



**Conseil
Supérieur de la Santé**

VITAMINE D, ZINC ET COVID-19

**JANVIER 2021
CSS N° 9620**



.be

DROITS D'AUTEUR

Service public Fédéral de la Santé publique, de la Sécurité
de la Chaîne alimentaire et de l'Environnement

Conseil Supérieur de la Santé

Place Victor Horta 40 bte 10
B-1060 Bruxelles

Tél.: 02/524 97 97

E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Tous droits d'auteur réservés.

Veillez citer cette publication de la façon suivante:
Conseil Supérieur de la Santé. Vitamine D, Zinc et Covid-19.
Bruxelles: CSS; 2021. Avis n° 9620.

La version intégrale de l'avis peut être téléchargés à partir
de la page web: www.css-hgr.be

Cette publication ne peut être vendue



AVIS DU CONSEIL SUPERIEUR DE LA SANTE N° 9620

Vitamine D, Zinc et Covid-19

In this scientific advisory report, which offers guidance to public health policy-makers, the Superior Health Council of Belgium provides an opinion on the use of vitamin D and zinc supplements in prevention and treatment of Covid-19.

Version validée par le Collège du
18 janvier 2021

I INTRODUCTION ET QUESTION

Dès le début de la pandémie due au virus SARS-Cov-2, d'intenses travaux ont été menés tendant d'une part à développer des traitements de la Covid-19 et d'autre part à la prévenir ou, tout du moins à offrir une protection contre le virus. Les succès engrangés par les vaccins sont remarquables alors que la mise au point d'agents thérapeutiques n'a pas encore abouti. Très vite, le monde scientifique a été attentif aux possibles influences de l'alimentation et, en particulier, d'un certain nombre de nutriments connus comme étant des modulateurs des défenses immunitaires. En font partie, plusieurs vitamines (dont A, C, D, E et certaines du groupe B) et oligo-éléments (Zn, Se, Cu et Fe) dont les apports alimentaires usuels peuvent s'avérer trop faibles que pour satisfaire l'ensemble des besoins nutritionnels, par exemple en cas d'alimentation mal équilibrée.

L'idée a donc germé selon laquelle l'administration complémentaire des plus puissants d'entre eux pouvait être un allié efficace dans la prévention et/ou le traitement de la Covid-19. Après une première série de publications basées essentiellement sur des hypothèses théoriques, quelques études d'intervention furent développées. Leur qualité n'atteignait pas les standards scientifiques requis, mais elles furent abondamment évoquées par les media et reprises par certains thérapeutes partisans des approches « naturelles » de la santé et dûment appuyés en cela par les marchands de compléments nutritionnels. Ce n'est que plus tardivement qu'on vit apparaître des réactions plus critiques d'Institutions scientifiques et d'Autorités de santé, souvent très négatives et ne considérant uniquement que les aspects thérapeutiques.

C'est dans cet état d'esprit où raccourcis, méconnaissances des données et autres erreurs d'interprétation sont légion que le Conseil supérieur de la santé (CSS) a décidé de se saisir de la question, sur base notamment de son expérience largement reconnue dans le domaine de la nutrition et de l'alimentation attestée par la publication d'ouvrages majeurs tels les « Recommandations nutritionnelles pour la Belgique » (CSS, 2016) et les « Recommandations alimentaires pour la population belge adulte » (CSS, 2019). En concentrant son attention sur deux nutriments étant actuellement dans le feu de l'actualité (vitamine D et Zinc), le CSS a travaillé selon une procédure offrant toutes les garanties de qualité, d'indépendance et de transparence, et rendant compte de manière condensée et rapide de l'état actuel de la question, avec la volonté de répondre de manière très pratique et avec le moins d'ambiguïté possible aux questions que peuvent directement se poser les Autorités de santé, les praticiens de l'Art de guérir et le grand public. Le but d'un tel travail est d'éviter les effets néfastes éventuels d'une diffusion non contrôlée d'informations tendancieuses ou incomplètes qui pourraient alors conduire à des prises en charge inadéquates. En raison de l'évolution rapide des connaissances, ce rapport fera l'objet d'une réévaluation régulière dès que de nouvelles données significatives seront disponibles.

En ce qui concerne les nutriments retenus, la vitamine D est déjà bien connue de la plupart des praticiens en raison du vif intérêt qu'elle a suscité il y a une dizaine d'années dans le domaine de la prévention de toute une série d'affections chroniques. La plupart des effets escomptés n'ont pu être démontrés mais la déficience en vitamine D reste toujours largement répandue dans nos populations avec des effets non négligeables sur la santé osseuse et la résistance aux infections. Elle occupe une place très particulière entre le nutriment bien connu et le médicament aux propriétés parfaitement établies. Le zinc est moins connu parce que sa déficience d'apport est moins répandue dans nos populations mais il jouit d'une large réputation comme agent immunostimulant et anti-infectieux.

II CONCLUSION ET RECOMMANDATIONS

Ni le Zinc, ni la vitamine D ne sont la panacée dans le traitement de la Covid-19.

Concernant la vitamine D :

- Dans les conditions actuelles de la pandémie et étant donné la prévalence élevée de la déficience en vitamine D, la population doit veiller à s'assurer un apport suffisant en vitamine D par l'alimentation et l'exposition au soleil. Des conseils hygiéno-diététiques adaptés sont utiles. Il est important de promouvoir la consommation d'aliments naturellement riches en vitamine D tels les poissons gras, les œufs, le fromage et la viande ainsi que les aliments enrichis (lait, produits laitiers, margarines, certaines céréales), auxquels il convient éventuellement d'ajouter les compléments alimentaires. L'objectif est d'atteindre un apport quotidien total en vitamine D (provenant de l'alimentation et de l'exposition au soleil) de minimum 20 µg/j (800 UI).
- Des valeurs plus élevées peuvent être retenues dans certaines circonstances pour des raisons médicales. Les compléments alimentaires ne devraient jamais fournir plus de 30 µg de vitamine D par jour. Ils doivent être pris de manière régulière (quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle) et non sous forme de méga-doses une ou deux fois/an et en suivant les recommandations pratiques de prise (dont : éviter la dilution dans l'eau ou une boisson aqueuse, ingérer avec un repas ou un aliment contenant des lipides (fromage blanc), etc. En pratique médicale, un suivi des concentrations plasmatiques est recommandé.
- Pour les patients à risque élevé de développer la Covid-19 et les patients diagnostiqués positifs mais asymptomatiques, il est recommandé de contrôler le statut en vitamine D. En cas de valeur faible (inférieur à 20 µg/L), un traitement médicamenteux en dose de charge (25 000 à 50 000 UI/semaine soit 625 à 1 250 µg/semaine) peut être administré pendant quelques semaines. Dans les catégories de population où la prévalence de la déficience en vitamine D est très élevée comme les personnes âgées institutionnalisées, les femmes enceintes, les personnes à la peau foncée, certains végétariens, etc. ; la vitamine D sera donnée d'office.
- L'utilisation de très hautes quantités de vitamine D à visée thérapeutique chez les patients atteints de la Covid-19 et pour prévenir les formes très graves de la maladie, ne peut actuellement être recommandée. Elle ressort éventuellement du cadre d'études cliniques et ne peut se substituer aux traitements utilisés actuellement.
- En ce qui concerne la vaccination, tout traitement chronique entrepris avant la vaccination sera maintenu inchangé.

Concernant le Zinc :

- Le CSS ne recommande pas l'administration de Zn à visée thérapeutique chez des patients cliniquement atteints, de même que l'administration de doses élevées.
- Néanmoins, dans les conditions actuelles de la pandémie, l'ensemble de la population doit veiller à s'assurer un apport alimentaire suffisant en Zn, par la consommation d'aliments riches en Zn dont la viande, les œufs, le poisson, les céréales et les produits à base de céréales, les légumineuses ainsi que le lait et les produits laitiers. Privilégier les meilleures sources alimentaires est utile, éventuellement avec le conseil d'un diététicien lors d'une évaluation globale.
- Le corps médical en charge des patients atteints ne peut se fier à la mesure du Zn sérique comme facteur indépendant prédictif de la sévérité de la maladie.
- Les personnes à risque élevé d'infection mais non encore cliniquement atteintes par la Covid-19 peuvent bénéficier à titre préventif d'une complémentation d'une durée de 3 à 4 semaines avec des doses modérées (10 mg de Zn/jour, à adapter selon les cas).
- En ce qui concerne la vaccination, tout traitement chronique à dose modérée entrepris avant la vaccination sera maintenu inchangé. Cependant et afin d'éviter toute interférence possible avec la réponse vaccinale, aucune nouvelle complémentation ou modification de dose ne sera entreprise dans les 2 à 3 semaines précédant et suivant la vaccination.

Mots clés et MeSH *descriptor terms*¹

Mesh terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
Food supplement	Food supplement	Voedingssupplement	Complément alimentaire	Complément alimentaire
Food safety	Food safety	Voedselveiligheid	Innocuité alimentaire	Lebensmittelsicherheit
Nutritional requirements	Nutritional requirements	Voedingsbehoeften	Besoins nutritionnels	Ernährungsanforderungen
Nutrition policy	Nutrition policy	Voedingsbeleid	Politique nutritionnelle	Ernährungspolitik
Prevention	Prevention	Preventie	Prévention	Prävention
Legislation, Food	Legislation, Food	Wetgeving, voedsel	Législation, nutrition	Gesetzgebung
Vitamin D	Vitamin D	Vitamine D	Vitamine D	Vitamine D
Zinc	Zinc	Zink	Zinc	Zink
COVID-19	COVID-19	COVID-19	COVID-19	COVID-19
SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2	SARS-CoV-2

MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM (National Library of Medicine) controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>.

¹ Le Conseil tient à préciser que les termes MeSH et mots-clés sont utilisés à des fins de référencement et de définition aisés du scope de l'avis. Pour de plus amples informations, voir le chapitre « méthodologie ».

III METHODOLOGIE

L'initiative de ce rapport revient aux experts chercheurs et cliniciens du CSS, souhaitant pouvoir réagir dans des délais courts devant l'ampleur prise par le sujet. Après analyse de la demande, le président du domaine du groupe de travail NASSA (Nutrition, alimentation et santé, y compris sécurité alimentaire) et le Bureau du CSS ont identifié les expertises disponibles. Un groupe de travail ad hoc a alors été constitué, au sein duquel des expertises détaillées au point VI étaient représentées. La mise au point était basée au départ sur les travaux antérieurs récents du CSS (2016 et 2019) ; elle a été complétée par l'examen des publications parues dans les 5 dernières années, dont la grande majorité date de 2020. Les experts de ce groupe ont rempli une déclaration générale et ad hoc d'intérêts et la Commission de déontologie a évalué le risque potentiel de conflits d'intérêts. Après approbation de l'avis par le groupe de travail et par le groupe permanent en charge du domaine, le Bureau du CSS puis le Collège ont validé l'avis en dernier ressort selon une procédure rapide.

IV ELABORATION ET ARGUMENTATION

Liste des abréviations utilisées

1,25(OH)2D	1,25 dihydroxyvitamine D
25OHD	25 hydroxyvitamine D
AJR	Apport journalier recommandé
AMT	Apport maximal tolérable
ARN	Acide ribonucléique
COVID-19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CSS	Conseil supérieur de la santé
CRP	<i>C-Reactive Protein</i> - Protéine C-réactive
Cu	Cuivre
DBP	<i>D Binding Protein</i>
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
Fe	Fer
IC	Intervalle de confiance
IL6	Interleukine-6
IVR	Infections virales des voies respiratoires
MERS-Cov	Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
NASSA	Nutrition, alimentation et santé, y compris sécurité alimentaire
PTH	Parathormone
RAS	Système rénine/angiotensine
Se	Sélénium
SARS-CoV-1	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 1</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
UI	Unité internationale
VDR	<i>Vitamine D Receptor</i>
Zn	Zinc

1 Vitamine D

1.1 Rappel des principales propriétés biologiques. Effets d'apports insuffisants et caractérisation

Deux formes de vitamine D existent dont une d'origine végétale (vit. D2 ou ergocalciférol) et une d'origine animale (vit. D3 ou cholécalciférol), également synthétisée dans la peau par action des rayons ultraviolets B du soleil. La vitamine, qui peut être stockée dans le tissu adipeux, est une pro-hormone qui doit subir deux hydroxylations pour finalement produire sa forme biologiquement active. Elle est d'abord métabolisée par le foie en 25-hydroxyvitamine D (25OHD), métabolite majeur circulant, associé à une protéine porteuse, la *D Binding Protein* (DBP). C'est ce métabolite qui peut être dosé dans le sérum pour évaluer le statut nutritionnel en vitamine D. Ensuite, elle est métabolisée par le rein en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)2D), sécrétée dans la circulation, qui a une haute affinité pour le récepteur à la vitamine D (VDR). Cette dernière forme participe au maintien de la masse osseuse en régulant le métabolisme phosphocalcique, notamment par l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. Cette deuxième transformation est étroitement régulée, principalement par l'hormone parathyroïdienne dans une boucle de rétro-contrôle classique. Les métabolites de la vitamine D agissent également sur les cellules osseuses, favorisant la synthèse de la matrice et sa minéralisation. La conséquence la plus classique et connue de longue date, d'une carence profonde en vitamine D (voir ci-après), est un déficit de minéralisation, appelé rachitisme chez l'enfant en croissance et ostéomalacie chez l'adulte (CSS, 2016).

La 1,25(OH)2D est produite aussi par de nombreuses cellules (dont épithélium, endothélium, cellules de la lignée myéloïde, lymphocytes) qui possèdent également des récepteurs VDR. Cette production extra-rénale n'est pas régulée par la PTH et la 1,25(OH)2D qui en résulte n'est pas sécrétée dans la circulation et ne participe pas à la régulation du métabolisme phosphocalcique. Elle dépend essentiellement de la concentration de substrat disponible et de certaines cytokines et son rôle est uniquement paracrine et autocrine. En ce qui concerne l'immunité en particulier, la vitamine joue un rôle dans la sécrétion par les macrophages de facteurs bactéricides et dans la régulation de la synthèse d'interleukines et de cytokines (Bilézikian et al, 2020). La vitamine D influence aussi le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire dans de nombreux organes (foie, intestin, poumons, etc.).

Plusieurs études indiquent qu'elle diminue le risque et la sévérité des affections du tractus respiratoire (Calder, 2020). Des études épidémiologiques ont suggéré une association inverse entre le statut en vitamine D et certaines maladies chroniques telles les maladies cardiovasculaires, le diabète (Wu et al, 2017) ou le cancer colorectal (Bischoff-Ferrari et al, 2006). Des interventions à large échelle ont été réalisées depuis lors qui n'ont pas apporté de preuves suffisantes d'un effet positif, sauf pour les fractures (en association avec des apports suffisants en calcium) et les infections du tractus respiratoire supérieur ainsi que les exacerbations de l'asthme (Autier et al, 2017). En fait, beaucoup de travaux réalisés ne permettent pas de stratifier les résultats en fonction du statut initial en vitamine D (Bouillon et al, 2019). Dans le cas du diabète par exemple, il pourrait y avoir un bénéfice, mais uniquement chez les patients en déficit vitaminique. L'interprétation est également rendue compliquée par le fait que, dans certains cas, l'effet pourrait être biphasique, avec une augmentation du risque pour de très hautes doses régulières ou une administration annuelle ou bisannuelle avec des doses élevées (Zitterman, 2017). L'EFSA considère comme démontrée sa contribution au développement normal des os et des dents ainsi qu'au maintien des fonctions immunitaires et musculaires (EFSA, 2016). Aucune preuve suffisante n'existe à ce jour concernant d'autres propriétés (CSS, 2016).

Le déficit en vitamine D est très fréquent tant chez l'enfant que chez l'adulte, particulièrement à la fin de l'hiver et au début du printemps, lorsque les sujets sont insuffisamment exposés au soleil (personnes âgées confinées en maison de repos, personnes portant des vêtements très couvrants, etc.). En Europe, de 40 à 100 % des personnes âgées vivant hors de collectivités (maisons de repos et/ou de soins) sont déficientes en vitamine D. Un déficit en vitamine D chez la mère peut causer un retard de croissance des enfants, des malformations du squelette et une augmentation du risque de fracture de la hanche lors du vieillissement. Or, le déficit en vitamine D chez la femme enceinte est fréquent, en ce compris en Belgique. Ces situations compromettent d'emblée un apport adéquat en vitamine D dès la naissance et durant la période d'allaitement (CSS, 2016).

La caractérisation d'un état de déficience se fait par la mise en évidence d'une teneur basse en 25-hydroxyvitamine D. Sa concentration sérique chez l'adulte devrait au minimum s'élever à 50 nmol/L (20 µg/L) et de préférence à 75 nmol/L (30 µg/L) ce seuil n'est atteint que chez un tiers de la population âgée (au-delà de 65 ans) dans la plupart des pays (Holick & Chen, 2008). Des valeurs entre 50 à 125 nmol/L (20 à 50 µg/L) sont considérées comme « optimales » (Bouillon, 2017). Des valeurs supérieures à 250 nmol/L pourraient être néfastes. Ces seuils reposent sur les résultats de méta-analyses d'études épidémiologiques d'association entre la 25-hydroxyvitamine D circulante et différentes pathologies squelettiques (principalement ostéomalacie et ostéoporose) et non squelettiques (chutes, cancer, auto-immunité, pathologies cardiovasculaires) (Bischoff-Ferrari et al, 2006). Il faut les considérer avec prudence car les dosages sériques utilisés n'étaient pas toujours standardisés (Binkley et al, 2017). Entre différents pays européens dont la Belgique, on observe une haute variabilité pour cet indicateur. Quarante à 50 % des personnes auraient des valeurs inférieures à 50 nmol/L (20 µg/L) et environ 80 % inférieures à 75 nmol/L (30 µg/L) (Spiro & Butriss, 2014). Des données belges non publiées de Corazza à partir des dosages effectués sur une année en milieu hospitalier à Bruxelles montrent qu'environ 50 % de ceux-ci étaient < 20 µg/l et 75 % < 30 µg/L.

1.2 Apport alimentaire recommandé, satisfaction des besoins et apports complémentaires

Les recommandations concernant la vitamine D font toujours l'objet d'une large discussion. En 2016, le CSS conseillait qu'indépendamment de l'apport en vitamine D contenue dans l'alimentation, une complémentation soit administrée dès la naissance, fournissant des apports de 10 µg/jour (400 UI) chez les enfants et de 10 µg à 15 µg (600 UI) chez les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans, en fonction de leur exposition à la lumière solaire. Chez l'adulte, l'apport complémentaire conseillé est de 10 µg/jour, mais il devrait être augmenté à 15 µg/jour chez les personnes à risque d'ostéoporose, et à 20 µg/jour (800 UI) lors de la grossesse et en période d'allaitement (CSS, 2016). Pour atteindre ces recommandations, la fortification de certaines denrées alimentaires et le recours à des compléments nutritionnels, peuvent être requis, surtout chez les nourrissons et les personnes âgées. Dans certaines conditions (rachitisme, ostéoporose) laissées à l'appréciation du corps médical, des formes médicamenteuses d'un dosage plus élevé sont aussi utilisées (Cf. Centre belge d'information pharmacothérapeutique).

Concernant les sources alimentaires, les aliments les plus riches en vitamine D sont les poissons gras, les œufs, le fromage ainsi que la viande. Selon l'enquête de consommation alimentaire, en Belgique, les groupes alimentaires suivants contribuent sensiblement à l'apport : viandes et produits carnés, matières grasses et huiles, produits laitiers et substituts puis poissons (De Ridder et al, 2016). Une contribution importante vient aussi des aliments enrichis, tels le lait, les produits laitiers, la margarine, les céréales, etc. Ce phénomène, répandu aux Etats-Unis, prend de l'ampleur en Europe également (CSS, 2016). Des compilations d'études indiquent que la consommation de vitamine D via les aliments chez l'adulte en Europe avoisine des quantités de 4,8 µg/jour pour l'homme et 3,3 µg/jour pour la

femme. Des variations importantes existent entre pays, donnant un éventail d'apport alimentaire moyen de 2 à 10 µg/jour (Spiro & Buttriss, 2014). La consommation de compléments de vitamines D peuvent augmenter les apports moyens de 5 à 10 µg.

Une prise élevée de vitamine D donne lieu à une hypercalciurie, avec un risque de lithiase rénale, et une hypercalcémie pouvant entraîner des troubles neurologiques et cardiaques. Une telle intoxication est rarissime, et résulte généralement d'une erreur de posologie (notamment une mauvaise compréhension par le patient de la fréquence des prises de suppléments). Les Apports Maximum Tolérables établis par le CSS en 2009 sont de 50 µg/jour (2 000 UI) chez tous les individus à partir de 11 ans. En 2012, l'EFSA a revu à la hausse les AMT et a proposé pour les adultes (en ce compris les femmes enceintes et allaitantes) et les adolescents, un AMT de 100 µg/jour (4 000 UI). Pour le CSS, monter l'AMT à 100 µg/jour chez les adultes ne se justifie que peu au vu des données récentes, l'objectif de la complémentation étant de pallier des déficits saisonniers chez des individus en bonne santé. Le CSS maintient donc, dans ses recommandations nutritionnelles de 2016, l'AMT à 50 µg/jour (2 000 UI) en prise chronique pour tous les adultes. Le CSS recommande vivement que les limites maximales d'apport total journalier dans les compléments alimentaires mis librement en vente sur le marché ne soient pas supérieures à 3 fois l'AJR pour les adolescents et les adultes (soit 30 µg/jour ou 1 200 UI). Des dosages plus importants peuvent s'envisager sous contrôle médical ; il s'agit alors d'une approche de type médicamenteuse.

1.3 Relations avec l'atteinte des voies respiratoires et la réponse immunologique

Dans le cas de l'infection à SARS-CoV-2, des rôles clé ont été suggérés pour la vitamine D, sous tendus principalement par son influence sur la sévérité des affections aiguës du système respiratoire. L'enzyme responsable de la synthèse de la 1,25(OH)₂D est présente dans de nombreux tissus, notamment les cellules de la lignée myéloïde et les macrophages. La vitamine synthétisée en dehors des reins ne contribue pas significativement à la concentration circulante, mais a une action locale, autocrine et paracrine. Contrairement à la synthèse rénale, elle n'est pas régulée par l'hormone parathyroïdienne, mais par les cytokines et dépend largement de la concentration circulante de 25(OH)D. De sorte que, même si le taux circulant de 1,25(OH)₂D reste normal en présence de concentrations fort basses de 25OHD, le taux local de 1,25(OH)₂D est, lui, diminué. De nombreuses études in vitro ont montré que la 1,25(OH)₂D augmente la capacité germicide des macrophages et la formation de jonction serrées entre les cellules épithéliales, qui constituent une barrière physique à la pénétration des microorganismes (Bilezikian et al, 2020). Elle agit également comme modulateur de la réponse immunitaire de la sécrétion des cytokines.

Ces deux actions ont potentiellement un effet favorable sur la protection vis-à-vis de la Covid-19 et d'autres infections des voies respiratoires, et aussi sur la prévention de la tempête cytokinique à la base des formes graves de la Covid-19. Indépendamment, la vitamine D est un régulateur du système rénine/angiotensine (RAS) (Li et al, 2004) qui est probablement impliqué dans la pathogénie des formes graves de la maladie.

Plusieurs études observationnelles ont associé la prévalence des infections virales des voies respiratoires (IVR) et un statut déficient en vitamine D. Les essais contrôlés examinant l'effet d'une administration de vitamine D sur l'incidence et la sévérité des IVR ont donné des résultats variables, et souvent décevants. Néanmoins, une méta-analyse de 25 études randomisées contre placebo (Martineau et al, 2017) a montré une réduction du risque d'IVR de 12 % (IC : 4 à 19) chez les patients recevant le traitement. L'étude montre également que cette diminution significative du risque n'est observée que pour des prises régulières, quotidiennes ou hebdomadaires, et non pour de fortes doses données en bolus. Elle est plus significative, avec une réduction du risque de 70 % (IC : 47 à 83) en cas de carence initiale (25OHD inférieure à 25nmol/L).

1.4 Effets d'un apport complémentaire sur l'évolution de la Covid-19

Plusieurs auteurs suggèrent que la déficience en vitamine D pourrait être associée à un plus haut taux d'infection par le SARS-CoV-2 (D'Avolio et al, 2020 ; Hastie et al, 2020 ; Ilie, Stefanescu & Smith, 2020 ; Meltzer et al, 2020). Certaines études ont également suggéré qu'un taux bas de 25(OH)D pourrait être associé à la sévérité de l'expression de la maladie (Munshi et al, 2020 ; Pereira et al, 2020). Une récente étude de cohorte rétrospective (270 patients) ne trouve par contre aucune association significative entre le taux de vitamine D et les conséquences cliniques de la maladie (Lohia, 2021). On ne dispose pas d'études de qualité sur l'administration de vitamine D et la susceptibilité au virus ou le développement de formes graves. Comme il n'est pas éthique de laisser des patients en carence profonde en vitamine D, de telles études ne pourraient concerner que des individus ayant au départ des taux de 25(OH)D supérieurs à 25 nmol/L, ce qui, au vu des résultats de Martineau et al, réduirait très probablement leur puissance à montrer un effet favorable. Par contre, Annweiler et al (2020) ont publié récemment une étude observationnelle chez 77 patients âgés (84 à 93 ans) admis avec un test positif pour le SARS-CoV-2 qu'ils ont répartis en 3 groupes : le groupe 1 (n = 29) sont des patients qui ont reçu dans l'année précédant l'admission une supplémentation orale régulière en vitamine D3 à raison de 50 000 UI (1 250 µg) par mois ou 80 000 UI (2 000 µg) tous les 3 mois, sur base du dossier médical ; le groupe 2 (n = 16) sont des patients qui ont reçu 80 000 UI (2 000 µg) de vitamine D dans les quelques heures suivant le diagnostic ; le groupe 3 (n = 32) comprend tous les autres et sert de référence. Après ajustement pour les co-variables (âge, comorbidités), ils observent une mortalité significativement plus basse et une sévérité significativement moindre de la maladie dans le groupe 1 que dans le groupe de référence. Par contre, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes 2 et 3. Cette observation supporte l'hypothèse qu'un meilleur statut en vitamine D pré-infection réduit le risque de faire une forme sévère de la Covid-19, mais pas qu'une intervention même précoce après le diagnostic pourrait améliorer la situation. Il n'est cependant pas exclu que des doses élevées de vitamine D administrées précocement pourraient avoir une action positive. Le même groupe a entamé une étude randomisée et contrôlée comparant l'effet de deux dosages de vitamine D (50 000 vs 200 000 UI) administrés à l'admission sur l'évolution (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04344041>). Les résultats sont annoncés pour mai 2021. Une autre étude récente a montré par contre que l'administration de relativement hautes doses de calcifediol (25(OH)D) (2 x 266 µg en une prise et 266 µg/semaine par la suite) à un groupe de 75 patients randomisés 2/1 diminuait significativement le risque d'admission aux soins intensifs et de mortalité, mais il s'agit d'une étude qui reste critiquable, notamment en raison du fait qu'elle n'est pas en double insu et que le taux de base de vitamine D est inconnu. De plus, il s'agit d'une population plus jeune, avec un âge moyen de 52 ans (Entrenas Castillo et al, 2020).

Ces quelques études montrent que la vitamine D pourrait faire partie de l'ensemble des mesures prises pour diminuer le risque d'évolution de l'infection vers la maladie et, peut-être, la fréquence des formes sévères de la maladie (Rhodes JM et al, 2021). A ce stade, il n'y a pas de preuves suffisantes que la complémentation en vitamine D chez des patients infectés prévienne une évolution néfaste (deux études non concordantes, mais dans des populations différentes). De même, il n'y a pas d'argument solide soutenant l'administration de vitamine D à très hautes doses, mais plutôt une supplémentation régulière dans le temps (Lanham-New et al, 2020).

1.5 Interactions avec les vaccins

Il n'y a aucune étude spécifique sur la relation entre statut en vitamine D et l'efficacité d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 en termes de séroconversion. Cette relation a été étudiée sur de petites séries pour d'autres vaccins (pneumocoque, influenza, hépatite) (Aoun et al, 2012 ; Chadha et al, 2011 ; Crum-Cianflone et al, 2016 ; Principi et al, 2013 ; Zitt et al, 2012). Toutes sauf une (Chadha et al, 2011) ont été négatives. Ce sujet devrait faire l'objet de nouvelles études dans le cas du virus de la Covid-19.

1.6 Conclusions et recommandations pratiques

- La vitamine D n'est pas la panacée anti Covid-19 contrairement à ce qu'annoncent certains.
- Dans les conditions actuelles de la pandémie et étant donné la prévalence élevée de la déficience en vitamine D, la population doit veiller à s'assurer un apport suffisant en vitamine D par l'alimentation et l'exposition au soleil. Des conseils hygiéno-diététiques adaptés sont utiles. Il est important de promouvoir la consommation d'aliments naturellement riches en vitamine D tels les poissons gras, les œufs et la viande ainsi que les aliments enrichis (lait, produits laitiers, margarines, certaines céréales), auxquels il convient éventuellement d'ajouter les compléments alimentaires. L'objectif est d'atteindre un apport quotidien total en vitamine D (provenant de l'alimentation et de l'exposition au soleil) de minimum 20 µg/j (800 UI).
- Des valeurs plus élevées peuvent être retenues dans certaines circonstances pour des raisons médicales. Les compléments alimentaires ne devraient jamais fournir plus de 30 µg de vitamine D par jour. Ils doivent être pris de manière régulière (quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle) et non sous forme de méga-doses une ou deux fois/an et en suivant les recommandations pratiques de prise (dont : éviter la dilution dans l'eau ou une boisson aqueuse, ingérer avec un repas ou un aliment contenant des lipides (fromage blanc), etc. En pratique médicale, un suivi des concentrations plasmatiques est recommandé.
- Pour les patients à risque élevé de développer la Covid-19 et les patients diagnostiqués positifs mais asymptomatiques, il est recommandé de contrôler leur statut en vitamine D. En cas de valeur faible (inférieur à 20 µg/L), un traitement de type médicamenteux en dose de charge (25 000 à 50 000 UI/semaine soit 625 à 1 250 µg/semaine) peut être administré pendant quelques semaines. Dans les catégories de population où la prévalence de la déficience en vitamine D est très élevée comme les personnes âgées institutionnalisées, les femmes enceintes, les personnes à la peau foncée, certains végétariens, etc. ; la vitamine D sera donnée d'office.
- L'utilisation de très hautes quantités de vitamine D à visée thérapeutique chez les patients atteints de la Covid-19 et pour prévenir les formes très graves de la maladie, ne peut actuellement être recommandée. Elle ressort éventuellement du cadre d'études cliniques et ne peut se substituer aux traitements utilisés actuellement.
- En ce qui concerne la vaccination, tout traitement chronique entrepris avant la vaccination sera maintenu inchangé.

2 Zinc

2.1 Rappel des principales propriétés biologiques. Effets d'apports insuffisants et caractérisation

Le zinc (Zn) est un oligoélément qui possède un important rôle catalytique et métabolique en faisant partie du site actif de près de 300 enzymes. Il joue également un rôle structurel fondamental médié par la constitution des protéines à « doigt de Zn ». C'est ainsi qu'il est impliqué dans la transcription du génome, très dépendante de l'apport alimentaire en Zn. Il participe également au stockage et la sécrétion d'insuline, à la sécrétion d'enzymes digestives ou encore à la sécrétion acide de l'estomac ainsi qu'à la spermatogénèse. Enfin, il a des rôles régulateurs au niveau de l'expression génique et de la signalisation intracellulaire et c'est un antioxydant efficace (CSS, 2016).

Le déficit chronique d'apport en Zn s'accompagne d'un retard de croissance chez l'enfant, un des signes les plus typiques. On observe également des atteintes des défenses immunitaires se manifestant par un risque accru d'infections microbiennes, virales et parasitaires. Le déficit sévère se rencontre chez des sujets en alimentation parentérale non enrichie en Zn. Le tableau clinique consiste en l'apparition de lésions cutanées particulières au niveau des orifices et des extrémités du corps, de la diarrhée, un retard de croissance chez l'enfant, une sensibilité accrue aux infections, une perte de l'appétit et du goût ainsi que des troubles psychiques (CSS, 2016). L'EFSA reconnaît comme effets physiologiques bénéfiques du Zn, sa contribution au maintien de l'intégrité de la peau, des ongles et des cheveux, à la croissance et au métabolisme hormonal, protéique et glucidique (EFSA, 2010).

La caractérisation d'un état de déficience se fait par la mise en évidence d'une teneur basse en Zn plasmatique (ou sérique), mais également par une réponse significative d'indicateurs biologiques Zn-dépendants au traitement par le Zn. Le Zn plasmatique est abaissé dans toute une série de situations (telles l'inflammation et l'infection) qui ne reflètent pas nécessairement un apport alimentaire bas. De plus, le prélèvement sanguin doit s'effectuer dans des conditions strictes afin d'éviter tout artéfact dû à une hémolyse. En Belgique, les valeurs de référence obtenues à partir d'échantillons sanguins correctement traités sont comprises entre 70 et 105 µg/dL (10,7 à 17,5 µmol/L). Certains laboratoires mentionnent des valeurs normales de 80 à 120 µg/dL, sans garantie analytique. En dessous de 70 µg/dL, on peut évoquer une déficience d'apport tout en envisageant les autres causes possibles d'un Zn bas (CSS, 2016).

2.2 Apport alimentaire recommandé, satisfaction des besoins et apports complémentaires

L'apport journalier recommandé (AJR) pour le Zn est délicat à définir. Des mécanismes de régulation homéostatique existent et sont fonction de l'état habituel des réserves et des capacités à les mobiliser en jouant sur l'absorption et l'excrétion de l'élément. Des transporteurs spécifiques favorisent l'efflux ou l'influx de l'élément et sont actifs à de nombreux niveaux. La métallothionéine contribue également à ces transports. Par ailleurs, le rendement d'absorption du Zn alimentaire dépend de la présence de ligands tels les phytates (d'origine végétale) et de certaines protéines alimentaires provenant de la viande, des céréales et des produits laitiers.

C'est pour tenter de prendre en compte ces influences que les Autorités de santé de différents pays donnent des valeurs d'AJR fort variables, s'échelonnant de 9,0 à 16,7 mg pour l'homme adulte et de 7,0 à 12,7 mg pour la femme adulte. En Belgique, le CSS recommande 11,0 mg pour l'homme et 8,0 mg pour la femme, avec une majoration pendant la grossesse et l'allaitement (CSS, 2016). Il mentionne cependant très clairement d'autres cas où des adaptations sont nécessaires.

Concernant les sources alimentaires, le Zn est présent en quantité importante dans la viande et les produits dérivés, les œufs, le poisson, les céréales et les produits à base de céréales, les légumineuses ainsi que le lait et les produits laitiers. Selon l'enquête de consommation alimentaire, en Belgique, les groupes alimentaires suivants contribuent sensiblement à l'apport en Zn produits laitiers et substituts, céréales et produits céréaliers, viandes et produits carnés (De Ridder et al, 2016). La biodisponibilité du Zn alimentaire varie en fonction de la nature des aliments. Les moyennes des apports alimentaires usuels en Zn dans différents pays européens dont la Belgique varient entre 8,0 et 13,5 mg par jour chez les adultes, avec des valeurs plus élevées chez les hommes. On estime à environ 10 % la prévalence d'un apport insuffisant en Zn dans plusieurs pays européens dont la Belgique. Au niveau mondial, on cite une prévalence allant jusqu'à 20 % (Arentz et al, 2020).

Le CSS reconnaît donc l'existence d'un apport sous optimal en Zn pour une fraction non négligeable de la population belge. Ce déficit est plus prononcé dans certains groupes de population (enfants dans différentes conditions, femmes enceintes et allaitantes, personnes âgées, végétariens au régime peu varié) et dans certaines situations (malnutrition, bas revenus, régions rurales). Diverses interventions (diversification alimentaire, fortification et complémentation) ont démontré leur intérêt, par exemple pour le traitement de situations infectieuses chez l'enfant. Les démonstrations sont moins claires par rapport à un éventuel effet du Zn sur des retards de croissance, le diabète de maturité, les infections respiratoires et le déroulement de la grossesse et de la lactation (CSS, 2016).

Les risques liés à un apport supra nutritionnel en Zn (d'origine alimentaire ou provenant de compléments) ont été évalués par l'EFSA. Elle indique que des apports allant jusqu'à 50 mg/jour sont dénués de tout effet défavorable mesurable et fixe finalement à 25 mg/jour l'Apport Maximal Tolérable (AMT) pour l'adulte (EFSA, 2006). Même si des essais de complémentation ont été menés avec des apports en Zn élevés (25 à 150 mg/jour), le CSS estime qu'un apport complémentaire administré en chronique (via des compléments alimentaires ou par ajout aux denrées alimentaires) doit idéalement se situer dans une zone comprise entre 5 et 10 mg/jour chez l'adulte (CSS, 2016). Des quantités plus élevées (jusqu'à 20 mg/jour) peuvent être administrées sur de courtes périodes (quelques semaines/mois) pour normaliser des apports nettement insuffisants. Les apports complémentaires, toujours exprimés en Zn élémentaire, sont possibles sous forme de sels biodisponibles (acétate, chlorure, citrate, gluconate, lactate, sulfate, picolinate, etc.).

2.3 Relations avec l'atteinte des voies respiratoires et la réponse immunologique

De manière générale, le Zn est impliqué dans la protection contre la rupture de la barrière muqueuse de voies respiratoires supérieures ainsi que dans le maintien de l'intégrité des cellules endothéliales du tissu pulmonaire. Il inhibe la réplication virale par effet direct sur la membrane et par inhibition d'enzymes spécifiques. Dans le cas de la Covid-19, il inhibe l'ARN polymérase, en déplaçant les ions magnésium du centre actif. Ces propriétés ont été bien démontrées chez l'animal et ex vivo en culture cellulaire. Des analogies avec d'autres virus comme le SARS-Cov1 ou le MERS-Cov sous-tendent que le Zn aurait les mêmes propriétés sur le SARS-Cov2 in vivo chez l'homme (Wessels, Rolles & Rink, 2020 ; Arentz et al, 2020 ; Skalny et al, 2020 ; Razzaque, 2020 ; Pormohammad et al, 2020 ; Mayor-Ibarguren et al, 2020 ; Kumar et al, 2020).

De même, les propriétés bien documentées du Zn sur la stimulation de la défense immunitaire au cours d'infections virales pourraient être transposées à la Covid-19. Il en va ainsi pour l'effet inhibiteur du Zn sur les cytokines pro-inflammatoires comme l'IL6 et le TNF, pour la protection contre la lymphopénie et pour la stimulation de la maturation des lymphocytes B et celle des « *Toll-like* » récepteurs impliqués dans l'immunité innée (Wessels, Rolles & Rink, 2020). Les preuves avancées font référence aux effets bénéfiques d'une administration de Zn chez des patients atteints de pathologies respiratoires « communes » comme le rhume

banal où l'élément a montré un effet préventif ainsi qu'à la diminution de la gravité et de la durée des infections pulmonaires aussi bien chez les adultes que chez les enfants (Wang et al, 2020 ; Lassi, Moin & Bhutta, 2016).

C'est un fait que les personnes à risque de développer une infection à Covid-19 ont également un risque plus élevé d'être déficientes en Zn. Il s'agit de personnes âgées, de patients atteints de maladies chroniques, de femmes enceintes, etc. Il n'est donc pas étonnant que, dès le début de la pandémie, des auteurs aient proposé d'administrer du Zn (20 à 40 mg/jour) chez les sujets âgés pour optimiser leur réponse immunitaire et éviter l'effet catastrophique du virus en l'absence de traitement et de vaccin (Guiomar de Almeida Brasiel, 2020). D'autres auteurs ont suggéré sans plus attendre d'administrer du Zn de manière préventive et à des patients âgés et des patients souffrant de maladies chroniques (Wessels, Rolles & Rink, 2020 ; Alexander et al, 2020, Hunter et al, 2020).

2.4 Hypozincémie et relation avec la gravité de la maladie

Comme évoqué ci-avant, beaucoup d'auteurs considèrent qu'une zincémie basse reflète logiquement un état de déficience en Zn. La situation est néanmoins plus complexe étant donné que la réponse inflammatoire présente lors d'une infection telle celle de la Covid-19 provoque une redistribution du Zn dans l'organisme avec notamment une hypozincémie. Ce serait la combinaison d'un apport sous optimal en Zn à une hypozincémie secondaire à l'inflammation qui concourrait à favoriser les surinfections bactériennes avec sepsis et surmortalité.

Afin de mieux étayer leurs observations, des auteurs se sont intéressés à mesurer le statut en Zn et sa relation avec la gravité de la maladie, voire même de proposer de mesurer le Zn sérique comme un facteur prédictif d'une évolution péjorative de la maladie et de la mortalité. Beaucoup de ces études pèchent par un très petit nombre de patients et par le fait qu'un marqueur de l'inflammation telle la CRP n'est pas inclus dans l'analyse statistique (par régression logistique multiple). Dès lors, il apparaît que le Zn ne peut être considéré comme un facteur prédictif de la gravité de l'infection (Yasui et al, 2020 ; Heller et al, 2020). L'hypozincémie observée en relation avec une CRP élevée semble donc être une conséquence de l'inflammation quoiqu'en disent les auteurs (Jothimani et al, 2020).

2.5 Effets d'un apport complémentaire sur l'évolution de la pathologie

Les études de complémentation publiées à ce jour dans des revues de qualité scientifique plutôt faible sont peu convaincantes mais restent néanmoins un stimulant pour proposer des études prospectives en double insu, réalisées selon des procédures plus valides. Ce sont surtout des études rétrospectives ou observationnelles dont les conclusions montrent une tendance peu étayée à une diminution de la gravité de la maladie, sans aucun effet sur la surmortalité (Finzi, 2020 ; Frontera et al, 2020). Les quantités administrées sont assez élevées (100 - 180 mg Zn/jour per os) et un protocole propose même le Zn intra-veineux (Perera et al, 2020). A noter aussi que la plupart des études d'intervention publiées à ce jour ne donnent aucun renseignement sur le statut en Zn de départ, que ce soit par la mesure du Zn sérique ou plasmatique ou des apports en Zn par enquête diététique. A la fin décembre 2020, on relevait 38 études enregistrées dans *clinicaltrials.gov*. Celles-ci concernent le Zn seul, le Zn avec un ionophore et le Zn avec d'autres nutriments ou des médicaments. Pour autant que ces études aient lieu, les résultats devraient être connus en 2021.

2.6 Interactions possibles avec les médicaments et les vaccins

Les antihypertenseurs sont connus pour interférer avec le métabolisme du Zn. Une diminution du Zn plasmatique a été observée avec les diurétiques thiazidiques, les antagonistes l'angiotensine et les antagonistes du calcium (Mossink, 2020). Il en est de même pour certaines statines dont la simvastatine. Les patients hypertendus et/ou hypercholestérolémiques prenant ces médicaments pourraient avoir une diminution du Zn qui interférerait avec leur réponse immunologique s'ils contractent la Covid-19. La prise chronique de corticostéroïdes influence également le métabolisme du Zn en provoquant une redistribution de celui-ci et une hypozincémie.

Le rôle de certains ligands porteurs du Zn (ionophores) permettant un meilleur transport intracellulaire a été évoqué (Frontera et al, 2020 ; Doboszewska et al, 2019 ; Carlucci et al, 2020). L'hydroxychloroquine dont on a tant parlé, exerce précisément un effet ionophore bien reconnu. Le rôle de tels porteurs est en cours d'étude (cf supra). Il en va de même pour d'autres substances comme les polyphénols, le resvératrol. De doses élevées de Zn (> 100 mg/jour) telles que proposées dans certaines études cliniques induisent la synthèse de protéines telles les métallothionéines, qui empêchent son passage dans la circulation, et par la même occasion interfèrent avec la résorption du cuivre. Les doses élevées de Zn peuvent induire une carence en cuivre avec induction d'une pancytopenie et d'une myélopathie grave.

En ce qui concerne les vaccins, il n'y a, à ce jour, aucune donnée concernant la prise de Zn pendant la vaccination contre la Covid-19. Il n'est pas non plus connu si cet aspect a été pris en compte dans les études cliniques. L'administration de Zn avant ou pendant la vaccination contre d'autres virus (rotavirus, hépatite B) ou des bactéries (choléra) a eu pour conséquence une stimulation de la production d'anticorps spécifiques et de populations de lymphocytes (Lazarus et al, 2017 ; Karlsen et al, 2003). Néanmoins, certaines études ne signalent aucun effet (Afsharian et al, 2011).

2.7 Conclusions et recommandations pratiques

- Le Zn n'est pas la panacée anti Covid-19, contrairement à ce que certains annoncent.
- Dans les conditions actuelles de la pandémie, l'ensemble de la population doit veiller à s'assurer un apport alimentaire suffisant en Zn, par la consommation d'aliments riches en Zn dont la viande, les œufs, le poisson, les céréales et les produits à base de céréales, les légumineuses ainsi que le lait et les produits laitiers. Privilégier les meilleures sources alimentaires est utile, éventuellement avec le conseil d'un diététicien lors d'une évaluation globale.
- Le corps médical en charge des patients atteints ne peut se fier à la mesure du Zn sérique comme facteur indépendant prédictif de la sévérité de la maladie.
- Les personnes à risque élevé d'infection mais non encore cliniquement atteintes par la Covid-19 peuvent bénéficier à titre préventif d'une complémentation d'une durée de 3 à 4 semaines avec des doses modérées (10 mg de Zn/jour, à adapter selon les cas).
- L'administration de Zn à visée thérapeutique chez des patients cliniquement atteints ne peut actuellement être recommandée, de même que l'administration de doses élevées (supérieures à 20 mg/jour).
- En ce qui concerne la vaccination, tout traitement chronique à dose modérée entrepris avant la vaccination sera maintenu inchangé. Cependant et afin d'éviter toute interférence possible avec la réponse vaccinale, aucune nouvelle complémentation ou modification de dose ne sera entreprise dans les 2 à 3 semaines précédant et suivant la vaccination.

V REFERENCES

Afsharian M, Vaziri S, Janbakhsh AR, Sayad B, Mansouri F, Nourbakhsh J, et al. The effect of zinc sulfate on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine in elderly: zinc sulfate and immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine. *Hepat Mon* 2011;11(1):32-5.

Alexander J, Tinkov A, Strand TA, Alehagen U, Skalny A, Aaseth J. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin D for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19. *Nutrients* 2020;12(8):2358.

Annweiler G, Corvaisier M, Gautier J, Dubée V, Legrand E, Sacco G, et al. Vitamin D supplementation associated to better survival in hospitalized frail elderly COVID-19 patients: the GERIA-COVID quasi-experimental study. *Nutrients* 2020;12(11):3377.

Aoun B, Dourthe M-E, Salandre AD, Souberbielle J-C, Ulinski T. Do vitamin D plasma levels impact vaccine response in children with idiopathic nephrotic syndrome? *Pediatr Nephrol* 2012;27(11):2161-2.

Arentz S, Hunter J, Yang G, Goldenberg J, Beardsley J, Myers SP, et al. Zinc for the prevention and treatment of SARS-CoV-2 and other acute viral respiratory infections: a rapid review. *Adv Integr Med* 2020;7(4):252-60.

Internet: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32837895/>

Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2017;25:1-42.

Bilezikian JP, Bikle D, Hewison M, Lazaretti-Castro M, Formenti AM, Gupta A, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D and COVID-19. *Eur J Endocrinol* 2020;183(5):R133-R47.

Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, Thamm M, Tian L, Merkel J, et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;173:117-21.

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.

Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endo* 2017. Internet : <http://www.sisdca.it/public/pdf/Guidelines-for-vit-D---Bouillon-2017.pdf>

Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocrine reviews* 2019;40(4):1109-51.

Calder PC. Nutrition, immunity and Covid-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health* 2020;74-92. Internet: <https://nutrition.bmj.com/content/bminph/early/2020/05/20/bminph-2020-000085.full.pdf>

Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol* 2020;69(10):1228-34.

Chadha MK, Fakhri M, Muindi J, Tian L, Mashtare T, Johnson CS, et al. Effect of 25-hydroxyvitamin D status on serological response to influenza vaccine in prostate cancer patients. *The Prostate* 2011;71(4):368-72.

Crum-Cianflone NF, Won S, Lee R, Lalani T, Ganesan A, Burgess T, et al. Vitamin D levels and influenza vaccine immunogenicity among HIV-infected and HIV-uninfected adults. *Vaccine* 2016;34(41):5040-6.

CSS – Conseil supérieur de la santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique (Révision 2009). Avis n° 8309. Bruxelles; CSS 2009.

CSS – Conseil supérieur de la santé. Recommandations nutritionnelles pour la Belgique – 2016. Avis n° 9285. Bruxelles; CSS 2016.

CSS – Conseil supérieur de la santé. Recommandations alimentaires pour la population Belge adulte – 2019. Avis n° 9284. Bruxelles; CSS 2019.

D'Avolio A, Avataneo V, Manca A, Cusato J, De Nicolò A, Lucchini R, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations are lower in patients with positive PCR for SARS-CoV-2. *Nutrients* 2020;12(5):1359.

De Ridder K, Bel S, Brocatus L, Lebacqz T, Ost C & Teppers E. Résumé des résultats. 2014-2015. Dans: Tafforeau J (éd.) Enquête de consommation alimentaire. Bruxelles ; WIV-ISP 2016.

De Ridder K, Bel S, Brocatus L, Lebacqz T, Ost C & Teppers E. Samenvatting van de resultaten. In: Tafforeau J. (ed.) Voedselconsumptiepeiling 2014-2015. Brussel; WIV-ISP, 2016a (unpublished results).

Doboszewska U, Wlaż P, Nowak G, Młyniec K. Targeting zinc metalloenzymes in coronavirus disease 2019. *Br J Pharmacol* 2020;177(21):4887-98.

EFSA – European Food Safety Authority. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. Scientific Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). EFSA 2006.

Internet:

https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf

EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to zinc and maintenance of normal skin (ID 293), DNA synthesis and cell division (ID 293), contribution to normal protein synthesis (ID 293, 4293), maintenance of normal serum testosterone concentrations (ID 301), “normal growth” (ID 303), reduction of tiredness and fatigue (ID 304), contribution to normal carbohydrate metabolism (ID 382), maintenance of normal hair (ID 412), maintenance of normal nails (ID 412) and contribution to normal macronutrient metabolism (ID 2890) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EJSA J* 2010;8(10):1819.

Internet: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1819>

EFSA – European Food Safety Authority. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. *EJSA J* 2012;10(7):2813.

Internet : <https://www.efsa.europa.eu/fr/efsajournal/pub/2813>

EFSA – European Food Safety Authority. Dietary reference values for vitamin D. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). *EFSA J* 2016;14(10):4547.

Internet : <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4547>

Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;203:105751.

Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis* 2020;99:307-9.

Frontera JA, Rahimian JO, Yaghi S, Liu M, Lewis A, de Havenon A, et al. Treatment with Zinc is Associated with Reduced In-Hospital Mortality Among COVID-19 Patients: A Multi-Center Cohort Study. *Res Sq* 2020;26:rs.3.rs-94509.

Guiomar de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nut ESPEN* 2020;38:65-6.
Internet : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690179/>

Hastie CE, Mackay DF, Ho F, Celis-Morales CA, Katikireddi SV, Niedzwiedz CL, et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev* 2020;14:561-5.

Heller RA, Sun Q, Hackler J, Seelig J, Seibert L, Cherkezov A, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol* 2020;38:101764.

Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):1080S-6S.

Hunter J, Arentz S, Goldenberg J, Yang G, Beardsley J, Mertz D, et al. Rapid review protocol: zinc for the prevention or treatment of COVID-19 and other coronavirus-related respiratory tract infections. *Integr Med Res* 2020;9(3):100457.

Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:1195-8.

Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020;100:343-9.

Karlsen TH, Sommerfelt H, Klomstad S, Andersen PK, Strand TA, Ulvik RJ, et al. Intestinal and systemic immune responses to an oral cholera toxoid B subunit whole-cell vaccine administered during zinc supplementation. *Infect Immun* 2003;71(7):3909-13.

Lanham-New S, Webb A, Cashman K, Buttriss J, Fallowfield J, Masud T, Hewison M, Mathers J, Kiely M, Welch A, Ward K, Magee P, Darling A, Hill T, Greif C, Smith C, Murphy R, Leyland S, Bouillon R, Ray S, Kohlmeier M. Vitamin D and SARS-CoV-2 virus/COVID-19 disease. *BMJ open* 2020;0 pp 1-5.

Lassi ZS, Moin A, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12(12):CD005978.

Lazarus RP, John J, Shanmugasundaram E, Rajan AK, Thiagarajan S, Giri S, et al. The effect of probiotics and zinc supplementation on the immune response to oral rotavirus vaccine: A randomized, factorial design, placebo-controlled study among Indian infants. *Vaccine* 2018;36(2):273-9.

Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin–angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;89-90:387-92.

Lohia P, Nguyen P, Patel N, Kapur S. Exploring the link between Vitamin D and clinical outcomes in COVID-19. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2021.

Internet : <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpendo.00517.2020>

Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ* 2017;356:i6583.

Mayor-Ibarguren A, Robles-Marhuenda Á. A Hypothesis for the Possible Role of Zinc in the Immunological Pathways Related to COVID-19 Infection. *Front Immunol* 2020;11:1736.

Internet : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32754165/>

Meltzer DO, Best TJ, Zhang H, Vokes T, Arora V, Solway J. Association of vitamin D status and other clinical characteristics with COVID-19 test results. *JAMA Netw Open* 2020;3(9):e2019722.

Mossink J. Zinc as nutritional intervention and prevention measure for COVID–19 disease. *BMJ Nutr Prev Health* 2020;3(1):111-7.

Munshi R, Hussein MH, Toraih EA, Elshazli RM, Jardak C, Sultana N, et al. Vitamin D insufficiency as a potential culprit in critical COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020 ;1-8.

Internet : <https://doi.org/10.1002/jmv.26360>

Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, de Almeida Oliveira T, da Mota Santana J. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020:1-9.

Internet: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>

Perera M, El Khoury J, Chinni V, Bolton D, Qu L, Johnson P, et al. Randomised controlled trial for high-dose intravenous zinc as adjunctive therapy in SARS-CoV-2 (COVID-19) positive critically ill patients: trial protocol. *BMJ open* 2020;10(12):e040580.

Pormohammad A, Monych NK, Turner RJ. Zinc and SARS CoV 2: A molecular modeling study of Zn interactions with RNA dependent RNA polymerase and 3C like proteinase enzymes. *Int J Mol Med* 2020;47:326-34.

Internet : <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4790>

Principi N, Marchisio P, Terranova L, Zampiero A, Baggi E, Daleno C, et al. Impact of vitamin D administration on immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in previously unvaccinated children. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9(5):969-74.

Razzaque M. COVID-19 Pandemic: Can Maintaining Optimal Zinc Balance Enhance Host Resistance? *Tohoku J Exp Med* 2020;251(3):175-81.

Rhodes JM, Subramanian S, Laird E, Griffin G, Kenny RA. Perspective: Vitamin D deficiency and COVID-19 severity - plausibly linked by latitude, ethnicity, impacts on cytokines, ACE2 and thrombosis. *J Intern Med* 2021;289:97-115.

Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, Gritsenko VA, Alekseenko SI, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID 19. *Int J Mol Med* 2020;46(1):17-26.

Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull* 2014;39(4):322-50.

Wang C, Zhang R, Wei X, Lv M, Jiang Z. Metalloimmunology: The metal ion-controlled immunity. *Advances in Immunology*: Elsevier; 2020;145:187-241.

Internet: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065277619300732?via%3Dihub>

Wessels I, Rolles B, Rink L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front Immunol* 2020;11:1712.

Wu C, Qiu S, Zhu X, et al. La supplémentation en vitamine D et le contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2: une revue systématique et méta-analyse. *Metabolism*. 2017; 73:67-76. doi: 10.1016/j.metabol.2017.05.005.

Yasui Y, Yasui H, Suzuki K, Saitou T, Yamamoto Y, Ishizaka T, et al. Analysis of the predictive factors for a critical illness of COVID-19 during treatment-relationship between serum zinc level and critical illness of COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020;100:230-6.

Zitt E, Sprenger-Mähr H, Knoll F, Neyer U, Lhotta K. Vitamin D deficiency is associated with poor response to active hepatitis B immunisation in patients with chronic kidney disease. *Vaccine* 2012;30(5):931-5.

Zittermann A. The biphasic effect of vitamin D on the musculoskeletal and cardiovascular system. *Int J Endocrinol* 2017;2017:Art ID 3206240.

VI COMPOSITION DU GROUPE DE TRAVAIL

La composition du Bureau et du Collège ainsi que la liste des experts nommés par arrêté royal se trouvent sur le site internet du CSS (page : [Qui sommes-nous](#)).

Tous les experts ont participé **à titre personnel** au groupe de travail. Leurs déclarations générales d'intérêts ainsi que celles des membres du Bureau et du Collège sont consultables sur le site Internet du CSS (page : [conflits d'intérêts](#)).

Les experts suivants ont participé à l'élaboration et à l'approbation de l'avis. Le groupe de travail a été présidé par **Jean Nève** et le secrétariat scientifique a été assuré par Florence Bernardy et Michèle Ulens

BERGMANN Pierre	Médecine nucléaire, métabolisme du calcium	ULB, CHU BRUGMANN
BOUILLON Roger	Médecine expérimentale et endocrinologie	<i>KULeuven</i>
COGAN Elie	Médecine interne, immuno-allergologie, sarcoïdose	ULB, CHIREC
DELZENNE Nathalie	Toxicologie, nutrition	UCLouvain
DE HENAUW Stefaan	Nutrition et Santé publique	UGent
MULLIE Patrick	Alimentation et santé	VUB
NEVE Jean	Chimie thérapeutique et sciences nutritionnelles	ULB
PENNINCKX Michel	Endocrinologie, toxicologie, biotechnologie	ULB
PERETZ Anne	Médecine interne, rhumatologie	ULB, CHU BRUGMANN et ERASME
SCHNEIDER Yves-Jacques	Toxicologie, biochimie métabolique, nutrition, biotechnologie	UCL

Les administrations et/ou les Cabinets ministériels suivants ont été entendus :

LAQUIERE Isabelle	Étiquetage des denrées alimentaires, allégations nutritionnelles et de santé	SPF SPCAE DG4
-------------------	--	---------------

Le groupe de travail permanent en charge du domaine NASSA a approuvé l'avis. Le groupe de travail permanent a été présidé par **Stefaan De Henauw** et le secrétariat scientifique a été assuré par Florence Bernardy et Michèle Ulens.

ANDJELKOVIC Mirjana	Résidus chimiques et contaminants	Sciensano
DE BACKER Guy	Médecine préventive, Santé publique, épidémiologie	<i>UGent</i>
DE HENAUW Stefaan	Nutrition et Santé publique	<i>UGent</i>
MAINDIAUX Véronique	Nutrition et diététique	HE Vinci - Institut Paul Lambin
PAQUOT Nicolas	Nutrition, systèmes métabolique et endocrinien	ULiège
PENNINCKX Michel	Endocrinologie, toxicologie, biotechnologie	ULB
PUSSEMIER Luc	Résidus et contaminants, risques chimiques	CODA-CERVA
SCHNEIDER Yves-Jacques	Toxicologie, biochimie métabolique, nutrition, biotechnologie	UCL
VANDENPLAS Yvan	Nutrition en pédiatrie, gastroentérologie pédiatrique	VUB
VANSANT Greet	Alimentation et santé	<i>KULeuven</i>

La traduction néerlandaise de cet avis a été assurée par un bureau de traduction externe.

Au sujet du Conseil supérieur de la santé (CSS)

Le Conseil supérieur de la santé est un organe d'avis fédéral dont le secrétariat est assuré par le Service fédéral santé publique, sécurité de la chaîne alimentaire et environnement. Il a été fondé en 1849 et rend des avis scientifiques relatifs à la santé publique aux ministres de la Santé publique et de l'environnement, à leurs administrations et à quelques agences. Ces avis sont émis sur demande ou d'initiative. Le CSS s'efforce d'indiquer aux décideurs politiques la voie à suivre en matière de santé publique sur base des connaissances scientifiques les plus récentes.

Outre son secrétariat interne composé d'environ 25 collaborateurs, le Conseil fait appel à un large réseau de plus de 500 experts (professeurs d'université, collaborateurs d'institutions scientifiques, acteurs de terrain, etc.), parmi lesquels 300 sont nommés par arrêté royal au titre d'expert du Conseil. Les experts se réunissent au sein de groupes de travail pluridisciplinaires afin d'élaborer les avis.

En tant qu'organe officiel, le Conseil supérieur de la santé estime fondamental de garantir la neutralité et l'impartialité des avis scientifiques qu'il délivre. A cette fin, il s'est doté d'une structure, de règles et de procédures permettant de répondre efficacement à ces besoins et ce, à chaque étape du cheminement des avis. Les étapes clé dans cette matière sont l'analyse préalable de la demande, la désignation des experts au sein des groupes de travail, l'application d'un système de gestion des conflits d'intérêts potentiels (reposant sur des déclarations d'intérêt, un examen des conflits possibles, et une Commission de déontologie) et la validation finale des avis par le Collège (organe décisionnel du CSS, constitué de 30 membres issus du pool des experts nommés). Cet ensemble cohérent doit permettre la délivrance d'avis basés sur l'expertise scientifique la plus pointue disponible et ce, dans la plus grande impartialité possible.

Après validation par le Collège, les avis sont transmis au requérant et au ministre de la Santé publique et sont rendus publics sur le site internet (www.hgr-css.be). Un certain nombre d'entre eux sont en outre communiqués à la presse et aux groupes cibles concernés (professionnels du secteur des soins de santé, universités, monde politique, associations de consommateurs, etc.).

Si vous souhaitez rester informé des activités et publications du CSS, vous pouvez envoyer un mail à l'adresse suivante : info.hgr-css@health.belgium.be.

www.css-hgr.be



Cette publication ne peut être vendue.



service public fédéral
SANTÉ PUBLIQUE
SECURITE DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE
ET ENVIRONNEMENT