



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Vitamine D et Covid-19

Arthur PIRAUX
Docteur en pharmacie,
doctorant

Département de pharmacie,
Faculté de santé,
Université d'Angers,
16 boulevard Daviers,
49045 Angers cedex, France

La vitamine D, de plus en plus demandée à l'officine et de plus en plus prescrite, pourrait être un atout dans le traitement de la Covid-19 en diminuant la mortalité ou la sévérité de l'affection. Son potentiel effet immunomodulateur est actuellement étudié par de nombreuses équipes internationales de chercheurs.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés – coronavirus ; Covid-19 ; immunité ; vitamine D

Vitamin D and Covid-19. Vitamin D, which is increasingly in demand in pharmacies and increasingly prescribed, could be an asset in the treatment of Covid-19 by reducing mortality or the severity of the condition. Its potential immunomodulatory effect is currently being studied by numerous international teams of researchers.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords – coronavirus; COVID-19; immunity; vitamin D

La vitamine D est une vitamine liposoluble apportée par l'alimentation, puis synthétisée par l'organisme. La vitamine D2 (ergocalciférol) est d'origine végétale et la vitamine D3 (cholécalférol) est retrouvée dans les produits animaux [1].

Il est utile de recommander la consommation de produits laitiers, mais aussi de poissons gras, tels que les sardines, le saumon, le maquereau et la morue. Ces aliments bénéficient d'une forte teneur en cholécalférol, ce qui explique qu'il était autrefois courant de donner de l'huile de foie de morue aux enfants.

Dans le cadre d'une supplémentation vitaminique, les médicaments dispensés aux patients contiennent du cholécalférol.

Rôle de la vitamine D dans l'organisme

♦ **La vitamine D3 est produite au niveau de la peau** par transformation du 7-déshydrocholestérol sous l'action de la lumière ultraviolette de type B (UVB). En l'absence d'exposition suffisante à la lumière du soleil, un apport alimentaire, sous forme de nutriments, est indispensable.



Il est utile de recommander la consommation de produits laitiers, mais aussi de poissons gras, tels que les sardines, le saumon, le maquereau et la morue, car ils bénéficient d'une forte teneur en cholécalférol.

Dans tous les cas, un transport jusqu'au foie est nécessaire pour que cette provitamine soit hydroxylée une première fois (25-hydroxycholécalférol ou calcidiol), avant de l'être ensuite par le rein, pour devenir la forme active de la vitamine D (1,25-dihydroxycholécalférol ou calcitriol) (figure 1). Le calcitriol est la forme hormonale active de la vitamine D, porteuse de trois groupes hydroxyles (1,25[OH]₂D).

♦ **Le rachitisme est la conséquence d'une carence en**

vitamine D et en calcium.

Cette pathologie affecte la croissance des nourrissons et des jeunes enfants, en impactant de manière directe la calcification osseuse.

♦ **Un défaut d'exposition aux rayons UV** est à l'origine d'un déficit en vitamine D, raison pour laquelle il est conseillé, notamment aux personnes âgées, de sortir régulièrement à l'extérieur pour bénéficier des rayons du soleil au niveau des parties découvertes de la peau.

♦ **En dehors de son rôle bien connu au niveau du métabolisme**

Adresse e-mail :
arthur.piraux@univ-angers.fr
(A. Piraux).

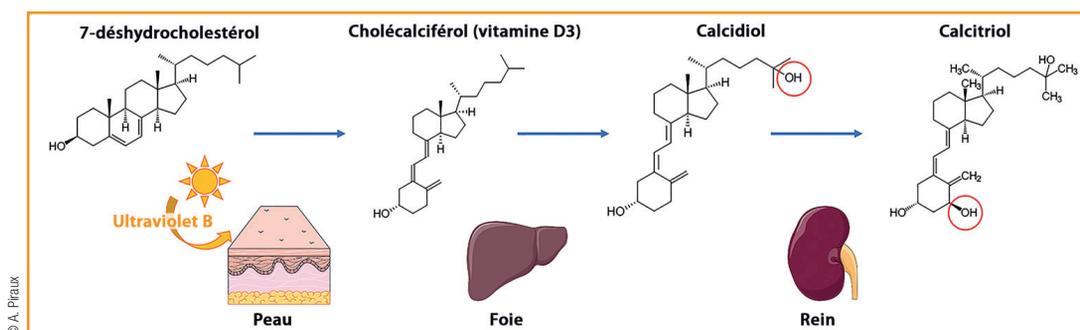


Figure 1. Synthèse de la vitamine D dans l'organisme.

phosphocalcique [2], la vitamine D possède de très nombreuses autres propriétés, particulièrement au niveau de l'immunité.

Métabolisme phosphocalcique

La vitamine D est impliquée dans le métabolisme phosphocalcique. L'action principale du cholécalférol est d'accroître l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, et d'équilibrer le bilan phosphocalcique, la formation et la résorption osseuse.

Le phosphore et le calcium agissent sur :

- la minéralisation des os, du cartilage et des dents ;
- la contractilité des muscles, notamment celle du myocarde ;
- la régulation de différentes hormones.

L'apport et la synthèse de vitamine D diminuant avec l'âge, il est primordial de prévenir la carence chez les patients âgés. Ces derniers sont, en effet, sujets à l'ostéoporose, qui augmente le risque de fracture.

Immunité

Des découvertes majeures sur le rôle de la vitamine D au niveau de l'immunité ont été faites ces dernières années. Les récepteurs à la vitamine D sont présents dans une grande majorité de cellules immunitaires, telles que les macrophages, les cellules dendritiques

ou les cellules B et T activées (figure 2) [2,3].

Agissant à la fois sur l'immunité innée et acquise, cette vitamine permet d'augmenter l'activité antimicrobienne, en lien avec les macrophages et les monocytes. Cet effet a notamment été rapporté dans le traitement de la tuberculose où une supplémentation en huile de foie de morue aurait une action antimicrobienne contre l'agent pathogène, *Mycobacterium tuberculosis* [4].

La vitamine D agit également sur l'expression de gènes, permettant une diminution des cytokines pro-inflammatoires (interleukines [IL] 12 et IL23) et une augmentation de molécules inhibitrices (IL10 et *tumor necrosis factor* [TNF]-alpha). En ce qui concerne l'immunité acquise, elle augmente l'apoptose

des cellules B et réduit la production d'immunoglobulines de type G et M. Enfin, elle joue un rôle important sur la réponse des lymphocytes T à travers la stimulation ou l'inhibition de cytokines.

Autrement dit, la vitamine D possède un rôle immunomodulateur important et serait garante de notre homéostasie immunitaire [5].

Autres effets

Selon des études, la vitamine D jouerait un rôle dans la prévention des maladies cardio-vasculaires, du diabète de type 2, des pathologies neurodégénératives, voire de certains cancers [6-9]. C'est la raison pour laquelle des chercheurs tentent d'évaluer la pertinence de la supplémentation dans la population générale.

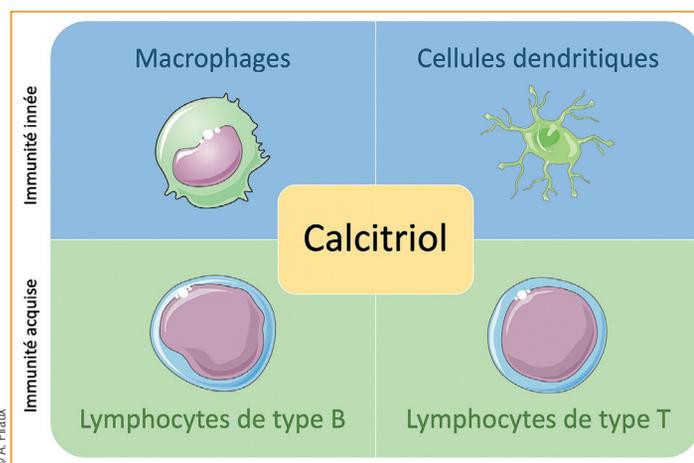


Figure 2. Effets immunomodulateurs de la vitamine D.

À savoir

Dans certains cas (suspicion de rachitisme ou d'ostéomalacie, patient transplanté, personne âgée à risque de chutes, etc.), le médecin peut prescrire un dosage sanguin de la 25-OH-D3 pour évaluer le statut en vitamine D individuel (résultats normaux de 75 à 200 nmol/L, soit 30 à 80 µg/L) [16].

Références

- [1] Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? 18 janvier 2021. www.anses.fr/fr/content/vitamine-d.
- [2] Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C, Vitamin D. endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism. *Mol Cell Endocrinol* 2017;453:52-67.
- [3] Vanherwegen AS, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of immune function by vitamin D and its use in diseases of immunity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017;46(4):1061-94.
- [4] Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013;5(7):2502-21.
- [5] Dimitrov V, White JH, Vitamin D. signaling in intestinal innate immunity and homeostasis. *Mol Cell Endocrinol* 2017;453:68-78.
- [6] Brandenburg VM, Vervloet MG, Marx N. The role of vitamin D in cardiovascular disease: from present evidence to future perspectives. *Atherosclerosis* 2012;225(2):253-63.
- [7] Muscogiuri G, Sorice GP, Ajjan R, et al. Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22(2):81-7.
- [8] Baz-Hecht M, Goldfine AB. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17(2):113-9.

Vitamine D et Covid-19

Le rôle de la vitamine D a été mis en lumière dans le contexte de la crise sanitaire due au Sars-CoV-2. Quelques études récentes évaluent son intérêt dans la réduction de la mortalité ou de la sévérité de la Covid-19.

Études françaises

♦ **L'équipe d'Édouard Lansiaux** a cherché à analyser la relation entre l'ensoleillement et le risque de décès chez les personnes ayant contracté la Covid-19 [10]. Cette étude, bien qu'observationnelle descriptive, a le mérite d'inclure un grand nombre de sujets. À l'aide d'un test de corrélation dit de Pearson, une relation de cause à effet entre l'exposition aux rayons du soleil et le risque de mortalité liée à la Covid-19 a été démontrée. Un raccourci important a cependant été fait, à savoir que la concentration en vitamine D était inconnue et supposée corrélée au degré d'ensoleillement du territoire considéré.

♦ **L'étude de Gaëlle Annweiler, et al.** a récemment apporté les premiers éléments cliniques concernant le rôle de la vitamine dans la lutte contre la Covid-19 [11]. Dans un cadre similaire à des conditions expérimentales, les auteurs ont tenté de mettre en évidence la réduction du risque de contracter une forme sévère de la maladie en cas de prise de vitamine D. Pour ce faire, ils ont suivi soixante-dix-sept patients, répartis en trois groupes distincts, pendant quinze jours, et ont mesuré les courbes de survie.

Les résultats semblent encourageants dans le premier groupe, composé de patients habituellement non supplémentés en vitamine D, mais ayant reçu une dose de 80 000 UI de cholécalférol au tout début des symptômes. En effet, l'*odds ratio* (OR), et donc le risque de développer une forme sévère de Covid-19 par rapport au groupe contrôle, qui n'a reçu aucune supplémentation, est égal à 0,46. Néanmoins, le faible nombre de patients inclus dans ce groupe ($n = 16$) induit un intervalle de confiance important [0,07 ; 2,85]. Il n'est donc pas possible de conclure à une différence significative entre ceux qui reçoivent un bolus de vitamine D lors des premiers symptômes liés à la Covid-19 et les sujets du groupe contrôle.

Les résultats obtenus dans le second groupe, qui rassemblait les patients prenant une supplémentation en vitamine D de façon régulière (50 000 UI tous les mois ou 80 000 à 100 000 UI tous les deux à trois mois), sont bien meilleurs. Avec un OR égal à 0,08 [0,01 ; 0,81], les auteurs ont pu conclure à une différence significative entre ce groupe de patients et le groupe contrôle. Les personnes

régulièrement supplémentées avaient un risque nettement diminué de développer une forme sévère de la maladie Covid-19.

♦ **Les données sont encore plus probantes dans la méta-analyse de Adrian R. Martineau, et al.** [12], qui a compilé vingt-cinq essais cliniques randomisés regroupant au total plus de 11 000 patients. De façon générale, la supplémentation en vitamine D apporte une protection contre les infections des voies respiratoires (OR ajusté de 0,88 [0,81 ; 0,96] avec une p value inférieure à 0,001). Ces résultats sont encore plus éloquents dans les analyses en sous-groupes. Les patients prenant de la vitamine D de manière journalière ou hebdomadaire présentent moins de risque que ceux recevant une dose en bolus (OR ajusté de 0,81 [0,72 ; 0,91] versus OR ajusté de 0,97 [0,86 ; 1,10]). En cas d'apport régulier en vitamine D, les suppléments dont les concentrations sont inférieures à 25 nmol/L ont des effets protecteurs supérieurs à celles dépassant cette concentration (OR ajusté de 0,30 [0,17 ; 0,53]).

Étude américaine

♦ **Une étude américaine rapporte les bienfaits de la vitamine D**



La vitamine D diminuerait le risque infectieux en réduisant la réplication virale. Elle pourrait donc présenter un intérêt dans le cadre de l'épidémie de Covid-19.

dans la réduction du risque d'infection des voies respiratoires liée aux virus de la grippe ou de la Covid-19 [13]. Cette vitamine serait à même de diminuer le risque infectieux en réduisant la réplication virale et les concentrations en cytokines pro-inflammatoires. Ces dernières sont notamment à l'origine des complications respiratoires résultant d'une inflammation importante du tissu pulmonaire provoquant des pneumonies ou des syndromes respiratoires aigus, habituellement appelés "l'orage cytokinique".

◆ **Ces résultats sont corroborés par le fait que les patients les plus âgés sont les plus touchés**, notamment durant l'hiver, quand l'exposition aux rayons UV est moindre. Les auteurs proposent donc une supplémentation quotidienne en période hivernale de l'ordre de 10 000 UI pendant quelques semaines, afin de provoquer une augmentation rapide de la concentration en vitamine D, avant de diviser les doses par deux. Selon eux, l'objectif est d'atteindre une concentration sérique en vitamine D comprise entre 40 et 60 µg/L.

Recommandations

◆ **Plusieurs auteurs et sociétés savantes** conseillent une prise de vitamine D pendant la pandémie de la Covid-19 [14,15]. Ils s'appuient sur le fait qu'une grande partie de la population mondiale est carencée.

◆ **L'Académie nationale de médecine** recommande [15] :

- de doser rapidement le taux de vitamine D sérique (c'est-à-dire la 25-OH-D) 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 de l'infection par le Sars-CoV-2 ;
- de prescrire une supplémentation en vitamine D de 800 à 1 000 UI

par jour chez les patients de moins de 60 ans dès la confirmation du diagnostic de Covid-19.

◆ **La pertinence de la supplémentation en vitamine D** pour limiter la gravité ainsi que la mortalité de la Covid-19 n'est toujours pas clairement établie. De nouvelles études cliniques sont en cours.

Demande spontanée de vitamine D à l'officine

◆ **Le pharmacien d'officine doit rester prudent** face à une demande spontanée de vitamine D. Il faut toujours garder à l'esprit qu'un surdosage reste possible. Il peut provoquer, entre autres, des céphalées, des nausées, des vomissements et une fatigue intense.

◆ **Seule la vitamine D sous forme de gouttes buvables est disponible sans ordonnance** en pharmacie. Les apports nutritionnels recommandés fluctuent en fonction de l'âge et des risques individuels. Ils sont en moyenne de 15 µg par jour pour un adulte en bonne santé, soit 600 UI par jour.

Les formes en ampoules, plus fortement dosées, ne sont accessibles que sur prescription.

◆ **La vitamine D peut être utilisée de manière préventive** à la dose de :

- 50 000 UI mensuellement ;
- 80 000 à 100 000 UI tous les deux à trois mois ;
- 200 000 UI semestriellement.

Dans tous les cas, il faut conseiller la prise de cette vitamine, liposoluble, au cours d'un repas riche en graisses pour faciliter son absorption.

Conclusion

Devant l'engouement général pour la vitamine D, accessible facilement et à moindre coût, il convient d'attendre les résultats de nouvelles études cliniques, robustes et correctement menées, pour statuer sur son rôle dans le cadre de la pandémie de Covid-19. Bien que ses bénéfices aient été démontrés dans certaines indications, telles que le rachitisme, ou dans le métabolisme phosphocalcique, aucune donnée ne permet pour l'heure d'affirmer, avec certitude, ses bienfaits dans l'immunité et plus spécifiquement dans la réduction de la sévérité des infections au Sars-CoV-2. ▶

Point à retenir

- La vitamine D est une vitamine liposoluble qui peut être apportée par l'alimentation ou être synthétisée par l'organisme.
- La vitamine D3 (cholécalférol) est produite au niveau de la peau par transformation du 7-déshydrocholestérol sous l'action de la lumière ultraviolette de type B.
- Le calcitriol est la forme hormonale active de la vitamine D, porteuse de trois groupes hydroxyles (1,25[OH]₂D).
- L'intérêt de la vitamine D a été mis en lumière dans le cadre de la crise sanitaire due au Sars-CoV-2. Elle aurait un potentiel bienfait sur l'immunité.
- Plusieurs auteurs et sociétés savantes conseillent une prise de vitamine D pour faire face à la pandémie de Covid-19. Toutefois, la pertinence de cette supplémentation pour limiter la gravité et la mortalité de cette affection n'est toujours pas clairement établie à ce jour.

Références

- [9] Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab* 2018;72(2):87-95.
- [10] Lansiaux E, Pébay PP, Picard JL, Forget J. Covid-19 and vit-d: disease mortality negatively correlates with sunlight exposure. *Spat Spatiotemporal Epidemiol* 2020;35:100362.
- [11] Anweiler 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(11):3377.
- [12] 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.
- [13] Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients* 2020;12(4):988.
- [14] Liu G, Hong T, Yang J. A single large dose of vitamin D could be used as a means of coronavirus disease 2019 prevention and treatment. *Drug Des Devel Ther* 2020;14:3429-34.
- [15] Académie nationale de médecine. Communiqué de l'Académie nationale de médecine : vitamine D et Covid-19. 22 mai 2020. www.academie-medecine.fr/communique-de-lacademie-nationale-de-medecine-vitamine-d-et-covid-19/.
- [16] Haute Autorité de santé. Note de cadrage. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Janvier 2013. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_note_de_cadrage.pdf.

Déclaration de liens d'intérêts
L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.