

Supplémentation en vitamine D et Covid-19 : consensus d'experts et recommandations

Vitamin D supplementation and COVID-19: expert consensus and guidelines

CÉDRIC ANNWEILER¹
JEAN-CLAUDE SOUBERBIELLE²

¹ Département de gériatrie et Centre mémoire ressources recherche, Centre de recherche sur l'autonomie et la longévité, Centre hospitalier universitaire, Angers, France ; UPRES EA 4638, Université d'Angers, Angers, France ; Gérontopôle Autonomie Longévité des Pays de la Loire, Nantes, France

² Service des explorations fonctionnelles, Hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris, France

Correspondance : C. Annweiler
<Cedric.Annweiler@chu-angers.fr>

Résumé. Après 12 mois de circulation virale, le SARS-CoV-2 a infecté des millions de personnes dans le monde, faisant des centaines de milliers de morts. En l'absence de traitement curatif, préventif ou vaccinal efficace et accessible à ce jour contre le Covid-19, recourir à des médicaments déjà existants pourrait aider à enrayer la pandémie. La vitamine D est un candidat possible discuté dans de nombreuses publications. Des essais cliniques randomisés montrent que la supplémentation en vitamine D réduit significativement le risque d'infections respiratoires. Il existe également de nombreux arguments suggérant que l'hypovitaminose D constitue un facteur de risque indépendant (et facilement modifiable) des formes graves de Covid-19 et de mortalité par Covid-19. La supplémentation en vitamine D est une mesure simple, sans risque, peu coûteuse et remboursée par l'assurance maladie, qui est efficace pour corriger l'hypovitaminose D retrouvée chez 40 à 50 % de la population française et chez plus de 80 % des adultes atteints de Covid-19. Dans ce papier de position, nous proposons des schémas simples de supplémentation vitaminique D chez l'adulte en l'absence ou en cas de Covid-19.

Mots clés : Covid-19, SARS-Cov-2, vitamine D, supplémentation, recommandations

Abstract. After 12 months of viral circulation, the SARS-CoV-2 has infected millions of people around the world, leaving hundreds of thousands dead. With the lack of effective therapy and vaccination against COVID-19, focusing on the immediate repurposing of existing drugs gives hope of curbing the pandemic. Vitamin D is a possible candidate discussed in a high amount of publications. Randomized clinical trials show that vitamin D supplementation significantly reduces the risk of respiratory infections. There are also many evidences that hypovitaminosis D is an independent (and easily modifiable) risk factor for severe forms of COVID-19 and death. Vitamin D supplementation is a simple, safe and inexpensive measure, which is effective in correcting hypovitaminosis D found in 40-50% of the French population and in more than 80% of adults with COVID-19. In this position paper, we propose simple regimens (adapted to the pharmaceutical forms currently available in France) for vitamin D supplementation in adults with or without COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, vitamin D, supplementation, guidelines

Les coronavirus constituent une grande famille de virus à ARN simple brin, qui infectent les animaux et les humains. Depuis décembre 2019, la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2 ; auparavant 2019-nCoV) se propage dans le monde entier. Le virus se transmet principalement lors de contacts étroits, le plus souvent via de petites gouttelettes produites par la toux, les éternuements et la parole. Le Covid-19 se caractérise par de la fièvre, une toux, une pneumonie sévère, associée à la survenue d'opacités en verre dépoli, de thromboses et d'endothélite, et à une grande variété de signes cliniques incluant une asthénie majeure et des signes cardiaques, neurologiques ou encore digestifs [1, 2].

Si la majorité des cas n'entraînent que des symptômes bénins, certains progressent vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié à une augmentation significative et non contrôlée des taux sanguins de cytokines et de chimiokines. Cet « orage cytokinique », apparemment secondaire à la régulation négative de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ACE2) par le SARS-CoV-2, est à l'origine d'un environnement pro-inflammatoire fortement associé à de graves lésions tissulaires, contribuant au SDRA et aux formes graves de Covid-19 [3]. Les personnes âgées et celles présentant des comorbidités telles que l'hypertension, le diabète ou l'obésité, sont plus à risque de développer une forme grave, voire létale, de Covid-19, avec un taux de mortalité estimé à moins de 1,1 % chez

les moins de 50 ans et augmentant après cet âge jusqu'à environ 30-35 % chez les personnes très âgées fragiles et polymorbides [4].

Après 12 mois de circulation virale, le Covid-19 a désormais affecté des millions de personnes dans le monde, faisant des centaines de milliers de morts. En l'absence de traitement curatif, préventif ou vaccinal efficace à ce jour [1], recourir à des médicaments déjà existants pourrait aider à enrayer la pandémie. Dans cette perspective, une exploration *in silico* a très tôt identifié la vitamine D parmi les trois molécules les plus susceptibles d'atténuer les effets du Covid-19 par ses effets sur l'expression génique [5].

Quels éléments mettent sur la piste de la vitamine D ?

La vitamine D est naturellement synthétisée par la peau lors de l'exposition estivale aux rayons ultraviolets B (UVB) solaires. Le statut vitaminiq ue D d'un individu est défini par sa concentration circulante de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D). La carence, définie par une concentration circulante de 25(OH)D inférieure à 12 ng/mL (ou 30 nmol/L), et l'insuffisance en vitamine D, définie par une concentration circulante de 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL (ou 50 nmol/L), sont donc plus fréquentes en hiver d'octobre à mars au-dessus de 28 degrés nord [6, 7]. Cela correspond précisément aux latitudes où les taux de mortalité les plus élevés de Covid-19 ont été observés au cours des premiers mois d'hiver de 2020 [8]. Par le passé, les coronavirus et les virus grippaux avaient d'ailleurs déjà montré une très forte saisonnalité, avec des apparitions hivernales préférentielles dans l'hémisphère nord [9].

Contrairement aux idées reçues, la vitamine D n'est pas une vitamine, mais plutôt une hormone stéroïde dont les effets ne sont pas uniquement centrés sur la régulation du métabolisme calcique et la prévention des fractures osseuses [6, 7]. Par exemple, plusieurs travaux ont montré un effet positif de la supplémentation en vitamine D sur la prévention des infections respiratoires aiguës, dont la grippe [10], ainsi qu'une amélioration des symptômes, en cas d'infection avérée [11]. Les résultats de la méta-analyse de Martineau *et al.* [10], qui incluait les données individuelles en intention-de-traiter de pratiquement 11 000 patients issus de 25 essais randomisés contrôlés, concluaient à une réduction de 12 % du risque d'infections respiratoires aiguës [intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 4 ; 19 %] ($p < 0,001$). Les analyses pré-spécifiées en sous-groupes montraient que la réduction du risque d'infections respiratoires était la plus importante, atteignant -70 % [IC95 :

-47 ; -83 %] ($p < 0,001$), lorsque des doses quotidiennes ou hebdomadaires étaient administrées chez des individus carencés en vitamine D.

De même, les concentrations circulantes de 25(OH)D sont directement associées au fonctionnement endothélial [12], dont l'atteinte inflammatoire systémique au cours du Covid-19 affecte les poumons, mais aussi le cœur, les reins, l'intestin et le cerveau et pourrait expliquer la diversité des symptômes observés dans cette infection [13].

Ces différentes observations ont rapidement fait émerger l'idée, dès le mois de mars 2020, que la vitamine D pourrait présenter un intérêt contre le Covid-19, à la fois pour réduire l'incidence de l'infection [14], mais aussi pour réduire l'intensité des symptômes dans les formes graves [15, 16]. À la date de la soumission de notre article (25/11/2020), la recherche sur PubMed associée à la requête « vitamin D AND COVID-19 » retrouvait 304 références.

Quel rôle pourrait jouer la vitamine D contre le SARS-CoV-2 ?

La vitamine D est une hormone sécostéroïde [6, 7]. En se liant aux éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) situés dans la région promotrice de différents gènes, dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée, la vitamine D peut théoriquement prévenir et/ou améliorer les formes graves de Covid-19 en régulant : 1) le système rénine-angiotensine (SRA), 2) l'immunité cellulaire innée et adaptative, 3) les barrières physiques, et 4) la fragilité et les comorbidités de l'hôte [16].

Premièrement, la vitamine D réduit la perméabilité pulmonaire dans les modèles animaux de SDRA en modulant l'activité du SRA et l'expression de l'ACE2 [17, 18]. Cette action est cruciale, car le SARS-CoV-2 semble utiliser l'ACE2 comme récepteur pour infecter les cellules hôtes [3] et régule à la baisse l'expression de l'ACE2 [19]. L'ACE2 est exprimée dans de nombreux organes, y compris l'endothélium et les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires, où elle a des effets protecteurs contre l'inflammation. Au cours du Covid-19, la régulation négative de l'ACE2 entraîne une réaction inflammatoire en chaîne, l'orage cytokinique, compliquée par le SDRA [1, 3]. Au contraire, une étude chez des rats présentant un SDRA induit chimiquement a montré que l'administration de vitamine D augmentait les taux d'ARNm et de protéines ACE2 [20], et que les rats supplémentés en vitamine D présentaient des symptômes de SDRA plus légers et des lésions pulmonaires plus modérées que les témoins.

Deuxièmement, de nombreuses études ont décrit les effets antiviraux de la vitamine D, qui agit soit par induction de peptides antimicrobiens ayant une activité antivirale directe contre les virus enveloppés et non enveloppés, soit par des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires [21]. Ces effets sont potentiellement importants pendant le Covid-19 pour limiter l'orage cytokinique. La vitamine D pourrait prévenir le SDRA [22] en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires par les lymphocytes T helper de type 1 (Th1) telles que l'interleukine-6, le *tumor necrosis factor* (TNF) α et l'interféron γ [21]. Elle augmente également l'expression de cytokines anti-inflammatoires par les macrophages [21].

Troisièmement, la vitamine D stabilise les barrières physiques [15]. Ces barrières sont constituées de cellules étroitement liées pour empêcher les agents extérieurs (tels que les virus) d'atteindre les tissus sensibles à l'infection. Bien que les virus altèrent l'intégrité de la jonction cellulaire, la vitamine D contribue au maintien des jonctions serrées fonctionnelles via la E-cadhérine [15].

Quatrièmement, plusieurs études suggèrent que l'hypovitaminose D constitue un facteur de risque de forme grave de Covid-19 [16, 23-25], car les facteurs de risque d'hypovitaminose D, mais aussi les maladies chroniques qui l'accompagnent sont très semblables aux facteurs de risque de forme grave de Covid-19 [1, 6, 7]. Ce point est potentiellement très intéressant car, contrairement aux autres facteurs de risque de forme grave de Covid-19 (âge avancé, obésité, comorbidités multiples) [1] sur lesquels il n'existe que peu (ou pas) de possibilités d'agir, l'hypovitaminose D est un facteur de risque très facilement modifiable par une simple supplémentation.

Des concentrations basses de vitamine D chez les personnes atteintes de Covid-19

De nombreuses études observationnelles ont été conduites en un temps record. Par exemple, les premiers auteurs qui ont mesuré la 25(OH)D circulante chez des patients testés pour l'infection à SARS-CoV-2 ont trouvé que les cas de Covid-19 avaient, en moyenne, des concentrations de 25(OH)D plus de deux fois plus basses que les contrôles non Covid-19 (respectivement, 11,1 ng/mL contre 24,6 ng/mL, $p = 0,004$) [26]. D'autres auteurs ont depuis rapporté que 82,2 % des patients hospitalisés pour Covid-19 présentaient une 25(OH)D circulante < 20 ng/mL [27]. De même, des corrélations inverses significatives ont été trouvées dans 20 pays européens entre les concentra-

tions circulantes moyennes de 25(OH)D dans la population générale et le nombre de cas de Covid-19, ainsi qu'avec le taux de mortalité par Covid-19 dans ces pays [28]. Concernant la séquence chronologique, il a été rapporté que l'hypovitaminose D précède et prédit la survenue incidente du Covid-19 (*hazard ratio* (HR) = 1,56 avec $p < 0,001$ en cas de 25(OH)D initiale < 10 ng/mL, et HR = 1,33 avec $p < 0,001$ en cas de 25(OH)D entre 10 et 20 ng/mL) [29]. En cas d'infection avérée, l'existence d'une hypovitaminose D semble directement associée au pronostic du Covid-19 puisque les cas de Covid-19 avec hypovitaminose D sont plus susceptibles de présenter une forme grave (risque relatif 1,59 avec $p = 0,02$ en cas de 25(OH)D < 30 ng/mL) [30], de nécessiter le recours à la ventilation non invasive [31], d'avoir une durée d'hospitalisation prolongée [27], et de décéder du Covid-19 [29, 30]. Pour plus de détails, la revue de Mercola *et al.* répertorie de manière exhaustive et critique les différentes études sur l'association entre concentration de 25(OH)D et pronostic du Covid-19 [24]. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent que les concentrations circulantes basses de 25(OH)D augmentent le risque de formes graves de Covid-19. Au contraire, l'augmentation de la 25(OH)D pourrait prévenir et/ou améliorer les formes graves de Covid-19.

La supplémentation en vitamine D pourrait avoir un effet préventif et/ou curatif contre le Covid-19

Supplémentation en vitamine D avant l'infection à SARS-CoV-2

Deux études quasi expérimentales rapportent des formes moins graves de Covid-19 et une meilleure survie en cas de supplémentation régulière en vitamine D, surtout si la dernière prise est récente.

La première étude, conduite chez 77 patients âgés hospitalisés pour Covid-19 dans un service de gériatrie aiguë française au cours de la première vague, rapporte que les patients régulièrement supplémentés en vitamine D avant leur infection avaient un risque 93 % plus bas de décéder à 14 jours du Covid-19 par rapport à ceux qui n'étaient pas supplémentés (HR = 0,07 avec $p = 0,017$) [32]. Les suppléments utilisés ici reposaient soit sur une dose de 50 000 UI *per os* de vitamine D3 par mois, soit sur une dose de 80 000 ou de 100 000 UI *per os* tous les 2-3 mois.

La seconde étude portait sur 66 résidents d'un Ehpad français atteints de Covid-19 au cours de la première vague [33]. Les résidents étaient tous supplémentés en vitamine

D3 au long cours à raison de 80 000 UI *per os* tous les 3 mois. L'analyse s'est intéressée à la temporalité de la supplémentation et a montré que les résidents qui avaient reçu leur supplément de vitamine D dans le mois qui précédait l'infection avaient un taux de survie à 14 jours 89 % plus élevé que ceux qui l'avaient reçu dans les deux ou trois mois précédents (HR = 0,11 avec $p = 0,003$).

Plus récemment, ces études ont été confortées par les résultats préliminaires de l'étude Koronastudien.no en Norvège montrant que les consommateurs réguliers d'huile de foie de morue présentaient un plus faible risque d'être infectés par le SARS-CoV-2 et, en cas d'infection, de développer une forme grave de Covid-19 [34].

Il existe ainsi une présomption scientifique que l'apport régulier de vitamine D ait un intérêt pour améliorer le pronostic du Covid-19 et en éviter les formes graves (en particulier quand la dernière prise est récente et la plus proche possible de l'infection, ce qui implique une concentration de 25(OH)D élevée au moment de la contamination), voire pour prévenir l'infection.

À ce stade, il n'existe toutefois pas encore de preuve scientifique indiscutable en l'absence d'essai clinique bien conduit. Les résultats d'essais cliniques randomisés contrôlés contre placebo, tels que la Cod Liver Oil Study qui inclura 70 000 personnes en Norvège (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04609423), sont attendus pour déterminer avec un haut niveau de preuve l'effet de l'apport régulier de vitamine D sur l'incidence du Covid-19.

Supplémentation en vitamine D en cas d'infection à SARS-CoV-2

Bien que l'apport régulier de vitamine D avant l'infection apparaisse bénéfique, il est toutefois important de noter que les résultats des précédentes études montrent aussi que la supplémentation par des doses standards de vitamine D après le diagnostic de Covid-19 n'était pas associée à une meilleure survie [32]. Toute la question est alors de savoir ce qui pourrait être proposé aux personnes infectées n'ayant pas reçu de suppléments de vitamine D jusque-là. Les résultats d'essais cliniques randomisés sont attendus pour répondre avec un haut niveau de preuve à cette question du bénéfice curatif. Ainsi, en Espagne, une étude randomisée pilote a comparé le pronostic de 76 adultes jeunes (âge moyen, 53 ans ; 40,8 % de femmes) hospitalisés pour Covid-19 et ayant reçu soit des suppléments de calcifédiol (c'est-à-dire de 25(OH)D) en plus des soins standards contre le Covid-19, soit uniquement les soins standards [35]. Les résultats de cette étude ont montré que le groupe de patients ayant reçu la forte dose de calcifédiol a eu significativement moins recours à la réanimation que

celui n'ayant reçu que les soins standards (1/50 soit 2 % contre 13/26 soit 50 % ; $p < 0,001$), suggérant une prévention des formes graves de Covid-19 par ce métabolite de la vitamine D. En France, l'essai randomisé contrôlé multicentrique COVIT-TRIAL, débuté en avril 2020, teste l'effet d'une forte dose de 400 000 UI de vitamine D3 *per os* sur la survie à 14 jours de personnes âgées atteintes de Covid-19 par rapport à une dose standard de 50 000 UI de vitamine D3 *per os* (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT04344041) [36]. Le recrutement est toujours en cours et les inclusions devraient s'achever au cours des prochaines semaines. Les résultats pourraient apporter un éclairage important sur la dose curative efficace de vitamine D chez les personnes déjà atteintes de Covid-19.

Faut-il supplémenter en vitamine D pour lutter contre le Covid-19 ?

Avant d'envisager la lutte contre le Covid-19, il paraît logique d'éviter l'insuffisance en vitamine D dont on connaît l'effet délétère sur, au moins, la santé osseuse et neuromusculaire [6, 7]. Les études les plus récentes ayant utilisé la meilleure méthodologie possible (méta-analyses utilisant les données individuelles de tous les patients inclus dans des études d'intervention + utilisation de la méthode de référence du dosage de la 25(OH)D) ont conclu que, pour que 97,5 % de la population générale aient une concentration circulante de 25(OH)D > 20 ng/mL, les apports quotidiens en vitamine D devaient être de 1 200 UI (30 µg) au moins [37], c'est-à-dire beaucoup plus élevés que les apports journaliers recommandés (AJR) ou que les apports nutritionnels conseillés (ANC) français. On voit bien que ceci n'est pas suivi en pratique puisque 40 à 50 % environ de la population générale française a une 25(OH)D circulante < 20 ng/mL [38]. En fait, les sociétés savantes françaises encouragent depuis 2011 à supplémenter en vitamine D les personnes âgées de plus de 65 ans les plus fragiles et en perte d'indépendance [39], *a fortiori* celles résidant en Ehpad [40]. Une supplémentation sans dosage préalable doit aussi être proposée aux femmes enceintes dès le début de la grossesse, et aux enfants et adolescents pendant toute la croissance [41].

Concernant plus spécifiquement la promotion de la supplémentation en vitamine D dans le but d'agir sur la prévention et/ou l'évolution du Covid-19, plusieurs sociétés savantes nationales et internationales ont publié des articles de « position » incitant à cette supplémentation [42-45]. Au Royaume-Uni, le gouvernement prend aussi cette piste au sérieux et envisage de fournir pendant l'hiver 2021 des

compléments de vitamine D à plus de deux millions de personnes fragiles pour mieux les protéger contre le Covid-19 [46].

Quelle attitude adopter en pratique vis-à-vis de la supplémentation en vitamine D avant toute infection par le SARS-CoV-2 ?

Le dosage de 25(OH)D n'est pas utile (et pas remboursé) dans la population générale, chez qui la concentration-cible se situe entre 20 et 60 ng/mL [47]. Il est au contraire nécessaire chez les individus pour qui la concentration-cible se situe entre 30 à 60 ng/mL : 1) les patients en situation de « fragilité osseuse » (définie par une densité minérale osseuse basse et/ou une fracture à « basse énergie » et/ou en cas de prise de traitement ou de maladie potentiellement responsables de fragilité osseuse) ; 2) les patients insuffisants rénaux chroniques à partir du stade 3b (débit de filtration glomérulaire < 45 mL/mn/1,73 m²) ; 3) les patients souffrant d'une malabsorption (maladie cœliaque, maladie de Crohn, rectocolique hémorragique, mucoviscidose... ; chirurgie bariatrique « malabsorptive » type bypass...) ; 4) les patients âgés chuteurs [48, 49]. Dans ces situations, le dosage de la 25(OH)D est justifié par la très grande variabilité interindividuelle de la réponse à la supplémentation en termes d'élévation de la concentration de 25(OH)D, ce qui empêche de définir une posologie de vitamine D qui permettrait à l'ensemble de la population d'atteindre une concentration de 25(OH)D entre 30 et 60 ng/mL sans dosage préalable.

Concernant la supplémentation, il faut rappeler que la moitié de la population générale a une 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL [38]. Autrement dit, supplémenter tout le monde reviendrait à administrer une supplémentation à environ 50 % de personnes qui n'en ont probablement pas besoin ; au contraire, ne supplémenter personne reviendrait à négliger environ 50 % de la population qui pourrait potentiellement bénéficier de cette supplémentation. La solution est donc d'adopter une stratégie de supplémentation en fonction du risque (*tableau 1*).

On notera par ailleurs que, par rapport à la supplémentation par bolus espacés, la supplémentation journalière par des doses modérées est théoriquement à favoriser, car plus physiologique. Même si on n'en connaît pas clairement le mécanisme, la peau limite la synthèse de vitamine D3 à environ 10 000 UI par jour (variable toutefois d'un individu à un autre) lorsqu'elle est exposée au soleil. Plusieurs études ont montré qu'après la prise d'une forte dose de vitamine

D, une voie d'inactivation de la vitamine D, dont la première étape est une hydroxylation sur le carbone 24, est stimulée [50]. En outre, la prévention des infections respiratoires par la supplémentation en vitamine D n'est pour le moment retrouvée qu'avec des doses journalières modérées [10]. En France il n'existe pas, à notre connaissance, de forme pharmaceutique de vitamine D permettant une administration journalière simple (dosée par exemple à 1 000-1 200 UI) en dehors de gouttes très peu dosées utilisées chez les nouveau-nés. Une évaluation de la qualité des compléments alimentaires contenant de la vitamine D disponibles en France nous paraît nécessaire avant d'en recommander certains. La pratique clinique est donc toujours basée sur la prescription de bolus espacés (ampoules de 50 000 UI, 80 000 UI, 100 000 UI ou 200 000 UI).

Pour ces différentes raisons, nous recommandons de distinguer, avant toute infection par le SARS-CoV-2 :

- les adultes en bonne santé, pour qui les apports naturels (notamment l'exposition solaire) sont suffisants entre mai et octobre, mais pour qui une supplémentation régulière à hauteur (idéalement) de 1 000-1 200 UI/jour ou, à défaut, de 50 000 UI/mois est raisonnable entre novembre et avril en raison de l'absence d'UVB sur cette période aux latitudes françaises. Plusieurs études ont montré que, en l'absence de formes adaptées à une prise journalière, un espacement inférieur ou égal à un mois permet de stabiliser la concentration de 25(OH)D à condition d'utiliser de la vitamine D3 (et non la vitamine D2 dont la demi-vie est beaucoup plus courte) [47]. La fréquence mensuelle apparaît également adaptée au contexte du Covid-19, en assurant une prise de vitamine D régulière et, de ce fait, temporellement pas trop éloignée de l'éventuelle infection [33] ;
- les adultes de moins de 65 ans à haut risque d'hypovitaminose D (malades, ou fragiles, ou dépendants, ou obèses) ou à risque d'ostéoporose ou ayant une prise de sang objectivant une concentration de 25(OH)D < 30 ng/mL, pour qui la supplémentation doit reposer sur une recharge rapide en vitamine D3 sur 2 à 4 semaines [47], immédiatement suivie d'une supplémentation d'entretien ayant comme objectif de maintenir la concentration de 25(OH)D au-dessus de 30 ng/mL en utilisant les posologies les plus faibles parmi les formes pharmaceutiques disponibles (aujourd'hui 50 000 UI) et le plus possible un espacement court d'un mois maximum entre deux prises ;
- les adultes âgés de plus de 65 ans à haut risque d'hypovitaminose D (très âgés ≥ 80 ans, ou malades, ou fragiles, ou dépendants, ou obèses, ou vivant en Ehpad) ou ayant une prise de sang objectivant une concentration de 25(OH)D < 30 ng/mL, pour qui la supplémentation repose sur une recharge des stocks de vitamine D sur 2 mois [51], suivie d'une supplémentation d'entretien à vie ayant

Tableau 1. Schéma de supplémentation en vitamine D chez l'adulte.**Table 1.** Vitamin D supplementation in adults.

Chez l'adulte en bonne santé, quel que soit l'âge	<ul style="list-style-type: none"> • Objectif de concentration de 25(OH)D à atteindre : 20 ng/mL (50 nmol/L) • Apports naturels suffisants entre mai et octobre : activités en plein air, exposition au soleil entre 15 et 30 minutes par jour des bras et des jambes sans protection solaire, alimentation variée • Pas de dosage systématique de la 25(OH)D circulante • Supplémentation pour tous en France entre novembre et avril : idéalement 1 200 UI/jour ; à défaut, 50 000 UI/mois de vitamine D3 <i>per os</i>
Chez l'adulte de moins de 65 ans avec dosage de 25(OH)D < 30 ng/mL ou à haut risque d'hypovitaminose D (malade ou fragile ou dépendant ou obèse) ou à risque d'ostéoporose	<ul style="list-style-type: none"> • Objectif de concentration de 25(OH)D à atteindre : 30 ng/mL (75 nmol/L) • Apports naturels insuffisants, mais à encourager • Supplémentation de recharge : <ul style="list-style-type: none"> – si 25(OH)D < 20 ng/mL : 8 prises de 50 000 UI de vitamine D3 <i>per os</i> espacées de 7 jours – si 25(OH)D entre 20 et 30 ng/mL : 4 prises de 50 000 UI de vitamine D3 <i>per os</i> espacées de 7 jours • Dans tous les cas, suivie d'une supplémentation d'entretien
Chez l'adulte âgé de plus de 65 ans avec dosage de 25(OH)D < 30 ng/mL ou à haut risque d'hypovitaminose D (très âgé ≥ 80 ans ou malade ou fragile ou dépendant ou obèse ou vivant en Ehpad)	<ul style="list-style-type: none"> • Objectif de concentration de 25(OH)D à atteindre : 30 ng/mL (75 nmol/L) • Apports naturels insuffisants, mais à encourager • Supplémentation de recharge : <ul style="list-style-type: none"> – 80 000 UI ou 100 000 UI de vitamine D3 <i>per os</i> tous les mois pendant 3 mois • Dans tous les cas, suivie d'une supplémentation d'entretien
Supplémentation d'entretien	<ul style="list-style-type: none"> • Objectif de concentration de 25(OH)D à maintenir : 30 ng/mL (75 nmol/L) • Apports naturels insuffisants, mais à encourager • Supplémentation d'entretien : <ul style="list-style-type: none"> – si IMC < 30 kg/m² : 50 000 UI de vitamine D3 <i>per os</i> tous les mois – si IMC > 30 kg/m² : 80 000 UI de vitamine D3 <i>per os</i> tous les mois • Après 6 à 9 mois sous traitement d'entretien, redoser la 25(OH)D : <ul style="list-style-type: none"> – si 25(OH)D < 30 ng/mL : soit réduire l'intervalle entre les prises (par exemple, 50 000 UI toutes les 2 semaines), soit augmenter la posologie (par exemple, 80 000 ou 100 000 UI par mois) – si 25(OH)D > 60 ng/mL (rare) : espacer davantage les prises (par exemple, 50 000 UI tous les 2 mois) en attendant une éventuelle disponibilité de formes moins dosées

comme objectif de maintenir durablement la concentration de 25(OH)D au-dessus de 30 ng/mL.

Quelle attitude adopter en pratique vis-à-vis de la supplémentation en vitamine D en cas de diagnostic de Covid-19 ?

En cas de Covid-19 avéré, l'Académie de médecine recommande en France depuis le 22 mai 2020 [52] :

- de doser rapidement le taux de 25(OH)D circulante chez les personnes âgées de plus de 60 ans dès la confirmation du diagnostic de Covid-19, et d'administrer, en cas de carence, une dose de charge de 50 000 à 100 000 UI ;
- d'apporter une supplémentation en vitamine D de 800 à 1 000 UI/jour chez les personnes âgées de moins de 60 ans dès la confirmation du diagnostic de Covid-19.

Si nous sommes d'accord en théorie avec la recommandation de l'Académie de médecine de supplémenter en vitamine D les patients Covid-19 en fonction du dosage de la 25(OH)D circulante [49], nous sommes aussi conscients que ce résultat de dosage pourrait dans de nombreux cas n'être disponible qu'après un délai selon nous inacceptable, à l'hôpital comme en ville. Par exemple, et alors que l'administration d'un bolus de vitamine D apparaît urgente dans ce contexte infectieux, la réalisation d'une prise de sang en ambulatoire intègre plusieurs étapes (prise de rendez-vous en laboratoire d'analyses médicales, déplacement au laboratoire, attente du résultat d'analyse pouvant prendre plusieurs jours, communication du résultat au médecin traitant, rédaction de l'ordonnance à faxer à la pharmacie, et déplacement du patient pour chercher le supplément) qui risquent de décourager les patients, et ce d'autant qu'ils devraient rester isolés en raison de leur Covid-19. Des difficultés similaires peuvent être rencontrées dans les Ehpad ne disposant pas de pharmacie à usage intérieur. À l'hôpital, la gravité du Covid-19 (suffisamment importante pour avoir motivé l'hospitalisation)

Tableau 2. Supplémentation en vitamine D chez l'adulte atteint de Covid-19, quel que soit l'âge et lorsque la concentration de 25-hydroxyvitamine D n'est pas connue*.**Table 2.** *Vitamin D supplementation in adults with a diagnosis of COVID-19, regardless of age and when 25-hydroxyvitamin D concentration is not known*.*

	Dernière administration < 1 mois	Dernière administration > 1 mois	Facteurs de risque de gravité du Covid-19[†]
Adultes régulièrement supplémentés en vitamine D	Dose de charge de 100 000 UI de vitamine D3 <i>per os</i> , à renouveler après 1 semaine	Dose de charge de 200 000 UI de vitamine D3 <i>per os</i> , à renouveler après 1 semaine	Dose de charge de 200 000 UI de vitamine D3 <i>per os</i> , à renouveler après 1 semaine
Adultes habituellement non supplémentés en vitamine D	Dose de charge de 200 000 UI de vitamine D3 <i>per os</i> , à renouveler après 1 semaine		

* Idéalement, il serait logique de doser la 25(OH)D circulante et de supplémenter en fonction du résultat, comme proposé par l'Académie de médecine. En pratique, le délai pour obtenir le résultat du dosage dans une majorité de situations nous incite à proposer la supplémentation sans attendre le résultat du dosage de la 25(OH)D. † Antécédents cardiovasculaires, obésité, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale sévère, insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, cirrhose \geq stade B, diabète insulino-dépendant, immunodépression, cancer ou hémopathie.

invalide également le plus souvent la possibilité de patienter jusqu'au résultat du dosage de 25(OH)D.

En nous basant sur l'innocuité de la vitamine D (voir plus bas) et sur les résultats publiés depuis mai 2020 confortant l'existence d'une relation de cause à effet entre la vitamine D et le pronostic de Covid-19 selon les critères de Bradford Hill [16, 24], ce constat de la « vraie vie » nous fait proposer, quel que soit l'âge et sans attendre le résultat d'un éventuel dosage de la 25(OH)D :

- chez les adultes régulièrement supplémentés en vitamine D et dont la dernière administration date de moins de 1 mois : une dose de charge de 100 000 UI de vitamine D3 *per os* dès la confirmation du diagnostic de Covid-19, à renouveler après une semaine ;
- chez les adultes non habituellement supplémentés en vitamine D ou dont la dernière administration date de plus de 1 mois : une dose de charge de 200 000 UI de vitamine D3 *per os* dès la confirmation du diagnostic de Covid-19, à renouveler après une semaine ;
- chez les adultes obèses et/ou présentant d'autres facteurs de risque de gravité du Covid-19 (antécédents cardiovasculaires, insuffisance respiratoire chronique, insuffisance rénale sévère, insuffisance cardiaque NYHA III ou IV, cirrhose \geq stade B, diabète insulino-dépendant, immunodépression, cancer ou hémopathie) : une dose de charge de 200 000 UI de vitamine D3 *per os* dès la confirmation du diagnostic de Covid-19, à renouveler après une semaine (tableau 2).

Si la mesure de la 25(OH)D est connue, nous proposons, quels que soient l'âge du patient et les facteurs de risque de gravité du Covid-19 :

- en cas de concentration de 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL : une dose de charge de 200 000 UI de vitamine

Tableau 3. Supplémentation en vitamine D chez l'adulte atteint de Covid-19 lorsque la concentration de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) est connue, quels que soient l'âge et les facteurs de gravité du Covid-19.**Table 3.** *Vitamin D supplementation in adults with a diagnosis of COVID-19 when the 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) concentration is known, regardless of age and COVID-19 severity factors.*

	Supplémentation en vitamine D3 <i>per os</i> dès la confirmation du diagnostic de Covid-19
Si 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL	1 dose de charge de 200 000 UI, à renouveler après une semaine
Si 25(OH)D comprise entre 20 et 30 ng/mL	1 dose de charge de 100 000 UI, à renouveler après une semaine
Si 25(OH)D comprise entre 30 et 40 ng/mL	1 dose de charge de 50 000 UI, à renouveler après une semaine
Si 25(OH)D supérieure à 40 ng/mL	Pas de dose de charge

D3 *per os* dès la confirmation du diagnostic de Covid-19, à renouveler après une semaine ;

- en cas de concentration de 25(OH)D comprise entre 20 et 30 ng/mL : une dose de charge de 100 000 UI de vitamine D3 *per os* dès la confirmation du diagnostic de Covid-19, à renouveler après une semaine ;
- en cas de concentration de 25(OH)D comprise entre 30 et 40 ng/mL : une dose de charge de 50 000 UI de vitamine D3 *per os* dès la confirmation du diagnostic de Covid-19, à renouveler après une semaine ;
- en cas de concentration de 25(OH)D supérieure à 40 ng/mL : pas de dose de charge (tableau 3).

Cette supplémentation permet d'obtenir rapidement un statut vitaminique D satisfaisant pendant la période critique d'environ un mois au cours de laquelle les patients atteints de Covid-19 peuvent déclarer des formes graves [1]. L'intérêt de posologies plus élevées est actuellement à l'étude [36]. La posologie de la deuxième prise (en deuxième semaine de Covid-19) peut être ajustée en fonction d'un éventuel dosage de la 25(OH)D à 7 jours de la première prise.

Une fois la phase aiguë du Covid-19 passée, le schéma de supplémentation pourra suivre les recommandations du *tableau 1* dès le mois suivant.

Quels sont les risques de la supplémentation en vitamine D ?

Une supplémentation en vitamine D respectant les schémas de prescription proposés ici ne présente en théorie aucun risque particulier, en dehors de situations cliniques rares (sarcoïdose et autres granulomatoses) ou très rares (mutation inactivatrice de certains gènes comme CYP24A1 [Cytochrome P450 Family 24 Subfamily A Member 1]). Les intoxications sont excessivement rares (moins de 1 pour 20 000 selon la Mayo Clinic) et correspondent à l'apparition d'une hypercalcémie avec de possibles manifestations cliniques (lithiase calcique et/ou néphrocalcinose). Les intoxications ne surviennent jamais pour des concentrations de 25(OH)D < 150 ng/mL (375 nmol/L), ni pour des posologies de supplémentation inférieures à 4 000 UI/jour (100 µg/jour), voire même 10 000 UI/jour (250 µg/jour) [53], et sont liées à des prises considérables en automédication ou à des erreurs de prescription (par exemple 100 000 UI/jour au lieu de 100 000 UI/mois). Une crainte fréquente liée à la prescription de vitamine D, en particulier sans dosage préalable et donc sans confirmation de l'existence d'une hypovitaminose D, concerne le risque de lithiase rénale. De grands essais cliniques récents contrôlés contre placebo sont toutefois rassurants sur ce point, et ont clairement montré qu'il n'y avait pas d'augmentation des lithiases rénales chez les patients non déficitaires en vitamine D (avec une 25(OH)D moyenne de l'ordre de 30 ng/mL à l'inclusion dans les études) qui recevaient pendant plusieurs années 2000 UI/jour [54] ou 4 000 UI/jour de vitamine D3 [55].

Conclusion

L'hypovitaminose D, retrouvée chez 40 à 50 % de la population française [38], constitue un facteur de risque

Points clés

- La vitamine D peut théoriquement prévenir et/ou améliorer les formes graves de Covid-19 en régulant le système rénine-angiotensine, l'immunité cellulaire innée et adaptative, les barrières physiques, et la fragilité et les comorbidités de l'hôte.
- Les adultes présentant une hypovitaminose D ont un sur-risque de Covid-19.
- En cas de Covid-19, l'existence d'une hypovitaminose D est associée à un sur-risque de forme grave et de mortalité.
- En l'absence de risque majeur lié à la supplémentation en vitamine D, nous recommandons de supplémenter tout au long de l'année les personnes à risque d'hypovitaminose D, et la population générale pendant la période hivernale.
- En cas de Covid-19, tout en attendant les résultats des études contrôlées en cours, nous proposons d'administrer, dès le diagnostic de Covid-19, une dose de charge de 100 000 à 200 000 UI de vitamine D3 *per os* en une fois, à renouveler après une semaine.

indépendant de Covid-19 qui a l'avantage d'être très facilement modifiable par une supplémentation médicamenteuse. La supplémentation en vitamine D est une mesure simple, efficace, peu coûteuse et remboursée par l'assurance maladie. En l'absence de risque majeur lié à la supplémentation, et même si l'impact sur la prévention et/ou l'amélioration des formes graves de Covid-19 fait encore l'objet d'études en cours, tout pousse aujourd'hui à supplémenter en vitamine D tout au long de l'année les personnes à risque d'hypovitaminose D, et la population générale pendant la période hivernale. Cette attitude correspond en fait à respecter la recommandation (hors Covid-19) de maintenir un statut vitaminique D satisfaisant chez tout le monde, et ne nécessite donc pas d'attendre les résultats d'essais contrôlés randomisés dédiés au Covid-19 pour être appliquée. En cas de maladie Covid-19 avérée chez un patient adulte, tout en attendant les résultats des essais dédiés en cours, nous proposons d'administrer, dès le diagnostic de Covid-19 et quel que soit l'âge, une dose de charge de 100 000 à 200 000 UI de vitamine D3 *per os* en une fois, à renouveler après une semaine.

Liens d'intérêts : C. Annweiler est consultant occasionnel pour le laboratoire Mylan et investigateur principal de l'essai COVIT-TRIAL. Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, Ahmed Khalil A, Alhumaydhi FA, Tufail T, *et al.* COVID-19 pandemic: epidemiology, etiology, conventional and non-conventional therapies. *Int J Environ Res Public Health* 2020 ; 17 : 8155.
2. Annweiler C, Sacco G, Salles N, Aquino JP, Gautier J, Berrut G, *et al.* National French survey of COVID-19 symptoms in people aged 70 and over. *Clin Infect Dis* 2020 Jun 18:ciaa792. [Epub ahead of print] doi: 10.1093/cid/ciaa792.
3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, *et al.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 ; 181 : 271-80.
4. Bonanad C, García-Blas S, Tarazona-Santabalbina F, Sanchis J, Bertomeu-González V, Fácila L, *et al.* The effect of age on mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis with 611,583 subjects. *J Am Med Dir Assoc* 2020 ; 21 : 915-8.
5. Glinsky GV. Tripartite combination of candidate pandemic mitigation agents: vitamin D, quercetin, and estradiol manifest properties of medicinal agents for targeted mitigation of the COVID-19 pandemic defined by genomics-guided tracing of SARS-CoV-2 targets in human cells. *Biomedicines* 2020 ; 8 : 129.
6. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013 ; 88 : 720-55.
7. Annweiler C, Souberbielle JC, Schott AM, de Decker L, Berrut G, Beauchet O. Vitamin D in the elderly: 5 points to remember. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2011 ; 9 : 259-67.
8. Merow C, Urban MC. Seasonality and uncertainty in global COVID-19 growth rates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020 ; 117 : 27456-64.
9. Gaunt ER, Hardie A, Claas EC, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol* 2010 ; 48 : 2940-7.
10. 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* 2017 ; 356 : i6583.
11. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute respiratory tract infection and 25-hydroxyvitamin D concentration: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2019 ; 16 : 3020.
12. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients* 2020 ; 12 : 575.
13. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, *et al.* Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020 ; 395 : 1417-8.
14. Zemb P, Bergman P, Camargo Jr. CA, Cavalier E, Cormier C, Courbebaisse M, *et al.* Vitamin D deficiency and the COVID-19 pandemic. *J Glob Antimicrob Resist* 2020 ; 22 : 133-4.
15. 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 : 988.
16. Annweiler C, Cao Z, Sabatier JM. Point of view: Should COVID-19 patients be supplemented with vitamin D? *Maturitas* 2020 ; 140 : 24-6.
17. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, *et al.* 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 29821-30.
18. Kong J, Zhu X, Shi Y, Liu T, Chen Y, Bhan I, *et al.* VDR attenuates acute lung injury by blocking Ang-2-Tie-2 pathway and renin-angiotensin system. *Mol Endocrinol* 2013 ; 27 : 2116-25.
19. Dijkman R, Jebbink MF, Deijs M, Milewska A, Pirc K, Buelow E, *et al.* Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63. *J Gen Virol* 2012 ; 93 : 1924-9.
20. Yang J, Zhang H, Xu J. Effect of vitamin D on ACE2 and vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury. *Chinese J Emerg Med* 2016 ; 25 : 1284-9.
21. Bishop E, Ismailova A, Dimeloe SK, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, and anti-inflammatory. *JBMR Plus* 2020 Aug 22:10.1002/jbm4.10405. [Epub ahead of print] doi: 10.1002/jbm4.10405.
22. 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 : 617-24.
23. Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: vitamin D deficiency and COVID-19 severity – plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med* 2020 Jul 2:10.1111/joim.13149. [Epub ahead of print] doi: 10.1111/joim.13149.
24. Mercola J, Grant WB, Wagner C. Evidence regarding vitamin D and risk of COVID-19 and its severity. *Nutrients* 2020 ; 12 : E3361.
25. Benskin L. A basic review of the preliminary evidence that COVID-19 risk and severity is increased in vitamin D deficiency. *Front Public Health* 2020 ; 8 : 513.
26. D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, *et al.* 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020 ; 12 : 1359.
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. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Oct 27:dga733. [Epub ahead of print] doi: 10.1210/clinem/dga733.
28. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020 ; 32 : 1195-8.
29. 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 : 561-5.
30. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gryspeerdt S, Martens GA. Serum 25(OH)D Level on Hospital Admission Associated With COVID-19 Stage and Mortality. *Am J Clin Pathol* 2020 Nov 25:aqaa252. [Epub ahead of print] doi: 10.1093/ajcp/aqaa252.
31. 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. *Postgrad Med J* 2020 Aug 27:postgradmedj-2020-138712. [Epub ahead of print] doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138712.
32. Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, Annweiler C. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: The GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients* 2020 ; 12 : E3377.
33. Annweiler C, Hanotte B, Grandin de l'Épervier C, Sabatier JM, Lafaie L, Célarier T. Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020 ; 204 : 105771.
34. Oslo University Hospital. Research project: Can cod liver oil prevent Covid-19? Disponible sur : <https://oslo-universitetssykehus.no/om-oss/>

nyheter/kan-tran-forebygge-korona#facts-about-the-cod-liver-oil-study (Accès le 5 novembre 2020).

35. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, *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.

36. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Simon R, Dubée V, Gonsard J, *et al.* COvid-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2020 [Epub ahead of print] doi: 10.1186/s13063-020-04928-5.

37. Cashman K. Vitamin D requirements for the future-Lessons learned and charting a path forwards. *Nutrients* 2018 ; 10 : 533.

38. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oleko A, Deschamps V, Malon A, *et al.* Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007). *Bull Epidemiol Hebd* 2012 ; 16-7 : 189-94.

39. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortret B, Fardellone P, Gauvain JB, Thomas T, *et al.* Vitamin D in adults: GRIO guidelines. *Presse Med* 2011 ; 40 : 673-82.

40. Rolland Y, de Souto Barreto P, Abellan Van Kan G, Annweiler C, Beauchet O, Bischoff-Ferrari H, *et al.* Vitamin D supplementation in older adults: searching for specific guidelines in nursing-homes. *J Nutr Health Aging* 2013 ; 17 : 402-12.

41. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 ; 96 : 1911-30.

42. Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, *et al.* Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol* 2020 ; 183 : R133-47.

43. McCartney DM, O'Shea PM, Faul JL, Healy MJ, Byrne G, Griffin TP, *et al.* Vitamin D and SARS-CoV-2 infection-evolution of evidence supporting clinical practice and policy development: a position statement from the Covit-D consortium. *Ir J Med Sci* 2020 Nov 21:1–13. [Epub ahead of print] doi: 10.1007/s11845-020-02427-9.

44. Lanham-New SA, Webb AR, Cashman KD, Buttriss JL, Fallowfield JL, Masud T, *et al.* Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Health* 2020 ; 3 : 106-10.

45. Chhetri JK, Chan P, Arai H, Chul Park S, Sriyani Gunaratne P, Setiati S, *et al.* Prevention of COVID-19 in older adults: a brief guidance from the International Association for Gerontology and Geriatrics (IAGG) Asia/Oceania Region. *J Nutr Health Aging* 2020 ; 24(5) : 471-2.

46. Department of Health and Social Care. Press release: At-risk groups to receive free winter supply of vitamin D. Disponible sur: <https://www.gov.uk/government/news/at-risk-groups-to-receive-free-winter-supply-of-vitamin-d> (Accès le 4 décembre 2020).

47. Souberbielle JC, Cormier C, Cavalier E, Breuil V, Debiais F, Fardellone P, *et al.* Vitamin D Supplementation in France in patients with or at risk for osteoporosis: recent data and new practices. *Joint Bone Spine* 2020 ; 87 : 25-9.

48. HAS. *Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Rapport d'évaluation technologique*. Saint-Denis : HAS, 2013. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1356838/fr/utilite-clinique-du-dosage-de-la-vitamine-d-rapport-d-evaluation (Accès le 25 novembre 2020).

49. Souberbielle JC, Benhamou CL, Cortet B, Rousière M, Roux C, Abitbol V, *et al.* French law: what about a reasoned reimbursement of serum vitamin D assays? *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2016 ; 14 : 377-82.

50. Ketha H, Thacher TD, Oberhelman SS, Fischer PR, Singh RJ, Kumar R. Comparison of the effect of daily versus bolus dose maternal vitamin D(3) supplementation on the 24,25-dihydroxyvitamin D(3) to 25-hydroxyvitamin D(3) ratio. *Bone* 2018 ; 110 : 321-5.

51. Annweiler C, Legrand E, Souberbielle JC. Vitamin D in adults: update on testing and supplementation. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018 ; 16 : 7-22.

52. French National Academy of Medicine. *Vitamin D and COVID-19*. 2020. <http://www.academie-medecine.fr/vitamin-d-and-COVID-19/?lang=en> (Accès le 25 novembre 2020).

53. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2007 ; 85 : 6-18.

54. Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, *et al.* Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019 ; 380 : 33-44.

55. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, *et al.* Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 520-30.