

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:



DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUEE

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par : Souadia Karima

Mekhalfia Ilham

Zerouak Farida

Cherif Rima

Intitulé

**Importance de la vitamine D dans la prévention et le
traitement du COVID19**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. CHERIF K.	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. HARRAR A.	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. BENSLAMA A.	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2023 /2024

Dédicace

♥ *À la chose la plus précieuse que j'ai, à celles qui représentent les femmes du monde ensemble, source d'amour et de tendresse, à celle dont le cœur m'a vu devant ses yeux, et dont les entrailles m'ont embrassée devant ses mains, à celle qui n'a jamais dit non à mes exigences qui peut me supporter dans mes moments les plus difficiles de l'étude, ma très chère mère.*

♥ *À la prunelle de mes yeux, l'homme de ma vie, à mon premier modèle, la lumière de mon chemin, le symbole du sacrifice pour notre réussite, ma tendresse qui ne se fane pas, mon très cher père, Je souhaite que j'aie réalisé l'un de vos rêves par ce modeste travail. Puise Dieu vous accorder longue vie pleine de santé et de bonheur.*

♥ *Aux bougies qui éclairent le chemin pour moi, mes frères et sœurs.*

♥ *À compagnon de vie, et les jours sont tous doux et amers, à mon mari.*

♥ *À Mon très cher grand-père.*

♥ *À mes meilleurs amis qui je les trouve toujours derrière nous surtout dans les périodes les plus difficiles, je vous l'aime tellement.*

♥ *À le compagnon du parcours de la réussite et qui m'accompagnait durant mes études, avec qui je n'avais pas de*

*lien lignager, c'est le parfum de l'amitié, mots d'amour ma
copine et binôme Karima souadia.*

♥ *À tous mes enseignants depuis le primaire jusqu'à
l'université.*

♥ *À tous mes collègues de la promotion de Master II Biochimie
appliquée (2022-2023).*

♥ *À ma famille et proche et ceux qui me donnent de l'amour et
de la vivacité Et à celui qui ont partagé avec moi tous les
moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. et a
ceux qui m'ont chaleureusement supportée et encouragée tout
au long de mon parcours.*

♥ *Enfin et surtout, je dédie cet humble ouvrage a tous ceux qui
prendront la peine de le lire, que ce soit pour l'évaluer, le
critiquer, approfondir ses connaissances.*

DIEU MERCI.

Remerciement

- ♥ *Tout d'abord, nous remercions Dieu le Tout-Puissant, qui nous a donné la force et l'énergie et nous a donné la patience d'accomplir notre humble travail.*
- ♥ *Nous tenons à remercier particulièrement notre promoteur, Dr. HARRAR Abdenassar, pour sa présence parmi nous, son soutien et ses conseils.*
- ♥ *Nos vifs remerciements vont spécialement aux membres du jury Dr. Cherif . K & Dr BENDIF. H ; pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*
- ♥ *Toute notre gratitude pour l'ensemble des enseignants du département de Microbiologie et Biochimie. C'est une grande opportunité qui nous a été offerte ici afin de remercier nos familles pour avoir.*
- ♥ *Toujours été derrière nous. A nos papas et nos mamans pour leur compréhension, leurs conseils,*
- ♥ *Leur amour inconditionnel et leur support moral et intellectuel. A nos frères et sœurs A nos amis qui nous ont toujours soutenus et encouragés.*

Sommaire

Résumé.....	i
Liste des abréviations	ii
Liste des figures.....	iv
Liste des tableaux	vii
Introduction.....	1
Chapitre I. Vitamine D et système immunitaire.....	3
I.1. Sources et formes existantes	3
I.2. Métabolisme.....	4
I.3. Structure.....	7
I.4. VDR et Mécanisme d'action.....	8
I.4.1. Polymorphismes du VDR	8
I.4.2. Structure et fonction du VDR.....	11
I.4.3. VDR et gènes cibles.....	13
I.5. Modulation du système immunitaire	14
I.5.1. Vitamine D et système immunitaire inné.....	17
I.5.2. Vitamine D et système immunitaire adaptatif.....	18
I.6. Actions antimicrobiennes.....	20
I.7. Maladies auto-immunes.....	21
I.8. Maladies respiratoires	22
I.8.1. Vitamine D et les infections respiratoires	23
I.8.2. Vitamine D et inflammation respiratoire	26
I.9. Le rôle de la vitamine D dans la régulation des réponses inflammatoires dans les maladies respiratoires.	27
I.10. Le génotype du récepteur de la vitamine D influence le risque d'infection des voies respiratoires supérieures.....	28
I.11. des effets de la vitamine D sur les réponses immunitaires innées et adaptatives dans le poumon.	29

I.12. COVID-19.....	30
I.12.1. Structure	30
I.12.2. Mécanisme d'action de covid 19	32
I.13. Cycle de vie du corona virus	33
I.13.2. Vitamine D et infection par COVID-19.....	39
I.13.3. RÉGULATION DE L'AUTOPHAGIE PAR LA VITAMINE D	42
Chapitre II. Carence en vitamine D et COVID-19.....	45
II.1. Prévalence de la carence en vitamine D dans le monde.....	45
II.1.1. Variations par groupe d'âge	47
II.1.2. Variations saisonnière.....	Error! Bookmark not defined.
II.1.3. La carence en vitamine D chez les femmes enceintes.....	49
II.1.4. Mortalité.....	50
II.2. La vitamine D et la gravité du COVID-19	50
II.2.1. L'effet de la supplémentation en vitamine D sur les patients atteints de COVID-19.	53
II.2.2. Carence de vitamine d et admissions à l'hôpital.....	57
II.2.3. La relation entre la carence en vitamine D et la propagation du Covid sur le continent européen et asiatique.....	57
II.3. Le rôle possible de la vitamine D dans la suppression de la tempête de cytokines et de la mortalité associée chez les patients de COVID-19	64
II.3.1. Tempête de cytokines	64
II.3.2. Régulation de l'action des cytokines par la vitamine D.....	67
II.3.3. Mécanismes potentiels qui régulent à la baisse l'expression de l'ACE2 et renforcent la tempête de cytokines dans les cas de COVID avec comorbidités.....	68
Chapitre III. Supplémentation et COVID-19.....	68
III.1. Supplémentation en vitamine D pour prévenir les infections aiguës des voies respiratoires :.....	68
III.1.1. Pourquoi l'utilisation d'une dose bolus de vitamine D pourrait-elle être inefficace pour la prévention des infections aiguës des voies respiratoires ?	68

III.2. La supplémentation en vitamine D et son impact sur l'asthme	72
III.3. Le rôle principal de la supplémentation en vitamine D dans l'infection par le covid19 .	72
III.3.1. Mécanismes possibles par lesquels la vitamine D peut contrecarrer la maladie COVID-19.....	73
III.4. Comportements suggérés en fonction des niveaux de vitamine D :	75
Conclusion	78
Références bibliographiques	79

ملخص

المقدمة: فيتامين د عبارة عن هرمون محب للدهون له دور تقليدي في عملية التمثيل الغذائي للعظام، زاد الاهتمام له لوجود علاقة وطيدة بينه وبين الأمراض المختلفة بالخصوص علاقته بمرض الكوفيد 19.

الأهداف: وتتمثل أهدافنا في توضيح التأثيرات المتعددة لفيتامين د وقدرته على التأثير في فيزيولوجيا المرضية لمرض كوفيد 19 ومنه التغيير في الاتجاه الوبائي لهذه العدوى .

الاستنتاج واهمية الدراسة: ونؤكد في بحثنا هذا تأثير الشكل النشط لفيتامين د على الاستجابة الفطرية والتكيفية، ويعتبر الكالسيوم هو أحد الآليات الأساسية لهذا الفيتامين يمارس الفيتامين د تثبيطاً إنتاج السيبتوكينات المؤيدة للالتهابات (عاصفة السيبتوكينات) وتنشيط السيبتوكينات المضادة للالتهابات. وبذلك يلعب فيتامين د دوراً وقائياً من تلف الرئة الناتج عن كوفيد 19 عن طريق تثبيط ACE 2 المستقبل العشائي لهذا الفيروس في الجسم. ومن هنا تحققنا من فرضية العلاقة بين نقص فيتامين د وتفشي جائحة كوفيد 19.

الكلمات المفتاحية : عاصفة السيبتوكينات . كوفيد 19 . الاستجابة الفطرية والتكيفية. الكالسيوم . الجهاز التنفسي. ACE 2.

Abstract

Background: Vitamin D is a lipophilic hormone that traditionally plays a role in bone metabolism. Its interest has increased due to its close relationship with various diseases, in particular with COVID-19 disease.

Aims: Our objectives are to clarify the multiple effects of vitamin D and its ability to influence the pathophysiology of COVID-19 disease, including the changing epidemiological pattern of this infection.

Conclusion, significance and impact of study: Our study confirms the effect of the active form of vitamin D on the innate and adaptive response, and calthélicidin is one of the basic mechanisms of this vitamin. Vitamin D inhibits the production of pro-inflammatory cytokines (cytokine storm) and activates anti-inflammatory cytokines. Thus, vitamin D plays a protective role against lung damage caused by COVID-19 by inhibiting ACE 2, the membrane receptor for this virus in the body. We therefore tested the hypothesis of a relationship between vitamin D deficiency and the onset of the COVID-19 pandemic.

Key words: Cytokine storm . COVID-19 , Innate and adaptive response, Calthélicidine. Respiratory system . ACE 2.

Résumé

Introduction : La vitamine D est une hormone lipophile qui joue traditionnellement un rôle dans le métabolisme osseux. Son intérêt s'est accru en raison de sa relation étroite avec diverses maladies, en particulier avec la maladie de COVID-19.

Objectifs : Nos objectifs sont de clarifier les effets multiples de la vitamine D et sa capacité à influencer la physiopathologie de la maladie COVID-19, y compris le modèle épidémiologique changeant de cette infection.

Conclusion et importance de l'étude : Notre étude confirme l'effet de la forme active de la vitamine D sur la réponse innée et adaptative, et la calthélicidine est l'un des mécanismes de base de cette vitamine. La vitamine D inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires (tempête de cytokines) et active les cytokines anti-inflammatoires. Ainsi, la vitamine D joue un rôle protecteur contre les lésions pulmonaires causées par le COVID19 en inhibant l'ACE 2, le récepteur membranaire de ce virus dans l'organisme. Nous avons donc testé l'hypothèse d'une relation entre la carence en vitamine D et l'apparition de la pandémie de COVID19.

Mots clés : Tempête de cytokines. COVID19. Réponse innée et adaptative. Calthélicidines. Le système respiratoire. ACE2.

Liste des abréviations

ACE2: Angiotensin-converting enzyme 2

APC: Antigen-presenting cells

ARDS: Acute respiratory distress syndrome

ARE: Antioxidant response element

ARI: Acute respiratory infections

BMI: Body mass index

CAR: Chimeric antigen receptor

COVID-19: Coronavirus disease 2019

CYP2R1: Cytochrome P450, family 2, subfamily, polypeptide 1

D2: Ergocalciferol

D3: Cholecalciferol

DBP: Vitamin d binding protein

DNA: Deoxyribonucleic acid

ECM: Extracellular matrix proteins

EGFR: Estimated glomerular filtration rate

Fk: Cystic fibrosis

G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor

GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor

HLH: Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis

IVS: Upper respiratory tract infections

MERS: Middle East Respiratory Syndrome

MHC: Major histocompatibility complex

NFκB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NRF2: Transcription factor NF-E2-related factor 2

PD-1: Programmed cell death protein 1

PD-L1: Programmed cell death ligand

RAAS: Renin-angiotensin-aldosterone system

RNA: Ribonucleic acid

ROR: Retinoic acid orphan receptor

RORE: ROR response element

RXR: Retinoic X receptor

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SLE: Systemic lupus erythematosus

TIBC: Total iron binding capacity

TLR: Toll-like receptor

TNF α : Tumor necrosis factor alpha

TREG: T regulatory cell

VDR : Vitamin D receptor

VDRE : Vitamin D response element

Liste des figures

Figure 1. Métabolisme de base de la vitamine D chez l'homme.....	4
Figure 2. Physiologie de base de l'action de la vitamine D.	6
Figure 3. Métabolisme de la vitamine D2 et de la vitamine D3	7
Figure 4. Représentation schématique du locus du gène VDR humain	9
Figure 5. Polymorphismes dans les principales enzymes et protéines clés associées au métabolisme de la vitamine D	10
Figure 6. Représentation schématique de l'ARNm du VDR humain avec les sites de liaison des miARN au niveau du 3'-UTR. Les deux miARN se lient au 3'-UTR, ce qui entraîne une diminution de la protéine VDR.....	10
Figure 7. La protéine VDR pleine longueur comporte cinq parties principales essentielles à sa fonction.....	12
Figure 8. Modes de signalisation VitD-VDR.....	13
Figure 9. Les protéines codées par les 15 gènes clés sont présentes à un certain endroit de la cellule.....	14
Figure 10. Représentation schématique montrant comment la vitamine D (VitD) peut moduler la réponse immune	16
Figure 11. Vitamine D a un impact sur l'immunité innée et adaptative	17
Figure 12. Vitamine D et système immunitaire inné	18
Figure 13. Le rôle de la vitamine D dans le système immunitaire	20
Figure 14. Activité antibactérienne de la vitamine D dans les cellules monocytaires	21
Figure 15. Effet génétique du VDR sur différentes cellules du système immunitaire	22
Figure 16. Mécanisme d'action de la Mtb face au VD3 Le Mtb est phagocyté par les macrophages alvéolaires.	25
Figure 17. Vue d'ensemble de la vitamine D sur la régulation des réponses inflammatoires dans les maladies respiratoires.	28
Figure 18. Résumé des effets de la vitamine D sur les réponses immunitaires innées et adaptatives dans le poumon	29
Figure 19. Représentation schématique (a) de l'organisation du génome et (b) des domaines fonctionnels dans le génome du SARS-CoV, du MERS-CoV, et du SARS-CoV-.....	31

Figure 20. Illustration schématique du génome du SARS-CoV-2 et de sa structure	32
Figure 21. Cycle de vie du SARS-CoV-2.....	33
Figure 22. Vue d'ensemble du cycle de vie des HCoV dans la cellule hôte.....	34
Figure 23. Activité immunogénétique des cytokines anti-inflammatoires VD3.VD3 ACE2, VD3 dans COVID-19.....	36
Figure 24. Mécanisme d'entrée du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV- 2) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) de l'hôte.	37
Figure 25. Structure générale du SARS-CoV-2 et de son interaction avec l'ACE2	38
Figure 26. Méthodes possibles par lesquelles des niveaux sériques adéquats de vitamine D pourraient protéger contre le COVID-19 et les lésions pulmonaires aiguës	39
Figure 27. Rôle possible de la vitamine D face au COVID-19.....	40
Figure 28. Dans cette image, nous avons repris sur le côté gauche les principales fonctions de la vitamine D.....	41
Figure 29. Mécanismes potentiels par lesquels des niveaux élevés de vitamine D sérique peuvent conférer des effets protecteurs contre un état inflammatoire induit par le COVID-19.....	42
Figure 30. La vitamine D intervient dans la réponse du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS- CoV- 2) après l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)	43
Figure 31. Impacts de l'infection par le SRAS-CoV-2 sur les systèmes biologiques humains et effets favorables proposés de la vitamine D sur les processus pathogènes impliqués dans COVID-19	44
Figure 32. Prévalence d'un faible statut en vitamine D chez les nourrissons dans le monde entier	46
Figure 33. Prévalence d'un faible statut en vitamine D chez les femmes enceintes ou allaitantes dans le monde entier.	47
Figure 34. Statut en vitamine D et répartition par groupe d'âge	48
Figure 35. Distribution of vitamin D level among studied COVID-19 patients (n = 124).....	53
Figure 36. Diagramme de forêt montrant le rapport de cotes (RC) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour la mortalité pour chacune des 12 études qui ont rapporté ce résultat	56
Figure 37. Diagrammes de dispersion de la prévalence de la carence en vitamine D par rapport aux infections COVID-19 et aux taux de mortalité dans Europe.....	60

Figure 38. Diagrammes de dispersion de la prévalence de la carence en vitamine D par rapport aux infections COVID-19 et aux taux de mortalité dans Asia.....	62
Figure 39. Diagrammes de dispersion de la prévalence de la carence en vitamine D par rapport aux infections COVID-19 et aux taux de mortalité dans Europe & Asia.....	62
Figure 40. Schéma du mécanisme d'une tempête de cytokines (CS)	65
Figure 41. La figure 1A décrit la pathophysiologie de base du COVID-19 et le développement de la maladie d'Alzheimer	67
Figure 42. Mécanismes potentiels qui régulent à la baisse l'expression de l'ACE2 et renforcent la tempête de cytokines dans les cas de COVID avec comorbidités	68
Figure 43. Mécanismes possibles par lesquels la vitamine D peut contrecarrer la maladie COVID-19.....	74

Liste des tableaux

Tableau 1. Distribution médiane (min-max) de la 25(OH)D et de l'âge	48
Tableau 2. Médiane (min-max) de la 25(OH)D et répartition par saisons	49
Tableau 4. Comparaison entre les groupes de patients COVID-19 légers et sévères concernant tous les paramètres testés.....	52
Tableau 5. Caractéristiques des études.....	55
Tableau 6. Comparaison de la carence en vitamine D et de l'absence de carence l'absence de carence	57
Tableau 7. Prévalence de la carence en vitamine D dans les pays européens	59
Tableau 8. La prévalence de la carence en vitamine D dans les pays asiatiques	61
Tableau 9. Méta-analyse en une étape des données individuelles des participants, proportion de participants présentant au moins une infection aiguë des voies respiratoires.....	70

Introduction

Introduction

La vitamine D3, également connue sous le nom de cholécalciférol, est un sécostéroïde liposoluble ; la vitamine D est essentielle à l'homéostasie du calcium, du phosphate et des os agit comme un immunomodulateur, influençant les systèmes immunitaires innés et adaptatifs pour lutte contre les pathogènes. La principale source de vitamine D pour l'homme est sa production dans la peau sous l'effet de la lumière du soleil ([Brenner et al., 2022](#)). Les essais cliniques soulignent l'importance de maintenir le statut de la vitamine D dans la fourchette normale, car un faible taux sérique de 25(OH)D est corrélé à divers troubles liés à l'immunité ([Sirbe et al., 2022](#)).

Le monde a été témoin de nombreuses épidémies .malgré les progrès de la médecine et de la recherche , Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère-2 (SARS-CoV-2) est un nouveau coronavirus qui a été identifié pour la première fois à Wuhan, dans la province de Hubei, en Chine centrale, et qui est responsable de la pandémie de 2019-20 Le SRAS-CoV-2 est le septième coronavirus connu à ce jour pour infecter l'homme ([Cui et al., 2019](#)). Corona virus sont considérés comme zoonotiques et peuvent provoquer des maladies graves et mortelles chez l'homme ([Andersen et al., 2020](#)).

Il est intéressant de noter que certaines études ont également montré que les patients atteints de COVID-19 ont tendance à avoir des niveaux de VD déficients et une évolution plus défavorable de la maladie ([Mishra et al., 2022](#)).

Un certain nombre de rapports ont montré que les niveaux de vitamine D des patients sont liés au contrôle de la progression de COVID-19 et au risque de mortalité due à l'infection , Outre la gravité de la maladie, un statut suffisant en vitamine D peut moduler les niveaux de protéine C-réactive (CRP), qui est un marqueur inflammatoire augmenté dans les infections, et peut supprimer la tempête de cytokines inflammatoires causée par COVID-19, ce qui suggère une fonction immunomodulatrice dans les infections virales ([Pal et al., 2022](#)).

D'un point de vue mécanique, il y a de bonnes raisons que la vitamine D module favorablement les réponses de l'hôte au coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), à la fois dans les phases viraémiques précoces et dans les phases hyperinflammatoires ultérieures du COVID-19. On sait depuis longtemps que les métabolites de la vitamine D soutiennent les mécanismes antiviraux innés, y compris l'induction de peptides antimicrobiens et l'autophagie ([Martineau & Forouhi, 2020](#)).

Partie bibliographique

Chapitre I : Vitamine D et système immunitaire

Chapitre I. Vitamine D et système immunitaire

I.1. Sources et formes existantes

La vitamine D naturelle provient de deux sources principales : l'alimentation et la lumière du soleil. Lorsqu'elle provient de l'alimentation, la vitamine D est mélangée à la bile et absorbée par l'intestin par diffusion passive avec la participation partielle de certains transporteurs de cholestérol ([Reboul et al., 2011](#)). Les sources alimentaires de vitamine D comprennent le poisson, les œufs, la viande rouge, les aliments gras et les produits laitiers, dont le poisson est une source dominante ([Jungert et al., 2014](#)). La vitamine D provenant de la lumière du soleil est synthétisée par la peau après exposition aux ultraviolets B (UVB). Il est à noter que l'exposition à la lumière du soleil peut fournir jusqu'à 90 % de la vitamine D dont l'homme a besoin ([Aguilar-Shea, 2021](#)).

La vitamine D a plusieurs métabolites qui peuvent être séparés en deux types principaux : la vitamine D3 ou cholécalciférol, et la vitamine D2 ou ergocalciférol. La D3 comprend principalement la 25-hydroxyvitamine D3 (Fig. 1). [25(OH)D3] et la 1,25-dihydroxyvitamine D3 [1,25(OH)2D3] et peut être obtenue à la fois par l'alimentation et par le soleil, tandis que la D2 comprend principalement la 25-hydroxyvitamine D2 [25(OH)D2] et la 1,25-dihydroxyvitamine D2 [1,25(OH)2D2] et ne peut être obtenue qu'à partir de l'alimentation. De tous les types de vitamine D, la 1,25(OH)2D3 est universellement reconnue comme la forme bioactive ([Wu et al., 2022](#)).

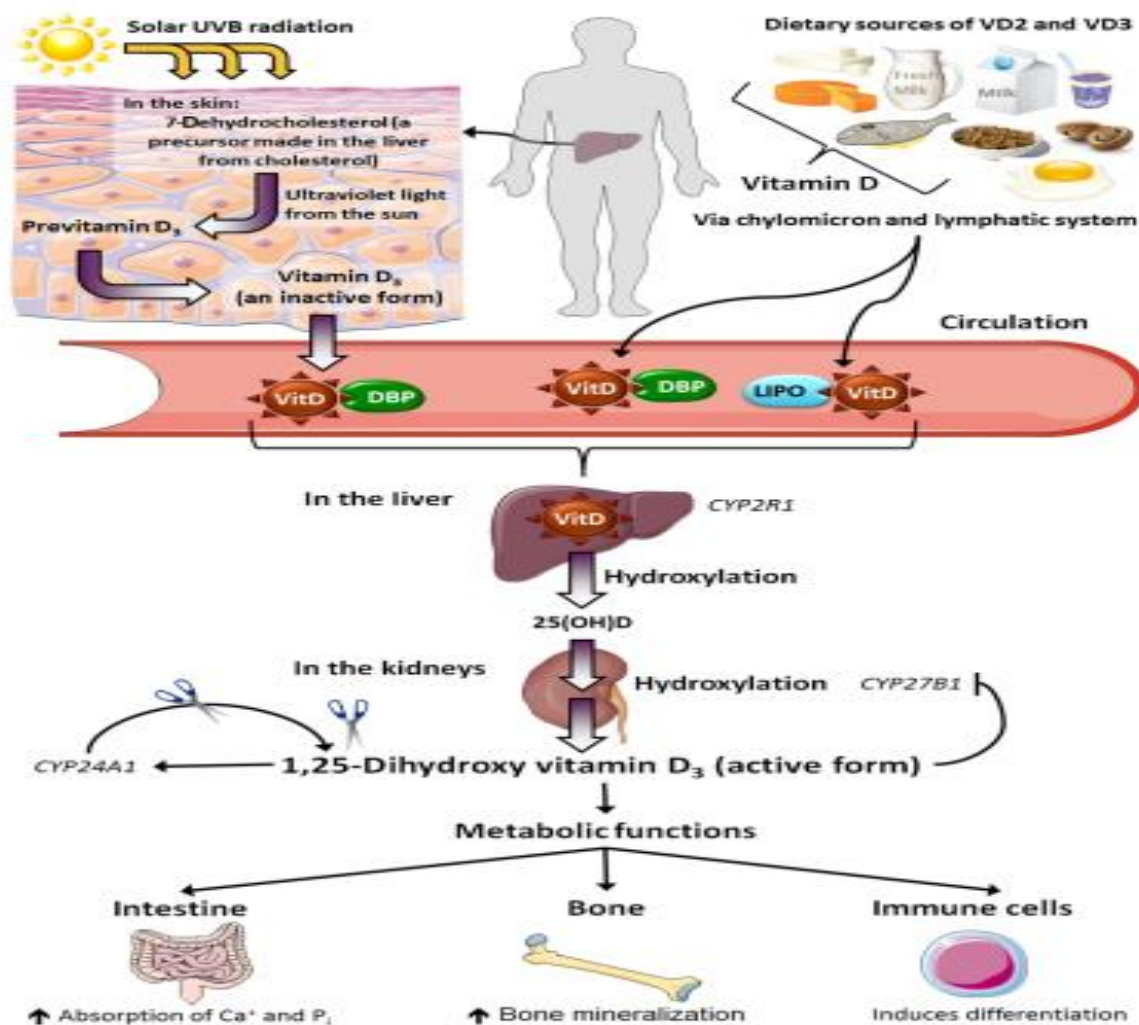


Figure 1. Métabolisme de base de la vitamine D chez l'homme (Keane *et al.*, 2017).

I.2. Métabolisme

La principale source de vitamine D₃ chez l'homme est la biosynthèse à partir du 7-déhydrocholestérol au cours d'une réaction photochimique dans la peau humaine (Zmijewski, 2022). Le cholécalciférol est une prohormone qui, après avoir été biosynthétisée dans la peau, doit subir d'autres transformations pour devenir une hormone biologiquement active. Le cholécalciférol est hydroxylé en position C25 par l'enzyme 25-hydroxylase CYP2R1 (Cytochrome P450 family 2 subfamily R member 1 ou bien la 25-hydroxylase), dans le réticulum endoplasmique des hépatocytes, ou par CYP27A1 dans les mitochondries hépatiques- (Jones *et al.*, 2014).

Une quantité excessive de vitamine D₃ est stockée dans le foie, les muscles ou les adipocytes (Laird *et al.*, 2010). La 25-hydroxyvitamine D₃ est la principale forme de vitamine D₃ circulant dans le sang, avec une longue demi-vie de 2 à 3 semaines. Par conséquent, la mesure de la concentration de 25(OH)D₃ dans le sérum sanguin est un étalon-or dans l'évaluation des déficits

en vitamine D3 chez l'homme ([Tuckey et al., 2019](#)). La 25(OH)D3 est ensuite liée à la protéine de liaison de la vitamine D3 (DBP : vitamin-d-binding protein) et transportée vers les reins (Fig. 2).

La DBP humaine, également appelée composant spécifique de groupe (GC), est une protéine composée de 458 acides aminés ([Bouillon et al., 2019](#)). La majeure partie de la 25(OH)D3 plasmatique totale est transportée en étant liée à la DBP, et seulement moins de 10 % sont transportés par les albumines ([Herrmann et al., 2017](#)). L'affinité de la DBP est 10 à 100 fois plus grande pour la 25(OH)D3 que pour la 1,25(OH)2D3 ([Haddad et al., 1976](#)). Ensuite, principalement dans les mitochondries rénales, la 25(OH)D3 est hydroxylée en position C1 α par la 1 α -hydroxylase (CYP27B1 : Cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1 ou bien la 1-alpha-hydroxylase) pour donner l'hormone biologiquement active 1,25(OH)2D3 (calcitriol) (Fig. 3). L'enzyme CYP27B1 a également été trouvée dans d'autres tissus, notamment la peau, le placenta et de nombreuses cellules du système immunitaire qui sont capables de produire localement du calcitriol à la demande des tissus ([Adams & Hewison, 2012](#)).

L'activité de la 1 α -hydroxylase rénale est directement contrôlée (stimulée) par la (PTH : parathyroid hormone) et inhibée par le calcium, les phosphates ou le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF-23 : fibroblast growth factors). Contrairement à cela, la biosynthèse locale de 1,25(OH)2D3 dans les tissus périphériques (par exemple, par les monocytes et les macrophages) est contrôlée entre autres par l'activité du système immunitaire, ce qui implique des propriétés auto- et paracrines de la vitamine D (en dehors du métabolisme du calcium et du phosphate) ([Bikle, 2014](#)).

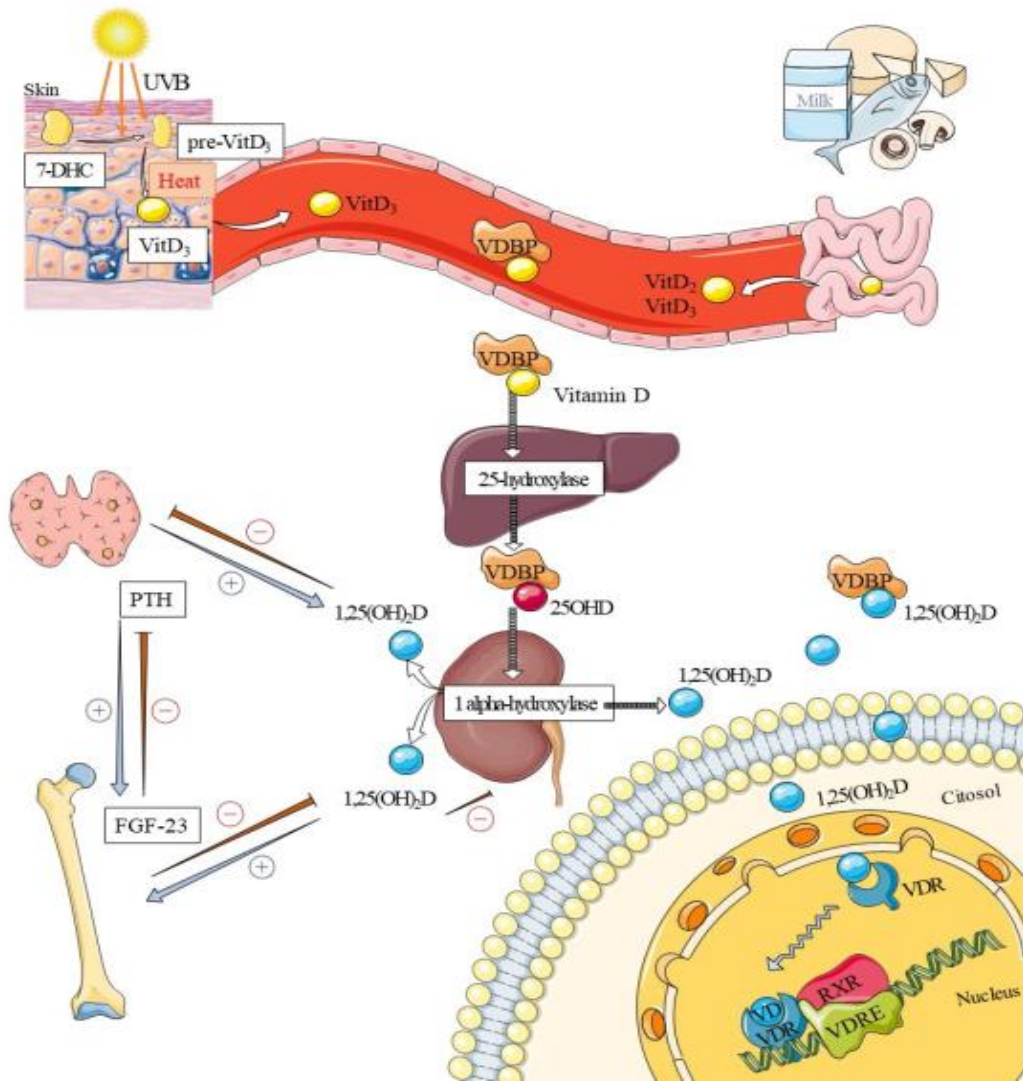


Figure 2. Physiologie de base de l'action de la vitamine d, Cette représentation a été partiellement générée à l'aide de Servier Medical Art, fourni par Servier, sous licence Creative Commons Attribution 3.0 unported ([Silva & Lazaretti-Castro, 2022](#)).

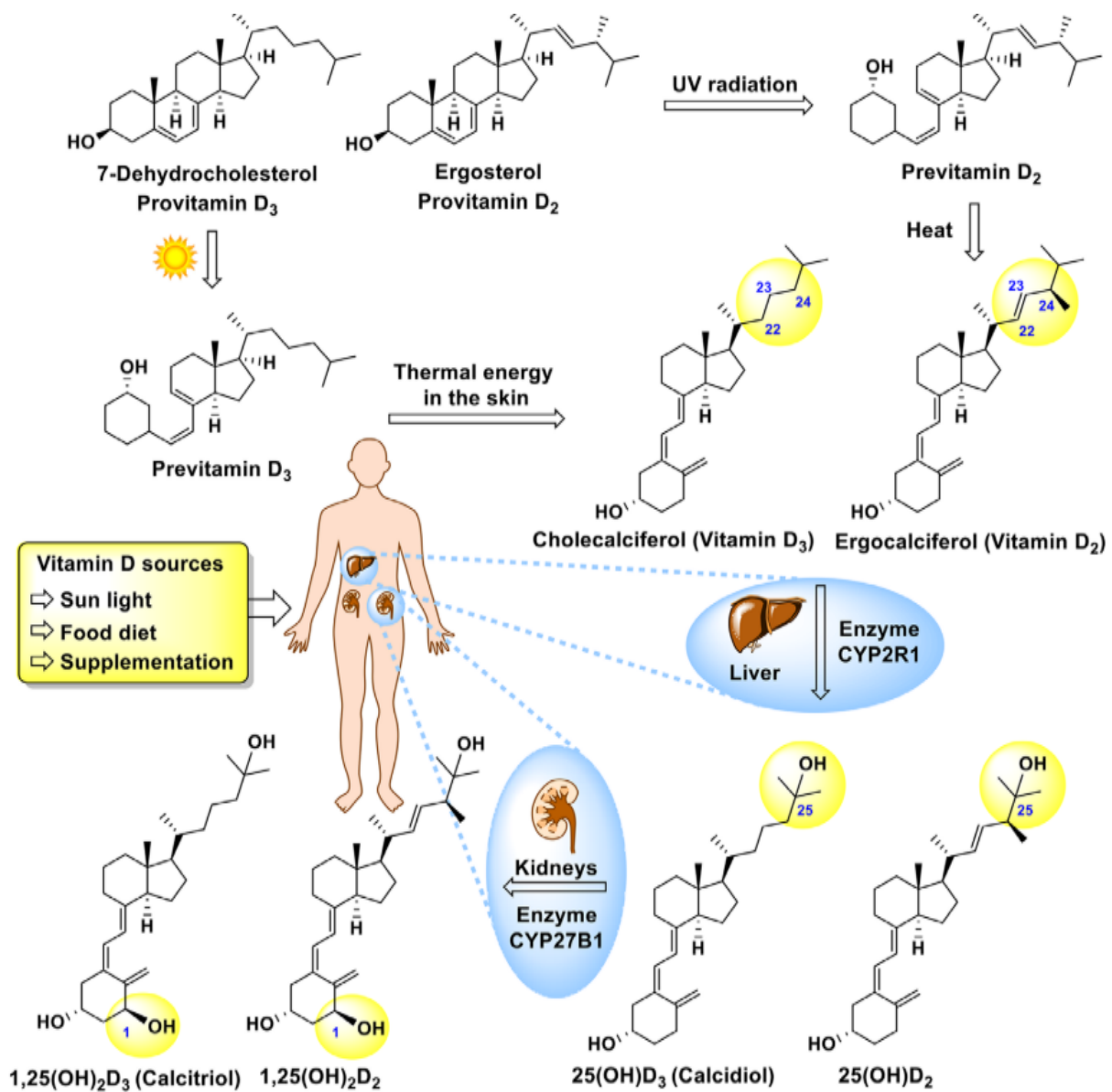


Figure 3. Métabolisme de la vitamine D₂ et de la vitamine D₃ (Araújo *et al.*, 2022).

I.3. Structure

Contrairement à d'autres vitamines, la vitamine D a longtemps été considérée comme une hormone stéroïde, tant sur le plan structural que physiologique (Novak & Potts, 1997). Les structures de la 25(OH)D et de la 1 α -25(OH)₂D ont été révélées précédemment.

Structures des vitamines D₂ et D₃. Les deux versions de la vitamine D ne diffèrent que par leurs chaînes latérales, la vitamine D₂ possédant une double liaison C-22-23 supplémentaire et un groupe méthyle C-24. Ces modifications n'ont que peu d'incidence sur leur métabolisme ou leurs actions biologiques (Jones, 2022).

I.4. VDR et Mécanisme d'action

La structure de base des vitamines D2 et D3 contient quatre parties différentes et se différencie par la chaîne latérale, Le récepteur de la vitamine D (VDR) est un facteur de transcription activé par un ligand qui régule l'expression des gènes. Le VDR est activé par la liaison du 1,25(OH)₂D₃ et est exprimé dans de nombreux tissus, y compris à des niveaux élevés dans l'intestin ([Wang et al., 2012](#)).

Le VDR régule des centaines de gènes de cellules myéloïdes pour médier la susceptibilité aux maladies auto-immunes dépendant de la latitude ([Booth et al., 2016](#)). Le polymorphisme du gène du VDR joue un rôle critique dans sa structure et sa fonction et affecte la fonction immunomodulatrice de la vitamine D ([Wu et al., 2022](#)).

Le récepteur de la vitamine D (VDR) subit une hétérodimérisation avec le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) dans le noyau cellulaire. Cet hétérodimère se lie à l'élément de réponse de la vitamine D (VDRE), ce qui entraîne la régulation et l'expression de plusieurs gènes. Parmi ses rôles, il inhibe la synthèse de la PTH et stimule l'expression du gène du FGF-23 (Fig. 2) ([Silva & Lazaretti-Castro, 2022](#)).

L'interaction entre la vitamine D et le VDR diminue l'expression des cytokines pro-inflammatoires IL-2 et IL-12 ([Zeitelhofer et al., 2017](#)).

Le VDR lié à un ligand forme un hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR), Ce complexe peut alors se lier, par le système endocrinien de la vitamine D ([Bouillon et al., 2008](#)).

On pense actuellement que toutes les actions du système endocrinien de la vitamine D sont médiées par le VDR ([Bikle, 2014](#)). La principale fonction physiologique de la 1,25(OH)₂D est la stimulation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate. Une surproduction de 1,25(OH)₂D peut entraîner une hypercalcémie et une hyperphosphatémie potentiellement mortelles ([Jones et al., 2012](#)).

I.4.1. Polymorphismes du VDR

La plupart des études génétiques évaluant l'association potentielle des taux sériques de calcidiol avec des polymorphismes génétiques se sont concentrées sur l'évaluation des polymorphismes décrits dans le récepteur de la vitamine D (VDR). Le VDR est un membre de la superfamille des récepteurs des hormones stéroïdiennes/thyroïdiennes ; ce récepteur est codé par le gène du même nom, VDR, qui est situé sur le chromosome 12, en position 12q.13.11, comprenant une région d'environ 100 000 pb d'ADN, et seulement 4 600 pb codent pour la protéine VDR .

Sur le plan fonctionnel, le VDR est un facteur de transcription régulé par la liaison d'un ligand et éventuellement par des événements de phosphorylation ([Gado et al., 2017](#)). Il s'agit d'une protéine soluble de 427 acides aminés située principalement dans le noyau, le cytoplasme et la membrane cellulaire, d'où elle se déplace vers le noyau à travers le système de microtubules après interaction avec son ligand, le calcitriol ([Zenata & Vrzal, 2017](#)).

Le VDR est exprimé dans divers organes impliqués dans le métabolisme du calcium, dans les cellules immunitaires et dans le système nerveux. Trois isoformes du VDR ont été décrites (Fig. 4). La plus commune est l'isoforme VDRA de 427 acides aminés et 48 kDa, avec un site de départ dans l'exon 2. La seconde est une longue isoforme VDRB1 de 477 acides aminés et 54 kDa, cette isoforme présente 50 acides aminés de plus dans le domaine N-terminal par un site de départ ATG dans l'exon 1d, décrite dans le rein humain ainsi que dans des lignées cellulaires épithéliales intestinales et rénales. La troisième est une isoforme plus courte de VDRA de 424 acides aminés et une plus grande capacité de transactivation du facteur de transcription, qui pourrait influencer la modulation de la réponse au calcitriol en se liant au VDR (Fig. 5) (Fig. 6) ([Zenata & Vrzal, 2017](#)).

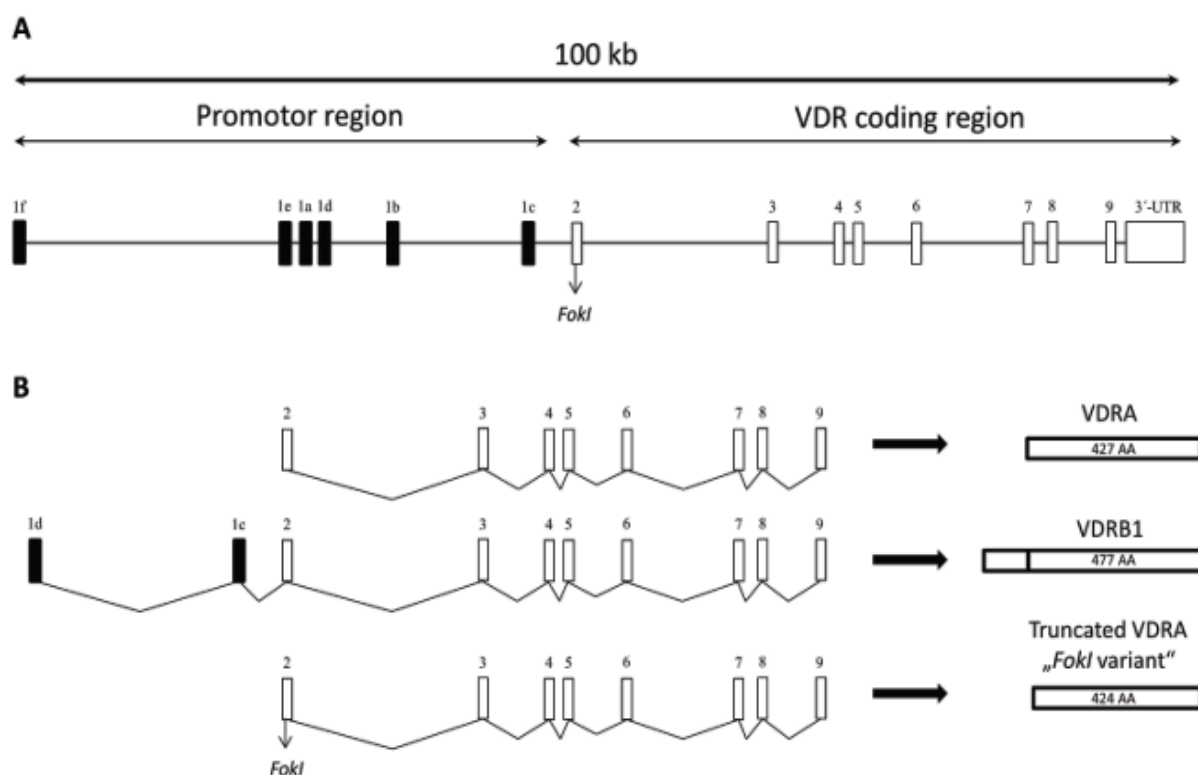


Figure 4. Représentation schématique du locus du gène VDR humain ([Zenata & Vrzal, 2017](#)).

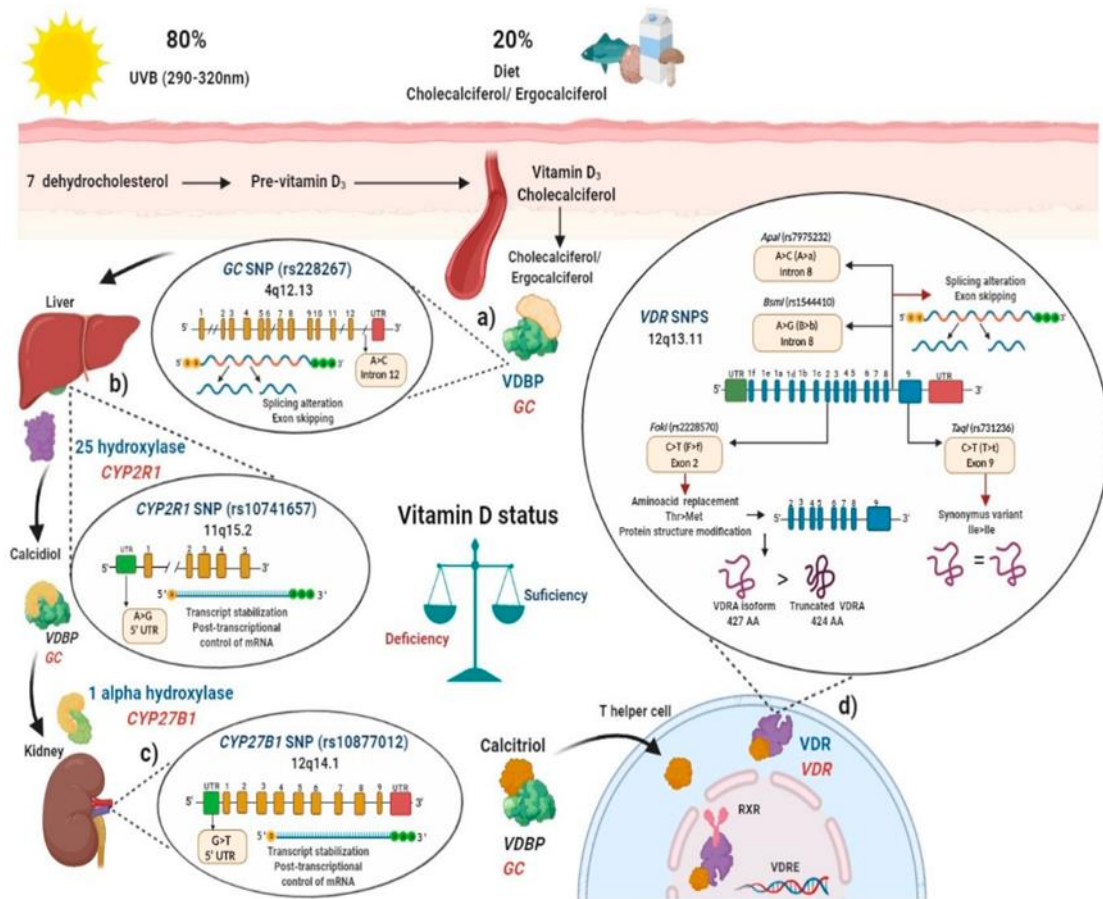


Figure 5. Polymorphismes dans les principales enzymes et protéines clés associées au métabolisme de la vitamine D (Ruiz-Ballesteros *et al.*, 2020).

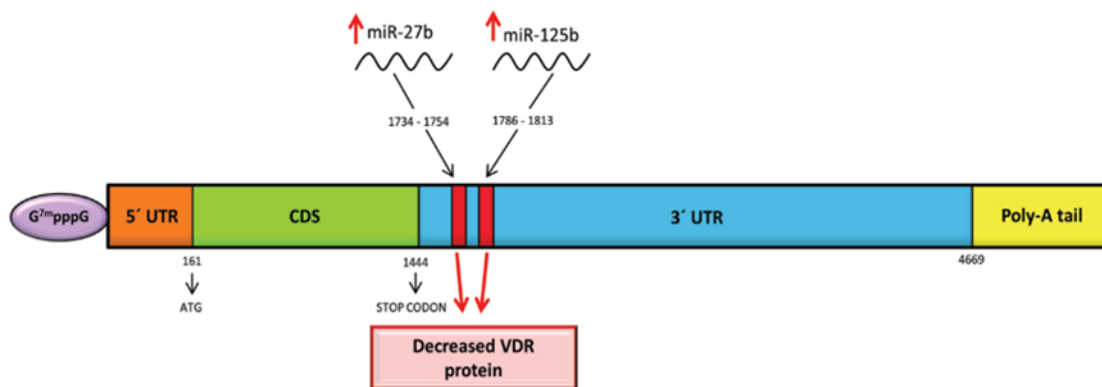


Figure 6. Représentation schématique de l'ARNm du VDR humain avec les sites de liaison des miARN au niveau du 3'-UTR. Les deux miARN se lient au 3'-UTR, ce qui entraîne une diminution de la protéine VDR (Zenata & Vrzal, 2017).

I.4.2. Structure et fonction du VDR

Le VDR possède un domaine N-terminal très court par rapport à d'autres récepteurs d'hormones nucléaires. Le VDR humain possède deux sites de départ potentiels. Un polymorphisme commun (FokI :from flavobacterium okeanoikoites) modifie le premier site de départ ATG en ACG lorsqu'il contient le génotype C au lieu de T . Les individus ayant le génotype C commencent la traduction trois codons en aval, ce qui donne une protéine VDR plus courte de trois acides aminés (424 au lieu de 427 aa) ([van Etten et al., 2007](#)).

Dans les modèles animaux, l'absence de VDR et de RAR permet la génération d'unités de formation de colonies appropriées de monocytes et de granulocytes, avec lesquelles on soupçonne que l'effet principal de la vitamine D se produit sur la signalisation des cytokines et sur les étapes finales de la différenciation de ces deux types de cellules. La complexité de l'interaction entre le VDR et le RXR a été reflétée dans des observations récentes montrant que l'acide rétinoïque et la vitamine D peuvent potentialiser leur action mutuelle, de sorte que la stimulation du VDR semble augmenter en présence d'une liaison avec le RAR. RXR ([Bunce et al., 1997](#)).

Des études ont démontré que l'expression du VDR dans les lymphocytes renforce le rôle de la vitamine D en tant que régulateur pluripotent du système immunitaire inné ([Bhalla et al., 1983](#)). L'expression du VDR est décrite dans les lymphocytes T proliférants activés ([Bhalla et al., 1983](#)) et les lymphocytes B ([Provvedini et al., 1986](#)). ce qui implique que la vitamine D est un modulateur du système immunitaire adaptatif ([Sheng Chen et al., 2007](#)).

La première fonction évolutive de la VDR a été le contrôle du métabolisme, afin de fournir de l'énergie au système immunitaire en évolution des vertébrés ancestraux ([Hanel & Carlberg, 2020](#)). Ainsi, le VDR et son ligand se sont d'abord spécialisés dans la modulation de l'immunité innée et adaptative, comme la lutte contre les infections bactériennes et virales ([Vintilescu et al., 2019](#)). et la prévention des maladies auto-immunes, telles que la sclérose en plaques et la polyarthrite rhumatoïde ([Lu et al., 2019](#)). avant d'assumer la tâche supplémentaire de réguler le métabolisme osseux ([Lu et al., 2019](#)).

(VDR), qui agit comme un facteur de transcription, et influence la transcription d'un grand nombre de gènes ([Carlberg & Polly, 1998](#)). Cette diversité des gènes régulés par la 1,25(OH)2D3 ainsi que la présence du VDR dans de nombreux types de cellules mettent en évidence les actions pléiotropiques de la molécule. Outre sa fonction classique dans l'homéostasie osseuse et minérale, la découverte que le VDR est exprimé de manière constitutive par les cellules présentatrices d'antigènes telles que les macrophages et les cellules dendritiques, et qu'il est induit dans les lymphocytes T activés ([Hewison et al., 2003](#)). a conduit à la reconnaissance d'un rôle central de la 1,25(OH)2D3 dans le système immunitaire ([van Etten & Mathieu, 2005](#)). Ainsi, la 1,25(OH)2D3

diminue l'expression et la sécrétion de l'IL-12 de manière dépendante du VDR, le complexe 1,25(OH)2D3/VDR peut interagir directement avec les éléments répondant à la vitamine D (VDRE) dans la région promotrice des gènes cibles de la 1,25(OH)2D3. Ces facteurs de transcription jouent un rôle crucial dans la régulation des gènes immunomodulateurs, notamment de nombreuses cytokines, d'enzymes effectrices, de molécules d'adhésion et de facteurs de croissance ([Park et al., 2000](#)).

La protéine VDR de pleine longueur comporte cinq parties principales essentielles à sa fonction (Fig. 7) :

- Le domaine de liaison à l'ADN : permet la liaison à l'ADN.
- signaux de localisation nucléaire : dirigent le récepteur dans le noyau.
- domaine de liaison hormone/ligand : permet la liaison du ligand.
- domaine de dimérisation : nécessaire à l'hétérodimérisation avec le RXR et le domaine de transactivation interagit avec les coactivateurs. La phosphorylation de S208 a une influence directe sur l'hétérodimérisation du VDR, tandis que la phosphorylation de S51 ([Zenata & Vrzal, 2017](#)).

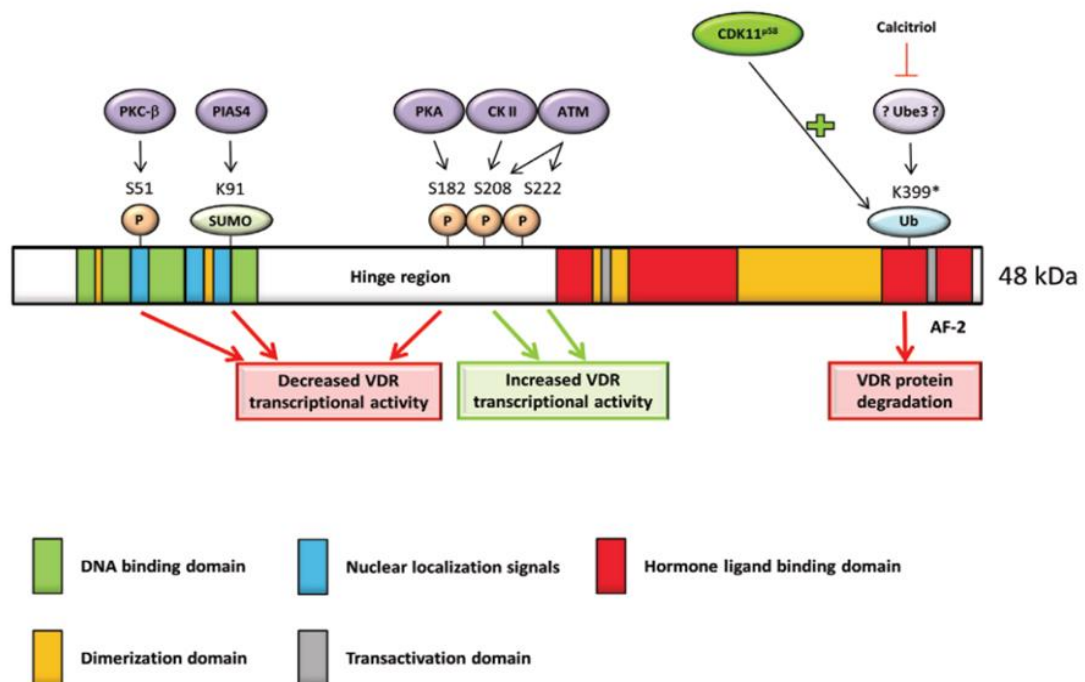


Figure 7. La protéine VDR pleine longueur comporte cinq parties principales essentielles à sa fonction ([Zenata & Vrzal, 2017](#))

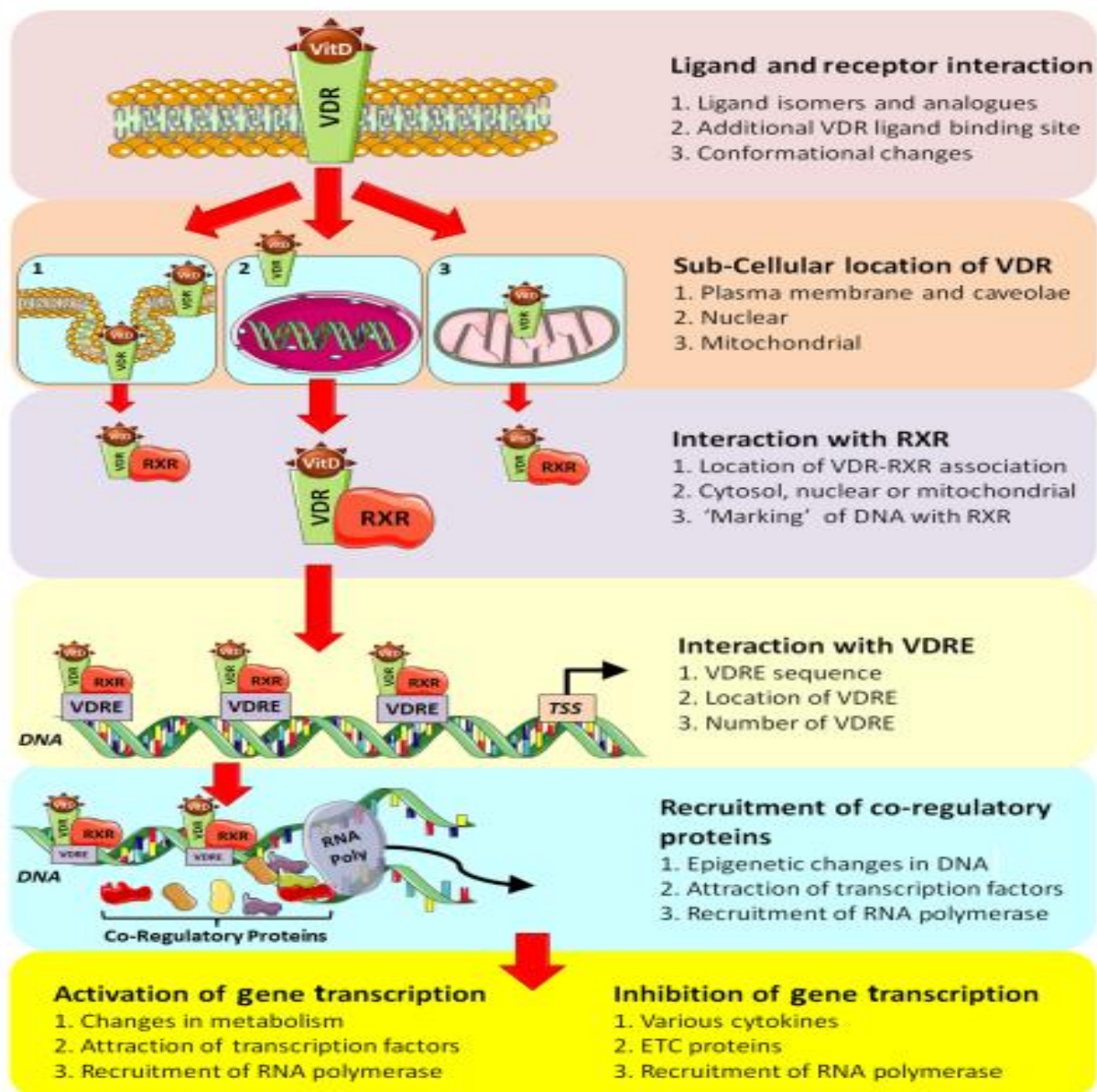


Figure 8. Modes de signalisation VitD-VDR (Keane *et al.*, 2017).

I.4.3. VDR et gènes cibles

Les gènes cibles de la vitamine D jouent un rôle clé dans l'action de la vitamine D dans l'immunité innée et adaptative, et chaque fonction est démontrée sur la base de scénarios particuliers de régulation des gènes. Une étude a décrit ces gènes en réalisant des ensembles de données transcriptomiques sur des cellules mononucléaires du sang périphérique (PBMC) et des lignées cellulaires monocytaires humaines (THP-1) qui ont été traitées *in vitro* par le calcitriol. Ces gènes ont été décrits sur la base de leur stimulation VDR et leur production d'ARNm. Les gènes suivants ont été identifiés dans cette étude :

ACVRL1, CAMP, CD14, CD93, CEBPB, FN1, MAPK13, NINJ1, LILRB4, LRR25, SEMA6B, SRGN, THBD, THEMIS2 et TREM1. Les gènes cibles de la vitamine D ont été classés en fonction de leur rôle dans l'infection aiguë, et la maladie (Fig. 9). Ces gènes liés à l'immunité codaient pour des protéines placées dans la membrane plasmique (ACVRL1, CD14, CD93, LILRB4, LRR25, NINJ1, SEMA6B, THBD, TREM1) ou sont sécrétées (CAMP, FN1 et SRGN). De plus, la kinase MAPK13 est localisée dans le cytoplasme, et le facteur de transcription CEBPB et la protéine d'échafaudage TLR THEMIS2 sont placées dans le noyau ([Koivisto et al., 2020](#)).

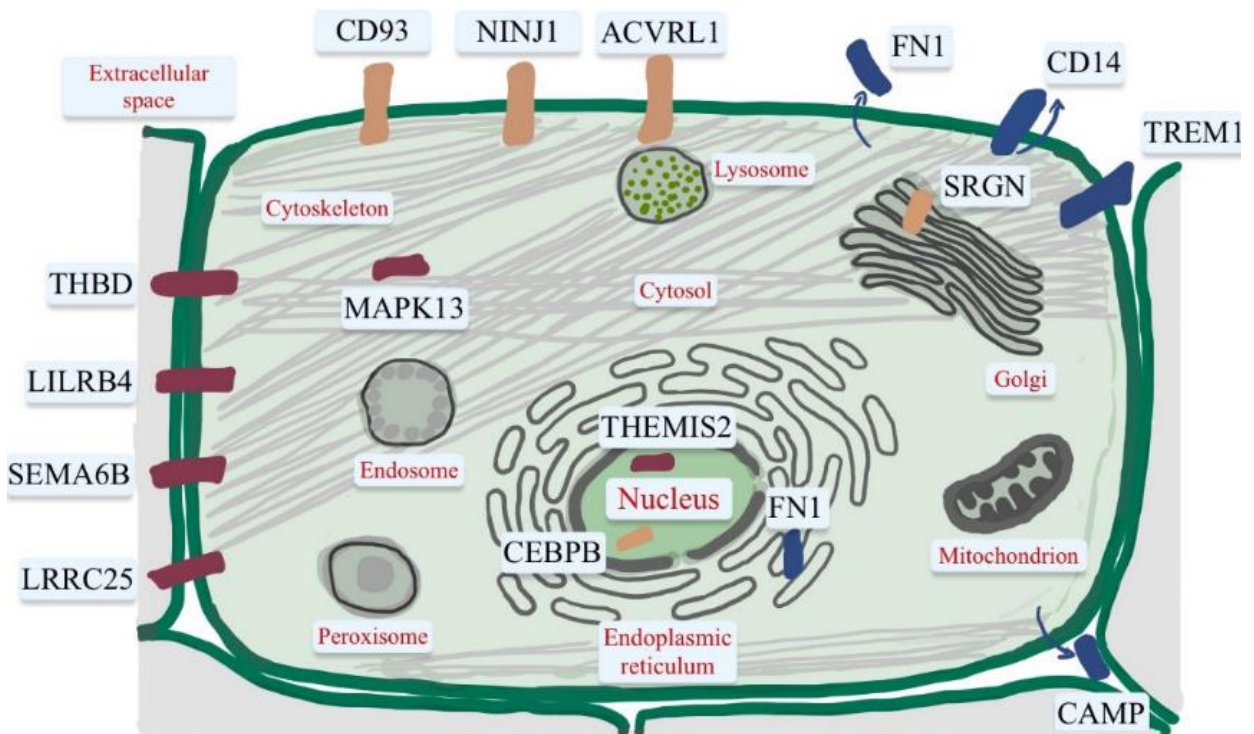


Figure 9. Les protéines codées par les 15 gènes clés sont présentes à un certain endroit de la cellule. La classification des protéines est basée sur leur profil transcriptomique : les gènes orange codent pour des protéines liées à l'auto-immunité ; les gènes violets codent pour des protéines ayant une fonction générale dans l'infection ; les gènes bleus codent pour des protéines impliquées dans la réponse aiguë à l'infection ([Sirbe et al., 2022](#)).

I.5. Modulation du système immunitaire

De nombreuses études ont rapporté le mécanisme par lequel la vitamine D active maintient l'équilibre du métabolisme du calcium et du phosphore, tandis que son rôle dans la régulation du système immunitaire et le maintien de l'homéostasie de la barrière intestinale et du microbiote a fait l'objet d'une attention croissante au cours des dernières décennies ([Fakhoury et al., 2020](#)). Le récepteur de la vitamine D (VDR) a été découvert sur les cellules immunitaires de presque tous les

types de cellules immunitaires humaines. Bien que la relation entre la vitamine D et le système immunitaire reste floue, les preuves existantes indiquent que la vitamine D joue un rôle important dans la modulation de l'immunité innée et adaptative (Fig. 11) ([Sassi et al., 2018](#)).

La vitamine D régule la réponse immunitaire innée en ayant un impact direct sur la fonction des monocytes, des macrophages et des cellules dendritiques (DC), ainsi que sur la sécrétion des cytokines correspondantes. La vitamine D a un impact sur la réponse immunitaire adaptative, y compris sur le développement et la progression de nombreuses maladies auto-immunes, en modulant l'activation, la prolifération et la différenciation des cellules T et B ([Murdaca et al., 2019](#)). L'incidence des MICI (Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) est en augmentation dans le monde entier ([Guan, 2019](#)). Des études récentes ont démontré le rôle protecteur de la vitamine D dans le développement des MICI grâce à son impact sur le système immunitaire et le microbiote intestinal. En outre, la carence en vitamine D est fréquente chez les patients atteints de MICI, et les faibles taux de vitamine D sont en corrélation négative avec l'activité de la maladie et les complications qui y sont liées ([Scolaro et al., 2018](#)). Tous ces résultats confirment le rôle prometteur de la vitamine D dans le traitement des MICI, qui est pratique, sûr et efficace ([Wu et al., 2022](#)).

La VitD produite par l'action des rayons du soleil sur l'épiderme (VitD3) ou apportée par l'alimentation (VitD2 et VitD3) est hydroxylée une première fois au niveau du foie pour former la 25-hydroxy-VitD ou 25(OH)D qui est la forme circulante principale de la VitD. Les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques (DC) exprimant la 25-hydroxy vitamine D 1-hydroxylase (ou CYP27B1) et le récepteur de la VitD (VDR) peuvent utiliser la 25(OH)D circulante pour une action intracrine via la conversion intracellulaire de 25(OH)D en 1,25(OH)2D.

Cette synthèse intracrine dans les monocytes/macrophages favorise la production et la libération de substances antibactériennes ; dans les cellules dendritiques, elle conduit à l'inhibition de la maturation de ces dernières qui de-là module l'activation des lymphocytes T auxiliaires (Th pour helper-T cells). Les réponses Th peuvent cependant être également régulées sur un mode paracrine par la synthèse de 1,25(OH)2D qui sera sécrétée par les DC (Dendritic cells) et qui pourra interagir avec les VDR exprimés par les lymphocytes T (Fig. 10). L'activité intracrine de la 25(OH)D survient également dans les cellules épithéliales exprimant la CYP27B1 et des VDR et qui comme les monocytes/macrophages seront alors capables de synthétiser des molécules antibactériennes. Les polynucléaires neutrophiles, qui n'expriment pas la CYP27B1, sont sous l'influence des taux circulants de 1,25(OH)2D dont la production est alors régulée au niveau rénal ([Lang, 2013](#)).

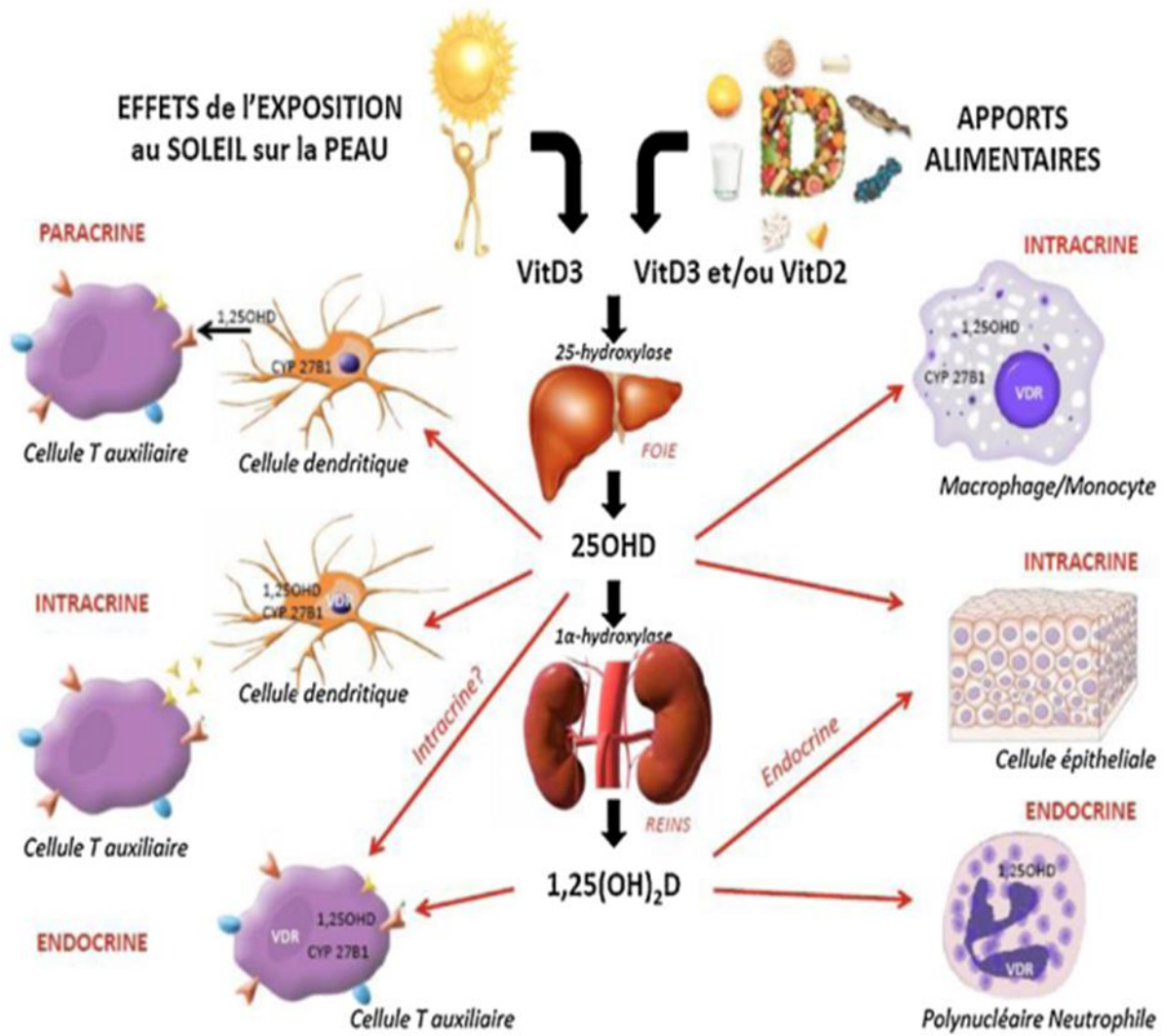


Figure 10. Représentation schématique montrant comment la vitamine D (VitD) peut moduler la réponse immunitaire (Lang, 2013).

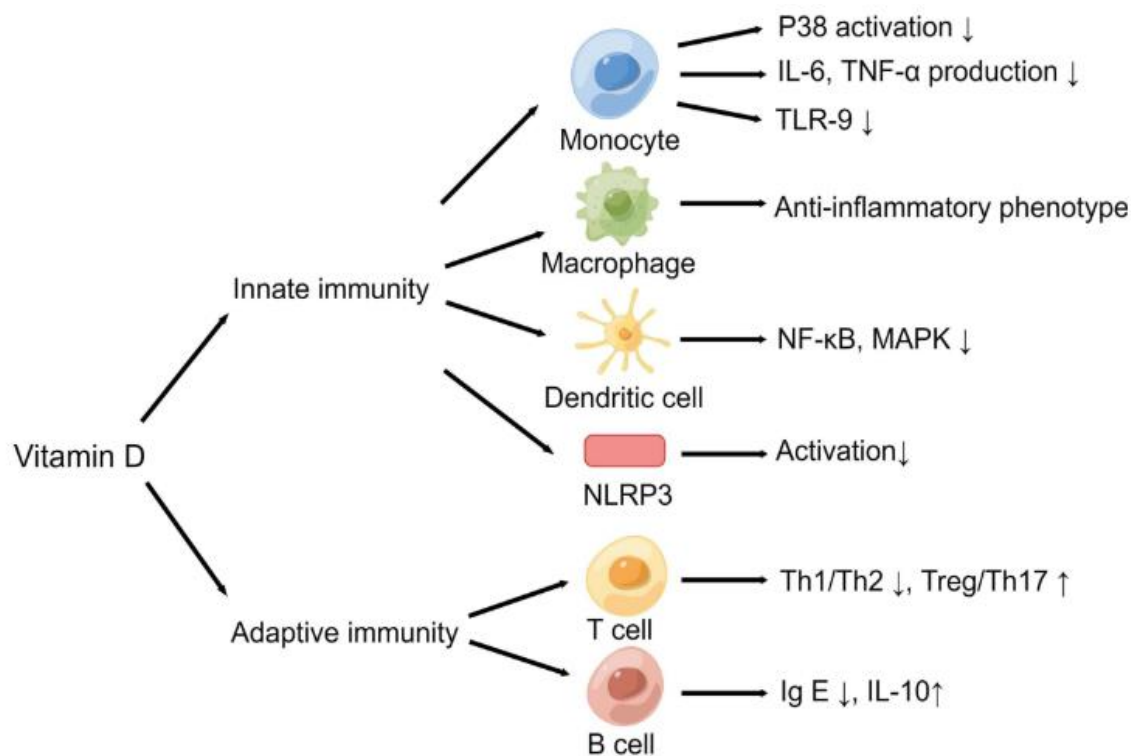


Figure 11. Vitamine D a un impact sur l'immunité innée et adaptative ([Wu et al., 2022](#)).

I.5.1. Vitamine D et système immunitaire inné

Le calcitriol est un régulateur pluripotent du système immunitaire inné (Fig. 12). Le calcitriol stimule les activités antimicrobiennes des macrophages et des monocytes par le biais de la signalisation VDR-RXR, ce qui déclenche la production de cathélicidines qui se fixent sur les membranes microbiennes pour éliminer les bactéries et les champignons ([Shahmiri et al., 2016](#)). La cathélicidine influence directement divers virus respiratoires en perturbant les enveloppes virales ([Siddiqui et al., 2020](#)). Elle joue également un rôle important dans les inflammations granulomateuses telles que la tuberculose, les lymphomes et la sarcoïdose ([Holick, 2007](#)).

De nombreuses études ont montré qu'un faible taux de vitamine D est associé à un risque accru d'infections et de maladies auto-immunes en raison du mimétisme moléculaire ([Gombart, 2009](#)). La vitamine D peut influencer l'activité des cellules dendritiques, en inhibant la différenciation des monocytes en cellules dendritiques et en réduisant la production d'IL-12 ([Ao et al., 2021](#)). La 1,25-dihydroxivitamine D régule l'activité des cellules NK, le processus de dégranulation, la sécrétion de cytokines et l'expression du TLR4 (toll-like receptor 4).

La vitamine D régule différemment les TLR intracellulaires, en diminuant l'expression du TLR9, alors que le TLR3 n'est pas affecté. La diminution de l'expression de TLR9 entraîne une diminution de la sécrétion d'IL-6. Cela met en évidence l'association entre la carence en vitamine

D et le risque de développer des maladies auto-immunes ([Dickie et al., 2010](#)). Le calcitriol intervient dans la différenciation et la fonction des cellules présentatrices d'antigènes (APC) en encourageant les APC à devenir plus tolérantes et en diminuant l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe II et d'autres molécules similaires à la surface des cellules ([Adorini & Penna, 2009](#)).

La 1,25(OH)₂D₃ favorise l'immunité innée lorsque le macrophage (M Φ) est activé par les TLR ; le CYP27B1 est induit, ce qui permet au macrophage de produire de la 1,25(OH)₂D₃ (Fig. 10), qui donne ensuite naissance à la cathélicidine. D'autre part, la 1,25(OH)₂D₃ inhibe l'expression des molécules de costimulation (DC40, CD80/86) et du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) à la surface des cellules dendritiques (DC) dérivées des monocytes et inhibe la production de cytokines inflammatoires, telles que l'interleukine-12 (IL-12) ([Lang et al., 2014](#)).

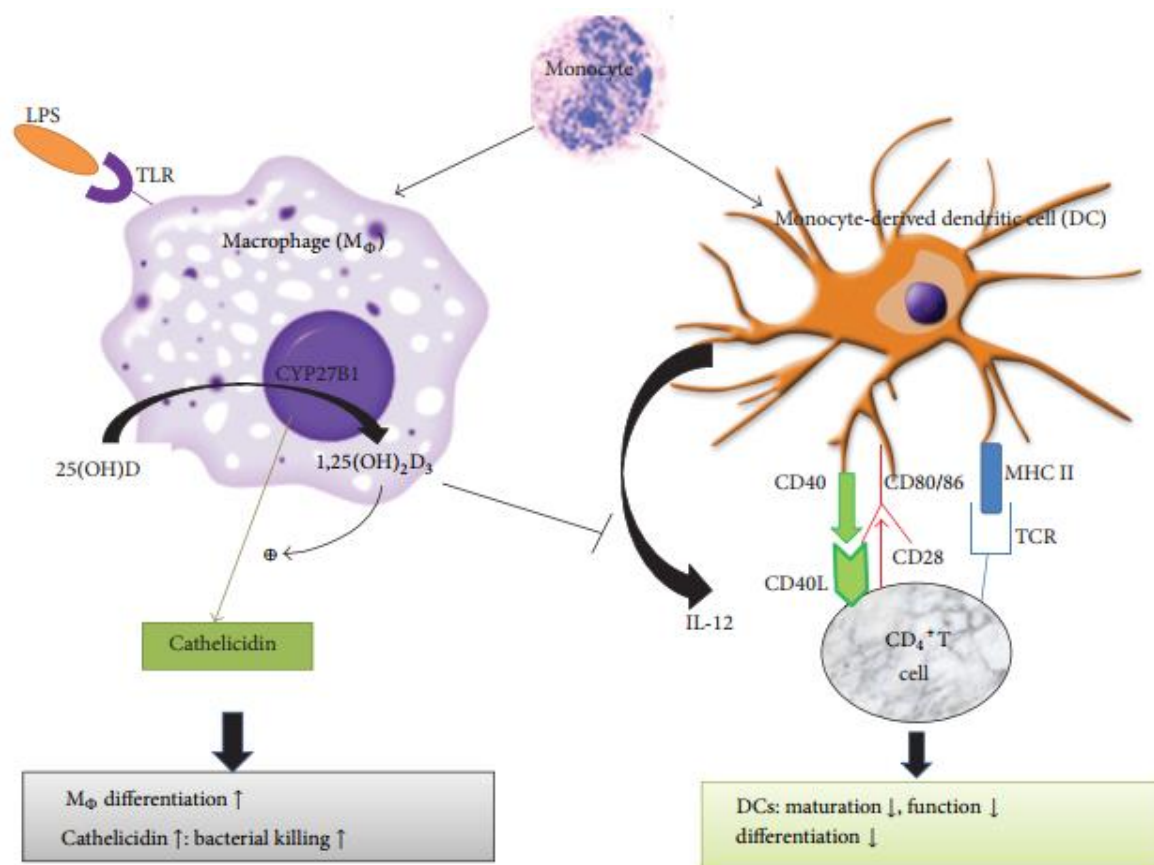


Figure 12. Vitamine D et système immunitaire inné ([Lang et al., 2014](#)).

I.5.2. Vitamine D et système immunitaire adaptatif

La vitamine D et le VDR peuvent influencer les lymphocytes B et T ([Czaja & Montano-Loza, 2019](#)) (Fig. 13). Plusieurs études ont rapporté que la vitamine D peut intervenir dans la

différenciation et la prolifération des lymphocytes B, en diminuant la synthèse des anticorps et des auto-anticorps avec l'apoptose des lymphocytes B. La vitamine D peut également réduire la différenciation et la prolifération des cellules T helper (Th) et induire une réponse immunitaire plus tolérante que pro-inflammatoire ([Cantorna et al., 2015](#)).

La vitamine D inhibe la synthèse de diverses cytokines Th1(helper), Th9 et Th22 pro-inflammatoires et stimule la synthèse de cytokines Th2 anti-inflammatoires. Ces résultats pourraient démontrer l'effet bénéfique de la vitamine D pour minimiser le risque de développer des maladies auto-immunes ([Hewison, 2012](#)). Des études ont démontré que l'expression du VDR dans les lymphocytes renforce la vitamine D en tant que régulateur pluripotent du système immunitaire inné ([Amento et al., 1984](#)).

L'expression du VDR est décrite dans les lymphocytes T prolifératifs activés ([Bhalla et al., 1983](#)), et les lymphocytes B ([Provvedini et al., 1986](#)), ce qui implique que la vitamine D est un modulateur du système immunitaire adaptatif. Les lymphocytes B inactifs ne présentent pas de VDR ; ils augmentent l'expression du VDR uniquement lorsqu'ils sont activés pour la prolifération par des mitogènes ([S. Chen et al., 2007](#)). Initialement, on pensait que la suppression de la production d'immunoglobulines par le calcitriol était un effet indirect médié par les lymphocytes Th ([Lemire et al., 1984](#)).

Des études ultérieures ont montré que le calcitriol pouvait influencer directement l'homéostasie des lymphocytes B ([S. Chen et al., 2007](#)). A cet égard, le calcitriol peut inhiber la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes sécréteurs d'anticorps, en induisant l'apoptose, un processus lié à l'hypo-méthylation de l'ADN ([Barwick et al., 2018](#)). Ceci suggère l'implication de la vitamine D dans les maladies liées aux cellules B telles que le lupus érythémateux disséminé (LED). Les patients atteints de LED ont des taux sériques de calcitriol et de 25(OH)D significativement plus bas que les témoins ([Yamamoto & Jørgensen, 2019](#)).

Le calcitriol cible les lymphocytes Th en supprimant leur prolifération et leur production de cytokines, comme l'interleukine 2 (IL-2) ([Lemire et al., 1985](#)). Les lymphocytes Th0 pluripotents activés par l'antigène génèrent diverses cytokines, dont l'IL-2, l'IL-4, l'IL-10 et l'interféron γ (IFN- γ) ([Abbas et al., 1996](#)). Le calcitriol inhibe directement ([Boonstra et al., 2001](#)), l'expression des cytokines Th1 (IL-2, IFN- γ , facteur de nécrose tumorale) ([Lemire et al., 1995](#)), et stimule les Th2 (IL-3, IL-4, IL-5, IL-10) ([Tang et al., 2009](#)), ou indirectement par l'intermédiaire des APC (APC : antigen-presenting cell) ([Piemonti et al., 2000](#)). Il supprime également les cellules B matures pour former des plasmocytes et des cellules B mémoires commutées par classe ([Shirakawa et al., 2008](#)).

Le calcitriol stimule l'expression de CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte- associated antigen 4) et de FoxP3 (forkhad box P3), ce qui nécessite la présence d'IL-2 ([Jeffery et al., 2009](#)). Le calcitriol favorise davantage l'immunité cellulaire Th1 que l'immunité humorale Th2. Il s'agit d'un facteur clé essentiel concernant les effets bénéfiques de la vitamine D dans les maladies auto-immunes ([Overbergh, Decallonne, Waer, et al., 2000](#)). Des rapports ont montré que le calcitriol stimule la production de cellules Treg CD4+CD25+. Les cellules Treg génèrent une autotolérance et contribuent à la prévention des troubles auto-immuns et de la maladie du greffon contre l'hôte lors des transplantations ([Barrat et al., 2002](#)). Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), semblables aux cellules Th, expriment à la fois le VDR et le CYP27B1 ([Sarkar et al., 2016](#)).

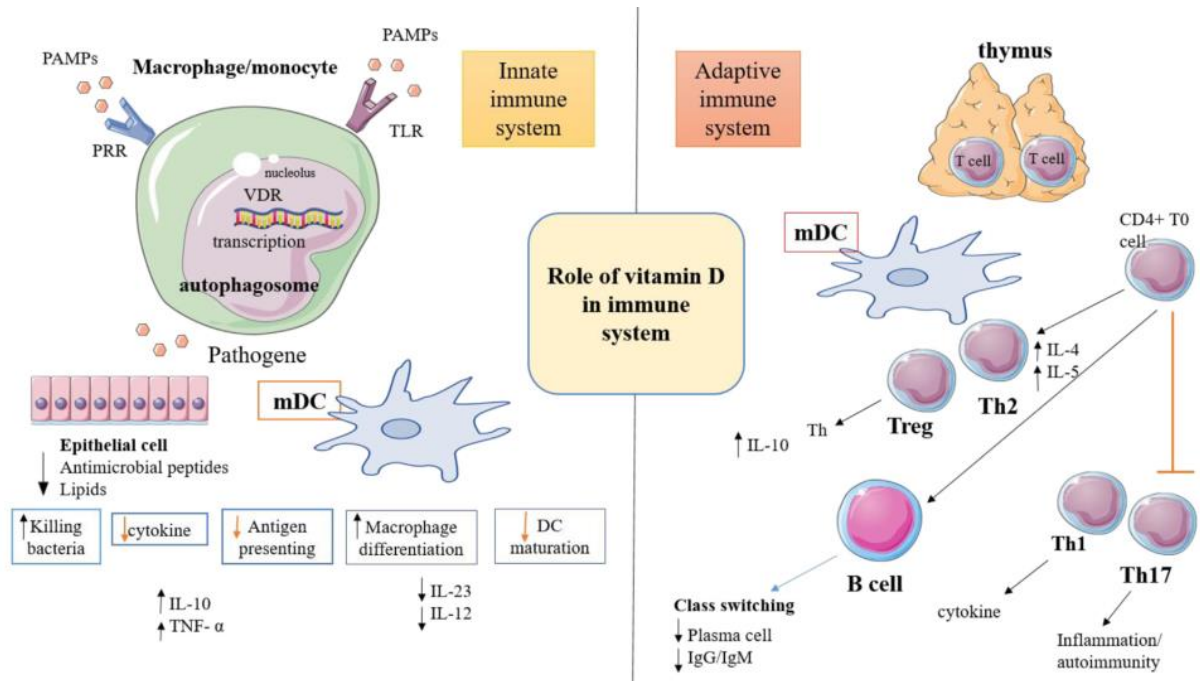


Figure 13. Le rôle de la vitamine D dans le système immunitaire ([Asghari et al., 2022](#)).

I.6. Actions antimicrobiennes

La preuve essentielle du rôle physiologique de la signalisation de la vitamine D dans la régulation du système immunitaire a été apportée par les observations selon lesquelles l'expression de CYP27B1 dans les cellules immunitaires est contrôlée par une série d'intrants immunitaires (Fig. 14) ([Overbergh, Decallonne, Valckx, et al., 2000](#)). Dans les cellules monocytaires, il y a une production locale de 1,25D à partir de la 25D circulante, qui est sous le contrôle de la signalisation des récepteurs de reconnaissance des formes. La 1,25D liée au VDR régule l'expression de plusieurs gènes essentiels à la défense immunitaire innée, notamment ceux qui codent pour les cytokines, les chimiokines, les peptides antimicrobiens et les récepteurs de reconnaissance des

formes. En outre, la 1,25D supprime la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, empêchant ainsi une réponse immunitaire surstimulée. La 1,25D peut également induire l'autophagie, ce qui améliore l'élimination des bactéries ([Ismailova & White, 2022](#)).

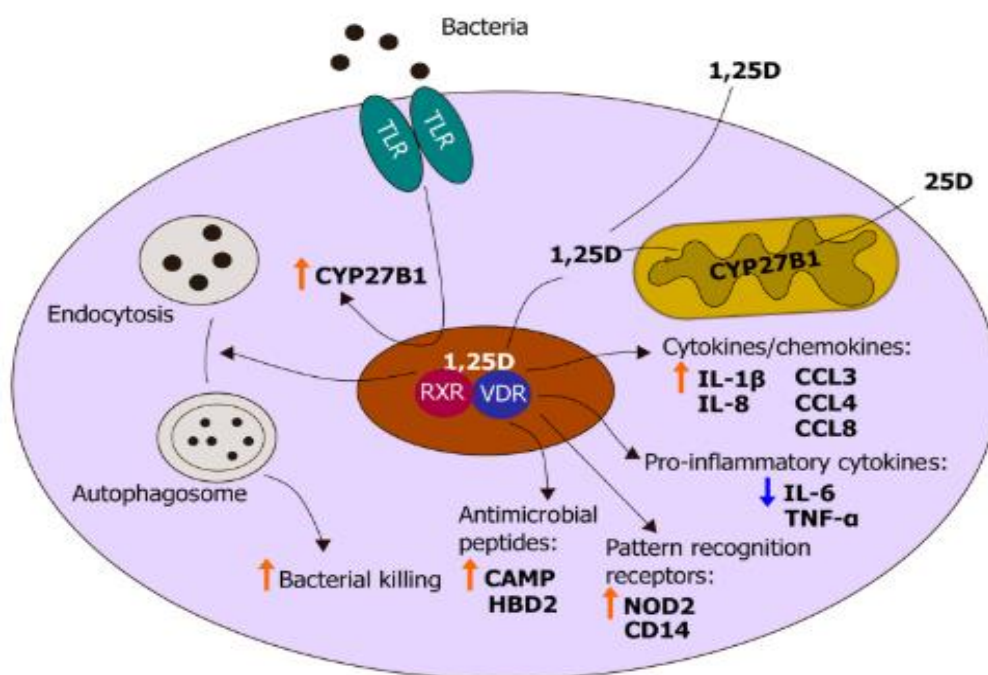


Figure 14. Activité antibactérienne de la vitamine D dans les cellules monocytaires ([Ismailova & White, 2022](#)).

I.7. Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes se caractérisent par une perte de l'homéostasie immunitaire entraînant une altération de la reconnaissance de l'auto-antigène suivie de la destruction des tissus corporels par des cellules immunitaires autoréactives. Une combinaison de prédispositions génétiques ([Becker, 2001](#)), de facteurs de risque épidémiologiques ([Moroni et al., 2012](#)), et de facteurs environnementaux contribue au développement des maladies auto-immunes (Fig. 15). Un facteur important peut être la disponibilité de niveaux suffisants de vitamine D ([Cantorna et al., 2004](#)), car diverses études épidémiologiques suggèrent des associations entre la carence en vitamine D et une incidence plus élevée de maladies auto-immunes, telles que le DT1, le lupus érythémateux disséminé (LED), la polyarthrite rhumatoïde (PR) et les maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Dans les modèles animaux de T1D (type 1 diabetes), IBD (inflammatory bowel disease) et uvéite auto-immune, l'administration de calcitriol a permis de prévenir ou d'améliorer l'auto-immunité. Les études menées sur des animaux déficients en vitamine D ou knock-out VDR

montrent une augmentation de l'inflammation et de la susceptibilité au T1D et à la maladie de Crohn, une perturbation du homing des cellules T et un manque de protection de l'hôte contre l'invasion bactérienne et l'infection ([Bock et al., 2012](#)).

Au cours des 40 dernières années, plusieurs études cliniques se sont penchées sur la question de savoir si les niveaux de vitamine D chez l'homme sont associés au risque de développer une auto-immunité et si le développement et la progression des maladies auto-immunes peuvent être influencés par une supplémentation en vitamines. Une revue systématique récente a analysé les résultats de 219 études publiées et a conclu que la vitamine D semble jouer un rôle bénéfique dans la prévention de l'auto-immunité, mais qu'il y a encore un manque d'essais cliniques contrôlés et randomisés dans ce domaine ([Antico et al., 2012](#)).

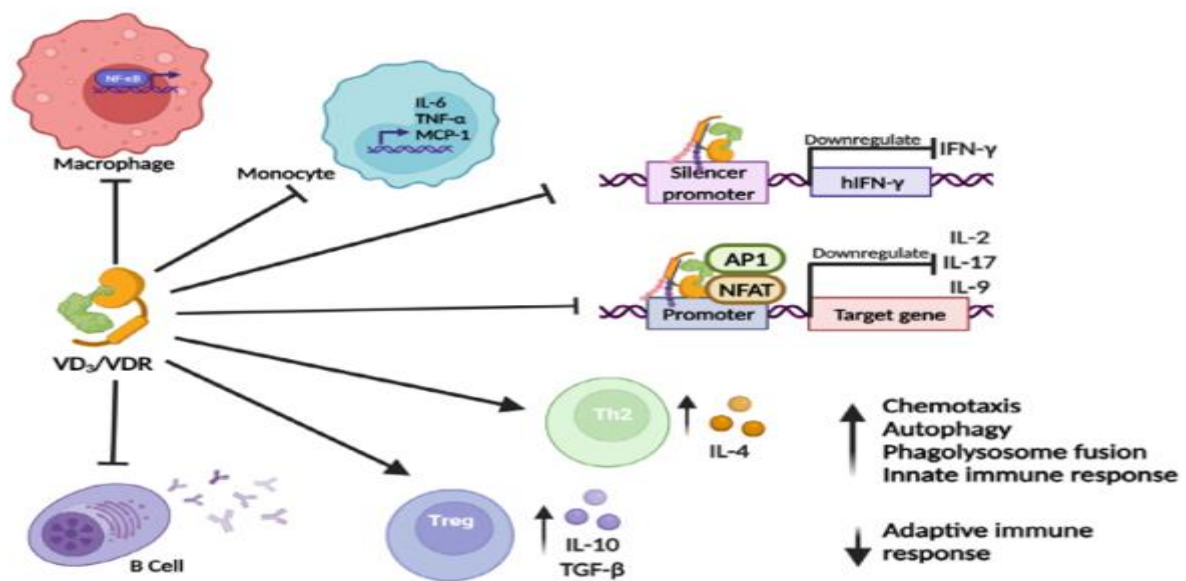


Figure 15. Effet génétique du VDR sur différentes cellules du système immunitaire. Dans les macrophages, le VDR inhibe l'activation de NF-κB. Dans les monocytes, la production d'IL-6, de TNF-α et de MCP-1 est inhibée par le VD3. Le VD3 inhibe la réponse immunitaire des cellules Th1 et module les activités des cellules Th2 et Treg, par la production d'IL-4, d'IL-10 et de TGF-β, respectivement. LE COMPLEXE VD3 /VDR/RXR favorise l'effet suppressif sur la transcription de l'IL-2, de l'IL-9 et de l'IL-17. L'action immunomodulatrice du VD3 inhibe la production d'anticorps ([Borborema et al., 2023](#)).

I.8. Maladies respiratoires

Les infections respiratoires aiguës (IRA) sont classées en deux catégories : les infections des voies respiratoires supérieures (IVS) et les infections des voies respiratoires inférieures (IVI). Les IRA comprennent le rhume (rhinopharyngite), la sinusite, la pharyngite, la laryngite, Le rhume, est provoqué par des infections virales telles que le rhinovirus, le coronavirus, le virus de la grippe

A/B/C, le virus respiratoire syncytial, le virus parainfluenza et l'adénovirus (["Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015," 2017](#)).

Les IRS sont principalement causées par des virus tels que le virus de la grippe et le virus respiratoire syncytial. Elles sont également causées par des infections bactériennes telles que *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* et *Haemophilus influenzae*, des infections tuberculeuses, des infections fongiques et des infections parasitaires ([Dasaraju & Liu, 1996](#)).

la carence en vitamine D, qui est également associée à la stéatose hépatique non alcoolique, à l'obésité ou au syndrome métabolique, est connue pour être liée à un risque accru d'infections ([Sadeghi et al., 2006](#)). En outre, plusieurs essais contrôlés randomisés ont fait état des effets préventifs des suppléments de vitamine D sur l'incidence des infections respiratoires aiguës (IRA) ([Hayashi et al., 2020](#)).

I.8.1. Vitamine D et les infections respiratoires

I.8.1.1. Tuberculose

L'exposition à la lumière du soleil est connue depuis plus de 100 ans pour aider au traitement de la tuberculose ([Holick & Chen, 2008](#)), bien que la première indication de l'activité antimicrobienne de la vitamine D contre *Mycobacterium tuberculosis* provienne d'études réalisées dans les années 1980, où l'ajout de vitamine D aux monocytes et aux macrophages infectés par *M. tuberculosis* a montré que la charge bactérienne était réduite ([Liu & Modlin, 2008](#)).

Il y a plus de 60 ans, des études cliniques ont été menées sur l'administration de vitamine D par voie orale pour traiter les infections mycobactériennes, avec des taux de réussite élevés ([Adams et al., 2007](#)). Cependant, depuis l'avènement de l'antibiothérapie, ce traitement semble avoir été largement négligé, mais il est très probable que l'amélioration du statut en vitamine D de ces patients soit bénéfique. Une méta-analyse récente a montré qu'un faible taux de 25(OH)D sérique est associé à un risque plus élevé de tuberculose active ([Nnoaham & Clarke, 2008](#)), et plusieurs études ont associé un faible taux de 25(OH)D sérique à une susceptibilité accrue à la tuberculose et à la progression de la maladie ([Liu & Modlin, 2008](#)).

Le système immunitaire est capable de détecter les agents pathogènes envahissants tels que *M. tuberculosis* par le biais de motifs moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP), des protéines structurales exprimées par l'agent pathogène qui sont détectées par les récepteurs de type Toll (TLR) de l'hôte. Les PAMPs émis par *M. tuberculosis* interagissent avec le dimère

TLR2/1 sur les macrophages, ce qui entraîne une régulation à la hausse de CYP27b1 et de VDR ([Ralph et al., 2008](#)).

Il a été démontré récemment que l'IL-15 est responsable de l'induction du CYP27b1, ce qui entraîne la bioconversion de la 25(OH)D en 1,25(OH)2D3, l'activation du VDR et l'induction de la cathélicidine ([Krutzik et al., 2008](#)).

Le gène de la cathélicidine code pour un peptide antimicrobien, le LL-37, et ce gène, chez l'homme, contient un élément de réponse à la vitamine D. La liaison de la vitamine D entraîne donc la formation du LL-37 (Fig. 16). Par conséquent, la liaison de la vitamine D entraîne la destruction de *M. tuberculosis* par le LL-37 ([Adams et al., 2007](#)). Le gène de la cathélicidine est exprimé dans les cellules épithéliales respiratoires ([Hansdottir et al., 2008](#)). et l'induction de la cathélicidine par la vitamine D a été démontrée dans un certain nombre de lignées cellulaires, y compris les cellules épithéliales bronchiques ([Adams & Hewison, 2008](#)).

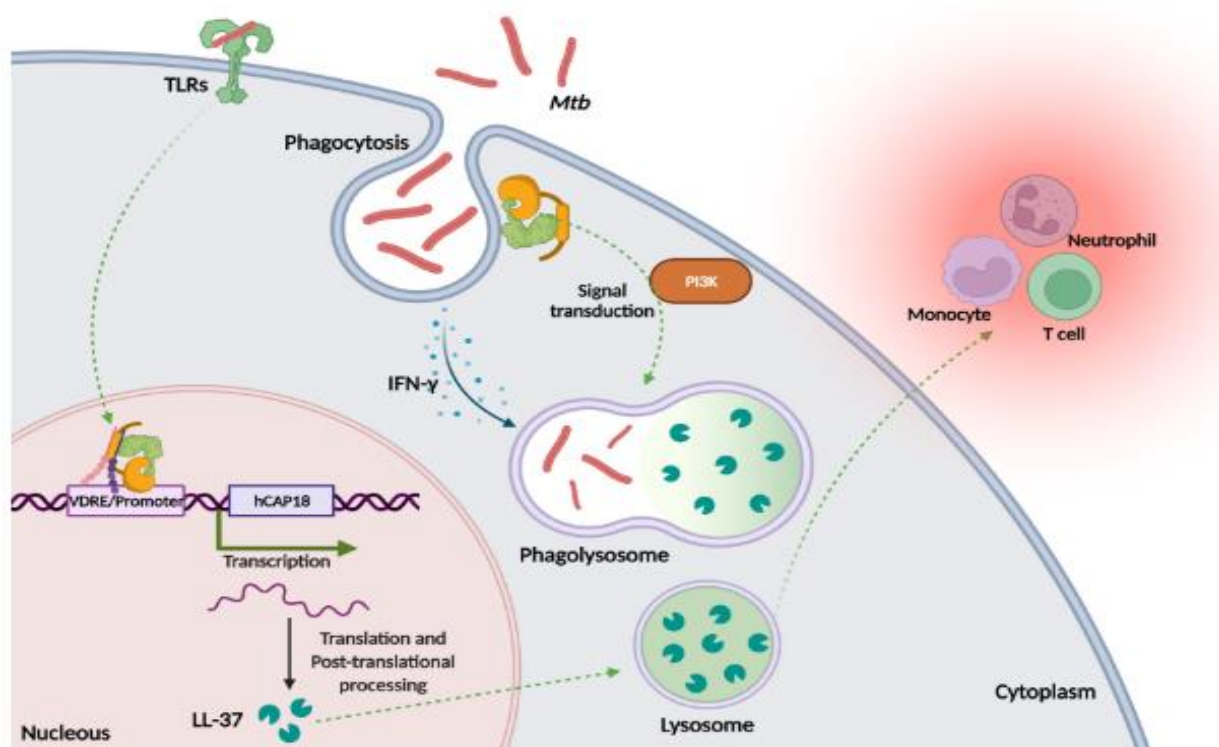


Figure 16. Mécanisme d'action de la Mtb face au VD3 Le Mtb est phagocyté par les macrophages alvéolaires, est internalisé dans le phagosome, fusionne avec l'infection Mtb affectée par deux lysosomes et forme le phagolysosome par l'intermédiaire de l'IFN- γ . Les bacilles restent dans la vacuole cytoplasmique et recrutent des cellules immunitaires pour maintenir la réponse innée. Mtb peut être reconnu par les TLR et induit plusieurs cascades de signalisation intracellulaire. La présence de mécanismes VD3 : recrutement du complexe VD3 /VDR/RXR au VDRE présent dans la région promotrice du gène hCAP-18 et production conséquente de LL-37, peptide antimicrobien, et formation d'un phagolysosome indépendant de l'IFN- γ avec activation de la transduction du signal PI3K ([Borborema et al., 2023](#)).

I.8.1.2. La grippe et le rhume

Le virus de la grippe A provoque de graves épidémies de maladies respiratoires chez l'homme et se transmet par des gouttelettes en suspension dans l'air et par contact direct. Il se caractérise par une infiltration aiguë de neutrophiles et un rétrécissement des bronchioles ([Van Reeth, 2000](#)). Bien que la vitamine D puisse inhiber la libération de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages, sa capacité à augmenter l'expression de peptides antimicrobiens est importante, car ces peptides peuvent également présenter une activité antivirale. En outre, l'infection virale augmente l'activation de la vitamine D et accroît encore la production de cathélicidine ([Hansdottir et al., 2008](#)). Non seulement les cellules immunitaires sécrètent ces peptides antimicrobiens, mais les cellules épithéliales présentes dans les voies respiratoires supérieures et inférieures peuvent également les sécréter en tant que mécanisme de défense de l'hôte contre l'infection ([Cannell et al., 2006](#)).

I.8.1.3. La mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie héréditaire qui provoque non seulement une hypersécrétion de mucus dans les poumons et l'obstruction et l'inflammation des voies respiratoires qui en résultent, mais qui affecte également d'autres systèmes, notamment les sécrétions pancréatiques. En raison de l'augmentation du mucus, les patients sont sujets à des infections fréquentes et la réduction des sécrétions pancréatiques entraîne des problèmes de malabsorption des vitamines liposolubles telles que la vitamine D. Plusieurs études ont montré que les patients atteints de mucoviscidose ont des taux circulants de 25(OH)D réduits malgré une supplémentation ([Stephenson et al., 2007](#)).

ce qui suggère que des niveaux de supplémentation supérieurs à la normale sont nécessaires pour augmenter les concentrations sériques ou que la conversion de la vitamine D alimentaire en 25(OH)D n'est pas suffisante. Il a été rapporté récemment que les appareils de bronzage portables

peuvent améliorer le statut en vitamine D des patients atteints de fibrose kystique (FK) pendant les mois d'hiver ([Chandra et al., 2007](#)).

Les cellules de patients atteints de mucoviscidose ont également montré une expression accrue de calthélicidine ([Yim et al., 2007](#)), ce qui suggère que la vitamine D peut augmenter l'activité antibactérienne dans les épithéliums des voies respiratoires dans la mucoviscidose. Cela pourrait constituer une nouvelle thérapie pour la prévention et le traitement des infections des voies respiratoires dans cette maladie ([Hughes & Norton, 2009](#)).

I.8.2. Vitamine D et inflammation respiratoire

I.8.2.1. Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)

La BPCO se caractérise par un rétrécissement des voies respiratoires. Il s'agit d'un terme générique désignant deux principales pathologies inflammatoires chroniques : la bronchite chronique, où les bronchioles se rétrécissent en raison d'une production excessive de mucus, et l'emphysème dans les alvéoles, causé par la destruction des tissus. La BPCO se caractérise par une inflammation induite par les neutrophiles et les macrophages qui se développe sur plusieurs années ([Rathod et al., 2010](#)).

Nous étudions actuellement les effets potentiellement bénéfiques de la 1,25(OH)₂ D₃ sur la fonction des cellules épithéliales des voies respiratoires.

La capacité de la vitamine D à renforcer l'expression de la calthélicidine, comme indiqué ci-dessus, pourrait réduire la charge pathogène et la fréquence de ces exacerbations. Il convient de noter que les exacerbations de la BPCO atteignent un pic en hiver, lorsque les taux sériques de 25(OH)D sont les plus bas. Une conséquence systémique importante de la BPCO est la faiblesse musculaire, qui est associée à un risque accru de mortalité. La vitamine D joue un rôle dans la fonction des muscles squelettiques, une carence entraînant une faiblesse musculaire ([Pfeifer et al., 2002](#)).

I.8.2.2. L'asthme

L'asthme et les maladies atopiques sont caractérisés par des réponses inflammatoires initiées et soutenues par des réponses lymphocytaires Th inappropriées de phénotype Th2. Une étude transversale de grande envergure a montré que les apports en vitamine D et les taux sériques sont associés à la fonction pulmonaire chez les adultes ([Black & Scragg, 2005](#)), et des résultats similaires ont été rapportés chez les adolescents ([Hughes & Norton, 2009](#)). Une association inverse entre les apports maternels en vitamine D pendant la grossesse et la respiration sifflante chez le jeune enfant a été rapportée dans l'étude ([Camargo et al., 2007](#)).

Dans cette dernière étude, l'association était indépendante du statut tabagique de la mère, des apports maternels en vitamine E, en zinc, en calcium et des apports en vitamine D des enfants. La vitamine D est associée à une modification de la réponse immunitaire vers un phénotype Th2, avec une augmentation de l'expression de l'IL-4. En revanche, d'autres ont observé que dans les cellules T du sang de cordon ombilical humain, la vitamine D inhibe à la fois l'IFN-g généré par l'IL-12 et la sécrétion d'IL-4 par les cellules Th2 ([Pichler et al., 2002](#)).

Par conséquent, la réponse à l'exposition à la vitamine D des cellules T naïves chez le fœtus ou le nouveau-né peut être très différente de celle des cellules T matures. Cependant, il reste possible qu'un apport excessif en vitamine D (c'est-à-dire à des niveaux plus élevés que ceux nécessaires pour corriger une carence) puisse potentialiser les réponses Th2 chez les patients asthmatiques adultes et des essais cliniques sont nécessaires pour répondre à cette préoccupation. D'un autre côté, le potentiel de la vitamine D à augmenter la défense pulmonaire contre les infections respiratoires peut, de la même manière que pour la BPCO, réduire le déclenchement des exacerbations de l'asthme causées par l'ITG ([Nicholson et al., 1993](#)).

I.9. Le rôle de la vitamine D dans la régulation des réponses inflammatoires dans les maladies respiratoires.

L'exposition aux polluants atmosphériques, aux allergènes ou aux agents pathogènes active les cellules épithéliales et les macrophages alvéolaires qui libèrent des cytokines et des chimiokines. Les irritants de la fumée inhalée augmentent la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'oxyde nitrique (NO) par les cellules épithéliales. Les macrophages alvéolaires et les neutrophiles libèrent des protéases pour dégrader les protéines de la matrice extracellulaire (MEC), ce qui entraîne la destruction de la paroi alvéolaire. Les cellules dendritiques sont le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative, elles sont impliquées dans la reconnaissance des antigènes et la phagocytose (Fig. 17).

La vitamine D réduit les symptômes causés par ces irritants et pathogènes. PRRs récepteurs de reconnaissance des pathogènes, TLRs récepteurs de type Toll, NLR récepteurs de type NOD (nucleotide-binding oligomerization domain), ACE2 enzyme de conversion de l'angiotensine 2, TCR récepteur des cellules T, MHC II complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, CD domaine de co-stimulation, IL interleukine, Th- cellules T helper, TNF- α facteur de nécrose tumorale alpha, IFN interféron, IgE immunoglobine E, NK cellules tueuses naturelles, EMT transition épithélio-mésenchymateuse, BPCO maladie pulmonaire obstructive chronique, ALI/ARDS lésion pulmonaire aiguë/syndrome de détresse respiratoire aiguë, - / + vitamine D, effet inhibiteur/bénéfique ([Gaudet et al., 2022](#)).

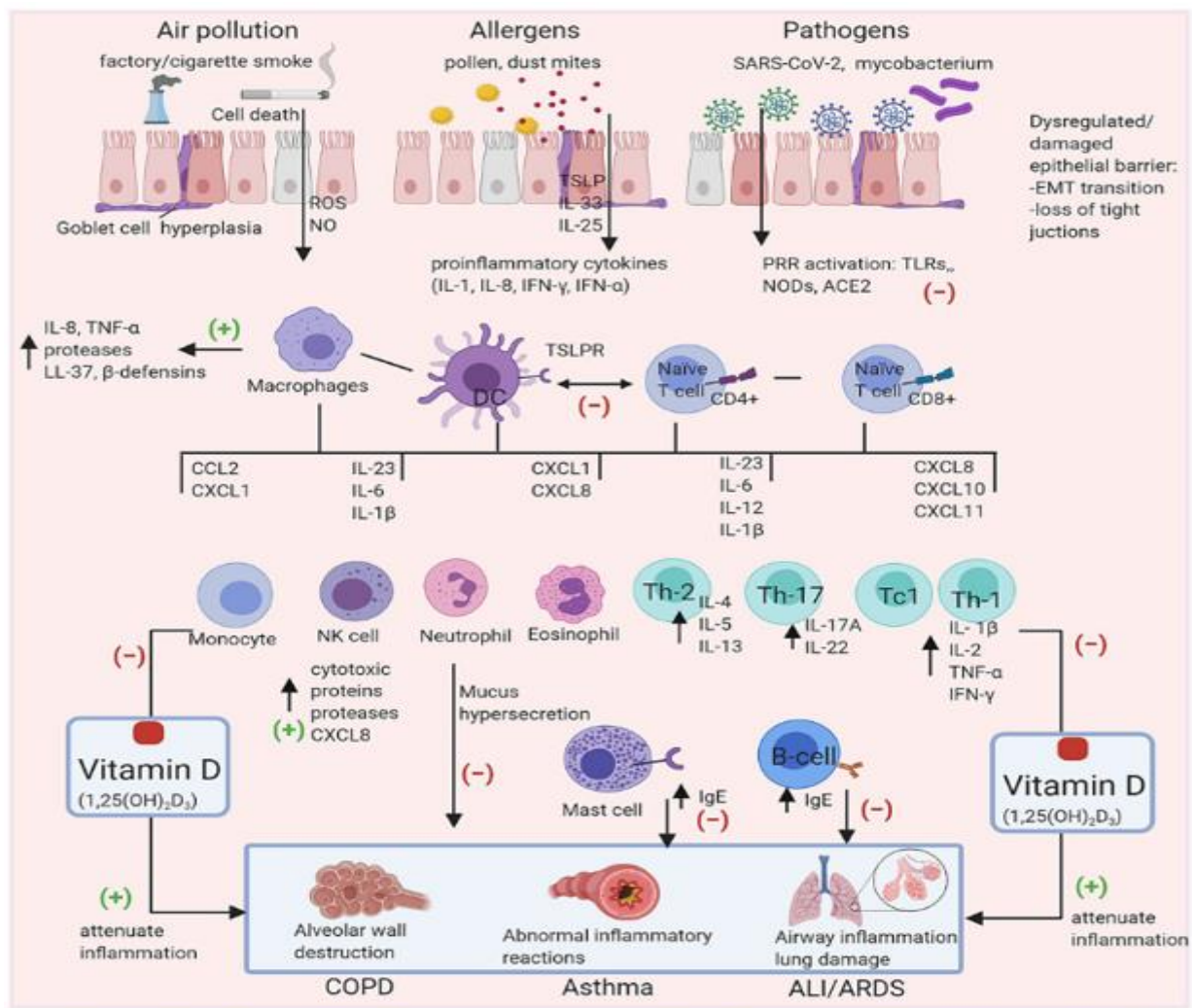


Figure 17. Vue d'ensemble de la vitamine D sur la régulation des réponses inflammatoires dans les maladies respiratoires ([Gaudet et al., 2022](#)).

I.10. Le génotype du récepteur de la vitamine D influence le risque d'infection des voies respiratoires supérieures

Les infections des voies respiratoires supérieures (IRS) (c'est-à-dire celles qui affectent les voies respiratoires au-dessus du niveau des cordes vocales) sont le plus souvent d'origine virale, bien que des bactéries puissent également en être responsables ([Dasaraju & Liu, 1996](#)). Les métabolites de la vitamine D modulent favorablement les réponses immunitaires innées aux virus respiratoires *in vitro* ([Telcian et al., 2017](#)).

L'un de leurs principaux atouts est que les associations observées ne peuvent être attribuées à une causalité inverse. En termes de mécanisme, les SNP du gène codant pour le récepteur de la vitamine D (VDR) peuvent modifier l'efficacité protectrice des réponses de l'hôte médiées par la

vitamine D, par exemple en influençant la structure du VDR, ce qui a des conséquences sur la transcription des gènes régulés par la vitamine D qui influencent la fonction immunitaire ([van Etten et al., 2007](#)). Il a déjà été signalé que les polymorphismes du VDR étaient associés à la susceptibilité aux infections aiguës des voies respiratoires inférieures (LRI) dans divers contextes ([Han et al., 2016](#)).

I.11. Effets de la vitamine D sur les réponses immunitaires innées et adaptatives dans le poumon

Il a été démontré que la vitamine D réduit l'inflammation et augmente les niveaux d'interleukine (IL)-10. La vitamine D module également les cellules effectrices impliquées dans la pathogénicité de l'asthme allergique : elle diminue l'activation des mastocytes, le nombre d'éosinophiles et l'infiltration des tissus pulmonaires. Cette interaction entre les réponses immunitaires innées et adaptatives souligne le potentiel de la vitamine D à influencer les réponses immunitaires aux allergènes et à développer une tolérance. Il a été démontré que la vitamine D supprime la différenciation des cellules Th1 et augmente la production de peptides antimicrobiens (LL-37 et β -défensines) par les cellules phagocytaires (Fig. 18) ([Gaudet et al., 2022](#)).

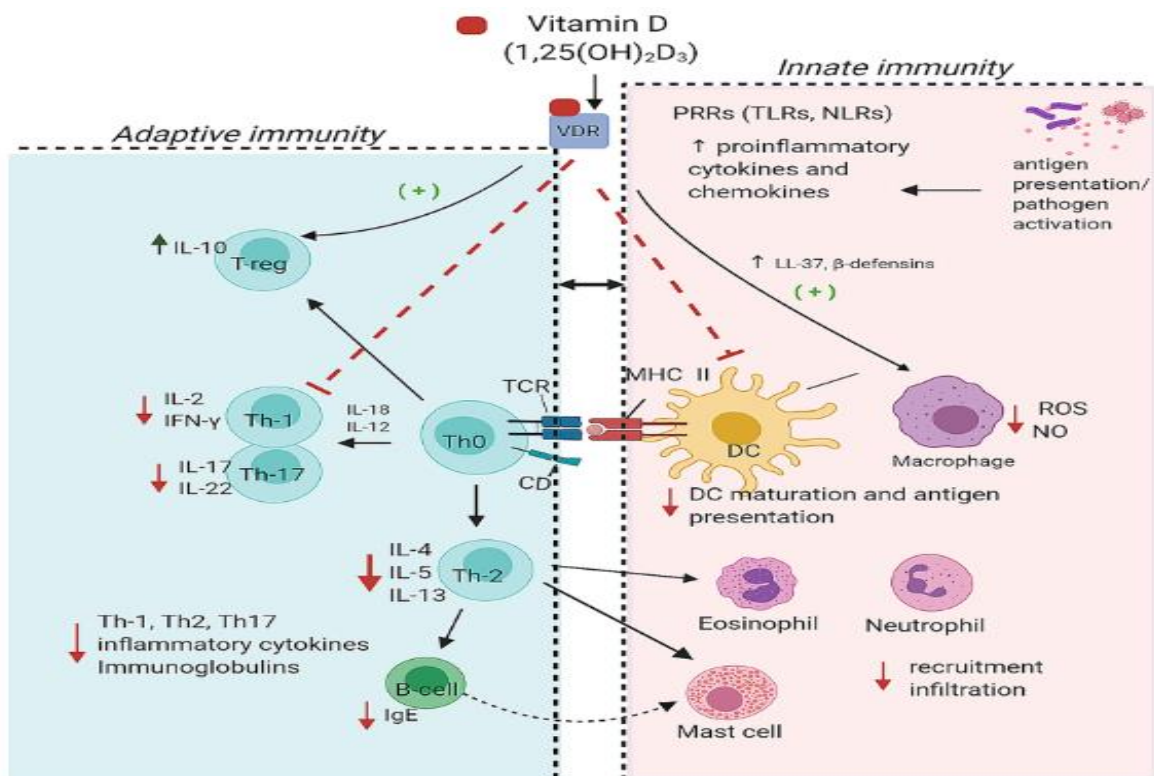


Figure 18. Résumé des effets de la vitamine D sur les réponses immunitaires innées et adaptatives dans le poumon ([Gaudet et al., 2022](#)).

I.12. COVID-19

Au début du mois de décembre 2019, une nouvelle maladie respiratoire, le COVID-19, causée par le Coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), a fait son apparition dans la ville de Wuhan, dans la province de Hubei, en Chine, et s'est propagée dans le monde entier, provoquant la plus grande pandémie du XXI^e siècle ([Harapan et al., 2020](#)).

I.12.1. Structure

Les coronavirus ont un génome d'ARN monocaténaire non segmenté à sens positif d'environ 30 kilobases (kb) (Fig. 22). Le génome du SARSCoV-2 contient deux régions non traduites (UTR) (Fig. 21) : la structure 5'-cap et la queue 3'-poly-A, ainsi qu'une seule origine de réplication (ORF) codant pour une polyprotéine ([Lu et al., 2020](#)). Son génome a une longueur de 29 891 paires de bases (pb) avec un contenu en GC de 38 % (Fig. 19) ([Dhama et al., 2020](#)).

La séquence suivante suit la direction 5'-3' : ORF1a, ORF1b et gènes de protéines structurales - Spike (S), Enveloppe (E), Membrane (M) et Nucleocapsid (N). Certains gènes de protéines accessoires, tels que les ORF3a, 7 et 8, sont insérés dans les gènes de protéines structurales (Fig. 20) ([Lu et al., 2020](#)).

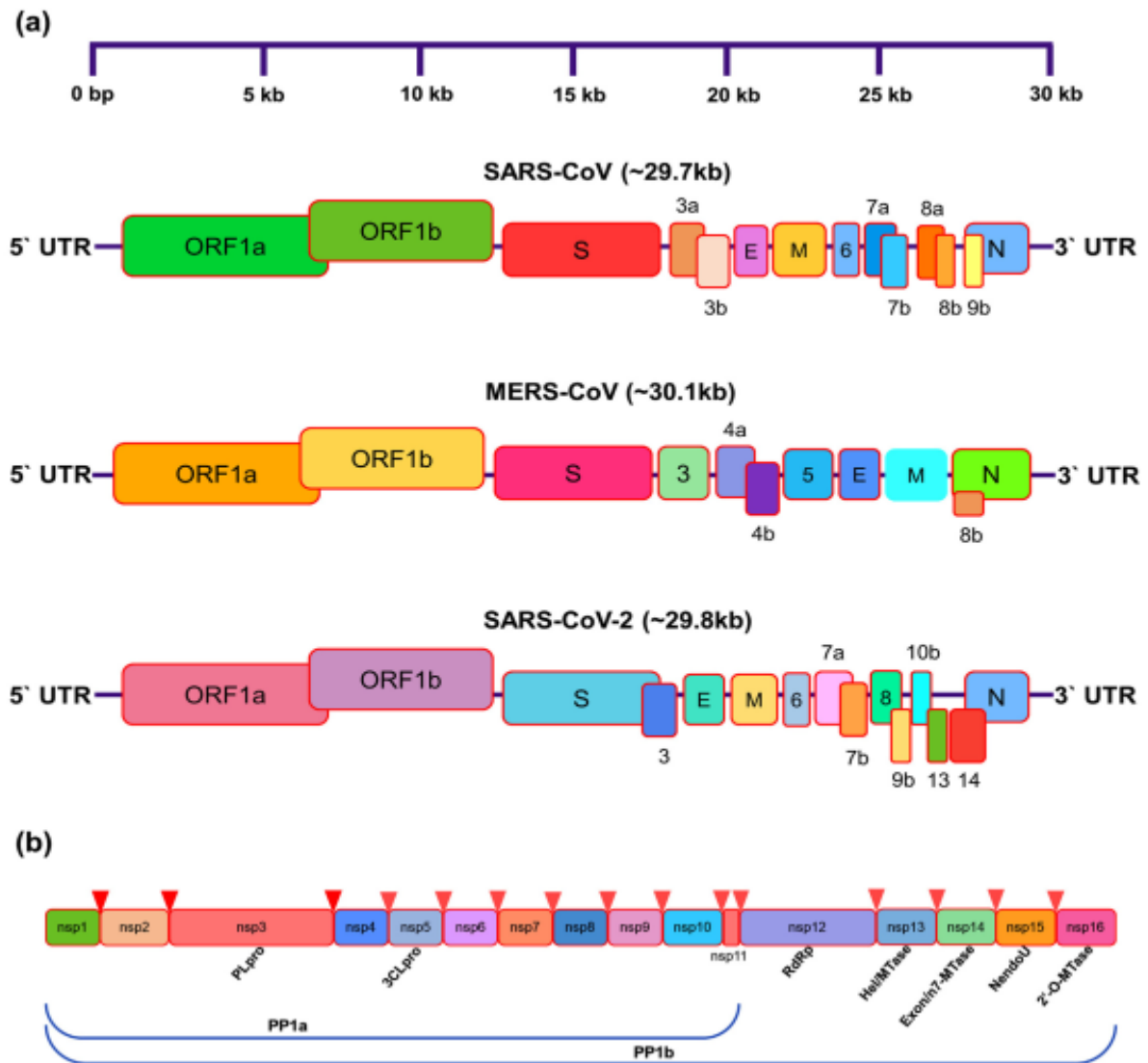


Figure 19. Représentation schématique (a) de l'organisation du génome et (b) des domaines fonctionnels dans le génome du SARS-CoV, du MERS-CoV, et du SARS-CoV- (Kirtipal *et al.*, 2020).

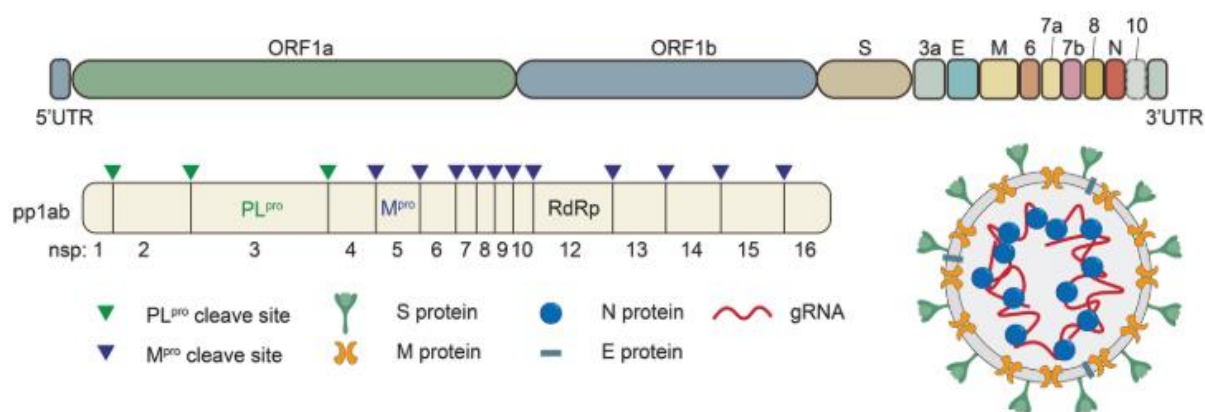


Figure 20. Illustration schématique du génome du SARS-CoV-2 et de sa structure. La taille du génome du SARS-CoV-2 est proche de 30 kb ; il contient 14 cadres de lecture ouverts (ORF) et code 29 protéines. Deux ORF, représentant environ les deux tiers du génome, codent deux polyprotéines, qui sont digérées par la protéase M (Mpro) et la protéase de type Papaine (PLpro) en 16 protéines non structurales (nsps). Quatre ORF codent pour une série de protéines structurales, dont les protéines de la pointe (S), de la membrane (M), de l'enveloppe (E) et de la nucléocapside (N) ([Lei et al., 2022](#)).

I.12.2. Mécanisme d'action de COVID 19

L'infection par le SRAS-CoV-2 est transmise par de grosses gouttelettes générées lors de la toux et des éternuements des patients, mais elle peut également se produire chez des personnes asymptomatiques ou avant l'apparition des symptômes par des gouttelettes expulsées lors de la parole ([Rothe et al., 2020](#)).

La liaison à un récepteur exprimé par les cellules hôtes est la première étape de l'infection virale, suivie de la fusion du virus avec la membrane cellulaire (Fig. 21) ([Rothan & Byrareddy, 2020](#)). On sait que les pneumocytes de type II sont la principale cible du virus. L'infection se produit initialement par la liaison du domaine de liaison du récepteur (RBD) de la protéine S du virus et du récepteur cellulaire qui a été identifié comme étant le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) ([Jaimes et al., 2020](#)).

L'ACE2 est exprimée dans les cellules épithéliales alvéolaires de type I et II. Les hommes ont un niveau plus élevé d'ACE2 dans les pneumocytes que les femmes. L'expression de l'ACE2 est autorégulée par la liaison de l'ACE2 au SARSCoV-2, qui peut entraîner des lésions des cellules alvéolaires en augmentant l'expression de ce récepteur. Ces lésions déclenchent une série de réactions systémiques et même la mort ([Sun et al., 2020](#)).

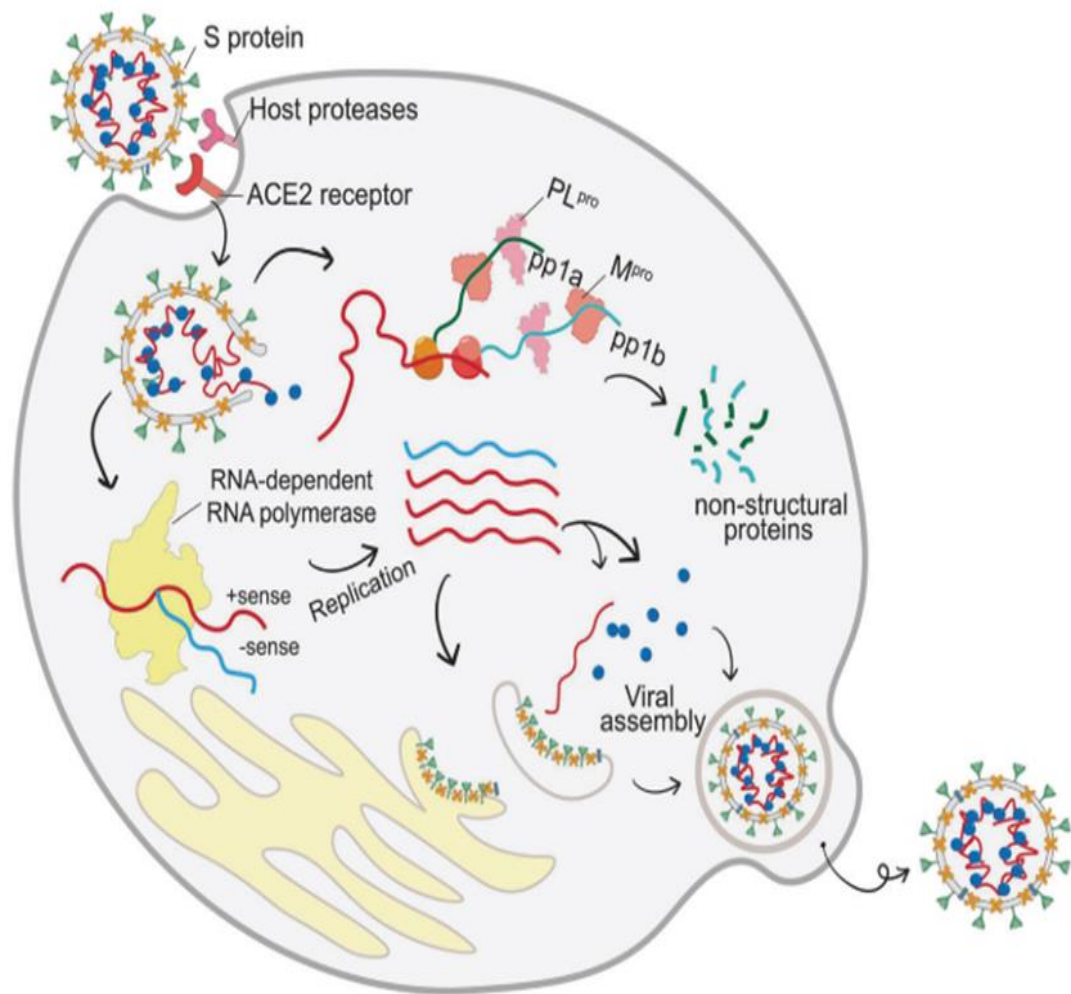


Figure 21. Cycle de vie du SARS-CoV-2. La protéine S du SRAS-CoV-2 reconnaît le récepteur ACE2 tout en étant clivée par les protéases de l'hôte et en pénétrant dans les cellules cibles. L'ARNg est ensuite libéré et traduit en pp1a et pp1b, qui sont ainsi digérés en NSP nécessaires à la réplication virale. Sous la catalyse de la RdRp, de nouveaux ARNg sont produits et codent les protéines structurales nécessaires à l'assemblage de la progéniture virale ([Lei et al., 2022](#)).

I.13. Cycle de vie du corona virus

Tous les CoV similaires au SRAS présentent une stratégie typique de réplication et de traduction après l'infection de la cellule hôte. de réplication et de traduction après l'infection de la cellule hôte. Cette section résume brièvement le SARS-CoV, et le SARS-CoV-2 en ce qui concerne leur cycle de vie comparatif dans la cellule hôte, qui commence par l'attachement du virus au récepteur de la cellule hôte et se termine par la libération de la progéniture nouvellement générée à partir des cellules infectées (Fig. 22) ([Kirtipal et al., 2020](#)).

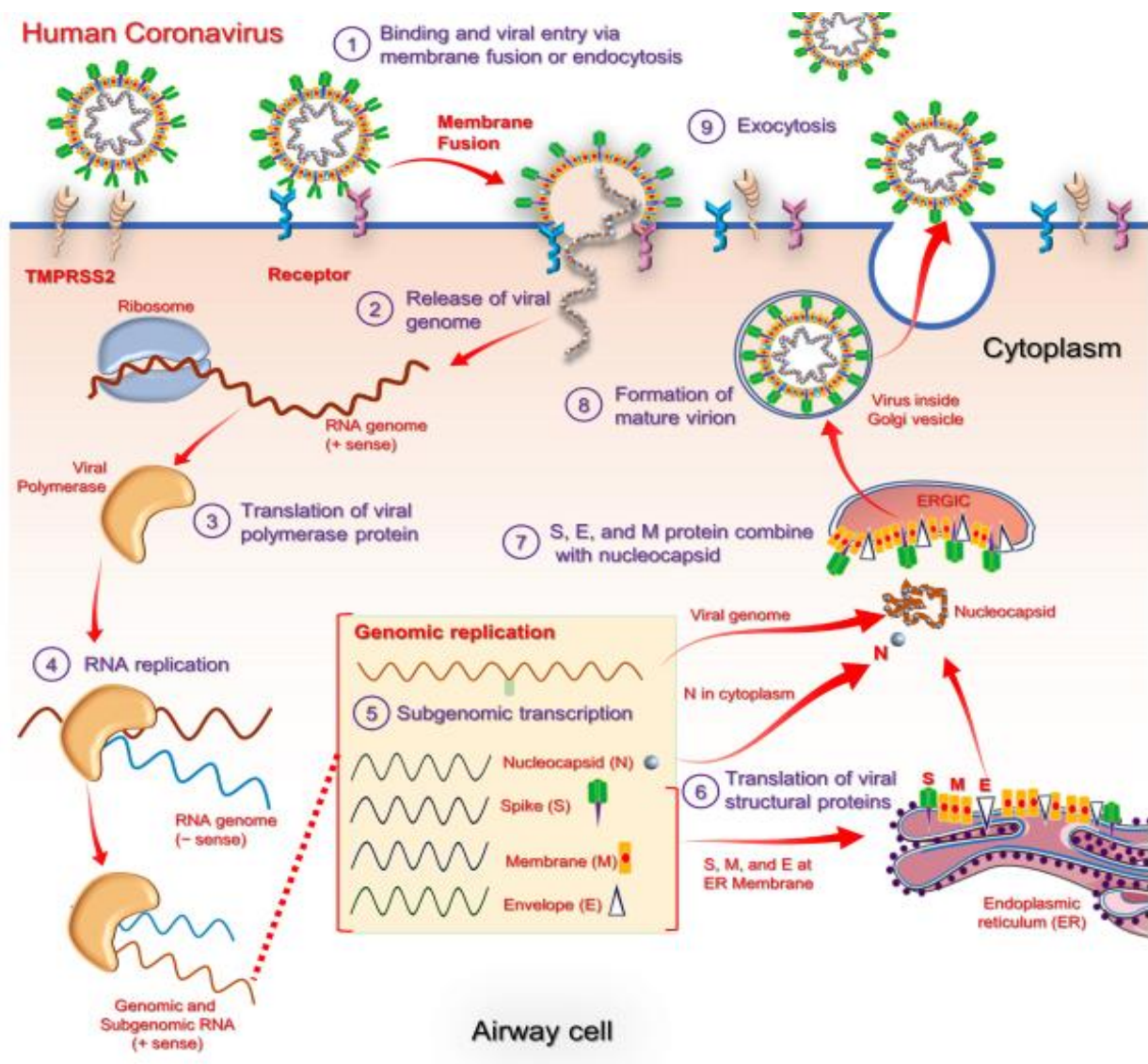


Figure 22. Vue d'ensemble du cycle de vie des HCoV dans la cellule hôte (Song *et al.*, 2019).

I.13.1. Vitamine D et COVID-19

Récemment, quelques études ont démontré un lien potentiel entre la carence en VD3 et plusieurs maladies (Sulli *et al.*, 2021). L'insuffisance en VD3 pourrait compromettre la fonction immunitaire respiratoire, augmentant ainsi le risque de gravité et de mortalité de la COVID-19 (Daneshkhah *et al.*, 2020). Il semble qu'à des niveaux suffisants, la VD3 contrôle la libération de peptides antiviraux, capables d'empêcher directement la réplication virale (Gombart *et al.*, 2005). Compte tenu de son action immunomodulatrice, la VD3 utilise trois mécanismes différents pour réduire le risque de plusieurs infections virales des voies respiratoires, telles que la grippe A, le virus respiratoire syncytial (VRS) et le rotavirus, qui sont : la barrière physique - sécrétion de mucus, dans laquelle la présence d'acides gras et d'enzymes élimine le pathogène -, l'immunité cellulaire innée et l'immunité adaptative (Greiller & Martineau, 2015). Dans l'immunité cellulaire

innée, la production de cytokines anti-inflammatoires sera plus importante, en raison de la réduction des cytokines pro-inflammatoires et de la diminution conséquente de l'activation de la tempête de cytokines ([Cantorna et al., 2015](#)).

Des études *in vitro* démontrent que cette hormone joue un rôle important dans l'"homéostasie respiratoire", le complexe VD3 /VDR/RXR, décrit dans un sujet précédent, se lie à la région promotrice des peptides antimicrobiens, la cathélicidine et les défensines, qui a une activité directe contre un spectre de pathogènes, y compris les gram-positifs et les gram négative, En outre, il y a eu une suppression des bactéries négatives, des virus enveloppés et non enveloppés et des champignons, avec une augmentation de son expression et de la neutralisation des endotoxines, et par conséquent la réduction du taux de réplication virale, ce qui favorise le chimiotactisme des cellules immunitaires vers les organes enflammés et induit l'autophagie ([Zdrenghea et al., 2017](#)).

Une étude *in silico* récente a signalé l'implication possible des TLR qui répondent aux ligands viraux, tels que TLR3, TLR7 et TLR8, et spécifiquement TLR4 qui répond aux ligands bactériens, dans la reconnaissance et l'induction de la réponse inflammatoire au SARS-CoV-2, dans laquelle une interaction hydrophobe et hydrophile entre les TLR et la protéine de pointe (TLR-pointe) (Fig. 24) et (Fig. 25) a été observée ([Choudhury & Mukherjee, 2020](#)).

Une étude préliminaire révèle que l'administration orale de cal thélicidine a amélioré les symptômes de 11 patients atteints de COVID-19 légère, ce qui suggère que l'amélioration des niveaux circulants de VD3 peut être un élément de la défense initiale de l'hôte contre l'infection par le SRAS-CoV-2 par la production de peptides antimicrobiens ([Wan et al., 2020](#)).

Dans l'immunité adaptative, les cellules T et B jouent un rôle important dans la réponse immunitaire à une infection virale et le VD3 peut agir pour contenir l'agent pathogène. Les personnes atteintes de COVID-19 semblent présenter un épuisement fonctionnel des cellules T et B, car la principale manifestation d'une infection sévère par le SRAS-CoV-2 est la lymphopénie ([Bae et al., 2022](#)). Cependant, le VD3 peut contenir ce processus par le biais d'une immunomodulation sur les cellules adaptatives (Fig. 23) ([Bikle, 2014](#)).

Dans les cas graves de COVID-19, les DC sont activées lorsqu'elles trouvent le SARSCoV-2 et migrent vers les ganglions lymphatiques, mais le VD3 inhibe la différenciation et la maturation des DC, ainsi que l'expression des molécules de costimulation, telles que CD40, CD80 et CD86, ce qui incite les DC à présenter un phénotype tolérogène, réduisant la présentation de l'antigène et l'activation des cellules T ([Bikle, 2014](#)).

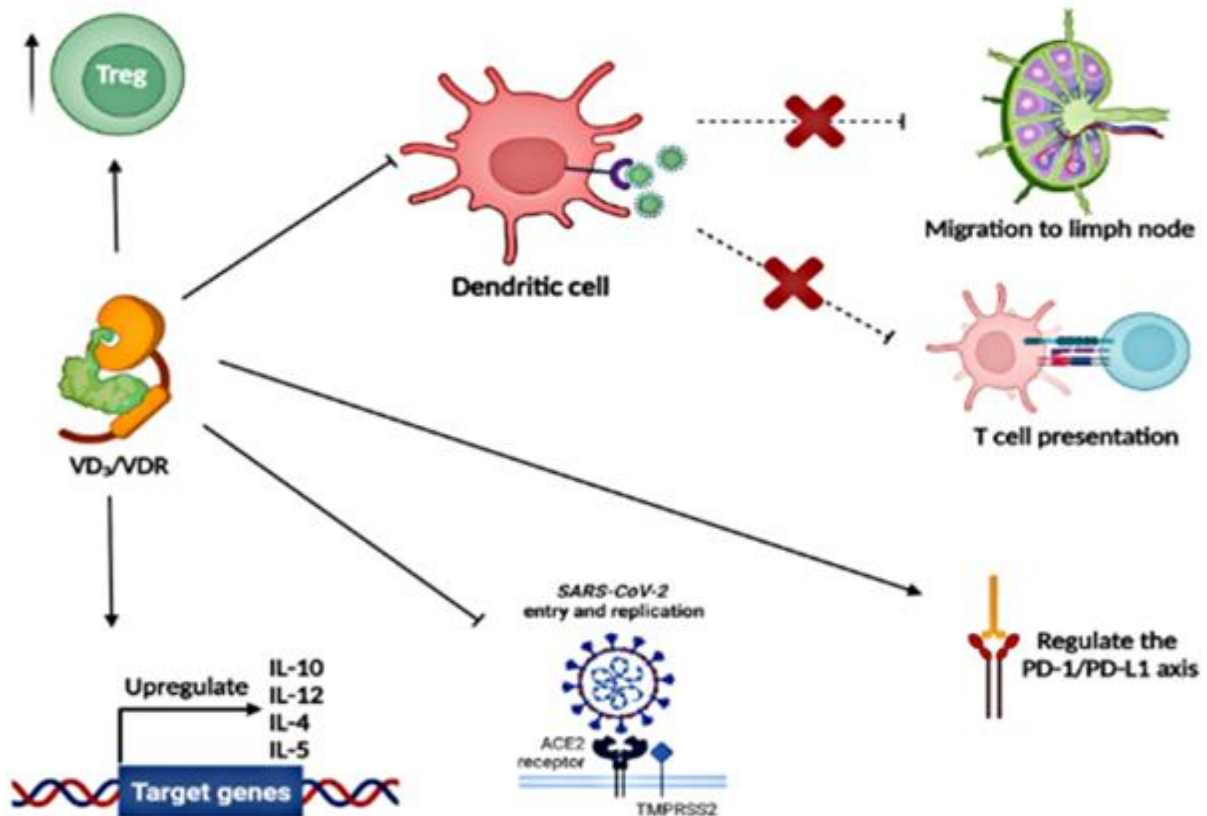


Figure 23. Activité immunogénétique des cytokines anti-inflammatoires VD3.VD3 ACE2, VD3 dans COVID-19. Le VD3 induit la production de cellules Treg. Le complexe VD3 /VDR induit l'expression de inhibe la différenciation et la maturation des DC, empêchant la migration vers les ganglions lymphatiques et l'activation des cellules T de profil pro-inflammatoire. profil pro-inflammatoire.VD3 régule l'expression de PD-L1. L'augmentation de l'activité de l'axe alternatif du RAS induit une plus grande expression de peut diminuer la réplication virale ([Borborema et al., 2023](#)).

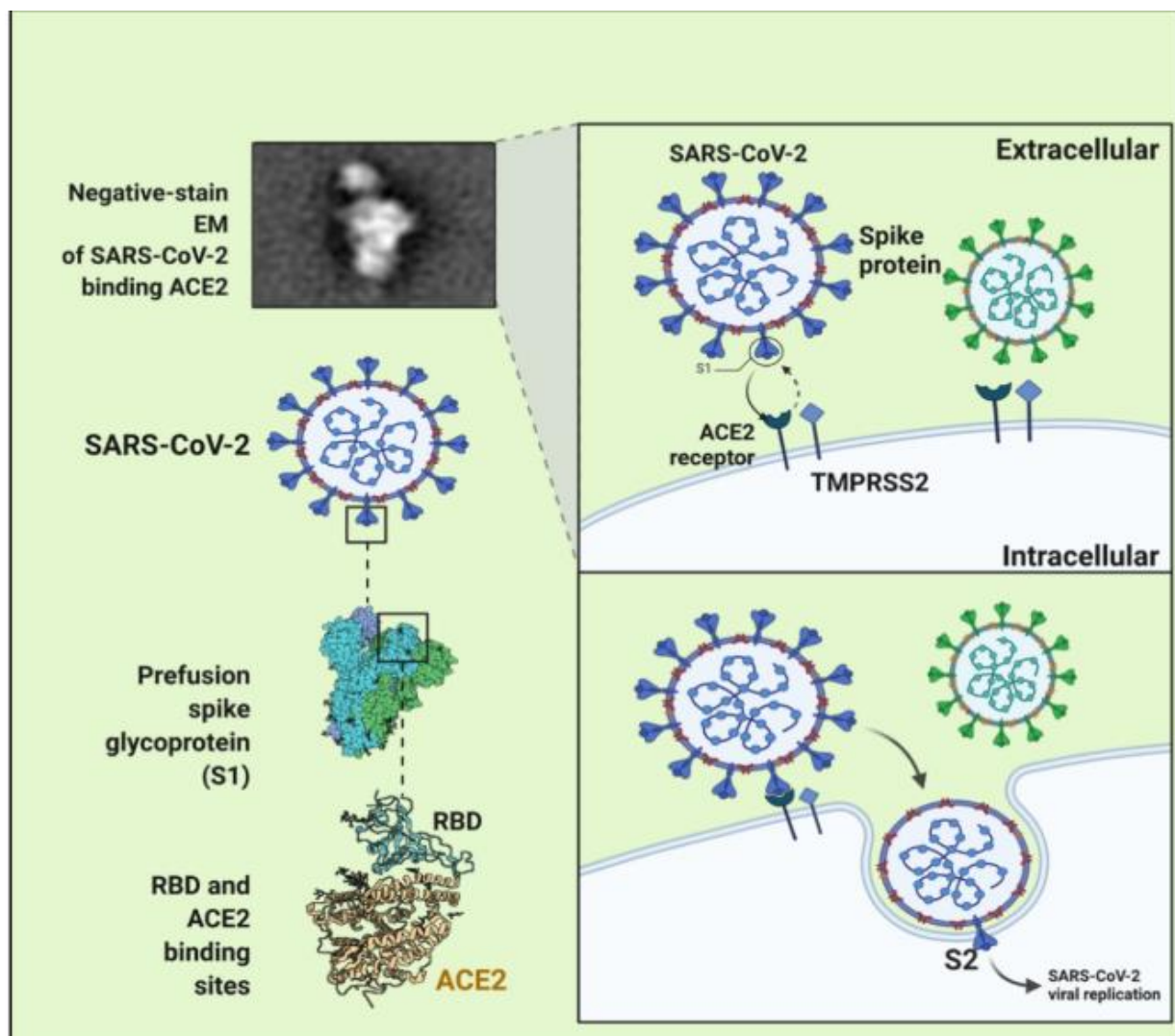


Figure 24. Mécanisme d'entrée du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) par l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) de l'hôte. Le SARS-CoV-2 se lie à la surface des cellules hôtes par l'intermédiaire de plusieurs récepteurs (ACE2, neuropiline-1, AXL et complexes anticorps-récepteurs Fc γ). La protéine spike (S) subit une transition conformationnelle de la préfusion à la postfusion par l'intermédiaire de protéases (furine, TMPRSS2 et cathepsines). Le SARS-CoV-2 s'attache au récepteur cellulaire ACE2, qui comprend une protéine membranaire intégrale, et se déplace à la surface des cellules après la transcription avec son peptide de signal N-terminal et se lie par le domaine transmembranaire C-terminal. Lorsque le domaine de liaison du récepteur commence à se lier aux extrémités d'un lobe de l'ACE2, l'entrée virale s'amorce ([Ashique et al., 2023](#)).

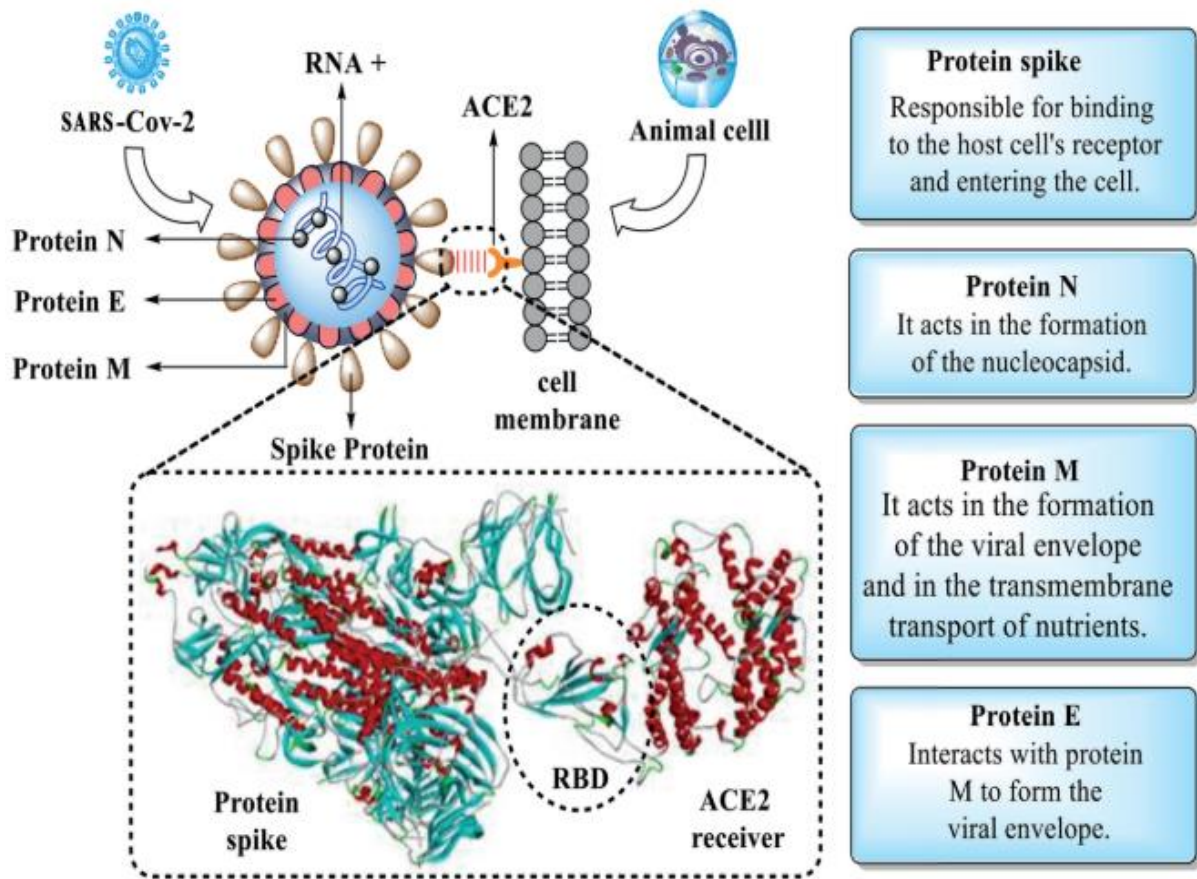


Figure 25. Structure générale du SARS-CoV-2 et de son interaction avec l'ACE2. La structure du complexe formé entre la protéine spike et son domaine RBD avec le récepteur ACE2 a été obtenue à partir de la base de données des protéines (PDB 2020) ([Araújo et al., 2022](#)).

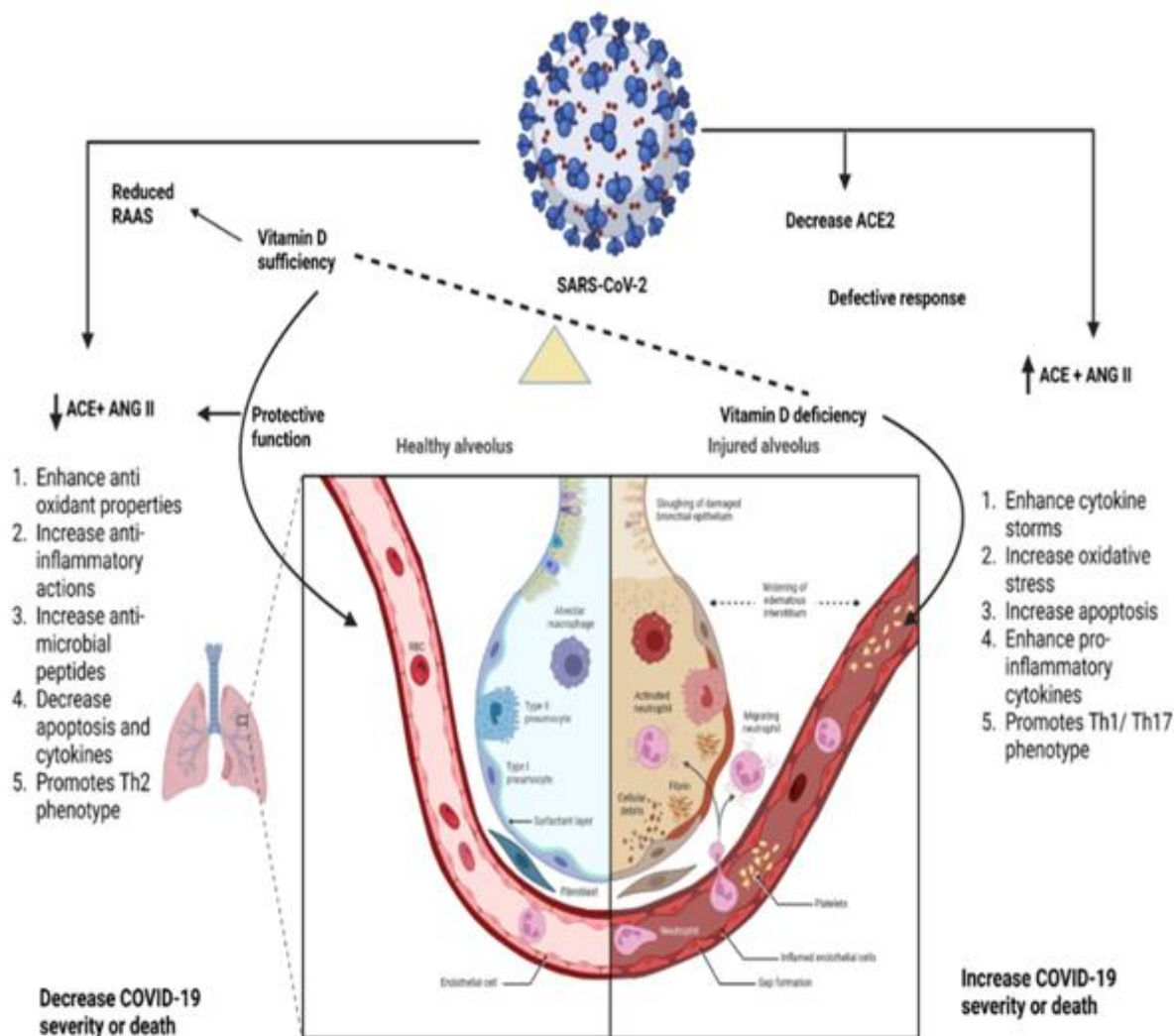


Figure 26. Méthodes possibles par lesquelles des niveaux sériques adéquats de vitamine D pourraient protéger contre le COVID-19 et les lésions pulmonaires aiguës, alors qu'une carence en vitamine D pourrait provoquer une réponse immunologique déficiente au COVID-19, conduisant à une gravité accrue et/ou à un décès. Les flèches pointant vers le haut ou vers le bas indiquent respectivement une augmentation ou une réduction ([Ashique et al., 2023](#)).

I.13.2. Vitamine D et infection par COVID-19

I.13.2.1. Rôle de vitamine d

La vitamine D joue un rôle dans le contrôle du système rénine-angiotensine-aldostérone ([Ali et al., 2018](#)). Il a été démontré que l'activation du VDR inhibe l'expression de la protéine de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) (Fig. 29) dans les cellules tubulaires rénales, un récepteur auquel le virus SARS-CoV-2 peut se lier, et peut donc protéger contre les lésions rénales aiguës causées par l'effet cytopathique direct du virus ([Ali et al., 2018](#)).

Il convient de noter que la DBP a également des fonctions biologiques indépendantes, notamment l'activation des macrophages, le transport des acides gras, la chimiotaxie et le piégeage de l'actine ([Bikle & Schwartz, 2019](#)). Ces fonctions pourraient éventuellement jouer un rôle dans la physiopathologie de COVID-19 (Fig. 28). Une concentration sérique élevée de F-actine a été observée chez des patients souffrant du syndrome de détresse respiratoire aiguë et est considérée comme un facteur causal de l'angiopathie vasculaire pulmonaire ([Erukhimov et al., 2000](#)).

On pense que le DBP atténue ce processus en agissant dans le système de piégeage de l'actine avec la gelsoline pour éliminer de la circulation l'actine extracellulaire libérée par les cellules endommagées ([Speeckaert et al., 2020](#)). Ces explications proposées ont été soutenues par de nombreuses études montrant une association entre de faibles niveaux de 25(OH)D sérique et le risque d'infection par COVID-19 et de mortalité (Fig. 27), même après prise en compte des facteurs confondants potentiels tels que l'âge, l'indice de masse corporelle et les comorbidités médicales ([Borsche et al., 2021](#)).

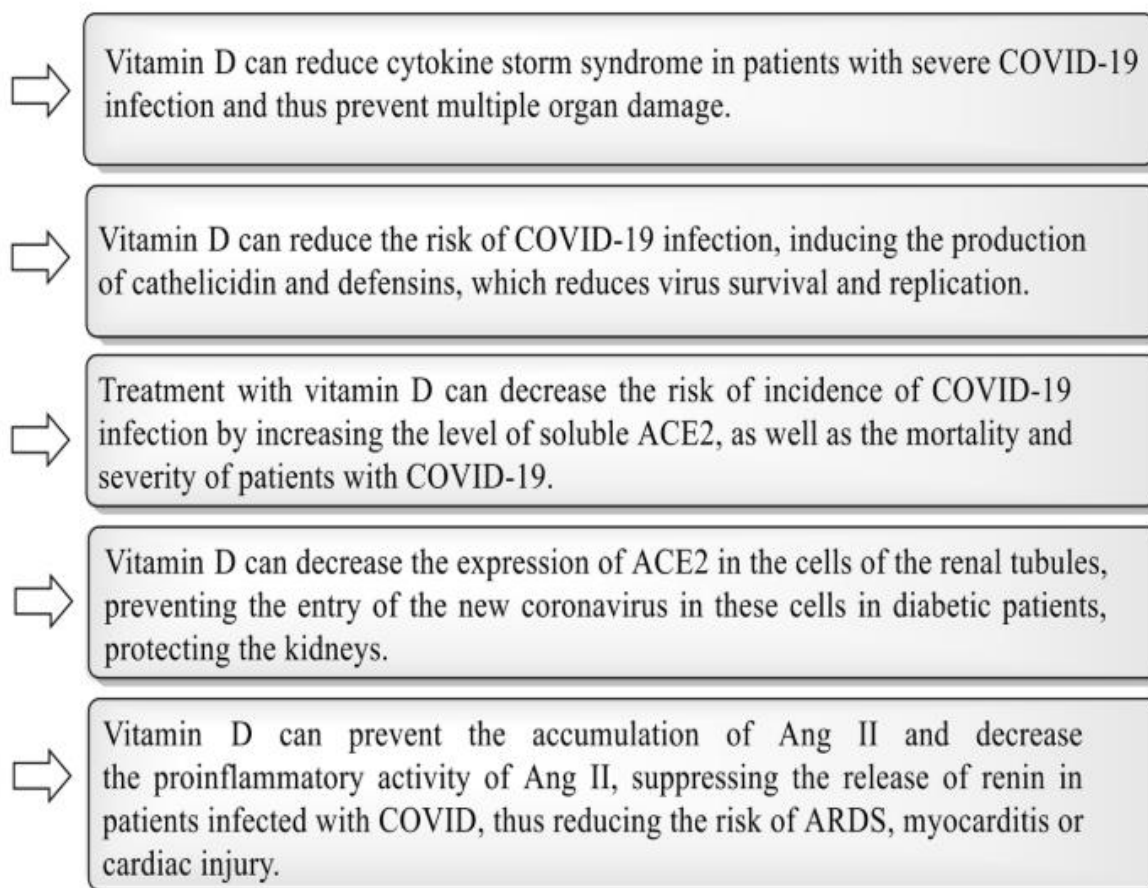


Figure 27. Rôle possible de la vitamine D face au COVID-19 ([Araújo et al., 2022](#)).

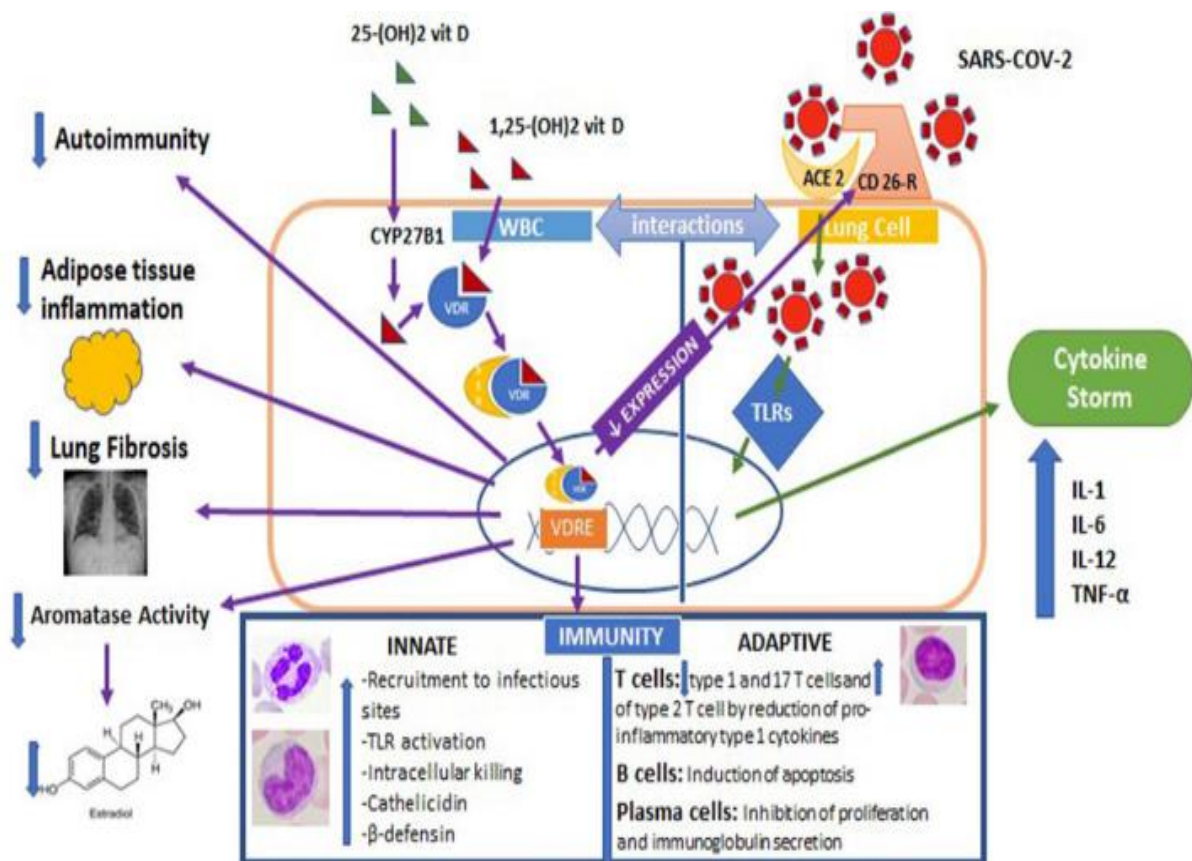


Figure 28. Dans cette image, nous avons repris sur le côté gauche les principales fonctions de la vitamine D. En particulier, nous avons éclairé la fonction anti-proliférative et anti-inflammatoire sur le tissu adipeux, l'effet anti-fibrotique sur le tissu pulmonaire, l'inhibition de l'enzyme aromatase avec une réduction subséquente de l'estradiol, le rôle préventif dans le développement de maladies auto-immunes et son rôle immunomodulateur sur les systèmes immunitaires innés et adaptatifs. La partie droite montre la "tempête de cytokines" provoquée par le SRAS-Cov-2. Nous avons également mis en évidence le rôle d'interaction possible de la DPP-4/CD 26-R, réduit par la supplémentation en vitamine D avec le SARS-Cov-2 ([Panfili et al., 2021](#)).

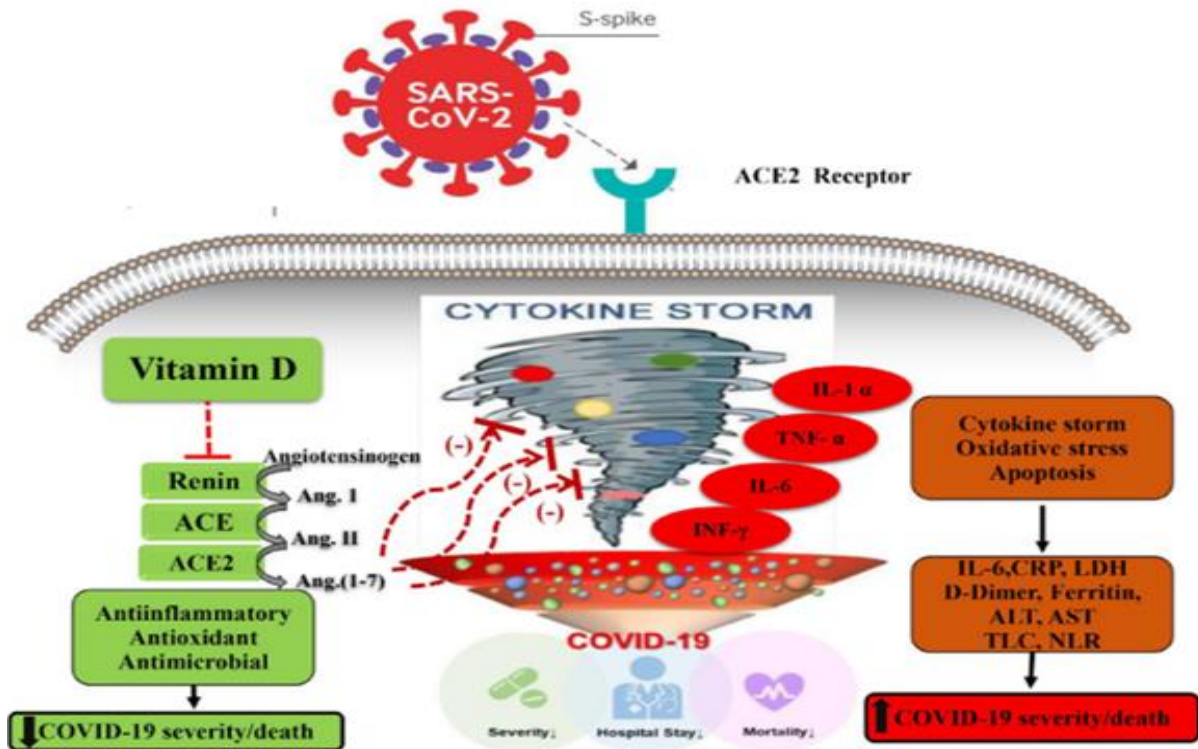


Figure 29. Mécanismes potentiels par lesquels des niveaux élevés de vitamine D sérique peuvent conférer des effets protecteurs contre un état inflammatoire induit par le COVID-19 et une gravité et/ou une mortalité accrue. Les flèches pointant vers le haut indiquent une augmentation ; les flèches pointant vers le bas indiquent une diminution ; les lignes pointillées rouges indiquent une inhibition (Sarhan *et al.*, 2022).

I.13.3. Régulation de l'autophagie par la vitamine D

La vitamine D supprime la réplication du SRAS-CoV-2 en augmentant l'autophagie (Fig. 30) dans les macrophages (Wu & Sun, 2011). La résistance au SRAS-CoV-2 peut en effet être établie avec le VDR et suffisamment de vitamine D (Yuk *et al.*, 2009). renforcer les réponses immunitaires innées contre les maladies infectieuses. Les pièges extracellulaires des neutrophiles contiennent des enzymes protéolytiques spécialisées capables de dégrader les facteurs de virulence bactériens, ce qui leur confère une activité antibactérienne. Les pièges extracellulaires des neutrophiles défendent l'hôte en augmentant l'IL-1 et l'interféron γ dans les neutrophiles activés (Hong, 2017).

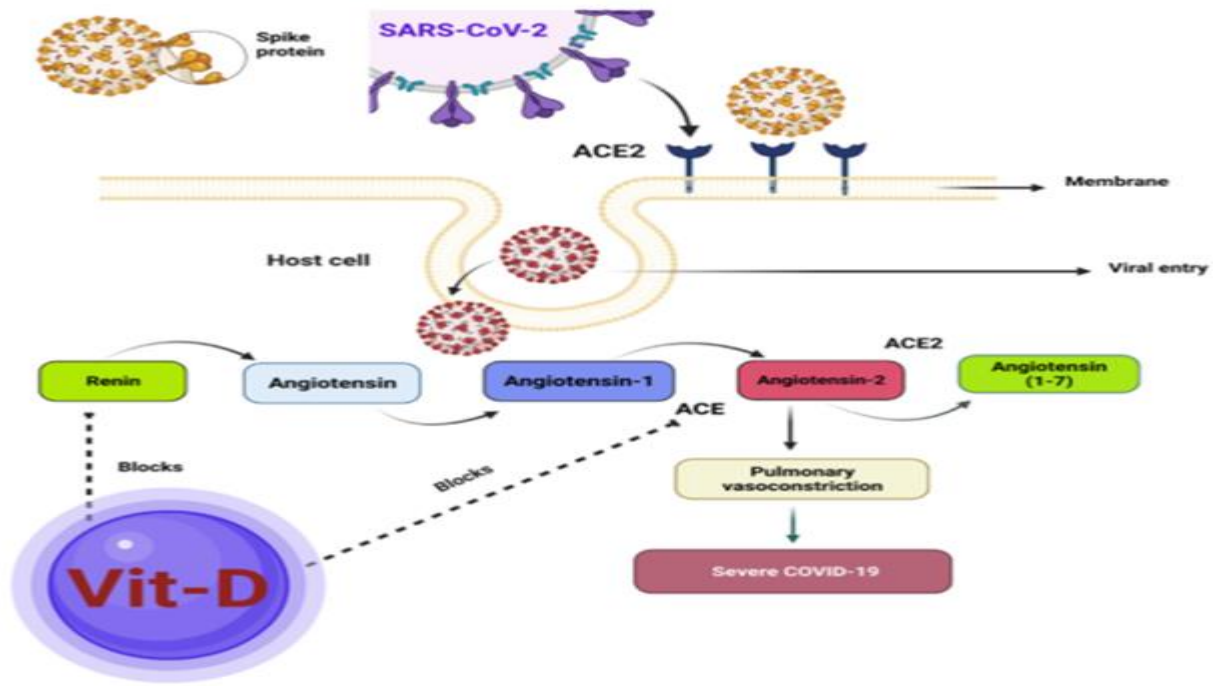


Figure 30. La vitamine D intervient dans la réponse du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS- CoV- 2) après l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) ([Ashique et al., 2023](#)).

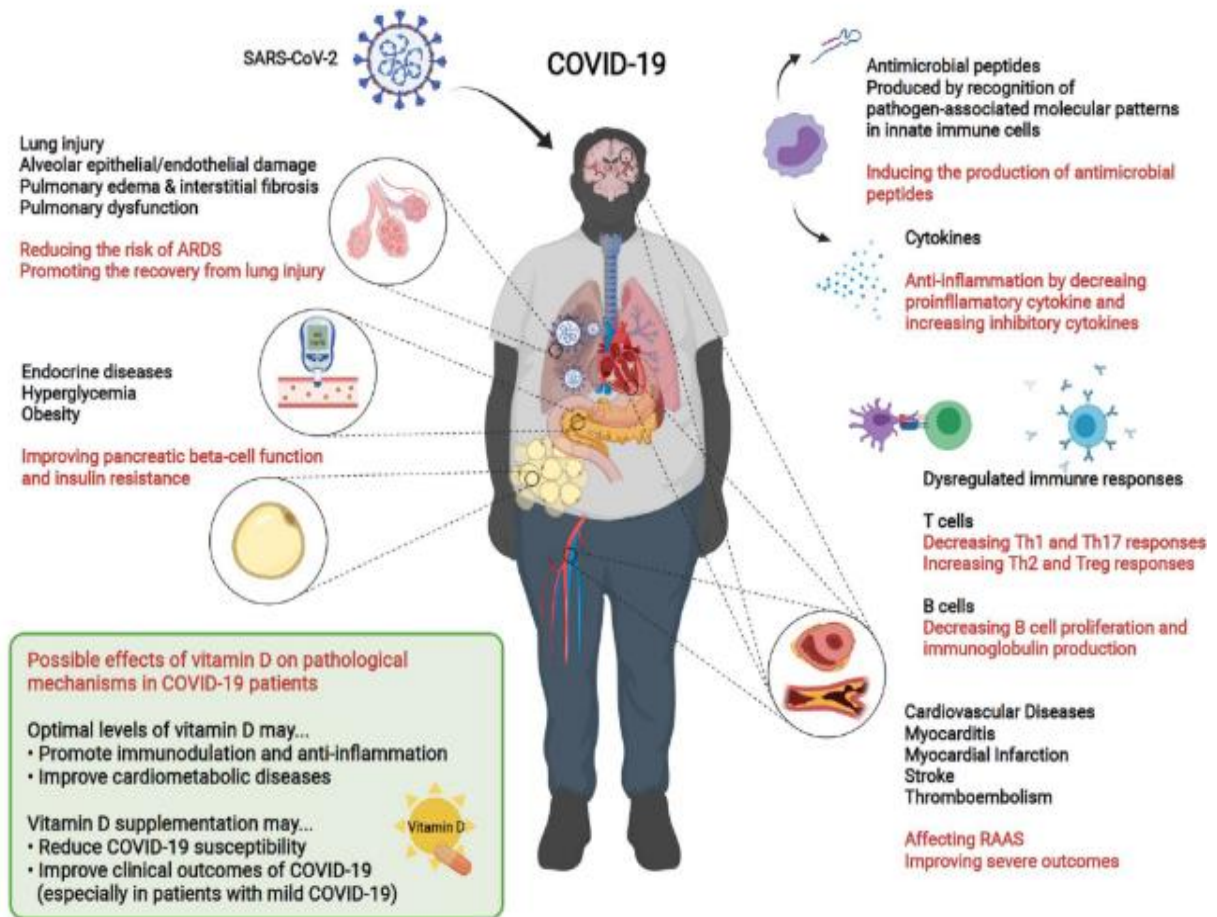


Figure 31. Impacts de l'infection par le SRAS-CoV-2 sur les systèmes biologiques humains et effets favorables proposés de la vitamine D sur les processus pathogènes impliqués dans COVID-19 (Bae *et al.*, 2022).

Partie bibliographique
chapitre II : Carence en
vitamine D et COVID-19

Chapitre II. Carence en vitamine D et COVID-19

II.1. Prévalence de la carence en vitamine D dans le monde

La prévalence d'un faible statut en vitamine D est un problème mondial dans toutes les tranches d'âge, même dans les pays où l'on s'expose au soleil toute l'année. Il est important de noter que le problème est plus important au Moyen-Orient, en particulier chez les filles et les femmes. Il y a un manque flagrant de données chez les nourrissons, les enfants et les adolescents, ainsi que dans la plupart des pays d'Amérique du Sud et d'Afrique. En général, cette forte prévalence d'un faible statut en vitamine D peut être liée à plusieurs problèmes, tels qu'une photosynthèse de vitamine D moins importante en réponse aux UVB chez les personnes ayant une forte teneur en mélanine de la peau ou en raison du vieillissement, de l'utilisation d'une couverture cutanée étendue et d'une faible exposition à la lumière du soleil, ce qui a souvent été décrit chez les personnes originaires d'Afrique, du Moyen-Orient, d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud ([C. Palacios & L. Gonzalez, 2014](#)).

En outre, un faible apport en vitamine D et les taux élevés d'obésité dans le monde peuvent également contribuer au problème. La saison semble être une petite composante du problème à l'échelle mondiale, car les pays où les hivers sont longs présentent globalement des taux de carence moins élevés que les pays ensoleillés, ce qui est probablement lié à l'enrichissement des aliments de base, à la consommation de poissons gras et à l'utilisation régulière de suppléments de vitamine D ([C. Palacios & L. Gonzalez, 2014](#)).

Les taux de prévalence d'une carence sévère en vitamine D, définie par un taux de 25(OH)D <30 nmol/L (ou 12 ng/ml), sont de 5,9% (US) ([Schleicher et al., 2016](#)), 7,4% (Canada) ([Sarafin et al., 2015](#)), et 13% (Europe) ([Sarafin et al., 2015](#)). Les estimations de la prévalence des taux de 25(OH)D <50 nmol/L (ou 20 ng/ml) sont de 24 % (États-Unis), 37 % (Canada) et 40 % (Europe) ([Sarafin et al., 2015](#)). Cela peut varier en fonction de l'âge, avec des taux plus faibles chez les enfants et les personnes âgées ([Cashman, 2020](#)), ainsi que de l'origine ethnique dans différentes régions, par exemple, les Européens caucasiens présentent des taux plus faibles de carence en vitamine D que les personnes non blanches ([Cashman, 2020](#)). Des taux de 25(OH)D <30 nmol/L (ou 12 ng/ml) chez >20% de la population sont courants en Inde, en Tunisie, au Pakistan et en Afghanistan (Fig. 32) (Fig. 33).

Par exemple, on estime que 490 millions d'individus sont déficients en vitamine D en Inde ([Cashman, 2020](#)). Des catégories spécifiques de patients ont une prévalence très élevée de carence en vitamine D. Elles sont souvent caractérisées par une insuffisance ou une défaillance des organes

impliqués dans le métabolisme de la vitamine D. Les patients souffrant d'une insuffisance rénale chronique et de troubles de l'alimentation sont les plus touchés par cette carence. Les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique et sous hémodialyse, les transplantés rénaux atteints d'une maladie du foie ou après une transplantation du foie peuvent avoir une prévalence de carence en vitamine D allant de 85 à 99% (Zhou *et al.*, 2019).

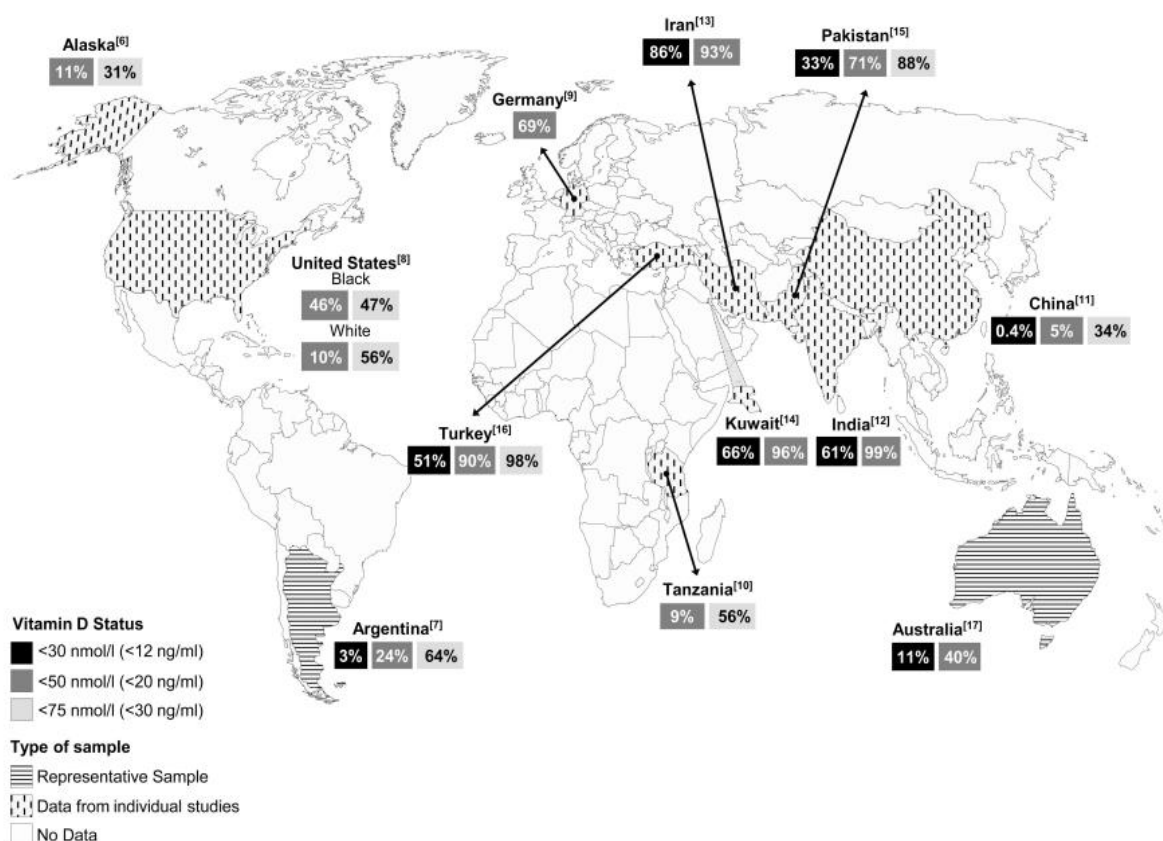


Figure 32. Prévalence d'un faible statut en vitamine D chez les nourrissons dans le monde entier (Cristina Palacios & Lilliana Gonzalez, 2014).

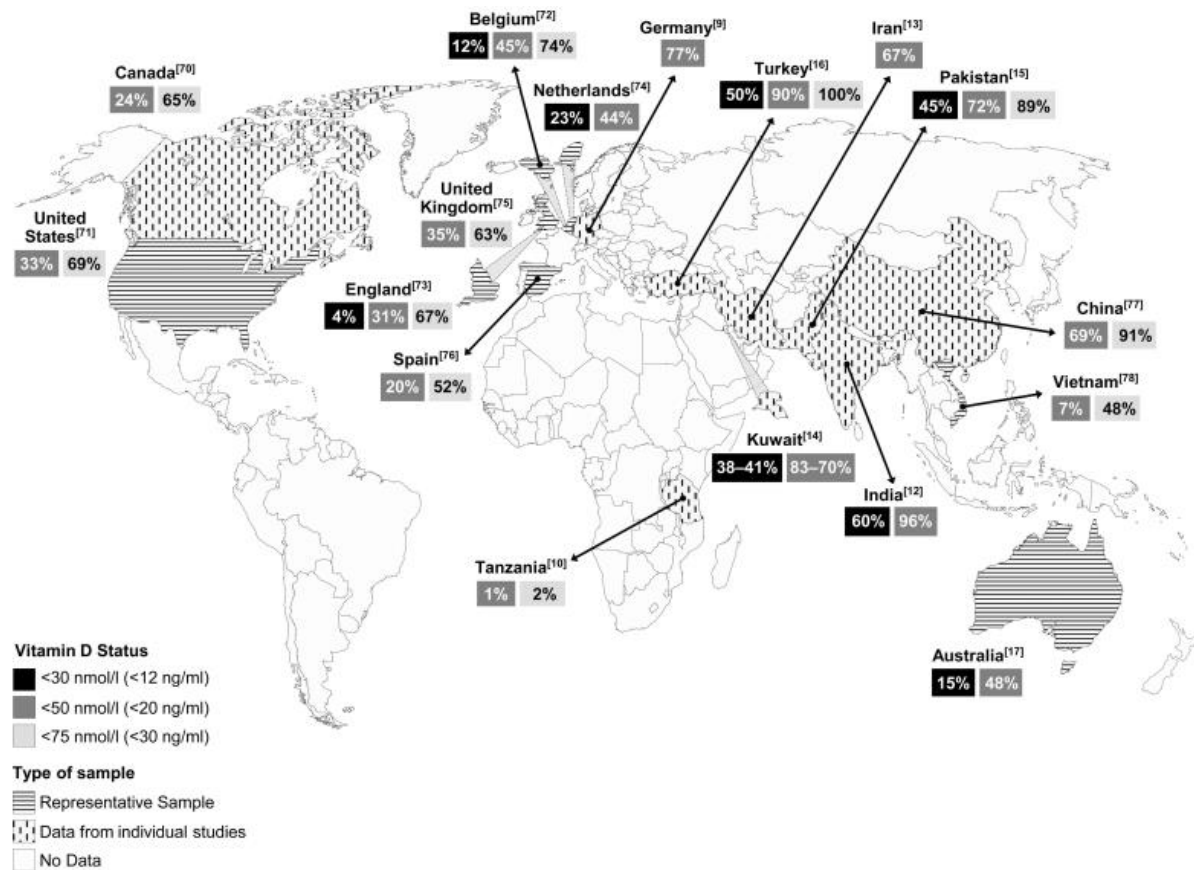


Figure 33. Prévalence d'un faible statut en vitamine D chez les femmes enceintes ou allaitantes dans le monde entier (C. Palacios & L. Gonzalez, 2014).

II.1.1. Variations par groupe d'âge

La prévalence la plus élevée de carence en vitamine D a été observée chez les enfants, les femmes en âge de procréer (da Silveira *et al.*, 2022). et les personnes âgées (>75 ans) (Kweder & Eidi, 2018). Une comparaison a été faite entre la Chine et les États-Unis, révélant des facteurs prédictifs différents pour les faibles taux de 25(OH)D. En Chine, les personnes touchées sont plus âgées, plus jeunes, plus âgées et que les autres. En Chine, les personnes touchées sont plus âgées, de sexe féminin et à revenu élevé, tandis qu'aux États-Unis, les personnes les plus touchées sont de sexe masculin, à faible revenu, sans activité physique (Fig. 34), en surpoids ou obèses (Wei *et al.*, 2019). Les minorités ethniques et les personnes dont la santé est altérée sont présentes dans les deux pays (Wei *et al.*, 2019). En outre, l'incidence accrue de la carence en vitamine D chez les personnes âgées est liée à capacité de synthèse cutanée plus faible et à une moindre exposition au soleil a été postulée (Tab. 1) (Holick, 2006).

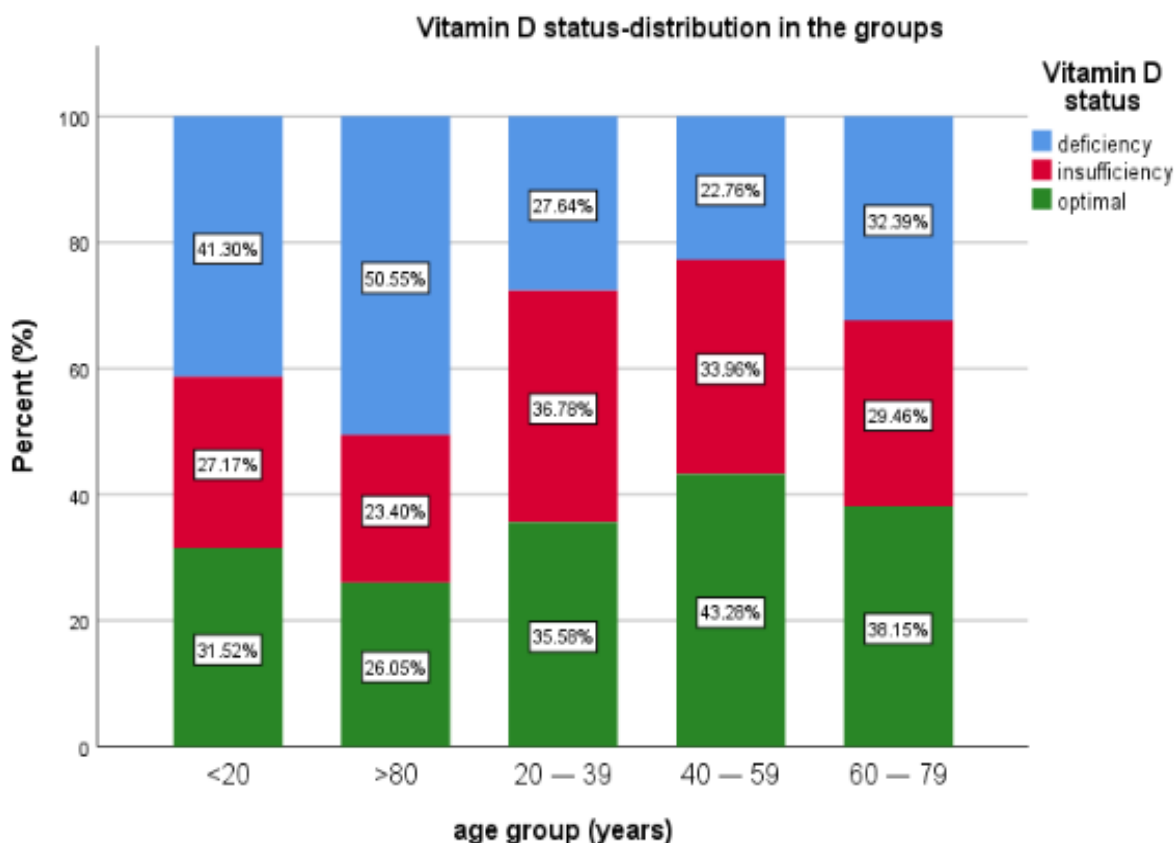


Figure 34. Statut en vitamine D et répartition par groupe d'âge (Bucurica et al., 2023).

Tableau 1. Distribution médiane (min-max) de la 25(OH)D et de l'âge (Bucurica et al., 2023).

	Overall	Deficiency	Insufficiency	Optimal
Age (median (min-max)) years	55 (18-102)	60 (18-102)	53 (18-95)	54 (18-94)
25(OH)D ng/mL				
Female (median (min-max))	27.2 (3.5-154.2)	15 (3.5-19.9)	25 (20-29.9)	38.3 (30-154.2)
Male (median (min-max))	25.1 (3.5-154.2)	14.2 (3.5-19.9)	24.9 (20-29.9)	37.1 (30-154.2)
Age group (median (min-max))				
<20 years	22.75 (6.5-57.6)	16 (6.5-19.9)	24.2 (20.1-29.1)	38.2 (30.1-57.6)
20-39 years	25.7 (3.5-154.2)	15.7 (3.5-19.9)	24.7 (20-29.9)	37.75 (30-154.2)
40-59 years	27.9 (3.5-154.2)	15.5 (3.5-19.9)	25.1 (20-29.9)	37.5 (30-154.2)
60-79 years	25.85 (3.5-154.2)	14.1 (3.5-19.9)	25.05 (20-29.9)	38.5 (30-154.2)
>80 years	19.9 (3.5-79)	12.75 (3.5-19.9)	25.25 (20-29.9)	38.3 (30-79)

II.1.2. Variations saisonnières

On a constaté une légère prédominance de l'hiver et du printemps pour les carences en vitamine D et pour les insuffisances en vitamine D, qui ont été associées aux saisons du printemps et de l'été. L'exposition au soleil et la dépendance saisonnière des taux de 25(OH)D sont bien connues et notre étude montre qu'au printemps et en hiver, le risque de carence en vitamine D est plus élevé, tandis que la saison estivale est liée à l'insuffisance de vitamine D. Les mois qui sont associés à des taux plus élevés de carence en vitamine D sont ceux de l'été (Tab. 2). Les mois associés à des taux plus élevés de carence en vitamine D vont de janvier à mai, sans effet en juin et sans relation avec les autres mois. La plupart des études ont montré une prévalence plus élevée du déficit en vitamine D en automne et en hiver ([Hays et al., 2022](#)). Les niveaux médians de 25(OH)D sont élevés en été et en automne et faibles en hiver et au printemps. Cet aspect est corrélé à l'exposition au soleil ([Niculescu et al., 2017](#)).

Tableau 2. Médiane (min-max) de la 25(OH)D et répartition par saisons ([Bucurica et al., 2023](#)).

	Overall	Deficiency	Insufficiency	Optimal
Season (median (min-max))				
spring	24.3 (3.5-154.2)	14.4 (3.5-19.9)	24.6 (20-29.9)	37.9 (30-154.2)
summer	27.5 (3.5-154.2)	15.2 (3.5-19.9)	25.4 (20-29.9)	37.4 (30-154.2)
fall	28.7 (3.5-115.6)	15.45 (3.5-19.9)	25.3 (20-29.9)	37.8 (30-115.6)
winter	25.5 (3.5-154.2)	14.6 (3.5-19.9)	24.6 (20-29.9)	39.2 (30-154.2)

II.1.3. La carence en vitamine D chez les femmes enceintes

Il a été démontré que la carence en vitamine D reste fréquente chez les femmes enceintes dans le monde entier, avec des preuves cohérentes suggérant une incidence de 51 % à 100 % dans les pays en développement ([van der Pligt et al., 2018](#)). et une réapparition dans les pays développés ([Prentice, 2008](#)). en particulier chez celles qui présentent des facteurs de risque élevés, notamment les végétariennes, une exposition limitée au soleil (comme le fait de vivre dans un climat froid, de porter fréquemment des vêtements de protection et de la crème solaire, de ne pas pratiquer d'activités de plein air), la malnutrition, l'obésité et les groupes ethniques à la peau foncée ([Yun et al., 2017](#)).

Les nouveau-nés présentant une carence en vitamine D sont également associés à une carence en vitamine D chez leur mère (OR = 6,9, 95 % CI 3,1-15,4, p < 0,01) ([Karras et al., 2021](#)).

La carence en vitamine D pendant la grossesse est liée à de nombreuses complications de la grossesse et à des résultats indésirables, notamment la pré-éclampsie, le diabète sucré gestationnel (DSG), la vaginose bactérienne, la naissance prématurée, des résultats indésirables au niveau du développement neurologique et des fœtus sous-développés, tels que l'âge gestationnel réduit ([Weinert & Silveiro, 2015](#)).

Il existe également des preuves qu'une concertation élevée sur le VD ($VD > 75$ nmol/L) pendant la grossesse augmente le risque d'eczéma et d'asthme à l'âge de neuf ans, ce qui doit être confirmé par d'autres preuves ([Gale et al., 2008](#)). La dose optimale et sûre pour corriger la carence en VD pendant la grossesse n'est toujours pas claire. et nécessite davantage de données et de recherches ([Gale et al., 2008](#)).

II.1.4. Mortalité

La carence en vitamine D a été fortement associée à divers problèmes de santé, y compris la mortalité toutes causes confondues ([Pludowski et al., 2013](#)). Une méta-analyse Cochrane de 2014 a montré une baisse pertinente et significative de la mortalité toutes causes confondues d'environ 7 % et de la mortalité par cancer d'environ 13 % chez les patients ayant reçu de la vitamine D3 ([Bjelakovic et al., 2014](#)).

Les résultats d'une méta-analyse réalisée. à partir des données de participants individuels, analysant près de 17 000 personnes, ont montré une forte association entre un faible taux de 25(OH)D et un risque accru de mortalité toutes causes confondues ([Gaksch et al., 2017](#)). En utilisant une randomisation mendélienne avec des variantes génétiques dans la voie de synthèse de la vitamine D, soutient une relation de cause à effet entre la carence en vitamine D et l'augmentation de la mortalité toutes causes confondues ([Aspelund et al., 2019](#)).

II.2. La vitamine D et la gravité du COVID-19

La vitamine D peut être un facteur de risque potentiellement modification de risque potentiellement modulable postulé pour moduler la sévérité de l'infection par COVID-19. La vitamine D, en plus de son rôle dans la santé du squelette, peut moduler la régulation immunitaire ([Deluca & Cantorna, 2001](#)). Le récepteur de la vitamine D est présent dans une variété de cellules impliquées dans la régulation immunitaire, y compris les monocytes, les lymphocytes T et B activés et les cellules dendritiques. Il a été démontré que la vitamine D a un impact sur la synthèse des cytokines, la prolifération des lymphocytes, la production d'anticorps, l'activation des monocytes et l'immunité à médiation cellulaire ([Deluca & Cantorna, 2001](#)).

Il s'agit d'une étude transversale, qui a inclus 124 patients diagnostiqués avec COVID-19, recrutés au hasard dans les hôpitaux universitaires d'Ain Shamas. L'étude 2 Science Progress a été menée pendant la période allant de septembre 2020 à janvier 2021. Les patients ont été diagnostiqués sur la base des directives provisoires de l'OMS ; Un cas confirmé de COVID-19 a été défini comme un résultat positif à la transcriptase inverse en temps réel - réaction en chaîne de la polymérase (RT-PCR) des échantillons d'écouvillons nasopharyngés et oropharyngés. Les patients avaient des antécédents de maladie hépatique, de maladie rénale chronique, de maladie inflammatoire, de maladie parathyroïdienne, d'infection aiguë et chronique, d'hypercortisolisme et de cancer.

Les patients ont été divisés en groupes légers et sévères conformément aux recommandations de l'OMS (Le groupe léger présentait les symptômes cliniques suivants : fièvre, fatigue, toux, anorexie, malaise, douleurs musculaires, maux de gorge, dyspnée, congestion nasale et maux de tête. Le groupe sévère : détresse respiratoire, fréquence respiratoire \sim battements/min au repos, saturation moyenne en oxygène de 93 % et pression partielle en oxygène du sang artériel (PaO₂)/concentration en oxygène (FiO₂) de 300 %. concentration d'oxygène (FiO₂) 300 mmHg) ([Teama et al., 2021](#)).

Sur un total de 124 patients, 58 patients (46,7 %) ont été classés comme COVID-19 léger (âge médian : 43 ans, IQR : 35-52,5) et 66 patients (53,3 %) ont été classés comme COVID-19 sévère (âge médian : 50 ans, IQR : 43-56). Il y avait une différence statistiquement très significative entre les deux groupes, l'âge médian étant plus élevé dans le groupe sévère ($p \leq 0.001$) (Tab. 6).

Les patients atteints de COVID-19 sévère ($n = 66$) ont montré une durée médiane de la maladie statistiquement plus élevée de 8 jours (IQR : 6-11), alors que les 58 autres cas légers avaient une durée médiane de 5 jours (IQR : 4-9) ($p \leq 0.001$). Les résultats des tests de laboratoire dans tous les groupes sont présentés dans le tableau 1. Nous avons également constaté des taux sériques élevés de paramètres inflammatoires, notamment de CRP, de D-dimères et de ferritine dans les deux groupes, mais ces taux étaient significativement plus élevés chez les patients atteints d'une forme grave de COVID-19 que dans le groupe des cas bénins ($p < 0,001$).

Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre total de GB, de neutrophiles, de lymphocytes, de HGB, de PLT, de créatinine, d'ALT et d'AST, la créatinine, l'ALT et l'AST. La médiane du CT-SS était significativement plus élevée dans le groupe sévère (médiane = 15, IQR : 8,75-20) que dans le groupe COVID-19 léger (médiane = 3, IQR : 2-8) ($p \leq 0.001$) (Tab. 4). Dans cette cohorte, nous avons trouvé une forte prévalence d'hypovitaminose D (97,6 %). Sur un total de 124 patients, seuls 2,4 % ne présentaient pas

d'hypovitaminose D (normale ; vitamine D .30 ng/ml), tandis que 97,6 % des cas présentaient un degré de carence en vitamine D ; 46,8 % présentaient une insuffisance légère, 46,8 % une carence modérée et 4 % une carence sévère (Fig. 35) ([Teama et al., 2021](#)).

Tableau 3. Comparaison entre les groupes de patients COVID-19 légers et sévères concernant tous les paramètres testés ([Teama et al., 2021](#)).

	Mild COVID-19 (n = 58) Median (IQR)	Severe COVID-19 (n = 66) Median (IQR)	Z	p-Value
Age (years)	43 35–52.5	50 42.75–56.25	–3.24	0.001
Duration of disease (days)	5 4–9	8 6–11	–3.703	<0.001
WBC count (10 ⁹ /l)	5.5 4.275–10.5	7.8 4.75–10.4	–1.022	0.307
Neutrophil count (10 ⁹ /l)	4 2.7–6.89	5.5 2.9–8.3	–1.663	0.096
Lymphocyte count (10 ⁹ /l)	1.24 0.85–1.68	1.1 0.79–1.53	–0.621	0.534
Platelet count (10 ⁹ /l)	229 194.5–259.25	246 167.75–330.25	–0.621	0.535
CRP (mg/l)	22 11.75–48.5	83 29–222.25	–4.512	<0.001
Ferritin (ng/ml)	227 126.7–289.5	778 454.5–1225	–7.855	<0.001
D-dimer (ng/ml)	336 230–451	1200 569.5–1451	–7.087	<0.001
Vitamin D (ng/ml)	22 18.75–25.25	16 12–22	–5.057	<0.001
HGB (g/dl)	14.2 11.925–15.4	14 13.15–15	–0.581	0.561
BUN (mg/dl)	14 11.45–16.85	15.9 11.7–22.25	–2.156	0.031
Serum creatinine (mg/dl)	0.8 0.7–1.03	0.9 0.7–1.05	–0.543	0.587
AST IU/l	23 15.5–37.25	34 18–43.25	–1.845	0.065
ALT IU/l	27 15–51	34 17.75–54	–0.963	0.336
CORAD score	1 0–2	4 3–5	–8.095	<0.001
CT-SS	3 2–8	15 8.75–20	–6.823	<0.001

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; Bun: blood urea nitrogen; CO-RADS score: COVID-19 Reporting and Data System score; CRP: C-reactive protein; CT-SS: CT chest severity score. Statistical method: Wilcoxon Rank Sum's Test.

P-value .0.05: non-significant (NS); p-value \0.05: significant (S); p-value \0.01: highly significant (HS) ([Teama et al., 2021](#)).

Les patients atteints de COVID-19 légère, 3,4% (2/58 cas) ont montré des niveaux normaux de vitamine D (30 ng/ml) tandis que dans le groupe COVID-19 sévère 1,5% (1/66 cas) ont montré

des niveaux de vitamine D normaux. Une carence légère en vitamine D a été observée chez 65,5 % (38/58) contre 30,3 % (20/66) dans les groupes léger et sévère, respectivement ([Teama et al., 2021](#)).

nous avons constaté une forte prévalence de l'hypovitaminose D (97,6 %) (Fig. 35). Sur un total de 124 patients, seuls 2,4 % ne présentaient pas d'hypovitaminose D (normale ; vitamine D .30 ng/ml), tandis que 97,6 % des cas présentaient un degré de carence en vitamine D ; 46,8 % présentaient une insuffisance légère, 46,8 % une carence modérée et 4 % une carence sévère ([Teama et al., 2021](#)).

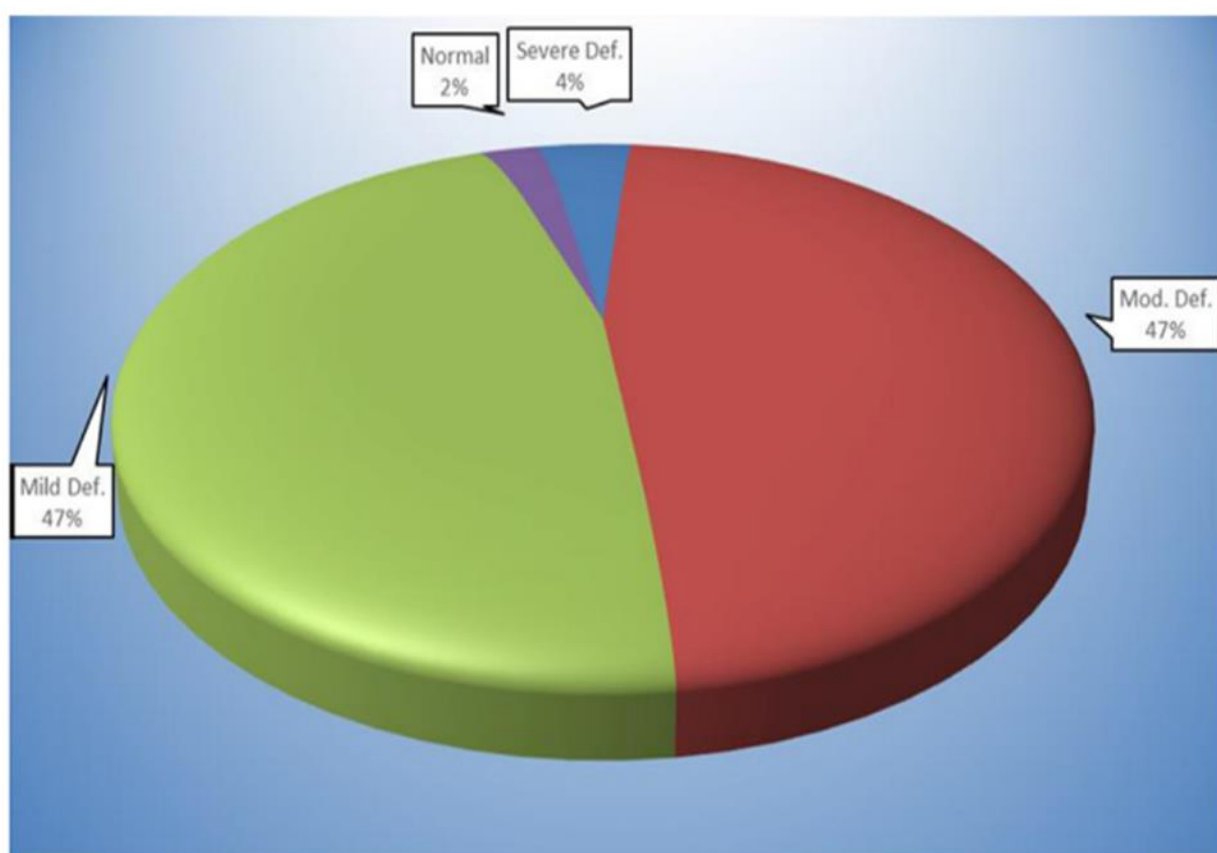


Figure 35. Distribution of vitamin D level among studied COVID-19 patients (n = 124) ([Teama et al., 2021](#)).

II.2.1. L'effet de la supplémentation en vitamine D sur les patients atteints de COVID-19

Une revue systématique et une méta-analyse de 25 essais randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, portant sur une supplémentation en vitamine D3 ou en vitamine D2, quelle qu'en soit la durée, ont montré que la supplémentation en vitamine D était bénéfique pour réduire le risque d'infection aiguë des voies respiratoire ([Martineau et al., 2017](#)). Les avis sont partagés

quant au rôle de la vitamine D dans l'impact sur le risque de COVID-19, certaines études suggérant qu'une carence en vitamine D augmente le risque de COVID-19 ([Jain et al., 2020](#)).

Afin d'approfondir cette relation et d'obtenir plus de clarté sur cette question, nous avons réalisé cette revue systématique et cette méta-analyse pour évaluer l'association entre la carence en vitamine D et la sévérité de l'infection par COVID-19 ([Wang et al., 2022](#)).

Pour ces trois études, les résultats obtenus chez les personnes présentant une carence en vitamine D ont été comparés à ceux du groupe présentant une insuffisance normale (Fig. 36). La carence en vitamine D a été associée à une mortalité significativement plus élevée (OR : 2.47, 95% CI : 1.50-4.05 ; I² = 30.5% ; 12 études ; HR : 4.11, 95% CI : 2.40-7.04 ; I² = 11.6% ; 3 études), des taux plus élevés d'admission à l'hôpital (OR : 2,18, IC à 95% : 1,48-3,21 ; I² = 0%, 3 études) et des séjours hospitaliers plus longs (+0,52 jour ; IC à 95% : 0,25-0,80 ; I² = 89,6% ; 2 études). Nous n'avons pas trouvé de différence significative dans les admissions en USI (Tab. 6) et (Tab. 5) ([Wang et al., 2022](#)).

Tableau 4. Caractéristiques des études ([Wang et al., 2022](#)).

Author, year (country)	Study period	Methods used for confirmation of COVID-19	Comparisons	Patients characteristics
De Smet, 2020 ¹ (Belgium)	1 March 2020 to 7 April 2020	RT-PCR	≥20 ng/ml	109 Patients, aged 73 years (IQR: 53–81), 53.2% female, 100% Caucasian, 100% inpatients
			<20 ng/ml	109 Patients, aged 67 years (IQR: 52–79), 33.0% female, 100% inpatients
Carpagnano, 2020 ² (Italy)	11 March 2020 to 30 April 2020	RT-PCR	All groups	42 Patients, aged 65 ± 13 years, 28.6% female, BMI: 28.5 ± 5, 26.2% DM, 100% inpatients
Jain, 2020 ³ (India)	5 June 2020 to 17 July 2020	RT-PCR	All groups	154 Patients, aged 46.1 ± 7.6 years, 44.8% female, BMI: 27.1 ± 4.6, 4.56% obese, 100% inpatients
Hars, 2020 ⁴ (Switzerland)	13 March 2020 to 14 April 2020	RT-PCR	All groups	160 Patients, aged 85.9 ± 6.6 years, 59.4% female, 100% Caucasian, 100% inpatients
Cereda, 2020 ⁵ (Italy)	March 2020 to April 2020	RT-PCR	≥20 ng/ml	30 Patients, aged 77.5 years (IQR: 65–86), 56.7% female, 100% Caucasian, BMI: 24.4 (IQR: 20.8–26.2), 36.7% DM, 100% inpatients
			<20 ng/ml	99 Patients, aged 77 years (IQR: 64–85), 42.4% female, 100% Caucasian, BMI: 24.7 (IQR: 22.9–27.9), 28.9% type 2 DM, 100% inpatients
Luo, 2020 ⁶ (China)	Technology, 7 February 2020 to 21 March 2020	RT-PCR	All groups	335 Patients, aged 56 years (IQR: 43.0–64.0), 55.8% female, 100% Chinese, BMI: 23.5 ± 3.1, 100% inpatients
Hernandez, 2020 ⁷ (Spain)	10 March 2020 to 31 March 2020	RT-PCR	≥20 ng/ml	35 Patients, aged 58 years (IQR: 45–69), 51.4% female, BMI: 29.8 ± 4.1, 17.1% DM, 100% inpatients
			<20 ng/ml	162 Patients, aged 62 years (IQR: 48–70.3), 34.6% female, BMI 29 ± 4.9, 17.3% DM, 100% inpatients
Abrishami, 2020 ⁸ (Iran)	28 February 2020 to 19 April 2020	RT-PCR	All groups	73 Patients, aged 55.2 ± 15.0 years, 36.0% female, 15.1% DM, 100% inpatients
Ye, 2020 ⁹ (China)	16 February 2020 to 16 March 2020	PCR	All groups	62 Patients, aged 43 years (IQR: 32–59), 63.0% female, 100% Chinese, 8.3% DM, 100% inpatients
Baktash, 2020 ¹⁰ (United Kingdom)	1 March 2020 to 30 April 2020	RT-PCR	≤12 ng/ml	39 Patients, aged 79.4 ± 9.5 years, 38.5% female, 74.4% Caucasian, BMI: 25 (IQR: 23–32), 43.6% DM, 100% inpatients
			>12 ng/ml	31 Patients, aged 81.2 ± 7.2 years, 41.9% female, 67.7% Caucasian, BMI: 24 (IQR: 20–27), 29.0% DM, 100% inpatients
Mendy, 2020 ¹¹ (United States)	13 March 2020 to 31 May 2020	PCR	All groups	689 Patients, aged 49.5 ± 34.1 years, 47.0% female, 29.2% Caucasian, 25.5% Black, 32.5% Hispanic, 18.6% obese, 24.7% DM

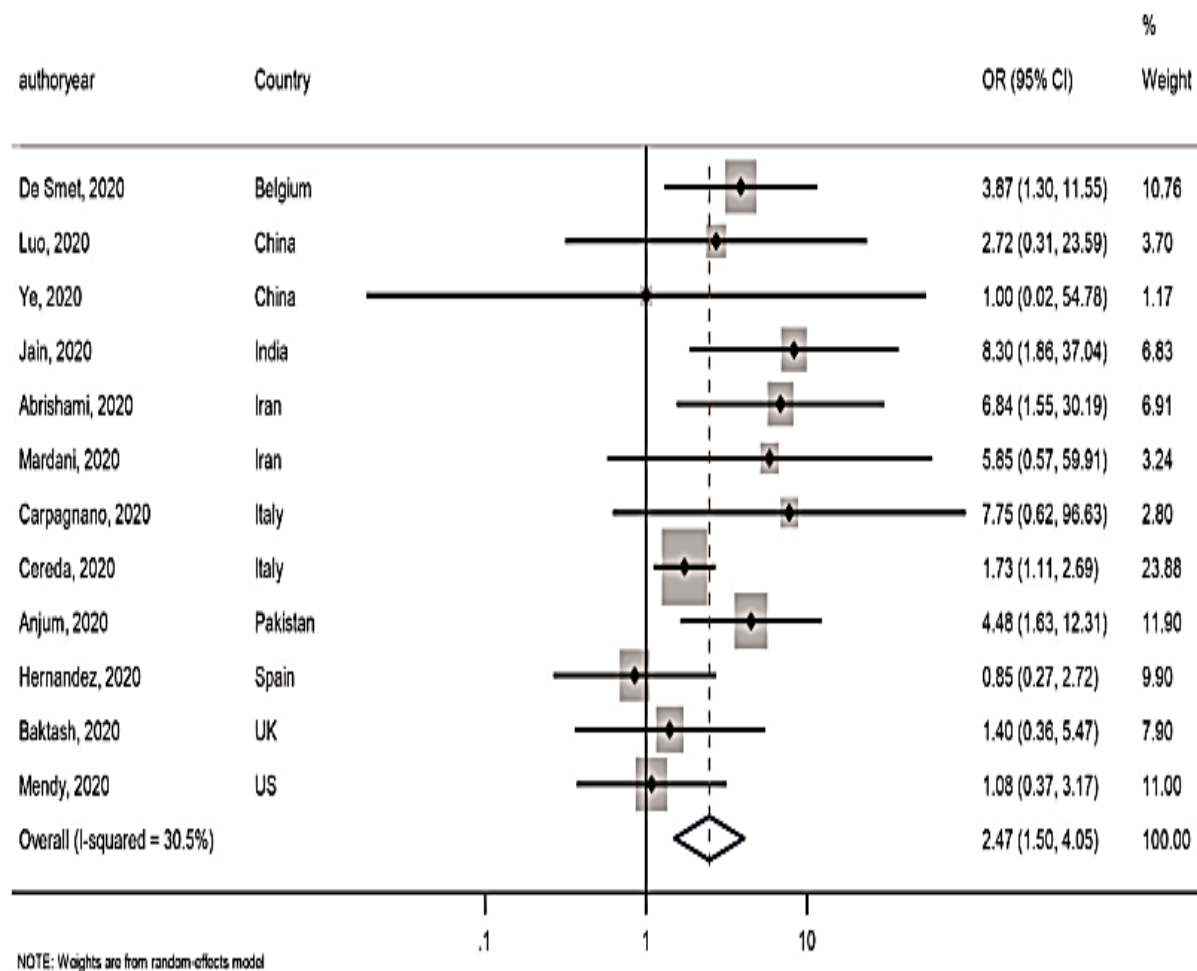


Figure 36. Diagramme de forêt montrant le rapport de cotes (RC) et l'intervalle de confiance (IC) à 95 % pour la mortalité pour chacune des 12 études qui ont rapporté ce résultat [la figure en couleur peut être consultée sur le site Web de la bibliothèque de Lyon] ([Wang et al., 2022](#)).

Tableau 5. Comparaison de la carence en vitamine D et de l'absence de carence l'absence de carence Abréviations : IC, intervalle de confiance ; ICU, unité de soins intensifs ; OR, odds ratio ([Wang et al., 2022](#)).

Outcome	Number of studies	Findings
Mortality	12	OR: 2.47, 95% CI: 1.50–4.05; $I^2 = 30.5\%$
	3	HR: 4.11, 95% CI: 2.40–7.04; $I^2 = 11.6\%$
Hospital admission	3	OR: 2.18, 95% CI: 1.48–3.21; $I^2 = 0\%$
Length of hospital stay	2	0.52 days; 95% CI: 0.25–0.80; $I^2 = 89.6\%$
ICU admission	4	OR: 5.44, 95% CI: 0.38–78.42; $I^2 = 83.1\%$

II.2.2. Carence de vitamine d et admissions à l'hôpital

Dans cette revue systématique et méta-analyse de 17 études, nous avons constaté que la carence en vitamine D était associée à des taux plus élevés de cholestérol. Nous avons constaté que la carence en vitamine D était associée à une mortalité plus élevée et à des taux plus élevés d'admissions à l'hôpital, avec des séjours hospitaliers plus longs chez les patients adultes atteints de COVID-19 ([Bilezikian et al., 2020](#)).

Ces résultats doivent être validés davantage, car ils représentent une association et non une causalité, ce qui peut avoir une incidence considérable sur la santé des patients, une association et non un lien de causalité, ce qui peut avoir des implications pour les initiatives de santé publique. L'association entre la carence en vitamine D et la gravité de l'infection par COVID-19 gravité de l'infection, qui se traduit par une plus grande mortalité, un taux plus élevé d'admissions à l'hôpital et un séjour hospitalier plus long. d'admission à l'hôpital et une durée d'hospitalisation plus longue. l'effet immunomodulateur de la vitamine D ([Bilezikian et al., 2020](#)).

II.2.3. Relation entre la carence en vitamine D et la propagation du COVID 19 sur le continent européen et asiatique

II.2.3.1. Continent européen

Au total, 23 pays du continent européen (tab. 7) et 24 pays du continent asiatique (tab. 8) ont répondu à l'enquête. Répondant aux critères d'inclusion/exclusion, ont été inclus dans l'analyse.

Parmi les pays européens, les taux de carence en vitamine D les plus élevés et les plus faibles de vitamine D les plus élevés et les plus bas ont été observés respectivement en Ukraine et en Finlande, avec des valeurs de carence en vitamine D.

Des valeurs de carence en vitamine D allant de 6,9 à 81,8%. Dans la plupart des pays européens (n /4 13), plus de la moitié de la population adulte présentait une carence en vitamine D. La taille de la population utilisée pour tester la carence en vitamine D variait d'un pays à l'autre, de 125 (Slovénie) à 74 235 (Italie). Les participants à l'étude étaient des adultes à l'exception de l'une d'entre elles qui incluait des sujets âgés de 5 à 18 ans. Le nombre le plus élevé et le plus bas d'infections par COVID-19 pour 1M de la population totale ont été enregistrés en Slovénie (58 779 cas/M) et en Finlande (6517 décès/M). En ce qui concerne les décès dus à COVID-19 pour 1 million de personnes, le nombre le plus élevé a été enregistré en Belgique (1677 décès/1M), tandis que le nombre le plus faible a été rapporté en Norvège (80 décès/1M). Les résultats de l'analyse de corrélation sur le continent européen pour la carence en vitamine D avec les cas de COVID-19 pour 1M de population ont démontré une faible corrélation positive qui est proche d'être statistiquement significative ($r \approx 0,37$; $p \approx 0,08$) (Fig. 37). De même, la mortalité COVID-19 pour 1M d'habitants était également significative et positivement corrélée à la prévalence de la carence en vitamine D ($r \approx 0,43$; $p \approx 0,04$) ([Sooriyaarachchi et al., 2021](#)).

Tableau 6. Prévalence de la carence en vitamine D dans les pays européens ([Sooriyaarachchi et al., 2021](#)).

Country	Author, Year	Sample size (M/F)	Age (years)	Prevalence of vit D deficiency* (%)	COVID-19 cases/M	COVID-19 mortalities/M
Belgium [20]	Hoge et al., 2015	697 (378/319)	20–69	51.1	55587.8	1677.4
Bosnia and Herzegovina [21]	Sokolovic et al., 2016	2483 (603/1880)	>18	58.7	33828.4	1234.4
Bulgaria [22]	Borissova et al., 2013	2016 (948/1068)	20–80	75.8	29109.5	1090.3
Croatia [23]	Barić et al., 2016	791 (660/131)	45.5	46.1	51357.7	954.9
Denmark [24]	Hansen et al., 2018	2565 (1048/1517)	18–69	51.5	28224.0	224.1
Finland [25]	Adebayo et al., 2020	798 (352/446)	30–64	6.9	6516.7	101.3
France [26]	Deplanque et al., 2017	297 (127/170)	18–65	75.1	40145.3	992.4
Germany [27]	Rabenberg et al., 2018	6995 (3360/3635)	18–79	61.5	20833.6	408.1
Greece [28]	Dimakopoulos et al., 2019	1084 (410/674)	≥18	32.4	13321.4	464.2
Ireland [29]	Griffin et al., 2020	17,590	≥18	51.5	18587.1	453.0
Italy [30]	Giuliani et al., 2019	74,235 (18,811/55,424)	>18	33.3	34851.2	1226.5
Norway [31]	Petrenya et al., 2020	4465 (2041/2424)	40–69	24.7	9143.1	80.4
Poland [32]	Pludowski et al., 2016	5775 (1311/4464)	16–90	65.8	34210.9	754.5
Portugal [33]	Duarte et al., 2020	3092 (1907/1995)	≥18	66.6	40569.8	677.3
Romania [34]	Niculescu et al., 2017	812	>21	56.5	32865.8	819.6
Russia [35]	Karonova et al., 2016	1544 (205/1294)	18–75	45.7	21648.7	390.7
Slovakia [36]	Sebekova et al., 2016	578 (254/324)	5–81	15.0	32885.5	391.6
Slovenia [37]	Hribar et al., 2020	125	18–64	58.2	58779.0	1297.3
Spain [38]	González-Molero et al., 2011	1262	20–83	33.9	43246.9	1087.3
Sweden [39]	Nälsén et al., 2020	268 (124/144)	18–80	22.4	45029.5	971.8
Switzerland [40]	Guessous et al., 2012	367 (167/200)	25–70	38.2	52260.6	883.3
Ukraine [41]	Povoroznyuk et al., 2012	1575	20–95	81.8	24124.3	423.8
United Kingdom [42]	Jolliffe et al., 2016	222 (89/133)	48–94	64.9	36661.2	1082.9

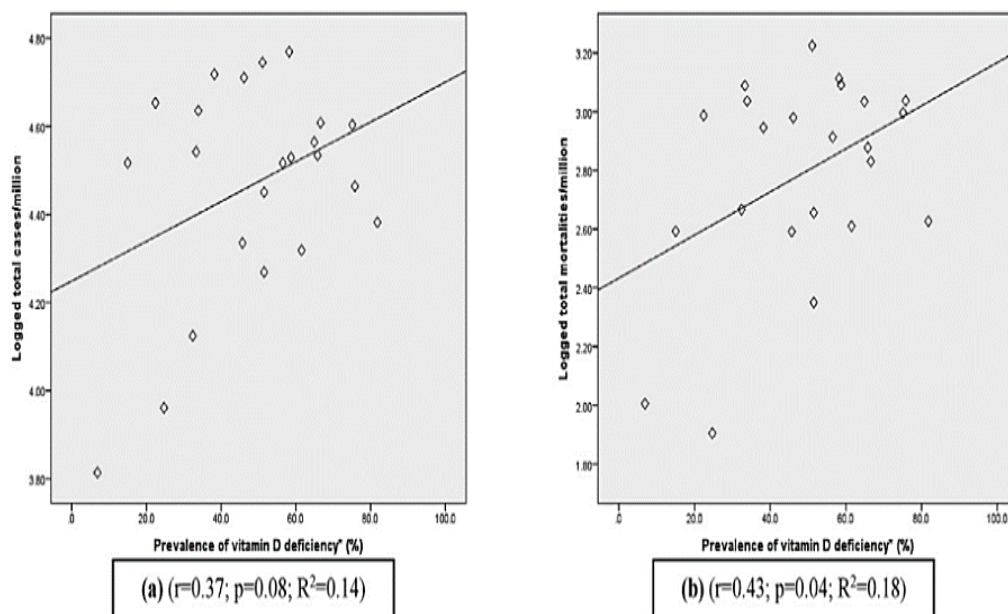


Figure 37. Diagrammes de dispersion de la prévalence de la carence en vitamine D par rapport aux infections COVID-19 et aux taux de mortalité dans Europe ([Sooriyaarachchi et al., 2021](#)).

II.2.3.2. Continent asiatique

Parmi les pays du continent asiatique, les valeurs de carence en vitamine D varient de 2,0 à 87,5 %, les valeurs les plus faibles et les plus élevées étant enregistrées au Viêt Nam et à Oman respectivement. la moitié des pays asiatiques Comme en Europe, la moitié des pays asiatiques (n 1/4 17) présentaient également des taux de carence en vitamine D dépassaient 50 % chez les adultes. La taille des populations Les tailles des populations incluses dans les études variaient de 107 à 142 131. adultes et de personnes âgées. Au 31 décembre 2020, parmi les pays de la région asiatique, Bahreïn (954 464) et le Viêt Nam ([Maggini et al., 2007](#)). (Tab. 8) (Fig. 38) ont déclaré les taux d'infection par COVID-19 les plus et le Vietnam ([Maggini et al., 2007](#)). ont rapporté les taux les plus élevés et les plus bas d'infections par COVID-19 pour 1M de la population totale ([Sooriyaarachchi et al., 2021](#)).

Tableau 7. La prévalence de la carence en vitamine D dans les pays asiatiques ([Sooriyaarachchi et al., 2021](#)).

Country	Author, Year	Sample size (M/F)	Age (years)	Prevalence of vit D deficiency* (%)	COVID-19 cases/M	COVID-19 mortalities/M
Bahrain [43]	Almesri et al., 2020	314 (164/150)	>30	79.9	54464.2	206.9
Bangladesh [44]	Acherjya et al., 2019	160 (69/91)	≤70	63.7	3118.1	45.9
Brunei [45]	Leong et al., 2016	446 (77/331)	>18	52.0	358.9	6.9
China [46]	Jiang et al., 2020	14,302 (3002/11,299)	18–65	50.3	60.5	3.2
India [47]	Mechenro et al., 2018	424 (179/245)	>18	55.2	7453.8	108.0
Iran [48]	Esmaeili et al., 2019	7504 (3552/3952)	18–65	65.3	14586.3	657.5
Iraq [49]	K.A Al-Hilali et al., 2016	300 (120/180)	25–70	75.3	14800.0	318.6
Japan [50]	Asakura et al., 2020	107 (53/54)	20–69	28.2	1820.9	27.0
Jordan [51]	Khasawneh et al., 2018	3007 (710/2297)	<83	67.9	28863.1	375.8
Kazakhstan [52]	Gromova et al., 2019	1347 (528/819)	>18	70.0	8240.0	121.7
Kuwait [53]	Zhang et al., 2016	960 (436/524)	≥20	83.0	35260.9	218.7
Lebanon [54]	Saad et al., 2020	(46,099/96,032)	>19	35.5	26592.1	237.1
Malaysia [55]	Shafinaz and Moy et al., 2016	858 (77/781)	≥18	67.4	3491.6	14.6
Mongolia [56]	Bromage et al., 2016	320 (160/160)	20–58	35.5	370.6	0.3
Nepal [57]	Sherchand et al., 2018	300 (109/191)	≥18	51.3	8943.8	63.7
Oman [58]	Abiaka et al., 2013	206 (101/105)	18–55	87.5	25235.3	293.5
Pakistan [59]	Kandhro et al., 2019	1255 (519/725)	≤84	36.0	2171.7	45.7
Qatar [60]	Zainel et al., 2019	102,342 (34,946/67,393)	18–65	71.4	49924.1	85.0
Saudi Arabia [61]	Altowijri et al., 2018	350 (150/200)	20–40	74.6	10419.4	178.8
Singapore [62]	Bi et al., 2016	114 (59/55)	21–100	42.1	10016.3	5.0
Thailand [63]	Rajatanavin et al., 2019	120 (56/64)	25–60	19.1	98.6	0.9
Turkey [64]	Gotkas et al., 2020	11,734 (2592/9142)	≥18	70.6	26187.8	247.6
UAE [65]	Al Zarooni et al., 2019	12,346 (4561/7785)	≥18	72.0	21012.5	67.6
Vietnam [66]	Ho-Pham et al., 2011	637 (205/432)	18–87	2.0	15.1	0.4

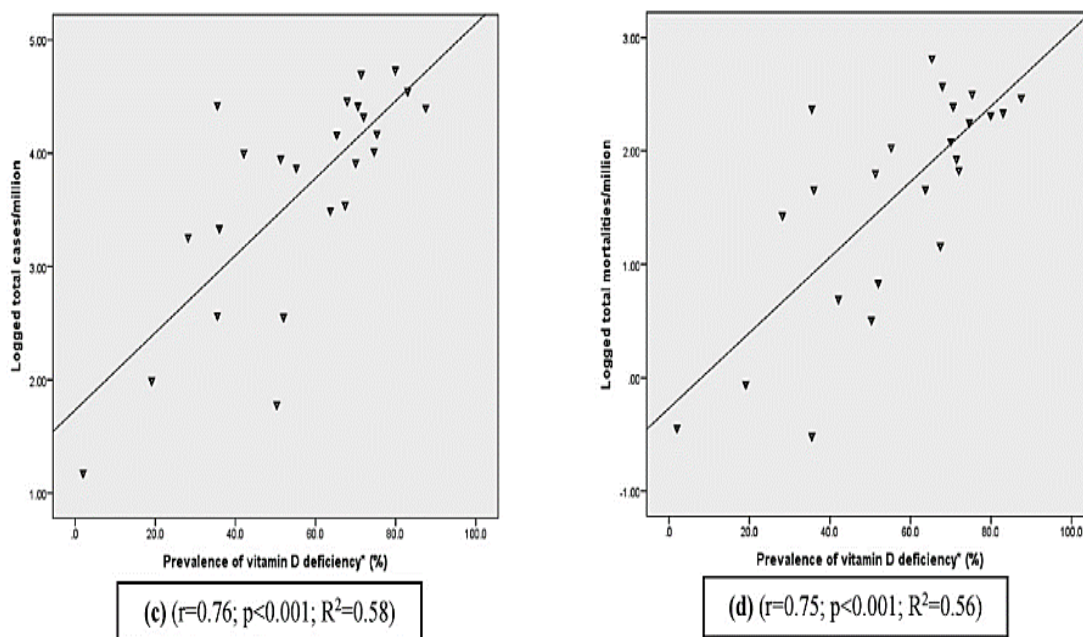


Figure 38. Diagrammes de dispersion de la prévalence de la carence en vitamine D par rapport aux infections COVID-19 et aux taux de mortalité dans Asia (Sooriyaarachchi et al., 2021).

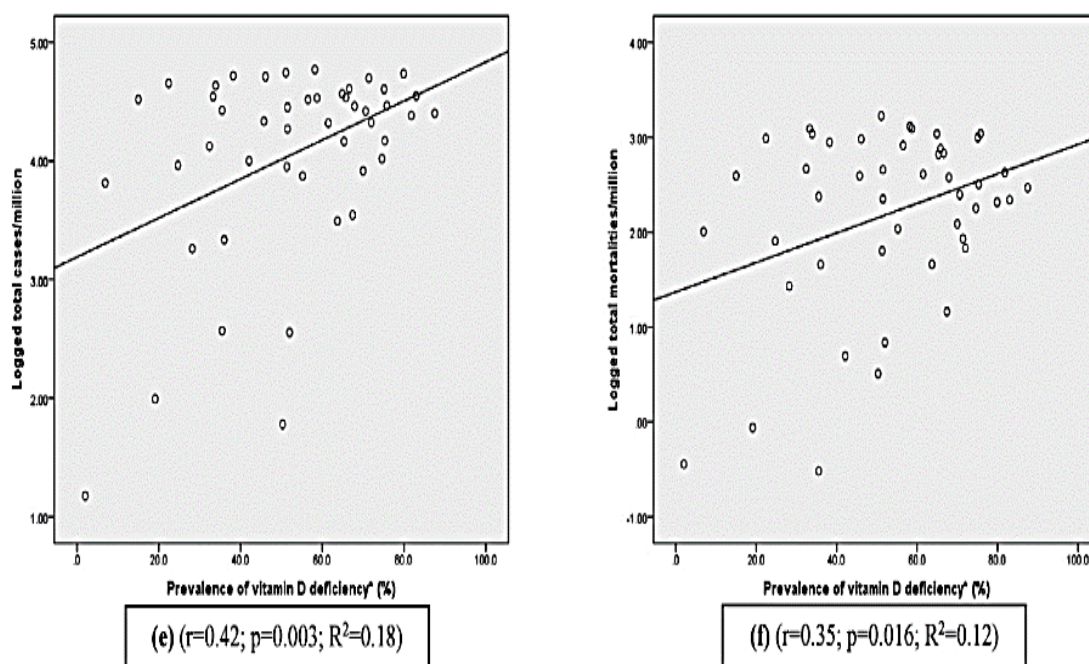


Figure 39. Diagrammes de dispersion de la prévalence de la carence en vitamine D par rapport aux infections COVID-19 et aux taux de mortalité dans Europe & Asia (Sooriyaarachchi et al., 2021).

À notre connaissance, il s'agit de la première étude faisant état de la corrélation entre la vitamine D et le COVID-19 sur deux grands continents. Nous avons identifié une association

positive entre les niveaux de carence en vitamine D et les infections à COVID-19 et les taux de mortalité parmi les populations des continents européen et asiatique (Fig. 39). Des travaux de recherche antérieurs ont également rapporté des résultats similaires ([Laird et al., 2020](#)).

Sur l'association entre la carence en vitamine D et la gravité de l'infection à COVID-19, a révélé que la carence en vitamine D n'était pas un facteur de risque. COVID-19, a révélé que les cas graves de COVID-19 présentaient une carence en vitamine D 65% plus de carences en vitamine D que les cas légers de la maladie (OR 1/4 1.64 ; 95% CI 1/4 1.30e2.09) ([Pugach & Pugach, 2021](#)).

La carence en vitamine D est un problème de santé publique courant de santé publique qui touche des personnes de tous âges dans le monde entier. Dans 75 % des pays, plus de 50 % de la population adulte souffre d'une carence en vitamine D. Le statut en vitamine D peut varier considérablement d'un pays à l'autre dans ces régions pour plusieurs raisons, telles que l'exposition au soleil, l'apport alimentaire en vitamine D et l'utilisation de suppléments ([Spiro & Buttriss, 2014](#)).

Selon notre analyse, les pays asiatiques ont montré une forte corrélation positive avec le nombre d'infections COVID 19 et de décès par rapport aux pays de la région européenne (Fig. 37). Bien que certains pays d'Asie se trouvent à une latitude similaire à celle des pays d'Europe et bénéficient d'un ensoleillement tout au long de l'année, contrairement aux pays européens, la carence en vitamine D y est beaucoup plus fréquente ([Fraser, 2004](#)). Cela pourrait être dû à l'apport alimentaire plus faible en vitamine D dans les pays asiatiques par rapport aux pays européens où les aliments enrichis en vitamine D et les suppléments sont facilement disponibles sur le marché ([Lips, 2007](#)). En effet, l'utilisation de suppléments de vitamine D et d'huile de foie de morue est courante dans les pays d'Europe du Nord et a une forte influence positive sur le statut en vitamine D ([Lips, 2007](#)).

En outre, la pigmentation de la peau et les Bien que l'analyse de corrélation entre la prévalence de la carence en vitamine D et les taux d'infection et de mortalité de COVID-19 ait donné des valeurs plus élevées pour les continents européen et asiatique séparément, l'association est devenue modeste après avoir combiné les deux continents. La ligne de régression décrivant l'association entre la carence en vitamine D et le nombre d'infections est devenue modeste après avoir combiné les deux continents. entre la carence en vitamine D et le nombre d'infections pour tous les pays indique une variabilité de 18% (R^2 1/4 0.18), ce qui permet de déduire environ 18% du taux de mortalité à partir de la COV. 18% du taux de mortalité de COVID-19 peut être expliqué par la prévalence de la carence en vitamine D. Par conséquent, les causes de la prévalence élevée de la

de la carence en vitamine D et de l'augmentation du nombre de décès dus au COVID-19 sont multifactorielles.

L'identification de la carence en vitamine D en tant que L'identification de la carence en vitamine D comme facteur contributif fournit une cible utile pour le traitement et la prévention. Étant donné qu'il n'a pas été possible de trouver des informations suffisantes sur la carence en vitamine D pour les pays d'Afrique et d'Amérique latine pour les pays d'Afrique et d'Amérique latine, nous avons limité notre étude aux continents européen et asiatique ([Sooriyaarachchi et al., 2021](#)).

II.3. Rôle possible de la vitamine D dans la suppression de la tempête de cytokines et de la mortalité associée chez les patients de COVID-19

II.3.1. Tempête de cytokines

La tempête de cytokines et le syndrome de libération de cytokines sont des syndromes inflammatoires systémiques potentiellement mortels qui impliquent des niveaux élevés de cytokines circulantes et une hyperactivation des cellules immunitaires pouvant être déclenchés par diverses thérapies, agents pathogènes, cancers, maladies auto-immunes et troubles monogéniques. la tempête de cytokines était auparavant considérée comme un syndrome pseudo-grippal survenant après des infections systémiques telles que la septicémie et après des immunothérapies telles que les toxines de Coley ([Coley, 1991](#)). L'infection par *Yersinia pestis* (c'est-à-dire la peste) a entraîné de grandes pandémies (par exemple, la peste noire) et incite les macrophages alvéolaires à produire des quantités excessives de cytokines, ce qui entraîne une tempête de cytokines ([Pechous et al., 2013](#)).

On soupçonne qu'une réponse immunitaire exagérée a contribué à la létalité de la pandémie de grippe de 1918-1919. Le fait que les cytokines puissent contribuer au dysfonctionnement de plusieurs organes et que des syndromes similaires de tempête de cytokines puissent survenir sans infection évidente a conduit à l'étude d'immunomodulateurs et de thérapies dirigées par les cytokines. L'anticorps monoclonal antirécepteur de l'interleukine 6, le tocilizumab, a été l'une des premières thérapies ciblées visant à abroger une tempête de cytokines (Fig. 40). Une série d'autres troubles ont été décrits comme des causes de tempête de cytokines et ont été ciblés par des thérapies immunitaires, telles que la septicémie, la lymphohistiocytose hémophagocytaire primaire et secondaire (HLH), les troubles auto-inflammatoires et la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19) ([D. C. Fajgenbaum & C. H. June, 2020](#)).

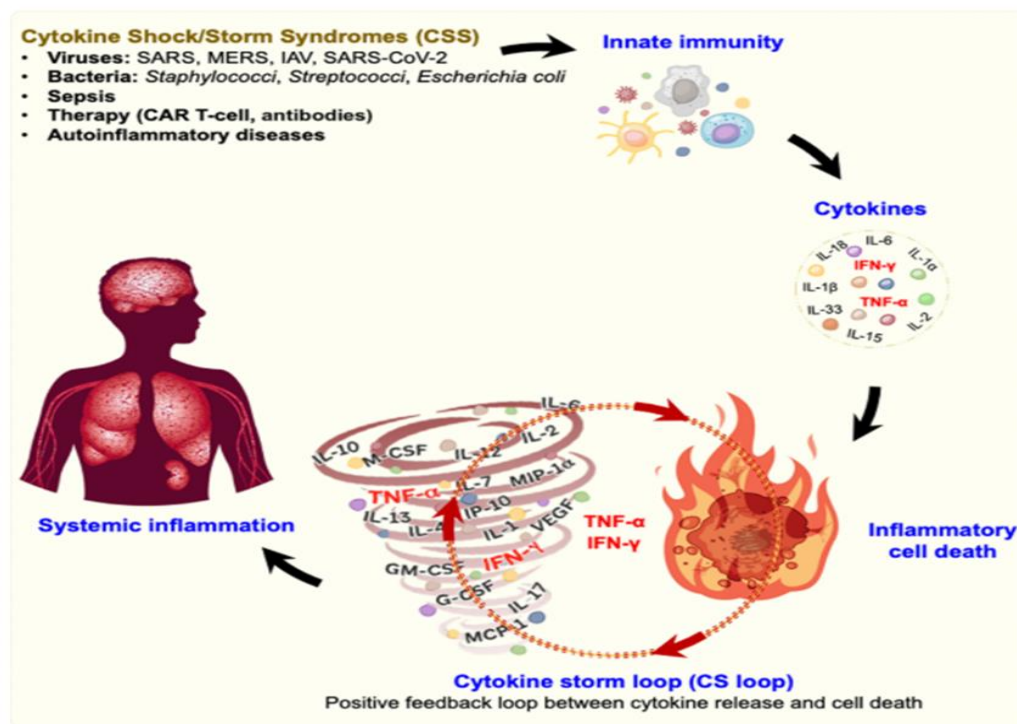


Figure 40. Schéma du mécanisme d'une tempête de cytokines (CS) ([Karki & Kanneganti, 2021](#)).

Lors d'infections pathogènes, de maladies auto-inflammatoires et d'autres conditions induisant des CS, les cellules immunitaires innées des humains et des souris sont activées et libèrent de multiples cytokines pro-inflammatoires, y compris le facteur de nécrose tumorale (TNF)- α et l'interféron (IFN)- γ ([David C. Fajgenbaum & Carl H. June, 2020](#)). La réponse synergique du TNF- α et de l'IFN- γ peut induire la mort des cellules inflammatoires, ce qui peut entraîner la production d'un plus grand nombre de cytokines et, en fin de compte, un CS, avec des dommages potentiels aux tissus et aux organes, ainsi que la mortalité chez l'homme et la souris ([Karki et al., 2021](#)).

II.3.1.1. Le rôle de la vitamine D dans la tempête cellulaire

Mécanismes potentiels liant COVID-19 et vitamine D Chez les patients atteints de COVID-19, la gravité de la maladie est souvent déterminée par la présence d'une pneumonie ou d'une maladie respiratoire aiguë (SDRA), de myocardite, de thrombose microvasculaire et/ou d'orage cytokinique, qui impliquent tous une inflammation sous-jacente. et/ou d'une tempête de cytokines, qui impliquent toutes une inflammation sous-jacente. Alors que les cellules T CD8 spécifiques du COVID-19 ([Chen et al., 2020](#)).

Et les anticorps spécifiques produits par les cellules B sont essentiels pour éliminer le virus, une inflammation non spécifique incontrôlée et la libération de cytokines peuvent provoquer des lésions catastrophiques aux poumons et à d'autres organes vitaux. Par conséquent, la diminution

de cette inflammation non spécifique précoce au cours du COVID-19 peut donner le temps de développer une immunité acquise spécifique contre le COVID-19. Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) constituent l'une des principales défenses contre l'inflammation incontrôlée et contre les infections virales en général ([Chen et al., 2020](#)). Les niveaux de Treg ont été rapportés comme étant faibles dans un groupe de patients atteints de COVID-19, et "nettement plus faibles dans les cas graves" ([Fisher et al., 2019](#)).

L'importance de la vitamine D dans les cas d'infection respiratoire est illustrée par le fait que les faibles niveaux de vitamine D sont courants dans les populations du monde entier et que de faibles niveaux ont été associés à une augmentation significative de l'incidence de l'infection respiratoire. De faibles niveaux de vitamine D sont également associés à une augmentation des cytokines inflammatoires ([Peterson & Heffernan, 2008](#)). Dans un autre rapport, on a constaté que les niveaux d'IL6 étaient plus élevés chez les personnes présentant une carence en vitamine D. Il a été démontré que la vitamine D3 réduit la production de cytokines inflammatoires, telles que le TNF-alpha et l'IL6, tout en augmentant les cytokines inhibitrices ([Alhassan Mohammed et al., 2017](#)).

Ces études soulèvent la possibilité que des niveaux adéquats de vitamine D puissent réduire l'incidence de la tempête de cytokines (Fig. 41), qui peut se produire dans le cas du COVID-19. Les complications thrombotiques sont fréquentes chez les patients atteints de COVID-19 ([Giannis et al., 2020](#)). Parmi ceux qui souffrent d'une maladie grave, plus de la moitié présentent des taux élevés de D-dimères. Il est intéressant de noter que la vitamine D est également impliquée dans la régulation des voies thrombotiques et que la carence en vitamine D est associée à une augmentation des épisodes thrombotiques ([Mohammad et al., 2019](#)). On a également constaté que la carence en vitamine D était plus fréquente chez les patients atteints de COVID-19 ([Weir et al., 2020](#)).

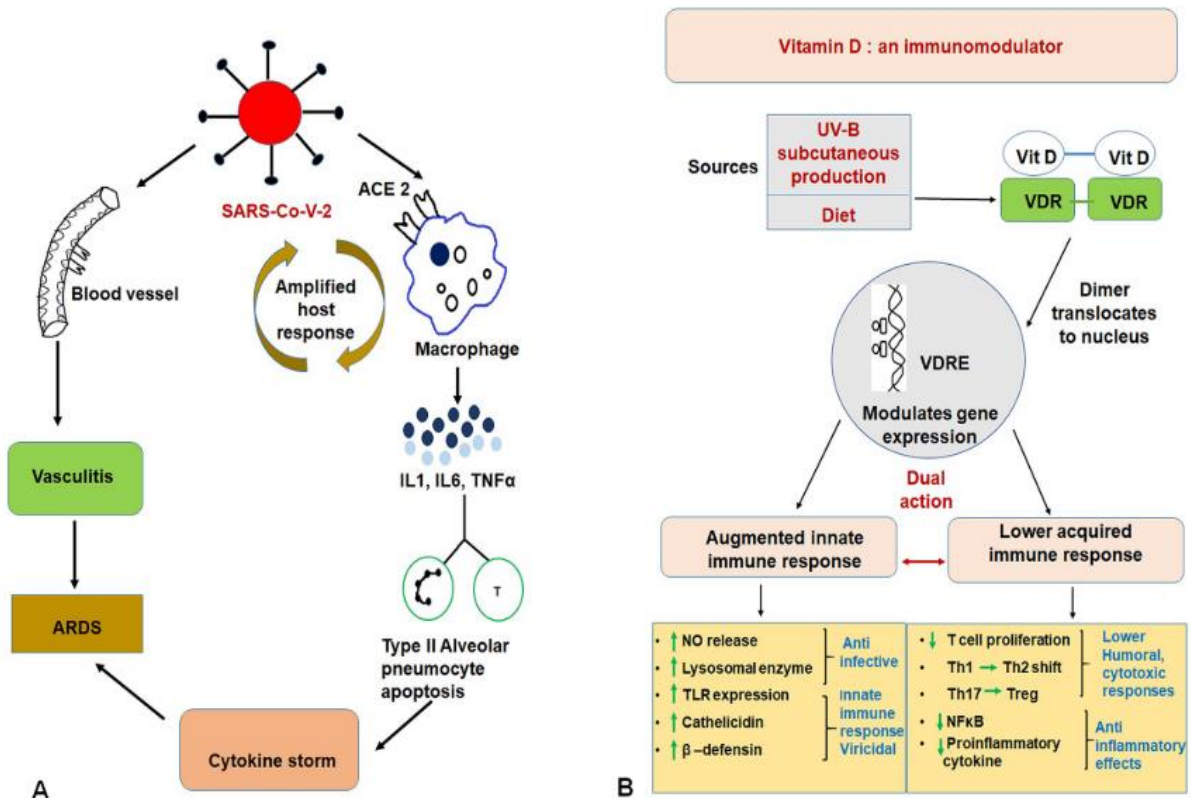


Figure 41. La figure 1A décrit la pathophysiologie de base du COVID-19 et le développement de la maladie d'Alzheimer. La figure 1B montre la double action de la vitamine D sur la réponse immunitaire et l'inflammation. La vitamine D est capable de moduler l'expression de divers gènes, ce qui entraîne une augmentation de la réponse immunitaire innée et une diminution de la réponse immunitaire acquise ([Mohan et al., 2020](#)).

II.3.2. Régulation de l'action des cytokines par la vitamine D

Les données cliniques obtenues auprès de patients atteints de COVID-19 en Chine ont montré des concentrations élevées de cytokines telles que GCSF(granulocyte colony-stimulating factor), IP10 (inducible protein), MCP1 (monocyte chemoattractant protein), MIP1A et TNF α (tumor necrosis factor alpha) chez les patients admis aux soins intensifs, ce qui suggère la présence d'une tempête de cytokines dans ces cas ([Huang et al., 2020](#)). Le rôle de la vitamine D dans la régulation du système immunitaire est étayé par de nombreuses études ([Aranow, 2011](#)). La vitamine D peut supprimer la production de cytokines en renforçant simultanément le système immunitaire inné et en évitant la suractivation du système immunitaire adaptatif pour répondre immédiatement à la charge virale. Certains chercheurs ont suggéré le rôle potentiel de la vitamine D dans la

suppression de la tempête de cytokines pendant la pandémie de grippe virale de 1918-1919 ([Grant & Giovannucci, 2009](#)).

En outre, l'impact de la vitamine D sur l'amélioration de la réponse immunitaire (y compris dans le cas de la grippe et des coronavirus précédents) a été établi ([Aranow, 2011](#)). C'est cette capacité à supprimer la production de cytokines ([Parlak et al., 2015](#)).

II.3.3. Mécanismes potentiels qui régulent à la baisse l'expression de l'ACE2 et renforcent la tempête de cytokines dans les cas de COVID avec comorbidités.

L'induction de l'ACE2, du CD209 et d'autres facteurs de l'hôte favorise la réplication et l'infection par le SARS-CoV-2, ce qui active davantage les macrophages pour produire des cytokines inflammatoires (Fig. 42). En cas de comorbidité, comme l'hypertension et le diabète, la régulation négative de l'ACE2 peut activer les macrophages et le système rénine-angiotensine, entraînant une tempête de cytokines et une inflammation ([Ramasamy & Subbian, 2021](#)).

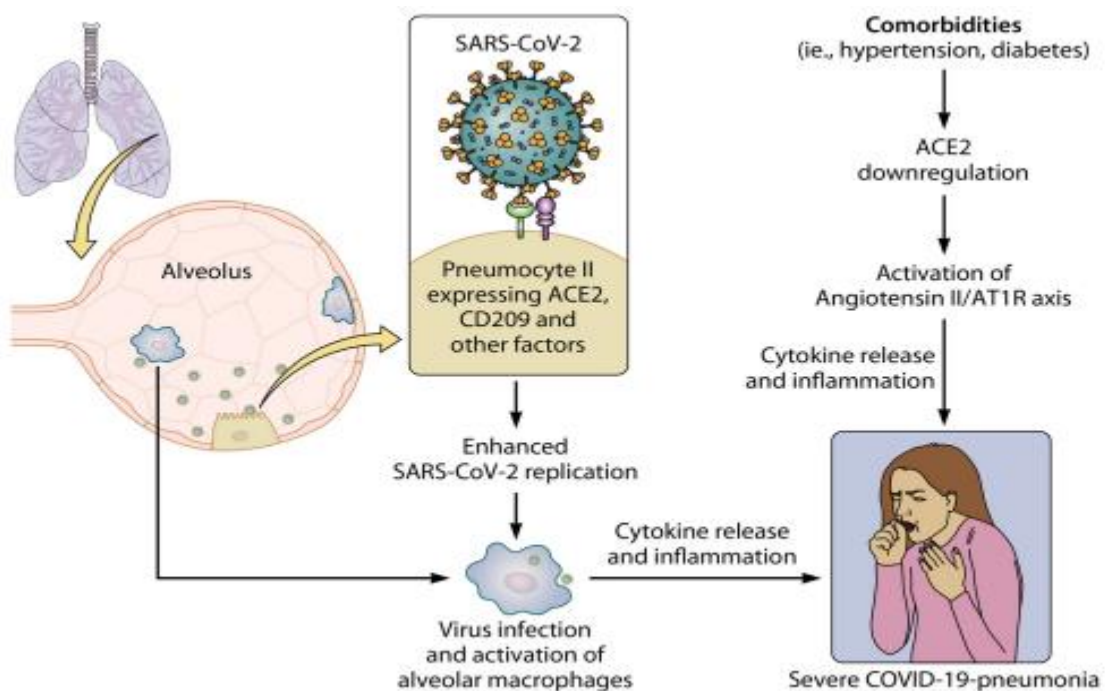


Figure 42. Mécanismes potentiels qui régulent à la baisse l'expression de l'ACE2 et renforcent la tempête de cytokines dans les cas de COVID avec comorbidités ([Ramasamy & Subbian, 2021](#)).

Parties bibliographies
chapitre III :
Supplémentation et COVID-

19

Chapitre III. Supplémentation et COVID-19

III.1. Supplémentation en vitamine D pour prévenir les infections aiguës des voies respiratoires

Dans cette méta-analyse des données individuelles des participants (IPD) d'essais contrôlés randomisés, la supplémentation en vitamine D a réduit le risque de subir au moins une infection aiguë des voies respiratoires. L'analyse des sous-groupes a révélé que la supplémentation quotidienne ou hebdomadaire en vitamine D sans bolus supplémentaires protégeait contre les infections aiguës des voies respiratoires, alors que les régimes contenant des bolus importants ne protégeaient pas. Parmi les personnes recevant une dose quotidienne ou hebdomadaire de vitamine D, les effets protecteurs étaient les plus marqués chez celles qui présentaient une carence profonde en vitamine D au départ, bien que celles dont les concentrations initiales en 25-hydroxyvitamine D étaient plus élevées aient également bénéficié d'un effet protecteur. Ces preuves ont été évaluées comme étant de haute qualité, en utilisant les critères GRADE ([Guyatt et al., 2008](#)).

III.1.1. Pourquoi l'utilisation d'une dose bolus de vitamine D pourrait-elle être inefficace pour la prévention des infections aiguës des voies respiratoires ?

L'une des explications est liée aux effets potentiellement négatifs des fluctuations importantes des concentrations circulantes de 25-hydroxyvitamine D, qui sont observées après l'utilisation de doses en bolus, mais pas avec une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire. Vieth a proposé que des concentrations circulantes élevées après l'administration de bolus puissent dérégler chroniquement l'activité des enzymes responsables de la synthèse et de la dégradation du métabolite actif de la vitamine D, la 1,25-dihydroxyvitamine D, entraînant une diminution des concentrations de ce métabolite dans les tissus extra-rénaux ([Vieth, 2009](#)).

Un tel effet pourrait atténuer la capacité de la 25-hydroxyvitamine D à soutenir les réponses immunitaires protectrices contre les agents pathogènes respiratoires. L'efficacité accrue de la supplémentation en vitamine D chez les personnes ayant un statut de base plus faible en vitamine D est plus facilement explicable, en se basant sur le principe que les personnes les plus déficientes en un micronutriment seront les plus susceptibles de répondre à son remplacement ([Martineau et al., 2017](#)).

Le tableau 9 présente les résultats de la méta-analyse IPD en une étape testant les effets de la vitamine D sur la proportion de tous les participants présentant au moins une infection aiguë des voies respiratoires, en tenant compte de l'âge, du sexe et de la durée de l'étude. La supplémentation en vitamine D a entraîné une réduction statistiquement significative de la proportion de

participants ayant contracté au moins une infection aiguë des voies respiratoires (rapport de cotes ajusté 0,88, intervalle de confiance à 95 % 0,81 à 0,96, $P=0,003$; P pour l'hétérogénéité $<0,001$; $NNT=33$, intervalle de confiance à 95 % 20 à 101 ; 10 933 participants dans 25 études).

Des effets protecteurs significatifs de la vitamine D ont également été observés dans les analyses en une étape du taux d'infection aiguë des voies respiratoires (taux d'incidence ajusté 0,96, intervalle de confiance à 95 % 0,92 à 0,997, $P=0,04$; P pour l'hétérogénéité $<0,001$; 10 703 participants dans 25 études) mais pas dans l'analyse du temps écoulé avant la première infection aiguë des voies respiratoires (rapport de risque ajusté 0,95, intervalle de confiance à 95 % 0,89 à 1,01, $P=0,09$; P pour l'hétérogénéité $<0,001$; 9108 participants dans 18 études).

Les analyses en deux étapes ont également montré des effets cohérents pour la proportion de participants ayant contracté au moins une infection aiguë des voies respiratoires (rapport de cotes ajusté 0,80, 0,69 à 0,93, $P=0,004$; P pour l'hétérogénéité 0,001 ; 10 899 participants dans 24 études ;), le taux d'infection aiguë des voies respiratoires (rapport de taux d'incidence ajusté 0,91, 0,84 à 0,98, $P=0,018$; P pour l'hétérogénéité $<0,001$; 10 703 participants dans 25 études), (Tab. 9) et le délai avant la première infection aiguë des voies respiratoires (rapport de risque ajusté 0,92, 0,85 à 1,00, $P=0,051$; P pour l'hétérogénéité 0,14 ; 9108 participants dans 18 études) ([Martineau et al., 2017](#)).

Tableau 8. Méta-analyse en une étape des données individuelles des participants, proportion de participants présentant au moins une infection aiguë des voies respiratoires : globale et par sous-groupe ([Martineau et al., 2017](#)).

Variables	No of trials*	Proportion with ≥1 ARTI, control group (%)	Proportion with ≥1 ARTI, intervention group (%)	Adjusted odds ratio (95% CI)†	P value	P value for interaction
Overall	25	2204/5225 (42.2)	2303/5708 (40.3)	0.88 (0.81 to 0.96)	0.003	--
Baseline 25(OH)D (nmol/L):						
<25	14	137/249 (55.0)	117/289 (40.5)	0.58 (0.40 to 0.82)	0.002	0.01
≥25	19	1027/1639 (62.7)	1179/1995 (59.1)	0.89 (0.77 to 1.04)	0.15	
Dosing regimen type:						
Bolus dose ≥30 000 IU given	10	994/2786 (35.7)	1097/3014 (36.4)	0.97 (0.86 to 1.10)	0.67	0.05
Bolus dose not given	15	1210/2439 (49.6)	1206/2694 (44.8)	0.81 (0.72 to 0.91)	<0.001	
Daily dose equivalent (µg):						
<20	5	629/1321 (47.6)	619/1435 (43.1)	0.80 (0.68 to 0.94)	0.006	0.12
20-50	9	945/2796 (33.8)	1023/3077 (33.2)	0.90 (0.79 to 1.01)	0.08	
≥50	11	630/1108 (56.9)	661/1196 (55.3)	0.98 (0.81 to 1.18)	0.84	
Age (years):						
≤1	4	832/2744 (30.3)	854/2827 (30.2)	0.94 (0.83 to 1.06)	0.33	0.61
1.1-15.9	8	241/513 (47.0)	194/566 (34.3)	0.60 (0.46 to 0.77)	<0.001	
16-65	17	854/1459 (58.5)	885/1592 (55.6)	0.93 (0.79 to 1.10)	0.41	
>65	11	277/509 (54.4)	370/723 (51.2)	0.86 (0.67 to 1.09)	0.21	
Body mass index (kg/m ²):						
<25	19	972/1943 (50.0)	956/2074 (46.1)	0.85 (0.74 to 0.97)	0.02	0.29
≥25	17	659/1039 (63.4)	754/1235 (61.1)	0.95 (0.79 to 1.14)	0.58	
Asthma:						
No	11	518/1008 (51.4)	520/1101 (47.2)	0.82 (0.68 to 0.99)	0.04	0.48
Yes	11	296/534 (55.4)	285/542 (52.6)	0.95 (0.73 to 1.25)	0.73	
COPD:						
No	7	477/763 (62.5)	493/791 (62.3)	1.00 (0.80 to 1.26)	0.98	0.38
Yes	6	122/230 (53.0)	120/238 (50.4)	0.84 (0.57 to 1.24)	0.38	
Influenza vaccination:						
No	10	255/373 (68.4)	253/407 (62.2)	0.74 (0.52 to 1.03)	0.08	0.51
Yes	10	564/779 (72.4)	577/826 (69.9)	0.86 (0.68 to 1.09)	0.22	

25(OH)D=25-hydroxyvitamin D; COPD=chronic obstructive pulmonary disease; 1 µg vitamin D3=40 international units (IU).

Le niveau de base de la vitamine D est un facteur de confusion important dans certains essais cliniques inclus dans cette méta-analyse. Un statut maternel insuffisant en vitamine D semble être associé à une prévalence significativement plus élevée de sensibilisation aux allergènes. En outre, un taux élevé de vitamine D chez la mère est associé de manière significative à une réduction du risque de développer un eczéma et un asthme ([Chiu et al., 2015](#)). Outre la supplémentation quotidienne en vitamine D, le statut plasmatique de base en vitamine D est crucial pour atteindre un niveau optimal.

Deuxièmement, pour évaluer le rôle de la supplémentation prénatale en vitamine D sur la santé respiratoire de l'enfant, nous devons prendre en considération l'association en forme de U du statut maternel en vitamine D et du risque d'asthme infantile ([Maslova et al., 2014](#)). Les niveaux élevés (>100 nmol/l) et faibles (<25-50 nmol/l) de vitamine D ont été significativement associés à l'asthme infantile et à l'augmentation des IgE, ce qui a ensuite été associé à un risque élevé d'asthme. Le risque le plus faible d'asthme infantile était d'environ 70 nmol/l de vitamine D maternelle ([Song et al., 2017](#)). Le niveau moyen de vitamine D du groupe d'intervention dans les

essais cliniques éligibles pour cette méta-analyse était soit inférieur ([Goldring et al., 2013](#)), soit supérieur (107,5 nmol/1,34 98,0 nmol/135) à la ceinture de risque supposée la plus faible.

Troisièmement, au cours des 6 à 8 premières semaines de la vie postnatale, le statut en vitamine D des nourrissons dépend principalement du transfert placentaire in utero, ([Hillman & Haddad, 1974](#)), et chez la plupart des nourrissons, les réserves acquises de vitamine D sont épuisées vers l'âge de 8 semaines ([Tareke et al., 2020](#)). Par la suite, le supplément de vitamine D du nourrisson provient de l'alimentation, de la lumière du soleil et de la supplémentation. Le lait maternel contient une quantité très faible qui n'est pas suffisante pour maintenir un niveau optimal de vitamine D, en particulier si l'exposition au soleil est limitée ([Hollis et al., 1981](#)).

Les nourrissons exclusivement allaités présentent une hypovitaminose D en raison de la faible teneur du lait maternel ([Balasubramanian & Ganesh, 2008](#)). Si le transfert placentaire de vitamine D permet de satisfaire les besoins pendant 6 à 8 semaines et que l'allaitement exclusif est recommandé pendant 6 mois, cette période (6 semaines à 6 mois après la naissance) est une fenêtre critique pour la carence en vitamine D. Outre la supplémentation prénatale, la supplémentation des nourrissons jusqu'à 6 mois pourrait être plus efficace. Dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé, la supplémentation en vitamine D pendant le troisième trimestre de la grossesse et les six premiers mois de l'enfance a permis de réduire la proportion d'enfants sensibilisés aux aéroallergènes à l'âge de 18 mois ([Grant et al., 2016](#)).

Quatrièmement, la carence en vitamine D dans l'allaitement maternel est un problème mondial ([Dawodu et al., 2015](#)). On a constaté une augmentation de la carence en vitamine D, de 17% chez les mères de Cincinnati à 62% chez les mères mexicaines. Un statut maternel inférieur en vitamine D pendant l'allaitement ne permet pas de satisfaire les besoins minimums du nourrisson et les expose tous deux à une carence en vitamine. Une supplémentation en vitamine D à forte dose pendant la période postnatale a suffi à optimiser le statut maternel en vitamine D, la teneur en vitamine D du lait maternel et le taux sérique de vitamine D du nourrisson ([Dawodu et al., 2019](#)). Outre la supplémentation prénatale, la poursuite de cette supplémentation jusqu'à 6 mois après l'accouchement pourrait être la clé de la maturation des poumons et de la santé respiratoire.

Cinquièmement, le développement des poumons humains commence à 3-4 semaines de gestation ([Dawodu et al., 2019](#)). Bien que plus de 63% des gènes régulés par la vitamine D soient exprimés plus tard dans la gestation que plus tôt, ([Kho et al., 2013](#)), la voie de signalisation de la vitamine D est active au début de la vie fœtale ([Zhang et al., 2020](#)). On ne sait pas non plus si un statut précoce en vitamine D fournit un risque silencieux pour l'asthme et d'autres maladies allergiques. La supplémentation en vitamine D généralement au cours du troisième trimestre (comme c'est le cas dans la plupart des essais cliniques) pourrait être la faille qui explique la

différence non significative dans le risque de problèmes respiratoires chez l'enfant, qu'il y ait eu ou non supplémentation en vitamine D chez la mère pendant la grossesse ([Tareke et al., 2020](#)).

III.2. La supplémentation en vitamine D et son impact sur l'asthme

Les effets de la supplémentation en vitamine D et son impact sur l'asthme sont très controversés ([Liu et al., 2019](#)). Supplémentés en vitamine D ont mis en évidence une diminution de l'activité de la voie de signalisation Wnt/ α -caténine et des cytokines du profil Th2, entraînant une réduction de l'épaisseur des muscles lisses, du dépôt de collagène et de l'inflammation des voies respiratoires ([Schrumpf et al., 2020](#)). Plusieurs études montrent que chez les patients pédiatriques et adultes souffrant d'asthme et d'insuffisance en vitamine D, la supplémentation a un impact sur la réduction du taux d'exacerbations, l'amélioration du débit expiratoire de pointe et le contrôle des symptômes, ainsi que sur la diminution de la consommation de médicaments et l'augmentation des scores ACT ([Jia et al., 2019](#)).

La vitamine D pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de l'asthme ([Ginde & Sutherland, 2010](#)). Sur la base des résultats de récentes études transversales et scientifiques fondamentales sur ce sujet, nous pouvons supposer que la supplémentation en vitamine D pourrait ([Ginde & Sutherland, 2010](#)) prévenir le développement de l'asthme ([Ginde et al., 2009](#)), réduire le risque d'une maladie plus sévère et ([Stallings, 1999](#)), améliorer la réponse clinique aux glucocorticostéroïdes ([Ginde et al., 2009](#)).

III.3. Le rôle principal de la supplémentation en vitamine D dans l'infection par le COVID 19

La supplémentation en vitamine D joue un rôle majeur dans la prévention des infections. Le rôle défensif de la vitamine D contre les infections liées au système respiratoire a été prouvé dans divers essais cliniques randomisés et méta-analyses. Il a été suggéré d'administrer une supplémentation en vitamine D dans la situation pandémique actuelle afin de maintenir les niveaux optimaux de 25(OH)D circulant dans le corps (75- 125 nmol/L). Plusieurs études indiquent que les cas de COVID-19 sont associés à des taux de vitamine D anormaux. Le maintien des concentrations sériques de vitamine D (40 et 60 ng/mL) tout au long de l'année peut réduire le risque d'infections des voies respiratoires et d'infections par le SARS-CoV-2. En fonction de la vague pandémique, des essais cliniques à grande échelle pourraient fournir une image plus précise de la relation entre la carence en vitamine D et le SRAS-CoV-2. D'autres études sont nécessaires pour étudier le rôle de la vitamine D sur la réplication du SRAS-CoV-2 et l'inflexion de l'ACE2 ([Ashique et al., 2023](#)).

Les réponses immunitaires contre le virus peuvent être obtenues en régulant le microbiote des muqueuses dépendant de la vitamine D, en particulier dans les cas de mucoviscidose. Il est prouvé que la vitamine D possède de multiples actions immunomodulatrices. Il semble donc crucial d'envisager une supplémentation prophylactique et une co-administration de vitamine D pour obtenir un bénéfice thérapeutique efficace dans la modulation du système immunitaire et réduire la gravité de l'infection par le SRAS-CoV-2, en particulier chez les patients âgés. Cependant, d'autres recherches cliniques, y compris des essais cliniques randomisés et contrôlés et des enquêtes de cohorte à grande échelle, sont essentielles pour mieux comprendre les mécanismes thérapeutiques de la vitamine D dans l'infection par le COVID-19 ([Ashique et al., 2023](#)).

III.3.1. Mécanismes possibles par lesquels la vitamine D peut contrecarrer la maladie COVID-19

Dans le panneau (A), il est proposé que les nouveaux hydroxydérivés de la vitamine D₃, de la même manière que le 1,25(OH)₂D₃, inhibent la tempête de cytokines et le stress oxydatif, avec un effet net d'atténuation sur le SDRA et la défaillance multiorganique induits par COVID-19. Le panneau (B) propose un mécanisme d'action des dérivés canoniques et non canoniques de la vitamine D-hydroxydérivés. La signalisation de la vitamine D dans les cellules mononucléaires implique l'activation du VDR ou l'agonisme inverse sur ROR γ avec l'inhibition en aval des gènes inflammatoires et la suppression du stress oxydatif par l'activation de NRF2. Le panneau (C) montre comment les différentes voies d'administration de la vitamine D ont un impact sur les schémas d'hydroxylation/activation de la vitamine D impact vitamin D hydroxylation (Fig. 43) ([Slominski et al., 2020](#)).

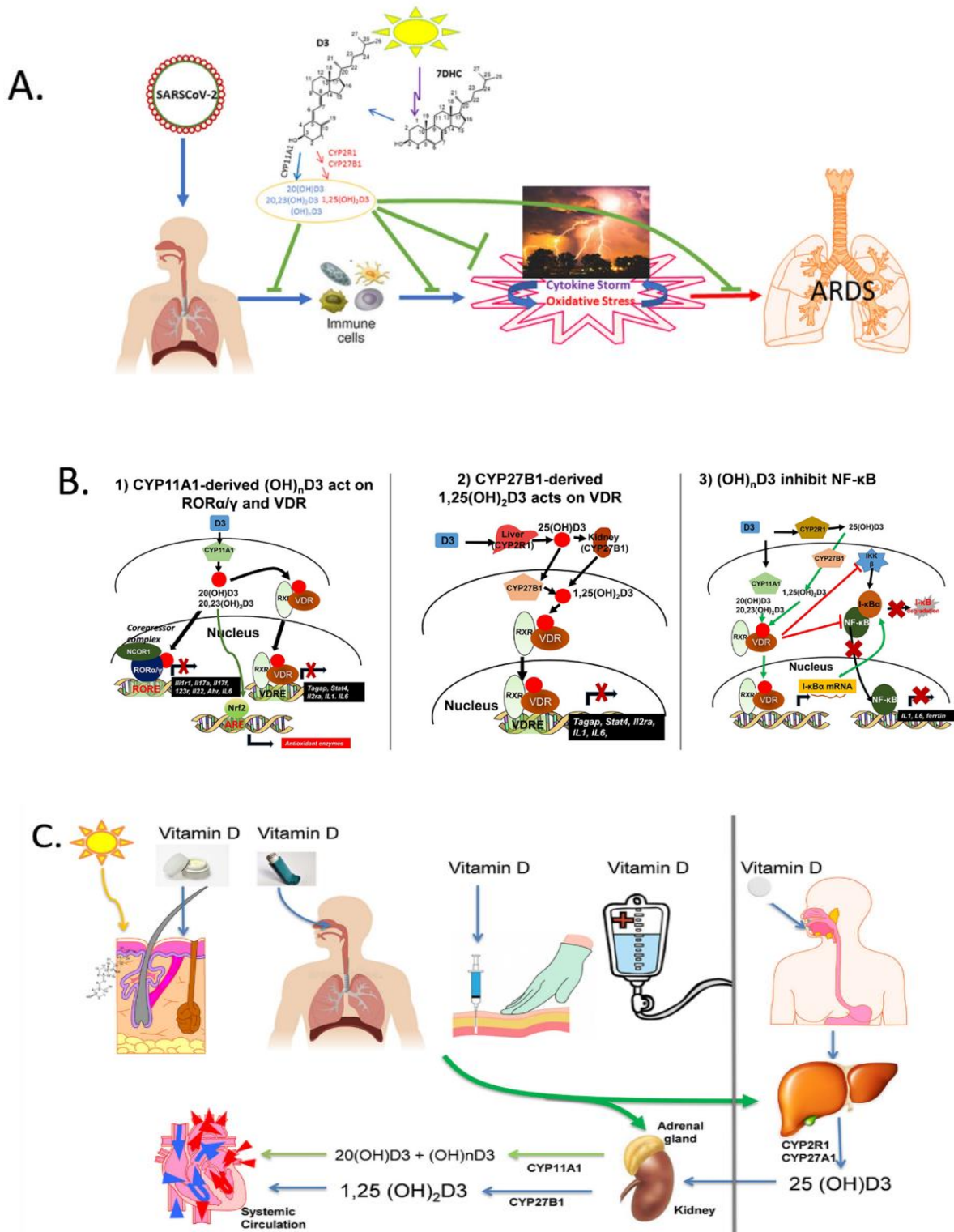


Figure 43. Mécanismes possibles par lesquels la vitamine D peut contrecarrer la maladie COVID-19. VDR, vitamin D receptor; RXR, retinoid X receptor; ROR, retinoic acid orphan receptor, RORE, ROR response element; ARE, antioxidant response element; VDRE, vitamin D response element; NRF2, transcription factor NF-E2-related factor 2 ([Slominski et al., 2020](#)).

III.4. Comportements suggérés en fonction des niveaux de vitamine D

À cet égard, il a été démontré que le degré de protection contre l'infection augmente avec les niveaux de vitamine D, mais cette relation n'a pas encore permis d'établir un seuil adéquat. Cependant, une étude observationnelle a rapporté que des valeurs de 38 ng/ml sont appropriées pour réduire le risque d'infections virales respiratoires aiguës ([Sabetta et al., 2010](#)).

D'autre part, certains auteurs suggèrent de maintenir un taux de vitamine D d'au moins 30 ng/ml ou même de l'ordre de 40-60 ng/ml pour réduire les processus infectieux. Il a été établi que les infections nosocomiales post-chirurgicales étaient trois fois plus élevées avec des valeurs de vitamine D inférieures à 30 ng/ml ([Quraishi et al., 2014](#)), et que ces infections diminuaient de 33% pour chaque augmentation de 10 ng/ml des niveaux de vitamine D ([Laviano et al., 2020](#)). Conformément aux preuves médicales, la pratique clinique standard suggère qu'en cas de carence sévère en vitamine D un traitement en deux étapes doit être mis en place : d'abord une dose de charge élevée, puis une dose d'entretien plus faible ([Sánchez et al., 2013](#)).

À cet égard, il a été rapporté que l'utilisation de ce que l'on appelle la "dose de charge" de vitamine D pour atteindre un niveau cible auquel un taux plasmatique de vitamine D peut être mesuré. Il est possible d'atteindre une concentration plasmatique de vitamine D de 30 ng/ml en utilisant différents schémas posologiques (quotidien, hebdomadaire, bimensuel, mensuels). Il est intéressant de noter que chez les patients présentant des marqueurs inflammatoires élevés, tels que les obèses, il a été établi que l'apport nécessaire doit être 2 à 3 fois supérieur à celui établi pour la population générale, et chez les patients en surpoids, au moins 1,5 fois supérieur à celui de la population générale ([Ekwaru et al., 2014](#)).

Les circonstances actuelles de l'émergence du COVID-19 exigent des comportements thérapeutiques empiriquement fondés, En ce qui concerne les connaissances sur la vitamine D, son rôle est encore limité, mais nous voyons progressivement de plus en plus de preuves de son efficacité. de plus en plus de preuves à l'appui de son utilisation en tant qu'adjuvant. Stratégie adjuvante pour tenter d'assurer une protection rapide et efficace contre le risque d'infection par le SRAS-CoV-2. A À cet égard, il existe différentes positions, telles que l'administration de doses quotidiennes pendant une courte période, l'utilisation d'une dose de charge initiale suivie d'une dose élevée de vaccin contre le SRAS. dose de charge initiale suivie de doses élevées de vitamine D pendant une courte période de temps courte période, ce qui permet en cas de pandémie, d'administrer des doses élevées de vitamine D pendant une courte période.

En période de pandémie, d'atteindre des concentrations dans des fourchettes appropriées de 30-50 ng/ml ou plus.

Plus précisément, des stratégies ont été proposées, ([Grant et al., 2020](#)), ont été proposées, avec une dose de 10 000 UI/jour pendant un mois afin d'atteindre rapidement le niveau cible de 40-60 ng/ml.

Puis de poursuivre avec 5 000 UI/jour pendant quelques semaines supplémentaires. Le niveau proposé de doses élevées est frappant, tout en écartant d'éventuels effets toxiques. Le niveau proposé de doses élevées est frappant, ce qui écarte les effets toxiques possibles. Des études ont montré qu'une dose de 10 000 UI/jour pendant 4 à 6 mois n'a pas d'effets indésirables.

En détail ([Amir et al., 2010](#)), ont testé cela chez des femmes canadiennes atteintes d'un cancer du sein et de métastases osseuses. A partir de De même, l'équipe de chercheurs dirigée par le Dr Holick ([Charoenngam et al., 2020](#)), a constaté q l'un des groupes les plus importants dans les études avec études sur la vitamine D ont supplémente des patients cancéreux avec de fortes doses de vitamine D et n'ont pas non plus réussi à établir la toxicité.

Ils n'ont pas non plus réussi à établir de toxicité ; au contraire, ils ont amélioré le microbiote intestinal des patients traités.

Le même groupe a travaillé avec 10 000 UI/jour pendant 6 mois sans provoquer d'hypercalcémie et a atteint des taux de vitamine D de l'ordre de $78,6 \pm 13$ ng/ml ([Shirvani et al., 2019](#)).

Des patients psychiatriques ont également été traités dans un hôpital de Cincinnati, Ohio, avec des doses de 5.000 ou 50.000 UI/jour pendant 16 mois, et n'ont constaté aucun effet indésirable ; il a seulement été recommandé que le patient reçoive une dose de 5 000 ou 50 000 UI/jour. Il a seulement été recommandé que si le patient recevait également une supplémentation en calcium, la dose de calcium ne soit pas élevée afin de minimiser le risque d'effets indésirables ([McCullough et al., 2019](#)).

Les enjeux étaient plus importants dans d'autres études où l'on proposait une dose initiale de 100 000 UI si les concentrations sériques > 20 ng/ml, une dose initiale de 300 000 UI si des concentrations > 30 ng/ml sont souhaitées,

L'utilisation de doses initiales $> 500 000$ UI chez des adultes en bonne santé a même été suggérée ([Kearns et al., 2014](#)).

En corollaire ([Alipio, 2020](#)), vient de publier des résultats qui fournissent des informations substantielles aux cliniciens et aux responsables de la politique de santé. Il a notamment conclu que la supplémentation en vitamine D améliore le résultat clinique des patients infectés par le COVID-19 en augmentant la probabilité d'une issue bénigne lorsque le taux sérique de vitamine

D augmente, tandis qu'une diminution du taux sérique de vitamine D est associée à une issue clinique plus défavorable ([Mansur et al., 2020](#)).

Une seule dose élevée de vitamine D peut induire l'enzyme 24-hydroxylase (CYP24A1), ce qui entraîne une production plus importante de 24,25(OH)₂D par rapport à la 25(OH)D qu'une supplémentation quotidienne ([Ketha et al., 2018](#)).

Une dose quotidienne de vitamine D peut augmenter la 25(OH)D avec moins de détournement de la 25(OH)D en 24,25(OH)₂D qu'un dosage en bolus ([Thacher, 2022](#)).

Conclusion

Conclusion

La gravité du COVID-19 est associée à une diminution significative de la vitamine D3 et à une augmentation significative de l'ACE2, de l'IL-6 et du NLR.

La vitamine D est l'un des compléments nutritionnels les plus consommés pendant la pandémie de COVID-19. Il joue un rôle régulateur dans le système immunitaire et module le système rénine-angiotensine, qui est impliqué dans la pathogenèse des infections.

Au niveau de l'épithélium respiratoire, la vitamine D3 augmente la sécrétion de peptides antimicrobiens tels que les β -défensines et les calthélicidines qui inhibent l'entrée cellulaire et la réplication ultérieure des particules virales.

L'inflammation est une caractéristique de la progression de la maladie. La vitamine D3 est un puissant agent antioxydant et anti-inflammatoire. Elle combat la "tempête de cytokines" anti-inflammatoire associée au COVID-19.

La supplémentation en 25-hydroxyvitamine D est un consensus recommandé par les organismes de santé et les autorités sanitaires locales car elle répond aux maladies respiratoires.

Par conséquent, l'étude prouve que des niveaux adéquats de 25-hydroxyvitamine D dans le corps humain peuvent être un excellent candidat pour prévenir la réplication du virus, renforcer l'immunité et réduire le taux de mortalité au cours de cette épidémie.

Références

Bibliographiques

Références bibliographiques

- Abbas, A. K., Murphy, K. M., & Sher, A. (1996). Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature*, 383(6603), 787-793. <https://doi.org/10.1038/383787a0>
- Adams, J. S., Chen, H., Chun, R., Ren, S., Wu, S., Gacad, M., Nguyen, L., Ride, J., Liu, P., Modlin, R., & Hewison, M. (2007). Substrate and enzyme trafficking as a means of regulating 1,25-dihydroxyvitamin D synthesis and action: the human innate immune response. *J Bone Miner Res*, 22 Suppl 2, V20-24. <https://doi.org/10.1359/jbmr.07s214>
- Adams, J. S., & Hewison, M. (2008). Unexpected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 4(2), 80-90. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0716>
- Adams, J. S., & Hewison, M. (2012). Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*, 523(1), 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.02.016>
- Adorini, L., & Penna, G. (2009). Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Handb Exp Pharmacol*(188), 251-273. https://doi.org/10.1007/978-3-540-71029-5_12
- Aguilar-Shea, A. L. (2021). Vitamin D, the natural way. *Clin Nutr ESPEN*, 41, 10-12. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.12.001>
- Alhassan Mohammed, H., Mirshafiey, A., Vahedi, H., Hemmasi, G., Moussavi Nasl Khameneh, A., Parastouei, K., & Saboor-Yaraghi, A. A. (2017). Immunoregulation of Inflammatory and Inhibitory Cytokines by Vitamin D3 in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Scand J Immunol*, 85(6), 386-394. <https://doi.org/10.1111/sji.12547>
- Ali, R. M., Al-Shorbagy, M. Y., Helmy, M. W., & El-Abhar, H. S. (2018). Role of Wnt4/ β -catenin, Ang II/TGF β , ACE2, NF- κ B, and IL-18 in attenuating renal ischemia/reperfusion-induced injury in rats treated with Vit D and pioglitazone. *Eur J Pharmacol*, 831, 68-76. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.04.032>
- Alipio, M. (2020). Vitamin D Supplementation Could Possibly Improve Clinical Outcomes of Patients Infected with Coronavirus-2019 (COVID-2019). *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3571484>
- Amento, E. P., Bhalla, A. K., Kurnick, J. T., Kradin, R. L., Clemens, T. L., Holick, S. A., Holick, M. F., & Krane, S. M. (1984). 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces maturation of the human monocyte cell line U937, and, in association with a factor from human T lymphocytes, augments production of the monokine, mononuclear cell factor. *J Clin Invest*, 73(3), 731-739. <https://doi.org/10.1172/jci111266>
- Amir, E., Simmons, C. E., Freedman, O. C., Dranitsaris, G., Cole, D. E., Vieth, R., Ooi, W. S., & Clemons, M. (2010). A phase 2 trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D(3) in breast cancer patients with bone metastases. *Cancer*, 116(2), 284-291. <https://doi.org/10.1002/cncr.24749>
- Andersen, K. G., Rambaut, A., Lipkin, W. I., Holmes, E. C., & Garry, R. F. (2020). The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nat Med*, 26(4), 450-452. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>
- Antico, A., Tampoia, M., Tozzoli, R., & Bizzaro, N. (2012). Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*, 12(2), 127-136. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.007>

- Ao, T., Kikuta, J., & Ishii, M. (2021). The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules*, *11*(11). <https://doi.org/10.3390/biom11111624>
- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*, *59*(6), 881-886. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e31821b8755>
- Araújo, T. S. S., Santos, C. S., Soares, J. K. B., & Freitas, J. C. R. (2022). Vitamin D: a potentially important secosteroid for coping with COVID-19. *An Acad Bras Cienc*, *94*(2), e20201545. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202220201545>
- Asghari, A., Jafari, F., Jameshorani, M., Chiti, H., Naseri, M., Ghafourirankouhi, A., Kooshkaki, O., Abdshah, A., & Parsamanesh, N. (2022). Vitamin D role in hepatitis B: focus on immune system and genetics mechanism. *Heliyon*, *8*(11), e11569. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e11569>
- Ashique, S., Gupta, K., Gupta, G., Mishra, N., Singh, S. K., Wadhwa, S., Gulati, M., Dureja, H., Zacconi, F., Oliver, B. G., Paudel, K. R., Hansbro, P. M., Chellappan, D. K., & Dua, K. (2023). Vitamin D-A prominent immunomodulator to prevent COVID-19 infection. *Int J Rheum Dis*, *26*(1), 13-30. <https://doi.org/10.1111/1756-185x.14477>
- Aspelund, T., Grübler, M. R., Smith, A. V., Gudmundsson, E. F., Keppel, M., Cotch, M. F., Harris, T. B., Jorde, R., Grimnes, G., Joakimsen, R., Schirmer, H., Wilsgaard, T., Mathiesen, E. B., Njølstad, I., Løchen, M. L., März, W., Kleber, M. E., Tomaschitz, A., Grove-Laugesen, D., . . . Eiriksdottir, G. (2019). Effect of Genetically Low 25-Hydroxyvitamin D on Mortality Risk: Mendelian Randomization Analysis in 3 Large European Cohorts. *Nutrients*, *11*(1). <https://doi.org/10.3390/nu11010074>
- Bae, J. H., Choe, H. J., Holick, M. F., & Lim, S. (2022). Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity : Vitamin D and COVID-19: a narrative review. *Rev Endocr Metab Disord*, *23*(3), 579-599. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09705-6>
- Balasubramanian, S., & Ganesh, R. (2008). Vitamin D deficiency in exclusively breast-fed infants. *Indian J Med Res*, *127*(3), 250-255.
- Barrat, F. J., Cua, D. J., Boonstra, A., Richards, D. F., Crain, C., Savelkoul, H. F., de Waal-Malefyt, R., Coffman, R. L., Hawrylowicz, C. M., & O'Garra, A. (2002). In vitro generation of interleukin 10-producing regulatory CD4(+) T cells is induced by immunosuppressive drugs and inhibited by T helper type 1 (Th1)- and Th2-inducing cytokines. *J Exp Med*, *195*(5), 603-616. <https://doi.org/10.1084/jem.20011629>
- Barwick, B. G., Scharer, C. D., Martinez, R. J., Price, M. J., Wein, A. N., Haines, R. R., Bally, A. P. R., Kohlmeier, J. E., & Boss, J. M. (2018). B cell activation and plasma cell differentiation are inhibited by de novo DNA methylation. *Nature Communications*, *9*(1), 1900. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04234-4>
- Becker, K. G. (2001). The common genetic hypothesis of autoimmune/inflammatory disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, *1*(5), 399-405. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000011052.77127.a6>
- Bhalla, A. K., Amento, E. P., Clemens, T. L., Holick, M. F., & Krane, S. M. (1983). Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab*, *57*(6), 1308-1310. <https://doi.org/10.1210/jcem-57-6-1308>
- Bikle, D. D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*, *21*(3), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
- Bikle, D. D., & Schwartz, J. (2019). Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*, *10*, 317. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00317>

- Bilezikian, J. P., Bikle, D., Hewison, M., Lazaretti-Castro, M., Formenti, A. M., Gupta, A., Madhavan, M. V., Nair, N., Babalyan, V., Hutchings, N., Napoli, N., Accili, D., Binkley, N., Landry, D. W., & Giustina, A. (2020). MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol*, 183(5), R133-r147. <https://doi.org/10.1530/eje-20-0665>
- Bjelakovic, G., Gluud, L. L., Nikolova, D., Whitfield, K., Wetterslev, J., Simonetti, R. G., Bjelakovic, M., & Gluud, C. (2014). Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(1), Cd007470. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007470.pub3>
- Black, P. N., & Scragg, R. (2005). Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*, 128(6), 3792-3798. <https://doi.org/10.1378/chest.128.6.3792>
- Bock, G., Pieber, T., & Prietl, B. (2012). *Vitamin D: role in autoimmunity* (Vol. 2012). CABI International. <https://doi.org/10.1079/pavsnnr20127041>
- Boonstra, A., Barrat, F. J., Crain, C., Heath, V. L., Savelkoul, H. F., & O'Garra, A. (2001). 1alpha,25-Dihydroxyvitamin d3 has a direct effect on naive CD4(+) T cells to enhance the development of Th2 cells. *J Immunol*, 167(9), 4974-4980. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.9.4974>
- Booth, D. R., Ding, N., Parnell, G. P., Shahijanjan, F., Coulter, S., Schibeci, S. D., Atkins, A. R., Stewart, G. J., Evans, R. M., Downes, M., & Liddle, C. (2016). Cistromic and genetic evidence that the vitamin D receptor mediates susceptibility to latitude-dependent autoimmune diseases. *Genes Immun*, 17(4), 213-219. <https://doi.org/10.1038/gene.2016.12>
- Borborema, M. E. A., Lucena, T. M. C., & Silva, J. A. (2023). Vitamin D and estrogen steroid hormones and their immunogenetic roles in Infectious respiratory (TB and COVID-19) diseases. *Genet Mol Biol*, 46(1 Suppl 2), e20220158. <https://doi.org/10.1590/1415-4757-GMB-2022-0158>
- Borsche, L., Glauner, B., & von Mendel, J. (2021). COVID-19 Mortality Risk Correlates Inversely with Vitamin D3 Status, and a Mortality Rate Close to Zero Could Theoretically Be Achieved at 50 ng/mL 25(OH)D3: Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 13(10). <https://doi.org/10.3390/nu13103596>
- Bouillon, R., Carmeliet, G., Verlinden, L., van Etten, E., Verstuyf, A., Luderer, H. F., Lieben, L., Mathieu, C., & Demay, M. (2008). Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*, 29(6), 726-776. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>
- Bouillon, R., Schuit, F., Antonio, L., & Rastinejad, F. (2019). Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 910. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00910>
- Brenner, H., Schottker, B., & Niedermaier, T. (2022). Vitamin D(3) for reducing mortality from cancer and other outcomes before, during and beyond the COVID-19 pandemic: A plea for harvesting low-hanging fruit. *Cancer Commun (Lond)*, 42(8), 679-682. <https://doi.org/10.1002/cac2.12328>
- Bucurica, S., Prodan, I., Pavalean, M., Taubner, C., Bucurica, A., Socol, C., Calin, R., Ionita-Radu, F., & Jinga, M. (2023). Association of Vitamin D Deficiency and Insufficiency with Pathology in Hospitalized Patients. *Diagnostics (Basel)*, 13(5). <https://doi.org/10.3390/diagnostics13050998>
- Bunce, C. M., Brown, G., & Hewison, M. (1997). Vitamin D and hematopoiesis. *Trends Endocrinol Metab*, 8(6), 245-251. [https://doi.org/10.1016/s1043-2760\(97\)00066-0](https://doi.org/10.1016/s1043-2760(97)00066-0)

- Camargo, C. A., Jr., Rifas-Shiman, S. L., Litonjua, A. A., Rich-Edwards, J. W., Weiss, S. T., Gold, D. R., Kleinman, K., & Gillman, M. W. (2007). Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*, 85(3), 788-795. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.3.788>
- Cannell, J. J., Vieth, R., Umhau, J. C., Holick, M. F., Grant, W. B., Madronich, S., Garland, C. F., & Giovannucci, E. (2006). Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*, 134(6), 1129-1140. <https://doi.org/10.1017/s0950268806007175>
- Cantorna, M. T., Snyder, L., Lin, Y. D., & Yang, L. (2015). Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*, 7(4), 3011-3021. <https://doi.org/10.3390/nu7043011>
- Cantorna, M. T., Zhu, Y., Froicu, M., & Wittke, A. (2004). Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutr*, 80(6 Suppl), 1717s-1720s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1717S>
- Carlberg, C., & Polly, P. (1998). Gene regulation by vitamin D₃. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 8(1), 19-42. <https://doi.org/10.1615/critreveukargeneexpr.v8.i1.20>
- Cashman, K. D. (2020). Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int*, 106(1), 14-29. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00559-4>
- Chams, N., Chams, S., Badran, R., Shams, A., Araji, A., Raad, M., Mukhopadhyay, S., Stroberg, E., Duval, E. J., Barton, L. M., & Hajj Hussein, I. (2020). COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Front Public Health*, 8, 383. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00383>
- Chandra, P., Wolfenden, L. L., Ziegler, T. R., Tian, J., Luo, M., Stecenko, A. A., Chen, T. C., Holick, M. F., & Tangpricha, V. (2007). Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 23(5), 179-185. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0781.2007.00302.x>
- Charoenngam, N., Shirvani, A., Kalajian, T. A., Song, A., & Holick, M. F. (2020). The Effect of Various Doses of Oral Vitamin D(3) Supplementation on Gut Microbiota in Healthy Adults: A Randomized, Double-blinded, Dose-response Study. *Anticancer Res*, 40(1), 551-556. <https://doi.org/10.21873/anticancer.13984>
- Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*, 130(5), 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/jci137244>
- Chen, S., Sims, G. P., Chen, X. X., Gu, Y. Y., Chen, S., & Lipsky, P. E. (2007). Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 179(3), 1634-1647. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1634>
- Chen, S., Sims, G. P., Chen, X. X., Gu, Y. Y., Chen, S., & Lipsky, P. E. (2007). Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol*, 179(3), 1634-1647. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.3.1634>
- Chiu, C. Y., Huang, S. Y., Peng, Y. C., Tsai, M. H., Hua, M. C., Yao, T. C., Yeh, K. W., & Huang, J. L. (2015). Maternal vitamin D levels are inversely related to allergic sensitization and atopic diseases in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*, 26(4), 337-343. <https://doi.org/10.1111/pai.12384>
- Choudhury, A., & Mukherjee, S. (2020). In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J Med Virol*, 92(10), 2105-2113. <https://doi.org/10.1002/jmv.25987>
- Coley, W. B. (1991). The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas. With a report of ten original cases. 1893. *Clin Orthop Relat Res*(262), 3-11.

- Cui, J., Li, F., & Shi, Z. L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*, 17(3), 181-192. <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9>
- Czaja, A. J., & Montano-Loza, A. J. (2019). Evolving Role of Vitamin D in Immune-Mediated Disease and Its Implications in Autoimmune Hepatitis. *Dig Dis Sci*, 64(2), 324-344. <https://doi.org/10.1007/s10620-018-5351-6>
- da Silveira, E. A., Moura, L., Castro, M. C. R., Kac, G., Hadler, M., Noll, P., Noll, M., Rezende, A. T. O., Delpino, F. M., & Oliveira, C. (2022). Prevalence of Vitamin D and Calcium Deficiency and Insufficiency in Women of Childbearing Age and Associated Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 14(20). <https://doi.org/10.3390/nu14204351>
- Daneshkhan, A., Agrawal, V., Eshein, A., Subramanian, H., Roy, H. K., & Backman, V. (2020). The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. *medRxiv*, 2020.2004.2008.20058578. <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>
- Dasaraju, P. V., & Liu, C. (1996). Infections of the Respiratory System. In S. Baron (Ed.), *Medical Microbiology*. University of Texas Medical Branch at Galveston
- Copyright © 1996, The University of Texas Medical Branch at Galveston.
- Dawodu, A., Davidson, B., Woo, J. G., Peng, Y. M., Ruiz-Palacios, G. M., de Lourdes Guerrero, M., & Morrow, A. L. (2015). Sun exposure and vitamin D supplementation in relation to vitamin D status of breastfeeding mothers and infants in the global exploration of human milk study. *Nutrients*, 7(2), 1081-1093. <https://doi.org/10.3390/nu7021081>
- Dawodu, A., Salameh, K. M., Al-Janahi, N. S., Bener, A., & Elkum, N. (2019). The Effect of High-Dose Postpartum Maternal Vitamin D Supplementation Alone Compared with Maternal Plus Infant Vitamin D Supplementation in Breastfeeding Infants in a High-Risk Population. A Randomized Controlled Trial. *Nutrients*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/nu11071632>
- Deluca, H. F., & Cantorna, M. T. (2001). Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J*, 15(14), 2579-2585. <https://doi.org/10.1096/fj.01-0433rev>
- Dhama, K., Khan, S., Tiwari, R., Sircar, S., Bhat, S., Malik, Y. S., Singh, K. P., Chaicumpa, W., Bonilla-Aldana, D. K., & Rodriguez-Morales, A. J. (2020). Coronavirus Disease 2019-COVID-19. *Clin Microbiol Rev*, 33(4). <https://doi.org/10.1128/cmr.00028-20>
- Dickie, L. J., Church, L. D., Coulthard, L. R., Mathews, R. J., Emery, P., & McDermott, M. F. (2010). Vitamin D3 down-regulates intracellular Toll-like receptor 9 expression and Toll-like receptor 9-induced IL-6 production in human monocytes. *Rheumatology*, 49(8), 1466-1471. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq124>
- E, L. B., Ismailova, A., Dimeloe, S., Hewison, M., & White, J. H. (2021). Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus*, 5(1), e10405. <https://doi.org/10.1002/jbm4.10405>
- Ejaz, H., Alsrhani, A., Zafar, A., Javed, H., Junaid, K., Abdalla, A. E., Abosalif, K. O. A., Ahmed, Z., & Younas, S. (2020). COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*, 13(12), 1833-1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
- Ekwaru, J. P., Zwicker, J. D., Holick, M. F., Giovannucci, E., & Veugelers, P. J. (2014). The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One*, 9(11), e111265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111265>

- Erukhimov, J. A., Tang, Z. L., Johnson, B. A., Donahoe, M. P., Razzack, J. A., Gibson, K. F., Lee, W. M., Wasserloos, K. J., Watkins, S. A., & Pitt, B. R. (2000). Actin-containing sera from patients with adult respiratory distress syndrome are toxic to sheep pulmonary endothelial cells. *Am J Respir Crit Care Med*, 162(1), 288-294. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.1.9806088>
- Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. (2017). *Lancet Infect Dis*, 17(11), 1133-1161. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30396-1](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30396-1)
- Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *N Engl J Med*, 383(23), 2255-2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
- Fajgenbaum, D. C., & June, C. H. (2020). Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*, 383(23), 2255-2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131>
- Fakhoury, H. M., Kvietys, P. R., AlKattan, W., Al Anouti, F., Elahi, M. A., Karras, S. N., & Grant, W. B. (2020). Vitamin D and intestinal homeostasis: Barrier, microbiota, and immune modulation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 200, 105663.
- Fisher, S. A., Rahimzadeh, M., Brierley, C., Gration, B., Doree, C., Kimber, C. E., Plaza Cajide, A., Lamikanra, A. A., & Roberts, D. J. (2019). The role of vitamin D in increasing circulating T regulatory cell numbers and modulating T regulatory cell phenotypes in patients with inflammatory disease or in healthy volunteers: A systematic review. *PLoS One*, 14(9), e0222313. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222313>
- Fraser, D. R. (2004). Vitamin D-deficiency in Asia. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 89-90, 491-495. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.057>
- Gado, K. H., Gado, T. H., Samie, R. M. A., Khalil, N. M., Emam, S. L., & Fouad, H. H. (2017). Clinical significance of vitamin D deficiency and receptor gene polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. *The Egyptian Rheumatologist*, 39(3), 159-164. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejr.2016.11.003>
- Gaksch, M., Jorde, R., Grimnes, G., Joakimsen, R., Schirmer, H., Wilsgaard, T., Mathiesen, E. B., Njølstad, I., Løchen, M. L., März, W., Kleber, M. E., Tomaschitz, A., Grubler, M., Eiriksdottir, G., Gudmundsson, E. F., Harris, T. B., Cotch, M. F., Aspelund, T., Gudnason, V., . . . Pilz, S. (2017). Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One*, 12(2), e0170791. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170791>
- Gale, C. R., Robinson, S. M., Harvey, N. C., Javaid, M. K., Jiang, B., Martyn, C. N., Godfrey, K. M., & Cooper, C. (2008). Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*, 62(1), 68-77. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602680>
- Gaudet, M., Plesa, M., Mogas, A., Jalaeddine, N., Hamid, Q., & Al Heialy, S. (2022). Recent advances in vitamin D implications in chronic respiratory diseases. *Respir Res*, 23(1), 252. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02147-x>
- Giannis, D., Ziogas, I. A., & Gianni, P. (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology*, 127, 104362. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>
- Gilani, S. J., Bin-Jumah, M. N., Nadeem, M. S., & Kazmi, I. (2022). Vitamin D attenuates COVID-19 complications via modulation of proinflammatory cytokines, antiviral proteins, and autophagy. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 20(2), 231-241. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1941871>

- Ginde, A. A., Liu, M. C., & Camargo, C. A., Jr. (2009). Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med*, 169(6), 626-632. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.604>
- Ginde, A. A., & Sutherland, E. R. (2010). Vitamin D in asthma: panacea or true promise? *J Allergy Clin Immunol*, 126(1), 59-60. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.05.030>
- Goldring, S. T., Griffiths, C. J., Martineau, A. R., Robinson, S., Yu, C., Poulton, S., Kirkby, J. C., Stocks, J., Hooper, R., Shaheen, S. O., Warner, J. O., & Boyle, R. J. (2013). Prenatal vitamin d supplementation and child respiratory health: a randomised controlled trial. *PLoS One*, 8(6), e66627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066627>
- Gombart, A. F. (2009). The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol*, 4(9), 1151-1165. <https://doi.org/10.2217/fmb.09.87>
- Gombart, A. F., Borregaard, N., & Koeffler, H. P. (2005). Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J*, 19(9), 1067-1077. <https://doi.org/10.1096/fj.04-3284com>
- Grant, C. C., Crane, J., Mitchell, E. A., Sinclair, J., Stewart, A., Milne, T., Knight, J., Gilchrist, C., & Camargo, C. A., Jr. (2016). Vitamin D supplementation during pregnancy and infancy reduces aeroallergen sensitization: a randomized controlled trial. *Allergy*, 71(9), 1325-1334. <https://doi.org/10.1111/all.12909>
- Grant, W. B., & Giovannucci, E. (2009). The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol*, 1(4), 215-219. <https://doi.org/10.4161/derm.1.4.9063>
- Grant, W. B., Lahore, H., McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Aliano, J. L., & Bhattoa, H. P. (2020). Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
- Greiller, C. L., & Martineau, A. R. (2015). Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients*, 7(6), 4240-4270. <https://doi.org/10.3390/nu7064240>
- Guan, Q. (2019). A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*, 2019, 7247238. <https://doi.org/10.1155/2019/7247238>
- Guyatt, G. H., Oxman, A. D., Vist, G. E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., & Schünemann, H. J. (2008). GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 336(7650), 924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
- Haddad, J. G., Hillman, L., & Rojanasathit, S. (1976). Human serum binding capacity and affinity for 25-hydroxyergocalciferol and 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab*, 43(1), 86-91. <https://doi.org/10.1210/jcem-43-1-86>
- Han, W. G., Hodemaekers, H. M., Nagarajah, B., Poelen, M. M., Helm, K., Janssen, R., & van Els, C. A. (2016). Association of Vitamin D Receptor Polymorphism with Susceptibility to Symptomatic Pertussis. *PLoS One*, 11(2), e0149576. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149576>
- Hanel, A., & Carlberg, C. (2020). Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochem Pharmacol*, 173, 113595. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.07.024>
- Hansdottir, S., Monick, M. M., Hinde, S. L., Lovan, N., Look, D. C., & Hunninghake, G. W. (2008). Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential

- effects on host defense. *J Immunol*, 181(10), 7090-7099. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.7090>
- Harapan, H., Itoh, N., Yufika, A., Winardi, W., Keam, S., Te, H., Megawati, D., Hayati, Z., Wagner, A. L., & Mudatsir, M. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *J Infect Public Health*, 13(5), 667-673. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.03.019>
- Hayashi, H., Okamatsu, M., Ogasawara, H., Tsugawa, N., Isoda, N., Matsuno, K., & Sakoda, Y. (2020). Oral Supplementation of the Vitamin D Metabolite 25(OH)D(3) Against Influenza Virus Infection in Mice. *Nutrients*, 12(7). <https://doi.org/10.3390/nu12072000>
- Hays, H., Flores, L. E., Kothari, V., Bilek, L., Geske, J., & Skinner, A. (2022). Vitamin D Status and Seasonal Variation: A Retrospective Single Institution Database Study of Patients Pursuing Metabolic/Bariatric Surgery. *Clinical Nutrition Open Science*, 41, 1-9. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.nutos.2021.11.002>
- Herrmann, M., Farrell, C. L., Pusceddu, I., Fabregat-Cabello, N., & Cavalier, E. (2017). Assessment of vitamin D status - a changing landscape. *Clin Chem Lab Med*, 55(1), 3-26. <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0264>
- Hewison, M. (2012). An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 76(3), 315-325. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x>
- Hewison, M., Freeman, L., Hughes, S. V., Evans, K. N., Bland, R., Eliopoulos, A. G., Kilby, M. D., Moss, P. A., & Chakraverty, R. (2003). Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*, 170(11), 5382-5390. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.11.5382>
- Hillman, L. S., & Haddad, J. G. (1974). Human perinatal vitamin D metabolism. I. 25-Hydroxyvitamin D in maternal and cord blood. *J Pediatr*, 84(5), 742-749. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(74\)80024-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(74)80024-7)
- Holick, M. F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*, 81(3), 353-373. <https://doi.org/10.4065/81.3.353>
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357(3), 266-281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*, 87(4), 1080s-1086s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>
- Hollis, B. W., Roos, B. A., Draper, H. H., & Lambert, P. W. (1981). Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr*, 111(7), 1240-1248. <https://doi.org/10.1093/jn/111.7.1240>
- Hong, C. W. (2017). Current Understanding in Neutrophil Differentiation and Heterogeneity. *Immune Netw*, 17(5), 298-306. <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.5.298>
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., . . . Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497-506. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30183-5)
- Hughes, D. A., & Norton, R. (2009). Vitamin D and respiratory health. *Clin Exp Immunol*, 158(1), 20-25. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.04001.x>
- Ismailova, A., & White, J. H. (2022). Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord*, 23(2), 265-277. <https://doi.org/10.1007/s11154-021-09679-5>

- Jaimes, J. A., Millet, J. K., Stout, A. E., André, N. M., & Whittaker, G. R. (2020). A Tale of Two Viruses: The Distinct Spike Glycoproteins of Feline Coronaviruses. *Viruses*, *12*(1). <https://doi.org/10.3390/v12010083>
- Jain, A., Chaurasia, R., Sengar, N. S., Singh, M., Mahor, S., & Narain, S. (2020). Analysis of vitamin D level among asymptomatic and critically ill COVID-19 patients and its correlation with inflammatory markers. *Scientific Reports*, *10*(1), 20191. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77093-z>
- Jeffery, L. E., Burke, F., Mura, M., Zheng, Y., Qureshi, O. S., Hewison, M., Walker, L. S., Lammas, D. A., Raza, K., & Sansom, D. M. (2009). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol*, *183*(9), 5458-5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>
- Jia, X. X., Zhu, T. T., Huang, Y., Zeng, X. X., Zhang, H., & Zhang, W. X. (2019). Wnt/ β -catenin signaling pathway regulates asthma airway remodeling by influencing the expression of c-Myc and cyclin D1 via the p38 MAPK-dependent pathway. *Exp Ther Med*, *18*(5), 3431-3438. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7991>
- Jin, Y. H., Cai, L., Cheng, Z. S., Cheng, H., Deng, T., Fan, Y. P., Fang, C., Huang, D., Huang, L. Q., Huang, Q., Han, Y., Hu, B., Hu, F., Li, B. H., Li, Y. R., Liang, K., Lin, L. K., Luo, L. S., Ma, J., . . . Wang, X. H. (2020). A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*, *7*(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-0233-6>
- Jones, G. (2022). 100 YEARS OF VITAMIN D: Historical aspects of vitamin D. *Endocr Connect*, *11*(4). <https://doi.org/10.1530/ec-21-0594>
- Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2012). 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*, *523*(1), 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.003>
- Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2014). Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*, *55*(1), 13-31. <https://doi.org/10.1194/jlr.R031534>
- Joseph, T. M., Suresh, A. M., Kar Mahapatra, D., Haponiuk, J., & Thomas, S. (2022). The Efficacious Benefit of 25-Hydroxy Vitamin D to Prevent COVID-19: An In-Silico Study Targeting SARS-CoV-2 Spike Protein. *Nutrients*, *14*(23). <https://doi.org/10.3390/nu14234964>
- Jungert, A., Spinneker, A., Nagel, A., & Neuhäuser-Berthold, M. (2014). Dietary intake and main food sources of vitamin D as a function of age, sex, vitamin D status, body composition, and income in an elderly German cohort. *Food Nutr Res*, *58*. <https://doi.org/10.3402/fnr.v58.23632>
- Karki, R., & Kanneganti, T. D. (2021). The 'cytokine storm': molecular mechanisms and therapeutic prospects. *Trends Immunol*, *42*(8), 681-705. <https://doi.org/10.1016/j.it.2021.06.001>
- Karki, R., Sharma, B. R., Tuladhar, S., Williams, E. P., Zalduondo, L., Samir, P., Zheng, M., Sundaram, B., Banoth, B., Malireddi, R. K. S., Schreiner, P., Neale, G., Vogel, P., Webby, R., Jonsson, C. B., & Kanneganti, T.-D. (2021). Synergism of TNF- α and IFN- γ Triggers Inflammatory Cell Death, Tissue Damage, and Mortality in SARS-CoV-2 Infection and Cytokine Shock Syndromes. *Cell*, *184*(1), 149-168.e117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.025>
- Karras, S. N., Dursun, E., Alaylıoğlu, M., Gezen-Ak, D., Al Anouti, F., Pilz, S., Pludowski, P., Jude, E., & Kotsa, K. (2021). Upregulation of Irisin and Vitamin D-Binding Protein

- Concentrations by Increasing Maternal 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Combination with Specific Genotypes of Vitamin D-Binding Protein Polymorphisms. *Nutrients*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/nu14010090>
- Keane, K. N., Cruzat, V. F., Calton, E. K., Hart, P. H., Soares, M. J., Newsholme, P., & Yovich, J. L. (2017). Molecular actions of vitamin D in reproductive cell biology. *Reproduction*, 153(1), R29-r42. <https://doi.org/10.1530/rep-16-0386>
- Kearns, M. D., Alvarez, J. A., & Tangpricha, V. (2014). Large, single-dose, oral vitamin D supplementation in adult populations: a systematic review. *Endocr Pract*, 20(4), 341-351. <https://doi.org/10.4158/ep13265.Ra>
- Ketha, H., Thacher, T. D., Oberhelman, S. S., Fischer, P. R., Singh, R. J., & Kumar, R. (2018). Comparison of the effect of daily versus bolus dose maternal vitamin D(3) supplementation on the 24,25-dihydroxyvitamin D(3) to 25-hydroxyvitamin D(3) ratio. *Bone*, 110, 321-325. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.02.024>
- Kho, A. T., Sharma, S., Qiu, W., Gaedigk, R., Klanderman, B., Niu, S., Anderson, C., Leeder, J. S., Weiss, S. T., & Tantisira, K. G. (2013). Vitamin D related genes in lung development and asthma pathogenesis. *BMC Medical Genomics*, 6(1), 47. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-6-47>
- Khojah, H. M. J., Ahmed, S. A., Al-Thagfan, S. S., Alahmadi, Y. M., & Abdou, Y. A. (2022). The Impact of Serum Levels of Vitamin D3 and Its Metabolites on the Prognosis and Disease Severity of COVID-19. *Nutrients*, 14(24). <https://doi.org/10.3390/nu14245329>
- Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infect Genet Evol*, 85, 104502. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104502>
- Koivisto, O., Hanel, A., & Carlberg, C. (2020). Key Vitamin D Target Genes with Functions in the Immune System. *Nutrients*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/nu12041140>
- Krutzik, S. R., Hewison, M., Liu, P. T., Robles, J. A., Stenger, S., Adams, J. S., & Modlin, R. L. (2008). IL-15 links TLR2/1-induced macrophage differentiation to the vitamin D-dependent antimicrobial pathway. *J Immunol*, 181(10), 7115-7120. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.10.7115>
- Kweder, H., & Eidi, H. (2018). Vitamin D deficiency in elderly: Risk factors and drugs impact on vitamin D status. *Avicenna J Med*, 8(4), 139-146. https://doi.org/10.4103/ajm.AJM_20_18
- Laird, E., Rhodes, J., & Kenny, R. A. (2020). Vitamin D and inflammation: potential implications for severity of Covid-19. *Ir Med J*, 113(5), 81.
- Laird, E., Ward, M., McSorley, E., Strain, J. J., & Wallace, J. (2010). Vitamin D and bone health: potential mechanisms. *Nutrients*, 2(7), 693-724. <https://doi.org/10.3390/nu2070693>
- Lang, C. L., Wang, M. H., Chiang, C. K., & Lu, K. C. (2014). Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. *ISRN Endocrinol*, 2014, 105456. <https://doi.org/10.1155/2014/105456>
- Lang, P. O. (2013). Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quelle est sa place dans les défenses anti-infectieuses ? *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 13(74), 71-78. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.npg.2012.11.001>
- Laviano, E., Sanchez Rubio, M., González-Nicolás, M. T., Palacian, M. P., López, J., Gilaberte, Y., Calmarza, P., Rezusta, A., & Serrablo, A. (2020). Association between preoperative levels of 25-hydroxyvitamin D and hospital-acquired infections after hepatobiliary surgery: A prospective study in a third-level hospital. *PLoS One*, 15(3), e0230336. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230336>

- Lei, S., Chen, X., Wu, J., Duan, X., & Men, K. (2022). Small molecules in the treatment of COVID-19. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7(1), 387. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01249-8>
- Lemire, J. M., Adams, J. S., Kermani-Arab, V., Bakke, A. C., Sakai, R., & Jordan, S. C. (1985). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. *J Immunol*, 134(5), 3032-3035.
- Lemire, J. M., Adams, J. S., Sakai, R., & Jordan, S. C. (1984). 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest*, 74(2), 657-661. <https://doi.org/10.1172/jci111465>
- Lemire, J. M., Archer, D. C., Beck, L., & Spiegelberg, H. L. (1995). Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D3: preferential inhibition of Th1 functions. *J Nutr*, 125(6 Suppl), 1704s-1708s. https://doi.org/10.1093/jn/125.suppl_6.1704S
- Lips, P. (2007). Vitamin D status and nutrition in Europe and Asia. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 103(3), 620-625. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.076>
- Liu, J., Dong, Y. Q., Yin, J., Yao, J., Shen, J., Sheng, G. J., Li, K., Lv, H. F., Fang, X., & Wu, W. F. (2019). Meta-analysis of vitamin D and lung function in patients with asthma. *Respir Res*, 20(1), 161. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1072-4>
- Liu, P. T., & Modlin, R. L. (2008). Human macrophage host defense against Mycobacterium tuberculosis. *Curr Opin Immunol*, 20(4), 371-376. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.05.014>
- Lu, M., McComish, B. J., Burdon, K. P., Taylor, B. V., & Körner, H. (2019). The Association Between Vitamin D and Multiple Sclerosis Risk: 1,25(OH)(2)D(3) Induces Super-Enhancers Bound by VDR. *Front Immunol*, 10, 488. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00488>
- Lu, X., Zhang, L., Du, H., Zhang, J., Li, Y. Y., Qu, J., Zhang, W., Wang, Y., Bao, S., Li, Y., Wu, C., Liu, H., Liu, D., Shao, J., Peng, X., Yang, Y., Liu, Z., Xiang, Y., Zhang, F., . . . Wong, G. W. K. (2020). SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*, 382(17), 1663-1665. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
- Maggini, S., Wintergerst, E. S., Beveridge, S., & Hornig, D. H. (2007). Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *British Journal of Nutrition*, 98(S1), S29-S35. <https://doi.org/10.1017/S0007114507832971>
- Mansur, J. L., Tajer, C., Mariani, J., Inserra, F., Ferder, L., & Manucha, W. (2020). Vitamin D high doses supplementation could represent a promising alternative to prevent or treat COVID-19 infection. *Clin Investig Arterioscler*, 32(6), 267-277. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.05.003> (El suplemento con altas dosis de vitaminaD podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19.)
- Martineau, A. R., & Forouhi, N. G. (2020). Vitamin D for COVID-19: a case to answer? *Lancet Diabetes Endocrinol*, 8(9), 735-736. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30268-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30268-0)
- Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., Dubnov-Raz, G., Esposito, S., Ganmaa, D., Ginde, A. A., Goodall, E. C., Grant, C. C., Griffiths, C. J., Janssens, W., Laaksi, I., Manaseki-Holland, S., Mauger, D., Murdoch, D. R., Neale, R., . . . Camargo, C. A., Jr. (2017). Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*, 356, i6583. <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>

- Maslova, E., Hansen, S., Thorne-Lyman, A. L., Jensen, C. B., Strøm, M., Cohen, A., Nielsen, N. O., & Olsen, S. F. (2014). Predicted vitamin D status in mid-pregnancy and child allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol*, 25(7), 706-713. <https://doi.org/10.1111/pai.12295>
- McCullough, P. J., Lehrer, D. S., & Amend, J. (2019). Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 189, 228-239. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.12.010>
- Mishra, P., Parveen, R., Bajpai, R., & Agarwal, N. (2022). Vitamin D Deficiency and Comorbidities as Risk Factors of COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Prev Med Public Health*, 55(4), 321-333. <https://doi.org/10.3961/jpmph.21.640>
- Mohammad, S., Mishra, A., & Ashraf, M. Z. (2019). Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. *Biomolecules*, 9(11). <https://doi.org/10.3390/biom9110649>
- Mohan, M., Cherian, J. J., & Sharma, A. (2020). Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*, 16(9), e1008874. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008874>
- Moroni, L., Bianchi, I., & Lleo, A. (2012). Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmun Rev*, 11(6-7), A386-392. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.012>
- Murdaca, G., Tonacci, A., Negrini, S., Greco, M., Borro, M., Puppo, F., & Gangemi, S. (2019). Emerging role of vitamin D in autoimmune diseases: An update on evidence and therapeutic implications. *Autoimmun Rev*, 18(9), 102350. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.102350>
- Nicholson, K. G., Kent, J., & Ireland, D. C. (1993). Respiratory viruses and exacerbations of asthma in adults. *BMJ*, 307(6910), 982-986. <https://doi.org/10.1136/bmj.307.6910.982>
- Niculescu, D. A., Capatina, C. A. M., Dusceac, R., Caragheorgheopol, A., Ghemigian, A., & Poiana, C. (2017). Seasonal variation of serum vitamin D levels in Romania. *Arch Osteoporos*, 12(1), 113. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0407-3>
- Nnoaham, K. E., & Clarke, A. (2008). Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol*, 37(1), 113-119. <https://doi.org/10.1093/ije/dym247>
- Novak, I., & Potts, A. W. (1997). Electronic structure of vitamins D2 and D3. *Biochim Biophys Acta*, 1319(1), 86-90. [https://doi.org/10.1016/s0005-2728\(96\)00118-1](https://doi.org/10.1016/s0005-2728(96)00118-1)
- Overbergh, L., Decallonne, B., Valckx, D., Verstuyf, A., Depovere, J., Laureys, J., Rutgeerts, O., Saint-Arnaud, R., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2000). Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages. *Clin Exp Immunol*, 120(1), 139-146. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2000.01204.x>
- Overbergh, L., Decallonne, B., Waer, M., Rutgeerts, O., Valckx, D., Casteels, K. M., Laureys, J., Bouillon, R., & Mathieu, C. (2000). 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 induces an autoantigen-specific T-helper 1/T-helper 2 immune shift in NOD mice immunized with GAD65 (p524-543). *Diabetes*, 49(8), 1301-1307. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.8.1301>
- Pal, R., Banerjee, M., Bhadada, S. K., Shetty, A. J., Singh, B., & Vyas, A. (2022). Vitamin D supplementation and clinical outcomes in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 45(1), 53-68. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01614-4>

- Palacios, C., & Gonzalez, L. (2014). Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*, 144 Pt A, 138-145. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>
- Palacios, C., & Gonzalez, L. (2014). Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 144, 138-145. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.003>
- Panfili, F. M., Roversi, M., D'Argenio, P., Rossi, P., Cappa, M., & Fintini, D. (2021). Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. *J Endocrinol Invest*, 44(1), 27-35. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01327-0>
- Park, Y. C., Rimbach, G., Saliou, C., Valacchi, G., & Packer, L. (2000). Activity of monomeric, dimeric, and trimeric flavonoids on NO production, TNF-alpha secretion, and NF-kappaB-dependent gene expression in RAW 264.7 macrophages. *FEBS Lett*, 465(2-3), 93-97. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(99\)01735-4](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(99)01735-4)
- Parlak, E., Ertürk, A., Çağ, Y., Sebin, E., & Gümüşdere, M. (2015). The effect of inflammatory cytokines and the level of vitamin D on prognosis in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int J Clin Exp Med*, 8(10), 18302-18310.
- Pechous, R. D., Sivaraman, V., Price, P. A., Stasulli, N. M., & Goldman, W. E. (2013). Early host cell targets of *Yersinia pestis* during primary pneumonic plague. *PLoS Pathog*, 9(10), e1003679. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003679>
- Pereira, M., Dantas Damascena, A., Galvão Azevedo, L. M., de Almeida Oliveira, T., & da Mota Santana, J. (2022). Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 62(5), 1308-1316. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>
- Peterson, C. A., & Heffernan, M. E. (2008). Serum tumor necrosis factor-alpha concentrations are negatively correlated with serum 25(OH)D concentrations in healthy women. *J Inflamm (Lond)*, 5, 10. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-5-10>
- Pfeifer, M., Begerow, B., & Minne, H. W. (2002). Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*, 13(3), 187-194. <https://doi.org/10.1007/s001980200012>
- Pichler, J., Gerstmayr, M., Szépfalusi, Z., Urbanek, R., Peterlik, M., & Willheim, M. (2002). 1 α ,25(OH)2D3 Inhibits Not Only Th1 But Also Th2 Differentiation in Human Cord Blood T Cells. *Pediatric Research*, 52(1), 12-18. <https://doi.org/10.1203/00006450-200207000-00005>
- Piemonti, L., Monti, P., Sironi, M., Fraticelli, P., Leone, B. E., Dal Cin, E., Allavena, P., & Di Carlo, V. (2000). Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*, 164(9), 4443-4451. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.164.9.4443>
- Pludowski, P., Hollick, M. F., Pilz, S., Wagner, C. L., Hollis, B. W., Grant, W. B., Shoenfeld, Y., Lerchbaum, E., Llewellyn, D. J., Kienreich, K., & Soni, M. (2013). Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*, 12(10), 976-989. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004>
- Prentice, A. (2008). Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev*, 66(10 Suppl 2), S153-164. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00100.x>
- Provvedini, D. M., Tsoukas, C. D., Deftos, L. J., & Manolagas, S. C. (1986). 1 alpha,25-Dihydroxyvitamin D3-binding macromolecules in human B lymphocytes: effects on immunoglobulin production. *J Immunol*, 136(8), 2734-2740.

- Pugach, I. Z., & Pugach, S. (2021). Strong correlation between prevalence of severe vitamin D deficiency and population mortality rate from COVID-19 in Europe. *Wiener klinische Wochenschrift*, 133(7), 403-405. <https://doi.org/10.1007/s00508-021-01833-y>
- Quraishi, S. A., Bittner, E. A., Blum, L., Hutter, M. M., & Camargo, C. A., Jr. (2014). Association between preoperative 25-hydroxyvitamin D level and hospital-acquired infections following Roux-en-Y gastric bypass surgery. *JAMA Surg*, 149(2), 112-118. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2013.3176>
- Ralph, A. P., Kelly, P. M., & Anstey, N. M. (2008). L-arginine and vitamin D: novel adjunctive immunotherapies in tuberculosis. *Trends Microbiol*, 16(7), 336-344. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2008.04.003>
- Ramasamy, S., & Subbian, S. (2021). Critical Determinants of Cytokine Storm and Type I Interferon Response in COVID-19 Pathogenesis. *Clin Microbiol Rev*, 34(3). <https://doi.org/10.1128/cmr.00299-20>
- Rathod, V. P., Kapoor, P., Pillai, K. K., & Khanam, R. (2010). Assessment of asthma and chronic obstructive pulmonary disorder in relation to reversibility, IgE, eosinophil, and neutrophil count in a University Teaching Hospital in South Delhi, India. *J Pharm Bioallied Sci*, 2(4), 337-340. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.72136>
- Reboul, E., Goncalves, A., Comera, C., Bott, R., Nowicki, M., Landrier, J. F., Jourdheuil-Rahmani, D., Dufour, C., Collet, X., & Borel, P. (2011). Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res*, 55(5), 691-702. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000553>
- Rolf, L., Muris, A. H., Hupperts, R., & Damoiseaux, J. (2014). Vitamin D effects on B cell function in autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*, 1317, 84-91. <https://doi.org/10.1111/nyas.12440>
- Rothan, H. A., & Byrareddy, S. N. (2020). The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*, 109, 102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Rothe, C., Schunk, M., Sothmann, P., Bretzel, G., Froeschl, G., Wallrauch, C., Zimmer, T., Thiel, V., Janke, C., Guggemos, W., Seilmaier, M., Drosten, C., Vollmar, P., Zwirgmaier, K., Zange, S., Wölfel, R., & Hoelscher, M. (2020). Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany. *N Engl J Med*, 382(10), 970-971. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2001468>
- Ruiz-Ballesteros, A. I., Meza-Meza, M. R., Vizmanos-Lamotte, B., Parra-Rojas, I., & de la Cruz-Mosso, U. (2020). Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *Int J Mol Sci*, 21(24). <https://doi.org/10.3390/ijms21249626>
- Sabetta, J. R., DePetrillo, P., Cipriani, R. J., Smardin, J., Burns, L. A., & Landry, M. L. (2010). Serum 25-hydroxyvitamin d and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One*, 5(6), e11088. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011088>
- Sadeghi, K., Wessner, B., Laggner, U., Ploder, M., Tamandl, D., Friedl, J., Zügel, U., Steinmeyer, A., Pollak, A., Roth, E., Boltz-Nitulescu, G., & Spittler, A. (2006). Vitamin D3 down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns. *Eur J Immunol*, 36(2), 361-370. <https://doi.org/10.1002/eji.200425995>
- Sánchez, A., Oliveri, B., Mansur, J., Fradinger, E., & Mastaglia, S. (2013). Diagnóstico, prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D. *Revista argentina de endocrinología y metabolismo*, 50, 140-156.

- Sarafin, K., Durazo-Arvizu, R., Tian, L., Phinney, K. W., Tai, S., Camara, J. E., Merkel, J., Green, E., Sempos, C. T., & Brooks, S. P. (2015). Standardizing 25-hydroxyvitamin D values from the Canadian Health Measures Survey. *Am J Clin Nutr*, *102*(5), 1044-1050. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.103689>
- Sarhan, N., Abou Warda, A. E., Sarhan, R. M., Boshra, M. S., Mostafa-Hedeab, G., BF, A. L., Ibrahim, H. S. G., Schaalan, M. F., & Fathy, S. (2022). Evidence for the Efficacy of a High Dose of Vitamin D on the Hyperinflammation State in Moderate-to-Severe COVID-19 Patients: A Randomized Clinical Trial. *Medicina (Kaunas)*, *58*(10). <https://doi.org/10.3390/medicina58101358>
- Sarkar, S., Hewison, M., Studzinski, G. P., Li, Y. C., & Kalia, V. (2016). Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit Rev Clin Lab Sci*, *53*(2), 132-145. <https://doi.org/10.3109/10408363.2015.1094443>
- Sassi, F., Tamone, C., & D'Amelio, P. (2018). Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, *10*(11), 1656.
- Schleicher, R. L., Sternberg, M. R., Looker, A. C., Yetley, E. A., Lacher, D. A., Sempos, C. T., Taylor, C. L., Durazo-Arvizu, R. A., Maw, K. L., Chaudhary-Webb, M., Johnson, C. L., & Pfeiffer, C. M. (2016). National Estimates of Serum Total 25-Hydroxyvitamin D and Metabolite Concentrations Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in the US Population during 2007-2010. *J Nutr*, *146*(5), 1051-1061. <https://doi.org/10.3945/jn.115.227728>
- Schrumpf, J. A., van der Does, A. M., & Hiemstra, P. S. (2020). Impact of the Local Inflammatory Environment on Mucosal Vitamin D Metabolism and Signaling in Chronic Inflammatory Lung Diseases. *Front Immunol*, *11*, 1433. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01433>
- Scolaro, B. L., Barretta, C., Matos, C. H., Malluta, E. F., Almeida, I. B. T. d., Braggio, L. D., Bobato, S., & Specht, C. M. (2018). Deficiency of vitamin D and its relation with clinical and laboratory activity of inflammatory bowel diseases [10.1016/j.jcol.2017.11.005]. *Journal of Coloproctology*, *38*(2), 99-104. <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2017.11.005>
- Shahmiri, M., Enciso, M., Adda, C. G., Smith, B. J., Perugini, M. A., & Mechler, A. (2016). Membrane Core-Specific Antimicrobial Action of Cathelicidin LL-37 Peptide Switches Between Pore and Nanofibre Formation. *Sci Rep*, *6*, 38184. <https://doi.org/10.1038/srep38184>
- Shirakawa, A. K., Nagakubo, D., Hieshima, K., Nakayama, T., Jin, Z., & Yoshie, O. (2008). 1,25-dihydroxyvitamin D3 induces CCR10 expression in terminally differentiating human B cells. *J Immunol*, *180*(5), 2786-2795. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.180.5.2786>
- Shirvani, A., Kalajian, T. A., Song, A., & Holick, M. F. (2019). Disassociation of Vitamin D's Calcemic Activity and Non-calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. *Scientific Reports*, *9*(1), 17685. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53864-1>
- Siddiqui, M., Manansala, J. S., Abdulrahman, H. A., Nasrallah, G. K., Smatti, M. K., Younes, N., Althani, A. A., & Yassine, H. M. (2020). Immune Modulatory Effects of Vitamin D on Viral Infections. *Nutrients*, *12*(9). <https://doi.org/10.3390/nu12092879>
- Silva, I. C. J., & Lazaretti-Castro, M. (2022). Vitamin D metabolism and extraskeletal outcomes: an update. *Arch Endocrinol Metab*, *66*(5), 748-755. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000565>
- Sirbe, C., Rednic, S., Grama, A., & Pop, T. L. (2022). An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci*, *23*(17). <https://doi.org/10.3390/ijms23179784>

- Slominski, R. M., Stefan, J., Athar, M., Holick, M. F., Jetten, A. M., Raman, C., & Slominski, A. T. (2020). COVID-19 and Vitamin D: A lesson from the skin. *Exp Dermatol*, 29(9), 885-890. <https://doi.org/10.1111/exd.14170>
- Song, H., Yang, L., & Jia, C. (2017). Maternal vitamin D status during pregnancy and risk of childhood asthma: A meta-analysis of prospective studies. *Mol Nutr Food Res*, 61(5). <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600657>
- Song, Z., Xu, Y., Bao, L., Zhang, L., Yu, P., Qu, Y., Zhu, H., Zhao, W., Han, Y., & Qin, C. (2019). From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*, 11(1). <https://doi.org/10.3390/v11010059>
- Sooriyaarachchi, P., Jeyakumar, D. T., King, N., & Jayawardena, R. (2021). Impact of vitamin D deficiency on COVID-19. *Clin Nutr ESPEN*, 44, 372-378. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.05.011>
- Speeckaert, M. M., Speeckaert, R., & Delanghe, J. R. (2020). Vitamin D binding protein in COVID-19. *Clin Med (Lond)*, 20(5), e136-e137. <https://doi.org/10.7861/clinmed.Let.20.5.2>
- Spiro, A., & Buttriss, J. L. (2014). Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*, 39(4), 322-350. <https://doi.org/10.1111/nbu.12108>
- Stallings, V. A. (1999). Pediatric Nutrition Handbook: 4th ed, by the Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics, edited by Ronald E Kleinman, 1998, 833 pages, softcover, \$69.95. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 69(3), 579-580. <https://doi.org/10.1093/ajcn/69.3.579>
- Stephenson, A., Brotherwood, M., Robert, R., Atenafu, E., Corey, M., & Tullis, E. (2007). Cholecalciferol significantly increases 25-hydroxyvitamin D concentrations in adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*, 85(5), 1307-1311. <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.5.1307>
- Sulli, A., Gotelli, E., Casabella, A., Paolino, S., Pizzorni, C., Alessandri, E., Grosso, M., Ferone, D., Smith, V., & Cutolo, M. (2021). Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/nu13030717>
- Sun, P., Lu, X., Xu, C., Sun, W., & Pan, B. (2020). Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*, 92(6), 548-551. <https://doi.org/10.1002/jmv.25722>
- Szeto, B., Zucker, J. E., LaSota, E. D., Rubin, M. R., Walker, M. D., Yin, M. T., & Cohen, A. (2021). Vitamin D Status and COVID-19 Clinical Outcomes in Hospitalized Patients. *Endocr Res*, 46(2), 66-73. <https://doi.org/10.1080/07435800.2020.1867162>
- Tang, J., Zhou, R., Luger, D., Zhu, W., Silver, P. B., Grajewski, R. S., Su, S. B., Chan, C. C., Adorini, L., & Caspi, R. R. (2009). Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol*, 182(8), 4624-4632. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0801543>
- Tareke, A. A., Hadgu, A. A., Ayana, A. M., & Zerfu, T. A. (2020). Prenatal vitamin D supplementation and child respiratory health: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Allergy Organ J*, 13(12), 100486. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100486>
- Teama, M., Abdelhakam, D. A., Elmohamadi, M. A., & Badr, F. M. (2021). Vitamin D deficiency as a predictor of severity in patients with COVID-19 infection. *Sci Prog*, 104(3), 368504211036854. <https://doi.org/10.1177/00368504211036854>
- Telcian, A. G., Zdrengha, M. T., Edwards, M. R., Laza-Stanca, V., Mallia, P., Johnston, S. L., & Stanciu, L. A. (2017). Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res*, 137, 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.004>

- Thacher, T. D. (2022). Evaluating the Evidence in Clinical Studies of Vitamin D in COVID-19. *Nutrients*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/nu14030464>
- Tuckey, R. C., Cheng, C. Y. S., & Slominski, A. T. (2019). The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 186, 4-21. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.09.003>
- van der Pligt, P., Willcox, J., Szymlek-Gay, E. A., Murray, E., Worsley, A., & Daly, R. M. (2018). Associations of Maternal Vitamin D Deficiency with Pregnancy and Neonatal Complications in Developing Countries: A Systematic Review. *Nutrients*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/nu10050640>
- van Etten, E., & Mathieu, C. (2005). Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 97(1-2), 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.002>
- van Etten, E., Verlinden, L., Giuliatti, A., Ramos-Lopez, E., Branisteanu, D. D., Ferreira, G. B., Overbergh, L., Verstuyf, A., Bouillon, R., Roep, B. O., Badenhoop, K., & Mathieu, C. (2007). The vitamin D receptor gene FokI polymorphism: functional impact on the immune system. *Eur J Immunol*, 37(2), 395-405. <https://doi.org/10.1002/eji.200636043>
- Van Reeth, K. (2000). Cytokines in the pathogenesis of influenza. *Vet Microbiol*, 74(1-2), 109-116. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(00\)00171-1](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(00)00171-1)
- Vieth, R. (2009). How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anticancer Res*, 29(9), 3675-3684.
- Vintilescu, B., Niculescu, C. E., Stepan, M. D., & Ioniță, E. (2019). Involvement of Vitamin D in Chronic Infections of the Waldeyer's Ring in the School Aged Child. *Curr Health Sci J*, 45(3), 291-295. <https://doi.org/10.12865/chsj.45.03.07>
- Wan, S., Yi, Q., Fan, S., Lv, J., Zhang, X., Guo, L., Lang, C., Xiao, Q., Xiao, K., Yi, Z., Qiang, M., Xiang, J., Zhang, B., & Chen, Y. (2020). Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). *medRxiv*, 2020.2002.2010.20021832. <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>
- Wang, Y., Zhu, J., & DeLuca, H. F. (2012). Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*, 523(1), 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001>
- Wang, Z., Joshi, A., Leopold, K., Jackson, S., Christensen, S., Nayfeh, T., Mohammed, K., Creo, A., Tebben, P., & Kumar, S. (2022). Association of vitamin D deficiency with COVID-19 infection severity: Systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 96(3), 281-287. <https://doi.org/10.1111/cen.14540>
- Wei, J., Zhu, A., & Ji, J. S. (2019). A Comparison Study of Vitamin D Deficiency among Older Adults in China and the United States. *Scientific Reports*, 9(1), 19713. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56297-y>
- Weinert, L. S., & Silveiro, S. P. (2015). Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review. *Matern Child Health J*, 19(1), 94-101. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1499-7>
- Weir, E. K., Thenappan, T., Bhargava, M., & Chen, Y. (2020). Does vitamin D deficiency increase the severity of COVID-19? *Clin Med (Lond)*, 20(4), e107-e108. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0301>
- Wu, S., & Sun, J. (2011). Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. *Discov Med*, 11(59), 325-335.
- Wu, Z., Liu, D., & Deng, F. (2022). The Role of Vitamin D in Immune System and Inflammatory Bowel Disease. *J Inflamm Res*, 15, 3167-3185. <https://doi.org/10.2147/JIR.S363840>

- Yamamoto, E., & Jørgensen, T. N. (2019). Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity. *J Autoimmun*, *100*, 7-16. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.03.002>
- Yim, S., Dhawan, P., Raganath, C., Christakos, S., & Diamond, G. (2007). Induction of cathelicidin in normal and CF bronchial epithelial cells by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *J Cyst Fibros*, *6*(6), 403-410. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.03.003>
- Yuk, J. M., Shin, D. M., Lee, H. M., Yang, C. S., Jin, H. S., Kim, K. K., Lee, Z. W., Lee, S. H., Kim, J. M., & Jo, E. K. (2009). Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe*, *6*(3), 231-243. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.08.004>
- Yun, C., Chen, J., He, Y., Mao, D., Wang, R., Zhang, Y., Yang, C., Piao, J., & Yang, X. (2017). Vitamin D deficiency prevalence and risk factors among pregnant Chinese women. *Public Health Nutr*, *20*(10), 1746-1754. <https://doi.org/10.1017/s1368980015002980>
- Zdregneha, M. T., Makrinioti, H., Bagacean, C., Bush, A., Johnston, S. L., & Stanciu, L. A. (2017). Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol*, *27*(1). <https://doi.org/10.1002/rmv.1909>
- Zeitelhofer, M., Adzemovic, M. Z., Gomez-Cabrero, D., Bergman, P., Hochmeister, S., N'Diaye, M., Paulson, A., Ruhrmann, S., Almgren, M., Tegnér, J. N., Ekström, T. J., Guerreiro-Cacais, A. O., & Jagodic, M. (2017). Functional genomics analysis of vitamin D effects on CD4+ T cells in vivo in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *114*(9), E1678-e1687. <https://doi.org/10.1073/pnas.1615783114>
- Zenata, O., & Vrzal, R. (2017). Fine tuning of vitamin D receptor (VDR) activity by post-transcriptional and post-translational modifications. *Oncotarget*, *8*(21), 35390-35402. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15697>
- Zhang, J. Y., Wu, P., Chen, D., Ning, F., Lu, Q., Qiu, X., Hewison, M., Tamblyn, J. A., Kilby, M. D., & Lash, G. E. (2020). Vitamin D Promotes Trophoblast Cell Induced Separation of Vascular Smooth Muscle Cells in Vascular Remodeling via Induction of G-CSF. *Front Cell Dev Biol*, *8*, 601043. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.601043>
- Zhou, Q., Li, L., Chen, Y., Zhang, J., Zhong, L., Peng, Z., & Xing, T. (2019). Vitamin D supplementation could reduce the risk of acute cellular rejection and infection in vitamin D deficient liver allograft recipients. *Int Immunopharmacol*, *75*, 105811. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105811>
- Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*, *382*(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>
- Żmijewski, M. A. (2022). Nongenomic Activities of Vitamin D. *Nutrients*, *14*(23). <https://doi.org/10.3390/nu14235104>