

Effet bénéfique de la vitamine D dans la Covid : quelles sont les données ?

Assurer un statut satisfaisant en vitamine D dans la population générale est particulièrement important dans
le contexte de la Covid-19

Publié le 07 Janvier 2021

Le rôle bénéfique de la vitamine D sur la prévention de l'infection par le SARS-CoV-2 et des formes graves a été suggéré par de nombreuses publications. Quelles sont les données actuellement disponibles dans la littérature ? Quels messages pratiques en tirer ? Quelle supplémentation proposer en prévention et en cas de Covid ? Position et recommandations d'experts et de sociétés savantes nationales françaises*. Exclusif!

Après 12 mois de circulation virale, la Covid-19, liée au SARS-CoV-2, a infecté des millions de personnes dans le monde, faisant des centaines de milliers de morts, en particulier chez les personnes âgées, fragiles et celles atteintes de maladies chroniques.¹ En l'absence de traitement curatif efficace et accessible à ce jour contre la Covid-19, recourir à des molécules déjà existantes pourrait aider à contrôler la pandémie. Le rôle bénéfique potentiel de la vitamine D est discuté dans de nombreuses publications.²⁻⁵ L'objectif de cet article de position était de **préciser les données actuellement disponibles dans la littérature biomédicale sur ce sujet, et d'en tirer des messages clairs et pragmatiques** vis-à-vis de l'intérêt d'assurer un statut satisfaisant en vitamine D dans la population générale dans le contexte de la Covid-19.

La vitamine D comme aide à la prévention de l'infection par le SARS-CoV-2 ?

La carence en vitamine D, définie par une concentration circulante de 25-hydroxyvitamine D, ou 25(OH)D, inférieure à 12 ng/mL (ou 30 nmol/L), et l'insuffisance en vitamine D, définie par une concentration circulante de 25(OH)D entre 12 et 20 ng/mL (ou 50 nmol/L),⁶ peuvent affecter le système immunitaire. En effet, la vitamine D stimule d'une part l'expression et la sécrétion des peptides antimicrobiens par les monocytes/macrophages, ce qui participe aux défenses des muqueuses, mais aussi la synthèse de cytokines anti-inflammatoires tout en inhibant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires.⁷

Plusieurs études observationnelles ont rapporté une **association entre les concentrations circulantes basses de 25(OH)D et le risque d'infections respiratoires aiguës**, dont la grippe.⁸ De plus, des méta-analyses récentes d'essais randomisés contrôlés rapportent un effet protecteur de la supplémentation en vitamine D

sur les infections des voies respiratoires en particulier chez les sujets carencés en vitamine D recevant une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire.^{9,10}

Concernant la Covid-19, les premiers rapports montrent que la **concentration circulante de 25(OH)D est plus basse chez les adultes infectés que chez les autres.**^{11,12} Dans une étude écologique, des corrélations inverses ont été trouvées dans 46 pays entre la carence en vitamine D dans la population générale et l'incidence de la Covid-19.¹³ Plus précisément, l'existence d'une insuffisance en vitamine D semble précéder la survenue incidente de la Covid-19,¹⁴ et non l'inverse.

Malgré l'absence de données interventionnelles solides pour le moment, les résultats préliminaires de l'étude *Koronastudien.no*, montrant en Norvège que les consommateurs réguliers d'huile de foie de morue sont moins à risque d'être infectés par le SARS-CoV-2,¹⁵ suggèrent que la supplémentation en vitamine D pourrait aider à prévenir la Covid-19. Ces données observationnelles ne permettent pas de prouver l'imputabilité d'une concentration basse de 25(OH)D sur le risque de survenue de la Covid-19 chez un individu, mais les effets positifs connus de la vitamine D sur le système immunitaire soulèvent l'hypothèse que les personnes ayant un statut satisfaisant en vitamine D sont mieux armées pour ne pas développer la maladie.

La vitamine D comme aide à la prévention des formes graves de Covid-19 ?

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 Covid-19 et notamment à la survenue d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), souvent fatal.¹ Les personnes âgées et celles ayant des comorbidités, telles que l'hypertension artérielle, le diabète ou l'obésité, sont plus à risque de développer une forme grave de Covid-19.

La vitamine D module l'activité du système rénine angiotensine et l'expression de l'ACE2.¹⁶ Une étude chez des rats ayant un SDRA chimiquement induit a ainsi montré que l'administration de vitamine D augmentait les taux d'ARNm et de protéines ACE2, et que les rats supplémentés en vitamine D avaient des symptômes de SDRA plus légers et des lésions pulmonaires plus modérées que les rats témoins.¹⁷ En outre, la modulation de l'immunité adaptative par la vitamine D (stimulation de l'expression de cytokines anti-inflammatoires par les macrophages et limitation de la production de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T helper de type 17) pourrait aussi limiter les conséquences de l'orage cytokinique.

On notera également que **les principaux facteurs de risque de carence en vitamine D (l'âge avancé, l'obésité, ou les maladies chroniques) sont très semblables aux facteurs de risque de formes graves de Covid-19.**¹⁶ 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 25(OH)D basse étaient plus susceptibles d'évoluer vers une forme grave,¹⁸ de recourir à une ventilation non invasive,¹⁹ d'avoir une durée d'hospitalisation prolongée,¹² mais aussi de mourir de la Covid-19,²⁰ y compris dans les unités de soins intensifs.²⁰ Alors que beaucoup d'études concluent à une corrélation inverse entre concentration de 25(OH)D chez les patients Covid-19 et

sévérité de la maladie, ce n'est pas le cas de toutes les études.¹⁴ Pour une analyse critique des études publiées jusqu'au 15 octobre 2020 et des facteurs de confusion associés à la carence en vitamine D, comme la faible activité physique ou une nutrition défailante, nous conseillons de consulter la revue de Mercola *et al.*⁵ Ainsi l'insuffisance en vitamine D pourrait constituer un facteur de risque indépendant de forme grave de Covid-19 ce qui est potentiellement très intéressant, car, contrairement aux autres facteurs de risque sur lesquels il n'existe que peu (ou pas) de possibilités d'agir, la carence en vitamine D est très facilement modifiable par une simple supplémentation.²¹

Les (rares) études d'intervention publiées sont en faveur d'un effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D pour réduire la gravité des symptômes chez les adultes atteints de Covid-19. Ainsi, un essai clinique randomisé contrôlé contre placebo chez 40 malades Covid-19 initialement carencés en vitamine D a montré qu'une plus grande proportion de participants ayant reçu une forte dose de vitamine D (50 000 UI/j pendant 7 jours) n'avaient plus d'ARN viral du SARS-CoV-2 détectable à 21 jours sur les prélèvements oropharyngés par rapport au groupe placebo (63 % vs 21 % respectivement ; p : 0,018).²² Sur le versant des bénéfices cliniques, un essai randomisé a rapporté, chez 76 adultes âgés en moyenne de 53 ans hospitalisés pour Covid-19, que ceux ayant reçu des suppléments de calcifédiol (c'est-à-dire de 25(OH)D) en plus des soins standards contre la Covid-19 ont eu significativement moins souvent recours à la réanimation que ceux n'ayant reçu que les soins standards (1/50 soit 2 % vs 13/26 soit 50 % ; p < 0,001).²³ Ces résultats sont confortés par deux études quasi expérimentales conduites en France pendant la première vague qui ont rapporté des formes moins graves de Covid-19 et une amélioration de la survie d'environ 90 % en cas de supplémentation régulière en vitamine D3 chez des personnes âgées soit hospitalisées,²⁴ soit résidant en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).²⁵ Une étude anglaise a également rapporté que la prise de fortes doses de vitamine D3 (environ 280 000 UI sur une période de 7 jours) était associée à une amélioration de 87 % de la survie chez les patients hospitalisés pour Covid-19, indépendamment des concentrations initiales de 25(OH)D.²⁶ Les effectifs faibles et le design de ces études justifient toutefois la poursuite d'essais cliniques randomisés de grande envergure.²⁷

Les données ci-dessus nous incitent à recommander dès à présent les actions suivantes

- Supplémentation en vitamine D avant toute infection par le SARS-CoV-2

La supplémentation en vitamine D est une mesure simple, efficace, sans danger, peu coûteuse et remboursée par l'Assurance maladie. Même s'il n'existe pas encore de preuves indiscutables que la supplémentation en vitamine D réduit le risque d'infection par le SARS-CoV-2, le maintien d'un statut vitaminique D satisfaisant présente de toute façon des bénéfices au-delà de la Covid-19 en favorisant, entre autres, la santé osseuse et neuromusculaire et en étant associé à une amélioration du pronostic dans certains cancers.⁶ Plusieurs sociétés savantes et groupes d'experts nationaux et internationaux ont déjà publié des avis recommandant la supplémentation en vitamine D dans le contexte de l'épidémie Covid-19.²⁸⁻³¹ Les gouvernements britannique et écossais ont de leur côté prévu de fournir de la vitamine D à titre préventif à plusieurs millions de personnes fragiles.³²

En l'absence de risque majeur lié à la supplémentation à dose adaptée³³ et vu qu'environ la moitié de la population générale française a une hypovitaminose D,³⁴ **tout pousse aujourd'hui à supplémenter en**

vitamine D tout au long de l'année les personnes à risque d'hypovitaminose D (c'est-à-dire les personnes de 80 ans et plus, ou malades, ou fragiles, ou dépendantes, ou obèses, ou vivant en EHPAD), **et la population générale pendant la période hivernale.**²²L'objectif est que la majorité de la population générale atteigne une concentration de 25(OH)D sérique entre 20 et 60 ng/mL. Les études les plus solides méthodologiquement indiquent que **des apports de 1 200 UI/j** sont nécessaires pour cela,³⁵ ce qui, en l'absence de formes pharmaceutiques de vitamine D adaptées à une prise journalière simple, pourrait être remplacé par une **prise de 50 000 UI de vitamine D3 par mois. Le double de cette dose devrait être prescrit aux sujets obèses.** Cette attitude correspond en fait à respecter la recommandation (hors Covid-19) de maintenir un statut vitaminique D satisfaisant dans la population générale, et ne nécessite donc pas d'attendre les résultats d'essais contrôlés randomisés dédiés à la Covid-19 pour être appliquée. Le dosage de la 25(OH)D n'est pas nécessaire (et n'est de plus pas remboursé en France) dans ce cas. La crainte de lithiase rénale liée à la prescription de vitamine D sans dosage préalable (et donc sans confirmation de la carence en vitamine D) peut être rassurée par les résultats des grands essais cliniques récents contrôlés contre placebo qui ont clairement montré qu'il n'y avait pas eu d'augmentation des lithiases rénales chez plusieurs dizaines de milliers d'individus non carencés en vitamine D (avec une 25(OH)D moyenne de l'ordre de 30 ng/mL à l'inclusion) qui avaient reçu pendant plusieurs années 2 000 UI/j,³⁶ 4 000 UI/j,³⁷ ou 100 000 UI/mois.³⁸

Chez certains patients (les patients en situation de « fragilité osseuse », les patients insuffisants rénaux chroniques avec DFG < à 45 mL/min/1,73 m², les patients ayant une malabsorption ou en post-chirurgie bariatrique malabsortive de type *bypass*, et les patients âgés chuteurs), la concentration-cible se situe plutôt entre 30 et 60 ng/mL. **Le dosage de la 25(OH)D est alors nécessaire**, et les modalités de supplémentation sont décrites dans les recommandations du Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose (GRIO).³⁹ Chez les patients âgés et très âgés, un rythme de recharge étalé sur plusieurs semaines peut être proposé afin d'éviter tout effet indésirable lié à la réplétion trop rapide.^{21, 40} Chez les enfants de 0 à 18 ans, et même si la Covid-19 est souvent peu sévère dans cette population (exception faite des rares cas de syndrome inflammatoire multi-systémique), la supplémentation en vitamine D mérite d'être poursuivie au cours de cette pandémie, à l'instar des résultats trouvés dans la bronchiolite chez l'enfant.⁴¹

- Supplémentation en vitamine D en cas de Covid-19 avérée

Comme on l'a vu plus haut, l'hypovitaminose D pourrait être un facteur de risque indépendant de forme grave de Covid-19 qui a l'avantage d'être très facilement modifiable par une simple supplémentation. Même s'il semble logique, comme le recommande l'Académie de médecine,⁴² de supplémenter en vitamine D les patients atteints de Covid-19 en fonction d'un dosage de la 25(OH)D circulante, nous sommes aussi conscients que ce résultat de dosage pourrait dans de nombreux cas n'être disponible qu'après un délai selon nous inacceptable. Par exemple, la réalisation d'une prise de sang en ambulatoire intègre plusieurs étapes (prise de rendez-vous et déplacement au laboratoire, attente du résultat d'analyse, prescription du supplément et récupération à la pharmacie) qui risquent de décourager les patients, et ce d'autant qu'ils devraient rester isolés en raison de leur Covid-19. Des difficultés similaires peuvent être rencontrées dans les EHPAD ne disposant pas de pharmacie à usage intérieur. À l'hôpital, la possibilité de patienter jusqu'au résultat du dosage de 25(OH)D doit aussi être soigneusement évaluée à l'aune du degré d'urgence de la Covid-19 ayant motivé l'hospitalisation. **Même si l'impact sur la prévention et/ou l'amélioration des formes graves**

de Covid-19 fait encore l'objet d'études en cours, nous recommandons donc, dans l'attente des résultats des essais contrôlés en cours, d'obtenir le plus rapidement possible un statut satisfaisant en vitamine D en cas d'infection par le SARS-CoV-2 (grade de recommandation 1B). **Nous proposons de prescrire chez l'adulte, en traitement adjuvant aux protocoles de traitements standards disponibles, une dose de charge de vitamine D dès le diagnostic de Covid-19, par exemple 100 000 UI de vitamine D3 *per os* (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.**²¹ Cette supplémentation permet de faire monter rapidement la concentration de 25(OH)D sans aucun risque en dehors de situations cliniques rares (sarcoïdose et autres granulomatoses) ou très rares (mutations inactivatrices de certains gènes comme CYP24A1), et d'obtenir un statut vitaminique 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. L'intérêt potentiel de posologies plus élevées est actuellement à l'étude.²⁷

À lire aussi : [Vitamine D dans la Covid : les réponses à vos questions](#) (entretien avec le Pr Cédric Annweiler), 22 janvier 2021.

Auteurs

*Avec le soutien de l'Association française de lutte antirhumatismale (AFLAR), de la Société française d'endocrinologie (SFE), de la Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG), de la Société française de pédiatrie (SFP), de la Société française d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique (SFEDP), et de la Société francophone de néphrologie dialyse et transplantation (SFNDT).

Cédric Annweiler (cedric.annweiler@chu-angers.fr), département de gériatrie, centre hospitalier universitaire d'Angers, Angers, Jean-Pierre Aquino, délégation générale de la SFGG.

Justine Bacchetta, centre de référence des maladies rénales rares, centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphore, hôpital Femme Mère Enfant, Bron.

Pierre Bataille, service de néphrologie, CH de Boulogne-sur-Mer, Boulogne-sur-Mer.

Stanislas Bataille, centre de néphrologie et transplantation rénale, Marseille.

Alexandra Benachi, service de gynécologie obstétrique, hôpital Antoine Bécclère, APHP, Clamart.

Gilles Berrut, pôle hospitalo-universitaire de gérontologie clinique, CHU de Nantes, Nantes.

Hubert Blain, service de gériatrie, CHU de Montpellier, Montpellier.

Sylvie Bonin-Guillaume, service de médecine interne gériatrie, APHM, Marseille.

Marc Bonnefoy, département de médecine gériatrique, CHU Lyon, Pierre-Bénite.

Valérie Bousson, service de radiologie ostéo-articulaire, hôpital Lariboisière, APHP, Paris.

Béatrice Bouvard, service de rhumatologie, CHU d'Angers, Angers.

Véronique Breuil, service de rhumatologie, CHU de Nice, Nice.

Olivier Bruyère, centre collaborateur de l'OMS pour l'étude de la santé et du vieillissement de l'appareil musculo-squelettique, département des sciences de la santé publique, Liège.

Étienne Cavalier, département de chimie clinique, CHU de Liège, Liège.

Thomas Célarier, département de gériatrie clinique, CHU de Saint-Étienne, Saint-Étienne.

Olivier Chabre, endocrinologie, CHU Grenoble-Alpes, Grenoble.

Philippe Chanson, service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin-Bicêtre.

Roland Chapurlat, hôpital Édouard Herriot, Lyon.

Philippe Chassagne, service de médecine interne gériatrique, hôpital Charles Nicolle, Rouen.

Charles Chazot, néphrologie, NephroCare Tassin-Charcot, Sainte Foy-les-Lyon.

Martine Cohen-Solal, département de rhumatologie, hôpital Lariboisière, APHP, Paris.

Catherine Cormier, service de rhumatologie, hôpital Cochin, APHP, Paris.

Bernard Cortet, département de rhumatologie, CHRU de Lille, Lille.

Marie Courbebaisse, service des explorations fonctionnelles, hôpital européen Georges Pompidou, APHP, Paris.

Tristan Cudennec, service de médecine gériatrique, hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt.

Françoise Debiais, service de rhumatologie, CHU de Poitiers, Poitiers.

Rachel Desailoud, département d'endocrinologie, diabète et nutrition, CHU d'Amiens, Amiens.

Brigitte Delemer, endocrinologie, diabétologie, nutrition, hôpital Robert Debré, CHU de Reims, Reims.

Marc Duquenne, endocrinologie, CH de Saumur, Saumur.

Patrice Fardellone, service de rhumatologie, CHU d'Amiens, Amiens.

Denis Fouque, département de néphrologie, hôpital Lyon-Sud, Lyon.

Gérard Friedlander, fondation Université de Paris, Paris.

Thomas Funck-Brentano, service de rhumatologie, hôpital Lariboisière, APHP, Paris.

Jean-Bernard Gauvain, service de court-séjour gériatrique, CHR d'Orléans, Orléans.

Gaetan Gavazzi, service gériatrie clinique, CHU Grenoble-Alpes, Saint-Martin-d'Hères.

Laurent Grange, président de l'AFLAR, service de rhumatologie, CHU Grenoble Alpes, hôpital sud, Échirolles.

Olivier Guérin, président de la SFGG, service de médecine gériatrique et thérapeutique, CHU de Nice, Nice

Dominique Guerrot, président de la commission de néphrologie de la SFNDT, service de néphrologie, CHU de Rouen, Rouen.

Pascal Guggenbuhl, Institut NUMECAN (Nutrition Metabolisms and Cancer), CHU de Rennes, Rennes.

Pascal Houillier, service des explorations fonctionnelles, hôpital européen Georges Pompidou, Paris.

Maryvonne Hourmant, présidente de la SFNDT, département de néphrologie et transplantation, CHU de Nantes, Nantes.

Rachida Inaoui, service de rhumatologie, Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris.

Rose-Marie Javier, service de rhumatologie, hôpital de Hautepierre, Strasbourg.

Guillaume Jean, Néphrologie, NephroCare Tassin-Charcot, Sainte Foy-les-Lyon.

Claude Jeandel, centre de gérontologie, CHU de Montpellier, Montpellier.

Peter Kamenicky, service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction physiologie et physiopathologie endocriniennes, hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin-Bicêtre.

Véronique Kerlan, présidente de la SFE, département d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, hôpital de la Cavale Blanche, Brest.

Mare-Hélène Lafage-Proust, Inserm U1059, Université de Saint-Étienne, Saint-Étienne.

Erick Legrand, service de rhumatologie, CHU d'Angers, Angers.

Bruno Lesourd, département de gériatrie, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand.

Éric Lespessailles, service de rhumatologie, CHR d'Orléans, Orléans.

Agnès Linglart, service d'endocrinologie pédiatrique, hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin Bicêtre.

Pierre Marès, service de gynécologie obstétrique, CHRU de Nîmes, Nîmes.

Elena Paillaud, service de gériatrie, hôpital européen Georges Pompidou, APHP, Paris.

Dominique Prié, département BioPhyGen, hôpital Necker-Enfants Malades, Paris.

Yves Rollan, Gérontopôle de Toulouse, CHU de Toulouse, Toulouse.

Claire Roubaud, département de gérontologie clinique, CHU de Bordeaux, Bordeaux.

Jean-Marc Sabatier, institut de neuro-physiopathologie Marseille.

Guillaume Sacco, CNRS UMR 7284/INSERM U108, CHU de Nice, Nice.

Jean-Luc -Saladin, médecine générale, Le Havre.

Jean-Pierre Salles, unité d'endocrinologie, maladies osseuses, hôpital des Enfants, CHU de Toulouse, Toulouse.

Nathalie Salles, département de gérontologie clinique, CHU de Bordeaux, Bordeaux.

Martin Soubrier, département de rhumatologie, CHU Gabriel-Montpied, Clermont-Ferrand.

Bruno Sutter, Institut Calot, Berck-sur-Mer.

Achille Tchalla, unité de recherche clinique et d'innovation de gérontologie, CHU de Limoges, Limoges.

Florence Trémollières, centre de ménopause, hôpital Paule-de-Viguier, Toulouse.

Pablo Antonio Urena Torres, département de physiologie rénale, hôpital Necker-Enfants malades, APHP, Paris.

Marie-Christine Vantighem, service d'endocrinologie et métabolisme, hôpital C. Huriez, CHRU de Lille, Lille.

Jean-Paul Viard, unité d'immuno-infectiologie, Hôtel-Dieu, APHP, Paris.

Emmanuelle Vignot, Inserm UMR 1033, hôpital E. Herriot, Lyon

Daniel Wendling, service de rhumatologie, CHRU de Besançon Besançon.

Jacques Young, service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction, hôpital Bicêtre, APHP, Le Kremlin-Bicêtre.

Jean-Claude Souberbielle, service des explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Paris.

Tous les auteurs répondent à tous les critères suivants : contribution à la conception ou à l'analyse et à l'interprétation des données ; rédaction de l'article ou révision critique et apport intellectuel important ; approbation de la version finale à publier.

Liens d'intérêts

Source de financement : aucune.

C. Annweiler a participé à des interventions ponctuelles de formation ou d'expertise pour le laboratoire Mylan.

H. Blain a participé à des interventions ponctuelles de formation ou d'expertise pour le laboratoire Mylan.

F. Bruyère a reçu des grants de recherche et a participé à des interventions ponctuelles de formation ou d'expertise pour les laboratoires Amgen, Aptissen, Biophytis, IBSA, MEDA, Novartis, Sanofi, Servier, SMB, TRB Chemedica et UCB.

F. Debais a participé à des interventions ponctuelles de formation ou d'expertise pour les laboratoires Abbott, Abbvie, Alexion, Amgen, Astrazenaca, Expanscience, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Theramex, UCB.

P. Fardellone a participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Arrow, Amgen, IPRAD, Lilly, Mylan, UCB

F. Trémollières a participé à des actions ponctuelles de formation ou d'expertise pour les laboratoires Amgen, Astellas, Arrow, Lilly France, Téva et Théramex.

E. Vignot a participé à des actions ponctuelles de formation ou d'expertise pour les laboratoires AbbVie, Amgen, BMS, Janssen Cilag, Kyowa Kirin, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche Chugai, Theramex, UCB.

D. Wendling a participé à des actions ponctuelles pour les laboratoires AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche Chugai, Nordic Pharma, UCB, Novartis, Lilly, Grunenthal, Galapagos, et a des intérêts indirects : Abbvie, Pfizer, Roche Chugai, MSD, UCB, Mylan, Fresenius Kabi.

(1) Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, et al. COVID-19 Pandemic: epidemiology, etiology, conventional and non-conventional therapies. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:8155. (2) 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;12:988. (3) Annweiler C, Cao Z, Sabatier JM. Point of view: should COVID-19 patients be supplemented with vitamin D? *Maturitas* 2020;140:24-6. (4) Zemb P, Bergman P, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist* 2020; 22: 133-4. (5) Mercola J, Grant WB, Wagner C. Evidence regarding vitamin D and risk of COVID-19 and its severity. *Nutrients* 2020;12:E3361. (6) Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev* 2019;40:1109-51. (7) Bishop E, Ismailova A, Dimeloe SK, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, and anti-inflammatory. *JBMR Plus* 2020 Aug 22;10.1002/jbm4.10405. (8) Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:321-9. (9) Jolliffe DA, Camargo CA, Sluyter JD, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *medRxiv* 2020 Nov 25:2020.07.14.20152728. (10) 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. (11) 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. (12) Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, et al. Vitamin D status in hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Oct 27;dgaa733. (13) Mariani J, Giménez VMM, Bergam I, et al. Association between vitamin D deficiency and COVID-19 incidence, complications, and mortality in 46 countries: an ecological study. *Health Secur* 2020 Dec 14. doi: 10.1089/hs.2020.0137. (14) 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. (15) <https://oslo-universitetssykehus.no/om-oss/nyheter/kan-tran->

forebygge-korona#facts-about-the-cod-liver-oil-study. (16) Kong J, Zhu X, Shi Y, et al. VDR attenuates acute lung injury by blocking Ang-2-Tie-2 pathway and renin-angiotensin system. *Mol Endocrinol* 2013;27:2116-25. (17) Yang J, Zhang H, Xu J. Effect of Vitamin D on ACE2 and vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury. *Chinese J Emerg Med* 2016;25:1284-9. (18) 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* 2020. doi: 10.1093/ajcp/aqaa252. (19) Baktash V, Hosack T, Patel N, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgrad Med J* 2020. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138712. (20) 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* 2020;12:E3773. (21) Annweiler C, Souberbielle JC. Vitamin D supplementation and COVID-19: expert consensus and guidelines. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2020. doi:10.1684/pnv.2020.0907. (22) 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. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-139065. (23) 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. (24) 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:E3377. (25) Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier JM, Lafaie L, Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: a quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;204:105771. (26) 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:E3799. (27) Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, 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* 2020. doi: 10.1186/s13063-020-04928-5. (28) McCartney DM, O'Shea PM, Faul JL, 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* 2020:1-13. (29) Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, et al. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Health* 2020;3:106-10. (30) Chhetri JK, Chan P, Arai H, et al. Prevention of COVID-19 in older adults: a brief guidance from the International Association for

Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Region. *J Nutr Health Aging* 2020;1-2. (31) <http://shraga-elam.blogspot.com/2020/10/israeli-official-campaign-to-boost.html> (32) <https://www.theguardian.com/world/2020/nov/14/COVID-uk-government-requests-guidance-on-vitamin-d-use>. (33) Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007;85:6-18. (34) Vernay M, Sponga M, Salanave B, et al. Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Bull Epidemiol Hebd* 2012;16-7:189-94. (35) Cashman K. Vitamin D requirements for the future- Lessons learned and charting a path forwards. *Nutrients* 2018;10:533. (36) Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2019;380:33-44. (37) Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al. Vitamin d supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520-30. (38) Malihi Z, Lawes CMM, Wu Z, et al. Monthly high-dose vitamin D supplementation does not increase kidney stone risk or serum calcium: results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2019;109:1578-87. (39) Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, et al. Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: recent data and new practices. *Joint Bone Spine* 2020;87:25-9. (40) Annweiler C, Legrand E, Souberbielle JC. Vitamin D in adults: update on testing and supplementation. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018;16:7-22. (41) Vo P, Koppel C, Espinola JA, et al. Vitamin D Status at the time of hospitalization for bronchiolitis and its association with disease severity. *J Pediatr* 2018;203:416-422.e1. (42) <http://www.academie-medecine.fr/vitamin-d-and-COVID-19/?lang=en>.