



OPEN ACCESS



Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT)

David A Jolliffe,¹ Hayley Holt,^{1,2} Matthew Greenig,¹ Mohammad Talaei,¹ Natalia Perdek,¹ Paul Pfeffer,¹ Giulia Vivaldi,¹ Sheena Maltby,¹ Jane Symons,³ Nicola L Barlow,⁴ Alexa Normandale,⁴ Rajvinder Garcha,⁴ Alex G Richter,⁵ Sian E Faustini,⁵ Christopher Orton,^{6,7} David Ford,^{6,7} Ronan A Lyons,^{6,7} Gwyneth A Davies,^{6,7,8} Frank Kee,⁹ Christopher J Griffiths,^{1,2,10} John Norrie,^{11,12} Aziz Sheikh,^{8,11,12} Seif O Shaheen,¹ Clare Relton,¹ Adrian R Martineau^{1,2}

Publication: Effect of a test-and-treat approach to vitamin D supplementation on risk of all cause acute respiratory tract infection and covid-19: phase 3 randomised controlled trial (CORONAVIT) *BMJ* 2022; 378 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071230>
<https://www.bmj.com/content/378/bmj-2022-071230>

Mots-clés : COVID – Traitement – Vitamine D

Introduction

Plusieurs arguments *in vitro* plaident en faveur d'un effet de la 25OH Vit D dans le renforcement des défenses immunitaires contre les infections respiratoires, notamment à SARS-CoV2. Néanmoins les études cliniques soutenant cette hypothèse sont de faible niveau de preuve et les résultats sont hétérogènes.

Méthodes

Essai randomisé contrôlé ouvert réalisé au sein de la cohorte britannique COVIDENCE UK.

Critères d'inclusion des patients de la cohorte :

- Résidence habituelle au Royaume Uni
- Age de 16 an ou plus
- Signature d'un consentement éclairé

Principaux critères d'exclusion :

- Prise de Vitamine D sous forme active ou native ou de digoxine
- Hyperparathyroïdie primitive
- Antécédent de lithiase rénale
- Insuffisance rénale réquerrant une prise en charge en dialyse
- Sarcoidose
- Grossesse

Randomisation en 3 bras (2/1/1), durée de traitement 6 mois :

- Groupe contrôle non traité, pas de dosage de 25OH vitamine D

- Groupe traitement faible dose : 25 OH Vit D prescrite à 800 UI/j si le dosage sanguin était inférieur à 75 nmol/l
- Groupe traitement dose élevée =25 OH Vit D prescrite à 3200 UI/j si le dosage sanguin était inférieur à 75 nmol/l

Critère de jugement primaire :

- Survenue d'une infection respiratoire par diagnostic viro/bactériologique ou diagnostic médical (quel que soit le pathogène)

Principaux critères de jugement secondaire :

- Survenue d'une infection à SARS-CoV2 diagnostiquée par PCR ou test antigénique
- Survenue d'une infection à SARS-CoV2 requérant une hospitalisation
- Survenue d'une infection à SARS-CoV2 requérant une ventilation mécanique
- Survenue d'une infection à SARS-CoV2 entraînant le décès
- Survenue d'un « COVID long » (test PCR positif à 4 semaines ou à la fin de l'étude)

Réalisation d'une analyse de sensibilité excluant les patients du groupe contrôle ayant consommé une supplémentation en vitamine D et ceux des groupes traitement n'ayant pas pris la vitamine D de l'étude.

Résultats

6470 participants à la cohorte COVIDENCE UK étaient éligible, 6200 ont été randomisés.

Les principales caractéristiques sont résumées dans le tableau 1 (adpaté)

Characteristics	Overall (n=6200)	No offer (n=3100)	800 IU/day offer (n=1550)	3200 IU/day offer (n=1550)
Age				
Median (IQR) age (years)	60.2 (49.8-67.8)	60.8 (49.9-68.2)	59.8 (50.3-67.4)	60.7 (50.2-68.5)
Sex				
Male	2044 (33.0)	1040 (32.5)	498 (32.1)	506 (32.6)
Body mass index				
<25	2903 (46.8)	1440 (45.0)	724 (46.7)	739 (47.7)
25-30	2036 (32.8)	1026 (32.1)	496 (32.0)	514 (33.2)
>30	1249 (20.1)	630 (19.7)	322 (20.8)	297 (19.2)
Medical conditions				
Hypertension	227 (3.7)	120 (3.8)	54 (3.5)	53 (3.4)
Diabetes mellitus	259 (4.2)	122 (3.8)	56 (3.6)	81 (5.2)
Heart disease	1207 (19.5)	590 (18.4)	298 (19.2)	319 (20.6)
Asthma	946 (15.3)	466 (14.6)	265 (17.1)	215 (13.9)

Characteristics	Overall (n=6200)	No offer (n=3100)	800 IU/day offer (n=1550)	3200 IU/day offer (n=1550)
COPD	114 (1.8)	61 (1.9)	27 (1.7)	26 (1.7)
Covid-19 vaccine status				
Unvaccinated	5774 (93.1)	2826 (91.2)	1465 (94.5)	1483 (95.7)
Partially vaccinated	55 (0.9)	27 (0.9)	19 (1.2)	9 (0.6)
Fully vaccinated	22 (0.4)	11 (0.4)	5 (0.3)	6 (0.4)
Not known or missing data	349 (5.6)	236 (7.6)	61 (3.9)	52 (3.4)
25(OH)D category (nmol/L)				
<25.0	-†	-†	232 (15.0)	216 (13.9)
25.0-49.9	-†	-†	759 (49.0)	797 (51.4)
50-74.9	-†	-†	337 (21.7)	333 (21.5)
≥75.0	-†	-†	43 (2.7)	28 (1.8)
Not determined	-†	3100 (100.0)	179 (11.6)	176 (11.4)

Tableau 1 : principales caractéristique de la population

Critère de jugement principal :

- Pas de différence significative sur la survenue d'une infection respiratoire entre le groupe contrôle et chacun des groupes traitement

Critère de jugements secondaires :

- Pas de différence significative quel que soit le critère retenu entre le groupe contrôle et chacun des groupes traitement

Résultats similaires en intention de traiter et en analyse de sensibilité

Ces résultats sont résumés dans le tableau 2 (adapté).

Points forts

Permet de répondre à une question d'actualité scientifiquement pertinente : pas d'intérêt à supplémenter un patient carencé en 25OH Vit D dans le but de prévenir les infections à COVID ou de diminuer la gravité de celles-ci.

Bonne méthodologie globale

Inclusions débutées lors de la 2^{ème} vague de COVID et avant l'avènement de la vaccination, avec un nombre de patients contaminés importants

Points faibles

Fort taux d'écart au protocole sur la prise ou non de vitamine D

Nombre de contaminations COVID plus faible qu'attendu

Méthodologie ouverte, et critères de jugement en partie fondés sur des auto questionnaires

Note : La SFNDT a participé en 2021 à une tribune appelant à compléter massivement la population française en vitamine D pour prévenir les formes graves de COVID. Au vu de ces nouvelles données, cette tribune est caduque et la SFNDT ne recommande pas la supplémentation en vitamine D comme traitement préventif ou curatif du COVID.

	No offer	800 IU/day offer	800 IU/day v no offer				3200 IU/day offer	3200 IU/day v no offer				
			Odds ratio (95% CI)	P value	Mean difference (95% CI)	P value		Odds ratio (95% CI)	P value	Mean difference (95% CI)	P value	
Primary outcome												
≥1 swab test or doctor confirmed ARI of any cause*	4.6 (136/2949)	5.7 (87/1515)	1.26 (0.96 to 1.66)	0.10	–	–	5.0 (76/1515)	1.09 (0.82 to 1.46)	0.55	–	–	
Secondary outcomes												
Swab test confirmed covid-19†	2.6 (78/2949)	3.6 (55/1515)	1.39 (0.98 to 1.97)	0.07	–	–	3.0 (45/1515)	1.13 (0.78 to 1.63)	0.53	–	–	
Admitted to hospital for covid-19	1.4 (40/2949)	1.6 (24/1515)	1.17 (0.70 to 1.95)	0.55	–	–	1.9 (29/1515)	1.42 (0.88 to 2.30)	0.16	–	–	
In-hospital ventilatory support for covid-19‡	2.5 (1/40)	4.2 (1/24)	1.70 (0.10 to 28.43)	0.71	–	–	3.4 (1/29)	1.39 (0.08 to 23.23)	0.82	–	–	
Deaths with covid-19	0.0 (0/2949)	0.0 (0/1515)	–§	–	–§	–	0.0 (0/1515)	–§	–	–	–	
Swab test confirmed covid-19: symptoms for >4 weeks†	24.4 (19/78)	38.2 (21/55)	1.92 (0.91 to 4.06)	0.09	–	–	24.4 (11/45)	1.00 (0.43 to 2.36)	0.99	–	–	
Swab test confirmed covid-19: symptoms at study end	9.0 (7/78)	20.0 (11/55)	2.54 (0.91 to 7.03)	0.07	–	–	17.8 (8/45)	2.19 (0.74 to 6.52)	0.16	–	–	
Mean (SD) end study 25(OH)D concentration (nmol/L)‡‡ (No)	66.6 (28.6) (306)	79.4 (18.3) (742)	–	–	12.7 (9.8 to 15.6)	<0.001	102.9 (23.6) (741)	–	–	36.3 (32.9 to 39.6)	<0.001	

Tableau 2 : Critère de jugement principal et principaux critères de jugement secondaires