

Revue du rôle possible de la vitamine D dans le traitement de la COVID-19 et recommandations pratiques

David Poulin, Dt.P.

Volume 19, Number 2, Fall 2021

Des stratégies d'intervention en nutrition clinique et publique pour traiter l'hyperphagie, contrer la COVID-19 et favoriser l'offre alimentaire

URI: <https://id.erudit.org/iderudit/1084270ar>

DOI: <https://doi.org/10.7202/1084270ar>

[See table of contents](#)

Publisher(s)

Ordre professionnel des diététistes du Québec

ISSN

2561-620X (digital)

[Explore this journal](#)

Cite this article

Poulin, D. (2021). Revue du rôle possible de la vitamine D dans le traitement de la COVID-19 et recommandations pratiques. *Nutrition Science en évolution*, 19(2), 19–37. <https://doi.org/10.7202/1084270ar>

REVUE DU RÔLE POSSIBLE DE LA VITAMINE D DANS LE TRAITEMENT DE LA COVID-19 ET RECOMMANDATIONS PRATIQUES



David Poulin, Dt.P., Département de nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal

Introduction

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) s'est rapidement propagée à l'échelle planétaire déclenchant une des pires crises sanitaires depuis les cent dernières années. La communauté scientifique a concentré ses efforts au développement de traitements efficaces et sécuritaires, notamment des vaccins. Pour améliorer la gestion des complications de cette maladie, d'autres avenues ont également été explorées. Ont été étudiés notamment des agents antipaludiques, comme la chloroquine et l'hydroxychloroquine, des antiviraux (Remdesivir ou Favipiravir), le plasma convalescent (anticorps contre la COVID-19 provenant de patients guéris), les corticostéroïdes (dont

la dexaméthasone) et les anticorps monoclonaux, comme le Tocilizumab (1). À ce jour, les essais avec ces traitements semblent peu concluants hormis la dexaméthasone administrée aux patients sévèrement atteints (2).

Certains chercheurs ont émis l'hypothèse que la vitamine D pourrait être un agent thérapeutique prometteur contre la COVID-19 (3). La forme active de cette vitamine ($1,25(\text{OH})^2\text{D}$) régule l'expression de certains gènes lorsqu'elle se lie au récepteur nucléaire de la vitamine D (4). Ce récepteur est exprimé par une multitude de cellules, celles du système immunitaire tout comme celles de multiples organes, notamment les poumons (5). Outre son rôle bien connu dans l'homéostasie phosphocalcique et la santé osseuse, la vitamine D contribuerait à prévenir et à traiter certaines

maladies auto-immunes et inflammatoires, comme la sclérose en plaques, les maladies inflammatoires de l'intestin, l'arthrite rhumatoïde et le diabète de type 1 (5, 6). Véritables problèmes mondiaux de santé publique (7), l'insuffisance et la carence en vitamine D (8, 9) se manifestent fréquemment chez les personnes atteintes de maladies pulmonaires (10) ou du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (11). La supplémentation en vitamine D a diminué les symptômes de certains sujets atteints d'asthme (12) et de maladie pulmonaire obstructive chronique (13); elle semble également diminuer le risque d'infections respiratoires aiguës (14). Cette revue de littérature explore le rôle potentiel de la vitamine D dans la prévention et le traitement de la COVID-19.

Tableau 1. Classification du statut vitaminique selon le taux sérique de vitamine D selon deux organismes scientifiques américains

	Institut de médecine des États-Unis (IOM) (7)	The Endocrine Society (8)
Suffisance	≥ 50 nmol/l (20 ng/ml)	≥ 75 nmol/l (30 ng/ml)
Insuffisance	30-49 nmol/l (12-20 ng/ml)	50-74 nmol/l (20-29 ng/ml)
Carence	< 30 nmol/l (12 ng/ml)	< 50 nmol/l (20 ng/ml)

Objectifs d'apprentissage

- > Recenser les études sur la vitamine D et la COVID-19 ;
- > Explorer les effets potentiels de la vitamine D sur la prise en charge de la COVID-19 ;
- > Dégager les recommandations en matière de vitamine D en contexte de pandémie.

Méthodologie

La recherche et la sélection des articles ont été effectuées une première fois en novembre 2020, puis une deuxième fois en mars 2021 en raison de l'évolution rapide des données sur le sujet. Il est probable que d'autres articles aient été publiés dans la période s'écoulant entre la rédaction du présent dossier et sa parution. Les mots clés suivants ont été recherchés dans les bases de données *Embase*, *Medline*, *Pubmed* et *Google Scholar* :

- > *vitamin D*
- > *cholecalciferol*
- > *25-hydroxyvitamin D*
- > *supplementation*
- > *SARS-Cov-2*
- > *COVID-19*

Les études non révisées par les pairs tout comme les études écologiques ont été exclues. Les études portant sur la supplémentation en vitamine D devaient préciser la dose et la forme de vitamine D ainsi que la durée du traitement. La base de données des études cliniques, financées par des fonds publics et privés et menées dans le monde (site *ClinicalTrials.gov*), a également été consultée pour recenser les études en cours sur le lien entre la supplémentation en vitamine D et la COVID-19.

La COVID-19

Depuis son apparition, les connaissances sur la COVID-19 ont rapidement progressé. Le tableau 2 liste les personnes prédisposées aux complications graves (15, 16), les symptômes, les anomalies biochimiques et les complications de cette maladie (15).

Pathogenèse

La surface du virus SRAS-CoV-2 est recouverte d'un grand nombre de protéines de spicule (protéine S), chacune étant composée de deux sous-unités, S1 et S2. Pour infecter les cellules de l'hôte, le SRAS-CoV-2 utilise la sous-unité S1 pour s'attacher à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ECA2) qui devient alors la porte d'entrée de l'hôte. L'ECA2 fait partie du système rénine-angiotensine-aldostérone, un système endocrinien qui maintient l'homéostasie hydrosodée et régule la pression artérielle. L'expression de l'ECA2 est particulièrement élevée dans les pneumocytes de type II ; ces cellules produisent le surfactant pulmonaire qui prévient l'affaissement des alvéoles en réduisant la tension superficielle. En s'attaquant principalement à ces cellules, le virus cause une baisse de production de surfactant dans les poumons, ce qui augmente le risque de SDRA. Le rôle principal de l'ECA2 est la conversion de l'angiotensine II (agent vasoconstricteur, pro-inflammatoire, profibrotique et prothrombotique) en angiotensine 1-7 (agent vasodilatateur et anti-inflammatoire). Quand le virus

se lie à l'ECA2, il en diminue l'expression, entraînant une accumulation de l'angiotensine II (figure 1A). L'angiotensine II aggrave l'inflammation pulmonaire par la production d'espèces réactives de l'oxygène et le relâchement de cytokines pro-inflammatoires ; ces dernières augmentent la perméabilité vasculaire pulmonaire et peuvent déclencher une « tempête inflammatoire » entraînant la destruction des alvéoles, l'œdème pulmonaire, l'hypoxie, l'hypercoagulation et la thrombose (15, 17).

Mécanismes moléculaires et cellulaires de l'effet protecteur de la vitamine D dans la COVID-19

La vitamine D jouerait un rôle dans la santé respiratoire. Elle serait efficace dans le traitement de certaines maladies pulmonaires, comme l'asthme (12, 14). Cette vitamine jouerait un rôle immunomodulateur au niveau des poumons si l'on en juge par la présence tant de l'enzyme activant la vitamine D que du récepteur de la vitamine D (RVD) dans plusieurs cellules immunitaires pulmonaires.

La vitamine D stimule le système immunitaire inné (réponse rapide et non spécifique à un pathogène), notamment en augmentant la production des peptides antimicrobiens (cathélicidines, défensines) par les neutrophiles, les macrophages et les cellules épithéliales. Ces peptides viennent contrer les virus enveloppés, comme l'influenza et possiblement le coronavirus.

Tableau 2. Caractérisation de la COVID-19 : groupes à haut risque de complications, symptômes, anomalies biochimiques et complications principales

Caractéristiques	Description
Personnes courant un risque de complications graves	<ul style="list-style-type: none"> • Adeptes du tabagisme • Femmes enceintes* • Minorités visibles • Personnes âgées
Principaux symptômes	<ul style="list-style-type: none"> • Agueusie • Anosmie • Diarrhée • Dyspnée • Fatigue • Fièvre • Maux de tête • Myalgie • Nausées • Toux sèche • Vomissements
Principales anomalies biochimiques	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ créatinine • Lymphopénie • ↑ marqueurs inflammatoires (protéine C réactive, ferritine, taux de sédimentation érythrocytaire, facteur de nécrose tumorale α, interleukine 1 et 6) • Paramètres de coagulations anormaux (temps de prothrombine prolongé, thrombocytopenie ↑ D-dimères élevés)
Principales complications	<ul style="list-style-type: none"> • Atteinte hépatique aiguë • Atteinte rénale aiguë • Cardiomyopathies • Pneumonie • Coagulopathie prothrombotique • Manifestations neurologiques (perte de conscience, maladie vasculaire cérébrale aiguë) • Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Tiré de (15)

* Les changements physiologiques de la grossesse (augmentation du rythme cardiaque et de la consommation d'oxygène, diminution de la capacité pulmonaire, changement dans l'immunité adaptative) expliqueraient le risque plus élevé de complications (16).

La vitamine D module aussi le système immunitaire adaptatif (réponse lente, spécifique à un pathogène, mémoire immunitaire) en diminuant la production de certains anticorps (IgE) par les cellules B et la production de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T auxiliaires (helper en anglais) 1 et 17 (Th1, Th17). Elle stimule la synthèse de cytokines anti-inflammatoires par les lymphocytes T auxiliaires 2 (Th2) et T régulateurs (Treg), diminuant l'inflammation associée aux maladies pulmonaires (18, 19) ; ces cytokines anti-inflammatoires calmeraient la « tempête inflammatoire » et diminueraient le risque de SDRA associé à la COVID-19 (20).

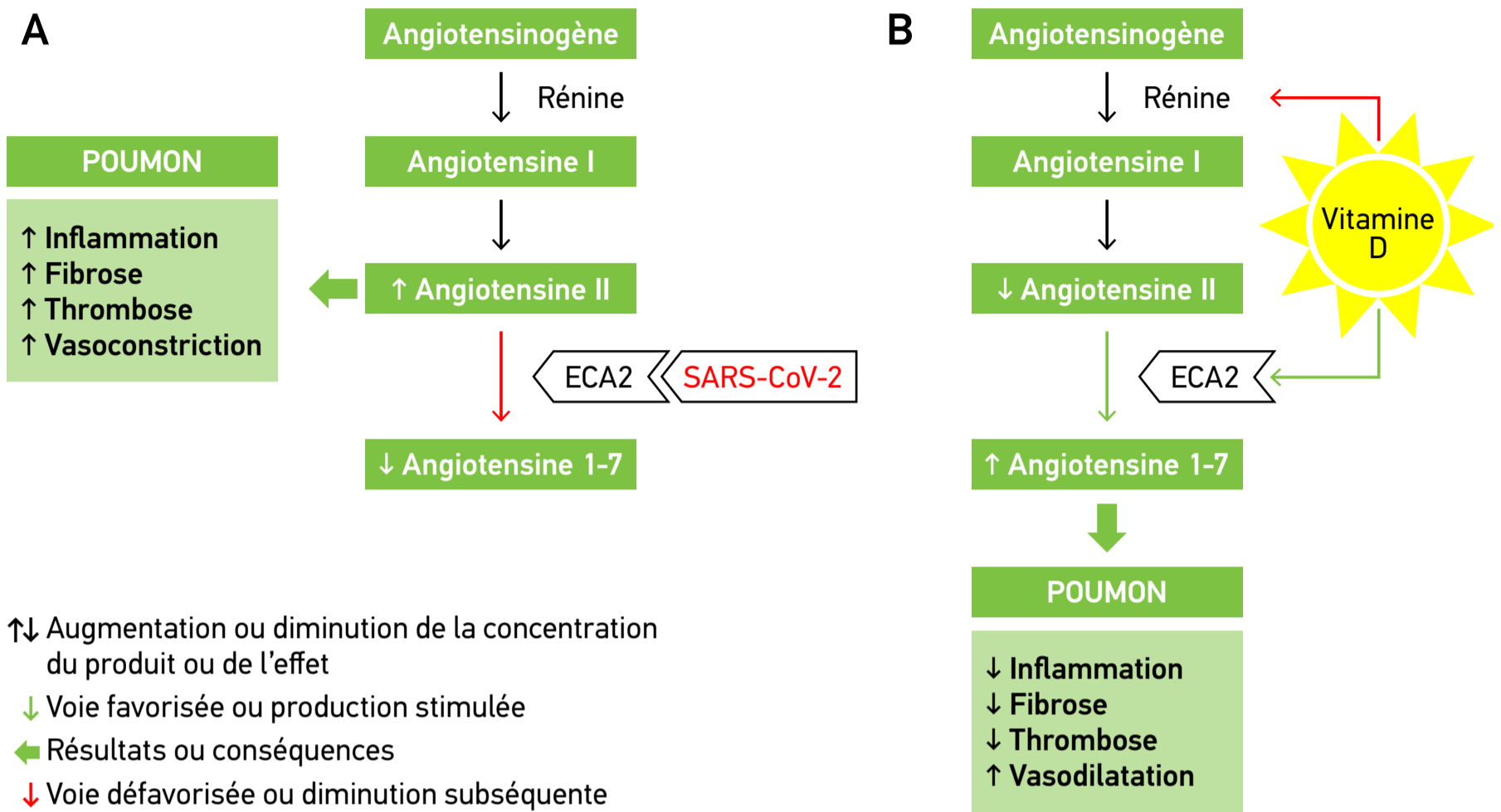
La vitamine D participerait au maintien de l'intégrité des jonctions intercellulaires (jonctions serrées, communicantes et adhérentes), lesquelles constituent la première ligne de défense contre l'entrée des pathogènes (21). Elle stimulerait également la synthèse du surfactant pulmonaire dans les pneumocytes de type II (22), dont la production est diminuée par le SRAS-CoV-2. Elle pourrait prévenir l'apparition des complications graves de la maladie à coronavirus en agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone. En effet, elle inhiberait la synthèse de la rénine et stimulerait l'expression de l'ECA2 dans les poumons. Ces deux effets expliqueraient la diminution

du taux d'angiotensine II (figure 1B) et conséquemment des dommages pulmonaires (17).

Lien entre le taux sérique de vitamine D, le risque d'infection et la sévérité des symptômes de la COVID-19

Plusieurs études observationnelles ont tenté d'établir un lien entre le taux sérique de vitamine D (25(OH)D) et la COVID-19 (le tableau S1, présente les résultats de ces études, les facteurs confondants et leurs limites). Des études effectuées majoritairement auprès d'adultes (40 à 65 ans) ayant la COVID-19 (COVID+) ont comparé le taux sérique de 25(OH)D de ces personnes à celui de personnes

Figure 1. Effets du SARS-CoV-2 (A) et de la vitamine D (B) sur le système rénine-angiotensine-aldostérone



non infectées par la COVID-19 (personnes avec des symptômes associés à la COVID-19 ayant obtenu un résultat de dépistage négatif; 4 études), à celui des personnes du groupe contrôle (personnes n'ayant pas de symptômes associés à la COVID-19; 6 études), ou à celui des deux groupes (COVID- et contrôle; 3 études). Le taux de 25(OH)D des personnes COVID+ était significativement plus bas que celui des personnes COVID- (23-26), des sujets du groupe contrôle (27-32) et celui des participants de deux des trois études ayant comparé les deux groupes (33, 34). Notons toutefois que dans l'une de ces deux dernières études, la différence dans le taux de vitamine D n'était apparente que chez les personnes de 70 ans et plus lorsque les groupes étaient catégorisés selon l'âge (≥ 70 ans ou < 70 ans); et encore, seules neuf personnes étaient déclarées positives (COVID+) dans le groupe des moins de 70 ans. Ce faible nombre limite la puissance statistique (34). Finalement, une seule étude n'a

relevé aucune différence entre les groupes pour le taux de 25(OH)D, et ce, après l'ajustement pour certains facteurs confondants (35). Six études ont constaté une association entre un taux abaissé de 25(OH)D et l'augmentation du risque d'infection au SRAS-CoV-2 (23, 26, 30, 36-38) tandis que trois études n'ont pas observé une telle corrélation (33, 35, 39).

Plusieurs études ont également examiné le lien entre le taux de 25(OH)D et la sévérité des symptômes et/ou le risque de mortalité liée à la COVID-19. Quinze études (25, 29, 31-33, 40-49) ont mis en évidence une corrélation entre un taux abaissé (insuffisance et carence) de vitamine D et l'augmentation ou la sévérité des complications chez les adultes alors que sept études n'ont rapporté aucune corrélation (23, 27, 39, 50-53). Onze études ont montré que le risque de mortalité augmente lorsque le taux de 25(OH)D est abaissé (33, 41, 43, 45, 46, 54-59) tandis que huit études n'ont constaté aucun lien (25, 27, 32,

42, 50, 53, 60, 61). Une étude a également montré que plus le taux de 25(OH)D est élevé, plus le risque de mortalité augmente (51). Ces études se caractérisent par l'hétérogénéité à la fois des méthodes d'évaluation de la sévérité des symptômes et des valeurs seuils de 25(OH)D retenues pour définir la suffisance, l'insuffisance et la carence.

Ainsi, la plupart des études révèlent que les personnes atteintes de la COVID-19 ont un taux de 25(OH)D abaissé et qu'il y aurait un lien entre le taux de 25(OH)D et le risque d'infection. Les études sur la sévérité et le risque de mortalité présentent toutefois des résultats contradictoires. Il faut interpréter avec prudence les résultats, car ces études comportent plusieurs limites. Elles sont observationnelles et majoritairement rétrospectives. Certaines n'ont pas une puissance significative adéquate, d'autres n'ajustent pas ou partiellement pour les facteurs confondants ou utilisent des

mesures de vitamine D pouvant dater de plusieurs mois, voire de plusieurs années. Plusieurs mesures de la vitamine D sont effectuées durant l'hospitalisation, en phase aiguë de la maladie. Or, la vitamine D est considérée comme un réactif de phase aiguë négatif. Autrement dit, le taux diminue durant une maladie aiguë. Il est possible que la baisse du taux de 25(OH)D soit tributaire de la COVID-19. En effet, des études ont montré que le taux sérique de 25(OH)D a tendance à chuter rapidement lors d'épisodes aigus caractérisés par une forte inflammation (52, 62). Il est possible que le taux de vitamine D soit corrélé négativement à la COVID-19 sans qu'un lien de cause à effet soit établi entre les deux.

Effets de la supplémentation en vitamine D sur la sévérité des cas de COVID-19 et sur la mortalité

Au moment d'écrire cet article, peu d'études d'intervention avaient été publiées sur les effets de la supplémentation en vitamine D sur la sévérité des symptômes de la COVID-19 et sur la mortalité associée à la maladie. Toutefois, 27 études (une auprès des enfants, les autres auprès d'adultes) étaient alors en cours pour vérifier si la supplémentation en cette vitamine pourrait atténuer la maladie ou la prévenir (63). Ces études comptent entre 40 et 6 200 participants ; la supplémentation prend différentes formes (doses quotidiennes entre 1 000 et 10 000 UI à un unique bolus variant entre 25 000 UI et 540 000 UI) et s'échelonne sur une période variable de 12 jours à 12 mois. Les résultats des quelques études déjà terminées et publiées (tableau 3) sont contradictoires.

Études interventionnelles

Selon une étude pilote réalisée auprès de 76 personnes hospitalisées, celles qui ont reçu un supplément de 0,532 mg de calcidiol (25-hydroxyvitamine D3) à l'admission, puis

0,266 mg de calcidiol aux jours 3, 7, puis chaque semaine avaient un risque plus faible (OR ajusté = 0,03 ; IC 95 % = 0,003-0,25) d'être admises aux soins intensifs comparativement au groupe contrôle (64). Un essai clinique randomisé a été effectué auprès de 40 personnes atteintes de la COVID-19, ne présentant pas de symptômes ou des symptômes légers et avec une carence en vitamine D. Les résultats ont montré que la proportion de patients n'étant plus déclarés positifs au jour 21 était plus élevée chez les patients recevant de fortes doses de cholécalciférol (D3) (60 000 UI/jour) comparativement au groupe placebo (63 % vs 21 %) (65). Rappelons toutefois que les patients guéris de la COVID-19 peuvent continuer à obtenir un résultat positif jusqu'à 12 semaines après le début des symptômes (66). Une autre étude clinique randomisée portant sur 240 patients hospitalisés a montré que l'administration d'une seule dose de 200 000 UI de D3 à l'admission ne diminue pas la durée d'hospitalisation, ni le risque de décès, ni le risque d'admission aux soins intensifs, ni la probabilité du recours à la ventilation mécanique, et ce, même après une augmentation significative du taux de 25(OH)D (67).

Études observationnelles (analyse rétrospective des dossiers médicaux)

Une étude ayant analysé les dossiers de 66 personnes d'une résidence pour personnes âgées a montré que la supplémentation de 80 000 UI de D3 dans le mois précédent ou dans la semaine suivant le diagnostic de COVID-19 était associée à des symptômes moins sévères et à un plus faible risque de mortalité (HR ajusté = 0,11 ; IC 95 % = 0,03-0,48) comparativement aux personnes non supplémentées (68). Toutefois, le groupe contrôle comptait seulement neuf personnes. L'étude rétrospective de Ling et coll. (69) auprès

de 986 patients hospitalisés a également montré que le risque de décès était plus faible chez les patients supplémentés avec de fortes doses (40 000 UI et plus par semaine) de D3 comparativement aux patients non supplémentés ou supplémentés à de faibles doses. En analysant les dossiers de 43 patients hospitalisés à cause de la COVID-19, l'équipe de Tan et coll. (70) a observé que la probabilité du recours à l'oxygénothérapie était plus faible chez les personnes qui avaient reçu un supplément de 1 000 UI de D3/jour jusqu'à leur congé. Précisons toutefois que le supplément était composé de vitamine D, de magnésium et de vitamine B12. Une autre étude a analysé les dossiers de 77 résidents d'un CHSLD. Les résultats indiquent que seule la prise régulière de D3 durant la dernière année (50 000 UI/mois ou 80 000/100 000 UI tous les 2 à 3 mois), et non celle prise au moment du diagnostic (80 000 UI), était associée à une maladie moins sévère et à un meilleur pronostic (71). L'équipe de Giannini (72) qui a analysé les dossiers de 91 patients hospitalisés en raison de la COVID-19 a montré que l'administration d'un bolus de 400 000 UI de D3 à l'admission ne réduit pas le risque d'admission aux soins intensifs et/ou celui de décès.

Autres études

Une étude prospective auprès de 340 participants atteints de la COVID-19 (résidents atteints de Parkinson, aides-soignants et autres patients hospitalisés) a montré que le risque d'hospitalisation et le risque de décès des personnes ayant reçu au moins 25 000 UI/mois durant les trois derniers mois n'étaient pas inférieurs à ceux des autres participants qui n'avaient pas reçu une supplémentation (73). La supplémentation semblait même augmenter le risque de mortalité ; or, ces résultats ne sont pas significatifs (73).

Tableau 3. Résultats des études recensées entre novembre 2020 et mars 2021 sur la supplémentation en vitamine D des personnes atteintes de la COVID-19

Auteur (pays)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N, âge moyen)	Comparateur (N, âge moyen)	Paramètres étudiés	Résultats rapportés					Limites
							Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Effet (↑, ↓, nul)	
Annweiler C (68) (France)	Observationnelle, rétrospective	66	Résidents âgés d'une RPA atteints de la COVID-19	80 000 UI D3 par voie orale (n = 57, 87,4 ± 9,3)	Non supplémenté en vitamine D (n = 9, 87,7 ± 7,2)	Risque de mortalité, décès- n/ tot (%)	10/57 (17,5)	5/9 (55,6)	0,023	RRa = 0,11 (0,03-0,48)	↑	<ul style="list-style-type: none"> taux de 25(OH)D inconnu avant et durant l'étude les patients n'ont pas tous reçu un diagnostic de COVID-19 via le test PCR
						Sévérité des symptômes (OSCI)	s. o.	s. o.	0,001	β ajusté = -3,84 (-6,07-1,12)	↑	
Annweiler G (71) (France)	Observationnelle, rétrospective	77	Patients âgés atteints de la COVID-19 d'une UCDG dédiée à la COVID-19	50 000 UI, 80 000 UI ou 100 000 UI D3 par voie orale (n1 = 29, 88 (87-93)) (n2 = 16, 85 (84-89))	Non supplémenté en vitamine D (n = 33, 88 (84-92))	Risque de mortalité avec prise régulière de D3	s. o.	s. o.	0,017	RRa = 0,07 (0,01-0,61)	↑	<ul style="list-style-type: none"> taux de 25(OH)D inconnu avant et durant l'étude les patients n'ont pas tous reçu diagnostic de COVID-19 via le test PCR peu de patients dans chaque groupe
						Risque de mortalité avec prise de D3 au diagnostic	s. o.	s. o.	0,28	RRa = 0,37 (0,06-2,21)	nul	
						Risque de complication avec prise régulière de D3	s. o.	s. o.	0,033	RC = 0,08 (0,01-0,81)	↑	
						Risque de complication avec prise de D3 au diagnostic	s. o.	s. o.	0,40	RC = 0,46 (0,07-2,85)	nul	
Cereda (73) (Italie)	Prospective	324	Adultes atteints de la COVID-19 issus de trois groupes 1 : MP; 2 : aide-soignant MP; 3 : admis à l'hôpital	25 000 UI et plus, type non précisé (n = 38, 68,8 ± 10,6)	Non supplémenté en vitamine D (n = 286, 70,5 ± 13,1)	Taux de 25(OH)D (ng/ml)	32,9 ± 14,8	11,3 ± 8,6	< 0,001	s. o.	↑	<ul style="list-style-type: none"> peu de détail sur le supplément seulement 11,7 % des participants supplémentés
						Risque d'hospitalisation	s. o.	s. o.	0,68	RCa = 1,23 (0,46-3,27)	nul	
						Risque de mortalité	s. o.	s. o.	0,14	RCa = 2,34 (0,76-7,21)	nul	
Entrenas Castillo (64) (Espagne)	Étude pilote randomisée contrôlée à simple aveugle	76	Adultes atteints de la COVID-19 hospitalisés	0,532 mg/0,266 mg D3, calcidiol, orale (n = 50, 53,1 ± 10,8)	Non supplémenté en vitamine D (n = 26, 52,8 ± 9,4)	Admission aux soins intensifs – n/tot (%)	1/50 (2 %)	13/50 (50 %)	< 0,001	RCa = 0,03 (0,003-0,25)	↑	<ul style="list-style-type: none"> taux de 25(OH)D non connus utilisation de calcidiol, rarement utilisé en clinique absence de valeur p pour le risque d'être admis aux soins intensifs
Giannini (72) (Italie)	Observationnelle, rétrospective	91	Adultes atteints de la COVID-19 hospitalisés	400 000 UI D3 par voie orale (n = 36, 73 ± 13)	Non supplémenté en vitamine D (n = 55, 74 ± 13)	Taux de 25(OH)D avant l'intervention (nmol/l)	24 (12-42)	36 (19-77)	0,015	s. o.	s. o.	<ul style="list-style-type: none"> biais de sélection des groupes (patients traités choisis selon le taux de 25(OH)D, fumeur, nombres de comorbidités)
						Risque d'avoir recours aux soins intensifs et/ou de décès	s. o.	s. o.	0,13	RCa = 0,45 (0,20-1,22)	nul	

↑ : effet positif de la supplémentation; ↓ : effet négatif de la supplémentation; β : coefficient de régression correspondant à un changement de score d'OSCI; B12 : vitamine B12; D3 : cholécalciférol; nmol/l : nanomole par litre; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; Mg : magnésium; MP : patients atteints de la maladie de Parkinson; OSCI : échelle ordinaire de l'amélioration clinique (0-8); RC : rapport de cote; RCa : rapport de cote ajusté; RR : rapport de risque; RRa : rapport de risque ajusté; RPA : résidence pour aînés; UCDG : unité de courte durée gériatrique; UI : unité internationale.

Tableau 3. Résultats des études recensées entre novembre 2020 et mars 2021 sur la supplémentation en vitamine D des personnes atteintes de la COVID-19

Auteur (pays)	Type d'étude	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N, âge moyen)	Comparateur (N, âge moyen)	Paramètres étudiés	Résultats rapportés					Limites
							Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Effet (↑, ↓, nul)	
Ling (69) (Royaume-Uni)	Cohorte rétrospective multicentrique	986	Adultes atteints de la COVID-19 hospitalisés	40 000 UI et plus D3 orale (n1 = 73, 74 (63-83) n2 = 61, 76 (61-84) n3 = 19, 70 (56-84))	Non supplémenté en vitamine D ou traitement standard (n1 = 371, 74 (63-83) n2 = 172, 76 (61-84) n3 = 290, 70 (56-84))	Risque de mortalité (cohorte primaire/cohorte de validation)	s. o.	s. o.	< 0,001/0,018	RCa = 0,13 (0,05-0,35)/ RCa = 0,38 (0,17-0,84)	↑	<ul style="list-style-type: none"> • seulement 15,3 % de la cohorte a reçu fortes doses de D3 • traitements hétérogènes (dose et durée) • les patients n'ont pas tous reçus un diagnostic de COVID-19 via test PCR
Murai (67) (Brésil)	Étude randomisée, contrôlée, à double aveugle, multicentrique	240	Adulte atteints de la COVID-19, hospitalisés avec symptômes modérés à sévères	200 000 UI D3 par voie orale (n=120, 56,5 ± 13,8)	Placebo (n = 120, 56,0 ± 15)	Taux de 25(OH)D avant/après intervention (ng/ml)	21,2 ± 10,1/44,4 ± 15,0	20,6 ± 8,1/19,8 ± 10,5	< 0,001	s. o.	↑	<ul style="list-style-type: none"> • les patients ont reçu le supplément relativement longtemps après le début des symptômes (en moyenne 10,3 jours)
						Durée d'hospitalisation (jours)	7 (4-10)	7 (5-13)	0,62	RR = 1,07 (0,82-1,39)	nul	
						Mortalité à l'hôpital (%)	7,6 (3,5-13,9)	5,1 (1,9-10,7)	0,43	s. o.	nul	
						Admissions aux soins intensifs (%)	16,0 (9,9-22,5)	21,2 (14,2-29,7)	0,30	s. o.	nul	
						Recours à la ventilation mécanique (%)	7,6 (3,5-13,9)	14,4 (8,6-22,1)	0,09	s. o.	nul	
						Effets indésirables – n/tot (%)	1/120 (0,8)	0/120 (0)	s. o.	s. o.	nul	
Rastogi (65) (Inde)	Interventionnelle randomisée, contrôlée	40	Adultes déficients en vitamine D (<50 nmol/l) atteints de la COVID-19 avec des symptômes légers ou asymptomatiques	60 000 UI D3 par voie orale (n = 16, 50 (36-51))	Placebo (n = 24, 47,5 (39-49))	Taux de 25(OH)D avant l'intervention/à 14 jours	8,6 (7,1-13,1)/51,7 (48,9-59,5)	9,54 (8,1-12,5)/15,2 (12,7-19,5)	0,73/ < 0,001	s. o.	↑	<ul style="list-style-type: none"> • personnes ayant des comorbidités exclues (DB, HTA, MPOC, maladies hépatique ou rénale) • placebo non identique au supplément (consistance et goût) • inclus seulement les asymptomatiques ou avec symptômes légers
						Négativité atteinte au jour 21 – n/tot (%)	10/16 (62,5)	5/24 (20,8)	0,018	s. o.	↑	
Tan (70) (Singapour)	Observationnelle, rétrospective	43	Adultes atteints de la COVID-19 hospitalisés	1000 UI D3, 150 mg Mg et 500 mg B12 orale (n = 17, 58,4 ± 7)	Non supplémenté en vitamine D, Mg et B12 (n = 26, 64,1 ± 7,9)	Recours à l'oxygénothérapie – n/tot (%)	3/17 (17,6)	16/26 (61,5)	0,004	RCa = 0,195 (0,041-0,926)	↑	<ul style="list-style-type: none"> • puissance statistique non atteinte • la vitamine D n'est pas le seul supplément du traitement • très petits groupes

↑ : effet positif de la supplémentation; ↓ : effet négatif de la supplémentation; β : coefficient de régression correspondant à un changement de score d'OSCI; B12 : vitamine B12; D3 : cholécalciférol; nmol/l : nanomole par litre; IC à 95 % : intervalle de confiance à 95 %; Mg : magnésium; MP : patients atteints de la maladie de Parkinson; OSCI : échelle ordinale de l'amélioration clinique (0-8); RC : rapport de cote; RCa : rapport de cote ajusté; RR : rapport de risque; RRa : rapport de risque ajusté; RPA : résidence pour aînés; UCDG : unité de courte durée gériatrique; UI : unité internationale.

Enfin, une méta-analyse portant sur 532 patients hospitalisés atteints de la COVID-19 a conclu, malgré l'hétérogénéité des études, que la supplémentation en vitamine D diminuerait la sévérité de la maladie sans, toutefois, influencer le risque de mortalité (74).

Aucun effet secondaire lié à la supplémentation n'a été observé dans les études, à l'exception d'un patient qui a vomi après l'ingestion du supplément (67). La grande hétérogénéité des études (nature de l'intervention, dose de vitamine D, moment et durée de la supplémentation, population à l'étude) complique l'interprétation et la comparaison des résultats. Plusieurs études sont observationnelles et rétrospectives et comptent un petit échantillon. Ces limites invitent à la prudence dans l'interprétation des résultats.

Recommandations relatives à la vitamine D

Le tableau 4 présente les recommandations formulées par plusieurs auteurs en matière de supplémentation en vitamine D pour prévenir ou traiter la COVID-19 (20, 75-82). Certains auteurs proposent d'atteindre un taux sérique de 25(OH)D entre 100 et 150 nmol/l, un taux plus élevé que celui préconisé par l'*Institute of Medicine* ou *The Endocrine Society*, soit 50 nmol/l (8) et 75 nmol/l (9) respectivement. Certains proposent également des doses quotidiennes plus élevées que l'apport maximal tolérable émis par Santé Canada (4 000 UI) (83).

La consommation de fortes doses peut entraîner une hypervitaminose D et causer des effets indésirables, comme une hypercalcémie, une hypercalciurie, de la faiblesse musculaire, des fractures et des lithiases rénales (84). Ces recommandations ne sont pas appuyées par les autorités de santé publique canadiennes (84-86). En raison du manque d'études randomisées contrôlées

MESSAGES CLÉS

1. Le niveau de preuve scientifique des études actuelles est insuffisant pour recommander officiellement la vitamine D pour prévenir ou traiter la COVID-19.
2. L'apport inadéquat en vitamine D d'une partie de la population demeure un enjeu important. Ainsi, indépendamment de la COVID-19, la prise d'un supplément approprié en vitamine D selon les lignes directrices officielles devrait être encouragée.

robustes, la supplémentation en vitamine D ne fait actuellement pas partie des recommandations officielles pour prévenir ou traiter la COVID-19. Les études en cours permettront de déterminer si la vitamine D peut contrer cette maladie. Indépendamment de la COVID-19, les cliniciens sont encouragés à suivre les recommandations de Santé Canada (83), d'Ostéoporose Canada (87) et de l'*Endocrine Society* (9) résumées au tableau 5. Ces recommandations portent sur les apports recommandés et sur la supplémentation en vitamine D pour atteindre et maintenir un taux sérique supérieur à 50 nmol/l (83) ou à 75 nmol/l (9). L'apport en vitamine D est inadéquat pour une grande proportion (54 à 84 %) de la population canadienne (83). Aussi, la supplémentation peut généralement être recommandée à la population adulte sans détermination du taux sérique de 25(OH)D ni suivi du statut vitaminique (9, 84). Toutefois, la détermination du statut vitaminique D est recommandée chez les personnes présentant un risque de carence en vitamine D, comme les personnes âgées ou celles atteintes d'ostéoporose, d'insuffisance rénale chronique ou hépatique, d'un syndrome de malabsorption ou d'hyperparathyroïdie (9).

Conclusion

Les études publiées ne permettent pas de recommander la vitamine D pour prévenir ou traiter la COVID-19. En effet, très peu d'études contrôlées ont été réalisées à ce jour et les résultats des quelques-unes publiées ne

sont pas concluants. La majorité des études observationnelles ont montré un lien entre le taux sérique de vitamine D et la COVID-19. Plusieurs d'entre elles ont rapporté un effet de la vitamine D sur la sévérité des symptômes et la mortalité. Or, comme certains facteurs confondants n'ont pas été considérés, l'on ne peut pas exclure la possibilité d'une causalité inverse (taux abaissé de 25(OH)D causé par la COVID-19). ■

Remerciement

Je remercie Geneviève Mailhot, Dt.P., Ph. D., du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine pour la supervision du stage qui a mené à la rédaction de cet article.

Références

Les hyperliens insérés dans les références ci-dessous exigent parfois que vous deviez les « copier-coller » dans la barre de recherche de votre navigateur.

1. Chen P-L, Lee N-Y, Cia C-T, Ko W-C, Hsueh P-R. A Review of Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Therapeutic Repurposing and Unmet Clinical Needs. *Front Pharmacol*. 2020;11:584956.
2. World Health Organization. Therapeutics and COVID-19: living guideline [En ligne]. 2021 [cité le 9 avril 2021]. Disponible : <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>.
3. Martineau AR, Forouhi NG. Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(9):735-6.
4. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-29.
5. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019;11(7):1460.
6. Wacker M, Holick MF. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-48.

Tableau 4. Stratégies de supplémentation en vitamine D formulées et autres recommandations formulées par différents auteurs à titre préventif ou curatif (recommandations non officielles)

Auteurs	Recommandations relatives à la supplémentation en vitamine D	Autres recommandations
Prophylaxie		
Bleizgys et al. (20)	4 000 à 10 000 UI/jour pendant un mois à un mois et demi	Viser un taux sérique de vitamine D 100-150 nmol/l (population générale)
Grant et al. (75)	10 000 UI/jour pendant 4 semaines puis 5 000 UI/jour pour atteindre un taux sérique de vitamine D entre 100-150 nmol/l	Ajouter un supplément de magnésium (250-500 mg/jour*) et de calcium (500-1 000 mg/jour)
Chakhtoura et al. (76)	L'équivalent de 1 000-4 000 UI/jour	Viser un taux sérique de vitamine D > 75 nmol/l
Ali et al. (77)		Supplémenter en vitamine D les personnes sujettes à une déficience en vitamine D pendant la pandémie pour maintenir un taux sérique optimal (75-125 nmol/l)
Bergman (78)	1 000 à 2 000 UI/jour aux patients dont le taux sérique de vitamine D < 50 nmol/l Éviter les fortes doses de vitamine D (10 000 UI et plus/jour)	Accorder la priorité aux groupes à risque
Ferder et al. (79)	5 000 à 10 000 UI/jour ou 50 000 à 100 000 UI/semaine pour augmenter rapidement le taux sérique de vitamine D	
Sahebnasagh et al. (80)	10 000 UI/jour pendant quelques semaines pour les personnes sujettes à une déficience en vitamine D pour remonter le taux sérique de vitamine D à 100-150 nmol/l	
Traitement		
Chandran et al. (81)	Maximum 4 000 UI/jour aux patients hospitalisés pour la COVID-19 dont le taux de vitamine D < 25 nmol/l pour atteindre un taux de 75 nmol/l	Éviter les bolus à fortes doses (10 000 UI et plus/jour)
Ebadi et Montano-Loza (82)	50 000 UI deux fois dans la semaine suivant le diagnostic de COVID-19 pour les patients hospitalisés ou communautaires ayant un taux < 50 nmol/l, puis une dose de 50 000 UI à la semaine deux et à la semaine trois	Viser un taux sérique de vitamine D de 100 à 150 nmol/l

* Le magnésium est un cofacteur des réactions enzymatiques intervenant dans l'activation de la vitamine D dans le foie et les reins (75).

- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2017;18(2):153-65.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et coll. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(1):53-8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
- Gilbert CR, Arum SM, Smith CM. Vitamin D deficiency and chronic lung disease. *Can Respir J*. 2009;16(3):75-80.
- Dancer RC, Parekh D, Lax S, D'Souza V, Zheng S, Bassford CR, et al. Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015;70(7):617-24.
- Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, Griffiths CJ, Camargo CA, Kerley CP, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*. 2017;5(11):881-90.
- Zhu M, Wang T, Wang C, Ji Y. The association between vitamin D and COPD risk, severity, and exacerbation: an updated systematic review and meta-analysis. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:2597-607.

Tableau 5. Recommandations en matière d'apports et de supplémentation en vitamine D selon différents organismes de santé

Groupes d'âge	Santé Canada/Institut de médecine (IOM) (83)			Ostéoporose Canada (87)		The Endocrine Society (8) (personnes à risque de carence)		
	ANR (UI)	LS (UI)	SR (UI)	AR (UI)	SR (UI)	BQ (UI)	LS (UI)	SR (UI) pour les personnes en carence
0-6 mois	400*	1 000	–	–	–	400-1 000	2 000	D2 ou D3, 2 000/jour pour six semaines ou 50 000 une fois/semaine pour six semaines pour atteindre un taux sérique de 75 nmol/l, puis dose de maintien de 400-1 000/jour
7-12 mois	400*	1 500	–	–	–	400-1 000	2 000	
1-3 ans	600	2 500	–	–	–	600-1 000	4 000	D2 ou D3, 2 000/jour pour au moins six semaines ou 50 000 une fois/semaine pour au moins six semaines pour atteindre un taux sérique de 75 nmol/l, puis dose de maintien de 400-1 000/jour
4-8 ans	600	3 000	–	600	–	600-1 000	4 000	
9-18 ans	600	4 000	–	600	–	600-1 000	4 000	Identique à 1-8 ans
19-50 ans	600	4 000	–	400-1 000	400-1 000 D3/jour	1 500-2 000	10 000	D2 ou D3, 50 000 une fois/semaine pour huit semaines ou 6 000/jour pour huit semaines pour atteindre un taux sérique de 75 nmol/l, puis dose de maintien de 1 500-2 000/jour
51-70 ans	600	4 000	400/jour	800-2 000	800-2 000 D3/jour **	1 500-2 000	10 000	Identique à 19-50 ans
> 70 ans	800	4 000	400/jour	800-2 000	800-2 000 D3/jour **	1 500-2 000	10 000	Identique à 19-50 ans

ANR: apport nutritionnel recommandé; AR: apport requis; BQ: besoins quotidiens; D2: ergocalciférol; D3: cholécalciférol; LS: limite supérieure; SR: supplémentation recommandée; UI: unité internationale; * Apport suffisant; ** inclus les adultes de moins de 50 ans à risque élevé de carence en vitamine D (ostéoporose, multiples fractures, condition affectant l'absorption de la vitamine D)

14. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ (Clinical research ed)*. 2017;356:i6583.

15. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782-93.

16. Zambrano LD, Ellington S, Strid P, Galang RR, Oduyebo T, Tong VT, et coll. Update: Characteristics of Symptomatic Women of Reproductive Age with Laboratory-Confirmed SARS-CoV-2 Infection by Pregnancy Status - United States, January 22-October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(44):1641-7.

17. Malek Mahdavi A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: Implications for a potential treatment for COVID-19. *Reviews in medical virology*. 2020;30(5):e2119.

18. Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*. 2015;7(6):4240-70.

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

20. Bleizgys A. Vitamin D and COVID-19: It is time to act. *International Journal of Clinical Practice*. 2020;75:e13748.

21. Chen H, Lu R, Zhang Y-G, Sun J. Vitamin D Receptor Deletion Leads to the Destruction of Tight and Adherens Junctions in Lungs. *Tissue Barriers*. 2018;6(4):1-13.

22. Rehan VK, Torday JS, Peleg S, Gennaro L, Vouros P, Padbury J, et al. 1 α ,25-dihydroxy-3-epi-vitamin D₃, a natural metabolite of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: production and biological activity studies in pulmonary alveolar type II cells. *Molecular genetics and metabolism*. 2002;76(1):46-56.
23. Merzon E, Tworowski D, Gorohovski A, Vinker S, Golan Cohen A, Green I, et al. Low plasma 25(OH) vitamin D level is associated with increased risk of COVID-19 infection: an Israeli population-based study. *FEBS J*. 2020;287(17):3693-702.
24. Mardani R, Alamdary A, Mousavi Nasab SD, Gholami R, Ahmadi N, Gholami A. Association of vitamin D with the modulation of the disease severity in COVID-19. *Virus Research*. 2020;289:198148.
25. Baktash V, Hosack T, Patel N, Shah S, Kandiah P, Van den Abbeele K, et al. Vitamin D status and outcomes for hospitalised older patients with COVID-19. *Postgraduate medical journal*. 2020;138712.
26. Liu N, Sun J, Wang X, Zhang T, Zhao M, Li H. Low vitamin D status is associated with coronavirus disease 2019 outcomes: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021;104:58-64.
27. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M, García-Unzueta M, Hernández-Hernández MA, López-Hoyos M, et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021;106(3):e1343-e53.
28. Im JH, Je YS, Baek J, Chung M-H, Kwon HY, Lee J-S. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020;100:390-3.
29. Ye K, Tang F, Liao X, Shaw BA, Deng M, Huang G, et al. Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity?—A Case-Control Study. *Journal of the American College of Nutrition [En ligne]*. 13 oct 2020 [cité le 20 mars 2021]:[environ 8 p.]. Disponible : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07315724.2020.1826005>
30. Abdollahi A, Kamali Sarvestani H, Rafat Z, Ghaderkhani S, Mahmoudi-Aliabadi M, Jafarzadeh B, et al. The association between the level of serum 25(OH) vitamin D, obesity, and underlying diseases with the risk of developing COVID-19 infection: A case-control study of hospitalized patients in Tehran, Iran. *Journal of medical virology*. 2021;93(4):2359-64.
31. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Alessandri E, et al. Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2021;13(3):717.
32. Luo X, Liao Q, Shen Y, Li H, Cheng L. Vitamin D Deficiency Is Inversely Associated with COVID-19 Incidence and Disease Severity in Chinese People. *The Journal of nutrition*. 2021;151(1):98-103.
33. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition [En ligne]*. 4 nov 2020 [cité le 20 mars 2021]:[environ 9 p.]. Disponible : <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2020.1841090>.
34. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et coll. 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Lower in Patients with Positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020;12(5):1359.
35. Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):561-5.
36. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PloS one*. 2020;15(9):e0239252.
37. Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of Vitamin D Status and Other Clinical Characteristics With COVID-19 Test Results. *JAMA Network Open*. 2020;3(9):e2019722.
38. Katz J, Yue S, Xue W. Increased risk for COVID-19 in patients with vitamin D deficiency. *Nutrition*. 2020;84:111106.
39. Amin HA, Drenos F. No evidence that vitamin D is able to prevent or affect the severity of COVID-19 in individuals with European ancestry: a Mendelian randomisation study of open data. *BMJ Nutr Prev Health*. 2021:bmjnph-2020-000151.
40. Orchard L, Baldry M, Nasim-Mohi M, Monck C, Saeed K, Grocott MPW, Ahilanandan D. Vitamin-D levels and intensive care unit outcomes of a cohort of critically ill COVID-19 patients. *Clin Chem Lab Med*. 2021 Jan 19;59(6):1155-1163.
41. Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D Deficiency and Outcome of COVID-19 Patients. *Nutrients*. 2020;12(9).
42. Gavioli EM, Miyashita H, Hassaneen O, Siau E. An Evaluation of Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Patients with COVID-19 in New York City. *Journal of the American College of Nutrition [En ligne]*. 19 fév 2021 [cité le 20 mars 2021]:[environ 6 p.]. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7898298/>
43. Angelidi AM, Belanger MJ, Lorinsky MK, Karamanis D, Chamorro-Pareja N, Ognibene J, et al. Vitamin D Status Is Associated With In-Hospital Mortality and Mechanical Ventilation: A Cohort of COVID-19 Hospitalized Patients. *Mayo Clinic Proceedings*. 2021;96(4):875-86.
44. Jain A, Chaurasia R, Sengar NS, Singh M, Mahor S, Narain S. Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Scientific Reports*. 2020;10(1):20191.
45. Abrishami A, Dalili N, Mohammadi Torbati P, Asgari R, Arab-Ahmadi M, Behnam B, Saneitaheri M. Possible association of vitamin D status with lung involvement and outcome in patients with COVID-19: a retrospective study. *Eur J Nutr*. 2021 Jun;60(4):2249-2257.
46. Ricci A, Pagliuca A, D'Ascanio M, Innammorato M, De Vitis C, Mancini R, et al. Circulating Vitamin D levels status and clinical prognostic indices in COVID-19 patients. *Respiratory research*. 2021;22(1):76.
47. Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *Journal of medical virology*. 2021;93(5):2992-9.
48. Basaran N, Adas M, Gokden Y, Turgut N, Yildirimak T, Guntas G. The relationship between vitamin D and the severity of COVID-19. *Bratislavské lekarske listy*. 2021;122(3):200-5.
49. Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *Journal of medical virology*. 2021;93(2):733-40.
50. Lohia P, Nguyen P, Patel N, Kapur S. Exploring the link between vitamin D and clinical outcomes in COVID-19. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2021;320(3):E520-e6.
51. Cereda E, Bogliolo L, Klersy C, Lobascio F, Masi S, Crotti S, et al. Vitamin D 25OH deficiency in COVID-19 patients admitted to a tertiary referral hospital. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. 2020;40(4):2469-72.
52. Pizzini A, Aichner M, Sahanic S, Böhm A, Egger A, Hoermann G, et al. Impact of Vitamin D Deficiency on COVID-19—A Prospective Analysis from the CovILD Registry. *Nutrients*. 2020;12(9).
53. Szeto B, Zucker JE, LaSota ED, Rubin MR, Walker MD, Yin MT, Cohen A. Vitamin D Status and COVID-19. *Clinical Outcomes in Hospitalized Patients*. *Endocr Res*. 2021 Feb-May;46(2):66-73.
54. Karahan S, Katkat F. Impact of Serum 25(OH) Vitamin D Level on Mortality in Patients with COVID-19 in Turkey. *The journal of nutrition, health & aging*. 2021;25(2):189-96.
55. 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(12):3773.
56. Infante M, Buoso A, Pieri M, Lupisella S, Nuccetelli M, Bernardini S, et coll. Low Vitamin D Status at Admission as a Risk Factor for Poor Survival in Hospitalized Patients With COVID-19: An Italian Retrospective Study. *Journal of the American College of Nutrition [En ligne]*. 18 fév 2021 [cité le 20 mars 2021]:[environ 16 p.]. Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7899172/>
57. 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. *American journal of clinical pathology*. 2021;155(3):381-8.
58. Carpagnano GE, Di Lecce V, Quaranta VN, Zito A, Buonamico E, Capozza E, et al. Vitamin D deficiency as a predictor of poor prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(4):765-71.
59. Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar D-E, Abdi S. Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. *Journal of the American College of Nutrition*. 2021;40(2):104-10.
60. Hastie CE, Pell JP, Sattar N. Vitamin D and COVID-19 infection and mortality in UK Biobank. *Eur J Nutr*. 2021;60(1):545-8.
61. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum Levels of Vitamin C and Vitamin D in a Cohort of Critically Ill COVID-19 Patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020: A Pilot Study. *Med Drug Discov*. 2020;8:100064.

62. Silva MC, Furlanetto TW. Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute-phase response? A systematic review. *Nutrition Research*. 2015 ;35(2):91-6.
63. NIH. Clinicaltrials.gov [En ligne]. 2020 [cité le 20 mars 2021]. Disponible : <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=SARS-CoV-2&term=vitamin+D&cntry=&state=&city=&dist=&Search=Search&type=Intr>
64. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, 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.
65. Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgraduate Medical Journal*. 2020;postgradmedj-2020-139065.
66. CDC. Interim guidance on duration of isolation and precautions for adults with COVID-19 [En ligne]. 2021 [cité le 20 mars 2021]. Disponible : https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/duration-isolation.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fcommunity%2Fstrategy-discontinue-isolation.html#references
67. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 ;325(11):1053-60.
68. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Eprevier C, Sabatier J-M, Lafaie L, Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020 ;204:105771.
69. Ling SF, Broad E, Murphy R, Pappachan JM, Pardesi-Newton S, Kong MF, 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(12):3799.
70. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition*. 2020 ;79-80:111017.
71. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et coll. 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.
72. Giannini S, Passeri G, Tripepi G, Sella S, Fusaro M, Arcidiacono G, et al. Effectiveness of In-Hospital Cholecalciferol Use on Clinical Outcomes in Comorbid COVID-19 Patients: A Hypothesis-Generating Study. *Nutrients*. 2021 ;13(1):219.
73. Cereda E, Bogliolo L, Lobascio F, Barichella M, Zecchinelli AL, Pezzoli G, et al. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Nutrition*. 2021 ;82:111055.
74. Shah K, Saxena D, Mavalankar D. Vitamin D supplementation, COVID-19 and disease severity: a meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021 ;hcab009.
75. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020 ;12(4):988.
76. Chakhtoura M, Napoli N, El Hajj Fuleihan G. Commentary: Myths and facts on vitamin D amidst the COVID-19 pandemic. *Metabolism*. 2020 ;109:154276.
77. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health*. 2020 ;13(10):1373-80.
78. Bergman P. The link between vitamin D and COVID-19: distinguishing facts from fiction. *Journal of internal medicine*. 2021 ;289(1):131-3.
79. Ferder L, Martín Giménez VM, Inserra F, Tajer C, Antonietti L, Mariani J, et coll. Vitamin D supplementation as a rational pharmacological approach in the COVID-19 pandemic. *American journal of physiology Lung cellular and molecular physiology*. 2020 ;319(6):L941-18.
80. Sahebnaasagh A, Saghafi F, Avan R, Khoshi A, Khataminia M, Safdari M, et al. The prophylaxis and treatment potential of supplements for COVID-19. *European Journal of Pharmacology*. 2020 ;887:173530.
81. Chandran M, Chan Maung A, Mithal A, Parameswaran R. Vitamin D in COVID - 19: Dousing the fire or averting the storm? –A perspective from the Asia-Pacific. *Osteoporosis and Sarcopenia*. 2020 ;6(3):97-105.
82. Ebadi M, Montano-Loza AJ. Perspective: improving vitamin D status in the management of COVID-19. *European journal of clinical nutrition*. 2020 ;74(6):856-9.
83. Santé Canada. La vitamine D et le calcium : Révision des Apports nutritionnels de référence [En ligne]. 2020 [cité le 9 avril 2021]. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/vitamines-mineraux/vitamine-calcium-revision-apports-nutritionnels-reference.html>
84. Alberta Health Services. COVID-19 Scientific Advisory Group Rapid Evidence Brief. Vitamin D in the Treatment and Prevention of COVID-19 [En ligne]. 2020 [cité le 9 avril 2021]. Disponible : <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/ppih/if-ppih-covid-19-sag-rapid-review-vitamin-d-treatment-and-prevention-covid-19.pdf>
85. Santé publique Ontario. Association of Vitamin D Status with COVID-19 Incidence and Outcomes, and Health Equity Considerations [En ligne]. 2021 [cité le 9 avril 2021]. Disponible : <https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/he/2021/02/covid-19-rapid-review-vitamin-d.pdf?la=en>
86. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et Vitamine D [En ligne]. 2021 [cité le 9 avril 2021]. Disponible : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Vitamine_D.pdf
87. Ostéoporose Canada. Calcium et vitamine D [En ligne]. 2020 [cité le 9 avril 2021]. Disponible : <https://osteoporosecanada.ca/sante-des-os-et-osteoporose/calcium-et-vitamine-d/>

ANNEXE — TABLEAU SUPPLÉMENTAIRE

Tableau S1. Résumé des études évaluant le lien entre le taux sérique de vitamine D, le risque d'infection à la COVID-19, la gravité de la maladie et le risque de mortalité

Auteur principal (Pays)/Type d'étude	Méthode/Population	Nombre de participants/ groupes	Moment mesure vitamine D	Ajusté pour les facteurs confondants/ âge (ans)	Résultats	Limites
Abdollahi (30) (Iran) Cas-contrôle	Comparaison entre adultes hospitalisés avec un test positif à la COVID-19 et un groupe contrôle avec un test négatif apparié pour le sexe et l'âge	N = 402 COVID +: n = 201 COVID -: n = 201	À l'admission à l'hôpital	NON Âge moyen : COVID +: 48 ± 16,95 COVID -: 46,34 ± 13,5	<ul style="list-style-type: none"> Corrélation négative entre niveau de 25(OH)D et le risque d'infection p = 0,02 (valeurs non montrées) Taux médians de 25(OH)D (ng/ml) : COVID +: 24 (19-29) vs COVID -: 26 (21-35) p = 0,001 Plus de patients avec un taux insuffisant (≤ 30 ng/ml) dans groupe COVID + que groupe COVID - : 80,5 % vs 65,67 % p = 0,001 	<ul style="list-style-type: none"> Aucun ajustement pour les facteurs confondants, certains résultats non montrés
Abrishami (45) (Iran) Cohorte rétrospective	Patients admis à l'hôpital avec des symptômes reliés à la COVID-19 et un diagnostic positif	N = 73 Groupe congé : n = 61 Groupe décédé : n = 12	Trois jours ou moins suivant l'admission	OUI Âge moyen : 55,18 ± 14,98	<ul style="list-style-type: none"> Plus le taux de 25(OH)D est élevé, moins le de risque de développer des problèmes pulmonaires sévères est grand RCa = 0,96 (IC95 % 0,93-0,98) p = 0,04 Risque de décès plus élevé avec carence en Vit D (< 25 ng/ml) RR = 3,91 (1,05-14,54) p = 0,04 et RRa = 4,15 (IC95 % 1,07-16,19) p = 0,04 	<ul style="list-style-type: none"> Très petits groupes
Amin (39) (Royaume-Unis) Cohorte rétrospective	Étude d'association pangénomique (GWAS) de la carence en vitamine D sur la banque de données UK biobank et randomisation mendélienne pour évaluer l'effet causal du niveau de 25(OH)D sur le risque d'infection et sévérité	Susceptibilité d'infection : Cas : n = 11 181 Contrôle : n = 140 898 Sévérité : Cas : n = 1389 Contrôle : n = 5879	Entre 2006 et 2010	OUI Âge moyen : 56,5 (40-69)	<ul style="list-style-type: none"> Aucune association entre le taux de 25(OH)D et le risque d'infection ln(RC) = 0,17 (IC95 % -0,22-0,57) p = 0,39 Ni selon étude GWAS : ln(RC) = -0,04 (IC95 % -0,1-0,03) p = 0,25 Aucune association entre le taux de 25(OH)D et la sévérité des symptômes : ln(RC) = 0,36 (IC95 % -0,89-1,61) p = 0,57 Ni selon étude GWAS : ln(RC) = -0,24 (IC95 % -0,55-0,08) p = 0,14 	<ul style="list-style-type: none"> taux de 25(OH)D peut dater jusqu'à 15 ans personnes avec des symptômes de COVID-19 classées dans le groupe cas, même sans test PCR +
Angelidi (43) (É.-U.) Cohorte rétrospective	Dossiers analysés des adultes admis dans deux hôpitaux avec la COVID-19	N = 144 Groupe 25(OH)D < 30 ng/ml : n = 79 Groupe 25(OH)D ≥ 30 ng/ml n = 65	À l'admission à l'hôpital pour 71 patients Peut remonter à six mois pour 73 patients	OUI Âge médian : 66 (55-74)	<ul style="list-style-type: none"> Taux moyen de 25(OH)D (ng/ml) : 30,44 ± 17,03 et niveau médian : 28,0 (16,8-39) Taux de 25(OH)D associé à la mortalité RC = 0,96 (IC95 % 0,93-0,996) p = 0,03 RCa = 0,91 (IC95 % 0,85-0,97) p = 0,03 Taux de 25(OH)D associé au recours à la ventilation mécanique, mais non significatif : RC = 0,98 (IC95 % 0,96-1,00) p = 0,09 Après ajustement, l'association est significative RCa = 0,93 (IC95 % 0,90-0,98) p = 0,02 	<ul style="list-style-type: none"> Le taux de 25(OH)D peut avoir été mesuré 6 mois avant l'admission
Arvinte (61) (É.-U.) Cohorte rétrospective	Dossiers des patients admis aux soins intensifs d'un hôpital pour la COVID-19 analysés rétrospectivement	N = 21 Groupe survivant : n = 11 Groupe décédé n = 10	À l'admission à l'hôpital	NON Âge médian : 60,2 ± 17,4	<ul style="list-style-type: none"> Aucune différence entre le taux de 25(OH)D (ng/ml) des patients décédés et celui des survivants 22,8 ± 7,7 vs 21,3 ± 11,3 p = 0,72 	<ul style="list-style-type: none"> très petite étude aucune information sur les comorbidités des patients
Baktash (25) (Royaume-Unis) Cohorte prospective	Patients de ≥ 65 ans admis à l'hôpital avec des symptômes reliés à la COVID-19	N = 105 COVID +: n = 70 Sous-groupes ≤ 30 nmol/l : n = 39 > 30 nmol/l : n = 31 COVID -: n = 35	À l'admission à l'hôpital	NON Âge moyen : 81 (65-102)	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D (nmol/l) plus bas chez COVID + vs COVID - : 27,0 (20-47) vs 52,0 (31,5-71,5) p = 0,0008 Risque plus élevé d'avoir recours à ventilation non invasive parmi les personnes ≤ 30 nmol/l par rapport au groupe > 30 nmol/l : 30,77 % vs 9,68 % RC = 4,15 (IC95 % 1,05-16,34) p = 0,042 Aucune différence pour ce qui est de la mortalité 15,38 % vs 12,90 % RC = 1,40 (IC95 % 0,36-5,47) p = 0,5 	<ul style="list-style-type: none"> Patients du groupe COVID + n'ont pas tous test PCR + certaines sont dans le groupe basé sur radiographie des poumons
Basaran (48) (Turquie) Cohorte prospective	Patients traités pour la COVID-19 enrôlés à l'hôpital puis séparés selon la sévérité des symptômes : soit hospitalisés ou retournés à la maison	N = 204 Groupe non hospitalisé : n = 42 Groupe hospitalisé : n = 162	À l'admission à l'hôpital	NON Âge moyen : 57,55 ± 17,89 Âge médian : 59 (23-94)	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D du groupe hospitalisé plus bas que le groupe non hospitalisé ($\mu\text{g/l}$) : 10,71 ± 6,10 vs 17,84 ± 8,24 p = 0,001 Plus de personnes en carence (< 10 $\mu\text{g/l}$) dans le groupe hospitalisé vs le groupe non hospitalisé : 49,4 % vs 11,9 % ; p = 0,001 Carence en vitamine D augmente le risque d'avoir des symptômes sévères : RC = 38,095 (IC95 % 2,965-489,508) p = 0,005 	<ul style="list-style-type: none"> Tous les patients ont fait un test PCR, mais seulement 22 patients confirmés avec un test PCR, les autres patients ont été mis dans la cohorte selon CT scan, pneumonie virale, fièvre et autres symptômes respiratoires

I²: mesure de l'hétérogénéité; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; R²: coefficient de détermination; RC: rapport de cote; RCa: rapport de cote ajusté; RR: rapport de risque; RRa: rapport de risque ajusté.

ANNEXE — TABLEAU SUPPLÉMENTAIRE (SUITE)

Tableau S1. Résumé des études évaluant le lien entre le taux sérique de vitamine D, le risque d'infection à la COVID-19, la gravité de la maladie et le risque de mortalité

Auteur principal (Pays)/Type d'étude	Méthode/Population	Nombre de participants/ groupes	Moment mesure vitamine D	Ajusté pour les facteurs confondants/ âge (ans)	Résultats	Limites
Bennouar (59) (Algérie) Cohorte prospective	Adultes atteints de la COVID-19 avec des symptômes sévères admis à l'hôpital qui avaient une mesure de 25(OH)D faite à l'admission ont été recrutés	N = 120 Groupe survivant : n = 83 Groupe décédé : n = 37	À l'admission à l'hôpital	OUI Âge moyen : 62,3 ± 17,6	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D plus élevés chez survivants que chez décédés ($\mu\text{g/l}$) : 23,9 ± 14,7 vs 14,1 ± 9,8 ; $p < 0,0001$ 75 % des patients sont en hypovitaminose D ($< 30 \text{ ng/ml}$) Hypovitaminose D associée à la mortalité à 28 jours d'une manière dose-effet $p_{\text{log-rank}} = 0,009$ Risque de mortalité associé à carence (10-20 $\mu\text{g/l}$) et carence sévère ($< 10 \mu\text{g/l}$) en vitamine D : RR = 3,23 (IC95 % 1,06-9,8) $p = 0,039$ et RR = 4,33 (IC95 % 1,43-13,1) $p = 0,009$ respectivement Risque de mortalité seulement associé avec carence sévère après ajustements : RRa = 6,9 (IC95 % 2,0-24,1) $p = 0,002$ et RRa = 2,7 (IC95 % 0,8-9,4) $p = 0,1$ respectivement 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients transférés ou décédés dans les deux premiers jours ont été exclus
Carpagnano (58) (Italie) Cohorte rétrospective	Dossiers analysés de patients avec insuffisance respiratoire aiguë causée par la COVID-19 d'une unité de soins respiratoires intermédiaire	N = 42 Groupe 1 (25(OH)D $\geq 30 \text{ ng/ml}$) : n = 8 Groupe 2 (entre 20 et 30 ng/ml) : n = 11 Groupe 3 (entre 10 et 20 ng/ml) : n = 13 Groupe 4 ($< 10 \text{ ng/ml}$) : n = 10	À l'admission à l'hôpital	OUI Âge moyen : 65 ± 13	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D moyens : 20,46 ± 11,6 ng/ml 81 % des patients sont en hypovitaminose D ($< 30 \text{ ng/ml}$) Risque de mortalité à 10 jours d'hospitalisation plus élevée chez patients en carence sévère ($< 10 \text{ ng/ml}$) vs patients avec taux $\geq 10 \text{ ng/ml}$: 50 % vs 5 % $p = 0,019$ 	<ul style="list-style-type: none"> Très petits groupes, si le patient était transféré à unité symptômes plus légers ou ICU, le suivi était perdu
Cereda (51) (Italie) Cohorte prospective	Adultes consécutivement admis à l'hôpital pour la COVID-19	N = 129 Groupe 25(OH)D $< 20 \text{ ng/ml}$: n = 99 Groupe 25(OH)D $\geq 20 \text{ ng/ml}$: n = 30	48 heures maximum après l'admission à l'hôpital	OUI Âge médian : 77 (65-85)	<ul style="list-style-type: none"> Aucune association entre carence en vitamine D ($< 20 \text{ ng/ml}$) et sévérité des symptômes (carence vs $\geq 20 \text{ ng/ml}$) : pneumonie sévère : 55,6 % vs 50 % $p = 0,37$; soins intensifs : 5,1 % vs 0 % $p = 0,26$; mortalité : 24,2 % vs 33,3 % $p = 0,22$ Association positive entre niveau de 25(OH)D et mortalité RCa = 1,73 (IC95 % 1,11-2,69) $p = 0,016$ 	
D'Avolio (34) (Suisse) Cohorte rétrospective	Personnes ayant fait un test COVID à l'hôpital et qui avaient une mesure de 25 (OH) inscrite dans les dossiers de l'hôpital en comparaison à un groupe contrôle (cohorte 2019)	N = 1484 Cohorte 2020 : n = 107 COVID + : n = 27 COVID - : n = 80 Cohorte 2019 : n = 1377	En moyenne trois jours après le test COVID	NON	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D (ng/ml) plus bas chez COVID + vs COVID - : 11,1 (8,2-21) vs 24,6 (8,9-30,5) $p = 0,004$, et plus bas vs contrôle : 11,1 (8,2-21) vs 24,6 (16,2-33) ; $p < 0,001$ Après division de la cohorte 2020 en ≤ 70 ans et > 70 ans : taux de 25(OH)D plus bas chez COVID + (n=18) vs COVID - (n = 43) : 9,3 (8,1-19,9) vs 23,1 (8,5-31,7) ; $p = 0,037$ pour les > 70 ans Mais différence non significative entre les taux chez COVID + (n = 9) vs COVID - (n = 37) : 17,2 (11,7-31,6) vs 25,9 ; $p = 0,277$ pour les ≤ 70 ans 	<ul style="list-style-type: none"> Aucune information sur l'état des personnes de la cohorte 2019. Très peu de patients COVID +
Demir (47) (Turquie) Cohorte rétrospective	Dossiers des adultes admis à l'hôpital pour la COVID-19 ont été analysés et comparés à ceux d'un groupe contrôle (patients qui sont allés à l'hôpital pour une autre raison que la COVID-19)	N = 487 COVID + : n = 227 Contrôle : n = 260	Peut remonter jusqu'à six mois avant le test COVID	NON Âge moyen : COVID + : 46,32 ± 1,24 Contrôle : 44,63 ± 1,30	<ul style="list-style-type: none"> Patients avec un taux de 25(OH)D $< 30 \text{ ng/ml}$ chez COVID + vs contrôle : 94,27 % vs 93,07 % Patients avec un taux de 25(OH)D $< 10 \text{ ng/ml}$ chez COVID + vs contrôle : 43,61 % vs 30,76 % Moins de segments pulmonaires affectés (CT scan) chez les patients avec un taux $> 30 \text{ ng/ml}$ comparé aux patients avec un taux $< 10 \text{ ng/ml}$: 0,25 ± 0,13 vs 2,33 ± 0,20 ; $p < 0,001$, comparé aux patients avec un taux entre 10 et 20 ng/ml : 2,18 ± 0,27 ; $p < 0,01$ et comparé aux patients avec un taux entre 20 et 30 ng/ml : 2,02 ± 0,25 ; $p < 0,001$ 	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D peuvent dater de six mois, aucune information sur les comorbidités

I²: mesure de l'hétérogénéité; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %; R²: coefficient de détermination; RC: rapport de cote; RCa: rapport de cote ajusté; RR: rapport de risque; RRa: rapport de risque ajusté.

ANNEXE — TABLEAU SUPPLÉMENTAIRE (SUITE)

Tableau S1. Résumé des études évaluant le lien entre le taux sérique de vitamine D, le risque d'infection à la COVID-19, la gravité de la maladie et le risque de mortalité

Auteur principal (Pays)/Type d'étude	Méthode/Population	Nombre de participants/groupe	Moment mesure vitamine D	Ajusté pour les facteurs confondants/âge (ans)	Résultats	Limites
De Smet (57) (Belgique) Cohorte rétrospective	Dossiers analysés des cas sévères hospitalisés pour la COVID-19 avec une mesure de 25(OH)D disponible	N = 186 Groupe CT scan stade 1 (moins sévère): n = 46 Groupe CT scan stade 2: n = 55 Groupe CT scan stade 3 (sévère): n = 85	À l'admission à l'hôpital	OUI Âge médian: 69 (52-80)	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D plus bas chez stade 3 que stade 1: 16,9 (12,6-23,8) vs 19,7 (16,2-30,8); p = 0,02, mais pas chez stade 2 vs stade 1: 17,6 (12,0-26,0) vs 19,7 (16,2-30,8); p = 0,11 Risque de décès plus élevé avec carence en vitamine D (< 20 ng/ml): RCa = 3,87 (IC95 % 1,30-11,55); p = 0,015 	<ul style="list-style-type: none"> Peu de comorbidités sont considérées (sauf diabète, maladies pulmonaires et cardiaques)
Gavioli (42) (É.-U.) Cohorte rétrospective	Dossiers révisés des patients COVID + d'un réseau d'hôpitaux de New York excluant les patients plus fragiles	N = 437 Groupe suffisant: n = 260 Groupe carence: n = 177	Trois mois ou moins avant le test COVID	OUI Âge moyen: 67 (56-79)	<ul style="list-style-type: none"> Carence en vitamine D associée avec probabilité d'avoir recours à l'oxygène RCa = 2,23 (IC95 % 1,46-3,44) p = 0,0002 Aucune différence significative pour le taux d'hospitalisation entre groupe carence et suffisant: 87 % vs 84 % p = 0,37, ni pour la durée d'hospitalisation des survivants 11 jours (6-22) vs 10 jours (5-18) p = 0,25; ni pour le taux de mortalité à 90 jours: 29 % vs 31 % p = 0,76 	<ul style="list-style-type: none"> Les personnes fragilisées (provenant des résidences pour aînés, CHSLD et soins intensifs) ont été exclues
Hastie a (35) (Royaume-Unis) Cohorte rétrospective	Donnée de Vit D extraite de la biobanque UK et données des tests COVID obtenus auprès de la santé publique. Comparaison entre les personnes ayant fait le test COVID (+ et -) et les autres de la biobanque UK	N = 348 598 COVID +: n = 449 COVID - et sans test: n = 348 149	Donnée datant de 10 à 14 ans	OUI Âge médian: 49 (38-58)	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D (nmol/l) plus bas chez COVID + vs COVID - et sans test: 28,7 (10,0-43,8) vs 32,7 (10,0-47,2); p < 0,01 Association entre vitamine D et risque d'infection; RC = 0,99 (IC95 % 0,99-0,999); p = 0,013, mais n'est plus significatif après ajustement des facteurs confondants RC = 1,00 (IC95 % 0,998-1,01) p = 0,208 Lorsque séparé selon statut carence (< 25 nmol/l): RC = 1,37 (IC95 % 1,07-1,76) p = 0,011, mais n'est plus significatif après ajustement: RC = 0,92 (IC95 % 0,71-1,21) p = 0,564 	<ul style="list-style-type: none"> Données datent de plus de 10 ans et ne contrôlent pas pour la supplémentation potentielle en vitamine D durant cette période
Hastie b (60) (Royaume-Unis) Cohorte rétrospective	Identique à Hastie (a), mais en plus compare les taux de 25(OH)D entre les personnes vivantes et décédées	N = 348 484 COVID +: n = 656 COVID - et sans test: n = 347 828	Donnée datant de 10 à 14 ans	OUI Âge médian: 49 (38-58)	<ul style="list-style-type: none"> Association entre le taux de 25(OH)D et mortalité (par 10 nmol/l): RC = 0,92 (0,86-0,98) p = 0,016, également lorsque séparé selon le statut, carence (< 25 nmol/l): RC = 1,61 (1,14-2,27) p = 0,007 et insuffisance (< 50 nmol/l): RC = 1,29 (0,97-1,72) p = 0,076 Mais aucune association après ajustement: RC = 0,98 (0,91-1,06) p = 0,696; RC = 1,21 (0,83-1,76) p = 0,311 et RC = 1,02 (0,75-1,38) p = 0,919 	<ul style="list-style-type: none"> Mêmes limites que l'étude de Hastie (a)
Hernández (27) (Espagne) Cas-contrôle	Comparaison entre patients de ≥ 18 ans admis à l'hôpital avec un diagnostic de COVID-19 et un groupe contrôle apparié pour le sexe	N = 413 COVID +: n = 216 Contrôle: n = 197	À l'admission	OUI Âge médian: COVID +: 61 (47,5-70) Contrôle: 61 (56-66)	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D (ng/ml) plus bas chez COVID + vs contrôle: 13,8 ± 7,2 vs 20,9 ± 7,4; p < 0,0001 Après ajustement: 11,9 (IC95 % 9,6-14,3) vs 21,2 (IC95 % 19,7-22,7); p < 0,0001 Proportion plus élevée de personnes avec une carence en vitamine D (< 20 ng/ml) dans groupe COVID + que groupe contrôle: 82,2 % vs 47,2 %; p < 0,0001 Aucune relation entre le taux de 25(OH)D et les composantes de la sévérité avant et après ajustement des facteurs confondants: RC = 1,55 (IC95 % 0,66-3,65); p = 0,315 et RCa = 1,13 (IC95 % 0,27-4,77); p = 0,865 	<ul style="list-style-type: none"> Les patients du groupe COVID + qui prenaient un supplément en Vit D depuis plus de 3 mois ont été traités à part, n'ont pas été considérés dans les résultats ci-haut
Im (28) (Corée du Sud) Cas-contrôle	Comparaison entre patients coréens de > 15 ans admis à l'hôpital avec la COVID-19 et un groupe contrôle apparié pour sexe et âge	N = 200 COVID +: n = 50 Contrôle: n = 150	En moyenne deux jours après l'admission à l'hôpital (maximum sept jours)	NON Âge moyen: 52 ± 20	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D (ng/dl) plus bas chez COVID + vs contrôle: 15,73 ± 7,9 vs 25,0 ± 13,2; p < 0,001 Proportion plus élevée de personnes avec une carence en vitamine D (< 20 ng/dl) dans groupe COVID + vs groupe contrôle: 74 % vs 43,3 %; p < 0,003 	<ul style="list-style-type: none"> Aucun facteur confondant considéré

I²: mesure de l'hétérogénéité; IC95 %: intervalle de confiance à 95 %; R²: coefficient de détermination; RC: rapport de cote; RCa: rapport de cote ajusté; RR: rapport de risque; RRa: rapport de risque ajusté.

ANNEXE — TABLEAU SUPPLÉMENTAIRE (SUITE)

Tableau S1. Résumé des études évaluant le lien entre le taux sérique de vitamine D, le risque d'infection à la COVID-19, la gravité de la maladie et le risque de mortalité

Auteur principal (Pays)/Type d'étude	Méthode/Population	Nombre de participants/ groupes	Moment mesure vitamine D	Ajusté pour les facteurs confondants/ âge (ans)	Résultats	Limites
Infante (56) (Italie) Cohorte rétrospective	Dossiers analysés des patients hospitalisés pour la COVID-19 avec une mesure de 25(OH)D disponible	N = 137 Groupe 1 (survivant): n = 78 Groupe 2 (décédé): n = 59	À l'admission à l'hôpital	OUI Groupe 1: 64 ± 13 Groupe 2: 70 ± 14	<ul style="list-style-type: none"> Taux médians de 25(OH)D du groupe 1 plus élevés que groupe 2 (ng/ml): 12 (7-15) vs 8 (5-14); p < 0,01 Association inverse entre taux de 25(OH)D et la mortalité RCa = 0,91 (IC95 % 0,85-0,98); p = 0,01 	• Tous les patients ont des taux insuffisants dont 81 % du groupe survivant en carence (< 20 ng/ml)
Jain (44) (Inde centrale) Cohorte prospective	Évalue l'état des personnes entre 30 et 60 ans COVID + hospitalisées	N = 154 Groupe A (sans symptômes): n = 91 Groupe B (soins intensifs): n = 63	À l'admission à l'hôpital	NON Âge moyen: Groupe A: 42,34 ± 6,41 Groupe B: 51,41 ± 9,12	<ul style="list-style-type: none"> Niveau de 25(OH)D du groupe A vs groupe B (ng/ml): 27,89 ± 6,21 vs 14,35 ± 5,79; p = 0,0001 Taux de mortalité plus élevé chez patients en carence (< 20 ng/ml) vs suffisant 21 % (19/90) vs 3,1 % (2/64) 	• Aucun facteur confondant considéré
Karahan (54) (Turquie) Cohorte rétrospective	Les dossiers des patients hospitalisés pour la COVID-19 avec des symptômes modérés à sévères ont été examinés pour ressortir les taux de 25(OH)D et autres caractéristiques cliniques.	N = 149 Groupe avec des symptômes modérés: n = 47 Groupe avec des symptômes sévères: n = 102	Durant le séjour à l'hôpital	OUI Âge moyen: 63,5 ± 15,3	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D plus bas dans le groupe sévère que le groupe modéré (ng/ml): 10,1 ± 6,2 vs 26,3 ± 8,4; p < 0,001 Taux de 25(OH)D plus bas chez patients décédés vs survivants (ng/ml): 10,4 ± 6,4 vs 19,3 ± 11,2; p < 0,001 Taux de 25(OH)D inversement associé au risque de mortalité: RCa = 0,927 (IC95 % 0,875 - 0,982); p = 0,010 	• Exclut patients avec symptômes plus légers
Katz (38) (É.-U.) Transversale	Analyse de dossiers de patients qui ont la COVID-19 d'une base de données regroupant plusieurs hôpitaux	N = 987 849 COVID +: n = 884 Sous-groupe COVID + et carence vitamine D: n = 87 (98 % adulte) COVID -: n = 986 965	Entre 2015 et juin 2020	OUI Âge: < 18 ans = 4 %; 18-44 ans = 3,5 %; 45-64 ans = 23,5 %; > 64 ans = 19,7 %	<ul style="list-style-type: none"> Risque d'infection plus élevé chez les patients en carence en vitamine D: RC = 4,6 (IC95 % 3,713-5,783); p < 0,001 RCa pour l'âge = 5,155 (IC95 % 3,974-6,688); p < 0,001 	• Pas d'information sur la sévérité des symptômes, mesures des taux de 25(OH)D peuvent dater de cinq ans, petit groupe COVID + et carence en vit D
Kaufman (36) (É.-U.) Cohorte rétrospective	Personnes qui ont fait un test de dépistage à un laboratoire national et qui avaient une mesure de 25(OH)D disponible	N = 191 779 COVID +: n = 17 835 (9,3 %) COVID -: n = 173 944	Peut dater jusqu'à un an avant le test de dépistage	OUI Âge médian: 54 (40,4-64,7)	<ul style="list-style-type: none"> Association entre faible taux de positivité au SARS-CoV-2 et taux élevés de 25(OH)D, RC = 0,979 (IC95 % 0,977-0,980); p = 0,003 RCa = 0,984 (IC95 % 0,983-0,986); p < 0,001 Forte corrélation entre les taux de 25(OH)D et le taux de positivité dans la population totale (R² = 0,96) Taux de positivité plus bas chez les patients avec un niveau adéquat de 25(OH)D (30 - 34 ng/mL) que chez les patients en carence en vitamine D (< 20 ng/mL): 8,1 % vs 12,5 %; p < 0,001 Taux de positivité plus bas chez les patients avec taux de 25(OH)D ≥ 55 ng/ml que les patients avec des taux adéquat: 5,9 % vs 8,1 %; p < 0,001 	• Taux de 25(OH)D peuvent dater d'un an, se base sur les codes postaux pour identifier l'ethnie
Liu (26) (Chine) Méta-analyse	Méta-analyse effectuée sur 10 études visant à évaluer l'association entre les taux de 25(OH)D et le risque d'infection de la COVID-19	N = 376 596 COVID +: n = 4178 COVID -: n = 372 418	Variable	OUI Âge moyen variable entre les études: de 35,58 à 81	<ul style="list-style-type: none"> 8 études/10 classées de haute qualité Insuffisance et carence en vitamine D sont associées avec risque augmenté d'infection RC = 1,43 (IC95 % 1,00 - 2,05) I² = 64,9 %; p = 0,036 (évalué dans 4 études), taux moyen de 25(OH)D plus bas chez COVID + que chez COVID -: différence moyenne standardisée = - 0,37 (IC95 % - 0,52 - - 0,21) I² = 89,6 % p = 0,000 (évalué dans 7 études) 	• Beaucoup d'hétérogénéité entre les études et celle-ci non explorée, car peu d'informations dans les études.

I²: mesure de l'hétérogénéité; IC95 %: intervalle de confiance à 95 %; R²: coefficient de détermination; RC: rapport de cote; RCa: rapport de cote ajusté; RR: rapport de risque; RRa: rapport de risque ajusté.

ANNEXE — TABLEAU SUPPLÉMENTAIRE (SUITE)

Tableau S1. Résumé des études évaluant le lien entre le taux sérique de vitamine D, le risque d'infection à la COVID-19, la gravité de la maladie et le risque de mortalité

Auteur principal (Pays)/Type d'étude	Méthode/Population	Nombre de participants/ groupes	Moment mesure vitamine D	Ajusté pour les facteurs confondants/ âge (ans)	Résultats	Limites
Lohia (50) (É.-U.) Cohorte rétrospective	Les dossiers de patients provenant de quatre hôpitaux avec la COVID-19 et une valeur de vitamine D dans la dernière année ont été analysés.	N = 270 25(OH)D < 20 ng/ml : n = 95 25(OH)D ≥ 20 ng/ml : n = 175	Peut remonter jusqu'à un an	OUI Âge moyen : 63,81 ± 14,69	<ul style="list-style-type: none"> Aucune association entre taux de 25(OH)D et risque de mortalité : RC = 0,69 (IC95 % 0,39-1,24) ; p = 0,21, ni avec ventilation mécanique : RC = 1,23 (IC95 % 0,68-2,24) ; p = 0,49, ni pour admission soins intensifs : RC = 1,38 (IC95 % 0,81-2,34) ; p = 0,23, ni pour thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire : RC = 0,92 (IC95 % 0,16-5,11) ; p = 1,00 	<ul style="list-style-type: none"> Les taux de 25(OH)D peuvent dater jusqu'à un an
Luo (32) (Chine) Transversale, rétrospective	Dossiers analysés de patients consécutivement admis à l'hôpital pour la COVID-19 et comparés aux dossiers d'un groupe contrôle sans COVID-19 apparié pour le sexe et l'âge dont une mesure de 25(OH)D est disponible	N = 895 COVID + : n = 335 Contrôle : n = 560	À l'admission à l'hôpital pour les patients COVID + Durant la même période de l'année, mais en 2018-2019 pour le groupe contrôle	OUI Âge médian : COVID + : 56 (43-56) Contrôle : 55 (49-60)	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D plus bas chez groupe COVID + vs contrôle (nmol/l) : 26,5 (20,7-33,8) vs 32,5 (25,3-41,8) ; p < 0,0001 Plus de patients en carence (< 30 nmol/l) dans groupe COVID + vs contrôle : 65,1 % vs 40,7 % p = 0,001, reste significatif après ajustement (ln nmol/l) : 3,32 ± 0,04 vs 3,46 ± 0,022 ; p = 0,014 (27,7 nmol/l et 31,8 nmol/l respectivement) Aucune différence entre le taux de 25(OH)D des patients survivants (68) et celui des personnes décédées (6) : 18,7 (17,0-28,3) vs 23,2 (18,6-28,4) ; p = 0,38 Carence en vitamine D associée à la sévérité RC = 2,72 (IC95 % 1,23-6,01) ; p = 0,014 	<ul style="list-style-type: none"> Ils n'ont pas obtenu suffisamment de mesures de 25(OH)D pour le groupe contrôle durant la même période de la même année, alors ils ont dû prendre groupe de l'année précédente
Mardani (24) (Iran) Cohorte rétrospective	Revue des dossiers de patients d'une clinique externe présentant des difficultés respiratoires	N = 123 COVID + : n = 63 COVID - : n = 60	À l'admission à l'hôpital	NON Âge moyen : COVID + : 43,3 COVID - : 40,1 (18-78)	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D (ng/ml) plus bas chez COVID + vs COVID - : 18,5 vs 30,2 ; p < 0,0001 	<ul style="list-style-type: none"> Patients avec certaines comorbidités sont exclus de l'étude (maladies pulmonaires, maladies hématologiques, maladie du foie, radiothérapie, chimiothérapie)
Meltzer (37) (É.-U.) Cohorte rétrospective	Personnes ayant fait un test COVID et qui avaient une mesure de 25(OH)D ou 1,25(OH)D disponible dans les dossiers de l'hôpital	N = 489 COVID + : n = 71 COVID - : n = 418	Entre 14 jours et un an avant l'admission	OUI Âge moyen : 49,2 ± 18,4	<ul style="list-style-type: none"> Proportion plus élevée de personnes avec une carence en vitamine D (< 20 ng/ml) dans groupe COVID + que groupe COVID - : 19 % vs 12 % ; p = 0,06, donc non significatif Après ajustement : patients avec carence probable au moment du test COVID ont un risque relatif (RR) ajusté de tester positif de 1,77 (IC95 % 1,12-2,81) ; p = 0,02 comparé avec les patients au statut suffisant probable 	<ul style="list-style-type: none"> Taux de vitamine D peuvent dater d'un an
Merzon (23) (Israël) Cohorte rétrospective	Personnes inscrites dans la base de données nationales ayant fait un test de dépistage et qui avaient une mesure de 25(OH)D	N = 7807 COVID + : n = 782 COVID - : n = 7025	Précédant l'étude (sans précisions)	OUI Âge moyen : COVID + : 35,58 (34,49-36,67) COVID - : 47,35 (46,87-47,85)	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D (ng/ml) plus bas chez COVID + vs COVID - : 19,0 (18,41-19,59) vs 20,55 (20,32-20,78) ; p = 0,026 Proportion de personnes plus élevée avec taux < 30 ng/ml chez COVID + vs COVID - : 89,9 % vs 84,91 % ; p = 0,001 Risque d'hospitalisation (RC) : 2,09 (IC95 % 1,01 - 4,31) ; p < 0,05 Risque d'hospitalisation (RCa) : 1,95 (IC95 % 0,98-4,84) ; p = 0,061 	<ul style="list-style-type: none"> Ne sait pas de quand peuvent dater les taux de vitamine D
Munshi (49) (États-Unis) Méta-analyse	Méta-analyse faite sur six études observationnelles afin de vérifier si le taux de 25 (OH) D peuvent être associés avec la sévérité des symptômes et au pronostic lié à la COVID-19	N = 376 patients COVID + Pauvre pronostic : n = 150 Bon pronostic : n = 161	Variable	OUI Âge moyen : 63,8 (56,5-71,2)	<ul style="list-style-type: none"> Taux moyens de 25(OH)D : 21,9 nmol/l (15,36-28,45) Hétérogénéité significative : I² = 99,1 % ; p < 0,001 Taux de 25 (OH)D plus bas chez patients avec pauvre pronostic vs bon pronostic : différence moyenne pondérée : - 0,58 (IC95 % -0,83 - - 0,34) ; p < 0,001 	<ul style="list-style-type: none"> Peu de participants, beaucoup d'hétérogénéité

I² : mesure de l'hétérogénéité ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; R² : coefficient de détermination ; RC : rapport de cote ; RCa : rapport de cote ajusté ; RR : rapport de risque ; RRa : rapport de risque ajusté.

ANNEXE — TABLEAU SUPPLÉMENTAIRE (SUITE)

Tableau S1. Résumé des études évaluant le lien entre le taux sérique de vitamine D, le risque d'infection à la COVID-19, la gravité de la maladie et le risque de mortalité

Auteur principal (Pays)/Type d'étude	Méthode/Population	Nombre de participants/ groupes	Moment mesure vitamine D	Ajusté pour les facteurs confondants/ âge (ans)	Résultats	Limites
Orchard (40) (Royaume-Unis) Cohorte rétrospective	Dossiers analysés des patients admis à l'hôpital pour la COVID-19 qui avaient une mesure de 25 (OH)D à l'admission	N = 165 Groupe soins intensifs: n = 50 Sous-groupe 25 (OH)D < 50 nmol/l: n = 41 Sous-groupe 25 (OH)D > 50 nmol/l: n = 9 Groupe sans soins intensifs: n = 115	À l'admission à l'hôpital	NON Âge médian: 60 (51-57)	<ul style="list-style-type: none"> Aucune différence dans les taux de 25 (OH)D entre groupes soins intensifs vs sans soins intensifs (nmol/l): 34 (18,5-66,0) vs 31,5 (21,0-42,0) p = 0,41 Aucune différence entre les sous-groupes < 50 nmol/l vs > 50 nmol/l pour la durée d'hospitalisation: 43,5 (34,8) vs 34 (34) p = 0,79, ventilation mécanique: 66,7 % vs 73,2 % p = 0,70, ventilation non mécanique: 22,2 % vs 19,5 % p = 1,00 et mortalité: 11,1 % vs 14,6 % p = 1,00 	• Petits échantillons dans les sous-groupes
Pereira (33) (Brésil) Méta-analyse	Méta-analyse faite sur 27 études observationnelles ayant mesuré le taux de 25 (OH)D chez les adultes ayant la COVID-19. Analyse l'association entre insuffisance et carence en vitamine D et la sévérité des symptômes de la COVID-19	N = 372 332 COVID +: n = 8176 COVID -: n = 364 156	Variable	OUI Âge moyen: 58 (54-62)	<ul style="list-style-type: none"> 23 des 27 études ont un risque élevé de biais dans la méthodologie Aucune association entre une carence en vitamine D (< 50 nmol/l) et l'augmentation du risque d'infection: RC = 1,35 (IC95 % 0,80-1,88) I² = 83 % p = 0,003, mais taux de 25 (OH)D plus bas chez COVID + que COVID -: différence moyenne pondérée: - 17,02 (IC95 % -29,61 - - 4,43) I² = 99,5 % p = 0,001 Plus de carence en vit D chez les personnes avec des symptômes sévères vs légers, mais résultat non significatif: RC = 1,65 (IC95 % 1,30-2,09) I² = 35,7 %; p = 0,122 Taux de 25 (OH)D sous 75 nmol/l augmente risque d'hospitalisation, mais non significatif: RC = 1,81 (IC95 % 1,41-2,21) I² = 0,0 % p = 0,872 Carence associée avec mortalité: RC = 1,82 (IC95 % 1,06-2,58) I² = 59 % p = 0,045 	• Certaines affirmations de résultats non appuyées statistiquement par la valeur p. Plusieurs méthodologies différentes à travers les études analysées
Pizzini (52) (Autriche) Cohorte prospective	Évalue l'état des personnes ayant un test positif à la COVID-19 hospitalisées ou non huit semaines après le diagnostic	N = 109 Groupe hospitalisé: n = 87 Groupe non hospitalisé: n = 22	Huit semaines après le diagnostic et à l'admission	NON Âge médian: 58 ± 14	<ul style="list-style-type: none"> Aucune différence significative du taux de 25 (OH)D entre les patients avec ou sans anomalie au CT scan (nmol/l): 55 vs 54 nmol/l, p = 0,83 Aucune différence significative entre patients avec fonction pulmonaire altérée et patients avec fonction pulmonaire normale, ni au début de la maladie (nmol/l): 48 vs 50, p = 0,84, ni après 8 semaines: 57 vs 50, p = 0,15 	• Seulement 37 patients ont une mesure de Vit D au début des huit semaines
Radujkevic (41) (Allemagne) Cohorte prospective	Patients s'étant présentés à l'hôpital avec des symptômes reliés à la COVID-19 et ayant reçu un diagnostic positif	N = 185 Groupe hospitalisé: n = 93 Groupe en quarantaine à domicile: n = 92	Lors du test COVID à l'admission à l'hôpital	OUI Âge médian: 60 (49-70)	<ul style="list-style-type: none"> Carence en vit D (< 12 ng/ml) est associée à plus grande incidence de ventilation mécanique et mortalité. RR = 7,66 (IC95 % 3,53-16,63); p < 0,001 et RR = 18,05 (IC95 % 5,14-63,43); p < 0,001 Après ajustement: carence en vitamine D toujours associée avec plus grand risque de ventilation mécanique et mortalité. RR = 6,12 (IC95 % 2,79-13,42); p < 0,001 et RR = 14,73 (IC95 % 4,16-52,19); p < 0,001 	• Nombre d'événements faibles (ventilation mécanique et mortalité (n=28 et n=16))
Ricci (46) (Italie) Cohorte prospective	Patients hospitalisés avec un test positif à la COVID-19 enrôlés prospectivement	N = 52 Groupe 1 (25(OH)D < 10 ng/ml): n = 22 Groupe 2 (25(OH)D ≥ 10 ng/ml): n = 30	À l'admission à l'hôpital	NON Âge moyen: Groupe 1: 77,5 ± 16 Groupe 2: 68,9 ± 18	<ul style="list-style-type: none"> Niveau de 25 (OH)D groupe 1 vs groupe 2 (ng/ml): 5,65 ± 2,43 vs 21,54 ± 8,81 Les scores évalués sont plus élevés chez les personnes du groupe 1 vs groupe 2: Score TSS (plus de lésions pulmonaires au CT scan); p < 0,01, score LIPI (mauvais pronostic pulmonaire) et score SOFA (mauvais pronostic mortalité); p < 0,03 	<ul style="list-style-type: none"> aucun facteur confondant considéré, petits groupes exclusion des patients avec AVC, cancer ou maladies auto-immunes

I²: mesure de l'hétérogénéité; IC95 %: intervalle de confiance à 95 %; R2: coefficient de détermination; RC: rapport de cote; RCa: rapport de cote ajusté; RR: rapport de risque; RRa: rapport de risque ajusté.

ANNEXE — TABLEAU SUPPLÉMENTAIRE (SUITE)

Tableau S1. Résumé des études évaluant le lien entre le taux sérique de vitamine D, le risque d'infection à la COVID-19, la gravité de la maladie et le risque de mortalité

Auteur principal (Pays)/Type d'étude	Méthode/Population	Nombre de participants/ groupes	Moment mesure vitamine D	Ajusté pour les facteurs confondants/ âge (ans)	Résultats	Limites
Sulli (31) (Italie) Cas-contrôle	Personnes âgées consécutivement admises à l'hôpital pour la COVID-19 et comparées à un groupe contrôle, apparié pour le sexe et l'âge	N = 130 COVID + : n = 65 Contrôle : n = 65	À l'admission à l'hôpital	OUI Âge médian : 76 ± 13	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25 (OH)D plus bas chez groupe COVID + que groupe contrôle (ng/ml) : valeur médiane 7,9 ± 15 vs 16,3 ± 19 p = 0,001 Taux bas de 25 (OH)D associé avec la durée de la maladie : r = - 0,37 p = 0,05 Corrélation négative observée pour la sévérité évaluée avec CT scan et manifestation pulmonaire, 25 (OH)D plus bas pour ceux avec consolidation pulmonaire multiple p = 0,0001, consolidation focale p = 0,018 et pneumopathie interstitielle diffuse sévère p = 0,05 que ceux avec manifestations pulmonaires légères (valeurs et E-T non montrée) 	<ul style="list-style-type: none"> Patients avec symptômes légers et ceux ayant recours à la ventilation ou aux soins intensifs exclus de l'étude
Szeto (53) (É.-U.) Cohorte rétrospective	Dossiers analysés des adultes admis à l'hôpital pour la COVID-19 avec une mesure de 25 (OH)D durant la dernière année	N = 93 Groupe carence (25 (OH)D < 20 ng/ml) : n = 35 Groupe normal (25 (OH)D ≥ 20 ng/mL) : n = 58	Entre un et 365 jours avant l'admission à l'hôpital	OUI Âge médian : Groupe carence : 58 (36-74) Groupe normal : 64 (54-73)	<ul style="list-style-type: none"> Niveau médian de 25 (OH)D (ng/ml) : 25 (17-33) Aucune caractéristique de sévérité différente entre les 2 groupes (carence vs normal) : décès 23 % vs 24 % p = 0,89, intubation 29 % vs 17 % p = 0,2, durée d'intubation 8 vs 15 p = 0,69, durée d'hospitalisation 8,8 vs 9,4 p = 0,83 Taux de 25 (OH)D non associés ni au risque de décès : RC = 1,01 (0,97-1,04) p = 0,76, ni au risque d'intubation : RC = 0,98 (0,94-1,02) p = 0,31, ni remplacement rénal RC = 0,99 (0,95-1,03) p = 0,49 Ni après ajustement : décès : RC = 1,00 (0,96-1,04) p = 0,90, intubation RC = 0,98 (0,93-1,03) p = 0,4, remplacement rénal RC = 1,00 (0,95-0,81) p = 0,81 	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25(OH)D mesurés en moyenne 136 jours avant l'admission
Vassiliou (55) (Grèce) Cohorte prospective	Analyse prospectivement les risques de complications et de mortalité chez les patients avec la COVID-19 admis aux soins intensifs	N = 30 Groupe 1 (25 (OH)D < 15,2 ng/ml) : n = 15 Groupe 2 (25 (OH)D ≥ 15,2 ng/ml) : n = 15	À l'admission aux soins intensifs	NON 65 ± 11	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25 (OH)D des survivants (25 patients) plus élevés que décédés (5 patients) (ng/ml) : 16,7 (10,6-20,7) vs 9,4 (6,2-13,2) p = 0,03 La probabilité d'absence de survie à 28 jours est plus élevée dans le groupe 1 p_{log rank} = 0,01 Mortalité à 28 jours est plus élevée dans le groupe 1 que le groupe 2 : 33 % vs 0 % p = 0,01, mais globalement la mortalité entre les deux groupes n'est pas différente, seule la durée diffère significativement, 20 ± 7 jours vs 44 ± 7 jours p = 0,001 	<ul style="list-style-type: none"> très petite cohorte taux de 25 (OH)D avant l'admission aux soins intensifs inconnus
Ye (29) (Chine) Cas-contrôle	Comparaison entre patients hospitalisés pour la COVID-19 et un groupe contrôle apparié pour le sexe et l'âge	N = 142 COVID + : n = 62 Contrôle : n = 80	À l'admission à l'hôpital	OUI Âge médian : 43 (32-59)	<ul style="list-style-type: none"> Taux de 25 (OH)D plus bas chez COVID + vs contrôle (nmol/l) : 55,6 (41,9-66,1) vs 71,8 (57,6-83,7) ; p < 0,05 Proportion plus élevée de personnes avec une carence en vitamine D (< 50 nmol/l) chez groupe COVID + vs groupe contrôle : 41,9 % vs 18,8 % (RC = 3,13 (IC95 % 1,47-6,66) ; p < 0,05 Association positive entre une carence en vitamine D et la sévérité de la maladie (multiples critères) : RC = 15,18 (IC95 % 1,23-187,45) p = 0,034 	<ul style="list-style-type: none"> Biais de sélection en choisissant des personnes sans les comorbidités suivantes pour le groupe contrôle (hypertension, diabète, maladies rénales, pneumonie)

I² : mesure de l'hétérogénéité ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 % ; R² : coefficient de détermination ; RC : rapport de cote ; RCa : rapport de cote ajusté ; RR : rapport de risque ; RRa : rapport de risque ajusté.