



Mise au Point

VITAMINE D ET LA COVID-19

VITAMIN D AND COVID-19

Kawtar NASSAR^{1,2}, Saadia JANANI^{1,2}

1. Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II de Casablanca,
2. Service de rhumatologie, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd.

Auteur correspondant : Kawtar NASSAR

Professeure agrégée de rhumatologie

kawtarnassar@yahoo.fr

Soumis le 07/06/2020 Accepté le 13/08/2020

RESUME :

Les connaissances sur la vitamine D ne cessent de progresser ces dernières années. Il s'agit d'une pro-hormone pouvant exercer des actions « endocrines » ou « autocrines ». Son importance dans le métabolisme osseux est établie de longue date et ne se limite pas à la prévention du rachitisme ou d'ostéomalacie. Pour le taux sérique souhaitable de la 25 (OH) Vitamine D2-3, qui est de l'ordre de 30 ng/ml (75nmol/l), son administration en cas de déficit permet de réduire le risque de fractures, d'améliorer la fonction musculaire et de réduire le risque de chute. Outre cet effet musculosquelettique, de nombreuses données épidémiologiques et expérimentales sont en faveur de son rôle dans la prévention de nombreuses affections. Il a été observé des associations entre l'apport en vitamine D et la réduction de la mortalité, la réduction des risques de maladies cardio-vasculaires, de certaines néoplasies, d'infections, de maladies inflammatoires et auto-immunes. Néanmoins, il n'existe pas encore d'essais randomisés pour prouver des liens de causalité.

En effet, durant la pandémie actuelle de coronavirus, plusieurs publications scientifiques, notamment une étude britannique portant sur 20 pays européens, ont noté des taux faibles de la vitamine D chez les patients atteints de la COVID-19. Il a été constaté qu'une carence en vitamine D peut augmenter le risque de forme grave, voire de décès par coronavirus. Cependant, malgré ces corrélations, qui ne signifient pas nécessairement une causalité, la vitamine D n'est pas considérée comme un traitement préventif ou curatif de l'infection due au SARS-Cov-2.

Le but de cet article est de mettre le point sur les données de la littérature ayant évalué la relation entre la vitamine D et l'infection par le SARS-Cov-2, de préciser la place potentielle de la vitamine D dans l'arsenal thérapeutique de cette infection et de citer les différents protocoles de corrections recommandés.

SUMMARY

The Knowledge about Vitamin D has been growing in recent years. It is a pro-hormone than can exert endo or autocrine actions. Its importance in bone metabolism has been established for a long time and is not limited to the prevention of rickets or osteomalacia. For the correct serum level of 25 (OH) Vitamin D2-3 which is around 30 ng / ml (75nmol / l), its administration, when it's in insufficiency or deficiency, makes it possible to reduce the risk of fractures, improve muscle function and reduce the risk of falling. In addition to this musculoskeletal effect, there is many epidemiological and experimental data in favor of it's role in the prevention of other diseases. Associations have been observed between the intake of vitamin D and the reduction of mortality, the reduction of the risks of cardiovascular diseases, some neoplasias, infections, inflammatory and autoimmune diseases. However, there are no randomized trials to prove causation.

Indeed, during the current coronavirus pandemic, several scientific publications, particularly a large British study involving 20 European countries, found a correlation between the low levels of vitamin D and COVID-19. It has been noted that a deficiency can even increase the risk of severe form or even death from coronavirus. In addition, vitamin D has not been considered as a preventive or curative treatment for SARS-Cov-2 infection since correlation does not necessarily mean causation.

The purpose of this article is to focus on the data from the literature that evaluated the relationship between vitamin D and SARS-Cov-2 infection, to clarify the potential place of vitamin D in the therapeutic arsenal of this infection and the different recommended correction protocols.

Mots-clés :

Vitamine D, COVID-19, SARS-Cov-2, supplémentation, schémas thérapeutiques.

Key words :

Vitamin D, COVID-19, SARS-Cov-2 supplementation, treatment regimens.

INTRODUCTION

Le rôle de la vitamine D dans le métabolisme osseux et la fonction musculaire est établie et il est le seul à être exploré par des études randomisées. En raison du récepteur de la vitamine D (VDR) qui est présent dans la plupart des tissus de l'organisme, un grand nombre de publications est actuellement disponible sur ses effets extra-squelettiques et son rôle éventuel dans des pathologies parfois inattendues, telles les cancers, arthrose, syndromes douloureux chroniques et les infections virales [1]. L'insuffisance en vitamine D a été observée au cours de ces diverses maladies sans pour autant établir un lien de causalité en raison du caractère purement descriptif de ces études.

En effet, le rôle possible de la vitamine D dans les infections résulte de son impact sur les réponses immunitaires innées et adaptatives et sur son effet significatif sur la suppression des processus inflammatoires, en particulier cytokiniques, à l'origine du syndrome de détresse respiratoire aigu à l'exemple des formes sévères voire létales de la Covid-19.

La méta-analyse et la revue systématique de Martineau et coll [2] ont démontré un effet protecteur de la vitamine D contre les infections respiratoires. Dans ce sens, plusieurs autres études observationnelles ont trouvé une association indépendante entre le niveau de la vitamine D et l'infection par le Sars-Cov-2 [3]. Il a été également noté une relation significative entre l'hypovitaminose D et le nombre de cas de coronavirus, en particulier la mortalité causée par cette infection [4].

Dans ces études, les personnes âgées et celles qui avaient un déficit profond en vitamine D étaient les plus vulnérables à cette infection. En plus, la diminution de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) avec l'âge et le sexe masculin semble correspondre à l'augmentation de la mortalité par la COVID-19. A partir de ce constat, l'hypothèse d'un lien physiopathologique entre la vitamine D et l'ECA2 et ce dernier avec l'infection par le coronavirus a été largement discuté dans la littérature. En effet, il a été retrouvé que des niveaux élevés d'ECA2 dans les poumons protègent contre les lésions pulmonaires aiguës associées au Sars-Cov-2 [4,5].

Nous nous proposons ici de revoir les principales données de la littérature sur la relation entre la vitamine

D et l'infection par le SARS-Cov-2, de résumer les opinions d'experts et de déterminer la place de la vitamine D dans l'arsenal thérapeutique des patients atteints de coronavirus.

Le rôle musculo-squelettique de la vitamine D est incontestable. Le taux sérique souhaité de la 25 (OH) vitamine D₂₋₃ est de l'ordre de 30 ng/ml (75nmol/l). Néanmoins, ce seuil est variable et il est considéré à 20 ng/ml pour certains auteurs [6].

Le déficit en vitamine D est lié à plusieurs facteurs de risque, entre autres : l'âge avancé, l'origine ethnique, la saison hivernale, les hautes latitudes, la faible exposition au soleil, les peaux foncées, l'obésité et les mauvaises habitudes alimentaires. Selon le degré et la durée de ce déficit, il pourrait être responsable d'hypocalcémie, d'hyperparathyroïdie secondaire, d'une perte osseuse accélérée et des fractures [7]. La carence, définie par un taux sérique de 25 (OH) D <10 ng / ml, quand elle est prolongée conduit au rachitisme chez l'enfant et à l'ostéomalacie chez l'adulte [7].

L'apport journalier recommandé de vitamine D est, selon l'âge et le sexe, entre 800 à 1200 UI/j. Chez les sujets âgés ou institutionnalisés, la vitamine D à des doses allant de 800 à 2 000 UI / jour, co-administrée avec du calcium, réduit le risque de fractures de la hanche de 15 à 30% et d'autres fractures non vertébrales de 20% [7-8].

VITAMINE D ET INFECTIONS RESPIRATOIRES

Les récepteurs de la vitamine D sont largement exprimés par les cellules épithéliales respiratoires et les cellules immunitaires (lymphocytes B, lymphocytes T, macrophages et monocytes). La 25-hydroxyvitamine D (25OHD), la principale forme circulante de la vitamine D, se convertit en forme active (1,25-dihydroxyvitamine D) dans l'épithélium bronchique et les cellules immunitaires [9]. L'enzyme, 1 α -Hydroxylase (CYP27B1), requise pour l'activation de la vitamine D, est induite par divers stimuli, y compris des cytokines et des ligands récepteurs dans les voies respiratoires.

Cependant, les valeurs souhaitables de la 25 (OH) D sont nécessaires pour optimiser les niveaux de la 1,25-dihydroxyvitamine D et par conséquent d'améliorer la

réponse immunitaire aux infections virales respiratoires.

Ces effets protecteurs sont liés à la modulation de l'expression du système rénine-angiotensine, l'augmentation de l'ECA2 dans le tissu pulmonaire et la stimulation de la synthèse du surfactant dans les cellules alvéolaires de type II [10]. En revanche, ces pneumocytes de type II, exprimant fortement les récepteurs de l'ECA 2, sont la principale cible des coronavirus. Ainsi, chez les patients atteints de la COVID-19, le virus SRAS-CoV-2 se lie à ces récepteurs avant de pénétrer dans la cellule.

Dès lors, des études épidémiologiques ont rapporté l'association entre la carence en vitamine D et la survenue d'infections virales des voies respiratoires et des lésions pulmonaires aiguës mettant ainsi cette carence en tant que facteur de risque possible de la COVID-19 [11].

Rappelant qu'aux stades débutants de la maladie, la réponse immunitaire protectrice est responsable de l'élimination du virus. Au fur et à mesure que la maladie progresse, l'inflammation et la fibrose pulmonaire se produisent en raison de la libération de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages activés et les cellules immunitaires auxiliaires de type 1 T (Th1). C'est ce qui explique par ailleurs que le risque d'infection soit beaucoup plus élevé chez les sujets âgés et les patients immunodéprimés [12].

Le schéma ci-dessous résume l'action de la vitamine D sur l'ECA II, son rôle anti-inflammatoire et antimicrobien [13].

En raison de ces effets à la fois immunomodulateur, anti-inflammatoire, anti-fibrosant et anti-oxydant de la forme active de la vitamine D, il est de plus en plus considéré chez les patients atteints de maladies chroniques et auto-immunes qu'une carence sévère soit associée à la progression de la maladie voire au risque accru de mortalité [14]. Ces résultats sont à l'origine des recherches évaluant l'intérêt de la vitamine D au cours de la COVID-19.

VITAMINE D ET COVID-19

Plusieurs publications ont soulevé la corrélation entre la supplémentation en vitamine D3 et la diminution du risque de mortalité, à l'exemple de la revue

systématique et la méta-analyse des études de cohortes prospectives de Ben Schöttker et coll. [15]. Cette étude a retrouvé que l'augmentation de 20 nmol/l des taux de 25 (OH) D était associée à une réduction du risque de mortalité de 8% chez les sujets âgés. On retrouve dans l'analyse d'autres études plus récentes que les patients atteints de coronavirus et présentant une carence sévère en vitamine D seraient deux fois plus susceptibles de présenter des complications graves liées à l'infection, y compris le décès [16].

De même, il a été évalué dans de nombreuses études, avec des protocoles thérapeutiques différents, l'effet protecteur de la vitamine D contre le risque de survenue des formes sévères de la COVID-19 voire la mortalité liée au virus. M. Chakhtoura et coll. [17] ont analysé la base de données Cochrane, le Novel Coronavirus Research Compendium (NCRC) sur les interventions pharmaceutiques [18], les registres des essais primaires de l'OMS [19] et ClinicalTrials.Gov pour les essais de supplémentation en vitamine D chez des patients atteints de la COVID-19 [20]. Huit essais s'étendent sur une à douze semaines avaient comme objectif la prévention ou le traitement. Deux essais de prévention en cours évaluent l'effet de la supplémentation en vitamine D, seule (1 600 UI à J1 et 800 UI du J 2 à 5) ou en association avec le zinc et l'hydroxychloroquine (la dose de la vitamine D n'a pas été mentionnée) sur le risque d'infection au Sars Cov-2 chez les personnels soignants, les sujets à haut risque ou les personnes institutionnalisées.

Le tiers de ces essais a comparé la vitamine D3 (1 000 UI / j) administrée pendant 2 mois au placebo sur le risque d'infection et de complications. Trois essais contrôlés ont exploré l'effet de la supplémentation en vitamine D sur la mortalité chez des patients atteints de COVID-19.

Dans ces derniers, les bras vitamine D sont constitués de vitamine D (25 000 UI, dose orale unique), de vitamine D active (Calcifediol 266 µg, 2 capsules à J1 et une capsule aux J3, 7, 14, 21, 28) ou vitamine D (400 000 UI ou 50 000 UI en une seule cure orale).

Un essai a comparé l'effet d'un analogue de la vitamine D (Ergocalciférol 1,25 mcg par jour) et la vitamine D3 (1000 UI par jour) à la semaine trois sur la disparition des symptômes.

Une étude analyse l'efficacité de la vitamine D à raison de 50 000 UI par semaine pendant 2 semaines, avec ou sans aspirine, sur la réduction de la durée

d'hospitalisation des patients COVID-19. Le tableau I reprend et résume ces différents protocoles.

Tableau I: Résumé des protocoles de supplémentation en vitamine D, recensés de différentes bases de données, et leur effet sur la covid-19 [17,18, 19, 20].

Bases de données	Nombres d'essais et objectifs	Protocoles
<ul style="list-style-type: none"> - Cochrane, le Novel Coronavirus Research Compendium (NCRC) sur les interventions pharmaceutiques [18] - Registres des essais primaires de l'OMS [19] - ClinicalTrials.Gov pour les essais de supplémentation en vitamine D chez des patients atteints de la COVID-19 [20] 	8 essais évaluant la prévention ou traitement par la vit D.	Vit D3 : 1000 UI/J versus placebo → 1-12 sem. (durée médiane = 2 mois).
	2 essais de prévention.	Vit D3 : 1600 UI à J1 et 800 UI du J2 à J5
	3 essais contrôlés But : effet de la vitamine D sur la mortalité chez les patients COVID +	<ul style="list-style-type: none"> - Vit D3 : 25 000 UI, dose unique - Calcifédiol :266 µg, 2 capsules à J1 Et une capsule aux J3, 7, 14, 21, 28 ou Vit D3 : 400 000 UI ou 50 000 UI en une seule cure orale.
	Un essai de comparaison But : effet sur la disparition des symptômes.	Ergocalciférol 1,25 mcg/ j Versus Vit D3 : 1000 UI par jour à la semaine 3.
	Une étude évaluant l'effet de la vit D sur la réduction de la durée d'hospitalisation.	Vit D 3 : 50 000 UI/ semaine pendant la durée d'hospitalisation.

Malgré la grande divergence des résultats qui ressortent de ces études, la majorité des auteurs est unanime sur le rôle de la supplémentation en vitamine D comme traitement adjuvant chez les patients atteints du coronavirus.

Il n'est pour autant pas nécessaire de supplémenter, sans dosage justifié, toute la population qui doit être mise en garde contre les risques de surdosage à des doses élevées (4000 UI / jour; 100 µg / jour) voire à de très fortes doses (10 000 UI / jour ; 250 µg / jour) [21, 22]. Ces auteurs concluent également à la nécessité d'autres études évaluant l'association entre l'hypovitaminose D et le risque de morbi-mortalité liée à la COVID-19.

En réponse à la pandémie mondiale actuelle de la COVID-19, l'American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), l'American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Endocrine Society, European Calcified Tissue Society (ECTS), National Osteoporosis Foundation (NOF) et International Osteoporosis Foundation (IOF) rappellent l'importance d'obtenir la dose quotidienne recommandée de vitamine D. Ils précisent qu'à ce jour, aucun essai clinique étudiant un effet potentiel de la supplémentation en

vitamine D sur la prévention de la COVID-19 n'a été achevé et que selon les données actuelles, la vitamine D ne peut être considérée comme un traitement préventif ou curatif de l'infection due au SARS-CoV-2 ; mais les recherches menées à ce jour suggèrent que la vitamine D pourrait jouer un rôle dans l'amélioration de la réponse immunitaire, et compte tenu des travaux antérieurs démontrant le rôle de la forme activée de la vitamine D [1,25 (OH) 2D] dans les réponses immunitaires, des recherches supplémentaires sur la supplémentation en vitamine D au cours de la COVID-19 sont justifiées [23].

Par ailleurs, le moment opportun du dosage de la vitamine D, celui d'initiation de la supplémentation, les schémas thérapeutiques, comment celle-ci peut être utilisée de la manière la plus efficace possible pour empêcher la survenue de **complications liées à la COVID-19**, les critères de jugement principaux ne peuvent être déterminés avec exactitude que par des études analytiques et des essais cliniques randomisés.

En l'Italie et en l'Espagne, deux pays qui ont connus des taux élevés de mortalité due à la COVID-19, les taux moyens de la vitamine D étaient inférieurs à ceux de la

plupart des pays du nord de l'Europe. Cela s'explique en partie par la différence ethnique, géographique et outre les habitudes alimentaires par le fait que les habitants du sud de l'Europe, en particulier les personnes âgées, évitent l'exposition au soleil ce qui réduit la synthèse naturelle de la vitamine D, à la différence du nord de l'Europe où les taux moyens de vitamine D se trouvent les plus élevés [4,24,25,26].

Les données britanniques ne concluent pas au lien potentiel entre les concentrations de la vitamine D et la susceptibilité à l'infection au sarscov-2, ni à l'association avec le paramètre ethnique [27].

PROTOCOLES THERAPEUTIQUES VALIDES ET RECOMMANDATIONS

La Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) a élaboré en 2016 des recommandations sur la vitamine D chez l'adulte [28]. Elles sont adaptées au contexte marocain et permettent de proposer aux professionnels de santé une synthèse des données permettant de définir la population adulte cible pour laquelle un dosage de la vitamine D est nécessaire. Un protocole thérapeutique en cas de déficit vitaminique, prenant en compte les molécules disponibles dans notre pays, a été également établi.

Nous rappelons que pour atteindre les taux optimaux de vitamine D, plusieurs sociétés savantes recommandent des doses comprises entre 800 et 1000 UI/jour, et ce en dehors de toute pathologie, tout en sachant que l'alimentation apporte très peu de vitamine D [27, 29,30]. La SMR suggère une diète adéquate en calcium, entre 800 à 1000 mg/j (tout en privilégiant les apports alimentaires) et en vitamine D entre 600 à 1000 UI/j. Néanmoins, les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits peu courants dans l'alimentation quotidienne d'où le recours à la supplémentation pharmacologique, en cas d'insuffisance. L'activité physique est fortement conseillée et il est également recommandé, sauf contre-indication, d'exposer au soleil les bras et les jambes, durant 5 à 30 minutes entre 10h et 15h, deux fois par semaine, au printemps, été et automne.

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés, mais la plupart des experts se basent en partie sur les propositions de Holick [30]. Ainsi, en cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il faut prescrire un

traitement « d'attaque » qui permettra de ramener le taux de 25OHD au-dessus de la valeur cible recommandée (30 ng/mL). Un traitement d'entretien sera entrepris par la suite pour maintenir le taux de la vitamine D dans les valeurs recommandées [21,31,32].

A l'ère de la COVID-19, la supplémentation en vitamine D fait partie des protocoles thérapeutiques, aussi bien à l'échelon national qu'international.

Chez ces patients, des schémas de supplémentation à but préventif, des formes graves de la maladie, par la vitamine D3 (10 000 UI / j) pendant 4 semaines suivis de 5 000 UI / jour jusqu'à l'obtention des valeurs cibles (100 à 150 nmol /l) ou le protocole avec des doses > 6 000 UI / jour jusqu'à normalisation de la vitamine D, ont été proposés [12,33,34].

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) avait rappelé en avril dernier dans un communiqué l'importance d'un apport suffisant en vitamine D. Plus récemment, dans un communiqué du 23 mai 2020, l'Académie Française de médecine [35] confirme que la vitamine D module le fonctionnement du système immunitaire et joue un rôle dans la régulation et la suppression de la réponse inflammatoire cytokinique à l'origine du syndrome de détresse respiratoire aigu qui caractérise les formes sévères et souvent létales de la COVID-19. Tout en sachant que la vitamine D ne peut être considérée comme un traitement préventif ou curatif de l'infection due au SARS-CoV-2, mais en atténuant la tempête inflammatoire et ses conséquences elle pourrait être considérée comme un adjuvant à toute forme de thérapie, elle recommande de:

- Doser rapidement le taux de vitamine D sérique (c'est-à-dire la 25 OHD) chez les personnes âgées de plus de 60 ans atteintes de la 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.

- Apporter une supplémentation en vitamine D de 800 à 1000 UI/jour chez les personnes âgées de moins de 60 ans dès la confirmation du diagnostic de la COVID-19.

Le protocole national se base sur une prise orale systématique d'une cure de la vitamine D3 à raison de

100 000 UI chez tout patient atteint de la COVID-19 dès lors que la maladie se confirme. Chez les patients hospitalisés en réanimation, des cures de 25 000 UI/semaine sont administrées.

Ensuite, une fois la 25(OH) vitamine D est dosée, la poursuite de la supplémentation suit un schéma codifié, selon qu'il s'agisse d'une insuffisance ou d'une carence [28].

CONCLUSION

Plusieurs données rapportent l'effet immunomodulateur puissant de la 1,25 (OH)₂D. Ce rôle joué sur le contrôle du système immunitaire, de l'auto-immunité et dans la réduction du risque d'infection est de mieux en mieux connu. Néanmoins, l'insuffisance en vitamine D est très fréquente, surtout à la fin de l'hiver et en présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque. Les déficits sévères dits « carence » sont quant à eux moins fréquents et touchent le plus souvent les personnes âgées.

La place de la vitamine D dans la prévention du risque de coronavirus est controversée. La supplémentation ne peut pas encore être considérée comme un traitement préventif ou curatif de l'infection par coronavirus. Cependant, plusieurs publications ont rapporté la place de la supplémentation en vitamine D chez les patients atteints de la COVID-19 pour son rôle protecteur contre la survenue de complications, notamment respiratoires, et contre l'évolution vers les autres formes sévères voire létales.

Actuellement, la supplémentation en vitamine D est systématiquement intégrée dans les différents protocoles de la prise en charge thérapeutique des patients avec la COVID-19.

Enfin, des essais contrôlés randomisés et multicentriques et d'autres études d'association évaluant la relation entre l'hypovitaminose D et la morbi-mortalité liée au virus sarscov-2 nécessitent d'être réalisées dans le but d'établir avec exactitude le rôle protecteur de la vitamine D contre cette infection.

Conflits d'intérêts

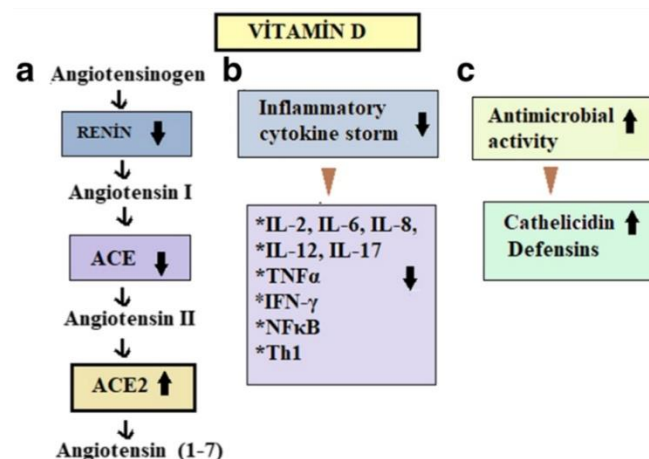
Les auteurs déclarent l'absence de tout conflit d'intérêts

Résumé de l'action de la vitamine D sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ses rôles anti-inflammatoire et antimicrobien [13] :

a/ La vitamine D peut prévenir le syndrome de détresse respiratoire aigu, l'hypertension, l'atteinte cardiovasculaire par la réduction du taux de la rénine, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), et l'augmentation de l'ECA II.

b/Le stress oxydatif et les complications viscérales peuvent aussi être limités par l'action anti-cytokinique de la vitamine D.

c/ L'activité antimicrobienne de la vitamine D passe par l'augmentation des cathelicidines et les défensines.



REFERENCES

- [1] Karine Briot, Maurice Audran, Bernard Cortet, Patrice Fardellone, Christian Marcelli, Philippe Orcel, Bruno Vellas, Thierry Thomas, Christian Roux. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. Presse Med. 2009; 38: 43-54.
- [2] Martineau Adrian R, Jolliffe David A, Richard HL et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ. 2017; 356: i6583.
- [3] Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC et al. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect. 2006; 356:1129–1140.
- [4] Petre Cristian Ilie, Simina Stefanescu, Lee Smith. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. Aging Clinical and Experimental Research. 2020. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>. consulté le 19/07/2020.
- [5] Cui C, Xu P, Li G et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and

angiotensin II-exposed microglial cells: role of renin-angiotensin system. *Redox Biol.* 2019; 26:101295.

[6] **K. Briot, B. Cortet, T. Thomas, M. Audrand, H. Blaine, V. Breuil V et al.** Actualisation 2012 des recommandations françaises du traitement médicamenteux de l'ostéoporose post-ménopausique. *Revue du Rhumatisme.* 2012 ; 79 : 264-274.

[7] **Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, Lips P, Munns CF, Lazaretti-Castro M, Giustina A, Bilezikian J.** Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019; 40(4): 1109–1151.

[8] **Chakhtoura M, Chamoun N, Rahme M, El-Hajj Fuleihan G.** Impact of vitamin D supplementation on falls and fractures. A critical appraisal of the quality of the evidence and an overview of the available guidelines. *Bone.* 2020; 131:115112.

[9] **Pfeffer PE, Hawrylowicz CM.** Vitamin D and lung disease. *Thorax.* 2012; 67:1018–20.

[10] **Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H.** Vitamin D alleviates lipopolysaccharide induced acute lung injury via regulation of the renin angiotensin system. *Mol Med Rep.* 2017; 16:7432-8.

[11] **Hansdottir S, Monick MM.** Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases. *Vitam Horm.* 2011;86:217-37.

[12] **Maryam Ebadi, Aldo J. Montano-Loza.** Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *European Journal of Clinical Nutrition* <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0661-0>. consulté le 19/07/2020.

[13] **Hatice Aygun.** Vitamin D can prevent COVID-19 infection-induced multiple organ damage. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* <https://doi.org/10.1007/s00210-020-01911-4>. Consulté le 19/07/2020

[14] **Virna Margarita Martín Giménez, Felipe Inerrra, Carlos D. TAJER, Javier Mariani, León Ferder, Russel J. Reiter, Walter Manucha.** *Life Sciences.* 2020.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117808. Consulté le 19/07/2020

[15] **Ben Schöttker, Dorothee Ball, Carolin Gellert, Hermann Brenner.** Serum 25-

hydroxyvitamin D levels and overall mortality. A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Ageing Research Reviews* 12 (2013) 708-718.

[16] **McCartney DM, Byrne DG.** Optimisation of vitamin D status impact mortality from SARS –CoV-2 infection *Irish Med J.* 2020 113 : 58.

[17] **M. Chakhtoura, N. Napoli, G. El Hajj Fuleihan.** Myths and Facts on Vitamin D Amidst the COVID-19 Pandemic. *Metabolism.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154276>. Consulté le 19/07/2020

[18] **2019 Novel Coronavirus Research Compendium (NCRC).** <https://ncrc.jhsph.edu/>. (Last Accessed May 22, 2020). Consulté le 19/07/2020

[19] **Primary Registries in the WHO Registry Network.** <https://www.who.int/ictrp/network/primary/en/> (Last Accessed May 22, 2020). Consulté le 19/07/2020

[20] **ClinicalTrials.gov Registry** <https://clinicaltrials.gov/> (Last accessed May 22, 2020). Consulté le 19/07/2020

[21] **Chinese Clinical Trials Registry.** The relationship between vitamin D and novel coronavirus pneumonia (COVID-19), 2020. Available: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51390> . Consulté le 19/07/2020

[22] **Chinese Clinical Trials Registry.** Impact of vitamin D deficiency on prognosis of patients with novel coronavirus pneumonia (COVID-19), 2020. Available: <http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49302>. Consulté le 19/07/2020

[23] **Endocrine Society : Joint Guidance on Vitamin D in the Era of COVID-19 from the ASBMR, AACE, Endocrine Society, ECTS, NOF, and IOF. | NOF in the News, Osteoporosis in the News, Press Releases.** July 9, 2020. Consulté le 19/07/2020.

[24] **Susan A Lanham-New, Ann R Webb, Kevin D Cashman, Judy L Buttriss, Joanne L Fallowfield, Tash Masud, et al.** Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/ COVID-19 disease. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020;0. doi:10.1136/ bmjnph-2020-000089.

- [25] **Fiona Mitchell.** Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020. doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30183-2.
- [26] **Paul E. Marik, Pierre Kory, Joseph Varon.** Does vitamin D status impact mortality from SARS-CoV-2 infection? *Medicine in Drug Discovery* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100041>. Consulté le 19/07/2020
- [27] **Claire E. Hastie , Daniel F. Mackay , Frederick Ho , Carlos A. Celis-Morales , Srinivasa Vittal Katikireddi et al.** Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020, 14: 561e565.
- [28] **Fatima Ezzahra Abourazzak, Hamza Khazzani, Samia Mansouri, Sanae Ali Ou Alla , Fadoua Allali, Abdellah El Maghraoui et al.** Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte. *Revue Marocaine de Rhumatologie*. 2016;35: 3-15.
- [29] **Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, et al.** IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151-4.
- [30] **Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al.** Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academics Press, Institute of Medicine, 2011.
- [31] **Holick MF.** Vitamin D deficiency entire monograph. *BMJ point of care* 2011; 1–19.
- [32] **Lips P, Cashman KD, 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-P54.
- [33] **Center for Evidence Based Medicine** <https://www.cebm.net/covid-19/vitamin-d-a-rapid-review-of-the-evidence-for-treatment-or-prevention-in-covid-19/> (Last Accessed May 22, 2020).
- [34] **Ebadi M, Montano-Loza AJ.** Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *Eur J Clin Nutr*. 2020:1-4.
- [35] **Coronavirus : avis de l'Académie Nationale de Médecine.** Vitamine d et covid-19. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.05.097>. consulté le 19/07/2020