

9 mars 2021

Réponse rapide

COVID-19 et Supplémentation en vitamine D

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction de l'évaluation et de la pertinence des modes d'intervention en santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication. Les positions qu'il contient ne reflètent pas forcément les opinions des personnes consultées aux fins de son élaboration.

MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les conclusions de cette réponse rapide pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2021

Bibliothèque et Archives Canada, 2021

ISBN : 978-2-550-88767-6

© Gouvernement du Québec, 2021

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et Vitamine D. Québec, Qc : INESSS; 2021. 43 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19 et Supplémentation en vitamine D

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés dans le contexte de la crise sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Bien que les constats reposent sur un repérage exhaustif des données scientifiques publiées, l'évaluation de la qualité méthodologique des études et une appréciation du niveau de preuve scientifique par paramètre clinique d'intérêt, le processus ne repose pas sur une méthode systématique ni une validation externe selon les normes habituelles à l'INESSS. Par ailleurs, les positions ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle crise de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données, qu'elles soient de nature scientifique ou contextuelle, susceptibles de lui faire modifier cette réponse.

CONSTATS DE L'INESSS À CE JOUR – 1^{er} mars 2021

L'INESSS, en s'appuyant sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, les positions d'autres organisations et les consultations menées, met en lumière les constats suivants au regard de l'efficacité et l'innocuité d'une supplémentation en vitamine D dans la prévention et le traitement de la COVID-19 :

PROPHYLAXIE

- L'absence d'étude de type essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) et d'étude observationnelle ne permet pas d'apprécier l'effet d'une supplémentation en vitamine D en prophylaxie pré- ou post- exposition au SARS-CoV-2 chez des personnes qui présentent ou non une déficience ou une insuffisance en vitamine D.

TRAITEMENT

COVID-19 confirmée, patients non hospitalisés

- L'absence d'étude de type ECRA et d'étude observationnelle ne permet pas d'apprécier l'effet d'une supplémentation en vitamine D chez des personnes atteintes de COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation et qui présentent ou non une déficience ou une insuffisance en vitamine D.

COVID-19 confirmée, patients hospitalisés

- L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur deux ECRA à double insu et un ECRA pilote à devis ouvert, suggère une absence de bénéfices ayant un réel impact clinique lorsqu'une supplémentation en vitamine D est offerte à des personnes atteintes de COVID-19 dont l'état de santé requiert une

hospitalisation et qui présentent ou non une déficience ou une insuffisance en vitamine D. Plus spécifiquement :

- une supplémentation en vitamine D pourrait permettre une augmentation du taux de négativité de la RT-PCR après 21 jours;
- une supplémentation en vitamine D n'a aucun effet sur la durée d'hospitalisation;
- les données ne permettent pas d'établir un lien entre une supplémentation en vitamine D et le nombre d'admission aux soins intensifs;
- une supplémentation en vitamine D n'a aucun effet sur les besoins ou la durée sous ventilation mécanique invasive;
- les données ne permettent pas d'établir un lien entre une supplémentation en vitamine D et la mortalité.

Pour un résumé de l'état actuel des connaissances par population ainsi que le niveau de preuve scientifique de différents paramètres d'efficacité et d'innocuité, se référer au tableau résumé ci-dessous.

- Des essais cliniques sont en cours de réalisation au Canada et à l'international, lesquels pourraient éventuellement permettre de mieux apprécier les effets potentiels d'un supplément de vitamine D en prévention des manifestations cliniques de la COVID-19 ou en traitement des personnes ayant la COVID-19 dont l'état de santé requiert ou non une hospitalisation.

POSITIONS D'AUTRES ORGANISATIONS EN SANTÉ

- Les recommandations cliniques publiées par différentes organisations en santé ont été recensées. Aucune organisation ne se prononce en faveur de l'usage de la vitamine D en prévention d'une infection par le SARS-CoV-2 ou comme traitement d'une telle infection en dehors d'un essai clinique.

RÉSUMÉ DE L'ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES ET DU NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE			
Paramètres d'intérêts	Nombre d'études et devis	Sens de l'énoncé de preuve scientifique	Niveau de preuve scientifique
Prophylaxie pré- ou post-exposition			
Tous paramètres confondus	Aucune	∅	Insuffisant
Traitement-COVID-19 confirmée, patients non hospitalisés			
Tous paramètres confondus	Aucune	∅	Insuffisant
Traitement-COVID-19 confirmée, patients hospitalisés			
RT-PCR négatif	1 ECRA	Augmentation statistiquement significative du taux de négativité de la RT-PCR mais aucun effet sur la durée avant négativation	Faible
Durée d'hospitalisation	1 ECRA	Aucun effet sur la durée d'hospitalisation	Faible à modéré
Admission aux soins intensifs	2 ECRA	Aucun lien avec le nombre d'admission aux soins intensifs	Faible
Besoins et durée sous ventilation mécanique invasive	1 ECRA	Aucun effet sur les besoins et la durée sous ventilation mécanique invasive	Faible
Mortalité	2 ECRA	Aucun lien avec le taux de mortalité	Faible
Traitement-COVID-19 confirmée, patients hospitalisés			
Innocuité	2 ECRA	Pas d'apparition d'effets indésirables majeurs comparativement aux groupes contrôle	Faible

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Dans ses processus de suivi et d'évaluation des différentes avenues thérapeutiques potentielles en lien avec la présente pandémie, l'INESSS a évalué l'efficacité et l'innocuité d'une supplémentation en vitamine D dans la prévention et le traitement de la COVID-19.

L'impact d'une déficience ou d'une insuffisance en vitamine D sur le risque de développer la COVID-19 ou sur l'évolution clinique des personnes infectées n'a pas été évalué.

Présentation clinique de la maladie

La COVID-19 est une maladie causée par le virus SARS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules qui expriment à leur surface l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (de l'anglais ACE 2) [Letko *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020] présente majoritairement dans le tractus respiratoire, mais aussi le tube digestif, les reins et le cœur [Zou *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2003]. Une fois le virus à l'intérieur de la cellule, les processus cellulaires impliqués et le matériel protéique et génomique sont détournés en faveur de la production de protéines virales puis de la réplication de l'ARN qui sont nécessaires à la fabrication de nouvelles copies du virus [Fehr et Perlman, 2015].

Dès les premiers signes d'infection, la réponse immunitaire innée constitue une barrière essentielle contre les dommages liés à la multiplication virale. Déclenchée par la reconnaissance de signatures moléculaires virales ou cellulaires, cette réponse converge vers la production de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires ainsi que d'interférons de type I, une étape qui permet notamment le recrutement d'autres cellules immunitaires puis la mobilisation et la coordination de la réponse nécessaire pour contenir et enrayer l'infection.

Il a été démontré que la forme grave de la COVID-19 est associée à une pneumonie interstitielle puis à des dommages alvéolaires pouvant précipiter un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). La diminution de la perfusion sanguine provoque un dysfonctionnement d'un ou plusieurs organes et parfois un syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV) menant au décès [Yang *et al.*, 2020]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement de cette forme sévère de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération de cytokines pro-inflammatoires (*cytokine release syndrome*, CRS) [Liu *et al.*, 2020]. Ce dernier est une réponse aberrante du système immunitaire; il a été mis en évidence dans diverses pathologies infectieuses, dont certaines infections respiratoires humaines causées par des coronavirus [Channappanavar et Perlman, 2017]. Cette cascade inflammatoire peut mener à un choc cytokinique lorsque la production de cytokines en excès est auto-entretenu. Ce phénomène d'inflammation massive entraîne une augmentation importante de la perméabilité vasculaire; l'entrée de fluides et de cellules sanguines dans les alvéoles mène à l'aggravation de la dyspnée et à la survenue d'une détresse respiratoire.

Plausibilité biologique

La vitamine D est une hormone produite de manière endogène à partir de stérols sous l'action des rayons ultraviolets sur la peau. Elle est également disponible à partir de différentes sources exogènes telles que certains aliments ou sous la forme de

compléments alimentaires. La vitamine D dérivée des stérols du métabolisme animal est aussi connue sous le nom de cholécalciférol ou de vitamine D3, alors que celle dérivée du métabolisme végétal est nommée l'ergocalciférol ou la vitamine D2. Pour devenir biologiquement active, la vitamine D subit des hydroxylations séquentielles [Bishop *et al.*, 2020]. La forme active de vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D, se lie ensuite à son récepteur pour exercer ses effets physiologiques, dont le plus reconnu se rapporte à l'homéostasie du calcium et des os, par la régulation de la transcription de différents gènes [Hausler *et al.*, 2012]. La forme active de la vitamine D a également la capacité de moduler les réponses immunitaires innées et adaptatives du fait de la présence de son récepteur à la surface de cellules immunitaires (lymphocytes B et T, cellules présentatrice d'antigènes) et de leur capacité à synthétiser la forme active de cette molécule [Aranow, 2011].

Le statut vitaminique D se mesure par le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D (25-OHD). Une déficience en vitamine D est définie comme une concentration sérique de 25-OHD \leq 20 ng/mL alors qu'une insuffisance en vitamine D est définie comme une concentration sérique comprise entre 21 et 29 ng/mL [Holick *et al.*, 2011]. Selon ces critères, il a été estimé que plus de 20 % des aînés aux États-Unis, au Canada et en Europe avaient une déficience en vitamine D [Holick *et al.*, 2011]. Plusieurs facteurs tels qu'une peau foncée, le port de vêtements opaques créant une barrière contre l'exposition au soleil ou le fait d'habiter dans des régions situées à une latitude élevée (ensoleillement moins important) ont été associés à un risque plus élevé de présenter une insuffisance ou une déficience en vitamine D.

Ainsi, Santé Canada recommande que les personnes de 50 ans et plus prennent un supplément quotidien de vitamine D de 400 UI, sans spécifier entre les formes D2 et D3¹. Il a toutefois été rapporté qu'une supplémentation en vitamine D3 était plus efficace qu'une supplémentation en vitamine D2 pour augmenter le taux sérique de 25-OHD. Cet effet est observé aussi bien après une simple dose de 300 000 UI chez des personnes âgées ayant une déficience en vitamine D [Romagnoli *et al.*, 2008], qu'après un supplément vitaminique à raison de 50 000 UI deux fois par semaine pendant 5 semaines chez des sujets adultes présentant une insuffisance pour cette vitamine [Shieh *et al.*, 2016]. Pour éviter les effets indésirables graves d'une hypervitaminose D, Santé Canada rapporte que l'apport maximal pour les adultes, y compris les plus de 70 ans, est de 4 000 UI par jour¹.

Il y a quelques évidences scientifiques suggérant que le statut vitaminique D pourrait être associé à la capacité du système immunitaire à combattre certaines infections. Par exemple, une méta-analyse réalisée à partir de 25 ECRA a rapporté que des suppléments en vitamine D3 permettaient de prévenir les infections aiguës des voies respiratoires, comparativement à un placebo, chez des sujets présentant une déficience en vitamine D [Martineau *et al.*, 2017]. Par contre, deux ECRA à double insu, réalisés chez des sujets gravement malades (aux soins intensifs dans un contexte hors COVID-19) présentant une

¹ <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/vitamines-mineraux/vitamine-calcium-revision-apports-nutritionnels-reference.html> (site web consulté le 7 décembre 2020)

déficience en vitamine D, n'ont rapporté aucun bénéfice sur la durée d'hospitalisation ou la mortalité des personnes qui avaient reçu une supplémentation en vitamine D3 à raison d'un bolus de 540 000 UI suivi d'une dose mensuelle de 90 000 UI pendant 5 mois, ou d'une dose unique de 540 000 UI, comparativement à un placebo [National Heart *et al.*, 2019; Amrein *et al.*, 2014].

Quelques études observationnelles portant sur le lien entre une déficience ou une insuffisance en vitamine D et le risque d'infection par le SARS-CoV-2 ou sur le lien entre une déficience ou une insuffisance en vitamine D et le risque d'une évolution défavorable chez des personnes atteintes de la COVID-19 ont été publiées. Ces études observationnelles comprennent d'importantes limites méthodologiques, dont un risque élevé de biais, et elles présentent des résultats contradictoires. En résumé de leurs résultats, quelques études ont rapporté qu'une déficience en vitamine D était associée à un risque plus élevé de contracter une infection par le SARS-CoV-2 [Bakaloudi et Chourdakis, 2021; Demir *et al.*, 2021; Katz *et al.*, 2021; Yadav *et al.*, 2021; Gündüz et Karaaslan, 2020; Hamza *et al.*, 2020; Israel *et al.*, 2020; Mariani *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2020; Yılmaz et Şen, 2020] ou d'avoir une évolution clinique défavorable des suites de l'infection [Bakaloudi et Chourdakis, 2021; Barassi *et al.*, 2021; Bennouar *et al.*, 2021; Demir *et al.*, 2021; Gavioli *et al.*, 2021; Infante *et al.*, 2021; Adami *et al.*, 2020; Ansari *et al.*, 2020; Gennari *et al.*, 2020; Luo *et al.*, 2020; Mariani *et al.*, 2020; Radujkovic *et al.*, 2020; Vassiliou *et al.*, 2020; Ye *et al.*, 2020; Yılmaz et Şen, 2020]. D'un autre côté, d'autres études observationnelles ont rapporté au contraire qu'une déficience en vitamine D n'était pas associée à un risque plus élevé d'avoir une évolution clinique défavorable des suites de l'infection [Barassi *et al.*, 2021; Gavioli *et al.*, 2021; Lohia *et al.*, 2021; Orchard *et al.*, 2021; Ahmed et Jafri, 2020; Szeto *et al.*, 2020]. Une insuffisance en vitamine D était associée à un risque plus élevé de contracter une infection par le SARS-CoV-2 dans deux études observationnelles [Abdollahi *et al.*, 2020; Ilie *et al.*, 2020] et deux autres études ont rapporté un risque plus élevé d'avoir une évolution clinique défavorable des suites de l'infection chez les personnes qui avaient une insuffisance en vitamine D [Li *et al.*, 2021; Ilie *et al.*, 2020].

Compte tenu de la plausibilité biologique, une supplémentation en vitamine D a été identifiée comme une option thérapeutique potentielle et fait l'objet de la présente analyse, aussi bien en prophylaxie que pour le traitement de personnes atteintes de COVID-19 dont l'état de santé requiert ou non une hospitalisation.

1. MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation

Comparativement aux standards de soins, est-ce qu'un supplément de vitamine D, chez les personnes ayant ou non une déficience ou une insuffisance, est efficace et sécuritaire pour

- prévenir l'infection et les manifestations cliniques de la COVID-19 ?
- traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état à l'amorce n'exige pas une hospitalisation ?
- traiter les patients (adulte, enfant, femme enceinte) COVID-19 confirmés dont l'état à l'amorce exige
 - une hospitalisation sans le recours à une oxygénothérapie ;
 - une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie non invasive (oxygène à faible débit, à haut débit, ventilation mécanique non invasive) ;
 - une hospitalisation avec le recours à une oxygénothérapie invasive (ventilation mécanique invasive, ECMO) ?

Quelle est la position des sociétés savantes, des agences réglementaires, des agences de santé publique et des agences d'évaluation des technologies en santé sur l'usage d'un supplément de vitamine D dans la prévention et le traitement de la COVID-19?

Type de revue de littérature : Revue rapide

Repérage des publications :

La stratégie de recherche et le repérage des documents tirés de la littérature scientifique ont été réalisés par un bibliothécaire en utilisant notamment les mots clés suivants: *vitamin D, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2*. La stratégie est disponible à l'annexe A. Un repérage hebdomadaire de la littérature scientifique par un bibliothécaire a été effectué depuis la mise en place de la stratégie de recherche en mars 2020.

Pour la physiopathologie de la COVID-19 et les mécanismes d'action de la vitamine D, un professionnel scientifique a effectué le repérage scientifique en utilisant notamment les mots clés suivants : *clinical characteristics, clinical feature, immune dysregulation, COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2 OU vitamin D, acute respiratory distress syndrome, ARDS, anti-inflammatory effect, immunomodulatory effect*.

Bases de données consultées (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 24 février 2021) : MEDLINE, EMBASE, EBM Reviews, Tripdatabase, Cochrane, plateforme medRxIV, ClinicalTrials.

Autres sources de données (à partir du 17 mars 2020, mise à jour 24 février 2021) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), agences d'évaluation des

technologies en santé et sites web de ministères de la santé d'autres pays dont le système de santé se compare à celui Canada (p.ex. Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), *Centers for disease control* aux États-Unis (CDC), sociétés savantes reconnues dans les domaines de l'infectiologie (p.ex. Infectious Diseases Societies of America) et de la pédiatrie (p.ex. Société canadienne de pédiatrie, American Academy of Pediatrics). Les monographies de produits génériques ont été consultées. Le moteur de recherche Google a aussi été utilisé.

Sélection des publications

La sélection à partir du titre et du résumé des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation, repérés par la recherche bibliographique, a été effectuée par un seul professionnel scientifique. La sélection à partir de la lecture complète des articles scientifiques a été faite par un professionnel scientifique et validée par un second. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations ou des informations sur les modalités d'usage des médicaments sont au tableau 2.

Les études primaires et les revues systématiques avec ou sans méta-analyse publiées en 2020 ou en 2021 ont été retenues. Les bibliographies des revues retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à la compréhension. Les revues systématiques avec ou sans méta-analyses ont été recensées principalement dans l'objectif d'identifier d'autres études non repérées par la recherche systématique de la littérature dans les bases de données consultées.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	COVID-19 confirmée, COVID-19 suspectée, prophylaxie pré-post-exposition SRAS-CoV-2
Intervention	Supplément de vitamine D en complément au standard de soins au moment de l'étude
Comparateur	Placebo, standards de soins, autre posologie ou durée
Paramètres d'intérêt	<u>Prophylaxie</u> RT-PCR négatif ; absence de symptômes et signes de la maladie <u>Traitement</u> RT-PCR négatif, évolution clinique sur une échelle ordinale, besoin en oxygénation/ventilation mécanique, visite à l'urgence ou hospitalisation, admission aux soins intensifs, sortie de l'hôpital, sortie des soins intensifs, durée de séjour à l'hôpital ou aux soins intensifs, mortalité, effets indésirables
Langue	Les études publiées dans d'autres langues ont été incluses si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces études ont été extraites du résumé.
Types de documents	Essai comparatif à répartition aléatoire (ECRA) En l'absence d'un ECRA, étude observationnelle comparant deux cohortes avec au moins 30 sujets Revue systématique (RS) avec ou sans méta-analyse

Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Autre que les types de documents inclus
Intervention	Combinaison avec un autre médicament à visée thérapeutique
Paramètres d'intérêt	<u>Traitement</u> Diminution charge virale ou effet sur les marqueurs inflammatoires sans autres paramètres d'intérêts inclus ci-haut (ces études sont référencées, mais non incluses dans l'analyse et la synthèse)

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 ou prophylaxie pré/post-exposition au SRAS-CoV-2 (Pour les modalités d'usage d'autres indications ont été considérées)
Intervention	Prévention ou prise en charge thérapeutique et suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur une supplémentation en vitamine D Modalités d'usage de la vitamine D
Contexte de soins et pays	Ambulatoire, milieu hospitalier, soins intensifs Canada et autres pays dont le système de santé est comparable à celui du Canada (France, Royaume-Uni, Australie, Belgique, États-Unis)
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques, monographies
Langue	Français, anglais
Mois de publication	À partir de mars 2020

Extraction des données scientifiques, appréciation de la preuve scientifique et synthèse

L'extraction des données scientifiques, répondant aux questions d'évaluation, a été faite par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (annexe B, tableaux B-1 et B-2). Les résultats des revues systématiques avec méta-analyses qui ont été repérées ont aussi été extraits si la qualité méthodologique de la revue a été jugée comme étant acceptable. L'appréciation de la qualité méthodologique s'intègre à l'évaluation du niveau de preuve scientifique. En effet, l'analyse et l'appréciation du niveau de preuve scientifique sur les paramètres cliniques étudiés reposent sur l'examen de l'ensemble des données scientifiques disponibles selon quatre critères : les limites méthodologiques et scientifiques des études, la cohérence/fiabilité, l'impact clinique et la généralisabilité; ces étapes ont été effectuées par un professionnel scientifique. Un niveau de preuve scientifique global a été attribué selon une échelle à quatre niveaux, soit

élevé², modéré³, faible⁴ et insuffisant⁵. Ce dernier reflète l'intégration des résultats des quatre critères d'appréciation de la preuve scientifique en vue de rapporter la confiance dans les résultats. Le tableau B-3 est présenté à l'annexe B. Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse narrative textuelle a été réalisée [Lucas *et al.*, 2007].

Extraction des recommandations cliniques publiées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées ainsi que celle des modalités d'usage des médicaments ont été faites par un professionnel scientifique et elles ont été validées par un second (Annexe C, tableau C-1). Une synthèse narrative a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées.

Processus de participation et consultation

Deux lecteurs externes ont été invités à évaluer la qualité scientifique des travaux. Ils ont été choisis en fonction de leur expertise et de manière à pouvoir représenter différents contextes (ambulatoire, hospitalier, soins intensifs). Le nom et l'affiliation des lecteurs externes sont présentés à l'annexe D. Leurs commentaires ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés au document final, s'il y avait lieu. Une déclaration des conflits d'intérêts et de rôle a été remplie par chacun des lecteurs externes et gérée en accord avec la Politique de prévention, d'identification, d'évaluation et de gestion des conflits d'intérêts et de rôles des collaborateurs de l'INESSS.

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

² Tous les critères ont obtenu une appréciation positive (limites méthodologiques, cohérence/fiabilité, impact clinique, généralisabilité). Les évaluateurs ont un haut niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est peu probable que la conclusion tirée des données scientifiques sera fortement affectée par les résultats d'études futures.

³ La plupart des critères ont obtenu une appréciation positive dont les limites méthodologiques. Les évaluateurs ont un niveau de confiance modéré que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est assez probable que la conclusion tirée de ces données soit affectée par les résultats d'études futures.

⁴ Tous ou la plupart des critères ont obtenu une appréciation négative. Les évaluateurs ont un faible niveau de confiance que l'effet estimé soit comparable aux objectifs de l'intervention. Il est très probable que la conclusion tirée de ces données soit fortement affectée par les résultats d'études futures.

⁵ Les données disponibles sont insuffisantes. Les évaluateurs n'ont aucune confiance à propos du lien entre l'effet estimé et les objectifs de l'intervention.

2. SOMMAIRE DES RÉSULTATS

2.1. ÉTAT ACTUEL DES CONNAISSANCES SCIENTIFIQUES

2.1.1. Données cliniques sur l'efficacité de la supplémentation en vitamine D dans le contexte de la COVID-19

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 42 027 notices ont été recensées dont 113 études cliniques où l'intervention étudiée portait sur la vitamine D. De ce nombre, 3 ECRA [Murai *et al.*, 2021; Castillo *et al.*, 2020; Rastogi *et al.*, 2020] ont été retenus. Ces études sont décrites ci-dessous en fonction du type de prise en charge, soit la prophylaxie pré/post-exposition, ou le traitement de patient dont l'état de santé requiert ou non une hospitalisation. Seuls les paramètres d'intérêts sur l'évolution de la charge virale, l'amélioration ou la résolution des symptômes ou d'évolution clinique, le pronostic, l'innocuité ou la mortalité sont présentés.

Supplémentation en vitamine D en prophylaxie

En date du 24 février 2021, aucun ECRA ni aucune étude observationnelle publiés n'ont été retracés par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de vitamine D en prophylaxie pré- ou post- exposition au SARS-CoV-2. Par contre, il y a quelques essais cliniques actuellement enregistrés sur le site de ClinicalTrials, dont un essai comparatif à répartition aléatoire multicentrique à triple insu (PROTECT⁶) en cours de réalisation au sein de deux hôpitaux du Québec. Le principal objectif de cet essai est d'étudier les effets prophylactiques d'une supplémentation à hautes doses de vitamine D3 *per os* (bolus 100 000 UI suivi de 10 000 UI par semaine pendant 16 semaines) chez les travailleurs de la santé exposés à la COVID-19. Il est prévu que l'essai se termine en juin 2021.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet d'une supplémentation en vitamine D en prévention de la COVID-19

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet d'une supplémentation en vitamine D chez des personnes présentant non une déficience ou une insuffisance vitaminique D, en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

⁶ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04483635?term=vitamin+D&cond=Covid19&cntry=CA&draw=2&rank=1> (site web consulté le 4 décembre 2020)

Supplémentation en vitamine D chez des patients non hospitalisés

En date du 24 février 2021, aucun ECRA ni aucune étude observationnelle publiés n'ont été retracés par la recherche de la littérature scientifique sur les bénéfices cliniques associés à l'usage de vitamine D en communauté pour des patients COVID-19 dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation. Cependant, des essais cliniques sont actuellement en cours sur le site de ClinicalTrials.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet d'une supplémentation en vitamine D chez les patients COVID-19 dont l'état ne requiert pas une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques ne permet pas d'apprécier l'effet d'une supplémentation en vitamine D chez des personnes présentant ou non une déficience ou une insuffisance vitaminique D qui sont atteintes de la COVID-19 mais dont l'état de santé ne requiert pas une hospitalisation.

Niveau de preuve scientifique : insuffisant

Supplémentation en vitamine D chez des patients hospitalisés

Description des études retenues pour l'efficacité

En date du 24 février 2021, les résultats de deux ECRA à double insu [Murai *et al.*, 2021; Rastogi *et al.*, 2020] et d'un ECRA pilote à devis ouvert [Castillo *et al.*, 2020] avec des sujets adultes COVID-19 hospitalisés dans lesquels une supplémentation de vitamine D3 (en plus des standards de soins) a été utilisée pour en apprécier les bénéfices potentiels ont été répertoriés. Une étude a été réalisée en Espagne, une en Inde et une autre au Brésil. Les caractéristiques et les résultats de ces études sont présentés respectivement dans les tableaux B-1 et B-2 de l'annexe B. Les trois études ont été réalisées sur des populations distinctes et avec différentes posologies et formes de vitamine D3. L'étude pilote espagnole (COVIDIOL) a été réalisée sur des sujets hospitalisés pour une COVID-19 confirmée mais dont le niveau de sévérité de la maladie chez les participants n'a pas été documenté. La discussion de l'article rapporte toutefois que les adultes vivant dans la région de Cordoue, où l'essai a été réalisé, présentaient une déficience relative en vitamine D (16 ng/mL en moyenne) à la fin de l'hiver et au début du printemps. Dans cette étude, les sujets ont reçu de la vitamine D3 (calcifédiol) à raison de 0,532 mg (soit 21 280 UI) *per os* à l'admission, suivi de 0,266 mg (soit 10 640 UI) *per os* aux jours 3 et 7, puis de 0,266 mg (soit 10 640 UI) *per os* par semaine jusqu'à la sortie d'hôpital ou l'admission aux soins intensifs [Castillo *et al.*, 2020]. L'étude indienne (SHADE) a été réalisée sur des sujets hospitalisés pour une COVID-19 confirmée, asymptomatiques ou avec symptômes légers, et qui présentaient une déficience en vitamine D définie par un niveau < 20 ng/mL. Dans cette étude, les sujets ont reçu de la vitamine D3 (cholécalférol) à raison de 60 000 UI par jour en solution orale pendant 7 à 14 jours en fonction des niveaux de vitamine D après 7 jours de traitement. Les participants du groupe vitamine D dont le statut vitaminique sérique était ≥ 50 ng/mL au jour 7 ont reçu un unique supplément de 60 000 UI alors que ceux dont le statut vitaminique sérique était ≤ 50 ng/mL au jour 7 ont

reçu un supplément quotidien de 60 000 UI jusqu'au jour 14 [Rastogi *et al.*, 2020]. L'étude brésilienne a été réalisée sur des sujets hospitalisés pour une COVID-19 confirmée au stade modéré à sévère, avec 89,5 % des sujets sous oxygénothérapie dont 14,6% sous ventilation non invasive à l'amorce du traitement. Dans cette étude, les sujets ont reçu une dose orale unique de vitamine D3 de 200 000 UI [Murai *et al.*, 2021].

Les paramètres cliniques d'intérêts étaient la négativation de la RT-PCR, la durée d'hospitalisation, l'admission aux soins intensifs, les besoins en ventilation mécanique invasive, la mortalité et les effets indésirables. Certaines limites sont présentes dans les études retenues. Dans l'étude de Castillo et coll. un devis ouvert a été utilisé et l'étude pilote de petite taille n'a pas de puissance statistique. Par ailleurs, plusieurs déséquilibres étaient présents entre les groupes au départ de l'étude et il n'y avait pas de données sur les niveaux de vitamine D des participants à l'admission [Castillo *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Rastogi et coll., un faible nombre de participants a été étudié et aucune information n'a été documentée pour ce qui a trait aux standards de soins utilisés. Par ailleurs, très peu d'information était disponible sur les données cliniques des participants à l'admission (par ex. comorbidités). Il est également important de souligner que selon le protocole publié sur le site de ClinicalTrials⁷ tous les participants à l'étude, incluant ceux du groupe placebo, auraient reçu une dose unique de 60 000 UI de vitamine D3 lors de l'admission, alors que dans l'article publié cette dose initiale de vitamine D3 n'était pas mentionnée pour le groupe placebo [Rastogi *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Murai et coll., les participants avaient de nombreuses médications concomitantes et comorbidités et il n'y avait pas de données sur les niveaux de vitamine D des participants à l'admission dans l'essai [Murai *et al.*, 2021].

D'autres essais cliniques sont actuellement en cours sur le site de ClinicalTrials.

Négativation de la RT-PCR

Un des ECRA retenus a étudié l'effet d'une supplémentation en vitamine D3 sur la négativation de la RT-PCR, un paramètre d'intérêt primaire, chez des sujets hospitalisés pour une COVID-19 confirmée, asymptomatiques ou avec symptômes légers, et qui présentaient une déficience en vitamine D.

Après 21 jours, les auteurs ont rapporté que le nombre de sujets avec une négativation de la RT-PCR était significativement plus élevé dans le groupe vitamine D3, comparativement au groupe placebo (62,5 % contre 20,8 % ; valeur de $p = 0,018$) [Rastogi *et al.*, 2020]. Par ailleurs, la durée moyenne avant la négativation de la RT-PCR était comparable entre les deux groupes ($17,6 \pm 6,1$ jours contre $17,6 \pm 6,4$ jours ; valeur de $p = 0,283$).

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04459247> (page consultée le 10 décembre 2020)

Durée d'hospitalisation

Un des ECRA repérés a étudié l'effet de la vitamine D3 sur la durée d'hospitalisation, un paramètre d'intérêt primaire, chez des sujets hospitalisés pour une COVID-19 au stade modéré à sévère.

Murai et coll. ont rapporté que la durée d'hospitalisation était comparable entre les sujets des groupes vitamine D3 et placebo (7,0 jours contre 7,0 jours ; RRI : 1,07 [IC 95% : 0,82; 1,39]; valeur de $p = 0,62$) [Murai *et al.*, 2021]. Les auteurs ont souligné qu'une analyse post-hoc réalisée sur les sujets présentant une déficience en vitamine D a rapporté des résultats similaires entre les groupes vitamine D3 et placebo.

Par ailleurs, les auteurs de l'essai pilote ont rapporté que le taux de sortie d'hôpital, un paramètre d'intérêt secondaire, était comparable entre les groupes vitamine D3 et contrôle (100 % contre 92 %) [Castillo *et al.*, 2020].

Admission aux soins intensifs

Deux des ECRA repérés ont étudié l'effet de la vitamine D3 sur l'admission aux soins intensifs chez des sujets hospitalisés pour une COVID-19.

Castillo et coll., dans leur essai pilote à devis ouvert, ont rapporté que le taux d'admission aux soins intensifs, un paramètre d'intérêt primaire, était significativement plus faible chez les sujets du groupe vitamine D3, comparativement au groupe contrôle (2 % contre 50 % ; RC ajusté selon la présence d'hypertension et de diabète de type 2 : 0,03 [IC 95%: 0,003; 0,25]; valeur de $p < 0,001$) [Castillo *et al.*, 2020]. En revanche, dans l'étude de Murai et coll., le taux d'admission aux soins intensifs, un paramètre d'intérêt secondaire, n'était pas significativement différent entre les sujets des groupes vitamine D3 et placebo (16,0 % contre 21,2 % ; valeur de $p = 0,30$) [Murai *et al.*, 2021]. Une analyse post-hoc réalisée sur les sujets déficients en vitamine D a rapporté les mêmes tendances entre les groupes vitamine D3 et placebo pour ce qui a trait au taux d'admission aux soins intensifs (19,3 % contre 15,5 % ; valeur de $p = 0,59$) [Murai *et al.*, 2021]. Ces résultats différents pourraient s'expliquer par les différents niveaux de sévérité de la maladie chez les participants des deux études, avec une étude réalisée uniquement sur des sujets atteints de COVID-19 modérée à sévère et une étude pilote sur des sujets dont le niveau de sévérité de la COVID-19 n'a pas été précisé. Le niveau de vitamine D des participants à l'amorce des essais pourrait aussi être un facteur ayant influencé les résultats.

Besoins et durée sous ventilation mécanique invasive

Un des ECRA repérés a étudié l'effet de la vitamine D3 sur les besoins et la durée sous ventilation mécanique invasive, un paramètre d'intérêt secondaire, chez des sujets hospitalisés pour une COVID-19 au stade modéré à sévère.

Murai et coll. ont rapporté que la proportion de sujets ayant eu besoin de ventilation mécanique invasive était plus faible, mais non statistiquement significative, chez les sujets du groupe vitamine D3, comparativement au groupe placebo (7,6 % contre 14,4 % ; valeur de $p = 0,09$). Par ailleurs, les auteurs ont rapporté que la durée sous ventilation mécanique invasive était plus faible, mais non statistiquement significative, chez les sujets du groupe placebo, comparativement au groupe vitamine D3 (15,0 jours contre 12,8 jours

; valeur de $p = 0,69$) [Murai *et al.*, 2021]. Une analyse post-hoc réalisée sur les sujets présentant une déficience en vitamine D a rapporté les mêmes tendances entre les groupes vitamine D et placebo pour ce qui a trait aux besoins en ventilation mécanique invasive (7,0 % contre 8,6 % ; valeur de $p > 0,99$) ou à la durée sous ventilation mécanique invasive (12,2 jours contre 16,0 jours ; valeur de $p = 0,63$) [Murai *et al.*, 2021].

Mortalité

Deux des ECRA retenus, dont l'essai pilote, ont étudié l'effet de la vitamine D3 sur la mortalité, un paramètre d'intérêt secondaire, chez des sujets hospitalisés pour une COVID-19.

Castillo et coll. ont rapporté un taux de mortalité moins élevé chez les sujets du groupe vitamine D3, comparativement au groupe contrôle (0 % contre 8 % (2/26)), mais aucune analyse statistique n'a été effectuée [Castillo *et al.*, 2020]. Dans l'étude de Murai et coll., le taux de mortalité des participants était comparable entre les sujets des groupes vitamine D3 et placebo (7,6 % contre 5,1 % ; valeur de $p = 0,43$) [Murai *et al.*, 2021]. Une analyse post-hoc réalisée sur les sujets présentant une déficience en vitamine D a rapporté les mêmes tendances entre les groupes vitamine D3 et placebo pour ce qui a trait à la mortalité (7,0 % contre 1,7 % ; valeur de $p = 0,21$), bien que la mortalité des sujets du groupe placebo présentant une déficience en vitamine D soit plus faible, comparativement à celle du groupe placebo complet [Murai *et al.*, 2021]. Ces résultats différents pourraient s'expliquer par les différentes tailles d'échantillons (étude pilote comparativement à une étude complète) ainsi que par les différents niveaux de sévérité de la maladie chez les participants des deux études, avec une étude réalisée uniquement sur des sujets atteints de COVID-19 modérée à sévère et une étude pilote sur des sujets dont le niveau de sévérité de la COVID-19 n'a pas été précisé. Le niveau de vitamine D des participants à l'amorce des essais pourrait aussi être un facteur ayant influencé les résultats.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'effet d'une supplémentation en vitamine D chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

Négativisation de la RT-PCR

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu, avec 40 sujets, suggère qu'une supplémentation en vitamine D3, comparativement à un placebo, pourrait augmenter le taux de négativation de la RT-PCR des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées qui ont une déficience en vitamine D, sans toutefois diminuer la durée moyenne avant la négativation de la RT-PCR.

Niveau de preuve scientifique: faible

Durée d'hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu, avec 237 sujets, suggère qu'une supplémentation en vitamine D3, comparativement à un placebo, ne permet pas de réduire la durée d'hospitalisation chez des personnes hospitalisées pour une COVID-19 à un stade modéré à sévère.

Aucune donnée disponible sur les niveaux de vitamine D des participants avant l'entrée dans l'essai clinique.

Niveau de preuve scientifique: faible à modéré

Admission aux soins intensifs

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu (n = 237) et d'un ECRA pilote à devis ouvert (n = 76), ne permet pas d'établir un lien entre la supplémentation en vitamine D et l'admission aux soins intensifs des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées.

Aucune donnée disponible sur les niveaux de vitamine D des participants avant l'entrée dans les essais cliniques.

Niveau de preuve scientifique: faible

Besoins et durée sous ventilation mécanique invasive

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu, avec 237 sujets, suggère que la vitamine D3, comparativement à un placebo, ne permet pas de réduire significativement les besoins et la durée sous ventilation mécanique invasive chez des personnes hospitalisées pour une COVID-19 à un stade modéré à sévère.

Aucune donnée disponible sur les niveaux de vitamine D des participants avant l'entrée dans l'essai clinique.

Niveau de preuve scientifique: faible

Mortalité

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu (n = 237) et d'un ECRA pilote à devis ouvert (n = 76) ne permet pas

d'établir un lien entre la supplémentation en vitamine D et la mortalité des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées.

Niveau de preuve scientifique: faible

Aucune donnée disponible sur les niveaux de vitamine D des participants avant l'entrée dans l'essai clinique.

2.1.2. Données cliniques sur l'innocuité

En date du 24 février 2021, 2 ECRA à double insu qui ont évalué l'innocuité d'une supplémentation en vitamine D3 (60 000 UI par jour pendant 8 ou 14 jours ou dose unique de 200 000 UI, respectivement), en complément aux standards de soins, chez des sujets COVID-19 hospitalisés ont été répertoriés [Murai *et al.*, 2021; Rastogi *et al.*, 2020]. Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé à l'exception d'un sujet atteint de COVID-19 au stade modéré à sévère qui a vomi suite à l'administration de vitamine D3 (dose unique de 200 000 UI) [Murai *et al.*, 2021]. Par ailleurs aucun événement d'hypercalcémie n'a été rapporté dans les deux études [Murai *et al.*, 2021; Rastogi *et al.*, 2020]. Il est toutefois important de souligner que les doses de vitamine D3 utilisées dans ces deux études sont supérieures aux doses recommandées dans la monographie [Euro-Pharm International Canada, 2018]. Si les effets potentiels d'une unique administration d'une dose élevée (i.e. 200 000 UI administrées dans l'étude de Murai et coll.) ne sont pas discutés dans la monographie, cette dernière mentionne que des doses quotidiennes de 50 000 à 100 000 UI (i.e. 60 000 UI par jour pendant 8 ou 14 jours dans l'étude de Rastogi et coll.) peuvent entraîner une hypervitaminose [Euro-Pharm International Canada, 2018]. Il y est ainsi recommandé d'effectuer un suivi régulier du calcium sérique, mais aussi de phosphate, de magnésium et de phosphatase alcaline sériques, chez les sujets recevant des doses élevées de supplémentation en vitamine D3.

Selon les monographies, une supplémentation en vitamine D est contre-indiquée en présence d'hypercalcémie, du syndrome de malabsorption ou d'hypervitaminose D [Euro-Pharm International Canada, 2018; Vifor Pharma, 2018]. La vitamine D3 est généralement bien tolérée à des doses qui ne dépassent pas la dose quotidienne recommandée. Un dosage chronique excessif peut toutefois conduire à une toxicité qui peut se manifester par de l'hypercalcémie et ses séquelles [Euro-Pharm International Canada, 2018; Vifor Pharma, 2018]. D'ailleurs, tel que souligné précédemment, Santé Canada recommande, chez les sujets de 9 ans et plus, de ne pas dépasser une dose journalière de 4000 UI en supplément de vitamine D pour éviter tout effet délétère

secondaire, alors que chez les enfants de moins de 9 ans la dose maximale quotidienne est entre 1000 et 3000 UI en fonction de l'âge⁸.

Appréciation de la preuve scientifique sur l'innocuité d'une supplémentation en vitamine D chez les patients COVID-19 dont l'état requiert une hospitalisation

L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 2 ECRA à double insu, suggère qu'une supplémentation en vitamine D3, à raison de 60 000 UI par jour pendant 8 ou 14 jours ou d'une dose unique de 200 000 UI, semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés. Un suivi régulier du calcium sérique est toutefois recommandé dans les monographies à la suite de l'usage quotidien de vitamine D3.

Niveau de preuve scientifique : faible

2.1.3. Positions d'autres organisations et modalités d'usage

Depuis l'instauration en mars 2020 de la recherche systématique en continu de la littérature scientifique sur les médicaments à visée thérapeutique, 42 027 notices ont été recensées dont 565 contenaient des positions ou des modalités d'usage. De ce nombre, 4 documents ont été retenus.

Les recommandations des différentes organisations sont présentées dans le tableau de l'annexe C. Aucune organisation ne se prononce en faveur de l'usage de la vitamine D en prévention d'une infection par le SARS-CoV-2 ou comme traitement d'une telle infection en dehors d'un essai clinique [HAS, 2021; National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020; NICE, 2020; NIH, 2020]. Ces positions sont justifiées par le manque de données probantes pour être en mesure d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de cette intervention dans ce contexte. Par ailleurs, le NIH souligne que des doses élevées de vitamine D3, sans mentionner la posologie, peuvent entraîner une hypercalcémie ou une néphrocalcinose [NIH, 2020], alors que le NICE met en garde contre le risque d'effets indésirables en cas de supplémentation en vitamine D supérieure à 100 µg (ou 4 000 UI) par jour et recommande un suivi régulier lorsqu'une telle supplémentation est donnée [NICE, 2020].

⁸ <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/aliments-nutrition/saine-alimentation/vitamines-mineraux/vitamine-calcium-revision-apports-nutritionnels-reference.html> (site web consulté le 7 décembre 2020)

3. DISCUSSION

Au terme des travaux, il ressort qu'aucun ECRA ni aucune étude observationnelle publiés dans la littérature ne permettent d'évaluer l'effet d'une supplémentation en vitamine D utilisée en prophylaxie pré- ou post- exposition au SRAS-CoV-2 ni dans le traitement des sujets COVID-19 confirmés dont l'état n'exige pas une hospitalisation. Toutefois, en ce qui concerne les personnes atteintes de la COVID-19 dont l'état de santé requiert une hospitalisation, l'état actuel des connaissances scientifiques suggère qu'une supplémentation en vitamine D3 ne permet pas de réduire la durée d'hospitalisation et le nombre de nouveaux sujets ayant besoin de ventilation mécanique invasive et ne permet pas d'établir un lien en une supplémentation en vitamine D et les admissions aux soins intensifs ou la mortalité. Un supplément en vitamine D3 à raison de 60 000 UI par jour pendant 8 ou 14 jours, chez des personnes ayant une déficience en vitamine D, pourrait cependant permettre d'augmenter la proportion de sujets avec une négativation de la RT-PCR sans toutefois avoir d'impact sur la durée moyenne avant la négativation de celle-ci. Il est toutefois important de souligner que les trois ECRA ont été réalisés sur des populations distinctes, hospitalisées pour une COVID-19 de sévérité variable, et avec différentes posologies et formes de vitamine D3 (calcifédiol ou cholécalciférol).

Les profils d'innocuité et d'interactions médicamenteuses de la vitamine D sont aujourd'hui bien connus dans plusieurs contextes extérieurs à la COVID-19 [Euro-Pharm International Canada, 2018; Vifor Pharma, 2018]. Fondé sur 2 ECRA à double insu conduits au Brésil et en Inde dans le contexte de la COVID-19, la supplémentation de vitamine D3 à haute dose semble sécuritaire lorsque cette dernière est administrée en prise unique ou de manière quotidienne pendant une durée maximale de 14 jours chez des sujets adultes atteints de la COVID-19 et hospitalisés.

Dans tous les documents consultés présentant des positions ou des recommandations cliniques, aucune organisation ne se prononce en faveur de l'usage de la vitamine D en prévention d'une infection par le SARS-CoV-2 ou comme traitement d'une telle infection en dehors d'un essai clinique, en raison d'une insuffisance de preuves. Compte tenu des risques potentiels d'effets indésirables, un suivi régulier des personnes recevant des doses de vitamine D supérieures à 4 000 UI par jour est également recommandé.

Cette réponse rapide de l'INESSS comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, l'analyse du niveau de preuve scientifique est basée sur 3 études primaires de type ECRA, elles aussi, empreintes de biais et de limites méthodologiques (y compris des déséquilibres dans les caractéristiques des sujets, dans la puissance statistique et dans les posologies et formes de vitamine D3 utilisées) affectant la confiance envers les résultats actuellement disponibles. Par ailleurs, le manque de résultats ne permet pas de conclure quant à d'éventuelles différences d'efficacité entre des sujets à différents stades de la maladie ou avec des niveaux de vitamine D différents au début des études (taux normal, insuffisance, déficience). Enfin, les constats ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré. À la suite de l'analyse effectuée, la tendance pointe vers une absence de bénéfice de la supplémentation en vitamine D ayant

un réel impact sur l'évolution clinique ou la mortalité liée à la COVID-19. Il faudra toutefois attendre les résultats d'ECRA supplémentaires dont la qualité méthodologique sera jugée acceptable avant d'infirmier ou confirmer une absence de bénéfices. L'efficacité et l'innocuité d'une supplémentation en vitamine D sont présentement évaluées dans plusieurs études cliniques en cours, soit en prophylaxie, chez des patients non hospitalisés ou chez des patients hospitalisés⁹. En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse rapide permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

⁹ <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=vitamin+D&cntry=&state=&city=&dist=> (page consultée le 08 décembre 2020)

RÉFÉRENCES

- Abdollahi A, Sarvestani HK, Rafat Z, Ghaderkhani S, Mahmoudi-Aliabadi M, Jafarzadeh B, Mehrdash V. The Association Between the Level of Serum 25(OH) Vitamin D, Obesity, and underlying Diseases with the risk of Developing COVID-19 Infection: A case-control study of hospitalized patients in Tehran, Iran. *J Med Virol* 2020;
- Adami G, Giollo A, Fassio A, Benini C, Bertoldo E, Bertoldo F, et al. Vitamin d and disease severity in coronavirus disease 19 (Covid-19). *Reumatismo* 2020;72(4):189-96.
- Ahmed S et Jafri L. Prognostic Utility of Baseline 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Hospitalised COVID-19 Patients: Hope or Hype? *J Coll Physicians Surg Pak* 2020;30(10):183-4.
- 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;312(15):1520-30.
- Ansari IA, Kumar A, Ansari TA, Shaikh A, Samo JA, Samo KJ. Frequency of severe vitamin D deficiency and its association with mortality in patients with corona virus disease. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2020;14(4):1206-8.
- Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med* 2011;59(6):881-6.
- Bakaloudi DR et Chourdakis M. Is vitamin D deficiency associated with the COVID-19 epidemic in Europe? *medRxiv* 2021:2021.01.28.21250673.
- Barassi A, Pezzilli R, Mondoni M, Rinaldo RF, Davì M, Cozzolino M, et al. Vitamin D in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) patients with non-invasive ventilation support. *Panminerva Med* 2021;
- Bennouar S, Cherif AB, Kessira A, Bennouar DE, Abdi S. Vitamin D Deficiency and Low Serum Calcium as Predictors of Poor Prognosis in Patients with Severe COVID-19. *J Am Coll Nutr* 2021:1-11.
- Bishop E, Ismailova A, Dimeloe SK, Hewison M, White JH. Vitamin D and immune regulation: antibacterial, antiviral, anti-inflammatory. *JBMR Plus* 2020;
- Castillo ME, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, Miranda JL, Bouillon R, Quesada Gomez JM. "Effect of Calcifediol Treatment and best Available Therapy versus best Available Therapy on Intensive Care Unit Admission and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Pilot Randomized Clinical study". *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2020:105751.
- Channappanavar R et Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol* 2017;39(5):529-39.
- Demir M, Demir F, Aygun H. Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and the severity of the disease. *J Med Virol* 2021;
- Euro-Pharm International Canada. Monographie - Vitamine D. 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00048988.PDF (consulté le 23 novembre 2020).

- Fehr AR et Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. *Methods Mol Biol* 2015;1282:1-23.
- Gavioli EM, Miyashita H, Hassaneen O, Siau E. An Evaluation of Serum 25-Hydroxy Vitamin D Levels in Patients with COVID-19 in New York City. *J Am Coll Nutr* 2021:1-6.
- Gennari L, Campi I, Merlotti D, Mingiano C, Frosali A, Giovanelli L, et al. Vitamin D Deficiency Is Independently Associated with COVID-19 Severity and Mortality. *Journal of Bone and Mineral Research* 2020;35 (SUPPL 1):7-8.
- Gündüz M et Karaaslan E. COVID-19 reminds us: community vitamin D deficiency. *Ann Ital Chir* 2020;91:673-8.
- Hamza A, Ahmed M, Ahmed K, Durrani AB. Role of Vitamin D in Pathogenesis and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences* 2020;14(2):462-5.
- HAS. Veille sur les médicaments de la COVID-19. 2021. Disponible à : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/veille_covid_fevrier_2021.pdf (consulté le 1 mars 2021).
- Hausler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Forster R, Saini R, Hsieh JC, et al. The role of vitamin D in the FGF23, klotho, and phosphate bone-kidney endocrine axis. *Rev Endocr Metab Disord* 2012;13(1):57-69.
- 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(7):1911-30.
- 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(7):1195-8.
- Infante M, Buoso A, Pieri M, Lupisella S, Nuccetelli M, Bernardini S, et al. Low Vitamin D Status at Admission as a Risk Factor for Poor Survival in Hospitalized Patients With COVID-19: An Italian Retrospective Study. *J Am Coll Nutr* 2021:1-16.
- Israel A, Cicurel AA, Feldhamer I, Dror Y, Giveon SM, Gillis D, et al. The link between vitamin D deficiency and Covid-19 in a large population. *medRxiv* 2020:2020.09.04.20188268.
- Katz J, Yue S, Xue W. Increased risk for COVID-19 in patients with vitamin D deficiency. *Nutrition* 2021;84 (no pagination)
- Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
- Li S, Cao Z, Yang H, Zhang Y, Xu F, Wang Y. Metabolic Healthy Obesity, Vitamin D Status, and Risk of COVID-19. *Aging Dis* 2021;12(1):61-71.
- Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426(6965):450-4.

- Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. medRxiv 2020;(February 22, 2020.)
- Lohia P, Nguyen P, Patel N, Kapur S. Exploring the link between Vitamin D and clinical outcomes in COVID-19. Am J Physiol Endocrinol Metab 2021;
- Lucas PJ, Baird J, Arai L, Law C, Roberts HM. Worked examples of alternative methods for the synthesis of qualitative and quantitative research in systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:4.
- Luo X, Liao Q, Shen Y, Li H, Cheng L. Vitamin D Deficiency Is Inversely Associated with COVID-19 Incidence and Disease Severity in Chinese People. J Nutr 2020;
- Mariani J, Gimenez VMM, Bergam I, Tajer C, Antonietti L, Inserra F, et al. Association Between Vitamin D Deficiency and COVID-19 Incidence, Complications, and Mortality in 46 Countries: An Ecological Study. Health Secur 2020;14:14.
- Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. BMJ 2017;356:i6583.
- Murai IH, Fernandes AL, Sales LP, Pinto AJ, Goessler KF, Duran CSC, et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2021;
- National COVID-19 Clinical evidence taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. National Health and Medical Research Council (NHMRC); 2020. Disponible à : <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/L0OPkj> (consulté le 08 décembre 2020).
- National Heart L, Blood Institute PCTN, Ginde AA, Brower RG, Caterino JM, Finck L, et al. Early High-Dose Vitamin D3 for Critically Ill, Vitamin D-Deficient Patients. N Engl J Med 2019;381(26):2529-40.
- NICE. COVID-19 rapid evidence summary: vitamin D for COVID-19. 2020. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng187/resources/covid19-rapid-guideline-vitamin-d-pdf-66142026720709> (consulté le 18 décembre 2020).
- NIH. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. États-Unis : HIH; 2020. Disponible à : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/> (consulté le 08 décembre 2020).
- Orchard L, Baldry M, Nasim-Mohi M, Monck C, Saeed K, Grocott MPW, Ahilanandan D. Vitamin D levels and intensive care unit outcomes of a cohort of critically ill COVID-19 patients. Clin Chem Lab Med 2021;
- Radujkovic A, Hippchen T, Tiwari-Heckler S, Dreher S, Boxberger M, Merle U. Vitamin D deficiency and outcome of COVID-19 patients. Nutrients 2020;12(9):1-13.

- Rastogi A, Bhansali A, Khare N, Suri V, Yaddanapudi N, Sachdeva N, et al. Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study). *Postgrad Med J* 2020;
- Romagnoli E, Mascia ML, Cipriani C, Fassino V, Mazzei F, D'Erasmus E, et al. Short and long-term variations in serum calciotropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D2) or cholecalciferol (vitamin D3) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):3015-20.
- Sengupta T, Majumder R, Majumder S. Role of vitamin D in treating COVID-19-associated coagulopathy: problems and perspectives. *Mol Cell Biochem* 2021:1-7.
- Shieh A, Chun RF, Ma C, Witzel S, Meyer B, Rafison B, et al. Effects of High-Dose Vitamin D2 Versus D3 on Total and Free 25-Hydroxyvitamin D and Markers of Calcium Balance. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(8):3070-8.
- Szeto B, Zucker JE, LaSota ED, Rubin MR, Walker MD, Yin MT, Cohen A. Vitamin D Status and COVID-19 Clinical Outcomes in Hospitalized Patients. *Endocr Res* 2020:1-8.
- Vassiliou AG, Jahaj E, Pratikaki M, Orfanos SE, Dimopoulou I, Kotanidou A. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels on Admission to the Intensive Care Unit May Predispose COVID-19 Pneumonia Patients to a Higher 28-Day Mortality Risk: A Pilot Study on a Greek ICU Cohort. *Nutrients* 2020;12(12)
- Vifor Pharma. Monographie - Vitamine D. 2018. Disponible à : https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00046649.PDF (consulté le 23 novembre 2020).
- Yadav D, Birdi A, Tomo S, Charan J, Bhardwaj P, Sharma P. Association of Vitamin D Status with COVID-19 Infection and Mortality in the Asia Pacific region: A Cross-Sectional Study. *Indian J Clin Biochem* 2021:1-6.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;
- Ye K, Tang F, Liao X, Shaw BA, Deng M, Huang G, et al. Does Serum Vitamin D Level Affect COVID-19 Infection and Its Severity?-A Case-Control Study. *J Am Coll Nutr* 2020:1-8.
- Yılmaz K et Şen V. Is vitamin D deficiency a risk factor for COVID-19 in children? *Pediatr Pulmonol* 2020;55(12):3595-601.
- Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579(7798):270-3.
- Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med* 2020;

ANNEXE A

Stratégie de repérage d'information scientifique

Bases de données bibliographiques

PubMed Date du repérage : 24 février 2021 Début de la veille : avril 2020 Limites : anglais, français	
#1	COVID-19[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR Coronavirus Infections[majr]
#2	((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR pneumonia[tiab] OR cov[tiab] OR ncov[tiab]) AND wuhan[tiab]) OR ((coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab]) AND 2019[tiab]) OR 2019 ncov[tiab] OR 2019-ncov[tiab] OR 2019ncov[tiab] OR china coronavirus[tiab] OR china corona virus[tiab] OR covid 19[tiab] OR covid-19[tiab] OR covid19[tiab] OR ncov 2019[tiab] OR new corona virus*[tiab] OR new coronavirus*[tiab] OR novel corona virus*[tiab] OR novel coronavirus*[tiab] OR sars corona virus 2[tiab] OR sars coronavirus 2[tiab] OR sars cov 2[tiab] OR sars-cov-2[tiab] OR sars2[tiab] OR (severe acute respiratory[tiab] AND syndrome[tiab] AND (coronavirus 2[tiab] OR corona virus 2[tiab] OR cov2[tiab])) OR syndrome cov 2[tiab] OR (wuhan*[tiab] AND (coronavirus*[tiab] OR corona virus*[tiab] OR virus*[tiab])) OR coronavirus*[ti] OR corona virus*[ti] OR covid[ti]
#3	#1 OR #2
#4	Analgesics[majr] OR Anti-Bacterial Agents[majr] OR Anti-Infective Agents[majr] OR Drug Therapy[sh] OR Immunoglobulins[majr]
#5	analgesic*[tiab] OR antibacterial*[tiab] OR anti-bacterial*[tiab] OR antibiotic*[tiab] OR antibod*[tiab] OR anti-bod*[tiab] OR anticlott*[tiab] OR anti-clott*[tiab] OR anticoagul*[tiab] OR anti-coagul*[tiab] OR antiinfecti*[tiab] OR anti-infecti*[tiab] OR antimalarial*[tiab] OR anti-malarial*[tiab] OR antimicrobial*[tiab] OR anti-microbial*[tiab] OR anti-retroviral*[tiab] OR antiretroviral[tiab] OR anti-viral*[tiab] OR antiviral*[tiab] OR arv[tiab] OR biopharma*[tiab] OR biotherap*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR dosage*[tiab] OR dose*[tiab] OR dosing[tiab] OR drug[tiab] OR drugs[tiab] OR fibrinolytic*[tiab] OR gamma globulin*[tiab] OR ig[tiab] OR igg[tiab] OR immune globulin*[tiab] OR immunoglobulin*[tiab] OR immunomodulator*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR inhibit*[tiab] OR ivig[tiab] OR ivigg[tiab] OR medication*[tiab] OR molécul*[tiab] OR nonsteroid*[tiab] OR non-steroid*[tiab] OR nsaid*[tiab] OR overdos*[tiab] OR pharmaceutic*[tiab] OR pharmacolog*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR plasma[tiab] OR plasmas[tiab] OR scig[tiab] OR scigg[tiab] OR sera[tiab] OR serum*[tiab] OR steroid*[tiab] OR therap*[tiab] OR thrombolytic*[tiab] OR treatment*[tiab] OR vte[tiab]
#6	ace[tiab] OR ace2[tiab] OR acetaminophen[tiab] OR actemra[tiab] OR actilyse[tiab] OR activase[tiab] OR alteplase[tiab] OR amantadin*[tiab] OR ampligen[tiab] OR anakinra[tiab] OR angiotensin*[tiab] OR apap[tiab] OR aralen[tiab] OR arbidol[tiab] OR arbs[tiab] OR asc-09[tiab] OR asc09[tiab] OR ascorb*[tiab] OR atlizumab[tiab] OR avastin*[tiab] OR avigan[tiab] OR azithromycin*[tiab] OR azvudin*[tiab] OR baloxavir[tiab] OR bamlanivimab[tiab] OR baricitinib[tiab] OR bevacizumab[tiab] OR brilacidin*[tiab] OR brodalumab[tiab] OR bromhexin*[tiab] OR camostat[tiab] OR camrelizumab[tiab] OR canakinumab[tiab] OR carrimycin*[tiab] OR casirivimab[tiab] OR chloroquin*[tiab] OR ciclesonide[tiab] OR cobicistat[tiab] OR colchicin*[tiab] OR corticoid*[tiab] OR corticosteroid*[tiab] OR cosentyx[tiab] OR darunavir[tiab] OR decaject[tiab] OR decameth[tiab] OR decaspray[tiab] OR dehydroascorb*[tiab] OR dexamethasone[tiab] OR dexasone[tiab] OR dexmedetomidine[tiab] OR dexpak[tiab] OR dextenza[tiab] OR eculizumab[tiab] OR emapalumab[tiab] OR emtricitabin*[tiab] OR enbrel[tiab] OR enoxaparin*[tiab] OR eqvalan[tiab] OR etanercept[tiab] OR famotidine[tiab] OR favilavir[tiab] OR favipiravir[tiab] OR fenretinide[tiab] OR fingolimod[tiab] OR flumadin*[tiab] OR foy-305[tiab] OR foy305[tiab] OR gamifant[tiab] OR gilenya[tiab] OR gimsilumab[tiab] OR gocovri[tiab] OR guselkumab[tiab] OR heparin*[tiab] OR hexadecadrol[tiab] OR hexadrol[tiab] OR humax[tiab] OR hydrochloride[tiab] OR hydrocortisone[tiab] OR hydroxychloroquine[tiab] OR ibavyr[tiab] OR

	<p>ibuprofen[tiab] OR ifenprodil[tiab] OR ilaris[tiab] OR ilumetri[tiab] OR ilumya[tiab] OR imdevimab[tiab] OR infliximab[tiab] OR interferon*[tiab] OR interleukin[tiab] OR ivermectin[tiab] OR ivomec[tiab] OR ixekizumab[tiab] OR jakafi[tiab] OR jakavi[tiab] OR kaletra[tiab] OR kevezara[tiab] OR kineret[tiab] OR lau-7b[tiab] OR liquaemin[tiab] OR lopinavir[tiab] OR lysatec[tiab] OR marboxil[tiab] OR maxidex[tiab] OR mectizan[tiab] OR meplazumab[tiab] OR mesilate[tiab] OR mesylate[tiab] OR methylfluorprednisolone[tiab] OR methylprednisolone[tiab] OR MK933[tiab] OR MK-933[tiab] OR millicorten[tiab] OR nafamostat[tiab] OR nitazoxanide[tiab] OR nitric oxide[tiab] OR nitrogen monoxide[tiab] OR nitrogen oxide[tiab] OR norvir[tiab] OR oradexon[tiab] OR oseltamivir[tiab] OR pirfenidone[tiab] OR plaquenil[tiab] OR plasminogen[tiab] OR prezista[tiab] OR profibrinolysin[tiab] OR quercetin*[tiab] OR remdesivir[tiab] OR remicade[tiab] OR ribavirin*[tiab] OR rimantadin*[tiab] OR rintatolimod[tiab] OR risankizumab[tiab] OR ritonavir[tiab] OR rtpa[tiab] OR ruxolitinib[tiab] OR sarilumab[tiab] OR secukinumab[tiab] OR sildenafil[tiab] OR sofosbuvir[tiab] OR soliris[tiab] OR solvaldi[tiab] OR stelara[tiab] OR stromectol[tiab] OR symmetrel[tiab] OR taltz[tiab] OR tamiflu[tiab] OR targocid[tiab] OR teicoplanin*[tiab] OR tenofovir[tiab] OR thalidomide[tiab] OR thalomid[tiab] OR thymosin*[tiab] OR ticocin*[tiab] OR tildrakizumab[tiab] OR tisokinase[tiab] OR tocilizumab[tiab] OR tissue activator D-44[tiab] OR tpa[tiab] OR t-PA[tiab] OR t-PA-PAI-1[tiab] OR tremfya[tiab] OR tribavirin*[tiab] OR truvada[tiab] OR ttpa[tiab] OR tybost[tiab] OR umifenovir[tiab] OR ustekinumab[tiab] OR vitamin C[tiab] OR vitamin D[tiab] OR xofluza[tiab]</p>
#7	<p>ace[ot] OR ace2[ot] OR acetaminophen[ot] OR actemra[ot] OR actilyse[ot] OR activase[ot] OR alteplase[ot] OR amantadin*[ot] OR ampligen[ot] OR anakinra[ot] OR angiotensin*[ot] OR apap[ot] OR aralen[ot] OR arbidol[ot] OR arbs[ot] OR asc-09[ot] OR asc09[ot] OR ascorb*[ot] OR atlizumab[ot] OR avastin*[ot] OR avigan[ot] OR azithromycin*[ot] OR azvudin*[ot] OR baloxavir[ot] OR bamlanivimab[ot] OR baricitinib[ot] OR bevacizumab[ot] OR brilacidin*[ot] OR brodalumab[ot] OR bromhexin*[ot] OR camostat[ot] OR camrelizumab[ot] OR canakinumab[ot] OR carrimycin*[ot] OR casirivimab[ot] OR chloroquin*[ot] OR ciclesonide[ot] OR cobicistat[ot] OR colchicin*[ot] OR corticoid*[ot] OR corticosteroid*[ot] OR cosentyx[ot] OR darunavir[ot] OR decaject[ot] OR decameth[ot] OR decaspray[ot] OR dehydroascorb*[ot] OR dexamethasone[ot] OR dexasone[ot] OR dexmedetomidine[ot] OR dexpak[ot] OR dextenza[ot] OR eculizumab[ot] OR emapalumab[ot] OR emtricitabin*[ot] OR enbrel[ot] OR enoxaparin*[ot] OR eqvalan[ot] OR etanercept[ot] OR famotidine[ot] OR favilavir[ot] OR favipiravir[ot] OR fenretinide[ot] OR fingolimod[ot] OR flumadin*[ot] OR foy-305[ot] OR foy305[ot] OR gamifant[ot] OR gilenya[ot] OR gimsilumab[ot] OR gocovri[ot] OR guselkumab[ot] OR heparin*[ot] OR hexadecadrol[ot] OR hexadrol[ot] OR humax[ot] OR hydrochloride[ot] OR hydrocortisone[ot] OR hydroxychloroquine[ot] OR ibavyr[ot] OR ibuprofen[ot] OR ifenprodil[ot] OR ilaris[ot] OR ilumetri[ot] OR ilumya[ot] OR imdevimab[ot] OR infliximab[ot] OR interferon*[ot] OR interleukin[ot] OR ivermectin[ot] OR ivomec[ot] OR ixekizumab[ot] OR jakafi[ot] OR jakavi[ot] OR kaletra[ot] OR kevezara[ot] OR kineret[ot] OR lau-7b[ot] OR liquaemin[ot] OR lopinavir[ot] OR lysatec[ot] OR marboxil[ot] OR maxidex[ot] OR mectizan[ot] OR meplazumab[ot] OR mesilate[ot] OR mesylate[ot] OR methylfluorprednisolone[ot] OR methylprednisolone[ot] OR MK933[ot] OR MK-933[ot] OR millicorten[ot] OR nafamostat[ot] OR nitazoxanide[ot] OR nitric oxide[ot] OR nitrogen monoxide[ot] OR nitrogen oxide[ot] OR norvir[ot] OR oradexon[ot] OR oseltamivir[ot] OR pirfenidone[ot] OR plaquenil[ot] OR plasminogen[ot] OR prezista[ot] OR profibrinolysin[ot] OR quercetin*[ot] OR remdesivir[ot] OR remicade[ot] OR ribavirin*[ot] OR rimantadin*[ot] OR rintatolimod[ot] OR risankizumab[ot] OR ritonavir[ot] OR rtpa[ot] OR ruxolitinib[ot] OR sarilumab[ot] OR secukinumab[ot] OR sildenafil[ot] OR sofosbuvir[ot] OR soliris[ot] OR solvaldi[ot] OR stelara[ot] OR stromectol[ot] OR symmetrel[ot] OR taltz[ot] OR tamiflu[ot] OR targocid[ot] OR teicoplanin*[ot] OR tenofovir[ot] OR thalidomide[ot] OR thalomid[ot] OR thymosin*[ot] OR ticocin*[ot] OR tildrakizumab[ot] OR tisokinase[ot] OR tocilizumab[ot] OR tissue activator D-44[ot] OR tpa[ot] OR t-PA[ot] OR t-PA-PAI-1[ot] OR tremfya[ot] OR tribavirin*[ot] OR truvada[ot] OR ttpa[ot] OR tybost[ot] OR umifenovir[ot] OR ustekinumab[ot] OR vitamin C[ot] OR vitamin D[ot] OR xofluza[ot]</p>
#8	Coronavirus Infections/Drug Therapy[mh]
#9	#8 OR (#3 AND (#4 OR #5 OR #6 OR #7))
#10	(Animals[mh:noexp] NOT (Humans[mh:noexp] AND Animals[mh:noexp])) OR Case Reports[Sengupta <i>et al.</i>] OR Comment[Sengupta <i>et al.</i>] OR Editorial[Sengupta <i>et al.</i>] OR Letter[Sengupta <i>et al.</i>] OR case report*[ti] OR comment*[ti] OR reply[ti] OR replies[ti] OR editorial*[ti] OR letter*[ti] OR in vitro[ti] OR survey*[ti]
#11	#9 NOT #10

MEDLINE (Ovid)	
Date du repérage : 24 février 2021	
Début de la veille : avril 2020	
Limites : anglais, français	
1	COVID-19/ OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2/ OR Coronavirus Infections/
2	((((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
3	1 OR 2
4	*Analgesics/ OR *Anti-Bacterial Agents/ OR *Anti-Infective Agents/ OR Drug Therapy.sh OR *Immunoglobulins/
5	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
6	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lau-7b OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
7	Coronavirus Infections/dt
8	7 OR (3 AND (4 OR 5 OR 6))
9	(Animals/ NOT (Humans/ AND Animals/)) OR Case Reports/ OR Comment/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
10	8 NOT 9

Embase (Ovid)	
Date du repérage : 24 février 2021	
Début de la veille : avril 2020	
Limites : anglais, français	
1	((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*)).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lau-7b OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)
5	(Nonhuman/ NOT (Human/ AND Nonhuman/)) OR Case Report/ OR Editorial/ OR Letter/ OR (case report* OR comment* OR reply OR replies OR editorial* OR letter* OR in vitro OR survey*).ti
6	4 NOT 5

EBM Reviews (Ovid): Cochrane Database of Systematic Reviews; Health Technology Assessment; NHS Economic Evaluation Database Date du repérage : 24 février 2021 Début de la veille : avril 2020 Limites : anglais, français	
1	(((coronavirus* OR corona virus* OR pneumonia OR cov OR ncov) AND wuhan) OR ((coronavirus* OR corona virus*) AND 2019) OR 2019 ncov OR 2019-ncov OR 2019ncov OR china coronavirus OR china corona virus OR covid 19 OR covid-19 OR covid19 OR ncov 2019 OR new corona virus* OR new coronavirus* OR novel corona virus* OR novel coronavirus* OR sars corona virus 2 OR sars coronavirus 2 OR sars cov 2 OR sars-cov-2 OR sars2 OR (severe acute respiratory AND syndrome AND (coronavirus 2 OR corona virus 2 OR cov2)) OR syndrome cov 2 OR (wuhan* AND (coronavirus* OR corona virus* OR virus*))).ti,ab OR (coronavirus* OR corona virus* OR covid).ti,ab
2	(analgesic* OR antibacterial* OR anti-bacterial* OR antibiotic* OR antibod* OR anti-bod* OR anticlott* OR anti-clott* OR anticoagul* OR anti-coagul* OR antiinfecti* OR anti-infecti* OR antimalarial* OR anti-malarial* OR antimicrobial* OR anti-microbial* OR anti-retroviral* OR antiretroviral OR anti-viral* OR antiviral* OR arv OR biopharma* OR biotherap* OR corticosteroid* OR dosage* OR dose* OR dosing OR drug OR drugs OR fibrinolytic* OR gamma globulin* OR ig OR igg OR immune globulin* OR immunoglobulin* OR immunomodulator* OR immunosuppress* OR immunotherap* OR inhibit* OR ivig OR ivigg OR medication* OR molecu* OR nonsteroid* OR non-steroid* OR nsaid* OR overdos* OR pharmaceutic* OR pharmacolog* OR pharmacotherap* OR plasma OR plasmas OR scig OR scigg OR sera OR serum* OR steroid* OR therap* OR thrombolytic* OR treatment* OR vte).ti,ab
3	(ace OR ace2 OR acetaminophen OR actemra OR actilyse OR activase OR alteplase OR amantadin* OR ampligen OR anakinra OR angiotensin* OR apap OR aralen OR arbidol OR arbs OR asc-09 OR asc09 OR ascorb* OR atlizumab OR avastin* OR avigan OR azithromycin* OR azvudin* OR baloxavir OR bamlanivimab OR baricitinib OR bevacizumab OR brilacidin* OR brodalumab OR bromhexin* OR camostat OR camrelizumab OR canakinumab OR carrimycin* OR casirivimab OR chloroquin* OR ciclesonide OR cobicistat OR colchicin* OR corticoid* OR corticosteroid* OR cosentyx OR darunavir OR decaject OR decameth OR decaspray OR dehydroascorb* OR dexamethasone OR dexasone OR dexmedetomidine OR dexpak OR dextenza OR eculizumab OR emapalumab OR emtricitabin* OR enbrel OR enoxaparin* OR eqvalan OR etanercept OR famotidine OR favilavir OR favipiravir OR fenretinide OR fingolimod OR flumadin* OR foy-305 OR foy305 OR gamifant OR gilenya OR gimsilumab OR gocovri OR guselkumab OR heparin* OR hexadecadrol OR hexadrol OR humax OR hydrochloride OR hydrocortisone OR hydroxychloroquine OR ibavyr OR ibuprofen OR ifenprodil OR ilaris OR ilumetri OR ilumya OR imdevimab OR infliximab OR interferon* OR interleukin OR ivermectin OR ivomec OR ixekizumab OR jakafi OR jakavi OR kaletra OR kezzara OR kineret OR lau-7b OR liquaemin OR lopinavir OR lysatec OR marboxil OR maxidex OR mectizan OR meplazumab OR mesilate OR mesylate OR methylfluorprednisolone OR methylprednisolone OR MK933 OR MK-933 OR millicorten OR nafamostat OR nitazoxanide OR nitric oxide OR nitrogen monoxide OR nitrogen oxide OR norvir OR oradexon OR oseltamivir OR pirfenidone OR plaquenil OR plasminogen OR prezista OR profibrinolysin OR quercetin* OR remdesivir OR remicade OR ribavirin* OR rimantadin* OR rintatolimod OR risankizumab OR ritonavir OR rtpa OR ruxolitinib OR sarilumab OR secukinumab OR sildenafil OR sofosbuvir OR soliris OR solvaldi OR stelara OR stromectol OR symmetrel OR taltz OR tamiflu OR targocid OR teicoplanin* OR tenofovir OR thalidomide OR thalomid OR thymosin* OR ticocin* OR tildrakizumab OR tisokinase OR tocilizumab OR tissue activator D-44 OR tpa OR t-PA OR t-PA-PAI-1 OR tremfya OR tribavirin* OR truvada OR ttpa OR tybost OR umifenovir OR ustekinumab OR vitamin C OR vitamin D OR xofluza).mp
4	1 AND (2 OR 3)

ANNEXE B

Caractéristiques et résultats des études primaires, et appréciation de la preuve scientifique

Tableau B1 Caractéristiques des études primaires incluses pour l'efficacité

Vitamine D

Traitement – Vitamine D				
Auteurs, année, référence		Castillo et coll. (Août 2020) [Castillo <i>et al.</i> , 2020]	Rastogi et coll. (Octobre 2020) [Rastogi <i>et al.</i> , 2020]	Murai et coll. (Février 2021) [Murai <i>et al.</i> , 2021]
Journal, plateforme		The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology	Postgraduate Medical Journal	Journal of the American Medical Association (JAMA)
Pays		Espagne	Inde	Brésil
Période de recrutement/révision dossiers médicaux		n.d	15 juin au 10 septembre 2020	2 juin au 27 août 2020
Devis, design et NCT□		ECRA pilote à devis ouvert	ECRA à double insu (NCT04459247)	ECRA à double insu (NCT04449718)
N	Total	76	40	240 (237 inclus dans les analyses)
	Groupe intervention	50	16	120 (119 inclus dans les analyses)
	Groupe comparateur	26	24	120 (118 inclus dans les analyses)
Caractéristiques population incluse	Stade de la COVID-19	Adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée	Adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée Asymptomatiques ou symptômes légers Déficiency en Vitamine D : 25(OH)D < 20 ng/mL	Adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée au stade modéré à sévère (89,5% des sujets sous oxygénothérapie dont 14,6 % sous ventilation non invasive) Fréquence respiratoire ≥ 24 respirations par minute et/ou saturation < 93 % ou sujets à risque suivants : maladie chronique (cardiaque, diabète, hypertension, néoplasie) ; immunosuppression ; tuberculose ; obésité
	Âge	Moyenne ±ET :	Médiane (EIQ)	Moyenne (ET) :

		53 ans \pm 10 ans Vitamine D (calcifédiol): 53.1 \pm 10.8 Standards de soins: 52.8 \pm 9.4	Vitamine D3 : 50,0 ans (36; 51) Placébo : 47,5 ans (39,3; 49,2)	56,2 ans (14,4) Vitamine D3: 56,5 (13,8) Placébo: 56,0 (15,0)
	Homme %	59 % Vitamine D (calcifédiol): 54% Standards de soins : 69%	Vitamine D : 37,5 % Placébo : 58,3 %	56,1 % Vitamine D: 58,8% Placébo: 53,4%
	Comorbidités	Plus de diabète et d'hypertension dans le groupe contrôle	n.d	Plus de diabète dans le groupe Vitamine D3
Critères d'exclusion de l'essai		< 18 ans Femme enceinte	< 18 ans Incapacité à prendre un médicament per os Comorbidités non contrôlées (hypertension, diabète) Maladie chronique au foie Maladie pulmonaire obstructive chronique Besoin de ventilation mécanique invasive	< 18 ans Ventilation mécanique invasive SDRA et diagnostiqué avec une autre infection que SRAS-CoV-2 Historique de supplément en vitamine D (> 1 000 IU/j) Insuffisance rénale nécessitant une dialyse ou de la créatinine \geq 2.0 mg/dl Sujets dont une sortie d'hôpital est attendue dans les prochaines 24 heures Hypercalcémie > 10,5 mg/dl Femme enceinte ou qui allaite
Intervention		Vitamine D (Calcifédiol) + Standards de soins 0,532 mg per os à l'admission, suivi de 0,266 mg per os aux jours 3 et 7, puis de 0,266 mg per os par semaine jusqu'à la sortie d'hôpital ou l'admission aux soins intensifs	Vitamine D3 (cholecalciferol) + Standards de soins 60 000 IU DIE (solution orale) pendant 7 jours 60 000 IU DIE (solution orale) pendant 7 jours supplémentaires pour	Vitamine D3 + Standards de soins Dose orale unique de 200 000 IU dissoute dans 10 mL de solution d'huile de cacahuètes

		sujets avec 25(OH)D < 50 ng/mL au jour 7	
Comparateur	Standards de soins HCQ : 400 mg BID au jour 1 puis 200 mg BID pendant 5 jours Azithromycine : 500 mg DIE pendant 5 jours Pour patients avec pneumonie et score NEWS \geq 5 : Ceftriaxone : 2g/j IV pendant 5 jours	Placébo + Standards de soins	Placébo + Standards de soins 10 mL de solution d'huile de cacahuètes
Paramètres d'intérêts	Admission aux soins intensifs (Paramètre primaire) Mortalité Sortie d'hôpital	Négativisation de la RT-PCR (Paramètre primaire) Durée avant négativisation de la RT-PCR Effets indésirables	Durée d'hospitalisation (Paramètre primaire) Mortalité Admission aux soins intensifs Besoin et durée sous ventilation mécanique
Limites et biais	Étude pilote de petite taille Pas de puissance statistique Pas de placebo Déséquilibres entre les groupes (comorbidités, marqueurs inflammatoires) Manque d'information sur la sévérité de la maladie des participants à l'admission (par ex. besoins en oxygène) Pas de données sur les niveaux de vitamine D des participants à l'admission	Étude de petite taille Pas de détails sur les standards de soins Manque d'information sur les données cliniques des participants à l'admission (par ex. comorbidités) Quantité élevée de vitamine D3 administrée aux sujets du groupe Vitamine D3	Nombreuses médications concomitantes et comorbidités dans les deux groupes de sujets Pas de données sur les niveaux de vitamine D des participants à l'admission

Tableau B2 Résultats des études primaires incluses

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs	
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)		
Castillo 2020 (Espagne)	ECRA pilote à devis ouvert	n.d	76	Adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée	Vitamine D (Calcifédiol) (n=50)	Standards de soins (n=26)	Admission aux soins intensifs – n/tot (%)	1/50 (2)	13/26 (50)	< 0.001	RCa : 0.03 (0.003; 0.25)	↑	Our pilot study demonstrated that administration of a high dose of Calcifediol or 25-hydroxyvitamin D, a main metabolite of vitamin D endocrine system, significantly reduced the need for ICU treatment of patients requiring hospitalization due to proven COVID-19. Calcifediol seems to be able to reduce severity of the disease, but larger trials with groups properly matched will be required to show a definitive answer	
							Paramètre primaire							
							Décès – n/tot (%)	0/50 (0)	2/26 (8)	n.d		n.d		↑
							Sortie d'hôpital – n/tot (%)	50/50 (100)	24/26 (92)	n.d	n.d	↑		
Rastogi 2020 (Inde)	ECRA à double insu	n.d	40	Adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée	Vitamine D3 (cholecalciferol) (n=16)	Placébo (n=24)	Négativisation de la RT-PCR au jour 21 – n/tot (%)	10/16 (62.5)	5/24 (20.8)	0.018	n.d	↑	Greater proportion of vitamin D-deficient individuals with SARS-CoV-2 infection turned SARS-CoV-2 RNA negative with a significant decrease in fibrinogen on high-dose cholecalciferol supplementation.	
				Paramètre primaire										
				Durée moyenne avant négativisation de la RT-PCR – jours ±ET			17.6 ±6.1	17.6 ±6.4	0.283	n.d		Φ		
				Asymptomatiques ou symptômes légers			Effets indésirables – n/tot (%)							
							-Hypercalcémie	0/16 (0)	0/24 (0)	n.d	n.d	Φ		
Murai 2021 (Brésil)	ECRA à double insu	2 juin au 27 août 2020	237	Adultes hospitalisés pour une COVID-19 confirmée au stade	Vitamine D3 (n=119)	Placébo (n=118)	Durée d'hospitalisation médiane – jours	7.0	7.0	0.62	RRI : 1.07 (0.82; 1.39)	Φ	Among hospitalized patients with COVID-19, a single high dose of vitamin D3, compared with placebo, did not significantly reduce hospital length of stay. The findings do not support the use of a high dose of vitamin D3	
							Paramètre primaire							
							Mortalité - %	7.6	5.1	0.43	n.d	Φ		

Auteur (pays, année)	Type d'étude	Début de l'étude et fin de l'enrôlement	Nombre total de participants (N)	Population (adulte, enfant, condition particulière, sévérité)	Intervention (N)	Comparateur (N)	Paramètres d'intérêts	Résultats rapportés					Conclusions des auteurs
								Résultats intervention	Résultats comparateur	p	RR, RC, RA (IC à 95 %)	Direction de l'effet (Φ ↑ ↓)	
				modéré à sévère			Admission aux soins intensifs - %	16.0	21.2	0.30	n.d	Φ	for treatment of moderate to severe COVID-19.
						Besoin de ventilation mécanique invasive - %	7.6	14.4	0.09	n.d	Φ		
						Durée sous ventilation mécanique invasive - jours	15.0	12.8	0.69	n.d	Φ		
						Effets indésirables – n/tot (%)	1/120 (0.8)	0/120 (0)	n.d	n.d	Φ		

EI : Effets indésirables ; EIQ : Écart interquartile; IC : Intervalle de confiance; ITT : Intention de traiter; IV : Intraveineuse; n.d. : Non disponible; n.e. : Non estimable; NSS : Non statistiquement significatif; PP : Per protocol; RC : Rapport de cote; RCa : Rapport de cote ajusté; RRI : Rapport des risques instantanés; RT : Rapport de taux; SI : Soins intensifs; s.o. : Sans objet;

† IC à 99 %

Tableau B3 Appréciation du niveau de preuve scientifique

Vitamine D

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Négatation de la RT-PCR des patients COVID-19 hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu, avec 40 sujets, suggère qu'une supplémentation en vitamine D3, comparativement à un placebo, pourrait augmenter le taux de négatation de la RT-PCR des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées qui ont une déficience en vitamine D, sans toutefois diminuer la durée moyenne avant la négatation de la RT-PCR [Rastogi <i>et al.</i> , 2020].							
Vitamine D3	COVID-19 Hospitalisé e Asymptomatiques ou symptômes légers Déficience en Vitamine D	Quantité d'études :1 N bras Vitamine D3 = 16 N bras Placébo = 24 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modéré e (Petit échantillon, pas de puissance statistique)	Non applicable Une seule étude	Faible Négatation de la RT-PCR : 62,5 % contre 20,8 % Durée avant négatation de la RT-PCR : 17,6 jours contre 17,6 jours	Faible Étude réalisée en Inde; contexte clinique	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Durée d'hospitalisation des patients COVID-19 hospitalisés au stade modéré à sévère							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu, avec 237 sujets, suggère qu'une supplémentation en vitamine D3, comparativement à un placebo, ne permet pas de réduire la durée d'hospitalisation chez des personnes hospitalisées pour une COVID-19 à un stade modéré à sévère [Murai <i>et al.</i> , 2021].							
<i>Aucune donnée disponible sur les niveaux de vitamine D des participants avant l'entrée dans l'essai clinique.</i>							
Vitamine D3	COVID-19 Hospitalisé e au stade modéré à sévère	Quantité d'études :1 N bras Vitamine D3 = 119 N bras Placébo = 118 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Puissance statistique = 80 %	Élevée	Non applicable Une seule étude	Aucun Durée d'hospitalisation : 7,0 jours contre 7,0 jours	Faible Étude réalisée au Brésil; contexte clinique	Faible à modéré

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Admission aux soins intensifs des patients COVID-19 hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu et d'un ECRA pilote à devis ouvert (total de 313 sujets), suggère, bien que les résultats soient contradictoires, que la vitamine D3, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, n'a pas d'effet sur le nombre de sujets admis aux soins intensifs chez des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées [Murai <i>et al.</i> , 2021; Castillo <i>et al.</i> , 2020].							
<i>Aucune donnée disponible sur les niveaux de vitamine D des participants avant l'entrée dans les essais cliniques.</i>							
Vitamine D3	COVID-19 Hospitalisé e	Quantité d'études :2 N bras Vitamine D3 = 169 N bras Placébo ou standards de soins = 144 Devis : 1 ECRA à double insu 1 ECRA pilote à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modéré e (param ètre d'intérêt second aire ou étude pilote)	Faible Une étude en faveur de la vitamine D3 (n=76) et pas de différence statistiquement significative dans une étude (n=237)	Faible Admission aux soins intensifs : 2,0 à 16,0 % contre 21,2 à 50%	Faible Études réalisées au Brésil et en Espagne; contexte clinique	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Besoins et durée sous ventilation mécanique invasive (VMI) des patients COVID-19 hospitalisés au stade modéré à sévère							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu, avec 237 sujets, suggère que la vitamine D3, comparativement à un placebo, ne permet pas de réduire les besoins et la durée sous ventilation mécanique invasive chez des personnes hospitalisées pour une COVID-19 à un stade modéré à sévère [Murai <i>et al.</i> , 2021].							
<i>Aucune donnée disponible sur les niveaux de vitamine D des participants avant l'entrée dans les essais cliniques.</i>							
Vitamine D3	COVID-19 Hospitalisé e au stade modéré à sévère	Quantité d'études :1 N bras Vitamine D3 = 119 N bras Placébo = 118 Devis : 1 ECRA à double insu Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modéré e (param ètre d'intérêt second aire)	Non applicable Une seule étude	Faible Besoins en VMI : 7,6 % contre 14,4 % (pas de différence SS) Durée sous VMI : 15,0 jours contre 12,8 jours (pas de différence SS)	Faible Étude réalisée au Brésil; contexte clinique	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Mortalité des patients COVID-19 hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur la publication d'un ECRA à double insu et d'un ECRA pilote à devis ouvert (total de 313 sujets), suggère que la vitamine D3, comparativement à un placebo ou aux standards de soins, ne permet pas de réduire la mortalité des personnes atteintes de la COVID-19 hospitalisées [Murai <i>et al.</i> , 2021; Castillo <i>et al.</i> , 2020].							
<i>Aucune donnée disponible sur les niveaux de vitamine D des participants avant l'entrée dans les essais cliniques.</i>							
Vitamine D3	COVID-19 Hospitalisé	Quantité d'études :2 N bras Vitamine D3 = 169 N bras Placébo ou standards de soins = 144 Devis : 1 ECRA à double insu 1 ECRA pilote à devis ouvert Biais/limites: Modéré Précision : Pas de puissance statistique	Modéré (paramètre secondaire)	Faible Une étude en faveur de la vitamine D3 mais aucune analyse statistique (n=76) et pas de différence statistiquement significative dans une étude (n=237)	Faible Mortalité : 0 % à 7,6 % contre 5,1% à 8 %	Faible Études réalisées au Brésil et en Espagne; contexte clinique	Faible

Médicaments étudiés	Population COVID-19	Qualité méthodologique	Cohérence	Impact clinique	Généralisabilité	Niveau de preuve	
Innocuité chez des patients COVID-19 hospitalisés							
L'état actuel des connaissances scientifiques, basé sur 2 ECRA à double insu, suggère qu'une supplémentation en vitamine D3, à raison de 60 000 UI par jour pendant 8 ou 14 jours ou d'une dose unique de 200 000 UI, semble sécuritaire chez des adultes atteints de la COVID-19 lorsque ces derniers sont hospitalisés. Un suivi régulier du calcium sérique est toutefois recommandé suite à l'usage quotidien de vitamine D3 [Murai <i>et al.</i> , 2021; Rastogi <i>et al.</i> , 2020].							
Vitamine D3	COVID-19 Hospitalisé	Quantité d'études :2 N bras Vitamine D3 = 135 N bras Placébo = 142 Devis : 2 ECRA à double insu	Modéré (paramètre secondaire)	Élevée Les deux études n'ont pas rapporté d'effets indésirables liés au traitement	Aucun Pas d'effets indésirables liés au traitement	Faible Études réalisées en Inde et au Brésil; contexte clinique	Faible

		Biais/limites: Modéré					
		Précision : Pas de puissance statistique					

ANNEXE C

Recommandations cliniques

Tableau C-1 Recommandations cliniques des autorités internationales, des sociétés savantes et des panels d'experts

Jurisdiction	Recommandation
Australie – 18 novembre 2020 [National COVID-19 Clinical evidence taskforce, 2020]	Do not use calcifediol for the treatment of COVID-19 outside of randomised trials with appropriate ethical approval.
États-Unis (NIH) – 17 juillet 2020 [NIH, 2020]	There are insufficient data to recommend either for or against the use of vitamin D for the prevention or treatment of COVID-19.
France (HAS) – 25 février 2021 [HAS, 2021]	À ce jour, la preuve d'efficacité de la vitamine D dans le traitement de la COVID-19 n'est pas établie dans des études de phase III contrôlées, randomisées. Aucune recommandation ne préconise leur utilisation en dehors d'un encadrement dans un essai clinique.
Royaume-Uni (NICE) – 17 décembre [NICE, 2020]	Do not offer a vitamin D supplement to people solely to prevent COVID-19, except as part of a clinical trial. Do not offer a vitamin D supplement to people solely to treat COVID-19, except as part of a clinical trial.

ANNEXE D

Liste des lecteurs externes

Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal.

Dr Jean-Philippe Labelle MD, B.Sc., Département de Médecine Générale, Hôpital Pierre-Boucher, Longueuil, Canada



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec 

