Vitamine D et Covid-19

Vitamin D and Covid-19

Adnane Boularouk¹, Fadia Rahal², Siham Bencheikh²

¹Cabinet de Rhumatologie, Sétif, Algérie.

²Service de rhumatologie CHU Beni Messous, Alger - Algérie

Correspondance à :
Adnane BOULAROUK
adnan7.boug@hotmail.com

DOI : <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S716>

Historique de l'article :

Reçu le 10 août 2020
Accepté le 14 août 2020
Publié le 26 août 2020

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License ([CC BY 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

La vitamine D est une hormone stéroïde vitale synthétisée essentiellement de façon endogène sous l'effet des rayons ultraviolets sur la peau, mais aussi présente dans certains aliments (origine exogène), qui a un effet immuno-modulateur en stimulant l'immunité innée via la sécrétion de peptides antiviraux. Des publications récentes suggèrent que la carence en vitamine D pourrait compromettre les fonctions immunitaires respiratoires augmentant ainsi le risque d'infection par la COVID-19 mais aussi le risque de formes graves et de mortalité. La vitamine D induit la prolifération et la production cytokinique des cellules NK. Il est de plus en plus admis que la vitamine D joue un rôle dans l'immunité innée et adaptative et qu'elle limiterait les conséquences néfastes de l'immunopathologie induite par les agents infectieux. Ainsi la supplémentation en vitamine D pourrait réduire le risque de développement et de formes graves de la COVID 19 si instaurée précocement, avant une éventuelle atteinte pulmonaire, son efficacité n'est pas certaine dans les formes évoluées. Il a été également suggéré qu'une supplémentation en magnésium avec des suppléments de vitamine D serait bénéfique, car le magnésium aide à réguler l'homéostasie phosphatée et calcique. Il est donc recommandé une dose quotidienne de 800 UI/jour de cholestérol (ou équivalent). Des études randomisées contrôlées de large ampleur, en termes de taille et de type clinique des populations, sont à mener afin de déterminer dans quelle mesure la gestion de la pandémie à Sars-CoV2 pourrait passer par celle de la carence vitaminique D.

Mots-clés : Vitamine D ; COVID-19 ; Système immunitaire

ABSTRACT

Vitamin D is a vital steroid hormone synthesized essentially endogenously under the effect of ultraviolet rays on the skin, but also present in certain foods (exogenous origin), which has an immunomodulatory effect by stimulating innate immunity via the secretion of antiviral peptides. Recent publications suggest that vitamin D deficiency could compromise respiratory immune functions, thus increasing the risk of infection with COVID-19 but also the risk of severe forms and death. Vitamin D induces the proliferation and cytokine production of NK cells. It is increasingly recognized that vitamin D plays a role in innate and adaptive immunity and that it limits the unfortunate consequences of immunopathology induced by infectious agents. Thus, vitamin D supplementation could reduce the risk of development and severe forms of COVID-19 if initiated early, before lung damage; its effectiveness is not certain in advanced forms. It has also been suggested that associating magnesium with vitamin D supplements would be beneficial, because magnesium helps regulate phosphate and calcium homeostasis. It is therefore recommended a daily dose of 800 IU / day of cholecalciferol (or equivalent). Large-scale randomized and controlled studies, are to be carried out in order to determine to what extent the management of the Sars-CoV2 pandemic could take into account vitamin D deficiency.

Keywords: Vitamin D ; COVID-19 ; immune system

INTRODUCTION

La vitamine D (VITD) est une hormone stéroïde vitale synthétisée essentiellement de façon endogène sous l'effet des rayons ultraviolets sur la peau, mais aussi présente dans certains aliments. La carence en vitamine D est un problème majeur de santé publique, affectant les deux sexes, intéressant différents âges et pouvant toucher toutes les ethnies.

Plusieurs études ont démontré le lien entre la carence en vitamine D et plusieurs pathologies dont certaines maladies infectieuses. La vitamine D exerce un effet immuno-modulateur en stimulant l'immunité innée via la sécrétion de peptides antiviraux. Un taux sérique bas de VITD est associé à un surrisque d'infections respiratoires hautes et basses comme la grippe saisonnière (un risque augmenté à 64 % chez les sujets avec un taux sérique inférieur à 20 ng/ml) (1).

Des publications récentes suggèrent que la carence en VITD pourrait compromettre les fonctions immunitaires respiratoires augmentant ainsi le risque d'infection par la COVID-19 mais aussi le risque de formes graves et de mortalité (1,2)

La pandémie et la propagation rapide du SRAS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) constitue une crise sanitaire avec des répercussions sur le monde entier. Des données récentes rapportent un effet antiviral de la VITD en freinant directement la réplication virale mais aussi un effet anti-inflammatoire et immuno-modulateur. Le SARS-COV2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme récepteur cellulaire principal afin de pénétrer dans la cellule hôte. Après une période d'incubation, 70% des patients infectés développent une toux, de la fièvre ou une dyspnée, cette phase d'invasion virale est suivie chez certains

Pour citer l'article :

Boularouk A, Rahal F, Bencheikh S. Vitamine D et COVID-19. *Batna J Med Sci* 2020;7(S1):S26-S29. <https://doi.org/10.48087/BJMStf.2020.S716>

patients d'une réaction immunitaire inadaptée marquée par l'aggravation des symptômes respiratoires et du syndrome inflammatoire appelée phase d'« orage cytokinique » qui peut se compliquer d'une coagulopathie, l'ensemble correspondant pour certains auteurs à un sepsis viral (2).

Si on prend en considération les différentes formes cliniques de la COVID-19, il serait important de reconnaître les différents facteurs qui influent sur la sévérité et la mortalité de cette affection.

La vitamine D joue un rôle remarquable dans la défense immunitaire, cependant, peu de données sont concluantes sur l'effet direct dans la prévention contre la COVID-19.

VITAMINE D ET IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE

Immunité innée

Les cellules épithéliales et les monocytes/macrophages expriment à la fois des récepteurs « Toll like » (TLR) qui reconnaissent les ligands issus des agents infectieux, le cytochrome CYP27B1 qui réalise l'activation de la 25OHD₃ en forme active et le récepteur de la VITD (VDR)(2). Ce système joue un rôle important dans la production de peptides anti bactériens : comme la cathélicidine, bactéricide notamment pour le BK (Bacille de Koch), ou la B défensine (2).

L'activation de TLR provoque la synthèse de ces peptides via la transcription du CYP27B1 puis la liaison de la 1,25 DI OHD₂ au VDR et la formation d'un hétérodimère qui va réguler l'expression des gènes sensibles à l'action de la VITD (2,3).

La VITD induit la prolifération et la production cytokinique des cellules NK (Natural killer). un rôle de la VITD dans l'induction de l'autophagie dans les macrophages a également été mis en évidence, un phénomène très important dans la défense en particulier anti virale (inhibition de la réplication intracellulaire du virus du VIH et du BK) (2,3).

Immunité adaptative

Les relations entre VITD et cellules T soutiennent l'hypothèse selon laquelle le déficit en VITD est un facteur de risque d'apparition de maladies auto-immunes et de leur évolution défavorable. La VITD diminue la différenciation et la prolifération de cellules dendritiques, favorise la réponse cytokinique de type Th2 plutôt que Th1, abaisse le rapport CD4/CD8, favorise la différenciation des cellules T régulatrices (TREG) et diminue la différenciation de lymphocytes B et leur production d'anticorps (2,3). Ces actions apparaissent *a priori* défavorables à la réponse immune anti infectieuse mais cette impression doit être nuancée par 2 arguments :

- Le déficit en VITD est associé à un défaut de prolifération de cellules T, le système VITD- VDR est impliqué dans la transduction du signal via le récepteur de cellules T pour l'antigène dans les cellules naïves ; ceci suggère un rôle précoce de la VITD en amont de l'orientation de la réponse cytokinique (2,3).
- Il a été montré que les cellules TREG jouent un rôle important dans le « priming » des cellules T CD8, contrairement à leur effet suppressif dans les réponses auto-immunes, leur déplétion induit l'activation et l'expansion de cellules T CD8 de faible avidité liée à la surproduction de chimiokines qui stabilisent les interactions entre cellules dendritiques et cellules T de faible avidité (2,3).

Inflammation

Chez des patients ayant une cardiopathie ischémique, le déficit en VITD était associé à la mortalité mais aussi à une élévation de marqueurs d'adhésion, stress oxydatif et d'inflammation (C réactive protéine, interleukine 6). Dans une étude contre placebo, menée chez des insuffisants cardiaques, la supplémentation en VITD a permis d'abaisser le taux de TNF α et d'augmenter le taux de la cytokine IL10 (anti inflammatoire). Un taux bas de 25OHD a aussi été associé à une augmentation des marqueurs de l'activation de la coagulation. (2,3)

La supplémentation en VIT D , en plus du traitement anti tuberculeux, induit une correction beaucoup plus rapide des désordres immunitaires et inflammatoires que le traitement anti tuberculeux seul (2,3). En plus de son activation de la réponse immune innée et adaptative, la VITD limiterait les conséquences néfastes de l'immunopathologie induite par les agents infectieux.

LE ROLE DE LA VITAMINE D DANS LA RÉDUCTION DU RISQUE DE LA COVID-19

Les preuves qu'un statut élevé en VITD est lié à un risque moins important de prévalence, de gravité et de mortalité par COVID-19 ne cessent d'augmenter. Il est important de noter que l'acceptation du rôle de la VITD ne sera probablement pas validée avant la publication des rapports des essais contrôlés randomisés, prouvant que la supplémentation diminue de façon significative l'incidence, la gravité ou la mort par COVID-19 (2).

Plusieurs études, observationnelles et études contrôlées randomisées sont en cours de réalisation, les groupes à étudier sont ceux qui sont le plus à risque : les personnes au teint foncé, sujets âgés en maisons de retraite, les malades alités, le personnel de santé, les personnes avec syndrome de malabsorption chronique, etc.

Dans une étude publiée en avril 2020, il a été constaté que la supplémentation en VITD pourrait réduire le risque de COVID-19, deux mécanismes ont été proposés :

- L'inhibition de la réplication virale et la survie du SARS COV2 induite par la libération de la cathélicidine et de défensines sous l'effet de la VITD (4,5).
- La diminution du risque de l'orage cytokinique via la réduction de production de cytokines pro-inflammatoires (4).

Il a également été constaté que la supplémentation en VITD réduit le risque d'infections respiratoires aiguës hautes et basses. La supplémentation recommandée a pour but d'atteindre des niveaux sériques de 25hydroxyD₃ entre 40-60 ng/ml ce qui nécessiterait probablement des doses de charge quotidiennes allant jusqu'à 5000 UI de vitamine D3. Le magnésium devrait également être associé à une dose moyenne de 400 mg/j car la conversion de la vitamine D en différents métabolites actifs implique la présence de magnésium (6).

Il a aussi été suggéré de donner de fortes doses de charge de VITD (une centaine de milliers d'unités) durant une durée moyenne de deux semaines surtout pour les sujets à risque qui n'ont pas l'habitude d'être supplémentés ; l'organisme humain met des mois à atteindre un niveau optimal avec de faibles doses quotidiennes (6).

La supplémentation en vitamine D pourrait réduire le risque de développement de COVID-19 et ses formes graves si instaurée précocement avant une éventuelle atteinte pulmonaire ; son efficacité n'est pas certaine dans les formes évoluées. Plus récemment des études ont été présentées pour expliquer le rapport entre un taux sérique bas du 25(OH)D₃ chez certains groupes ethniques (afro-américains, asiatiques) et l'incidence et la mortalité élevées par la COVID-19 (6).

Y'a-t-il intérêt à supplémenter les COVID-19 en vitamine D ?

L'effet bénéfique de la vitamine D chez les patients atteints de COVID-19 est basé sur des preuves *in vitro* et *in vivo* concernant son rôle de modulateur musculo-squelettique et immunitaire. Dans une méta-analyse récente (7), la supplémentation en vitamine D était associée à une diminution de l'incidence de survenue d'infections respiratoires de 12 % (OR ajusté : 0,88 ; 95 % IC 0,81-0,96), principalement chez ceux qui ont de faibles niveaux de 25 (OH) D au départ (OR ajusté : 0,58 ; 95 % IC -0,40-0,82).

La carence en vitamine D est courante chez les patients gravement malades et est associée à la sévérité de la maladie, à une mortalité plus élevée et à une réduction du temps de survie en unités de soins intensifs (8). Par ailleurs, une corrélation significative entre de faibles taux sériques de vitamine D et la mortalité par COVID-19 a en effet été notée (9).

Dans la maladie pulmonaire obstructive chronique, facteur de risque de complications COVID-19, la faiblesse musculaire est associée à un mauvais pronostic indépendamment de la fonction pulmonaire et qui pourrait s'améliorer avec la supplémentation en vitamine D.

Une étude récente a également suggéré qu'une supplémentation en magnésium avec des suppléments de vitamine D serait bénéfique, car le magnésium aide à réguler l'homéostasie phosphatée et calcique (6). Les enzymes impliquées dans le métabolisme de la vitamine D semblent avoir besoin du magnésium, qui joue un rôle important en tant que cofacteur dans les réactions enzymatiques, particulièrement dans le rein et le foie.

De Smet D *et al.* ont noté des effets protecteurs de la combinaison de vitamines D, Mg et B12 contre la détérioration clinique de la COVID-19 (10). Ce phénomène suit généralement un gradient Nord-Sud, les pays du sud de l'Europe affichant de façon surprenante une prévalence élevée de carence en vitamine D malgré un ensoleillement plus élevé (11). Cela pourrait expliquer d'ailleurs pourquoi les nourrissons qui reçoivent régulièrement de la vitamine D font des formes asymptomatiques de Covid-19 et moins de complications.

Néanmoins, dans un essai contrôlé randomisé publié en 2019, une supplémentation en vitamine D chez des patients de réanimation carencés n'était associée à aucun bénéfice comparé au placebo (12).

Dans un autre essai randomisé à double aveugle et contrôlé par placebo chez des patients gravement malades présentant une carence en vitamine D, la vitamine D à forte dose n'a pas réduit la durée d'hospitalisation, la mortalité hospitalière ou la mortalité à 6 mois. Par contre, les auteurs ont observé une mortalité hospitalière plus faible dans le sous-groupe de carences sévères en vitamine D (25 (OH) D ≤ 12 ng/mL) (13).

Finalement, les différentes vitamines possèdent des caractéristiques et des effets thérapeutiques individuels. Jusqu'à l'heure actuelle, la vitamine D ne peut être considérée comme un traitement préventif ou curatif de l'infection au SARS-CoV-2. Mais en atténuant la tempête inflammatoire et ses conséquences, elle pourrait être considérée comme un adjuvant à toute forme de thérapie. Il est donc recommandé une dose quotidienne de 800 UI/jour de cholécalférol (ou équivalent) (14,15). Des doses plus élevées, si nécessaire (par exemple en cas de carence en vitamine D), doivent être administrées conformément aux recommandations internationales ou locales à condition qu'elles ne dépassent pas le niveau maximal tolérable de 4000 UI / jour (16).

CONCLUSION

La vitamine D intervient probablement dans le cours évolutif de la COVID-19 en atténuant le processus d'emballement inflammatoire au niveau du système rénine-angiotensine et en affectant le système immunitaire. Grâce à ses propriétés anti-infectieuses et immunomodulatrices. Des études randomisées contrôlées de large ampleur, en termes de taille et de typage clinique des populations, sont à mener afin de déterminer dans quelle mesure la gestion de la pandémie à Sars-CoV2 pourrait passer par celle de la carence vitaminique D, qui existe de façon continue dans la plupart des pays du monde. Explorer l'utilisation thérapeutique de la vitamine D dans la prévention de l'hyperactivation inflammatoire de la pathologie Covid-19, et obtenir une meilleure compréhension des effets de la vitamine D, à la fois pro-oxydants sur le système immunitaire et antioxydants sur les cellules pulmonaires, seraient les objectifs premiers à atteindre de ces études.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. :4.
2. N A. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. J Infect Public Health [Internet]. 2020 Jun 20 [cited 2020 Aug 11]; Available from: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc7305922>
3. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 — 新冠肺炎研究合作 [Internet]. [cited 2020 Aug 11]. Available from: <https://covid19.elsevierpure.com/zh/publications/clinical-and-immunological-features-of-severe-and-moderate-corona>
4. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Archives of Internal Medicine [Internet]. 2009 Feb 23 [cited 2020 Aug 11];169(4):384. doi=10.1001/archinternmed.2008.560
5. 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 [Internet]. 2017 Feb 15 [cited 2020 Aug 11];i6583. doi/10.1136/bmj.i6583
6. 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 [Internet]. 2020 Apr [cited 2020 Jul 25];12(4):988.

7. 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* [Internet]. 2017 Feb 15 [cited 2020 Jul 23];i6583. doi/10.1136/bmj.i6583
8. Tramontana F, Napoli N, El-Hajj Fuleihan G, Strollo R. The D-side of COVID-19: musculoskeletal benefits of vitamin D and beyond. *Endocrine* [Internet]. 2020 Jul 6 [cited 2020 Jul 23];
9. McCartney D, Byrne D. Optimisation of Vitamin D Status for Enhanced Immuno-protection Against Covid-19. *Irish medical journal*. 2020 Apr 3;113:58.
10. De Smet D, De Smet K, Herroelen P, Gyspeerd S, Martens GA. Vitamin D deficiency as risk factor for severe COVID-19: a convergence of two pandemics [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 May [cited 2020 Jul 23]. doi/10.1101/2020.05.01.20079376
11. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019 Apr;180(4):P23–54.
12. Reyes J. Patterns of COVID-19 Mortality and Vitamin D: An Indonesian Study [Internet]. *Emerginova*. 2020 [cited 2020 Jul 23]. Available from: <https://emerginova.com/patterns-of-covid19-mortality-and-vitamin-d-an-indonesian-study/>
13. Amrein K, Schnedl C, Holl A, Riedl R, Christopher KB, Pachler C, et al. Effect of high-dose vitamin D3 on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Oct 15;312(15):1520–30.
14. Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2020 Jul 25];68(1):2–5. doi : 10.1007/s12020-020-02294-5
15. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011 [cited 2020 Jul 25]. (The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>
16. Rossini M, Adami S, Viapiana O, Fracassi E, Idolazzi L, Povino MR, et al. Dose-dependent short-term effects of single high doses of oral vitamin D(3) on bone turnover markers. *Calcif Tissue Int*. 2012 Dec;91(6):365–9.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- *Open access* : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.net