

Carence en vitamine D et immunité sous-optimale : un défi en période de Covid

CAMILLE DESPLAND^a, MORGANE GILLIAND^b et CORINNE SCHAUB^c

Rev Med Suisse 2021; 17: 1711-9

La carence en vitamine D (VitD) est fréquente partout dans le monde. En Suisse, elle touche toutes les populations et, par conséquent, aussi les personnes à risque de complications du Covid-19. Des études relèvent une corrélation entre la carence en VitD et certaines pathologies extraosseuses chroniques. Cette revue de la littérature montre une corrélation entre la gravité des symptômes, les décès liés au Covid-19 et un statut carencé en VitD. L'efficacité ou non d'une supplémentation en VitD pour améliorer ces pathologies et limiter les complications liées au Covid-19 n'est pas encore claire en raison des multiples biais méthodologiques des études. Néanmoins, l'ampleur épidémiologique de la carence en VitD dans nos sociétés nécessite que tous les professionnels de la santé se coordonnent pour répondre à ce défi de santé publique.

Vitamin D deficiency and suboptimal immunity: a challenge during Covid pandemia

Vitamin D deficiencies are common throughout the world. In Switzerland, this deficiency affects every populations, including therefore people at risk of COVID-19 complications. Several studies demonstrate a correlation between vitamin D deficiencies and some chronic extraosseous pathologies. This literature review shows a correlation between the seriousness of symptoms, the deaths related to COVID-19 and a status of vitamin D deficiency. The effectiveness of a supplementation with vitamin D to improve those pathologies and limit complications due to COVID-19 is not yet clear because of the various methodological bias of the studies. However, the epidemiological extent of a vitamin D deficiency in our societies requires the coordinated actions of all health professionals in order to meet this public health challenge.

CARENES EN VITAMINE D ET FACTEURS DE RISQUE

Malgré les recommandations officielles de l'OMS¹ et de la communauté scientifique internationale² pour limiter la carence en vitamine D (VitD) (concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) < 50 nmol/l), celle-ci reste encore très courante en Suisse, en Europe et dans le monde.

^a Maître d'enseignement HES, Diététicienne, MSc en Santé publique, Filière soins infirmiers (SI), Haute École de santé Vaud (HESAV), Haute École spécialisée de Suisse occidentale (HES-SO), 1011 Lausanne, ^b Maître d'enseignement HES, Infirmière, PhD(c), Filière SI, HESAV, HES-SO, 1011 Lausanne, ^c Professeure HES associée, Infirmière, PhD, Filière SI, HESAV, HES-SO, 1011 Lausanne
camille.despland@hesav.ch | morgane.gilliand@hesav.ch
corinne.schaub@hesav.ch

La prévalence est de 30 à 60% en Europe de l'Ouest, du Sud et de l'Est, et une carence grave (25(OH)D < 30 nmol/l) est observée chez > 10% des Européens. Elle monte jusqu'à 80% dans les pays du Moyen-Orient alors qu'elle est seulement de < 20% de la population en Europe du Nord, consommatrice de poissons gras.^{2,3} En Inde, malgré l'ensoleillement, les carences en VitD concernent 80 à 90% de la population de tous les groupes d'âge.⁴

En Suisse, la carence en VitD (25(OH)D < 50 nmol/l) touche 15 à 57% des enfants âgés de 3 à 18 ans.^{5,6} En 2021, une étude sur des patients de tout âge hospitalisés à l'Hôpital de Bâle indique que seulement 22,1% des valeurs recensées montrent un statut de VitD adéquat (> 75 nmol/l).⁷ La carence en VitD concerne particulièrement les personnes âgées de plus de 60 ans, aussi bien celles vivant à domicile que résidant dans des institutions.⁵

Les femmes enceintes suisses sont aussi à risque de carence. Une étude de prévalence de 2018, réalisée auprès de 278 femmes au 3^e trimestre de leur grossesse vivant en Suisse, a mesuré des concentrations de 25(OH)D < 50 nmol/l chez 53,4% de ces femmes, avec un impact également sur le fœtus et le nouveau-né.⁵ Plusieurs facteurs influencent le statut en VitD d'une personne (figure 1).^{2,8-15}

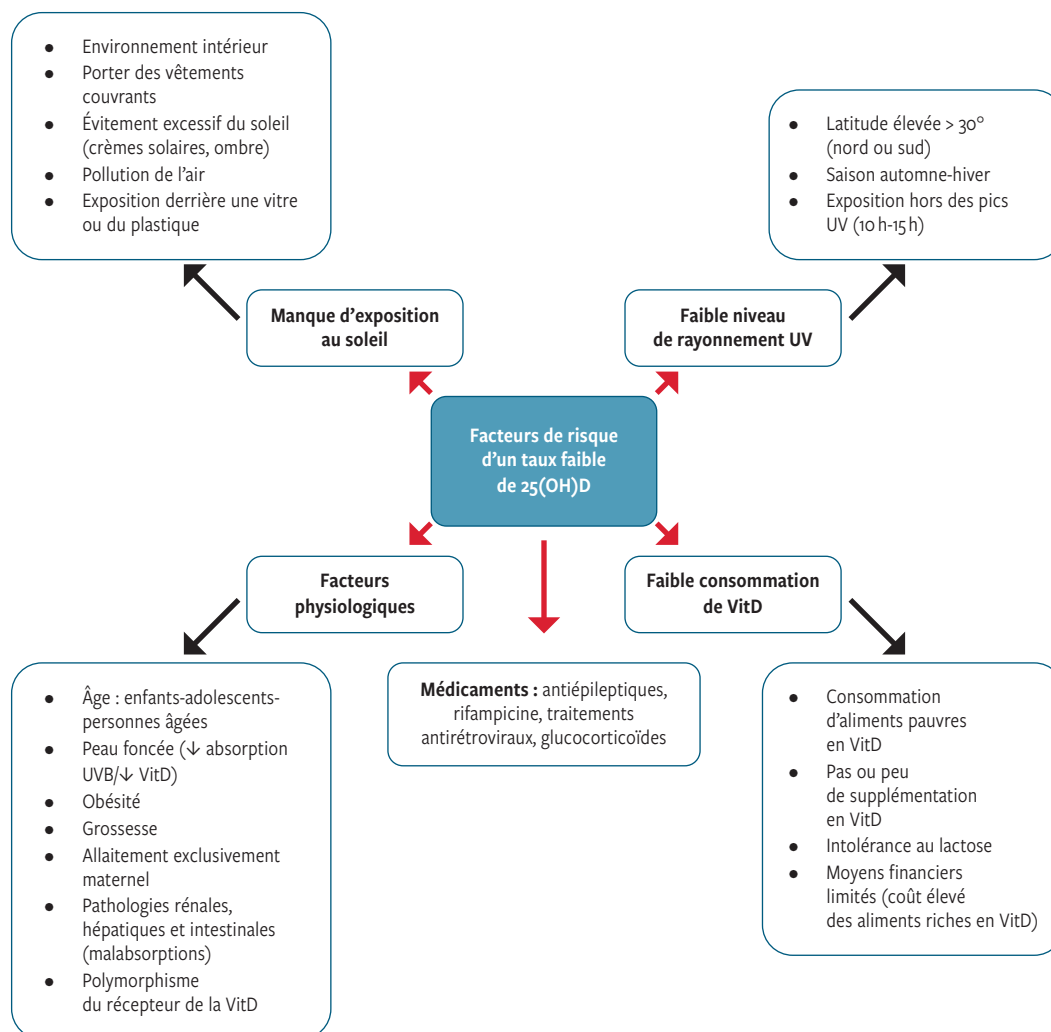
À noter, l'impact important de l'ensoleillement sur le statut en VitD selon la latitude. En Suisse, en automne-hiver, il faudrait jusqu'à 6,5 heures d'exposition au soleil, compte tenu de 8 à 10% de la surface de peau non couverte, pour atteindre la dose de VitD nécessaire à l'obtention d'un statut adéquat en VitD.¹¹ Des carences en VitD apparaissent même dans les pays chauds et bien ensoleillés toute l'année, en raison des modes de vie (éviter l'exposition au soleil) et de la coloration foncée de la peau (mélatonine en plus grande quantité faisant barrière aux rayonnements ultraviolets (UVB)).^{9,10,16}

VITAMINE D: DÉFINITION ET VALEURS DE RÉFÉRENCES

La VitD est liposoluble et synthétisée de manière endogène dans l'épiderme à partir d'un dérivé du cholestérol (le 7-déhydrocholestérol) sous l'action des UVB.¹⁷ Sa structure chimique, sa métabolisation et son action incitent davantage à penser à une préhormone ou une hormone qu'à une vitamine.^{18,19} Pendant l'exposition au soleil, la molécule endogène 7-déhydrocholestérol se transforme en prévitamine D3

FIG 1 Facteurs de risque d'un taux faible en vitamine D

25(OH)D: 25-hydroxyvitamine D; UV: ultraviolet; UVB: rayonnement ultraviolet; VitD: vitamine D.



(Adaptée de réf.⁸, avec autorisation).

qui, à son tour, s'isomérisé en VitD₃ (cholécalférol). C'est sous cette forme et à l'aide de sa protéine de liaison (Vitamine D-Binding Protein (DBP)) que la VitD est transportée dans le sang jusqu'au foie où elle sera hydroxylée pour former la (25(OH)D).²⁰ L'exposition aux UVB ne fait craindre aucun risque de toxicité, car lors d'une exposition trop longue au soleil l'excès de prévitamine D₃ (forme de transport dans le sang jusqu'au foie) est inactivé.²¹

La VitD, sous les formes D₂ et D₃ (meilleure biodisponibilité),²² trouve aussi sa source dans l'alimentation mais, au vu des problématiques de biodisponibilité et des processus de production de l'industrie (teneur des aliments moindre en vitamines), cet apport reste relativement mineur.¹⁷

Actuellement, le meilleur moyen d'analyser le statut en VitD d'un individu est la mesure du taux circulant de la 25(OH)D. Sa demi-vie de 3 semaines²⁰ permet de diagnostiquer une éventuelle carence, insuffisance ou toxicité chez un patient. Selon l'European Calcified Tissue Society, les valeurs de

référence actuelles les plus consensuelles de la forme circulante majeure décelable dans le sérum sanguin de 25(OH)D sont listées dans le **tableau 1**.² À noter que certains pays prennent en compte dans leurs recommandations la santé au niveau squelettique et d'autres au niveau global (les valeurs peuvent donc varier suivant l'objectif thérapeutique voulu).²³⁻²⁵

TABLEAU 1 Consensus actuel en termes de statut de vitamine D chez l'adulte

25(OH)D: 25-hydroxyvitamine D.

Valeur de 25(OH)D	Interprétation
> 325 nmol (> 150 ng/ml)	Intoxication
> 250 nmol (> 100 ng/ml)	Excès
50-75 nmol (20-30 ng/ml)	Adéquat
30-50 nmol (12-20 ng/ml)	Carence
< 25 nmol (10 ng/ml)	Carence grave

(Adapté de réf.²³⁻²⁵).

VITAMINE D ET SUPPLÉMENTATION

De manière générale, pour que la majorité de la population atteigne une concentration de 25(OH)D sérique de 50 à 75 nmol (20 à 30 ng/ml)² il est suggéré les recommandations suivantes (**tableau 2**).

La littérature propose plusieurs schémas de supplémentation pour remédier à une carence en VitD (**tableau 3**). Chez les patients obèses (adultes¹⁴ et enfants²⁶), les besoins sont 2 à 3 fois supérieurs.

Les risques de surdosage lors de supplémentation en VitD sont faibles et évitables.²⁵ Ils semblent résulter d'une prescription inappropriée, de l'utilisation de préparations en vente libre à forte dose ou non autorisées. Chez les personnes souffrant d'ostéoporose, des doses supérieures à 4000 UI/jour ont été associées à une augmentation des chutes et des fractures.³⁰ Selon une étude randomisée et contrôlée en double aveugle d'une durée de 3 ans, le profil de sécurité de la supplémentation en VitD est similaire pour les doses de 400, 4000 et 10 000 UI/jour.³¹

TABLEAU 2 Recommandations pour prévenir la carence en vitamine D

^a En Suisse, en automne-hiver, il faudrait jusqu'à 6,5 heures d'exposition au soleil (avec 8 à 10% de la surface de peau non couverte), pour atteindre la dose de VitD nécessaire à l'obtention d'un statut adéquat en VitD.¹¹
^b À l'époque, 1 cuillère à café d'huile de foie de morue contenait environ 400 UI de VitD3. Les procédés de fabrication actuels de l'industrie altèrent la qualité et la quantité de la concentration en VitD.
 VitD: vitamine D.

Recommandations	Mise en œuvre
Prévenir les déficiences en VitD	<p>Exposition au soleil régulière et activités en extérieur → fréquente mais de courte durée (8-10 minutes selon la sensibilité de la peau au soleil) sans écran solaire, la journée entre 10 et 15 heures^a</p> <p>Consommation d'aliments riches en VitD</p> <ul style="list-style-type: none"> La VitD3 est présente surtout dans les aliments d'origine animale tels que les poissons gras: <ul style="list-style-type: none"> saumon frais (100-250 UI/100 g) maquereau (250 UI/100 g) sardines (300 UI/100 g) thon en boîte (236 UI/100 g) huile de foie de morue^b La VitD2 est présente surtout dans: <ul style="list-style-type: none"> les champignons, exemple «shiitake» (100 UI/100 g) les aliments enrichis en VitD par l'industrie (produits laitiers, céréales) (environ 100 UI/100 g) <p>Supplémentation systématique et dosage adapté chez:</p> <ul style="list-style-type: none"> Les nourrissons et enfants jusqu'à 3 ans Les femmes enceintes Les personnes âgées Les immigrants non occidentaux (surtout ceux à peau foncée) <p>Chez les enfants, adolescents et les adultes en bonne santé, proposition d'une supplémentation sans dosage au préalable, principalement en hiver (Confédération suisse, 2012)⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> Prise de 600 à 800 UI/jour de VitD3^{9,11}
Dépister les carences en VitD	<p>Dépistage systématique et supplémentation individualisée chez les personnes malades à risque de carences (figure 1)</p>

VITAMINE D, FONCTIONNEMENT MÉTABOLIQUE ET IMMUNOLOGIQUE

La VitD est métabolisée de manière séquentielle dans le foie et les reins, respectivement en 25(OH)D, et en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) (forme biologiquement active impliquée dans la régulation du métabolisme du calcium et du phosphate). La VitD joue également un rôle dans le bon fonctionnement métabolique extraosseux. Cela est vérifié notamment par le fait que la plupart des cellules et des organes du corps possèdent un récepteur de la VitD (Vitamin D-Binding Protein) et que de nombreuses cellules et organes sont capables de produire de la 1,25(OH)₂D.^{20,32} Des analyses transcriptomiques et de génome ainsi que les études expérimentales menées dans divers systèmes cancéreux révèlent une action protectrice de la VitD contre plusieurs types de cancer. Cette protection résulte de la régulation d'un grand nombre de gènes qui contrôlent la prolifération, la survie, la différenciation, la migration et la communication des cellules cancéreuses et stromales, comme les fibroblastes, les adipocytes, les cellules immunitaires et endothéliales.²¹ L'approfondissement de la compréhension de ces multiples mécanismes biologiques facilite à l'avenir l'interprétation des résultats de nombreuses études d'association entre la carence en VitD et le risque accru de nombreuses maladies telles que certains cancers, les maladies cardiovasculaires (MCV), infectieuses, neurologiques et le syndrome métabolique impliqué dans le diabète de type 2 et l'obésité.^{14,20,32-34}

Pour l'heure, les résultats de plusieurs revues systématiques et méta-analyses ne permettent pas de conclure à l'efficacité d'une supplémentation de VitD dans des maladies extra-osseuses comme les cancers³⁵⁻³⁷ ou en cas de diabète de type 2.³⁸ Néanmoins, un effet favorable de la VitD a été observé sur la glycémie à jeun des patients présentant une intolérance au glucose et une carence en VitD³⁹ ou en cas de diabète mal contrôlé.³⁴ Chez les patients prédiabétiques, une méta-analyse parle d'effets prometteurs de la supplémentation en VitD sur le contrôle de la glycémie et la baisse de la résistance à l'insuline.³⁸ Dans le cadre des MCV, la supplémentation en VitD de patients en souffrant et carencés en VitD produit un faible effet bénéfique sur la pression artérielle systolique.⁴⁰

La signalisation de la VitD est aussi présente dans le système immunitaire. Elle pourrait jouer un rôle en termes de sensibilité aux infections et aux maladies autoimmunes.³² En effet, de faibles taux sériques de 25(OH)D sont associés à un risque accru de développer plusieurs maladies et troubles liés au système immunitaire (psoriasis, diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, tuberculose, septicémie, infection respiratoire).^{20,33} Selon certaines données, des carences en vitD au début de la vie pourraient prédisposer le système immunitaire à développer des maladies autoimmunes ou des allergies.³²

Des études sur l'effet de la supplémentation en VitD lors d'affections respiratoires ont permis d'analyser son rôle auxiliaire chez les enfants et les adultes dans la réduction des réponses inflammatoires et le rétablissement de réponses immunitaires appropriées dans le cadre d'un traitement donné.^{41,42} La supplémentation en VitD, surtout lorsqu'elle est

TABLEAU 3 Propositions de schémas de supplémentation lors de carence en vitamine D

25(OH)D: 25-hydroxyvitamine D; VitD: vitamine D.

	Chez qui?	Dose de charge	Suivi
Revue médicale suisse (2011) ²⁷⁻²⁹	Patients adultes carencés	100 000 UI de VitD3/2 semaines, pendant 2 mois	2000 UI/jour
The Endocrine Society (États-Unis) ¹⁴	Patients adultes carencés (50 nmol/l (< 20 ng/ml) de 25(OH)D)	50 000 UI/semaine, pendant 8 semaines	1500-2000 UI/jour
Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses ²⁰	Patients adultes dits «ostéoporotiques» ou à risque	50 000 UI/semaine, pendant 8 semaines	1500-2000 UI/jour

donnée sous forme de dose quotidienne ou hebdomadaire à des personnes carencées, semble utile pour les patients souffrant d'infections respiratoires.^{43,44}

Dans le cas du SARS-CoV-2 et de la réponse immunitaire de l'organisme, l'infection virale induit des lésions tissulaires par la production amplifiée de nombreuses cytokines pro-inflammatoires, la mobilisation de macrophages et de granulocytes pro-inflammatoires, l'activation des lymphocytes T, CD4 et CD8+. Il en résulte une tempête de cytokines qui contribue aux dommages tissulaires.^{45,46} Les réponses antivirales provenant de l'immunité innée et adaptative de l'hôte tentent la régénération des cellules infectées tout en limitant la propagation du virus et l'inflammation.^{46,47} La VitD paraît interférer directement avec la réplication virale par son action immunomodulatrice et anti-inflammatoire.⁴⁶ Elle agit sur l'axe de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2)/Angiotensine (1-7)/MasReceptor, avec comme effet l'augmentation de l'expression de l'ECA2 qui agit sur la protection des lésions pulmonaires aiguës, protège et a un impact bénéfique sur les infections des voies respiratoires, les paramètres associés à la pneumonie, à l'hyperproduction de cytokines et au syndrome de détresse respiratoire aigu. Le rôle de la VitD en tant que modulateur immunitaire interviendrait au travers de 3 axes: la barrière physique et les immunités innée et adaptative (**tableau 4**).⁴⁶

Nous notons qu'une très forte hétérogénéité méthodologique et de multiples biais dans les études réalisées sur l'effet de la supplémentation en VitD dans les maladies extraosseuses pourraient expliquer l'impossibilité de conclure quant aux effets de supplémentation en VitD. En effet, ces études présentent souvent des biais d'attrition, de sélection, de mesures (variabilité des concentrations de base de 25(OH)D, hétérogénéité des suppléments, groupes placebos supplémentés, période de suivi inadéquate) et de confusion (IMC élevé, populations hétérogènes, latitudes, saisons, apports alimentaires, apports complémentaires d'autres micronutriments tels que le calcium qui pourraient influencer les mécanismes métaboliques en jeu^{35,37} et qui ne sont pas systématiquement relevés).

VITAMINE D ET COVID-19, REVUE DE LITTÉRATURE ACTUALISÉE

Au vu du nombre important d'études réalisées sur la VitD lors de la pandémie de Covid-19, une revue de littérature a été conduite afin d'identifier des liens entre le statut en VitD d'un

individu, la supplémentation en VitD et le Covid-19. Il apparaît qu'un niveau plasmatique sous-optimal de 25(OH)D pourrait être un facteur de risque potentiel du Covid-19.^{15,48-71} Par ailleurs, la corrélation entre statut en VitD et la gravité de la maladie semble clairement établie (**tableau 5**). La supplémentation en VitD en pré ou en postdiagnostic Covid-19 pourrait avoir des effets bénéfiques sur la gravité de la maladie ainsi que sur la mortalité.^{15,72,73} Les personnes supplémentées en VitD semblent avoir moins de risque de développer un Covid-19 (**tableaux 6 et 7**).⁷⁴ Toutefois, ces résultats bénéfiques ne sont pas toujours rapportés dans les études consultées. De nombreux biais d'études sont à relever dans l'ensemble de la littérature disponible (**tableaux 5-7**).

Au vu de la réalisation d'un nombre important d'études concernant la supplémentation en VitD⁹⁶, les **tableaux 6 et 7** présentent une analyse non exhaustive de la supplémentation en VitD lors des périodes pré et postdiagnostic Covid-19 (**tableaux 6 et 7**).

TABLEAU 4 La vitamine D, un modulateur immunitaire

↑ : augmentation ; VitD : vitamine D.

Action de la VitD sur	Effets
Barrière physique	<ul style="list-style-type: none"> La VitD aide à maintenir la qualité des jonctions d'adhérence des cellules épithéliales
Immunité innée	<ul style="list-style-type: none"> La production de peptides antimicrobiens (cathélicidines et défensines) → action contre les agents pathogènes en perturbant leurs membranes cellulaires et en neutralisant les endotoxines La VitD a des propriétés antibactériennes La VitD affecte la maturation des cellules T et réduit ainsi la production de cytokines pro-inflammatoires
Immunité adaptative	<ul style="list-style-type: none"> La VitD favorise l'induction des cellules T régulatrices qui aident à inhiber les processus inflammatoires La VitD joue un rôle dans la régulation des réponses immunitaires médiées par les macrophages et les cellules dendritiques (première ligne de défense de l'hôte → limitation de la libération des cytokines + chimiokines inflammatoires et ↑ de l'expression des cytokines anti-inflammatoires + ↑ phagocytose des monocytes. Cela amène à l'autophagie des macrophages).

(Adaptée de réf.⁴⁸).

TABLEAU 5

Covid-19, influence d'un déficit en vitamine D sur les paramètres physiologiques et biologiques

25(OH)D: 25-hydroxyvitamine D; VitD: vitamine D.

Paramètres	Références des études ayant démontré un lien	Références des études n'ayant pas démontré un lien	Biais des différentes études
Chez les adultes sur le plan physiologique			<ul style="list-style-type: none"> • La majorité des études citées sont rétrospectives et/ou de nature observationnelle • Tous les facteurs confondants ne sont potentiellement pas pris en compte (obésité, problème cardiaque, pulmonaire, diabète, ethnicité...) • Taux de 25(OH)D au moment du diagnostic Covid-19 pas systématiquement relevé • Prise d'une supplémentation en VitD pas systématiquement questionné • Tailles d'échantillon très variables selon les études • Les études proviennent de différents pays • Populations et contextes de soins étudiés très différents
Mortalité liée au Covid-19	48,49,51,54-57,60,63,64,75-86	15,87-89	
Hospitalisations liées au Covid-19	49-51,54,56,62,64,75-77,90		
Durée de séjour hospitalier	15,91,92	67	
Durée de l'infection Covid-19	63		
Gravité de l'infection Covid-19	48-50,54,55,60,64,76,78,80,90-93	15,67	
Hypoxémie	63,85,93		
Besoin d'oxygène en cas d'hypoxémie	75		
Perte de conscience	93		
Présence d'une détresse respiratoire aiguë	55,63,85		
Intubation	52,56,75,83,85	15,67	
Séjours en soins intensifs	49-52,54,56,76,79,85,94	15	
Chez les adultes sur le plan biologique			
Taux de protéine C-réactive	15,49-52,54,56,76,79,85,91,92,94	67,84, 92	
Taux de cytokines inflammatoires	77,79	15	
Taux de lymphocytes	80,90,93	15,91	
Taux de neutrophiles	80	91	
Taux de D-dimères	15,52,56,91	67,84,92	
Présence d'un syndrome d'activation macrophagique	95		
Présence d'anticorps contre le SARS-CoV-2	64		
Chez les enfants			
Positivité pour le Covid-19	65		
Fièvre	65		

PERSPECTIVES

De futurs travaux doivent être réalisés pour comprendre l'impact du déficit en VitD sur la santé. Cela en évitant les multiples biais méthodologiques relevés. D'autres pistes pourraient également être investiguées. Par exemple, le fait que la VitD n'exprime sa pleine efficacité qu'en synergie avec d'autres micronutriments comme le magnésium, le calcium,¹¹¹ le phosphate¹⁰⁶ et la VitB12.¹⁰⁵ Des pistes d'exploration novatrices et transversales pourraient aussi être envisagées. Par exemple, des études récentes émettent l'hypothèse que les effets du rayonnement solaire sur la morbidité et mortalité du Covid-19 pourraient impliquer non seulement la VitD mais aussi l'oxyde nitrique.^{112,113}

CONCLUSION

La VitD intervient dans de multiples mécanismes physiologiques et immunologiques impliqués dans les maladies

osseuses, métaboliques, autoimmunes et infectieuses. À ce jour, malgré des associations solides entre Covid-19 et statut en VitD, il est impossible de conclure que le déficit en VitD est un facteur de risque du Covid-19 et non une conséquence. Même constat en ce qui concerne la supplémentation de VitD et les maladies extraosseuses. La grande hétérogénéité des études et leurs multiples biais méthodologiques expliquent en partie ce constat. Au cœur de ce flou scientifique, ce que l'on peut certifier est l'ampleur de la carence et/ou de son risque sur toutes les classes d'âge, en Suisse et dans le monde entier. Les facteurs de risque sont pour la plupart connus et les groupes à risque identifiés. Des actions pour prévenir la carence en VitD sont donc nécessaires. Nous estimons en effet que la littérature amène déjà des données suffisamment étayées pour motiver l'ensemble des professionnels de la santé à s'allier pour prévenir la déficience/carence en VitD de la population suisse, surtout en période épidémique.

Nous défendons cette position préventive aussi bien en raison du faible coût de la VitD que du risque réduit de surdosage si

TABLEAU 6

Supplémentation de vitamine D avant diagnostic de Covid-19

FIO₂: fraction inspirée en oxygène; 25(OH)D: 25-hydroxyvitamine D; PaO₂: pression partielle d'oxygène; VitD: vitamine D.

Designs (références)	Effets (significatifs) observés	Types de supplémentation	Biais des différentes études
Étude quasi expérimentale sur des sujets âgés fragiles hospitalisés ⁹⁷ + revues de la littérature évoquant cette étude ^{55,56,64,98}	<ul style="list-style-type: none"> Formes moins sévères de Covid-19 Risque de mourir du Covid-19 moins élevé dans les 14 jours 	Supplémentation au cours de l'année qui précède l'hospitalisation (VitD3/mois) : <ul style="list-style-type: none"> 50 000 UI ou VitD3 tous les 2-3 mois 80 000 ou 100 000 UI 	<ul style="list-style-type: none"> Petits échantillons Analyses au sein d'une seule institution Facteurs confondants pas toujours pris en considération (obésité, problème cardiaque, pulmonaire, diabète, ethnicité...). Fiabilité des tests sérologiques pas garantie Taux de 25(OH)D sanguins des participants pas testés systématiquement lors de la récolte de données Dosage et durée de la supplémentation en VitD3 très variés Fort déséquilibre entre les cas et les cas témoins (âge, sexe...) Designs des études variés Les études proviennent de différents pays Populations et contextes étudiés variés
Étude quasi expérimentale sur des sujets âgés vivant en maison de retraite ⁷² + revues de la littérature évoquant cette étude ^{55,56,64,98}	<ul style="list-style-type: none"> Formes moins sévères de Covid-19 Risque de mourir du Covid-19 moins élevé dans les 36 jours 	Bolus oral de 80 000 UI de VitD3 durant la semaine suivant le diagnostic de Covid-19 ou au cours du mois précédent	
Étude observationnelle sur des sujets âgés vivant en maison de retraite ⁷³ + revue de la littérature évoquant cette étude ⁹⁹	<ul style="list-style-type: none"> Risque moins élevé de mourir du Covid-19 	Dosage de VitD non spécifié	
Étude de cohorte rétrospective sur des personnes Covid-19 positives hospitalisées ¹⁰⁰	<ul style="list-style-type: none"> Aucune différence entre patients supplémentés ou non pour : <ul style="list-style-type: none"> le risque de mortalité le risque d'être hospitalisé 	VitD3 25 000 UI/mois pendant les 3 derniers mois	
Étude cas témoins rétrospective chez des adultes hospitalisés ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> Lorsqu'ils comparent les personnes supplémentées et les personnes qui n'ont pas de déficit à celles qui en ont un : <ul style="list-style-type: none"> Le ratio PaO₂/FIO₂ est inférieur Le risque d'être admis aux soins intensifs est moins élevé La durée d'hospitalisation est plus courte 	Supplémentation en VitD3 (chez 20 patients sur 197) <ul style="list-style-type: none"> 25 000 UI/mois (n = 10) 5600 UI/semaine (n = 1) 0,266 mg/mois (n = 8) 	
Étude de cas témoins rétrospective sur des personnes atteintes de la maladie de Parkinson et leurs familles ⁷⁴ + revues de la littérature évoquant cette étude ^{48,101}	<ul style="list-style-type: none"> Diminution du risque d'être positive pour le Covid-19 	Non spécifié	

les prescriptions sont prudentes et respectent les recommandations usuelles. Elle rejoint la position défendue par plusieurs auteurs ayant étudié la supplémentation en VitD dans le contexte du Covid-19.^{15,50,55,64,73,97,99,103,105,106}

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'implication de la vitamine D (VitD) dans le bon fonctionnement métabolique et immunitaire est de mieux en mieux connue
- Toutes les classes d'âge sont concernées par les risques de carence en VitD, et plus particulièrement les groupes à risque
- Selon l'European Calcified Tissue Society, l'objectif est que la majorité de la population générale atteigne une concentration de 25-hydroxyvitamine D sérique de 50 à 75 nmol (20-30 ng/ml)

STRATÉGIE DE RECHERCHE DANS PUBMED

Les recherches d'articles ont été effectuées sur PubMed à l'aide des descripteurs suivants: («COVID-19» OR «SARS-CoV-2» OR «SARS-CoV-2 variants») AND «Vitamin D».

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

TABLEAU 7 Supplémentation de vitamine D après diagnostic de Covid-19

25(OH)D: 25-hydroxyvitamine D; VitD: vitamine D.

Designs (références)	Effets (significatifs) observés	Types de supplémentation	Biais des différentes études
Étude randomisée et contrôlée sur des personnes Covid-19 positives hospitalisées ¹⁰² + revue de la littérature évoquant cette étude ⁹⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de différence pour la durée de séjour hospitalier • Pas de différence pour le nombre d'admission aux soins intensifs • Pas de différence pour le nombre d'intubations • Pas de différence pour la mortalité • Amélioration de la concentration sanguine de 25(OH)D 	VitD3: 200 000 UI en dose unique le jour de la randomisation	<ul style="list-style-type: none"> • Petits échantillons • Analyses au sein d'une seule institution • Facteurs confondants pas toujours pris en compte (obésité, problème cardiaque, pulmonaire, diabète, ethnicité...) • Répartition entre les groupes intervention/cas et contrôle pas équitable (âge, sexe...) • Exclusion de patients sans raison valable • Taux sanguin de 25(OH)D des participants pas connu systématiquement lors de la récolte de données • Prise d'une supplémentation en VitD avant le début de l'intervention pas questionnée systématiquement • Dosage et durée de la supplémentation en VitD3 très variés • Utilisation d'un placebo dans le groupe témoin pas systématique • Designs des études variés • Les études proviennent de différents pays • Populations et contextes étudiés variés
Étude rétrospective transversale, observationnelle et multicentrique sur des patients hospitalisés pour une infection Covid-19 ¹⁰³ + revues de la littérature évoquant cette étude ^{64,98,99}	<ul style="list-style-type: none"> • Risque moins élevé de mourir du Covid-19 	Supplémentation par haute dose de VitD3 (≥ 280 000 UI sur une période allant jusqu'à 7 semaines)	
Étude de cas sur des personnes Covid-19 positives hospitalisées ¹⁰⁴ + revues de la littérature évoquant cette étude ^{48,55}	<ul style="list-style-type: none"> • Très faible amélioration due à la concentration de 25(OH)D • Amélioration de la leucocytose • Diminution du besoin d'oxygène • Diminution du taux de protéine C-réactive • Diminution du taux de cytokines inflammatoires • Amélioration de la concentration sanguine de 25(OH)D 	<ul style="list-style-type: none"> • Supplémentation «standard» en VitD3 (1000 UI/jour pendant 5 jours) • Supplémentation «à haute dose» en VitD3 (50 000 UI/jour pendant 5 jours) 	
Étude de cohorte rétrospective sur des personnes Covid-19 positives hospitalisées ¹⁰⁵ + revues de la littérature évoquant cette étude ^{48,50,56,98} + rapport d'experts évoquant cette étude ¹⁰⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution du besoin d'oxygène • Risque moins élevé d'être admis aux soins intensifs 	1000 UI de VitD3 (colécalciférol), 150 mg d'oxyde de magnésium et 500 µg de VitB12 (méthylcobalamine) pendant 14 jours au moins	
Étude randomisée et contrôlée pilote sur des personnes Covid-19 positives hospitalisées avec un tableau clinique d'infection respiratoire aiguë ¹⁰⁷ + revues de la littérature évoquant cette étude ^{48,55,56,64,98,99}	<ul style="list-style-type: none"> • Risque moins élevé d'être admis aux soins intensifs 	Calcédédiol: 0,532 mg à l'admission, puis 0,266 mg à J3 et J7, puis 1x/semaine jusqu'à la sortie de l'hôpital	
Étude rétrospective sur une population âgée fragile hospitalisée dans un service de gériatrie aiguë ¹⁰⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Aucun effet concernant : <ul style="list-style-type: none"> - le risque d'être admis aux soins intensifs - le risque de mourir du Covid-19 • Moins de risques^a : <ul style="list-style-type: none"> - d'être admis aux soins intensifs - de mourir du Covid-19 <p>^asi le nombre de comorbidités est considéré comme une variable modératrice et pas comme un facteur confondant</p>	400 000 UI de cholécalciférol (200 000 UI administrés sur 2 jours consécutifs)	
Étude randomisée et contrôlée sur des personnes infectées par le SARS-CoV-2 asymptomatiques ou avec des symptômes légers et qui ne présentent pas de comorbidités ¹⁰⁹ + revues de la littérature évoquant cette étude ^{55,56,64,98,99}	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration de la concentration sanguine de 25(OH)D • Risque plus élevé d'avoir une sérologie négative pour le SARS-CoV-2 à 21 jours • Diminution du taux de fibrinogène • Pas de différence pour les taux de D-dimères et de protéine C-réactive 	VitD3: 60 000 UI/jour pendant au minimum 7 jours	
Étude observationnelle sur des personnes hospitalisées pour Covid-19 avec un déficit en VitD et qui ont reçu une supplémentation en cholécalciférol ⁹²	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de différence pour : <ul style="list-style-type: none"> - la gravité de l'infection - la mortalité - le taux d'admission aux soins intensifs - l'administration d'oxygène - le taux de protéine C-réactive - le taux de D-dimères 	VitD3: dose médiane totale de 60 000 UI	
Étude randomisée et contrôlée sur des personnes Covid-19 positives hospitalisées ¹¹⁰	<ul style="list-style-type: none"> • Amélioration de la concentration sanguine de 25(OH)D • Pas de différence pour : <ul style="list-style-type: none"> - la durée d'hospitalisation - la mortalité - les admissions aux soins intensifs - le recours à la ventilation mécanique - le taux de protéine C-réactive - le taux de D-dimères 	VitD3 : 200 000 UI en dose unique environ 10 jours après le début des symptômes	

- 1 OMS. La vitamine D pour la prévention des infections des voies respiratoires. Organisation mondiale de la santé, 2017. Disponible sur : www.who.int/elena/titles/commentary/vitamin_d_pneumonia_children/fr/
- 2 **Lips P, Cashman KD, Lamberg-Al-lardt C, et al. 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. *Eur J Endocrinol* 2019;180:P23-54.
- 3 Palacios C, Gonzalez L. Is Vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144:138-45.
- 4 Aparna P, Muthathal S, Nongkynrih B, Gupta SK. Vitamin D deficiency in India. *J Family Med Prim Care* 2018;7:324-30.
- 5 Quack Lötscher K, Bischoff-Ferrari H, Burckhardt P. Vitamin D deficiency: evidence, safety, and recommendations for the Swiss population. Zurich: Federal Office of Public Health, 2012.
- 6 Gonzalez E, Parvex PM, Goischke A, Wilhelm-Bals A. Carence en vitamine D et rachitisme: dépistage et traitement, aspects pratiques pour le clinicien. *Rev Med Suisse* 2019;15:384-9.
- 7 Benhamou J, Schindler C, Rutishauser J. Prevalence of Vitamin D Deficiency in an Inpatient Population in the Swiss Canton of Basel-Country. *Swiss Med Wkly* 2021;151:w20470.
- 8 **Holick MF. The Vitamin D Deficiency Pandemic: Approaches for Diagnosis, Treatment and Prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:153-65.
- 9 Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A Global Perspective for Health. *Dermatoendocrinol* 2013;5:51-108.
- 10 Boucher BJ. Vitamin D Status as a Predictor of Covid-19 Risk in Black, Asian and Other Ethnic Minority Groups in the UK. *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36:e3375.
- 11 *Religi A, Backes C, Chatelan A, et al. Estimation of Exposure Durations for Vitamin D Production and Sunburn Risk in Switzerland. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2019;29:742-52.
- 12 CFN. Vitamine D (depuis 2012), OSAV: Confédération suisse, 2020. Disponible sur : www.blv.admin.ch/blv/fr/home/das-blv/organisation/kommissionen/eeek/vitamin-d-mangel.html
- 13 Krieger JP, Cabaset S, Canonica C, et al. Prevalence and Determinants of Vitamin D Deficiency in the Third Trimester of Pregnancy: a Multicentre Study in Switzerland. *Br J Nutr* 2018;119:299-309.
- 14 *Wacker M, Holick MF. Vitamin D – Effects on Skeletal and Extraskeletal Health and the Need for Supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48.
- 15 Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e1343-53.
- 16 Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20:1807-20.
- 17 Lang PO. Supplémentation en vitamine D : pourquoi ? Comment ? Qui ? Et avec quoi ? *NPG* 2013;13:63-70.
- 18 Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chem Biol* 2014;21:319-29.
- 19 *Ellison DL, Moran HR. Vitamin D: Vitamin or Hormone? *Nurs Clin North Am* 2021;56:47-57.
- 20 **Lopez AG, Kerlan V, Desailoud R. Non-Classical Effects of Vitamin D: Non-Bone Effects of Vitamin D. *Ann Endocrinol (Paris)* 2021;82:43-51.
- 21 Carlberg C, Muñoz A. An Update on Vitamin D Signaling and Cancer. *Semin Cancer Biol* 2020;S1044-579X20:30114-0
- 22 Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is Much Less Effective than Vitamin D3 in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5387-91.
- 23 **Pludowski P, Holick MF, Grant WB, et al. Vitamin D Supplementation Guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175:125-35.
- 24 Galior K, Grebe S, Singh R. Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients* 2018;10:953.
- 25 *Taylor PN, Davies JS. A Review of the Growing Risk of Vitamin D Toxicity from Inappropriate Practice. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1121-7.
- 26 Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, et al. Treatment of Hypovitaminosis D in Infants and Toddlers. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2716-21.
- 27 Amstutz V, Cornuz J, Krieg M, Favrat B. Vitamine D : actualité. *Rev Med Suisse*. 2011;7:2332-7.
- 28 Bosomworth NJ. Atténuer la carence épidémique en vitamine D : La tourmente des données scientifiques. *Can Fam Physician* 2011;57:e1-6.
- 29 Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. Vitamin D and Musculoskeletal Health, Cardiovascular Disease, Autoimmunity and Cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9:709-15.
- 30 Reid IR, Bolland MJ. Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It? *Nutrients* 2020;12:1011.
- 31 *Billington EO, Burt LA, Rose MS, et al. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dgz212.
- 32 **Bouillon R, Marocchi C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019;40:1109-51.
- 33 Charoenngam N, Holick MF. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* 2020;12:2097.
- 34 Krul-Poel MH, Wee MT, Lips P, et al. Management of endocrine disease: The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycaemic Control in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R1-14.
- 35 Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, et al. Vitamin D Supplementation for Prevention of Mortality in Adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:CD007470.
- 36 Keum N, Giovannucci E. Vitamin D Supplements and Cancer Incidence and Mortality: A Meta-Analysis. *Br J Cancer* 2014;111:976-80.
- 37 Duffy MJ, Murray A, Synnott NC, O'Donovan N, Crown J. Vitamin D Analogues: Potential Use in Cancer Treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;112:190-7.
- 38 Mirhosseini N, Vatanparast H, Mazidi M, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Glycemic Control, and Insulin Resistance in Prediabetics: A Meta-Analysis. *J Endocr Soc* 2018;2:687-709.
- 39 Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and Type 2 Diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:280-5.
- 40 Kunutsor SK, Burgess S, Munroe PB, Khan H. Vitamin D and High Blood Pressure: Causal Association or Epiphenomenon? *Eur J Epidemiol* 2014;29:1-14.
- 41 Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. High-Dose Vitamin D3 During Intensive-Phase Antimicrobial Treatment of Pulmonary Tuberculosis: A Double-Blind Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2011;377:242-50.
- 42 Jolliffe DA, Greiller CL, Mein CA, et al. Vitamin D receptor Genotype Influences Risk of upper Respiratory Infection. *Br J Nutr* 2018;120:891-900.
- 43 **Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, et al. Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data from Randomised Controlled Trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:276-92.
- 44 **Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.
- 45 McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines Including Interleukin-6 in COVID-19 Induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmun Rev* 2020;19:102537.
- 46 **Khan AH, Nasir N, Nasir N, Maha Q, Rehman R. Vitamin D and COVID-19: Is There a Role? *J Diabetes Metab Disord* 2021;20:1-8.
- 47 Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020;11:827.
- 48 Abraham J, Dowling K, Florentine S. Can Optimum Solar Radiation Exposure or Supplemented Vitamin D Intake Reduce the Severity of COVID-19 Symptoms? *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:740.
- 49 Alexander J, Tinkov A, Strand TA, et al. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients* 2020;12:2358.
- 50 Ali N. Role of vitamin D in Preventing of COVID-19 Infection, Progression and Severity. *J Infect Public Health* 2020;13:1373-80.
- 51 Bae M, Kim H. The Role of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in Immune System Against COVID-19. *Molecules* 2020;25:5346.
- 52 Baktash V, Hosack T, Patel N, et al. Vitamin D Status and Outcomes for Hospitalised Older Patients with COVID-19. *Postgrad Med J* 2020;87:442-7.
- 53 D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, et al. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020;12:1359.
- 54 Ferrari D, Locatelli M, Briguglio M, Lombardi G. Is There a Link Between Vitamin D Status, SARS-CoV-2 Infection Risk and COVID-19 Severity? *Cell Biochem Funct* 2021;39:35-47.
- 55 Grant WB, Lahore H, Rockwell MS. The Benefits of Vitamin D Supplementation for Athletes: Better Performance and Reduced Risk of COVID-19. *Nutrients* 2020;12:3741.
- 56 **Guessou IH, Huttner BA, Iten A, et al. Vitamine D et COVID-19 : Évaluation pharmacologique, HUG, 2020. Disponible sur : www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/coronavirus/documents/vitamine-d-et-covid-19.pdf
- 57 Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The Role of Vitamin D in the Prevention of Coronavirus Disease 2019 Infection and Mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:1195-8.
- 58 Isaia G, Medico E. Associations Between Hypovitaminosis D and COVID-19: a Narrative Review. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:1879-81.
- 59 Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 Positivity Rates Associated with Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels. *PLoS One* 2020;15:e0239252.
- 60 Mardani R, Alamdary A, Mousavi Nasab SD, et al. Association of Vitamin D With the Modulation of the Disease Severity in COVID-19. *Virus Res* 2020;289:198148.
- 61 Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2019722.
- 62 Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, 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* 2020;287:3693-702.
- 63 Sulli A, Gotelli E, Casabella A, et al. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients* 2021;13:717.
- 64 **Turrubiates-Hernández FJ, Sánchez-Zuno GA, González-Estevéz G, et al. Potential Immunomodulatory Effects of Vitamin D in the Prevention of Severe Coronavirus Disease 2019: An Ally for Latin America (Review). *Int J Mol Med* 2021;47:32.
- 65 Yılmaz K, Şen V. Is Vitamin D Deficiency a Risk Factor for COVID-19 in Children? *Pediatr Pulmonol* 2020;55:3595-601.
- 66 Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, et al. Association of Vitamin D Levels, Race/Ethnicity, and Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Netw Open* 2021;4:e214117.
- 67 Gaudio A, Murabito AR, Agodi A, et al. Vitamin D Levels Are Reduced at the Time of Hospital Admission in Sicilian SARS-CoV-2-Positive Patients. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:3491.
- 68 Katz J, Yue S, Xue W. Increased Risk for COVID-19 in Patients with Vitamin D Deficiency. *Nutrition* 2021;84:111106.
- 69 Liu N, Sun J, Wang X, et al. Low Vitamin D Status Is Associated with Coronavirus disease 2019 Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int*

- J Infect Dis 2021;104:58-64.
- 70 Abdollahi A, Kamali Sarvestani H, Rafat Z, et al. The Association Between the Level of Serum 25(OH) Vitamin D, Obesity, and Underlying Diseases with the Risk of Developing COVID-19 Infection: A Case-Control Study of Hospitalized Patients in Tehran, Iran. *J Med Virol* 2021;93:2359-64.
- 71 Faniyi AA, Lugg ST, Faustini SE, et al. Vitamin D Status and Seroconversion for COVID-19 in UK Healthcare Workers. *Eur Respir J* 2021;57:2004234.
- 72 Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Épervier C, et al. Vitamin D and Survival in COVID-19 Patients: A Quasi-Experimental Study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;204:105771.
- 73 Cangiano B, Fatti LM, Danesi L, et al. Mortality in an Italian Nursing Home During COVID-19 Pandemic: Correlation with Gender, Age, ADL, vitamin D Supplementation, and Limitations of the Diagnostic Tests. *Aging (Albany NY)* 2020;12:24522-34.
- 74 Fasano A, Cereda E, Barichella M, et al. COVID-19 in Parkinson's Disease Patients Living in Lombardy, Italy. *Mov Disord* 2020;35:1089-93.
- 75 Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, et al. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients* 2020;12:2757.
- 76 Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, et al. Vitamin D Insufficiency as a Potential Culprit in Critical COVID-19 Patients. *J Med Virol* 2021;93:733-40.
- 77 Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, et al. Evidence for Possible Association of Vitamin D Status With Cytokine Storm and Unregulated Inflammation in COVID-19 Patients. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:2141-58.
- 78 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* 2021;155:381-8.
- 79 Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, et al. Analysis of Vitamin D Level Among Asymptomatic and Critically ill COVID-19 Patients and Its Correlation with Inflammatory Markers. *Sci Rep* 2020;10:20191.
- 80 Karahan S, Katkat F. Impact of Serum 25(OH) Vitamin D Level on Mortality in Patients with COVID-19 in Turkey. *J Nutr Health Aging* 2021;25:189-96.
- 81 Brenner H, Hollecsek B, Schöttker B. Vitamin D Insufficiency and Deficiency and Mortality from Respiratory Diseases in a Cohort of Older Adults: Potential for Limiting the Death Toll during and beyond the COVID-19 Pandemic? *Nutrients* 2020;12:2488.
- 82 Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar DE, Abdi S. Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. *J Am Coll Nutr* 2021;40:104-10.
- 83 Angelidi AM, Belanger MJ, Lorinsky MK, et al. Vitamin D Status Is Associated With In-Hospital Mortality and Mechanical Ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc* 2021;96:875-86.
- 84 Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, et al. Vitamin D Deficiency As a Predictor of Poor Prognosis in Patients with Acute Respiratory Failure Due to COVID-19. *J Endocrinol Invest* 2021;44:765-71.
- 85 Charoenngam N, Shirvani A, Reddy N, et al. Association of Vitamin D Status With Hospital Morbidity and Mortality in Adult Hospitalized Patients With COVID-19. *Endocr Pract* 2021;27:271-8.
- 86 Pugach IZ, Pugach S. Strong Correlation Between Prevalence of Severe Vitamin D Deficiency and Population Mortality Rate from COVID-19 in Europe. *Wien Klin Wochenschr* 2021;133:403-5.
- 87 Hastie CE, Mackay DF, Ho F, et al. Vitamin D Concentrations and COVID-19 Infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:561-5.
- 88 Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 Infection and Mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr* 2021;60:545-8.
- 89 Tehrani S, Khabiri N, Moradi H, Mosavat MS, Khabiri SS. Evaluation of Vitamin D Levels in COVID-19 Patients Referred to Labafinejad hospital in Tehran and Its Relationship with Disease Severity and Mortality. *Clin Nutr ESPEN* 2021;42:313-7.
- 90 Basaran N, Adas M, Gokden Y, et al. The Relationship Between Vitamin D and the Severity of COVID-19. *Bratisl Lek Listy* 2021;122:200-5.
- 91 Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D Deficiency is Associated with COVID-19 Positivity and severity of the Disease. *J Med Virol* 2021;93:2992-9.
- 92 Jevalikar G, Mithal A, Singh A, et al. Lack of Association of Baseline 25-Hydroxyvitamin D Levels with Disease Severity and Mortality in Indian Patients Hospitalized for COVID-19. *Sci Rep* 2021;11:6258.
- 93 Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, et al. Vitamin D Sufficiency, a Serum 25-Hydroxyvitamin D at Least 30 ng/mL Reduced Risk for Adverse Clinical Outcomes in Patients with COVID-19 Infection. *PLoS One* 2020;15:e0239799.
- 94 Panagiotou G, Tee SA, Ihsan Y, et al. Low Serum 25-Hydroxyvitamin D (25[OH]D) Levels in Patients Hospitalized with COVID-19 Are Associated with Greater Disease Severity. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020;93:508-11.
- 95 Kerget B, Kerget F, Kızıltunç A, et al. Evaluation of the Relationship of Serum Vitamin D Levels in COVID-19 Patients with Clinical Course and Prognosis. *Tuberk Toraks* 2020;68:227-35.
- 96 Teymoori-Rad M, Marashi SM. Vitamin D and Covid-19: From Potential therapeutic Effects to Unanswered Questions. *Rev Med Virol* 2021;31:e2159.
- 97 Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, et al. Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study. *Nutrients* 2020;12:3377.
- 98 **Silberstein M. COVID-19 and IL-6: Why Vitamin D (Probably) Helps but Tocilizumab Might Not. *Eur J Pharmacol* 2021;899:174031.
- 99 Brenner H. Vitamin D Supplementation to Prevent COVID-19 Infections and Deaths-Accumulating Evidence from Epidemiological and Intervention Studies Calls for Immediate Action. *Nutrients* 2021;13:411.
- 100 Cereda E, Bogliolo L, Lobascio F, et al. Vitamin D Supplementation and Outcomes in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) patients From the Outbreak Area of Lombardy, Italy. *Nutrition* 2021;82:111055.
- 101 Cereda E, Bogliolo L, de Stefano L, Caccialanza R. A Brief Discussion of the Benefit and Mechanism of Vitamin D Supplementation on Coronavirus Disease 2019. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2021;24:102-7.
- 102 Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of Vitamin D Supplementation vs Placebo on Hospital Length of Stay in Patients with Severe COVID-19: A Multicenter, Double-blind, Randomized Controlled Trial. *medRxiv*. 2020.2020.11.16.20232397.
- 103 Ling SF, Broad E, Murphy R, et al. High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study. *Nutrients* 2020;12:3799.
- 104 Ohaegbulam KC, Swalih M, Patel P, Smith MA, Perrin R. Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series. *Am J Ther* 2020;27:e485-90.
- 105 *Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, et al. Cohort Study to Evaluate the Effect of Vitamin D, Magnesium, and Vitamin B(12) in Combination on Progression to Severe Outcomes in Older Patients With Coronavirus (COVID-19). *Nutrition* 2020;79-80:111017.
- 106 van Kempen T, Deixler E. SARS-CoV-2: Influence of Phosphate and Magnesium, Moderated by Vitamin D, On Energy (ATP) Metabolism and on Severity of COVID-19. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2021;320:E2-6.
- 107 Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. « Effect of Calcifediol Treatment and Best Available Therapy Versus Best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical Study ». *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;203:105751.
- 108 Giannini S, Passeri G, Tripepi G, et al. Effectiveness of In-Hospital Cholecalciferol Use on Clinical Outcomes in Comorbid COVID-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study. *Nutrients* 2021;13:219.
- 109 Rastogi A, Bhansali A, Khare N, et al. Short Term, High-Dose Vitamin D Supplementation for COVID-19 Disease: a Randomised, Placebo-Controlled, Study (SHADE Study). *Postgrad Med J* 2020;postgradmedj-2020-139065.
- 110 Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;325:1053-60.
- 111 Rosanoff A, Dai Q, Shapses SA. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr* 2016;7:25-43.
- 112 Cherrie M, Clemens T, Colandrea C, et al. Ultraviolet A Radiation and COVID-19 Deaths in the USA with Replication Studies in England and Italy. *Br J Dermatol* 2021;10.1111/bjd.20093.
- 113 Gorman S, Weller RB. Investigating the Potential for Ultraviolet Light to Modulate Morbidity and Mortality From COVID-19: A Narrative Review and Update. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:616527.

* à lire

** à lire absolument