

## Vitamine D et COVID-19 : évaluation pharmacologique

### A retenir :

- De nombreuses études rétrospectives et prospectives observationnelles ont évalué l'association entre déficience en vitamine D et risque d'infection par le SARS-CoV-2. Elles montrent des résultats contradictoires et souffrent des biais méthodologiques propres au design rétrospectif ou à l'absence de randomisation.
- Une petite étude indienne randomisée contrôlée vs placebo (placebo non comparable) chez des individus asymptomatiques ou légèrement symptomatiques parle pour une possible réduction de la charge virale mais souffre de sérieuses limitations méthodologiques.
- Une petite étude randomisée contrôlée ouverte mono-centrique espagnole a mis en avant un potentiel bénéfique de la supplémentation en calcidiol sur l'admission aux soins intensifs mais souffre également de limitations méthodologiques. Cette étude a servi de pilote à un essai randomisé multicentrique (étude COVIDIOL) en cours.
- De nombreuses études d'intervention (>50) sont par ailleurs en cours pour évaluer l'efficacité de la vitamine D dans le traitement et la prévention de l'infection à SARS-CoV-2.
- En l'absence d'une carence établie en vitamine D et sur la base des données à disposition dans COVID-19, la prescription de vitamine D n'est actuellement pas justifiée dans le traitement et la prévention de l'infection à SARS-CoV-2 en dehors d'un essai clinique.

### **Utilisation de vitamine D et COVID-19: rationnel**

Une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés parue en 2017 a mis en avant de possibles effets protecteurs de la vitamine D contre les infections respiratoires aiguës bien que de taille modérée (Martineau et al. 2017). Ces données ont été récemment mises à jour avec un NNT de 33 dans la prévention d'une infection respiratoire aiguë et une grande hétérogénéité (Jolliffe et al. 2020) (préprint). Différents chercheurs ont ainsi émis l'hypothèse que la vitamine D pourrait être utilisée en prévention ou traitement de COVID-19, et pourrait moduler favorablement les réponses de l'hôte au SARS-CoV-2 à la fois dans les phases virémiques précoces et hyper-inflammatoires ultérieures (Martineau et Forouhi 2020). Un effet inhibiteur de la 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol) dans les cellules épithéliales nasales humaines infectées par le SARS-CoV-2 a ainsi été rapporté suite à l'analyse de 4 bibliothèques de composés pour leur activité antivirale (Mok et al. 2020) (préprint). La concentration efficace de calcitriol de 10 umol/l est toutefois largement supérieure aux concentrations habituelles retrouvées l'ordre du pmol/l au niveau sanguin. Les réponses inflammatoires immunopathologiques ont par ailleurs été montrées régulées par la vitamine D dans d'autres infections respiratoires. Ces effets sont médiés par la régulation du système rénine-angiotensine chez l'animal (Xu J et al 2017), ce qui semble pertinent dans le contexte de COVID-19 sévère où la sur-activation du système rénine-angiotensine s'associe à un mauvais pronostic.

### **Etat des connaissances**

Nous avons retrouvé deux études randomisées contrôlées et un nombre limité d'études épidémiologiques ayant évalué les liens entre incidence et/ou gravité de COVID-19, et taux circulants de 25-hydroxyvitamine D (calcidiol). Un essai multi-centrique est actuellement en cours (COVIDIOL trial, n=1008 patients prévus, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04366908>). Il existe par ailleurs >50 études interventionnelles en cours sur <https://clinicaltrials.gov/>.

**-Entrenas Castillo et al. 2020** <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>

Etude randomisée-contrôlée ouverte mono-centrique espagnole (pilote à l'étude COVIDIOL) a évalué l'effet de la prise de calcidiol (0.532 mg à l'admission puis 0.266mg à J3 et J7 puis 1x/semaine jusqu'à la sortie de l'hôpital) en plus d'un standard de soin (hydroxychloroquine et azithromycine) vs un standard de soins seul chez 76 patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2. Sur 50 patients sous calcidiol, un patient a été admis aux soins intensifs (2 %), tandis que sur 26 patients non traités, 13 y ont été admis (50 %) ( $p < 0,001$ ) (Analyse multivariée, ajustement en fonction de l'hypertension et du DT2, OR 0,03 (95 % IC : 0,003-0,25).

*Evidences faibles* : petit collectif (étude pilote mais les auteurs ont calculé une taille d'échantillon sur la base d'une hypothèse optimiste : baisse de moitié de l'incidence des admissions aux soins intensifs de 10 à 5% pour une puissance à 90%), randomisation pas totalement efficace : incidence plus élevée d'hypertension dans le groupe contrôle (57.69% vs 24.19%,  $p=0.002$ ), et 61.54% des patients du groupe contrôle présentaient un facteur de mauvais pronostic vs 48 % pour le groupe traité.

**-Rostagi A et al.** <https://pmj.bmj.com/content/early/2020/11/12/postgradmedj-2020-139065>

Etude indienne randomisée contrôlée vs placebo chez des individus asymptomatiques ou légèrement symptomatiques présentant une carence en vitamine D ( $25(OH)D < 20$  ng/ml), avec PCR positive pour le SARS-CoV-2. Les participants ont été randomisés pour recevoir quotidiennement 60'000 UI de cholécalférol durant 7 jours avec une cible thérapeutique  $25(OH)D > 50$  ng/ml (groupe d'intervention) ou un placebo (groupe de contrôle). Les patients nécessitant une ventilation invasive ou présentant des comorbidités importantes ont été exclus. Endpoint primaire : proportion de patients avec une PCR négative avant le 21e jour. 40 patients ont été randomisés dans le groupe d'intervention ( $n=16$ ) ou le groupe témoin ( $n=24$ ). Les valeurs sériques de base de calcidiol étaient respectivement de 8,6 (7,1 à 13,1) et 9,54 (8,1 à 12,5) ng/ml ( $p=0,730$ ), dans le groupe d'intervention et le groupe témoin. 10 (62,5 %) participants du groupe d'intervention et 5 (20,8 %) participants du groupe témoin ( $p < 0,018$ ) ont eu une PCR négative dans les 21 jours.

*Evidences faibles* : randomisation de 40 patients non distribuée (16 vs 24) et pas de présentation des comorbidités des patients dans les deux groupes, endpoint virologique et non clinique, limitation de la généralisation des résultats aux cas symptomatiques ou grave du fait de l'inclusion de personnes légèrement symptomatiques et asymptomatiques, placebo ne correspondant pas en goût et consistance à la nano-formulation de cholécalférol, dose élevée (risques de toxicité).

**- Annweiler G et al (GERIA-COVID)** Nutrients 2020, 12(11), 3377 <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/11/3377>

Etude qualifiée de « quasi-expérimentale » visant à déterminer si la supplémentation en vitamine D au cours de l'année précédente (groupe 1), ou après le diagnostic de COVID-19 (groupe 2), était efficace pour améliorer la survie des patients âgés fragiles hospitalisés pour COVID-19. Le groupe contrôle était constitué de participants n'ayant pas reçu de vitamine D (groupe 3). 77 patients hospitalisés consécutivement pour COVID-19 dans une unité gériatrique ont été inclus. La survie à J14 était de dans le groupe 1 ( $n = 29$ ) de 93,1 %, dans le groupe 2 ( $n = 16$ ) de 81,2 % ( $p = 0,33$ ) et dans le groupe 3 ( $n = 32$ ) de 68,7 % ( $p = 0,02$ ). Le groupe 1, mais pas le groupe 2 ( $p = 0,40$ ), était associé à un risque plus faible de score d'aggravation clinique  $\geq 5$  par rapport au groupe 3 (OR 0,08,  $p = 0,03$ ). *Evidences faibles* : groupes non comparables (proportion de femmes, traitements utilisés pour COVID-19 notamment corticoïdes, antibiotiques et aérosols non comparables, CRP à l'admission non comparable).

**- Jain A et al.** Scientific Reports volume 10, Article number: 20191 (2020)

<https://www.nature.com/articles/s41598-020-77093-z>

Etude observationnelle prospective sur 6 semaines ayant inclus des 154 patients de 30-60 ans COVID-19 positifs confirmés par RT-PCR asymptomatiques (groupe A,  $n=91$ ), et gravement malades nécessitant une admission en unité de soins intensifs (groupe B,  $n=63$ ). Le taux moyen de vitamine D

(en ng/ml) était de  $27,89 \pm 6,21$  dans le groupe A et de  $14,35 \pm 5,79$  dans le groupe B. La prévalence de la carence en vitamine D était de 32,96% et 96,82% respectivement dans le groupe A et le groupe B. Le niveau sérique des marqueurs inflammatoires et le taux de mortalité se sont avérés plus élevés chez les patients COVID-19 carencés en vitamine D.

*Evidences faibles liées à de nombreuses limitations : étude non randomisée : pas de prise en compte des comorbidités, ratio H/F et âge non comparables dans les 2 groupes, étude monocentrique (centre de l'Inde, région avec forte prévalence de carence en vitamine D), temps écoulé entre infection et admission pas pris en considération, variables quantitatives mesurées uniquement lorsque le patient a été admis à l'hôpital.*

De nombreuses études rétrospectives ont évalué les associations entre incidence et/ou gravité de COVID-19, et taux circulants de calcidiol. Elles souffrent toutes des mêmes limitations propres au dessin rétrospectif ne permettant pas de mettre en avant de causalités.

- **Kaufman H et al.** <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239252>

Etude rétrospective observationnelle chez plus de 191 779 patients avec PCR pour SARS-CoV-2 entre mi-mars et mi-juin 2020 et taux de 25(OH)D des 12 mois précédents. 9,3 % des tests SARS-CoV-2 étaient positifs et les taux de calcidiol moyens étaient de 31,7 (SD 11,7). 12,5 % des patients avec un taux de calcidiol (<20 ng/ml avec une PCR positive vs 8,1 % pour ceux qui avaient un taux de 30-34 ng/ml vs 5,9 % pour des valeurs  $\geq 55$  ng/ml.

*Limitations : dépistage SARS-CoV-2 effectué avec 4 tests différents, et groupes à haut risque, tels que les travailleurs de la santé et les premiers intervenants plus susceptibles d'être testés. Estimations de race/ethnicité basées sur les proportions globales du recensement américain par code postal. Nombreux autres facteurs de confusion potentiels qui n'ont été ni identifiés ni contrôlés dans cette étude. Le modèle multivarié a présenté de mauvaises statistiques globales d'ajustement et de corrélation.*

- **Hastie CE et al.** Diabetes Metab Syndr. 2020 doi: [10.1016/j.dsx.2020.04.050](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050)

Une étude rétrospective s'appuyant sur la biobanque britannique de 502,624 patients a étudié l'association entre les concentrations de calcidiol (mesurées entre 2006 et 2010) et les cas confirmés d'infection au SARS-CoV-2. La vitamine D n'a pas été associée à l'infection COVID-19 après ajustement pour les facteurs de confusion (OR = 1,00 ; IC95% = 0,998-1,01 ; p = 0,208) dans l'analyse multivariée. Les auteurs concluent que leurs résultats ne soutiennent pas un lien potentiel entre les concentrations en vitamine D et le risque d'infection par COVID-19, ni que la concentration en vitamine D puisse expliquer les différences ethniques dans l'infection par COVID-19. La limitation principale de l'étude est l'utilisation de concentrations antérieures à l'infection au SARS-CoV-2.

- **D'Avolio et al.** Nutrients 2020, 12(5), 1359; <https://doi.org/10.3390/nu12051359>

Etude rétrospective suisse (Tessin) ayant évalué les concentrations de calcidiol chez les patients avec un frottis naso-pharyngé positif pour SARS-CoV-2. Dans cette cohorte, les concentrations de calcidiol étaient significativement plus faibles (p = 0,004) chez les patients PCR-positifs pour le SARS-CoV-2 (valeur médiane 11,1 ng/ml vs 24,6 ng/ml chez les patients négatifs). De nombreux cofacteurs confondants n'ont toutefois pas été pris en compte, et le collectif de l'étude est très faible. Par ailleurs après stratification pour le sexe, cette différence a disparu.

- **Panagiotou et al.** Clinical Endocrinology 2020 <https://doi.org/10.1111/cen.14276>

Etude rétrospective anglaise ayant évalué les concentrations de calcidiol chez des patients admis aux soins intensifs (SI) pour une infection à SARS-CoV-2 sévère (n=42) comparé aux patients restés à l'étage (n=92). Les patients SI avaient des taux de calcidiol inférieurs à ceux des patients à l'étage ( $33,5 \text{ nmol/L} \pm 16,8$  vs  $48,1 \text{ nmol/L} \pm 38,2$  ; différence moyenne 0,14 ; IC 95% : 0,15, 0,41) bien que non significatif (P = 0,3). 19% de patients aux SI avaient des taux de calcidiol dans la norme vs 39,1% à l'étage (P =

0,02). De nombreux cofacteurs confondants n'ont toutefois pas été pris en compte, et le collectif de l'étude est très faible.

- **Baktash V, et al.** Postgrad Med J 2020 <https://10.1136/postgradmedj-2020-138712>

Etude prospective chez des patients âgés de  $\geq 65$  ans présentant des symptômes compatibles avec COVID-19 (n=105) et chez qui les taux sériques de calcidiol ont été mesurés. Les 70 patients COVID+ (PCR ou radiologique) positif ont été divisés en 2 groupe : 39 déficients en vitamine D ( $\leq 30$  nmol/L) et 35 non déficients. Les patients COVID-19-positif avaient un taux sérique médian de calcidiol inférieur au groupe COVID-19-négatif (27 nmol/L (IQR=20-47 nmol/L) vs 52 nmol/L (IQR=31,5-71,5 nmol/L) (p=0,0008). Des taux plus élevés de D-dimères (1914 vs 1268  $\mu\text{g}$  FEU/L) (p=0.034) et une incidence plus élevée de VNI et d'admission en unité de soins intensifs (30,8% vs 9,7%) (p=0.042) ont été mis en avant dans le groupe déficient en vitamine D. Aucune différence sur la mortalité n'a été observée entre les groupes. Les auteurs concluent que le taux de vitamine D pourrait être un facteur pronostic utile.

- **Radujkovic A et al.** *Nutrients* 2020, 12(9), 2757; <https://doi.org/10.3390/nu12092757>

Etude rétrospective chez 185 patients COVID-19 chez qui le taux sérique de calcidiol a été mesuré. 41 (22 %) patients présentaient une carence en vitamine D. Après ajustement en fonction de l'âge, du sexe et des comorbidités, la carence en vitamine D a été associée à un risque plus élevé de ventilation mécanique invasive et/ou de décès (HR 6,12, 95 % IC 2,79-13,42, p < 0,001 et HR 14,73, 95 % IC 4,16-52,19, p < 0,001, respectivement).

- **Meltzer DO al.** 2020. JAMA Network Open. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>

Etude rétrospective monocentrique chez des 489 patients avec une mesure du taux de calcidiol dans l'année précédant le test COVID-19. Le statut en vitamine D avant le test COVID-19 a été classé comme probablement déficient pour 124 participants (25%), probablement suffisant pour 287 (59%) et incertain pour 78 (16%). Dans l'analyse multivariée, le test positif pour COVID-19 a été associé à un statut probablement déficient en vitamine D (risque relatif, 1,77 ; 95% CI, 1,12-2,81 ; P = 0,02) par rapport à un statut probablement suffisant en vitamine D. Les taux prévus de COVID-19 dans le groupe déficient étaient de 21,6% (IC 95%, 14,0%-29,2%) contre 12,2% (IC 95%, 8,9%-15,4%) dans le groupe ayant un statut suffisant.

- **Merzon E et al.** 2020. The FEBS Journal 287 (17): 3693-3702. <https://doi.org/10.1111/febs.15495>

L'objectif de cette étude était d'évaluer les associations entre les niveaux de calcidiol plasmatique et la probabilité d'infection par SARS-CoV-2 et d'hospitalisation. Le taux plasmatique moyen de calcidiol était significativement plus faible chez les personnes testées positives pour COVID-19 [19,00 ng/ml, IC95% : 18,41-19,59, vs 20,55 IC95% : 20,32-20,78]. Une association entre le faible niveau de calcidiol et une probabilité accrue d'infection par COVID-19 [OR 1,58 (95% CI : 1,24-2,01, P < 0,001)], et d'hospitalisation [OR 2,09 (95% CI : 1,01-4,30, P < 0,05)] a été mise en avant dans l'analyse multivariée. Les auteurs concluent que de faibles taux plasmatiques de calcidiol semblent un facteur de risque indépendant pour l'infection par COVID-19 et l'hospitalisation.

- **Ilie PC et al.** 2020. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>

Les taux moyens de calcidiol et la morbi/mortalité causée par COVID-19 ont été déterminés dans 20 pays européens. Des corrélations inverses entre les taux moyens de calcidiol (moy 56 mmol/L, SD10,61) et le nombre de cas de COVID-19 par millions d'habitants (moyenne 296, SD 299, et mortalité par millions d'habitants (moyenne 6, SD15) ont été observées dans chaque pays. Ces études ont toutefois des limitations méthodologiques, notamment l'absence d'analyses multivariées et un nombre limité de pays pris en compte.

## Références

**Anweiler G 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 <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/11/3377>

**Baktash V et al 2020.** Vitamin D Status and Outcomes for Hospitalised Older Patients with COVID-19. *Postgraduate Medical Journal*. 27 août 2020. doi: [10.1136/postgradmedj-2020-138712](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138712)

**D'Avolio A et al 2020.** 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 12 (5): 1359. <https://doi.org/10.3390/nu12051359>

**Entrenas Castillo et al 2020.** 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. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 203 (octobre): 105751. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>

**Hastie CE et al. 2020.** Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(4): 561–565. doi: [10.1016/j.dsx.2020.04.050](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050)

**Ilie PC et al. 2020.** The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01570-8>

Jain A et al. 2020 Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Scientific Reports* volume 10, Article number: 20191 <https://www.nature.com/articles/s41598-020-77093-z>

**Jolliffe D et al. 2020.** Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Aggregate Data from Randomised Controlled Trials. *MedRxiv*, juillet, 2020.07.14.20152728. <https://doi.org/10.1101/2020.07.14.20152728>

**Kaufman H et al.** SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *Plos One*. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0239252>

**Martineau A et al. 2020.** Vitamin D for COVID-19: A Case to Answer? *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 8 (9): 735-36. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30268-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30268-0)

**Martineau A et al. 2017.** Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *BMJ* 356 (février). <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>

**Merzon E et al. 2020.** Low Plasma 25(OH) Vitamin D Level Is Associated with Increased Risk of COVID-19 Infection: An Israeli Population-Based Study. *The FEBS Journal* 287 (17): 3693-3702. <https://doi.org/10.1111/febs.15495>

**Meltzer DO al. 2020.** Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Network Open*. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.19722>

**Mok, C et al. 2020.** Calcitriol, the Active Form of Vitamin D, Is a Promising Candidate for COVID-19 Prophylaxis. *BioRxiv*, juin, 2020.06.21.162396. <https://doi.org/10.1101/2020.06.21.162396>

**Panagiotou G et al. 2020.** Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalised with COVID-19 are associated with greater disease severity. *Clinical Endocrinology*, juillet. <https://doi.org/10.1111/cen.14276>

**Radujkovic A et al.** Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*. 9 octobre 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12092757>

**Rostagi A et al.** Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study) <https://pmj.bmj.com/content/early/2020/11/12/postgradmedj-2020-139065>

**Xu J et al. 2017.** Vitamin D Alleviates Lipopolysaccharide-induced Acute Lung Injury via Regulation of the Renin-angiotensin System. *Molecular Medicine Reports*. 2017. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7546>