

Vitamine D et immunité

La vitamine D, initialement identifiée comme le traitement du rachitisme carenciel, a longtemps été considérée comme n'ayant un rôle que dans le métabolisme phosphocalcique et osseux. Il existe pourtant un lien entre exposition au soleil et infections qui remonte à la Grèce antique, où l'héliothérapie était largement pratiquée pour lutter contre la tuberculose, appelée alors la phtisie, ou, plus récemment, au développement des sanatoriums en Europe au milieu du XIX^e siècle. Récemment, un certain nombre d'études épidémiologiques ont suggéré un rôle protecteur de la vitamine D dans la prévention et la sévérité de différentes pathologies auto-immunes ou à composante auto-immune. Un rôle du métabolite actif de la vitamine D, le calcitriol, dans le fonctionnement de l'immunité innée mais aussi de l'immunité adaptative a été démontré dans un très grand nombre d'études expérimentales récentes. On notera que, parmi les études sur la vitamine D publiées dans des revues à comité de lecture ces cinq dernières années, le nombre de celles s'intéressant au système immunitaire a excédé de très loin celles s'intéressant au métabolisme osseux.

Principaux effets de la vitamine D sur le système immunitaire identifiés dans des études *in vitro*

Toutes les cellules du système immunitaire expriment, lorsqu'elles sont activées, le récepteur de la vitamine D (VDR) et la 1-alpha-hydroxylase, c'est-à-dire l'enzyme qui active la 25-OH-D en son métabolite actif, le calcitriol. Différents effets de la vitamine D ont été démontrés expérimentalement à la fois sur l'immunité innée et sur l'immunité adaptative (tableau 1). Pour les lecteurs particulièrement intéressés par ce sujet et qui souhaiteraient approfondir le résumé ci-dessous, nous suggérons la lecture d'une revue très complète publiée en 2021.¹

À condition que sa concentration dans le liquide extracellulaire de ces cellules soit suffisante, la 25-OH-D peut pénétrer dans les cellules de l'immunité innée, les macrophages et les cellules dendritiques, où elle est transformée en calcitriol. Ce calcitriol synthétisé localement active des gènes codant pour des protéines appelées « peptides antimicrobiens », comme la cathélicidine et la bêta-défensine, capables de détruire certains agents infectieux. Le calcitriol est aussi capable de stimuler l'autophagie. Ces mécanismes sont en faveur d'un rôle potentiel de la vitamine D dans la lutte contre les infections. Cette synthèse locale de calcitriol dans les cellules de l'immunité innée influence également la sécrétion de certaines cytokines en stimulant l'interleukine 1-bêta et en atténuant l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 et le TNF-alpha.

La vitamine D joue par ailleurs un rôle pivot dans la régulation de l'immunité adaptative. L'action du calcitriol sur les cellules T-CD4+ inhibe leur différenciation vers les lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th17, produisant des cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines 2 et 17, le TNF-alpha ou l'interféron gamma, et stimule la différenciation en lymphocyte Th2 et T régulateurs qui, eux, produisent des cytokines anti-inflammatoires, comme les interleukines 4 et 10 ou le TGF-bêta. Ces différents mécanismes sont en faveur d'un potentiel effet anti-inflammatoire de la vitamine D qui, au-delà des complications des maladies infectieuses, pourrait potentiellement être bénéfique dans les maladies auto-immunes. Des études relativement anciennes ont par ailleurs montré que le calcitriol inhibe la production de certains auto-anticorps par les lymphocytes B, ce qui pourrait avoir une influence sur la prévention des maladies auto-immunes. Le modèle murin de délétion du gène codant pour le VDR présente d'ailleurs une sensibilité accrue à l'auto-immunité.²

Vitamine D et infections

De nombreuses publications ont rapporté une association entre déficit en vitamine D et 1°) incidence accrue de différentes infections bactériennes ou virales comme les hépatites B ou C, les infections par le VIH, le virus de la dengue,

Cédric Annweiler¹,
Jean-Claude
Soubrier²

1. Université d'Angers, UPRES EA 4638, University of Angers, France. Department of Geriatric Medicine and Memory Clinic, Research Center on Autonomy and Longevity, University Hospital, Angers, France. Gérontopôle Autonomie Longévité des Pays de la Loire, France

2. Service des explorations fonctionnelles, hôpital Necker-Enfants malades, 75015 Paris, Assistance publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), France

CeAnnweiler@chu-angers.fr
jcsoubrier91@gmail.com

RÉSUMÉ DES PRINCIPAUX EFFETS DE LA VITAMINE D SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE IDENTIFIÉS DANS DES ÉTUDES *IN VITRO*

Immunité innée

- Stimule la synthèse de « peptides antimicrobiens », cathélicidine et bêta-défensine, par les macrophages et cellules dendritiques
- Inhibe la synthèse de cytokines pro-inflammatoires comme l'interleukine 6 par les macrophages et les cellules dendritiques

Immunité adaptative

- Favorise la différenciation des cellules T-CD4+ en lymphocytes Th2 et T régulateurs qui produisent des cytokines anti-inflammatoires comme les interleukines 4 et 10 ou le TGF-bêta aux dépens des lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th17, produisant des cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines 2 et 17, le TNF-alpha ou l'interféron gamma.
- Inhibe la production de certains auto-anticorps par les lymphocytes B

Tableau 1.

Cet article fait partie d'un supplément ayant bénéficié du soutien strictement institutionnel de Viatris, sans intervention de leur part dans l'élaboration du sommaire, le choix des auteurs ni la rédaction des articles.

C. Annweiler déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Mylan, Bayer, Pfizer et Lilly.

J-C. Souberbielle déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour les laboratoires Viatrix, Mylan, Effik, DiaSorin, Lescuyer.

le rotavirus ou le virus de l'herpès, ou 2°) moins bonne efficacité des traitements utilisés dans certaines infections virales.³ Il faut reconnaître qu'en dehors de quelques essais cliniques où la vitamine D a fait mieux qu'un placebo pour « booster » l'efficacité des traitements traditionnels de l'hépatite B, ces études sont principalement observationnelles, et donc la causalité ne peut pas en être déduite. À ce jour, les éléments les plus solides à notre disposition concernent les infections respiratoires pour lesquelles il existe un nombre important d'essais randomisés vitamine D *versus* placebo.

Vitamine D et infections respiratoires

Rappelons que les infections respiratoires sont une source importante de morbidité et de mortalité à travers le monde, notamment aux deux extrêmes de la vie, l'enfance et le grand âge. Là encore, de nombreuses études observationnelles ont montré un lien entre l'hypovitaminose D et l'incidence des infections respiratoires, leur sévérité, ou encore la mortalité qui leur était associée. On sait depuis très longtemps que l'hiver est la saison grippale par excellence et que c'est précisément à cette période que notre capacité à synthétiser la vitamine D est minimale. Peut-on toutefois considérer qu'une supplémentation en vitamine D confère une protection contre les infections respiratoires ?

En termes de prévention, la réponse est claire : c'est oui. L'analyse en intention de traiter d'une méta-analyse parue en 2017⁴ regroupant 25 essais randomisés contrôlés cumulant environ 11 000 patients dont toutes les données individuelles ont pu être analysées (analyse en « IPD ») a montré que la supplémentation en vitamine D avait réduit le risque d'infection respiratoire de 12 % par rapport au placebo. Il s'agissait d'un effet modeste mais significatif, avec un nombre nécessaire de patients à traiter pour épargner un événement (NNT) de 33. La nature en « IPD » de cette méta-analyse permettait des conclusions fiables à partir des analyses en sous-groupes. L'effet protecteur était par exemple plus important lorsque la supplémentation était régulière et quotidienne (-19 % par rapport au placebo ; NNT = 20) mais était nul avec les suppléments intermittents. Dans les populations en hypovitaminose D sévère (25-OH-D sérique < 12 ng/mL) qui avaient reçu une supplémentation quotidienne, la protection était en revanche spectaculaire (-70 % par rapport au placebo ; NNT = 4).

On notera que dans une autre méta-analyse publiée en 2016,⁵ l'effet curatif de la supplémentation en vitamine D sur la durée (6 études, 821 patients) ou la sévérité des symptômes (5 études, 288 patients) d'infections respiratoires était nul. Il s'agissait toutefois d'une méta-analyse classique qui, contrairement à celle décrite ci-dessus, ne permettait pas une analyse en sous-groupes pertinente.

Vitamine D et Covid-19

Parmi les infections respiratoires, celle qui occupe les esprits de la planète entière depuis trois ans est l'infection par le Sars-CoV-2, responsable du Covid-19. À la suite de la démonstration que la supplémentation en vitamine D

réduit l'incidence des infections respiratoires, de nombreuses publications ont testé la relation entre statut vitaminique D et risque d'infection par le Sars-CoV-2. Ces études ont été compilées dans plusieurs méta-analyses, la conclusion de l'une des plus récentes (76 études incluses, pour un total de près de 2 millions de patients) étant que le déficit ou l'insuffisance en vitamine D augmente de 46 % le risque d'infection par le Sars-CoV-2 ($p < 0,0001$).⁶ Mais, encore une fois, ces études sont observationnelles et il n'existe à notre connaissance à ce jour que trois essais contrôlés publiés qui ont testé l'effet d'une supplémentation en vitamine D sur le risque d'infection par le Sars-CoV-2. Les deux premiers sont négatifs (la vitamine D ne fait pas mieux que le placebo) mais sujets à des biais majeurs, bien décrits dans un éditorial publié dans le *BMJ*,⁷ ne permettant pas de conclure. Dans le premier de ces deux essais conduit au Royaume-Uni entre mai et octobre 2021,⁸ 3 200 sujets ont reçu soit 3 200 UI de vitamine D3/j, soit 800 UI/j alors que 3 100 sujets ne recevaient aucune supplémentation. Aucune des deux doses de vitamine D3 n'a réduit l'incidence de l'infection par le Sars-CoV-2 par rapport au groupe contrôle. L'étude était très bien menée, avec un fort pourcentage de sujets déficitaires (64,6 % avaient une 25-OH-D sérique < 20 ng/mL), une excellente adhésion au protocole et une identification rigoureuse de la positivité à l'infection grâce à des tests PCR. Le problème d'interprétation définitive des résultats vient du fait qu'au début de l'étude 1,2 % des participants avaient été vaccinés contre le Covid-19 alors qu'ils étaient 89 % à avoir reçu au moins une dose de vaccin à la fin de l'étude. Rappelons que la vaccination avait une certaine efficacité pour réduire le risque d'infection avec les variants responsables des contaminations de mai à octobre 2021 et que cette vaccination a pu masquer un possible effet de la vitamine D. On notera par ailleurs que 50 % des sujets du groupe « contrôle » prenaient des suppléments de vitamine D, ce qui a pu aussi diluer un éventuel effet du protocole.

Dans la deuxième étude conduite en Norvège entre novembre 2020 et juin 2021,⁹ 34 741 participants ont reçu soit 5 mL d'huile de foie de morue (= 400 UI de vitamine D3) par jour, soit un placebo. Là encore, les auteurs ne constatèrent pas d'avantage de la supplémentation en vitamine D par rapport au placebo. Les participants étaient relativement jeunes (45 ans en moyenne) et en bonne santé et la majorité n'était pas déficiente en vitamine D (86,3 % avaient une 25-OH-D sérique > 20 ng/mL). Cette petite dose de vitamine D n'a fait monter la 25-OH-D que de 2 ng/mL dans le groupe huile de foie de morue. Difficile dans ce contexte de conclure à un éventuel effet ou à une absence d'effet.

La troisième étude conduite au Mexique entre décembre 2020 et février 2021¹⁰ était, elle, positive, mais le nombre de participants était insuffisant pour en tirer une conclusion définitive. Dans cette étude, 321 personnels de santé, Sars-CoV-2-négatifs, travaillant dans des hôpitaux de Mexico et prenant en charge des patients Covid ont reçu soit 4 000 UI/j de vitamine D3, soit un placebo pendant trente jours et ont été suivis deux semaines après l'arrêt

du placebo ou de la vitamine D. L'infection par le Sars-CoV-2 était moins fréquente dans le groupe vitamine D que dans le groupe placebo (6,4 % vs 24,5 % ; $p < 0,001$), soit un risque relatif de 0,23. Cette étude s'étant déroulée avant la disponibilité des vaccins, les participants n'étaient donc pas vaccinés.

Les données résumées ci-dessus, bien qu'en faveur d'un effet protecteur de la vitamine D sur le risque d'infection par le Sars-CoV-2, ne permettent toutefois pas une conclusion définitive qui nécessiterait la publication de nouvelles études de grande ampleur. En attendant les résultats éventuels de telles études, notre avis est le même que celui indiqué dans la conclusion de l'éditorial du *BMJ* cité plus haut,⁷ c'est-à-dire de proposer une supplémentation avec 1 000 à 2 000 UI/j de vitamine D3 à toute personne présentant un ou plusieurs facteurs de risque d'hypovitaminose D.

Le Covid-19 est une pneumonie atypique due au Sars-CoV-2 qui présente une symptomatologie et une physiopathologie désormais bien connues. L'immunopathogénie se déroule en trois étapes : fixation du virus au récepteur ACE2 des cellules épithéliales, endocytose puis réplication ; dérégulation du système rénine-angiotensine avec libération des cytokines inflammatoires ; réponse inflammatoire continue et « orage cytokinique ».

Comme la vitamine D est connue pour inhiber la synthèse de rénine et réduire ainsi le risque d'emballement du système rénine-angiotensine (voir l'article par M. Courbebaïsse et J.-C. Souberbielle dans ce supplément, p. 29) et, que d'une façon plus générale, elle réduit l'inflammation comme démontré dans des méta-analyses où la supplémentation en vitamine D a réduit, par rapport à un placebo, les concentrations sériques de plusieurs marqueurs de l'inflammation comme la CRP ou le TNF alpha,¹¹ il était logique de se poser la question d'un possible effet de la supplémentation en vitamine D sur le risque de forme grave de Covid-19, et en particulier d'hospitalisation, de transfert en réanimation et de mortalité. De nombreuses études observationnelles ont testé l'association entre statut vitaminique D et sévérité du Covid-19 et ont fait l'objet de méta-analyses.

La plus récente, regroupant 27 études, rapporte une plus grande fréquence de déficit en vitamine D chez les patients qui présentent une forme sévère de Covid-19 et un risque de mortalité augmenté de 82 % par rapport à ceux qui n'ont pas de déficit en vitamine D.¹² Là encore, il faut examiner les résultats des études d'intervention avec recul, d'autant plus que plusieurs études ont suggéré qu'un état d'inflammation aiguë entraînait une baisse rapide de la concentration sérique de 25-OH-D, ce qui, en soi, pourrait expliquer le fait que les patients Covid-19 présentant une forme grave aient souvent un déficit en vitamine D.¹³ Quatorze essais de supplémentation chez des patients Covid-19 publiés avant le 7 octobre 2022 ont été identifiés et décrits dans une revue très récente.¹⁴ Onze ont utilisé des doses variées de vitamine D3 avec des schémas de supplémentation eux aussi variés, deux ont testé le calcifédiol (la 25-OH-D) et un le calcitriol. Les objectifs de ces études étaient différents, soit cliniques, soit biolo-

giques, et sur les quatorze, onze ont montré au moins un effet bénéfique (voir [tableau 2](#)).

La conclusion des auteurs de cette revue est qu'il existe des preuves sérieuses d'une association entre hypovitaminose D et mauvais pronostic du Covid-19 et que la supplémentation en vitamine D pourrait avoir un intérêt pour réduire la gravité de la maladie. Ils insistent toutefois sur le fait que, en raison de la grande hétérogénéité des études d'intervention, de nouveaux essais randomisés sont nécessaires pour une conclusion définitive. On notera que sur les trois études de cette revue ne rapportant pas d'effet positif de la supplémentation, deux ont testé une très forte dose unique. Le premier (une seule dose de 500 000 UI)¹⁵ a été réalisé chez des sujets non déficitaires en vitamine D (25-OH-D moyenne dans le groupe vitamine D : 32,5 ng/mL), ce qui, à notre avis, peut expliquer l'absence d'effet bénéfique. Le second a utilisé une dose de 200 000 UI administrée en moyenne 10,2 jours après le début des symptômes.¹⁶

Ce point nous paraît important car dans l'étude française COVIT-TRIAL menée par notre équipe,¹⁷ dans laquelle une réduction significative de la mortalité à J14 a été retrouvée chez des patients ayant reçu une dose de 400 000 UI par rapport à d'autres ayant reçu une dose de 50 000 UI, la prise de vitamine D était administrée moins de soixante-douze heures après le diagnostic positif. Nous proposons donc que, pour que l'administration d'une forte dose soit bénéfique chez des patients Covid-19, notamment pour réduire l'intensité de l'hyperinflammation, celle-ci doit être administrée le plus précocement possible après le diagnostic. De même, dans la mesure où la mortalité n'était pas différente dans les deux groupes à J28 dans cet essai COVIT-TRIAL, nous pensons qu'il est nécessaire de renouveler l'administration d'une forte dose entre une et deux semaines après la première dose, ou d'introduire un traitement d'entretien quotidien dès J1. Ceci reste bien sûr à confirmer par d'autres études.

Vitamine D et maladies auto-immunes

Comme indiqué plus haut, les résultats de nombreuses études *in vitro* suggèrent que la vitamine D pourrait avoir un rôle dans la prévention et le contrôle de différentes maladies auto-immunes.

Pour ce qui concerne la prévention, les résultats obtenus dans la grande étude VITAL¹⁸ sont les seuls sur lesquels on peut aujourd'hui s'appuyer pour répondre. Dans cette étude, 25 871 Américains âgés de 67 ans en moyenne (sex-ratio 50 %) ont reçu soit 2 000 UI/j de vitamine D3, soit un placebo pendant une durée médiane de 5,3 ans. À la fin de l'étude, 123 patients du groupe vitamine D et 155 du groupe placebo avaient développé une pathologie auto-immune (principalement polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite, psoriasis, mais aussi maladies inflammatoires chroniques de l'intestin [MICI]), soit une réduction significative ($p < 0,05$) de 22 %. Ce résultat est important car il s'agit de l'analyse en intention de traiter (ce qui donne donc encore plus de force que les analyses secondaires, selon les règles de l'evidence- ➤

**BRÈVE DESCRIPTION DES 14 ÉTUDES D'INTERVENTION LISTÉES DANS UNE REVUE RÉCENTE¹⁴
AYANT TESTÉ UNE SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D OU AVEC UN DE SES DÉRIVÉS
CHEZ DES PATIENTS DIAGNOSTIQUÉS COVID-19**

Référence (pays)	Patients	Intervention	Principaux résultats
Entrenas Castillo, et al. J Steroid Biochem Mol Biol 2020; 203:105751. (Espagne)	76 patients consécutifs hospitalisés pour Covid-19	Pour 50 patients : calcifédiol 0,532 mg à J1, 0,266 à J3 et J7, puis hebdomadaire jusqu'à la sortie ou l'admission en réanimation Pas d'intervention pour les 26 autres	Diminution très significative de l'admission en réanimation après ajustement pour diabète et hypertension
Caballero-Garcia, et al. Medicina (Kaunas) 2021; 57(10):1079. (Espagne)	30 patients âgés hospitalisés pour Covid-19	2 000 UI de vitamine D3 pendant 6 semaines vs placebo	La supplémentation en vitamine D3 a entraîné une baisse des indicateurs d'atteinte musculaire
Maghboobi Z, et al. Endocr Pract 2021; 27(12):1242-51. (Iran)	106 patients déficitaires en vitamine D hospitalisés pour Covid-19	Calcifédiol 25 µg/j pendant 60 jours vs placebo	Tendance (non significative) à une durée moindre d'hospitalisation en réanimation, de besoin de ventilation et de mortalité dans le groupe calcifédiol. Augmentation significative du pourcentage de lymphocytes et diminution significative du ratio neutrophiles/lymphocytes
Murai IH, et al. JAMA 2021; 325(11):1053-60. (Brésil)	240 patients hospitalisés pour Covid-19	Une seule dose de 200 000 UI de vitamine D3 vs placebo	Pas de différence dans la durée d'hospitalisation, l'admission en réanimation, le besoin de ventilation, ou la mortalité
De Niet S, et al. Nutrients 2022; 14(15):3048. (Belgique)	50 patients hospitalisés pour Covid-19	25 000 UI/j de vitamine D3 4 jours consécutifs, puis 25 000 UI par semaine jusqu'à 6 semaines vs placebo	Diminution significative de la durée d'hospitalisation, et de la durée de ventilation chez ceux qui en avaient besoin. Amélioration significative de la récupération évaluée par l'échelle de l'OMS
Sabico S, et al. Nutrients 2021; 13(7):2170. (Arabie saoudite)	69 patients hospitalisés pour Covid-19 modéré	5 000 vs 1 000 UI/j de vitamine D3 pendant 14 jours	Diminution significative des symptômes généraux de 9,1 à 6,2 jours et de l'agueusie de 16,9 à 14 jours dans le groupe 5 000 UI/j
Sanchez-Zuno G, et al. J Clin Med 2021; 10(11):2378. (Mexique)	42 patients Covid-19	10 000 UI de vitamine D3/j pendant 10 jours vs placebo	Moins de symptômes sévères les 7 ^e et 14 ^e jours de suivi dans le groupe vitamine D3

**BRÈVE DESCRIPTION DES 14 ÉTUDES D'INTERVENTION LISTÉES DANS UNE REVUE RÉCENTE¹⁴
AYANT TESTÉ UNE SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D OU AVEC UN DE SES DÉRIVÉS
CHEZ DES PATIENTS DIAGNOSTIQUÉS COVID-19 (suite)**

Référence (pays)	Patients	Intervention	Principaux résultats
Annweiler C, et al. PLoS Med 2022; 19(5):e1003999. (France)	254 patients âgés avec diagnostic d'infection Sars-CoV-2 depuis moins de 3 jours	Une seule dose de 400 000 UI vs 50,000 UI de vitamine D3 administrée moins de 72 heures après le diagnostic	Réduction de la mortalité à J14 dans le groupe forte dose (objectif principal) mais pas à J28 (objectif secondaire)
Cannata-Andia JB, et al. BMC Med 2022; 20(1):83. (Espagne, Argentine, Chili, Guatemala)	543 patients nécessitant hospitalisation pour Covid-19 modéré à sévère	Une seule dose de 100 000 UI de vitamine D3 vs placebo	La durée médiane d'hospitalisation, le nombre d'admissions en réanimation et la mortalité ne différent pas dans les deux groupes. Dans la cohorte entière, ceux dans le quartile le plus élevé de 25-OH-D sérique (> 25 ng/mL) ont eu un pourcentage significativement inférieur d'atteintes pulmonaires et un meilleur pronostic
Elamir YM, et al. Bone 17 2022; 154:116175. (Israël)	50 patients consécutifs hospitalisés pour Covid-19	Calcitriol 0,5 µg/j pendant 14 jours vs placebo	Réduction significative des besoins en oxygène dans le groupe calcitriol. Pas de différence dans l'admission en réanimation ou la mortalité
Mariani J et al. PLoS One 2022; 17(5):e0267918. (Argentine)	218 patients hospitalisés en médecine générale pour Covid-19 modéré et facteurs de risque de forme grave	Une seule dose de 500 000 UI de vitamine D3 vs placebo	Pas de différence en termes de durée d'hospitalisation, d'admission en réanimation ou de mortalité
Rastogi A, et al. Postgrad Med J 2022; 98(1156):87-90. (Inde)	40 patients Sars-CoV-2 ARN-positifs	60 000 UI de vitamine D3/j pendant 7 jours vs placebo	Proportion plus importante de sujets qui devinrent Sars-CoV-2 ARN- négatifs dans le groupe vitamine D avec une diminution significative du fibrinogène
Torres M, et al. Biomed Pharmacother 2022; 150:112965 (Espagne)	85 patients hospitalisés pour au moins 7 jours depuis le début des symptômes de Covid-19	10 000 UI de vitamine D3 vs 2 000 UI/j pendant 14 jours	Augmentation de l'IL-10, des cellules CD4+ T, de l'IFN gamma et diminution significative de la durée d'hospitali- sation dans le groupe 10 000 UI vs 2 000 UI/j chez ceux qui ont développé un ARDS (8 vs 29,2 jours)
Karonova TL, et al. Nutrients 2022; 14(13):2602 (Russie)	129 patients hospitalisés pour Covid-19	Groupe I (n = 56) : 50 000 IU de vitamine D3 le 1 ^{er} et le 8 ^e jours d'hospitalisation Groupe II (n = 54) : pas de supplémentation	La 25-OH-D sérique mesurée le 9 ^e jour était significativement associée à la durée d'hospitalisation dans le groupe I Les neutrophiles et les lymphocytes étaient significativement plus nombreux et la CRP était plus basse dans le groupe I à J9

Tableau 2.

MÉTA-ANALYSES RÉCENTES D'ESSAIS RANDOMISÉS CONTRÔLÉS (RCT) OÙ L'EFFET D'UNE SUPPLÉMENTATION EN VITAMINE D CHEZ DES PATIENTS PORTEURS D'UNE MALADIE AUTO-IMMUNE A ÉTÉ ÉVALUÉ

Pathologie	Référence	Étude, patients	Principaux résultats	Conclusion des auteurs
Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	Li Jinzhong, et al. <i>Medicine</i> (Baltimore) 2018;97:e12662	Méta-analyse de 18 RCT, 908 patients, principalement maladie de Crohn	Réduction du taux de poussées dans le groupe vitamine D par rapport au groupe contrôle mais sans modification significative de la CRP ou de la vitesse de sédimentation	La supplémentation en vitamine D chez les patients MICI améliore le contrôle de la fréquence des poussées de la maladie dont les effets des traitements est meilleur. La vitamine D doit donc être recommandée pour le traitement des MICI, au moins comme traitement d'appoint
Polyarthrite rhumatoïde (PR)	Guan Y, et al. <i>Front Med</i> (Lausanne) 2020;7:596007	Méta-analyse de 6 RCT monocentriques, 438 patients. Les études duraient de 12 à 24 semaines. Des doses uniques (en début d'étude) ou espacées étaient utilisées	Réduction significative du score d'activité DAS28. Réduction significative de l'indice d'activité VAS uniquement chez les patients d'origine européenne qui recevaient plus de 50 000 UI. Baisse significative de la VS mais pas de la CRP (4 études)	La supplémentation en vitamine D semble être efficace par rapport à un placebo chez les patients atteints de PR. La dose et la durée de l'intervention produisent différents effets. Des RCT complémentaires sont nécessaires, en particulier en testant une supplémentation quotidienne
Thyroïdites auto-immunes	Wang S, et al. <i>Endocrine</i> 2018;59:499-505	Méta-analyse de 6 RCT, pour un total de 344 patients	Diminution significative du titre d'anticorps anti-TPO à 6 mois de supplémentation et d'anticorps antithyroglobuline	Cette méta-analyse suggère que la supplémentation en vitamine D pourrait diminuer le titre des auto-anticorps anti-TPO et anti-Tg sur le court terme (6 mois). Ces données devraient être complétées par de futures études de haute qualité évaluant en particulier l'effet de la vitamine sur du plus long terme
Diabète de type 1 (DT1)	Gregoriou E, et al. <i>Rev Diabet Stud</i> 2017; 14(2-3):260-8.	Méta-analyse de 7 RCT, 287 patients avec un diagnostic récent de DT1. 2 études ont testé la vitamine D3, 2 l'alphacalcidol, et 3 le calcitriol	Des effets positifs sur la dose journalière d'insuline, la concentration de C-peptide de base et après stimulation ont été constatés par rapport au placebo dans les groupes vitamine D3 et alphacalcidol, mais pas dans les groupes calcitriol	La supplémentation en vitamine D sous forme de cholécalficérol ou d'alphacalcidol est bénéfique dans le traitement du DT1 en atténuant l'histoire naturelle de la maladie
Sclérose en plaques (SEP)	Yuan X, et al. <i>Neuroimmunomodulation</i> 2021;28:118-28	Méta-analyse de 9 RCT, 659 patients	Pas d'effet de la vitamine sur le score d'activité EDSS ou sur la fréquence des poussées	La supplémentation en vitamine D à différentes doses (2 857 à 14 000 UI/j) n'a pas eu d'effet sur l'évolution clinique de la SEP

Tableau 3.

► *based medicine*) d'une intervention avec un produit bon marché qui n'a entraîné aucun effet secondaire dans un contexte où il n'existe pas de traitement médicamenteux permettant de réduire l'incidence des maladies auto-immunes. On notera par ailleurs qu'il s'agit d'une des très rares situations où la supplémentation en vitamine D a significativement réduit l'incidence de pathologies chez des patients non déficitaires en vitamine D (la 25-OH-D sérique moyenne en début d'étude était de 30,7 ng/mL). En raison de l'âge des participants, le diabète de type 1 n'a bien sûr pas fait partie des maladies auto-immunes détectées dans l'étude VITAL et il n'existe pour cette pathologie que des données observationnelles associant déficit en vitamine D et risque accru de développer un diabète de type 1.

Pour ce qui concerne le contrôle des maladies auto-immunes, il existe un certain nombre d'études d'intervention qui ont testé l'effet de la supplémentation en vitamine D chez des patients porteurs de différentes maladies auto-immunes, en ajout des traitements habituels, et qui ont été publiées dans des revues à comité de lecture et, pour certaines de ces pathologies, compilées dans des méta-analyses (tableau 3). Pour quatre de ces pathologies (polyarthrite rhumatoïde, MICI, thyroïdites, diabète de type 1), les conclusions des méta-analyses sont en faveur d'un effet bénéfique de la vitamine D. Pour la sclérose en plaques (SEP), la méta-analyse retenue ne retrouve pas de bénéfice avec la vitamine D. Citons toutefois l'étude française CHOLINE où des patients porteurs de SEP ont reçu soit 100 000 UI/mois de vitamine D3, soit un placebo pendant deux ans.¹⁹

Si l'analyse en intention de traiter n'a montré qu'une tendance non significative à la baisse du nombre annuel de poussées ainsi qu'à l'amélioration de différents paramètres dont le score d'évolutivité EDSS ou des lésions documentées par les IRM, une analyse secondaire ne prenant en compte que les patients qui avaient terminé l'étude (n = 45 dans le groupe vitamine D et 45 dans le groupe placebo) a retrouvé une baisse significative du taux annualisé de poussées ainsi qu'une progression plus lente du score EDSS dans le groupe vitamine D par rapport au groupe placebo.

Que les résultats des méta-analyses montrent un effet bénéfique ou non, il faut rester prudent quant aux conclusions en raison du faible nombre de participants dans la majorité des études incluses et de la grande disparité des doses utilisées ainsi que de leur hétérogénéité en termes de fréquence d'administration. Rappelons enfin que le calcipotriol, un analogue moins hypercalcémiant du calcitriol, est largement utilisé depuis déjà quelques années comme traitement du psoriasis (que l'on peut classer dans les maladies à composante auto-immune) en application locale et souvent en association avec un corticoïde.

Conclusions

La vitamine D joue un rôle important dans la régulation du système immunitaire.

Lorsqu'elle est administrée de manière quotidienne en particulier chez des patients déficitaires en vitamine D,

elle réduit l'incidence des infections respiratoires. Pour cette application, la recommandation est de faire en sorte d'éviter l'hypovitaminose D (voir article sur la supplémentation dans ce supplément) en ciblant spécialement une supplémentation chez des personnes présentant un ou plusieurs facteurs de risque de déficit. Il n'existe pas de donnée justifiant d'utiliser de fortes doses.

Chez les patients avec un diagnostic positif de Covid-19, l'administration la plus précoce possible de fortes doses de vitamine D pourrait contribuer à réduire le risque d'orage cytokinique et de complications graves. Cette démarche est sans risque si ces fortes doses ne sont administrées que pendant une période courte.

La supplémentation en vitamine D (2 000 UI/j) a réduit l'incidence des maladies auto-immunes dans une grande étude d'intervention chez des sujets non déficitaires au début de l'étude. Le bon sens suggère toutefois d'attendre la confirmation de cet effet dans de nouvelles études cliniques avant de modifier notre pratique de supplémentation.

Des méta-analyses d'études d'intervention où une supplémentation en vitamine D a été testée chez des patients porteurs de certaines pathologies auto-immunes ont montré des effets bénéfiques. Même si ces études présentent des biais, nous conseillons de prescrire systématiquement de la vitamine D aux doses destinées à éviter le déficit à tous les patients qui présentent une maladie auto-immune.

RÉSUMÉ VITAMINE D ET IMMUNITÉ

La vitamine D joue un rôle important dans la régulation du système immunitaire. Ses propriétés de stimulation de l'immunité innée et de modulation de l'immunité adaptative suggèrent de possibles effets de prévention des infections, de contrôle de l'inflammation et de prévention des pathologies auto-immunes. La supplémentation quotidienne, mais pas en fortes doses espacées, réduit l'incidence des infections respiratoires, en particulier chez les patients déficitaires en vitamine D. Chez les patients Covid-19, l'administration la plus précoce possible de fortes doses de vitamine D pourrait contribuer à réduire le risque d'orage cytokinique et de complications graves. La supplémentation en vitamine D (2 000 UI/j pendant 5,3 ans) a réduit l'incidence des maladies auto-immunes par rapport à un placebo dans une grande étude d'intervention chez des sujets non déficitaires en vitamine D. Il s'agissait d'une analyse secondaire de cette étude, qui doit donc être confirmée dans d'autres essais.

SUMMARY VITAMIN D AND IMMUNITY

Vitamin D is known to regulate the immune system both at the innate and at the adaptive level with potential clinical effects for the prevention of infections and auto-immune diseases, and for the control of inflammation. Vitamin D supplementation when given daily rather than intermittent administration of bolus doses, reduces respiratory infections especially in vitamin D deficient patients. High doses vitamin D given as soon as possible after the diagnosis of Covid-19 may contribute to reduce the risk of « cytokine storm » and poor prognosis of the disease. Vitamin D supplementation (2,000 IU/day during 5.3 years on average), compared to a placebo, has reduced the incidence of auto-immune diseases in a mega-trial performed in non-deficient participants. As this result was issued from a secondary analysis of this study, further trials are needed for confirmation.

RÉFÉRENCES

1. Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBM Plus* 2021; e10405.
2. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D in human health: Lessons from VDR null mice. *Endocrine Reviews* 2008; 29:726-76.
3. Li C. Controversial effects of vitamin D and related genes on viral infections, pathogenesis, and treatment outcomes. *Nutrients* 2020;12(4):962. doi:10.3390/nu12040962.
4. 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: doi: 10.1136/bmj.i6583. PMID: 28202713.
5. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of vitamin D3 supplementation on respiratory tract infections in healthy individuals: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2016;11:e0162996.
6. Dissanayake HA, de Silva NL, Sumanatilleke M, de Silva SDN, Gamage KKK, Dematapitiya C, et al. Prognostic and therapeutic role of vitamin D in Covid-19: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:1484-502.
7. Bergman P. Can vitamin D protect against covid-19? *BMJ* 2022;378:e01822.
8. Jolliffe DA, Holt H, Greenig M, Talaei M, Perdek N, Pfeffer P, et al. Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of acute respiratory infections and covid-19: phase 3 randomised controlled trial. *BMJ* 2022;378:e071230.
9. Brunvoll SJ, Nygaard AB, Ellingjord-Dale M, Holland P, Istre MS, Kalleberg KT, et al. Prevention of covid-19 and other acute respiratory infections with cod liver oil supplementation, a low dose vitamin D supplement: quadruple blinded randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2022;378:e071245.
10. Villasis-Keever MA, López-Alarcón mg, Miranda-Novales G, Zurita-Cruz JN, Barrada-Vázquez AS, González-Ibarra J, et al. Efficacy and safety of vitamin D supplementation to prevent Covid-19 in frontline healthcare workers. A randomized clinical trial. *Arch Med Res* 2022;53(4):423-30.
11. Moslemi E, Musazadeh V, Kavyani Z, Naghsh N, Shoura SMS, Dehghan P. Efficacy of vitamin D supplementation as an adjunct therapy for improving inflammatory and oxidative stress biomarkers: An umbrella meta-analysis. *Pharmacological Research Available online* 4 October 2022.106484.
12. 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. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022;62(5):1308-16.
13. Silva MC, Furlanetto TW. Does serum 25-hydroxyvitamin D decrease during acute-phase response? A systematic review. *Nutr Res* 2015;35(2):91-6.
14. Bilezikian JP, Binkley N, De Luca HF, Fassio A, Formenti AM, El-Hajj Fuleihan G, et al. consensus and controversial aspects of vitamin D and Covid-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;dgac719. doi: 10.1210/clinem/dgac719.
15. Mariani J, Antonietti L, Tajer C, Ferder L, Inserra F, Sanchez Cunto M, et al. High-19 dose vitamin D versus placebo to prevent complications in Covid-19 patients: Multicentre randomized controlled clinical trial. *PLoS One* 2022;17(5):e0267918.
16. Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AI, 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.
17. Annweiler C, Beaudenon M, Gautier J, Gonsard J, Boucher S, Chapelet G, et al. High-dose versus standard-dose vitamin D supplementation in older adults with Covid-19 (COVIT-TRIAL): A multicenter, open-label, randomized controlled superiority trial. *PLoS Med* 2022;19(5):e1003999.
18. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, et al. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* 2022;376:e066452.
19. Camu W, Leheret P, Pierrot-Deseilligny C, Hauteceœur P, Besserve A, Jean Deleglise AS, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE) *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6(5):e597.