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).

Les études de séquençages menées suggèrent que différentes mutations ont permis à ce nouveau coronavirus de passer de la chauve-souris à un hôte animal intermédiaire (probablement le pangolin) puis à l'homme. (12)

La transmission interhumaine du SARS-CoV-2 se fait essentiellement par les gouttelettes respiratoires chargées de particules virales, par transmission directe avec une muqueuse ou de façon indirecte par l'intermédiaire d'un objet infecté. (13)

Le virus passe par les voies aériennes supérieures puis pénètre dans les cellules cibles grâce à une protéine de liaison : l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2). Une fois dans la cellule hôte la machinerie cellulaire traduit le gène de la réplicase qui aboutira à la production de nombreuses protéines virales capables de reproduire l'ARN et les différents éléments du futur virion.

La période d'incubation moyenne correspondant à l'invasion virale est d'environ 5 jours avant que les patients ne développent les premiers signes.

1.2 Symptomatologie et formes cliniques identifiées en vague 1

1.2.1 Une maladie systémique

La diversité des symptômes retrouvés lors d'une infection par le SARS-CoV-2 s'explique par la multitude d'organes qu'il peut infecter : le système nerveux central (trouble de la conscience, perte de connaissance, AVC), les poumons (dyspnée, SDRA, embolie pulmonaire), le foie (cytolyse hépatique), les reins (insuffisance rénale aiguë), le système digestif (diarrhées, nausées, vomissements), le système nerveux périphérique (syndrome de Guillain-Barré), les yeux (conjonctivite), le système olfactif (rhinorrhée, anosmie), le cœur (myocardite, péricardite), les vaisseaux (atteinte des cellules endothéliales, thromboses veineuses ou artérielles), la peau (acrosyndromes). Ces diverses manifestations cliniques montrent que le Covid-19 est une maladie systémique, c'est à dire caractérisée par une atteinte multiple touchant de nombreux organes et tissus. (14)

1.2.2 Fréquence des symptômes présentés

Les principaux symptômes identifiés s'apparentent à ceux de la grippe. Ainsi on retrouve par ordre de fréquence : fièvre (80%), toux (63%), asthénie (46%), expectorations (41%), dyspnée (35%) (15), anosmie (22%-68) (suspecté à partir du 20 mars) et agueusie (5%) (16). Les formes neurologiques ainsi que les formes cutanées ne seront identifiées qu'en fin de vague 1. Elles auront été individualisées au sein de la cohorte devant leur fréquence et leur caractère inhabituel dans la pratique du cabinet hors phase épidémique.

La notion de COVID long n'était pas connue lors de la première vague.

1.2.3 Formes cliniques et orientation de la prise en charge médicale

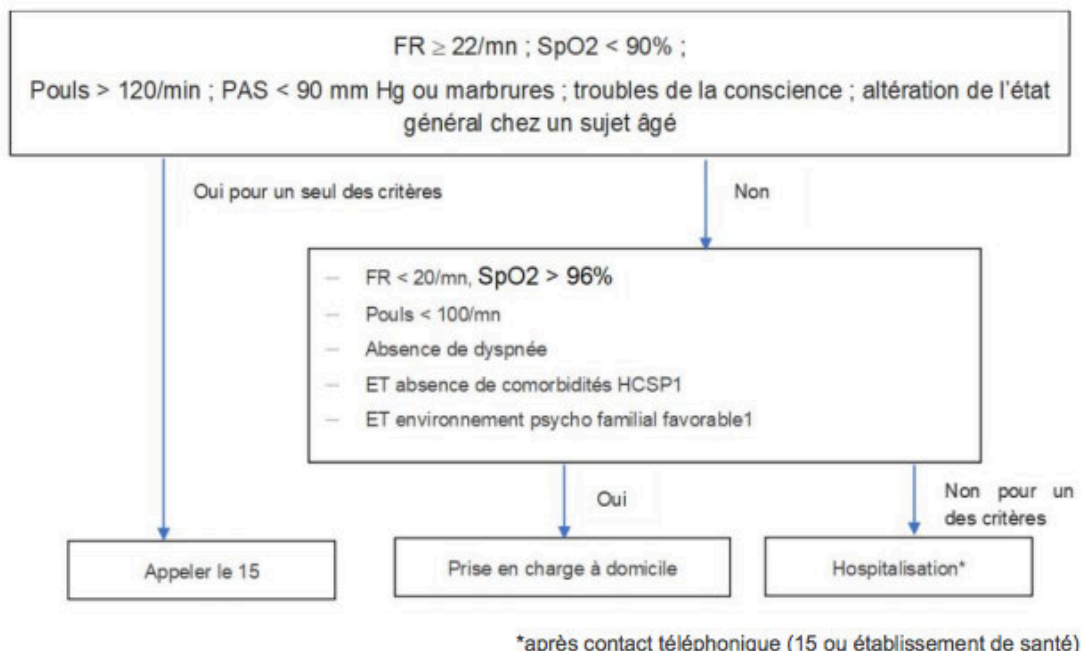
Les symptômes peuvent être groupés en formes cliniques et par stade de gravité pour aider à la prise de décision sur les potentielles hospitalisations ; ainsi on estime qu'environ 81% des patients infectés vont présenter une forme mineure, 14% une forme sévère et 5% une forme critique. Le taux de mortalité est estimé à 0,8 %. (17)

Les formes sévères sont caractérisées par l'apparition d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) qui nécessite une prise en charge hospitalière urgente en réanimation. (18)

Figure 1 : Formes cliniques de COVID-19 selon (6)

Maladie légère à modérée	80,9% (n=36160)	Peut inclure des cas de pneumonie légère
Maladie sévère	13,8% (n=6168)	Insuffisance respiratoire et/ou fréquence respiratoire ≥ 30 / minute et/ou saturation en oxygène dans le sang $\leq 93\%$ et/ou rapport pression en oxygène sur concentration en oxygène inférieur à 300 mm de mercure (comparaison entre le niveau d'oxygène présent dans le sang et la concentration d'oxygène dans l'air inspiré qui permet de déterminer la gravité du trouble de transfert de l'oxygène depuis les poumons vers le sang) et/ou infiltrats dans plus de la moitié du champ pulmonaire
Cas critiques	4,7% (n=2087)	Arrêt respiratoire, choc septique et/ou insuffisance multiple d'organes

Figure 2: Schéma décisionnel : signes d'alertes devant faire discuter l'appel au SAMU ou une hospitalisation selon (19)



En vague 1 démarre à Grenoble l'initiative Covidom permettant de suivre et d'informer à domicile des patients porteurs et suspects COVID.

1.3 Facteurs de risque et facteurs protecteurs identifiés

Il existe plusieurs facteurs de risque (FDR) de développer une forme grave de COVID-19. L'âge est le principal FDR ; en effet, les statistiques récentes montrent que 93% des décès sont survenus chez des personnes de plus de 65 ans. (20)

Les autres FDR prédisposant à la gravité de la COVID-19 les plus fréquemment rapportés sont : le sexe masculin, les comorbidités cardiovasculaires (maladie coronaire, insuffisance cardiaque, hypertension artérielle), métaboliques (diabète de type 2, obésité), pulmonaires (broncho-pneumopathie chronique obstructive, tabagisme) et l'insuffisance rénale chronique. Ainsi, indépendamment de l'âge, 84% des personnes décédées de la COVID-19 présentaient une ou plusieurs comorbidités. (21)

1.4 Diagnostic : retour historique dans le contexte des possibles.

1.4.1 RT-PCR

La méthode de référence pour le diagnostic du COVID-19 est la détection moléculaire de l'ARN virale dans les sécrétions naso-pharyngées via la méthode quantitative de *Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction* (RT-PCR). Les cibles les plus couramment utilisées pour l'identification du virus incluent la nucléocapside, l'enveloppe, la protéine spike, l'ARN polymérase ou la phase ouverte du cadre de lecture 1ab. La spécificité avoisine les 100% et la sensibilité oscille entre 60 et 80% si le test est réalisé dans de bonnes conditions (patient symptomatique, dans les 6 premiers jours suivant les symptômes), elle diminue avec le temps : 40 à 50% entre le 15ème et 40ème jours post-infection (baisse de la charge virale) mais aussi en fonction de la localisation du virus et de la qualité du prélèvement. Les résultats sont actuellement disponibles dans les 24 heures. (22)

Figure 3 : Evolution des RT-PCR et sérologie au cours de la maladie COVID-19 (23)

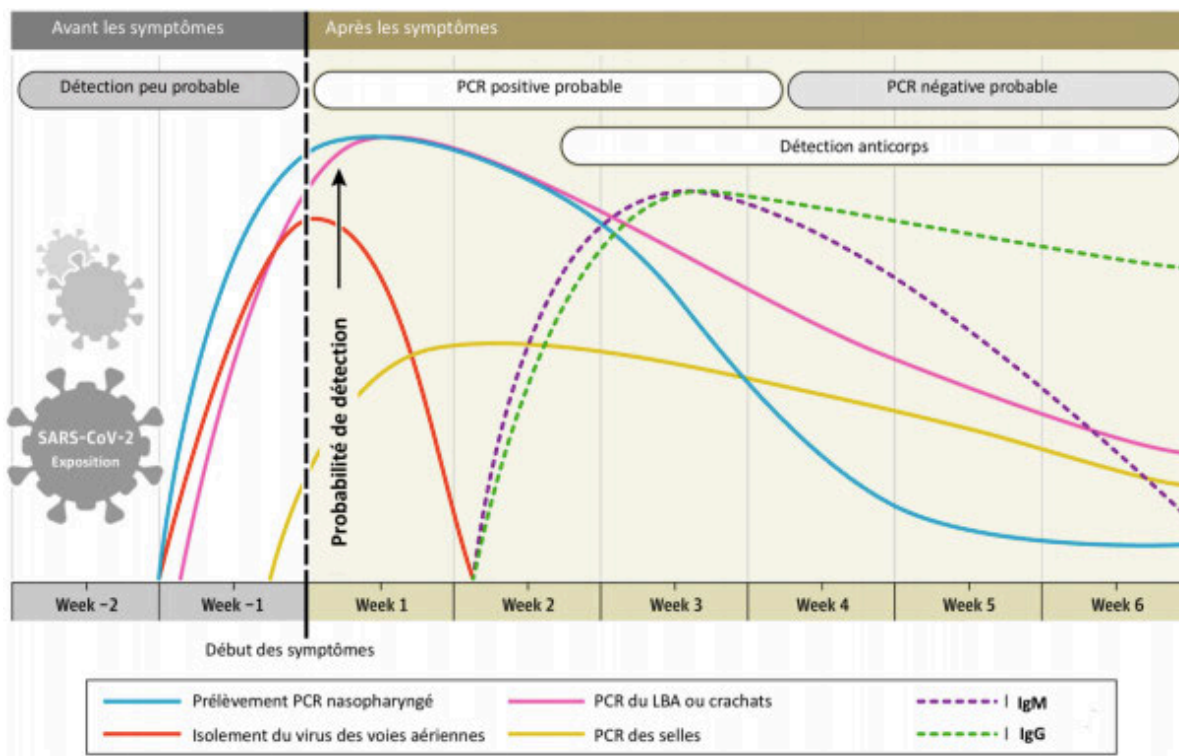


Figure 3 : 3 semaines après le début des symptômes, moins de 50 % des patients infectés sont positifs au test par RT-PCR.

Figure 4 : Nombre de tests réalisés par jour et par semaine glissante selon enquête de la DREES. (24)

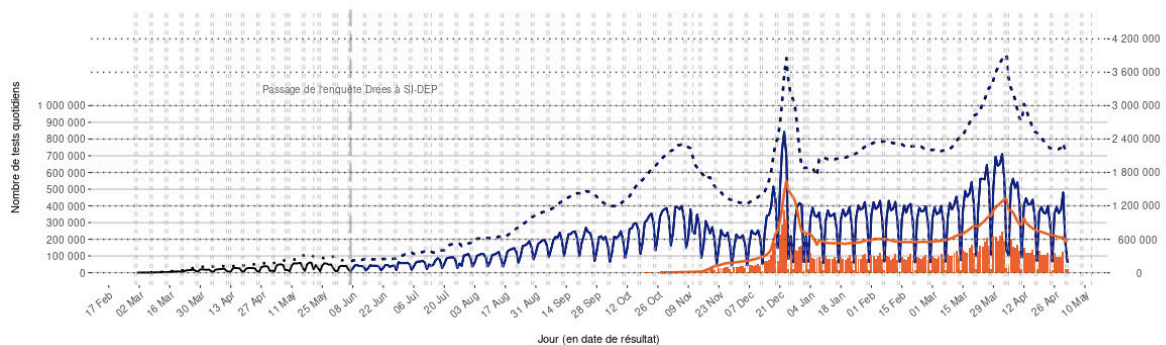


Figure 4 : pendant la période de l'étude moins de 100000 tests étaient réalisés quotidiennement.

Figure 5 : Distribution des délais entre prélèvement et validation des résultats des tests RT-PCR selon enquête de la DREES (24)

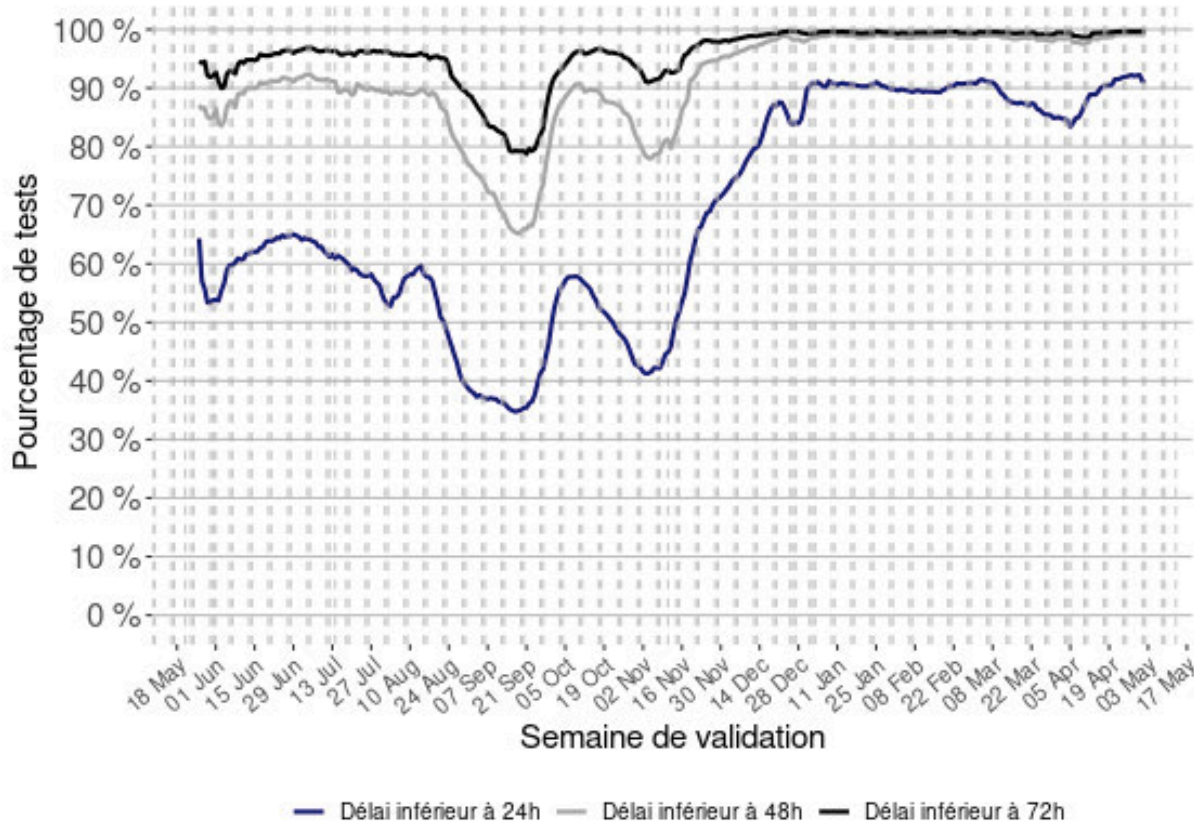


Figure 5 : pendant la période de l'étude, 40% des tests réalisés avaient un délai de réponse supérieur à 24 heures.

Plusieurs étapes ont été nécessaires avant d'arriver à un dépistage de masse.

Février- Mars 2020 : tests RT-PCR réservés au milieu hospitalier pour les cas graves nécessitant une hospitalisation.

Fin mars : tests RT-PCR réservés aux patients symptomatiques ayant des FDR de gravité de développer une forme grave et ayant une ordonnance.

Avril- Mai 2020 : tests RT-PCR chez les patients symptomatiques ayant une ordonnance ou étant identifiés comme cas suspects.

Juin-Juillet 2020 : tests RT-PCR chez patient ayant une ordonnance.

25 juillet 2020 : tests disponibles pour tous et remboursés à 100% sans justification de symptômes ou ordonnance nécessaire.

1.3.2 Sérologique

En réponse à l'infection, le système immunitaire du patient va produire des anticorps spécifiques contre les protéines du virus. Le délai d'apparition des anticorps dans le cas d'une infection par la COVID-19 varie entre 10 et 20 jours. (25)

Ces anticorps peuvent être détectés au moyen d'une technique immuno-enzymatique. Les protéines recombinantes du virus sont fixées sur un support et capturent les anticorps spécifiques présents dans le sérum du patient. Leur présence est ensuite révélée par une réaction enzymatique qui libère un composé coloré qui peut être mesuré de façon quantitative par spectrophotomètre. Cette méthode est appelée ELISA pour *Enzyme-linked-immunosorbent assay*.

Pendant cette première phase, devant la difficulté d'accessibilité aux tests RT-PCR, nous proposons aux patients symptomatiques un prélèvement sanguin pour sérothèque en vue d'une sérologie future.

1.3.3 Tomodensitométrie thoracique

Cette méthode permet la mise en évidence d'opacité pulmonaire en verre dépoli, signe du halo inversé (spécifique mais peu sensible) et la mise en évidence de pneumopathie virale avec une forte sensibilité (>90%).(26)

Les anomalies scanographiques les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des plages de verre dépoli (environ 80 % des cas), multifocales, bilatérales, asymétriques. L'atteinte prédomine classiquement dans les régions périphériques, postérieures et basales. La gravité est principalement définie par l'étendue des lésions parenchymateuses. La Société d'imagerie thoracique (SIT) recommande ainsi de grader l'atteinte parenchymateuse selon une classification visuelle en 5 stades, basée sur le pourcentage de poumon lésé : atteinte absente ou minime (< 10 %), modérée (10–25 %), étendue (25–50 %), sévère (50–75 %) ou critique (> 75 %). (26)

Cette technique ne permet pas de savoir avec précision quel est le virus responsable de la pneumopathie virale. Elle peut être utile en cas de RT-PCR négative chez un patient symptomatique suspect, devant les délais de la RT-PCR.

Cette technique a été très utile pendant la première vague permettant de faire face à l'arrivée massive de patients dans les services d'urgences : un scanner thoracique initial réalisé devant des symptômes à type de dyspnée, polypnée ou désaturation relevant d'une prise en charge hospitalière afin d'orienter les patients en filière COVID ou non COVID.

Figure 6 : Recommandations ARS 8 avril, mise à jour du 27 novembre 2020 selon (27)

Phase initiale

- **Réponse rapide n°1 :** Une PCR+ ou une sérologie positive sans symptôme respiratoire n'est pas une indication de scanner thoracique.
- **Réponse rapide n°2 :** Réaliser un scanner thoracique, en cas de mauvaise tolérance respiratoire (dyspnée, désaturation ou hypoxémie) relevant d'une prise en charge hospitalière, chez un patient rt-PCR+ ou suspect pour évaluer l'étendue de l'atteinte pulmonaire et avoir un examen de référence.¹
- **Réponse rapide n°3 :** Lors du bilan initial, il n'y a pas de justification à injecter systématiquement le scanner thoracique. Réaliser un scanner thoracique avec injection si les D-dimères sont très élevées ou en cas de discordance entre l'étendue lésionnelle et le retentissement clinique.

Phase de suivi :

- **Réponse rapide n°4 :** Réaliser un scanner thoracique avec injection en cas d'aggravation respiratoire secondaire, afin de rechercher une embolie pulmonaire.¹
- **Réponse rapide n°5 :** Réaliser un scanner thoracique sans injection à 3 semaines -1 mois peut être indiqué pour une réévaluation en cas d'atteinte parenchymateuse initialement sévère.
- **Réponse rapide n°6 :** Réaliser un scanner thoracique sans injection à distance (3-6 mois) pour évaluer les éventuelles lésions résiduelles, en cas d'atteinte initialement sévère ou si des symptômes respiratoires persistent.

En médecine de ville, la réalisation de scanner à visée diagnostique était très limitée devant la limitation des indications et la difficulté d'accessibilité de scanner dans des délais raisonnables.

2. VITAMINE D

2.1 Généralités

2.1.1 Découverte

La vitamine D est une hormone liposoluble découverte par Adolf Windaus en 1932. Son rôle a longtemps été limité au maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Récemment, elle fait de nouveau l'objet de nombreuses études devant la découverte de son rôle physiologique dans la neuroprotection, l'immunité, la différenciation et la prolifération cellulaire. (28). Aujourd'hui encore, une meilleure connaissance des différents acteurs impliqués dans son métabolisme et sa régulation demeure un enjeu majeur pour mieux connaître le rôle de cette vitamine.

2.1.2 Dosage de la vitamine D

Le paramètre biologique, qui définit le statut vitaminique D est la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D.

Il n'existe pas de consensus international pour définir une carence en vitamine D.

Pour fixer ces seuils, plusieurs approches ont été imaginées :

- lorsque l'on s'intéresse à un grand échantillon, 95% des sujets présentent des taux entre 25 et 137,5nmol/L (10 - 55ng/L) (29)
- une hypovitaminose D entraîne une hyperparathyroïdie secondaire avec augmentation de la parathormone (PTH) ; le seuil à partir duquel la PTH commence à augmenter correspond à 80nmol/L
- l'absorption intestinale de calcium. : il a été mesuré que l'absorption intestinale de calcium ne varie plus à partir d'un taux de 80 nmol/L.

L'institut de médecine a défini le taux de 30 nmol/L comme seuil au-dessous duquel les symptômes cliniques d'une carence en vitamine D peuvent survenir (rachitisme, ostéomalacie).

La société d'endocrinologie définit la carence en vitamine D en prenant le seuil de 75nmol/L. Cette décision s'appuie sur plusieurs publications qui suggèrent qu'un taux de vitamine D sérique supérieur à 75 nmol/l pourrait réduire l'apparition de certains cancers, de diabète de type 2, de maladies infectieuses, de maladies cardio-vasculaires et auto-immunes. (29)

Dans cette étude, nous admettrons qu'un taux <75 nmol/L représente une insuffisance, un taux <50 nmol/L une carence et un taux <30 nmol/L une carence sévère.

2.2 Sources de vitamine D

La vitamine D est considérée comme une vitamine bien qu'il existe une voie de synthèse par le corps humain.

2.2.1 Apport exogène

Elle est apportée par l'alimentation, on la retrouve sous deux formes :

- la vitamine D3 ou cholécalciférol, présente dans certains aliments d'origine animale, principalement les poissons gras, les laitages et les œufs.
- la vitamine D2 ou ergocalciférol, est produite par certains végétaux, champignons et levures.

Après ingestion, ces deux formes sont incorporées dans les micelles et absorbées dans la partie proximale de l'intestin grêle.

Les vitamines D2 et D3 ont un métabolisme semblable et dépendent des mêmes complexes enzymatiques chez l'Homme.

Annexe 1 : Principaux apports exogène de vitamine D d'après (30)

2.2.2 Apport endogène

La vitamine D3 peut être synthétisée dans la peau par l'action des rayons ultra violets de type B (UV-B) sur un dérivé du cholestérol : le 7-desydrocholestol. Elle représente la principale source d'apport.

On considère qu'une exposition solaire des jambes et des bras durant 5 à 30 minutes, deux fois par semaine entre dix et quinze heures est suffisant (31). Cette source de vitamine D fait l'objet de nombreuses variations en fonction notamment de la couleur de la peau, de la saison, de l'horaire d'exposition, de la latitude ou encore de l'âge.

2.3 Métabolisme de la vitamine D

2.3.1 Synthèse

La vitamine D d'origine endogène (synthétisée) ou exogène (alimentaire) sous la forme de vitamine D2 ou D3 est un métabolite inactif. Elle va devoir subir deux hydroxylations successives pour être activée ; la première dans le foie pour obtenir la 25-hydroxy vitamine D2 ou D3 puis une seconde hydroxylation dans le rein pour obtenir la 1,25 dihydroxyvitamine D2 ou D3 (calcitriol) qui correspond au métabolite actif.

La vitamine D d'origine endogène, après absorption entérocytaire, est transportée par des chylomicrons. La vitamine D3 néo synthétisée est transportée par la *Vitamine D Binding Protéine* (VDBP). C'est une α 2-globuline synthétisée par le foie qui lie à la fois la vitamine D mais également ses métabolites et représente le transporteur plasmatique principal.

Après transport dans la circulation sanguine, la vitamine D est captée au niveau hépatique et hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) dont la demi-vie est relativement longue (3 à 4 semaines). Cette hydroxylation en position 25 est assurée par plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450. Cette étape semble être très peu régulée. (32)

Après cette première hydroxylation, la 25(OH)D circule dans le sang, liée à la VDBP. Ce complexe VDBP-25(OH)D est endocyté au niveau des cellules du tubule proximal rénal, par une protéine de surface appelée mégaline. Une fois dans la cellule, la VDBP est dégradée. La 25(OH)D est ensuite transloquée à la mitochondrie pour subir une hydroxylation en position 1, aboutissant ainsi à la synthèse du 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol. Cette hydroxylation en position 1 est assurée par le cytochrome P450 27B1. L'activité du CYP27B1 est très étroitement régulée par différents paramètres du métabolisme phosphocalcique. Elle est principalement stimulée par la PTH et une calcémie basse, tandis qu'elle est inhibée par le Fibroblast growth factor 23 (FGF23) et la concentration circulante de 1,25(OH)₂D, par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. La demi-vie de la 1,25(OH)₂D est très courte (environ 4 h) et sa concentration mille fois inférieure à celle de 25(OH)D.

Annexe 2 : Schéma du métabolisme de la vitamine D selon (28)

2.3.2 Stockage

Quelle que soit son origine, la vitamine D est stockée principalement dans les adipocytes et les cellules musculaires sous forme de vitamine D et de 25(OH)D. Le plasma constitue également un réservoir important de 25(OH)D.

Une étude a calculé que l'organisme dans sa globalité contenait 15 000UI de vitamine D, ce qui, pour des besoins journaliers estimés à 600UI ne permettrait pas d'assurer un apport suffisant pendant la période hivernale. (32)

2.3.3 Dégradation

Le métabolisme de la vitamine D est autorégulé via une voie d'inactivation. Le calcitriol induit l'expression de la 24-hydroxylase (CYP24A1) qui est localisé de façon ubiquitaire dans les cellules cibles de la vitamine D. Cette CYP24A1 hydroxyle la 25(OH)D et la 1,25(OH)₂D en métabolites inactifs, (24,25 (OH)₂ vitamine D et 1,24,25(OH)₃ vitamine D) transformés ensuite en acide calcitroïque inactifs

2.4 Mécanismes d'action

Le métabolite actif de la vitamine D : 1,25(OH)₂D a plusieurs mécanismes d'action.

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. Mais il peut également avoir des effets autocrine (qui agit sur la cellule qui l'a créé), paracrine (agit sur le voisinage de la cellule qui l'a créé) et intracrine (agit 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)₂D qui y agit localement.

2.4.1 Action génomique

Une fois dans la cellule cible, le 1,25(OH)₂D se fixe à un récepteur nucléaire spécifique : *vitamin D receptor* (VDR). Ce VDR est exprimé par la plupart des types cellulaires, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol. Le complexe VDR-1,25(OH)₂D une fois formé est transloqué au noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque, le *retinoid X receptor* (RXR). L'hétérodimère RXR-VDR en présence de ligand se lie à l'ADN en des sites appelés *vitamin D response element* (VDRE), dans les régions promotrices des gènes dont l'expression est ainsi activée ou réprimée.

La distribution ubiquitaire du VDR permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25(OH)₂D. Ceci se traduit par des effets de la vitamine D sur la régulation de gènes impliqués dans des voies métaboliques aussi variées que le métabolisme du calcium, la prolifération et la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose ou encore l'angiogenèse.

2.4.2 Actions non génomiques

La vitamine D et ses métabolites sont également responsables d'effets non-génomiques. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la Protein disulfide isomerase family A member 3 (Pdia3). Le récepteur Pdia3, après fixation et activation par le calcitriol, active de nombreuses voies de transduction du signal parmi lesquelles, les phospholipases C et A2, les MAP kinases, la protéine kinase C ainsi que les canaux

calciques qui vont être à l'origine des réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes).

2.5 Rôles physiologique de la vitamine D

Les différents rôles de la vitamine D sont résumés en annexe 3.

2.5.1 Métabolisme phosphocalcique

La vitamine D sous forme active est une hormone hypercalcémiant agissant principalement sur trois sites.

1. Tout d'abord, au niveau intestinal où elle favorise une absorption accrue du calcium alimentaire (et secondairement celle du phosphate) et la synthèse du transporteur de calcium (mode d'action majeur pour son absorption intestinale). Elle augmente aussi la synthèse de la calbindine, protéine qui favorise le transport du calcium contre gradient entre les cellules intestinales et le plasma.
2. Elle agit également au niveau osseux. En réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.
3. Et enfin, au niveau rénal où elle augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique.

Ainsi une carence sévère en vitamine D peut exposer à des pathologies comme le rachitisme (maladie de la croissance et de l'ossification chez le jeune enfant et le nourrisson entraînant des déformations osseuses) ou l'ostéomalacie (ostéopathie généralisée caractérisée par un défaut de minéralisation primaire de la matrice osseuse).

2.5.2 Immunomodulateur

La vitamine D exerce un rôle immunomodulateur sur le système immunitaire en agissant sur des cellules Natural Killers (NK), macrophages ou des monocytes pour ce qui est de l'immunité innée et des lymphocytes B et T, des lymphocytes auxiliaires ou encore des lymphocytes T helpers pour l'immunité adaptative.

D'une façon générale, la vitamine D active le système immunitaire. Elle favorise l'expression et la sécrétion des peptides antimicrobiens comme la cathélicidine ainsi que les défencines par les monocytes et les macrophages jouant un rôle clé dans l'initiation de la réponse non spécifique à des organismes pathogènes ou à des lésions tissulaires.

Les cellules du système immunitaire adaptatif produisent des cytokines. Lorsque celles ci deviennent trop abondantes, elles peuvent entraîner des lésions inflammatoires par le phénomène désigné sous le nom d'orage cytokinique (33). La stimulation de la synthèse de cytokines anti-inflammatoires (notamment interleukine-10) et l'inhibition de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et l'interféron γ (IFN- γ), font de la vitamine D un facteur inhibiteur du processus d'hyper-inflammation aigüe systémique.

Plusieurs études ont ainsi retrouvé une relation inverse entre le taux de vitamine D et l'incidence d'infections respiratoires aigües ainsi que la sévérité de ces infections.

Ces bénéfices sont connus depuis les années 1980 chez des patients atteints de tuberculose. (34)

L'une des études les plus convaincantes à cet égard, est un essai randomisé contrôlé par placebo chez des écoliers japonais, qui a conclu que la supplémentation en vitamine D diminuait l'incidence de la grippe saisonnière A. (35)

Plus récemment, une méta-analyse menée en 2019 par une équipe australienne 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 et le risque d'infections respiratoires aiguës ainsi que la sévérité de ces infections. (36)

Dans une autre méta-analyse d'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. La diminution du risque d'infection a été observée chez les sujets recevant une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire en vitamine D, mais pas chez ceux qui recevaient une dose mensuelle ou trimestrielle. Selon cette étude cette supplémentation en vitamine D serait plus efficace dans la prévention des infections respiratoires aiguës lorsque la concentration plasmatique de 25-(OH)D est inférieure à 25 nmol/L que lorsqu'elle est supérieure ou égale à cette valeur. (37)

2.5.3 Autres rôles

La multiplication des études sur le rôle de la vitamine D ces dernières années a permis de nouvelles découvertes : on lui attribue un rôle potentiel de protection du système cardiovasculaire, de prévention de l'incidence de certains cancers (par la diminution de la multiplication, l'inhibition de transformation ou l'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses) ou encore protecteur dans des pathologies auto-immunes comme la sclérose en plaque ou le diabète de type 1.

2.6 Rôle suspecté dans la COVID-19

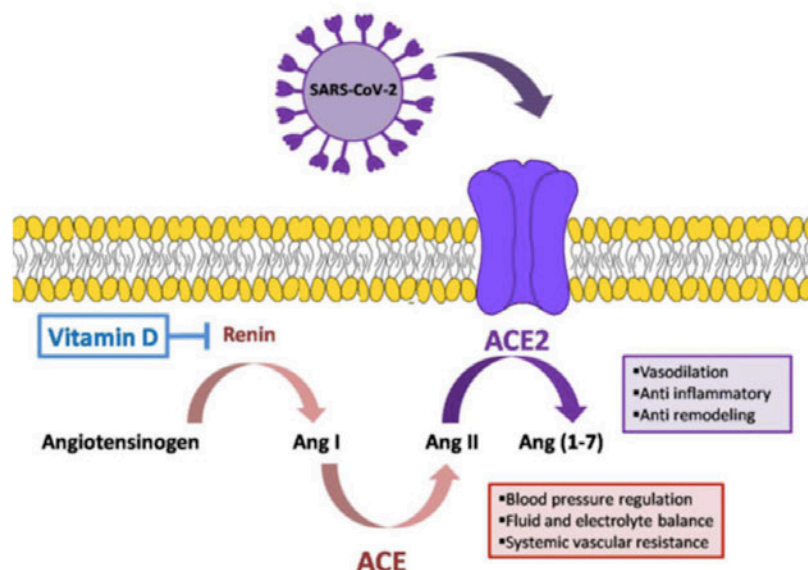
Le SARS-CoV-2 entre dans les cellules par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire appelé ACE2. Il agit comme récepteur membranaire de la protéine S et permet ainsi l'entrée du virus dans la cellule via la sérine prothéase TMPRSS2 (*Transmembrane prothéase serine 2*). Ce récepteur, qui est exprimé par une grande variété de type cellulaire conduit à la production d'angiotensine 1-7, qui exerce une fonction opposée à l'angiotensine II. L'interaction du virus avec l'ACE2 entraîne un déséquilibre du rapport angiotensine II/ angiotensine 1-7 responsable de vasoconstriction artérielle, d'inflammation aiguë et d'apoptose. Chez certains patients, la COVID-19 utilise des mécanismes d'évasions immunitaires qui peuvent entraîner une libération massive de cytokines pro-inflammatoires, un risque accru de pneumopathie,

de septicémie ou encore d'un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) le plus souvent responsable du décès. (8) Si la COVID-19 n'entraîne généralement que des symptômes bénins, elle peut aussi progresser vers une réaction inflammatoire incontrôlée, appelée « orage cytokinique », en partie secondaire à la régulation négative par le SARS-CoV-2 de l'enzyme de conversion de type 2 de l'angiotensine (ACE2 : enzyme de contre-régulation dégradant l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7 ayant des propriétés antioxydantes, antifibrosantes et anti-inflammatoires). La conséquence est un état pro-inflammatoire associé à de graves lésions tissulaires, contribuant aux formes graves de la COVID-19 et notamment à la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), souvent fatal.

La vitamine D en inhibant la sécrétion de rénine et en surexprimant l'ACE2 pourrait contrebalancer la pathogénicité induite par le SARS-CoV-2.

De plus, sa fonction immunomodulatrice pourrait limiter la survenue d'un orage cytokinique qui caractérise les formes sévères et souvent létales de la COVID 19.

Figure 7: Rôle de la vitamine D sur le SRAA d'après (38)



2.7 Problème de santé publique

2.7.1 Déficit mondial

La prévalence du déficit en vitamine D varie selon les seuils retenus pour définir la carence ou l'insuffisance. Toutefois, quel que soit le seuil retenu, l'insuffisance en vitamine D serait largement répandue à travers le monde. (29)

L'étude nationale Nutrition Santé conclue que pour un seuil de 50 nmol/L, 42% de la population française serait carencée. Ce taux monte à 80% si l'on prend une valeur seuil de 75 nmol/L. (Annexe 5 : tableau récapitulatif des résultats de l'étude nationale Nutrition Santé 2006-2007 selon (39)).

2.7.2 Facteurs de risque de carence et population à risque

La carence en vitamine D est définie par une concentration circulante de 25-hydroxyvitamine D, ou 25 (OH)D inférieure à 12 ng/mL (ou 30nmol)

On sait depuis longtemps que la synthèse endogène de vitamine D est influencée par la saison, l'horaire d'exposition et la latitude. Au-delà du 35^e degré de latitude nord, comme en France métropolitaine, la capacité de synthèse est considérée comme nulle ou quasi-nulle entre novembre et février. (31)

La production de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge : une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D qu'un sujet âgé de 20 ans.

La mélanine (pigment de la peau) constitue un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de vitamine D. Il existe une prévalence plus importante d'insuffisance en vitamine D chez les sujets ayant la peau noire.

La sédentarité, une moindre exposition au soleil, l'utilisation de crème solaire protectrice, la pollution atmosphérique sont des facteurs qui expliquent pourquoi

paradoxalement la carence en vitamine D peut être plus fréquente dans des pays où l'ensoleillement est plus important.

La vitamine D étant stockée dans les graisses les personnes présentant une obésité vont avoir une dilution volumétrique de la vitamine D.

2.7.3 Apports recommandés

Une unité internationale = 0,025 microgrammes de vitamine D.

Recommandation pour la population générale

Les recommandations de suppléments varient selon le pays, l'âge ainsi que les pathologies potentiellement présentées par les différents patients.

En France, en dehors de toutes maladies chroniques, l'objectif pour un patient adulte est de maintenir un taux de vitamine D supérieur à 50 nmol/L, seuil qui augmente à 75 nmol pour des patients de plus de 65 ans. (40). On estime que ces taux peuvent être atteints avec respectivement 600UI/jour et 800UI/jour. (41)

Recommandation pour les patients testés positifs au SARS-CoV-2

En mai 2020 un communiqué de l'Académie Nationale de Médecine recommandait alors : (42)

- de doser rapidement le taux de vitamine D sérique (c'est-à-dire la 25 OHD) chez les personnes âgées de plus de 60 ans atteintes de COVID-19 et d'administrer, en cas de carence, une dose de charge de 50.000 à 100.000 UI, qui pourrait contribuer à limiter les complications respiratoires,
- d'apporter une supplémentation en vitamine D de 800 à 1000 UI/jour chez les personnes âgées de moins de 60 ans dès la confirmation du diagnostic de COVID-19.

En janvier 2021, la Revue du praticien publiait une tribune sur les données actuelles de la supplémentation en vitamine D des patients positifs pour la COVID-19 (8). Il était préconisé de prescrire chez l'adulte, dès le diagnostic de COVID-19, en traitement

adjuvant aux protocoles de traitements disponibles, une dose de charge de 100000 UI de vitamine D (200 000 UI chez les patients obèses et/ou ayant d'autres facteurs de risque de gravité de COVID-19) à renouveler après une semaine. Cette supplémentation permettrait d'obtenir un statut vitaminiq ue D satisfaisant pendant la période critique d'environ un mois au cours de laquelle les patients atteints de COVID-19 peuvent déclarer des formes graves.

2.8 Risque de surdosage.

Il est quasiment exclusivement iatrogénique et apparaît généralement suite à une prise accidentelle ou inadéquate d'une dose trop élevée de vitamine D pendant une période prolongée. Il est admis qu'il existe un risque de surdosage pour une concentration sérique de 25 (OH) D > 250nmol/L. Les patients peuvent alors présenter des symptômes d'apathie, de polyuro-polydipsie, de douleurs abdominales, de vomissements récurrents ou encore de confusion. Le risque principal est de développer une hypercalcémie entraînant des troubles du rythme cardiaque.

Dans le cadre d'une infection à la COVID-19 les études de supplémentation en vitamine D n'ont montré aucun risque. (43-46)

3. MATERIEL ET METHODE

3.1 Contexte de l'étude

Le cabinet MEDECIN 7/7 est un cabinet de soins non programmés du centre de l'agglomération grenobloise. Durant la période d'inclusion, il avait pour vocation la prise en charge de patients consultants spontanément pour un motif médical relatif à la médecine générale. Les horaires d'ouverture s'étendaient de 7h à minuit tous les jours de la semaine et du week-end. Une trentaine de médecins généralistes s'y relayaient pour assurer les différents créneaux horaires.

Suite à la pandémie COVID-19, des mesures d'hygiène et de protections ont rapidement été prises afin de limiter l'infection des patients et du personnel. La mise en place de la téléconsultation s'est faite fin mars 2020, les patients suspects COVID-19 ne présentant pas de signes de gravité étaient préférentiellement orientés vers ce type de consultation. Pour limiter les risques de transmission au sein de l'établissement, les patients vus en présentiel étaient orientés vers une infirmerie ou un cabinet médical dédiés dès le premier contact avec les permanenciers de l'accueil.

Le suivi et l'orientation des patients suspects se sont organisés selon les recommandations en vigueur en mars 2020 (47), incluant une classification en 3 groupes :

- Groupe 1 : absence de signes de gravité clinique et absence de FDR de développer une forme grave ; suivi téléphonique réalisé entre J8 et J10, consultation médicale urgente recommandée si apparition de signes de gravité (dyspnée, douleurs thoraciques et/ou malaise)
- Groupe 2 : absence de signes de gravité clinique et présence de FDR de développer une forme grave ; suivi téléphonique quotidien jusqu'à J10 puis tous les 3 jours jusqu'à disparition des symptômes, consultation médicale urgente recommandée si apparition de signes de gravité.
- Groupe 3 : présence de signes de gravité clinique ; orienté vers le centre hospitalier le plus proche pour réévaluation et prise en charge.

Le suivi des patients suspects était facilité par la mise en place d'une base de données Excel sur laquelle chaque médecin pouvait compléter des informations concernant un nouveau cas suspect ou l'évolution clinique d'un patient.

Au début de la pandémie, peu de protocoles et de mesures de dépistages étaient mis en place pour la prise en charge des patients suspects ou atteints de la COVID-19. L'équipe médicale du cabinet MEDECIN 7/7 s'informait par une veille bibliographique internationale, par la newsletter du Pr Adnet et par les contacts du service d'infectiologie du CHU de Grenoble (CHUGA). C'est ainsi qu'après concertation avec le CHUGA, nous avons décidé de proposer aux patients suspects un bilan biologique à la recherche de signes de gravité (élévation des DDimères, élévation des troponines), d'éventuels FDR associés (carence en vitamine D) et d'un prélèvement de sang supplémentaire pour une sérothèque, dans l'éventualité d'un futur test sérologique.

Au sein des différents laboratoires de l'agglomération grenobloise, un dosage de vitamine D sérique supérieur ou égal à 75 nmol/L était considéré comme normal. Par conséquent, nous avons décidé de retenir cette norme pour définir notre critère de jugement principal ; un patient présentant un dosage de vitamine D sérique inférieur à 75 nmol/L sera considéré comme insuffisant. Un dosage inférieur à 50 nmol/L comme une carence et un dosage inférieur à 30 nmol/L comme une carence sévère.

Un accord favorable du comité de protection des personnes du CHU de Grenoble a été donné avant le recueil de données. Sur leurs recommandations, un affichage au sein du cabinet (accueil, salle d'attente, salle de consultation) a mentionné les recueils et études anonymisés des données patients et la possibilité de s'y opposer.

3.2 Population et critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients majeurs ayant consulté au cabinet MEDECIN 7/7 en présentiel ou en téléconsultation pour des symptômes compatibles avec une infection par le SARS-CoV-2 et chez qui un dosage du taux de 25 (OH) vitamine D a été réalisé

dans les deux semaines suivant cette consultation et ne s'étant pas opposés à la collecte des données.

La période d'inclusion a été fixée du 1^{er} mars 2020 (date du premier cas suspect) au 17 juillet 2020 (date de la dernière réception d'un taux de vitamine D chez un patient ayant consulté pour une suspicion de COVID-19).

Au cours de la première vague, l'équipe de MEDECIN 7/7 a immédiatement mis en place un recensement des cas suspects permettant de suivre les patients. Au cours de cette période, 453 patients ont été répertoriés. Parmi ceux ci, 138 ont eu un dosage de leur taux de vitamine D. Cette différence est expliquée par la décision de proposer un dosage plus d'un mois après le début du recueil des patients suspects. De plus l'équipe étant formée de nombreux médecins tous ne pensaient pas à proposer ce dépistage.

3.3 Recueil du consentement supplémentaire

Ecrit

Un courriel explicatif du projet de thèse a été envoyé à l'ensemble des patients (n=138) le 16 janvier 2021. La dernière réponse a été enregistrée le 23 janvier 2021 (annexe 6)
Le recueil du consentement écrit se faisait par retour de courriel.

Oral

Les patients n'ayant pas donné de réponse écrite (n=103) ont été contactés par téléphone pendant la période du 24 janvier au 7 février 2021.

Les patients étaient appelés à l'aide d'un numéro personnel visible (non masqué). En cas d'absence de réponse, un message vocal était laissé avec explication donnée du motif de l'appel.

Un patient ne répondant pas après 2 relances était exclu.

Pour chaque appel, après s'être présenté et assuré de l'identité du patient, il était expliqué les modalités de l'étude, l'ensemble des données que nous souhaitions analyser et leur anonymisation.

Il était précisé qu'ils pouvaient me contacter par courriel ou par téléphone s'ils venaient à changer d'avis. Le consentement par téléphone était libre, et je me suis efforcé de la bonne compréhension des patients après avoir donné une information claire et précise sur l'étude entreprise.

3.4 Données recueillies

Pour chacun des patients inclus, l'ensemble des consultations (présentielle ou téléconsultation) ayant été réalisé dans le contexte de cette suspicion d'infection par la COVID-19 a été relu.

Les données recueillies étaient les suivantes : symptômes présentés, antécédents médicaux et chirurgicaux, âge, sexe, IMC, taux de vitamine D sérique (en nmol/L) et traitements en cours.

Un numéro d'anonymisation a été attribué de façon aléatoire à chacun des patients.

Les FDR de formes graves étaient les suivants :

- âge supérieur à 70 ans
- grossesse au 3^{ème} trimestre
- ATCD cardiovasculaires : HTA, AVC, coronaropathie, chirurgie cardiaque
- obésité (IMC > 30)
- insuffisance respiratoire chronique
- insuffisance cardiaque NYHA III OU IV
- insuffisance rénale au stade de dialyse
- cirrhose > ou = stade B
- diabète
- immunodépression (chimiothérapie, immunosuppresseur, biothérapie, corticothérapie à dose immunodépressive, VIH non contrôlé ou avec CD4<200mm³, greffe, cancer métastasé)
- cancer ou hémopathie en cours de traitement. (47)

Nous avons différencié 3 groupes de symptômes ayant fait suspecter une infection par le SARS-CoV-2 :

- forme légère : peu ou pas de retentissement pour des actes de la vie quotidienne (fièvre, toux, anosmie)
- forme modérée : présence d'une dyspnée et/ou douleur thoracique et/ou survenue d'un ou de malaises

- forme grave : avis hospitalier urgent nécessaire devant l'importance des symptômes présentés (polypnée >22, SpO2 <95% en air ambiant et en l'absence d'affection respiratoire chronique, altération de la conscience, confusion, somnolence, déshydratation, altération brutale de l'état général chez le sujet âgé) (47)

Les laboratoires Oriade de la région Grenobloise ont accepté de nous transmettre leurs données concernant les moyennes des taux de vitamine D de tous les patients qu'ils ont reçus pendant notre période d'inclusion.

3.5 Analyses des données

L'analyse des moyennes, écart types et pourcentages entre les différents sous groupes s'est faite à l'aide du logiciel Excel.

Le test de Student a été appliqué pour comparer les variables quantitatives des moyennes entre groupes.

L'analyse de la répartition des formes cliniques en fonction des différents seuils de vitamine D s'est fait à l'aide du test de Fischer.

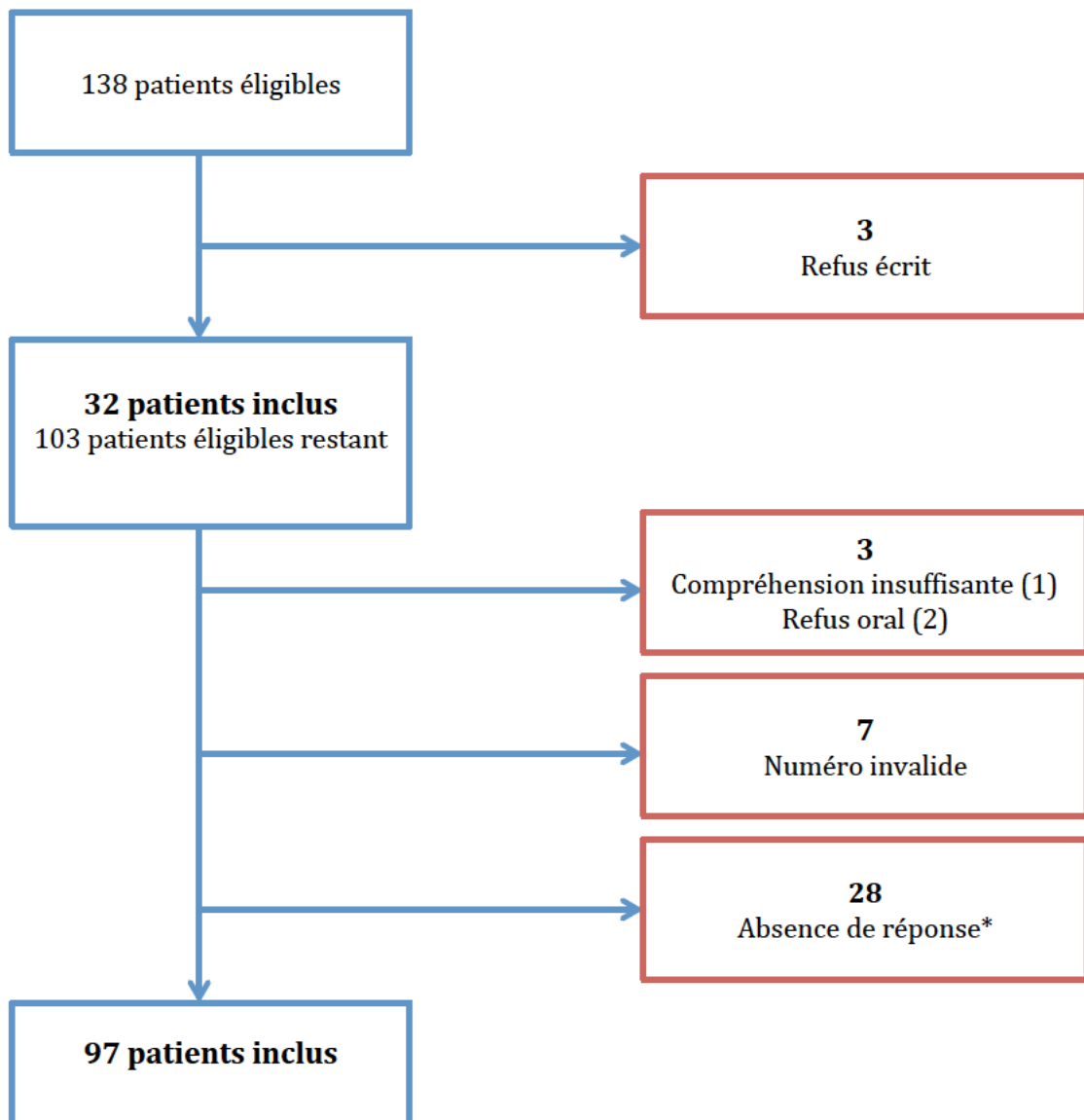
L'ensemble de ces statistiques a été réalisé sur le site BiostaTGV.

Un résultats est considéré significatif pour une $p_{value} < 0.05$

4. RESULTATS

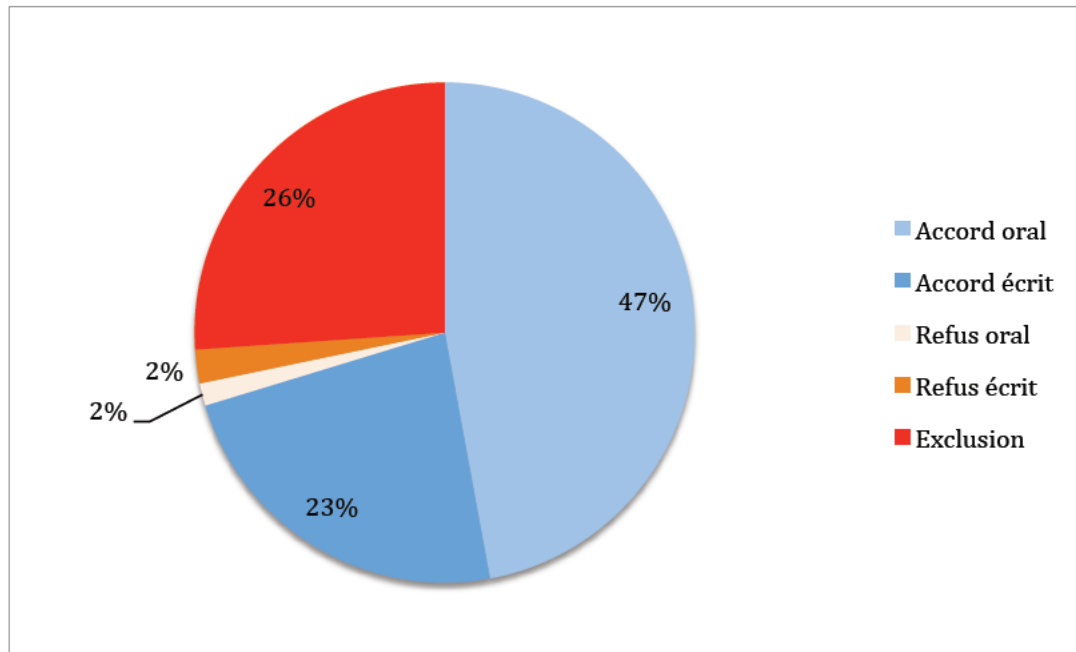
4.1 Description de la population étudiée

Figure 8 : Constitution de l'échantillon étudié



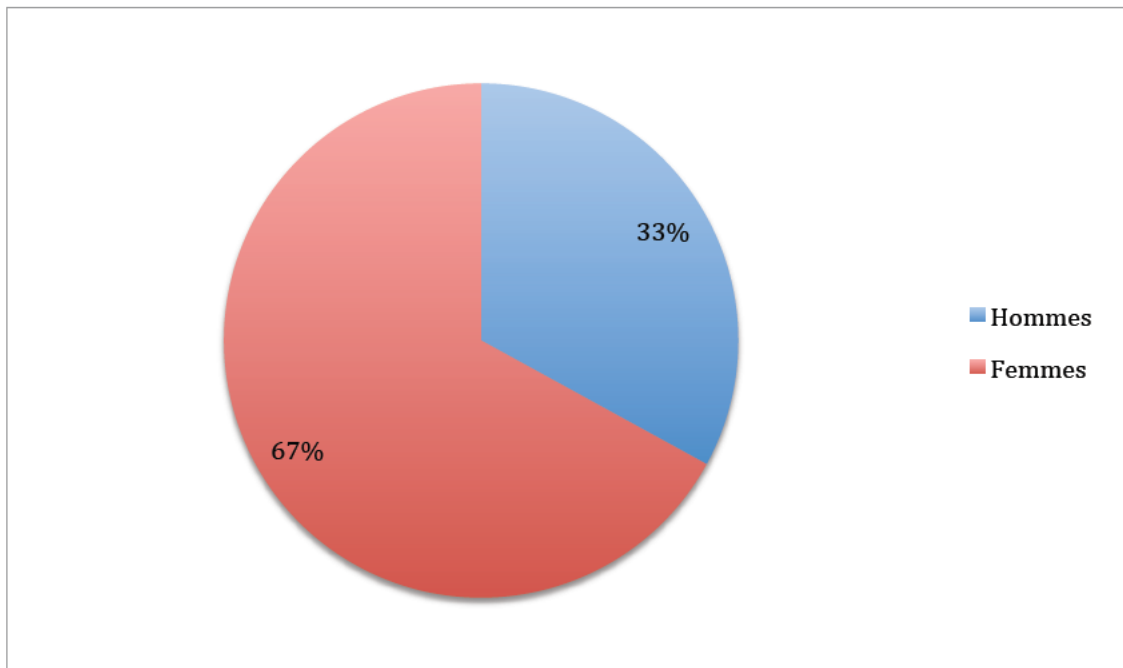
* Un message vocal laissé si pas de réponse au premier appel. Deux relances par la suite. Patient exclu si pas de réponse après la deuxième relance.

Figure 9 : Répartition des réponses à une demande de consentement pour participer à cette étude.



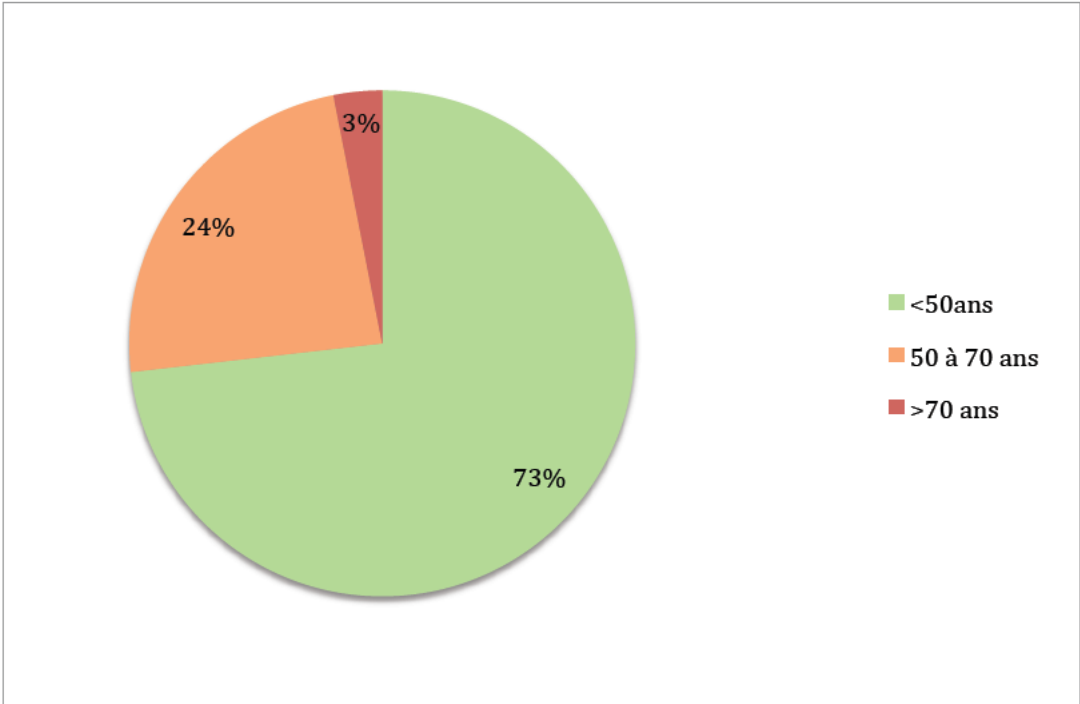
Sur les 138 patients, nous avons pu recueillir le consentement de 97 soit un taux de 70%. Parmi les 41 patients exclus (30%), 3 ont manifesté un refus écrit, 2 un refus oral et 36 ont été exclus (28 par absence de réponse après 2 relances téléphoniques, 7 car le numéro était incorrect, 1 car compréhension insuffisante).

Figure 10 : Répartition des genres.



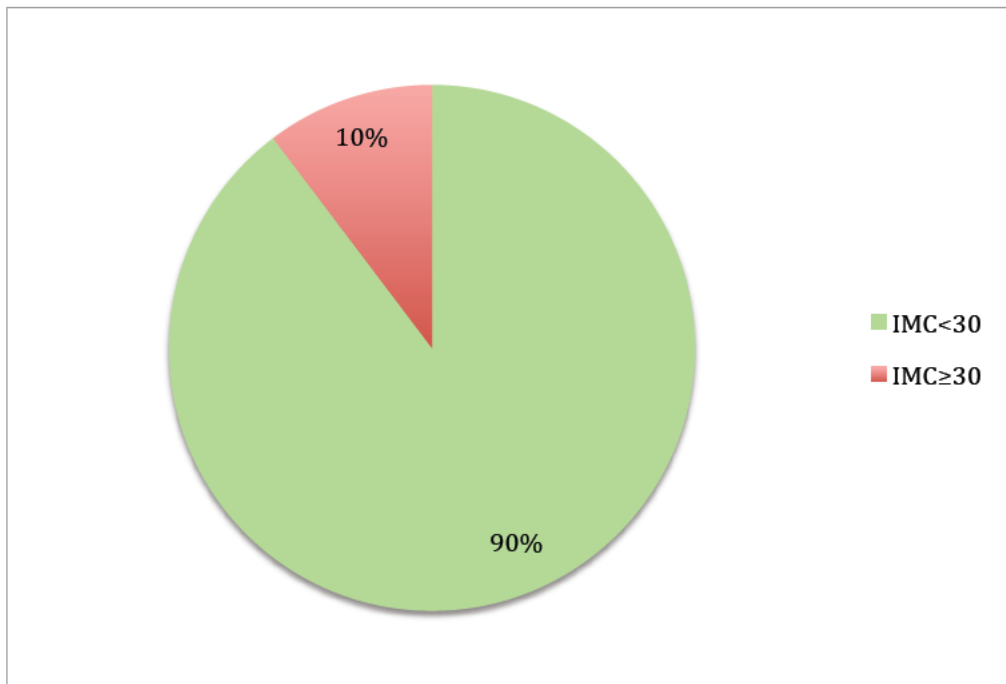
Notre population était constituée de 65 femmes (67%) pour 32 hommes (33%) ce qui fait un sexe ratio F/H de 2,03 (Figure 3).

Figure 11 : Distribution de la population étudiée selon l'âge.



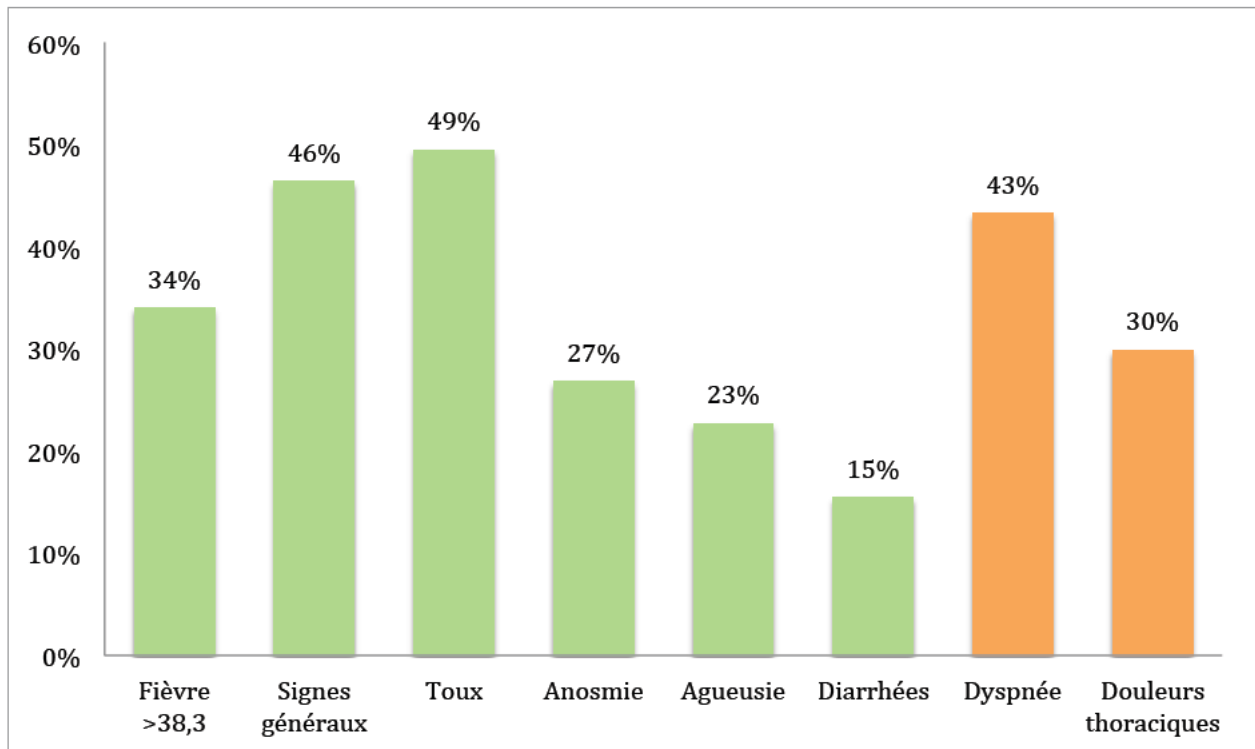
Dans la population étudiée l'âge moyen était de 40,5 ans avec un écart type de 14. (Figure 4). Les patients avaient entre 20 et 82 ans. Incluant 71 patients dans les moins de 50 ans.

Figure 12 : Distribution de la population étudiée par indice de masse corporelle (IMC).



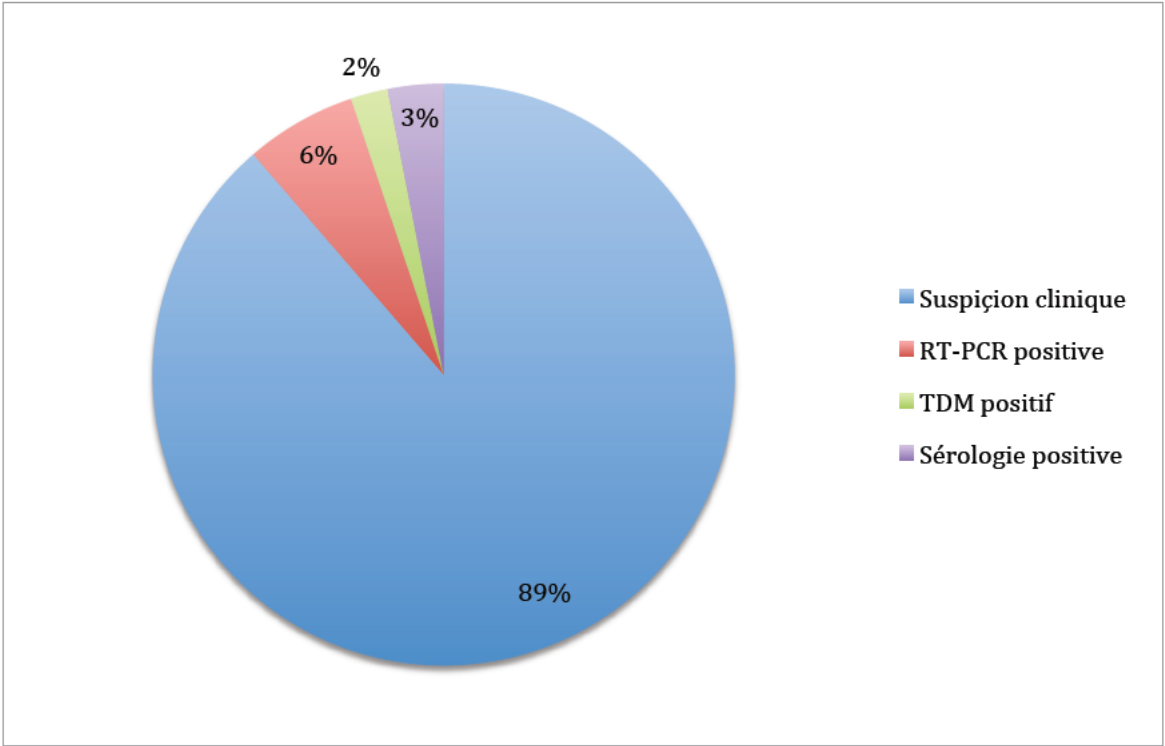
10 patients présentaient une obésité : $IMC \geq 30$ (figure 5) . Les patients avaient un IMC moyen de 24,4 kg/m².

Figure 13 : Fréquence des symptômes présentés par les patients.



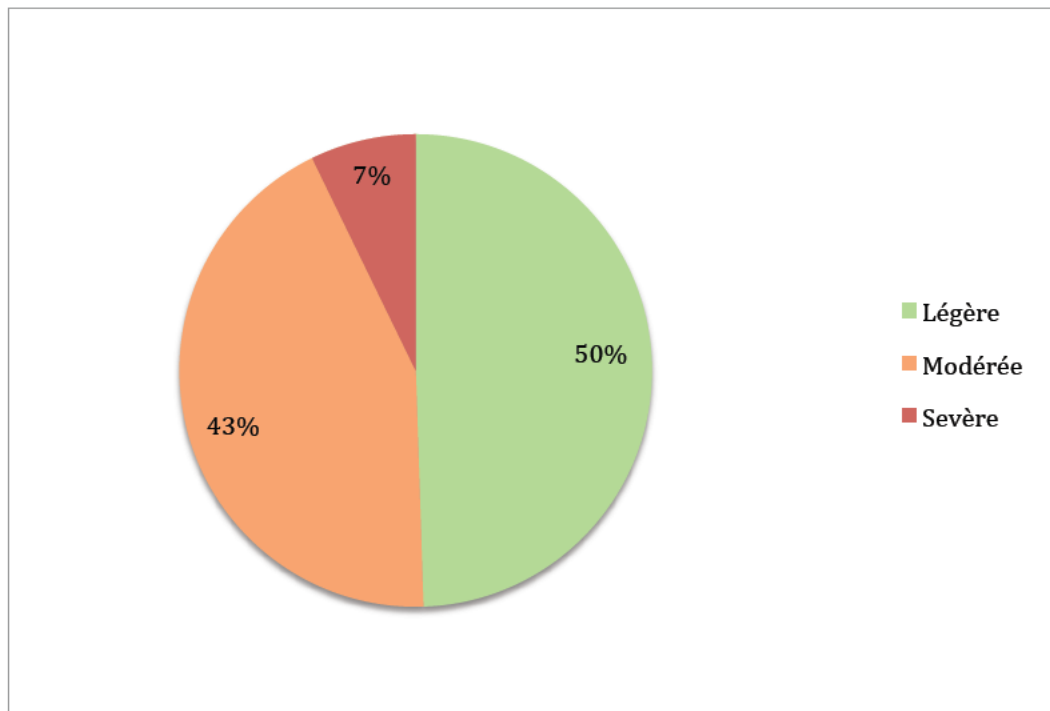
Les signes généraux regroupaient la présence d'asthénie et/ou de frissons, et/ou de myalgies. Le symptôme le plus fréquemment retrouvé était la toux, présent chez près de la moitié des patients (49%). La présence de dyspnée et/ou de douleurs thoraciques était considérée comme des signes d'une infection modérée. (Figure 6).

Figure 14 : Confirmation diagnostique d'infection par le SARS-CoV-2.



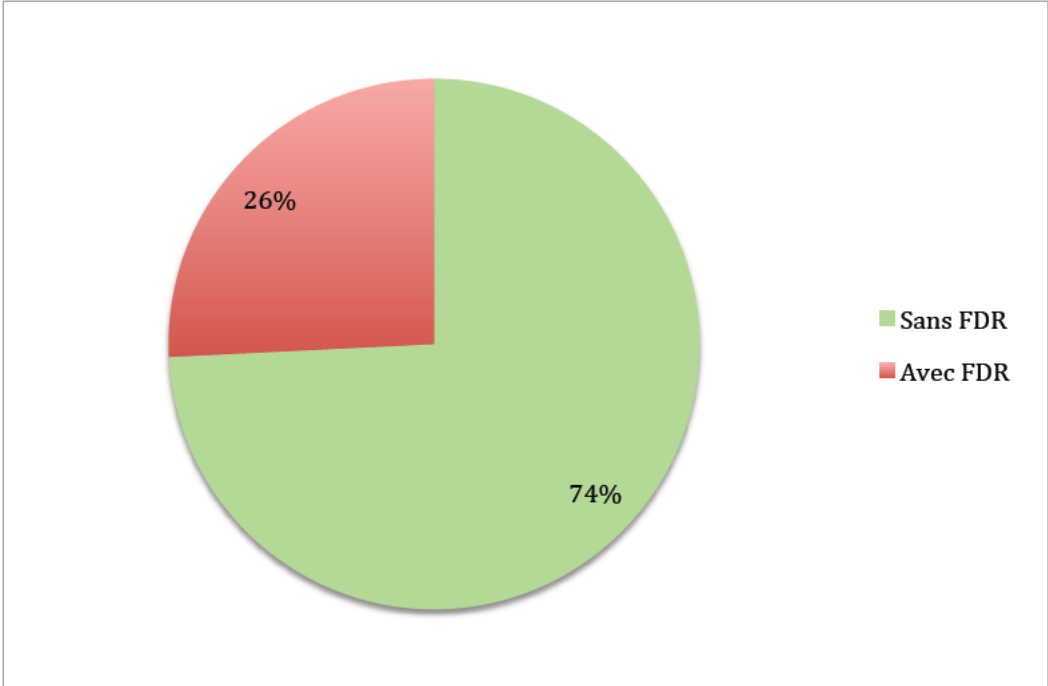
Une très forte majorité (89%) des patients a été incluse sur la seule suspicion clinique. (Figure 7)

Figure 15 : Formes cliniques.



Un total de 48 des 97 patients a présenté une forme clinique légère, 42 une forme modérée et 7 une forme grave ayant nécessité un avis hospitalier urgent (Figure 8).

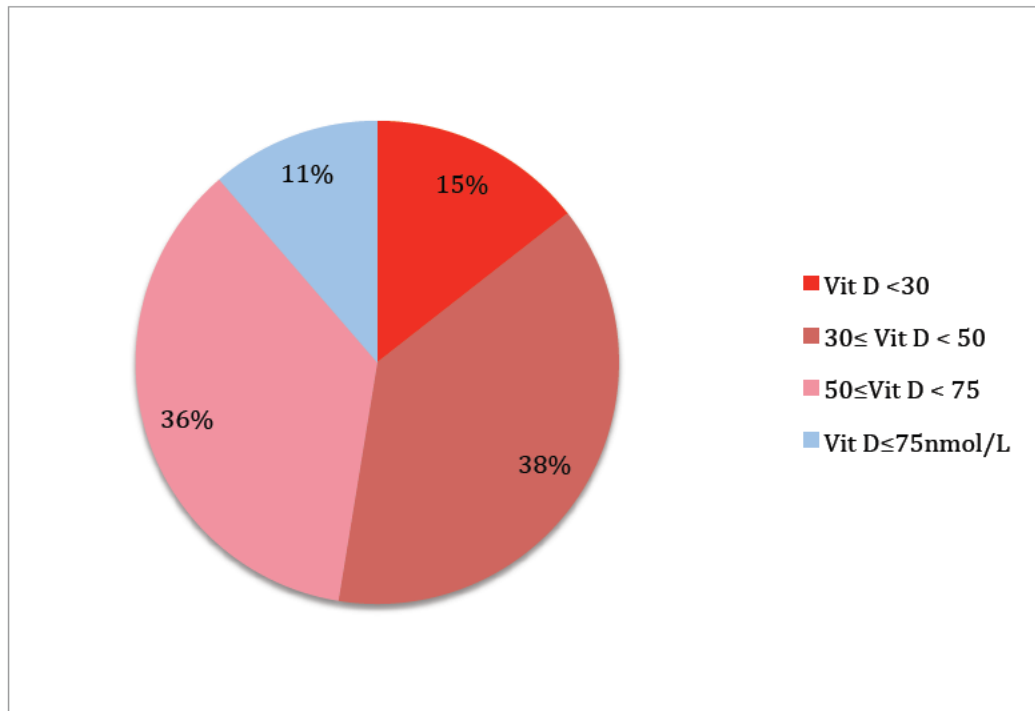
Figure 16 : Fréquence des patients présentant un ou plusieurs facteurs de risques.



72 patients ne présentaient aucun FDR de développer une forme grave, 21 patients avaient un FDR et 4 patients en cumulaient plusieurs (Figure 9).

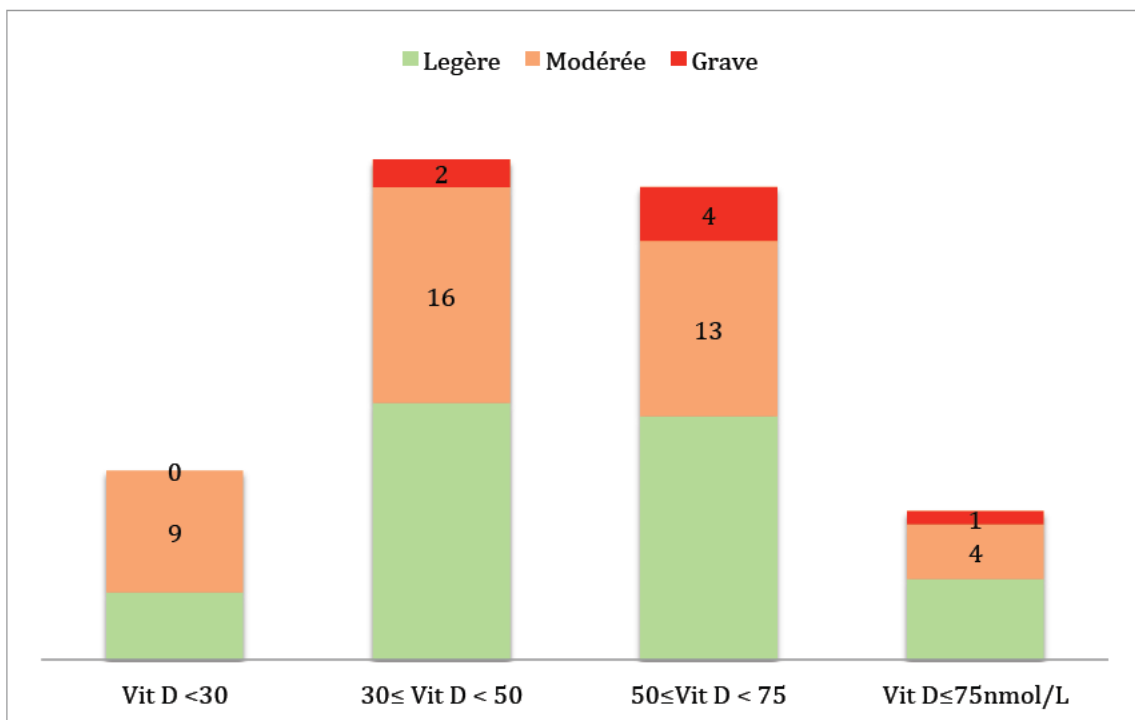
4.2 Etude du taux de vitamine D

Figure 17 : Répartition des patients en fonction des différents seuils de vitamine D.



Pour un seuil fixé à 75 nmol/L, 86 patients soit 89% de la population étudiée présentait une insuffisance. Un total de 51 patients soit 53% de la cohorte avait un taux inférieur à 50 nmol/L parmi lesquels 14 patients présentaient une carence sévère avec un taux inférieur à 30 nmol/L. (Figure 10)

Figure 18 : Répartition des patients en fonction des différents seuils de vitamine D. Le nombre indiqué pour chaque colonne représente le nombre de patients par condition.



Le test de Fischer réalisé ne retrouve pas de différence significative sur la probabilité de développer une forme clinique en fonction des différents seuils de vitamine D ($p_{value} = 0,63$). (Figure 11)

Figure 19 : Moyennes des taux de vitamine D des patients de MEDECIN 7/7 et moyenne des patients des laboratoires Oriade de la région grenobloise pour les mois de mars à juillet 2020.

N'ayant pas de population contrôle, nous voulions avoir une idée des taux de vitamine D chez une population soumise aux mêmes facteurs environnementaux. Les laboratoires Oriade de la région grenobloise ont accepté de nous fournir les moyennes des taux de vitamine D qu'ils ont eu à traiter pour la période de mars à juillet 2020 (Figure 12).

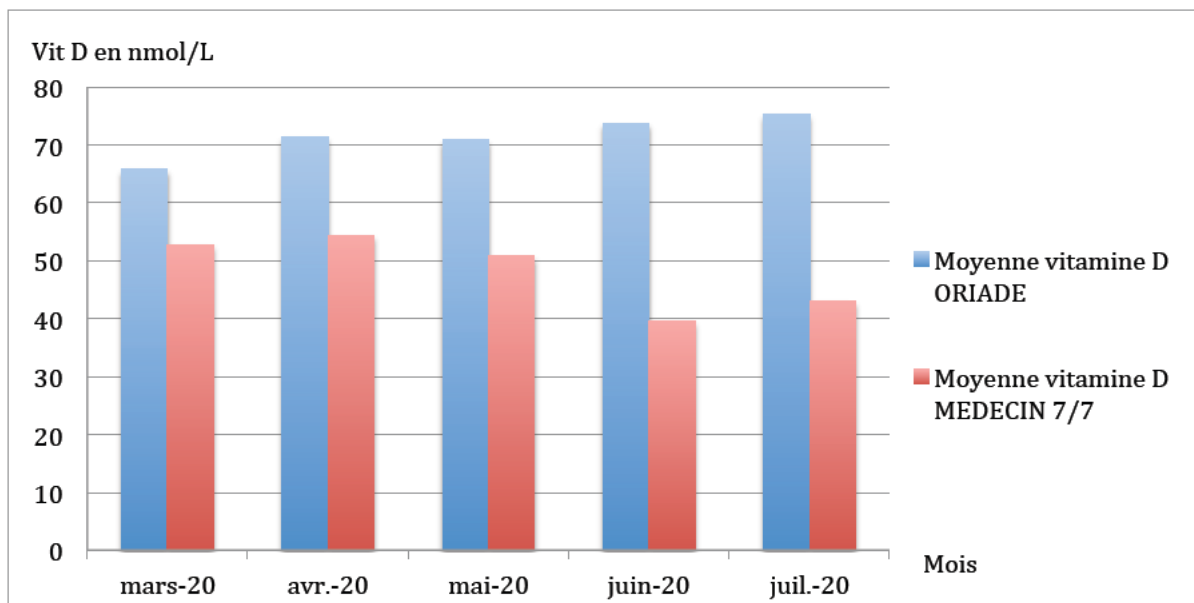


Tableau 1 : Moyennes des taux de vitamine D de MEDECIN 7/7 et des patients des laboratoires Oriade selon les mois.

		mars-20	avr-20	mai-20	juin-20	juil-20
MEDECIN 7/7	Moyenne vit D MEDECIN 7/7 (nmol/L)	52,8	52,4	50,8	39,7	43,0
	Nombre de patients	46	20	24	6	1
LABORATOIRES ORIADE	Moyenne vit D ORIADE (nmol/L)	65,8	71,4	70,9	73,8	75,3
	Nombre de patients	4964	3838	7125	9556	7750

Tableau 2 : Répartition des patients selon les différents seuils de la vitamine D pour les patients de l'étude et ceux de l'étude nutrition santé 2006-2007.

	<25 nmol/L	<50nmol/L	<75nmol/L	>75nmol
Répartition étude nutrition santé 2006-2007 (39)	4.8%	42.5%	80.1%	19.9%
MEDECIN 7/7 2020	4.1%	52.6%	88.7%	11.3%

Ce tableau nous permet d'avoir un aperçu de la répartition des patients en fonction de leur taux de vitamine D. Il semble que les patients de la population de l'étude Nutrition santé 2006-2007 soit moins fréquemment insuffisant en vitamine D que ceux de MEDECIN 7/7 : respectivement 80.1% et 88.7%. Il semble également qu'ils soient moins touchés par une carence en vitamine D (42.5% vs 52.6%).

4.3 Comparaison des moyennes de vitamine D

L'objectif secondaire de cette étude était de déterminer si les patients présentant des formes graves avaient des taux de vitamine D plus bas que ceux présentant une forme légère.

Nous avons décidé d'étudier le taux de vitamine D comme facteur de risque possible d'une forme grave de la COVID-19. Pour cela, nous avons fait différents sous-groupes séparant les patients présentant un risque de développer une forme grave (= ayant un FDR ou plus) de ceux qui n'en avaient pas.

L'analyse des moyennes de ces différents sous-groupes s'est faite à l'aide du test de Student.

Tableau 3 : Comparaison des moyennes du taux de vitamine D entre les patients présentant une forme légère et ceux présentant une forme modérée.

		Nombre total de patients	Moyenne du taux de vitamine D en nmol/L (=écart type)	<i>p</i> value
Tous	Légère	48	54,3 (23.0)	p= 0.07
	Modérée	42	47.3 (22.0)	
Sans FDR	Légère	36	51.1 (16.8)	p=0.23
	Modérée	32	47.1 (21,5)	
Avec FDR	Légère	12	63.8 (36.5)	p= 0.09
	Modérée	10	46.1 (25.5)	

Bien qu'il semblait avoir une différence entre les moyennes des patients présentant une forme légère versus les moyennes modérées, l'analyse par le test de student retrouve une $p_{value} = 0,07$. (Tableau 2).

Tableau 4 : Comparaison des moyennes du taux de vitamine D entre les patients présentant une forme légère et ceux présentant une forme grave.

		Nombre total de patients	Moyenne du taux de vitamine D en nmol/L (=écart type)	<i>p</i> value
Tous	Légère	48	54.3 (23.0)	p=0.47
	Grave	7	54.7 (17.9)	
Sans FDR	Légère	36	51.1 (16.8)	p= 0.72
	Grave	4	46.7 (12.4)	
Avec FDR	Légère	12	63.8 (36.5)	p= 0.46
	Grave	3	65.3 (20.8)	

Aucune différence significative n'a été mise en évidence lors de la comparaison des moyennes entre les patients présentant une forme légère et ceux présentant une forme grave (Tableau 3).

Tableau 5 : Comparaison des moyennes entre les patients présentant une forme légère et ceux présentant une forme modérée ou grave.

		Nombre total de patients	Moyenne du taux de vitamine D en nmol/L (=écart type)	<i>p</i> value
Tous	Légère	48	54.3 (23.0)	p= 0.09
	Modérée + grave	49	48.4 (21.6)	
Sans FDR	Légère	36	51.1 (16.8)	p= 0.21
	Modérée + grave	36	47.6 (19.0)	
Avec FDR	Légère	12	63.8 (36.5)	p= 0.14
	Modérée + grave	12	50.6 (25.1)	

Aucune différence significative n'a été mise en évidence lors de la comparaison des moyennes entre les patients présentant une forme légère et celle des patients présentant une forme modérée ou une forme grave.

5. DISCUSSION

5.1 Concernant l'échantillonnage

La cohorte comptabilisait 32 hommes pour 65 femmes soit un sexe ratio F/H à 2,03, ce qui en fait un échantillon non représentatif de la population française estimé selon l'INSEE en 2019 à 1,07. De plus, les études montrent que les hommes ont tendance à être plus atteints par la COVID-19 (15).

L'âge moyen était de 40,5 ans (écart type 14). Cette moyenne est représentative des Français, puisque l'âge moyen en 2020 était estimé selon l'INSEE à 42,1 ans.

Peu de patients ont présenté de la fièvre (33 patients soit 34%), pourtant rapporté comme le symptôme le plus fréquent (environ 80%). Cela peut être expliqué par plusieurs facteurs :

- Certains patients n'étaient vus qu'en téléconsultation avec impossibilité de mesurer la température.
- Il est aussi rapporté comme un symptôme d'apparition tardive donc il est probable que des patients aient eu secondairement de la fièvre sans pouvoir en faire part à un médecin.

Les formes cliniques de la COVID-19 étaient à 50% des formes légères, 43% des formes modérées et 7% des formes sévères. Des études épidémiologiques de grande ampleur retrouvent 14% de formes graves (18) nécessitant une prise en charge et une surveillance hospitalière. Cette différence peut s'expliquer par la position de MEDECIN 7/7 comme cabinet de soins non programmés tenu par des médecin généralistes. Les patients présentant des symptômes de formes graves s'orientaient probablement plus vers le CHU. Cette différence pourrait être plus importante encore puisqu'à notre connaissance aucun des patients inclus n'a rapporté avoir été hospitalisé plus de 24h après passage aux urgences. Il apparaît donc possible que nous ayons classé des patients comme présentant une forme sévère puis que cette classification n'ait pas été retenue après évaluation au CHU.

5.2 Concernant la méthodologie

Nous avons inclus des patients qui présentaient une forte suspicion clinique d'atteinte par la COVID-19. Cependant, seulement 11 ont eu la confirmation de ce diagnostic (6 par RT-PCR, 2 par TDM thoracique et 3 par sérologie).

C'est un biais majeur puisque nous ne pouvons pas avoir la certitude qu'un patient suspect était véritablement atteint de la COVID-19.

Cependant, les pathologies telles que la grippe qui peuvent avoir une présentation clinique similaire étaient très peu présentes pendant la période d'inclusion des patients. De plus, la présence de symptômes très évocateurs comme l'anosmie (27%) semble être présente dans les mêmes proportions que celles retrouvées sur des cohortes de patients ayant un diagnostic confirmé.

Une trentaine de médecins ont participé à cette étude, en décidant de retenir ou non un patient comme suspect COVID-19.

Bien que notre formation vise à homogénéiser notre pratique, il a pu exister des différences, selon le médecin, dans le choix de classer un patient comme suspect COVID-19 ou non.

Cette différence a pu être accentuée par le mode d'exercice du médecin : téléconsultation ou consultation en présentiel. Certains examens cliniques comme la prise des constantes vitales (SpO₂, tension artérielle, température) ou encore l'auscultation pulmonaire n'ayant pu être réalisés lors d'une téléconsultation.

Le choix de 75 nmol/L comme valeur seuil pour définir ou non la carence chez un patient est discutable. En effet il n'existe pas de consensus concernant cette valeur. (29)

5.3 Concernant les résultats

5.3.1 Prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez les patients testés positifs au SARS-CoV-2

Notre étude rapporte une très forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D (89%). La proportion des patients carencés (taux < 50nmol/L) est aussi importante puisqu'elle représente 53% des patients. Enfin 15% des patients étaient atteints d'une carence sévère (taux inférieur à 30 nmol/L).

Ces proportions pourraient être légèrement supérieures à celles retrouvées dans une étude menée sur la population française hors période de pandémie. (Cf Tableau 2)

Une étude publiée en 2016 estimait que 43 à 50% de la population française avait un taux <50 nmol/L et 80% un taux <75 nmol. (10)

5.3.2 Les patients atteints de la COVID-19 seraient plus souvent carencés en vitamine D.

N'ayant pas de groupe contrôle, nous avons comparé les données de MEDECIN 7/7 aux résultats des dosages de vitamine D réalisés par les laboratoires Oriade de la région grenobloise pendant la période correspondant à notre inclusion (mars à juillet 2020).

Bien que non comparable, les taux moyens de vitamine D des laboratoires Oriade semblent supérieurs à ceux que nous avons retrouvés ; en effet, les moyennes mensuelles dépassent pour certaines de 20nmol/L celles que nous avons pour les patients de MEDECIN 7/7 (Figure 13, Tableau 1).

Plusieurs études comparatives avec groupe contrôle mettent en évidence un taux de vitamine D plus bas chez les patients testés positifs à la COVID-19.

On peut citer notamment une étude israélienne rétrospective menée sur 7807 patients ayant été testés pour le coronavirus avec un dosage préalable de la vitamine D sérique. L'analyse uni-variée met en évidence une association entre un taux bas de vitamine D et

le risque de développer une infection par la COVID-19 ainsi que la probabilité d'être hospitalisé. (48)

Cette différence a aussi été remarquée par une étude comparant les moyennes du taux de vitamine D entre un groupe de 107 patients avec RT-PCR positive au SARS-CoV 2 et un groupe contrôle de 1377 patients RT-PCR négative. Les résultats sont respectivement de 11,1ng/mL vs 24,6ng/mL ($p < 0,004$) (9).

De même, une étude espagnole retrouve une carence en vitamine D (seuil fixé à 50nmol/L) chez 82,2% des 216 patients hospitalisés pour une infection par la COVID-19 contre 47,2% de la population contrôle ($p < 0,001$) (49).

5.3.3 Une carence favoriserait les formes graves

Nous cherchions à savoir si le taux de vitamine D était inversement corrélé à la gravité des symptômes. Pour cela, nous avons comparé les moyennes des taux de vitamine D en fonction des formes cliniques présentées.

A l'aide du test de Student, nous avons pu comparer les moyennes entre :

- les formes légères et modérées,
- légères et sévères,
- légères et modérées + sévères.

Cette analyse s'est faite en 3 sous-groupes afin de déterminer si le taux de vitamine D pouvait être un facteur de risque indépendant de développer une forme grave :

- le premier incluant tous les patients.
- le second seulement ceux n'ayant aucun FDR.
- le dernier contenant tous les patients ayant au moins un FDR de développer une forme grave de la COVID-19.

Aucune de ses analyses ne montre de différence significative entre les moyennes des différents groupes et sous groupes. (Cf Tableaux 3-5)

Nous avons aussi évalué la répartition des formes cliniques selon les différents seuils de vitamine D. Après analyse statistique par le test de Fisher, il n'existait pas de différences

de répartition des différentes formes cliniques en fonction des 4 seuils de vitamine D (carence sévère, carence, insuffisance, normal).

Cette absence de différence pourtant remarquée par un nombre croissant d'études peut être expliqué par un nombre limité de patients lors de notre analyse en sous-groupe. Il est aussi probable que nous ayons classé des patients comme appartenant à une forme grave, critère non retenu par le CHU puisqu'à notre connaissance aucun de nos patients n'a fait l'objet d'une surveillance hospitalière prolongée.

En cas de COVID-19, plusieurs études ont ainsi montré, en prenant en compte les potentiels facteurs de confusion, que les personnes ayant une concentration de vitamine D basse étaient plus susceptibles d'évoluer vers une forme grave (5,6,50), de recourir à une ventilation non invasive (51), mais aussi de mourir de la COVID-19. (7)

Ces résultats sont à nuancer puisque certaines études ne retrouvent pas de lien entre les concentrations de vitamine D et le risque de développer une forme sévère de la COVID-19 ou d'en mourir. (52) .

Il est important de noter qu'il existe un possible biais de confusion puisqu'un grand nombre de FDR de carence en vitamine D sont aussi des FDR de développer une forme grave de la COVID-19.

5.3.4 Bénéfices d'une supplémentation en vitamine D chez les patients infectés

De nombreuses études interventionnelles sont en cours pour évaluer l'efficacité de la supplémentation en vitamine D dans le traitement et la prévention de l'infection par la COVID-19.

Les résultats préliminaires semblent être en faveur d'un bénéfice d'une supplémentation en vitamine D sur la prévalence de l'infection et le risque de développer une forme grave. (53-55)

6. CONCLUSION

A la lecture de ces résultats, il apparaît qu'une large majorité des patients présentant les symptômes d'une infection par la COVID-19 ont une insuffisance en 25 (OH) vitamine D. Cependant, bien que non comparable, ces résultats stratifiés selon l'importance du déficit ou de la carence ne semblent pas différents de ceux retrouvés lors d'études menées sur la population française avant la pandémie de la COVID-19. Au vu des résultats retrouvés par les laboratoires Oriade, il serait intéressant de mener une étude comparative entre patients infectés par le SARS-CoV-2 et un groupe contrôle sain.

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence significative du taux de vitamine D selon la forme clinique présentée. L'analyse pour déterminer si le taux de vitamine D pouvait être un facteur de risque indépendant n'a pas non plus montré de différence. Malgré tout, de plus en plus d'études retrouvent un lien entre le taux de vitamine D et la prévalence de la COVID-19 ainsi que la probabilité d'en développer une forme grave. Les études scientifiques sur l'intérêt d'une supplémentation sont en cours et devraient nous apporter des éléments de réponse.

A l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandations fondées sur des preuves scientifiques solides pour l'utilisation de la vitamine D comme traitement préventif, adjuvant à d'autres formes de thérapie ou encore curatives dans le cadre de l'infection due au SARS-CoV-2.

Avec l'apparition de variants du SARS-CoV-2 pouvant diminuer l'efficacité des vaccins, il apparaît urgent de poursuivre les études sur la vitamine D pour déterminer si elle pourrait être un moyen facile d'utilisation, peu onéreux et ayant peu d'effets secondaires, de lutte contre la COVID-19.

7. BIBLIOGRAPHIE

1. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19.
2. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality.
3. McCartney D, Byrne D. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Ir Med J.* 3 avr 2020
4. Nutrients, Low 25-Hydroxyvitamin D Levels on Admission to the Intensive Care Unit May Predispose COVID-19 Pneumonia Patients to a Higher 28-Day Mortality Risk: A Pilot Study on a Greek ICU Cohort.
5. Alipio M. Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). *SSRN Electron J*
6. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 4 nov 2020;1-9.
7. Vassiliou AG, Jahaj E, Pratikaki M, Orfanos SE, Dimopoulou I, Kotanidou A. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels on Admission to the Intensive Care Unit May Predispose COVID-19 Pneumonia Patients to a Higher 28-Day Mortality Risk: A Pilot Study on a Greek ICU Cohort. *Nutrients.* 9 déc 2020;12(12).
8. Annweiler C, Bacchetta J, Bataille P. Effet bénéfique de la vitamine D dans la Covid : quelles sont les données ? *Rev Prat.* janv 2021;
9. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients.* 9 mai 2020;12.
10. Souberbielle JC. Epidemiology of vitamin-D deficiency. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement.* mars 2016
11. Vitamine D : une piste très sérieuse anti-COVID-19
12. Asselah T, Durantel D, Pasmant E, Lau G, Schinazi RF. COVID-19: Discovery, diagnostics and drug development. *J Hepatol.* janv 2021;74(1):168-84.
13. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* déc 2020;41(12):1100-15.
14. Gozlan M. Poumons, foie, reins, cœur, nerfs... le Covid-19, une maladie multicible. *Le monde. SCIENCES CORONAVIRUS ET PANDÉMIE DE COVID-19.* 27 avr 2020;
15. Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis. *J Med Virol.* oct 2020;92(10):1902-14.

16. Carrillo-Larco RM, Altez-Fernandez C. Anosmia and dysgeusia in COVID-19: A systematic review. *Wellcome Open Res.* 2020;5:94.
17. Spychalski P, Błażyńska-Spychalska A, Kobiela J. Estimating case fatality rates of COVID-19. *Lancet Infect Dis.* juill 2020;20(7):774-5.
18. Kamps BS, Hoffmann C, Reference C. Published 13 January 2021. :510.
19. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Prise en charge des patients COVID-19, sans indication d'hospitalisation, isolés et surveillés à domicile. 2020;11.
20. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* août 2020;81(2):e16-25.
21. de Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* août 2020;14(4):597-600.
22. Covid-19 : comment fonctionnent les tests et quelles sont leurs utilités ?
23. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2 | Infectious Diseases | JAMA | JAMA Network
24. Les travaux de la DREES liés à la crise sanitaire de la Covid-19 | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
25. Xiang F, Wang X, He X, Peng Z, Yang B, Zhang J, et al. Antibody Detection and Dynamic Characteristics in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 5 nov 2020;71(8):1930-4.
26. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *J Imag Diagn Interv.* sept 2020;3(4):249-58.
27. Laëtitia - Réponses rapides dans le cadre de la COVID-19 - Pl.pdf
28. Salle B, Lapillonne A, Duhamel JF, Godeau P, Menkès Ch j, Bounhoure JP, et al. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 avr 2012;196 :1011-5.
29. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society -
30. Vitamine D : ses bienfaits sur notre santé ! - Effinov Nutrition
31. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 1 janv 2013;5(1):51-108.
32. Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL.* mai 2014;21(3):D302.
33. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect.* juin 2020;80(6):607-13.
34. Davies PD, Brown RC, Woodhead JS. Serum concentrations of vitamin D metabolites in untreated tuberculosis. *Thorax.* mars 1985;40(3):187-90.

35. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* mai 2010;91(5):1255-60.
36. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 21 août 2019;16.
37. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 15 févr 2017;i6583.
38. Honardoost M, Ghavideldarestani M, Khamseh ME. Role of vitamin D in pathogenesis and severity of COVID-19 infection. *Arch Physiol Biochem.* 30 oct 2020;1-7.
39. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007)
40. Vitamine D : Recommandations 2021 - UnivMédicale [
41. Amstutz V, Favrat B, Cornuz J, Krieg M-A. Vitamine D : actualité et recommandations. 2011. volume 7:2332-8.
42. Académie de médecine. Vitamine-D-et-Covid-19.pdf [Internet]. [cité 22 févr 2021].
43. McCartney DM, O'Shea PM, Faul JL, Healy MJ, Byrne G, Griffin TP, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 infection-evolution of evidence supporting clinical practice and policy development : A position statement from the Covit-D Consortium. *Ir J Med Sci.* 21 nov 2020;
44. Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, Buttriss JL, Fallowfield JL, Masud T, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Health.* juin 2020;3(1):106-10.
45. Annweiler C, Souberbielle J-C. Vitamin D supplementation and COVID-19: expert consensus and guidelines. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement.* mars 2021;19(1):20-9.
46. on behalf of the COVIT-TRIAL study group, Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Simon R, Dubée V, et al. COvid-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* déc 2020;21(1):1031.
47. Lecmg. InfogAdulte11fev2021.pdf [
48. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J.* sept 2020;287(17):3693-702.
49. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*
50. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol.* 11 févr 2021;155(3):381-8.

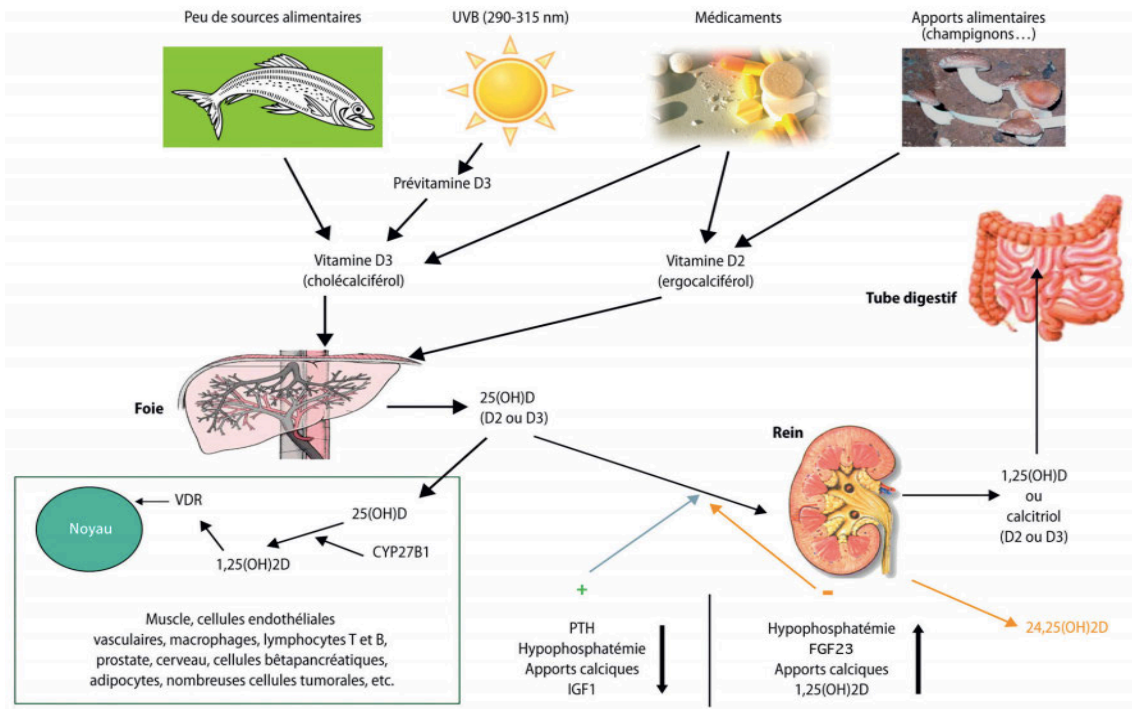
51. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J.* 27 août 2020;postgradmedj-2020-138712.
52. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr.* févr 2021;60(1):545-8.
53. Queen Mary University of London. Phase 3 Randomised Controlled Trial of Vitamin D Supplementation to Reduce Risk and Severity of COVID-19 and Other Acute Respiratory Infections in the UK Population
54. Maimónides Biomedical Research Institute of Córdoba. Prevention and Treatment With Calcifediol of COVID-19 Coronavirus-induced Acute Respiratory Syndrome (SARS)
55. Søråas AVL. A Randomized, Parallel-group Treatment, Quadruple Masked, Two-arm Study, to Assess the Effectiveness of Cod Liver Oil Compared to Placebo in the Prevention of Covid-19 and Airway Infections in Healthy Adults

7. ANNEXES

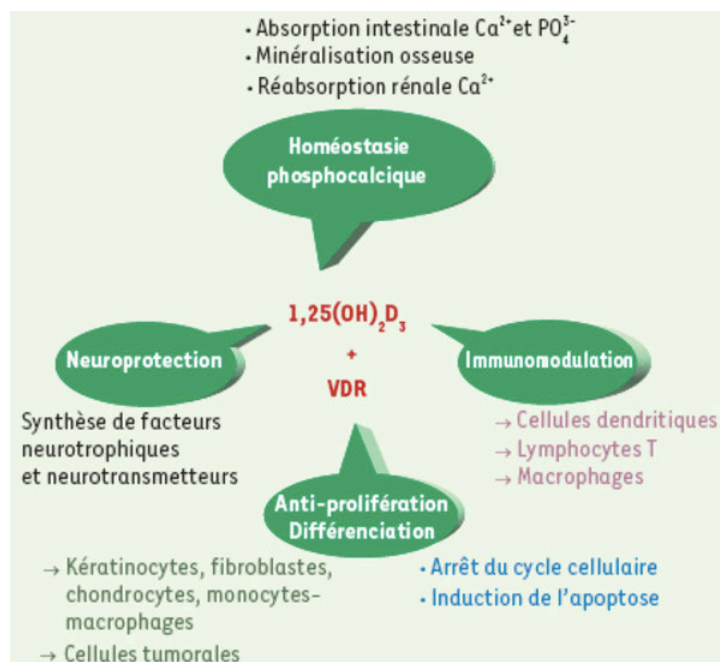
Annexe 1: Principaux apports exogène de vitamine D d'après (30)

Aliments	Quantité	Teneur en vitamine D (UI)
Huile de foie de morue	15 ml	1400
Saumon frais sauvage	100 g	600-1000
Saumon d'élevage	100 g	100-250
Sardine, hareng, thon en boîte	100 g	224-332
Champignons shiitaké secs	100 g	1600
Bolets/morilles séchés	100 g	130
Margarine	15 ml (1 cuillère à soupe)	65-110
Beurre	100 g	50
Jaune d'œuf	1	40
Yaourt	100 g	89
Fromage à pâte dur (Emmental, Gruyère, Cheddar...)	100 g	44
Parmesan	100 g	28

Annexe 2 : Métabolisme de la vitamine D (28)



Annexe 3 : Résumé des rôles de la vitamine D d'après (28)



Annexe 4 : Statut en vitamine D de la population française âgée de 18 à 74 ans d'après (39)

Concentration en 25(OH)D (nmol/L)	< 12,5	12,5-25	25-50	> 50	< 25	< 50	< 75
ENNS 2006-2007 Premiers résultats (2007)	0	4,4	36,7	58,9			
ENNS 2006-2007 Résultats définitifs (2012)					4,8	42,5	80,1

Annexe 5 : formulaire de consentement envoyé par mail aux 138 patients de l'étude.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT PATIENT

Titre de l'étude : Analyse descriptive rétrospective du taux de vitamine D sérique (25-OH-D) chez les patients suspects d'une forme symptomatique de COVID-19 à MEDECIN 7/7, Grenoble.

Auteur : CHABRE Thomas

Directeur de thèse : Dr LAGRANGE Emmeline

Co directrice : Dr SUSCILLON Marie-Paule

Lieu : MEDECIN 7/7 84 Cours Jean Jaurès, 38000 Grenoble

Fiche d'information :

Vous êtes invité à participer à un travail de thèse sur la COVID 19. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser. Pour prendre votre décision, nous vous invitons à lire la fiche d'informations sur cette étude.

Objectif :

La COVID 19 est un virus découvert fin 2019 responsable de la pandémie actuelle. Le virus se transmet par voies aériennes par l'intermédiaire de micro gouttelettes. Les symptômes de la maladie débutent en moyenne après 5 jours d'incubation. Les patients atteints peuvent alors développer des signes cliniques variés (fièvre, toux, difficultés à respirer, perte de l'odorat, maux de tête, diarrhées..) qui dans certains cas peuvent aller jusqu'à une détresse respiratoire aigue nécessitant une prise en charge en réanimation (supplémentation en oxygène, masque à haute concentration ou intubation.)

Il n'existe actuellement pas de traitement efficace pour lutter contre les formes graves de la COVID 19. Le meilleur espoir repose sur la vaccination de la population afin d'empêcher la propagation du virus.

Lors de votre consultation à MEDECIN 7/7 en plus du test par RT-PCR à la recherche de la COVID 19 nous vous avons proposé de faire une analyse sanguine. Le but de cette analyse était de rechercher les complications éventuelles de l'infection ainsi que des facteurs favorisants.

Nous savons que la vitamine D joue un rôle dans la réponse immunitaire lors d'une infection. Certaines études récentes suggèrent que les patients infectés ayant un taux de vitamine D abaissé seraient susceptibles de développer des formes plus graves de la COVID 19.

Conception et procédure de l'étude :

Dans le cadre de cette étude nous pensons qu'une baisse du taux de vitamine D dans le sang pourrait favoriser une infection par la COVID 19 ainsi que le risque de développer une forme grave. Cette étude inclura 150 patients testés à la COVID 19 par la méthode RT-PCR pendant la période du 15 mars au 11 juillet 2020. Les résultats de vitamine D sanguine seront comparés à ceux retrouvés dans la population générale.

Les données analysées dans l'étude seront les suivantes :

- Signes cliniques présentés lors de votre suspicion d'infection par le COVID 19
- Positivité ou non à la COVID-19 par RT-PCR sur prélèvement nasal
- Taux de vitamine D sérique
- Âge
- IMC (indice de masse corporelle)
- Sexe
- Antécédents médicaux
- Traitement en cours

Confidentialité

Toutes les informations que vous nous fournirez seront gardées confidentielles et ne seront accessibles que par les investigateurs impliqués dans l'étude et les personnes mandatées (comité d'éthique, jury de thèse, inspecteur).

Droit de refus ou de retrait

Vous pouvez décider de ne pas participer et vous avez le droit de vous retirer de l'étude à tout moment.

Personne à contacter

Si vous avez des questions par rapport à votre participation à l'étude vous pourrez me contacter CHABRE Thomas, interne en médecine générale : par mail :

Données anonymisées pour mise en ligne

Recueil de votre consentement

J'accepte que les données présentées soient analysées pour cette étude.

Je refuse que les données présentées soient analysées pour cette étude.

Annexe 6 : Données cliniques comparant l'ensemble des patients. Insuffisance en vitamine D définie par un taux inférieur à 75nmol/L. Prévalence de l'insuffisance en fonction des sous groupes.

Données cliniques		Sous groupes		Totalité des patients inclus	Patients insuffisants (prévalence de l'insuffisance en vitamine D (%))	Patients non carencés
Données générales	Nombre			97	86 (89)	11 (11)
	Âge (années)	Moyen (écart type)		40.5 (14)	39.4 (13.3)	50.55 (16.9)
		Valeurs extrêmes		20 ; 82	20 ; 82	32 ; 75
Sexe	Hommes			32	30 (94)	2 (6)
	Femmes			65	56 (86)	9 (14)
Age	Tous les patients	<50 ans		71	65 (91)	6 (9)
		50 à 70 ans		23	20 (87)	3 (13)
		>70 ans		3	1 (33)	2 (67)
	Hommes	<50 ans		25	24 (96)	1 (4)
		50 à 70 ans		7	6 (86)	1 (14)
		>70 ans		0	0	0
	Femmes	<50 ans		46	41 (89)	5 (11)
		50 à 70 ans		16	14 (87)	2 (13)
>70 ans			3	1 (33)	2 (67)	
Formes cliniques	Légère			48	42 (87)	6 (13)
	Modérée			42	38 (90)	4 (10)
	Grave			7	6 (88)	1 (12)
Facteurs de risque (FDR)	Avec FDR			25	20 (80)	5 (20)
	Sans FDR			72	64 (89)	6 (11)
Indice de masse corporel (IMC) en kg/m ²	IMC<30			87	77 (89)	10 (11)
	IMC≥30			10	9 (90)	1 (10)

Annexe 7 : Données cliniques comparant l'ensemble des patients en fonction des différents seuils de vitamine D.

Données cliniques		Sous Groupes		Vit D <30 (%)	30≤ Vit D < 50 (%)	50≤ Vit D < 75 (%)	Vit D ≤75 nmol/L (%)
		Nombre		14	37	35	11
Données générales	Age (années)	Moyen (écart type)	44.3 (10.1)	39.1 (12.9)	39.2 (14.6)	50.5 (16.1)	
		Valeurs extrêmes	43 ; 57	22 ; 59	20 ; 82	36 ; 75	
	Sexe	Hommes	3 (9)	21 (66)	6 (19)	2 (6)	
	Femmes	11 (17)	16 (25)	29 (44)	9 (14)		
Age	Tous les patients	<50ans	10 (14)	30 (43)	25 (35)	6 (8)	
		50 à 70 ans	2 (8)	9 (39)	9 (39)	3 (13)	
		>70 ans	0	0	1 (33)	2 (67)	
	Hommes	<50ans	2 (8)	17 (68)	5 (20)	1 (4)	
		50 à 70 ans	1 (12.5)	5 (62.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	
		>70 ans	0	0	0	0	
	Femmes	<50ans	10 (22)	11 (24)	20 (43)	5 (11)	
		50 à 70 ans	1 (6.5)	5 (31)	8 (50.5)	2 (12)	
		>70 ans	0	0	1 (33)	2 (67)	
Formes cliniques	Légère		5 (10)	19 (40.5)	18 (37)	6 (12.5)	
	Modérée		9 (21)	16 (38)	13 (31)	4 (10)	
	Grave		0	2 (29)	4 (57)	1 (14)	

9. RESUME

CHABRE Thomas-Analyse descriptive rétrospective du taux de vitamine D sérique chez des patients suspects d'une atteinte symptomatique du COVID-19.

Thèse de Médecine – Montpellier 2021

CONTEXTE La pandémie due au SARS-CoV-2 rend chaque jour plus urgent la nécessité de trouver de nouveaux moyens de lutte. Plusieurs études suggèrent qu'un taux bas en vitamine D augmenterait la prévalence et la gravité de l'infection dues au SARS-CoV-2. L'objectif de ce travail était de déterminer la fréquence de l'insuffisance en vitamine D dans une population présentant les symptômes d'une atteinte par la COVID-19.

METHODE Etude descriptive rétrospective sur 97 patients ayant consultés à MEDECIN 7/7 de la ville de Grenoble pour un tableau compatible avec une infection par la Covid-19 et ayant donné leur accord pour une utilisation de leurs données.

RESULTATS Parmi les 97 patients, 86 (89%) présentaient une insuffisance (taux de vitamine D <75nmol/L), 51 (53%) une carence (taux <50nmol/L) et 14 (15%) une carence sévère (taux <30nmol/L). Il n'a pas été mis en évidence de différence significative lors de la comparaison des moyennes du taux de vitamine D selon la forme clinique présentée (légère vs modérée et/ou sévère). L'analyse en sous groupe visant à déterminer si la vitamine D pouvait être un facteur de risque indépendant n'a pas retrouvé non plus de différence significative.

CONCLUSION Cette étude a pu montrer une large proportion d'insuffisance en vitamine D chez des patients suspects symptomatique COVID-19.

MOTS CLEFS Vitamine D ; insuffisance ; COVID-19