

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



Université Saad Dahleb, Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et la Vie

Département de Biologie et Physiologie Cellulaire

Laboratoire de rattachement : Biotechnologies, Environnement et Santé

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : nutrition et diététique humaine

Thème :

Prévalence de la carence en vitamine D de la population de la Wilaya de Blida

- **Présenté par : M^{elle} DJERDJAR Louiza**
M^r HAMMADECHE Mohamed Amine

Date de soutenance : 03/07/2018

➤ **Devant le jury composé de :**

M^{me} HAMZI W.	Maitre Assistant A	Présidente
M^r OUSSADOU L.	Maitre de conférences B	Promoteur
M^{me} BENCHABANE S.	Maitre de conférences B	Examinatrice

Promotion : 2017/2018

Remerciements

Nous présentons nos vifs remerciements à tous nos enseignants qui ont participé à notre formation, pour leurs orientations et conseils a,

Celui qui a veillé au bon déroulement de notre cursus en tant que responsable d'options ANP/NDH,

Monsieur Oussadou L., pour avoir accepté de nous encadrer, pour sa disponibilité malgré ses charges académiques et professionnelles, sa patience et sa bonne humeur constante et ainsi que pour sa rigueur scientifique.

Madame Hamzi W., présidente du jury, d'avoir accepté la charge de présider le jury et de porter à ce travail son intérêt, veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Madame Benchaabane S., pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant d'examiner ce travail et d'apporter ses critiques enrichissantes, veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

Nous tenons à remercier vivement le Dr Benhellal A. d'avoir accepté de nous accueillir dans son laboratoire privé, pour ses conseils et orientations et à tous les membres du personnel qui ont mis tout en œuvre pour que notre stage se déroule dans les meilleures conditions possibles.

Dédicaces

A mes chers parents

Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour et de l'affection dont ils ne cessent de me combler. Qu'ils trouvent dans ce manuscrit, le témoignage de mon profond amour et mon éternelle reconnaissance.

Que Dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mes chers frères et sœurs

A toutes mes amies

Louiza

Je dédie ce modeste travail à

Mes parents

Je remercie mes très chers parents, qui m'ont toujours apporté le meilleur, vous avez su me guider et me conseiller tout au long de mon parcours.

Merci mes chers parents, qu'ALLAH vous bénisse et vous accorde une longue et heureuse vie.

Mes frères et sœurs

Pour leur amour et leur soutien inestimable.

Mes amis et collègues

Mohamed amine

Résumé :

La vitamine D a des implications tant sur le plan osseux que sur le plan extra osseux. L'insuffisance et la carence en vitamine D est un sujet attirant de plus en plus l'attention des médecins et des chercheurs. En Algérie, peu d'études se sont intéressées à la prévalence de l'hypovitaminose D.

De ce fait et dans le but d'estimer la prévalence de la carence et de l'insuffisance en vitamine D dans la population de la wilaya de Blida nous avons mené une étude prospective portant sur 130 sujets qui se sont présentés au laboratoire pour un dosage de la vitamine D. Nous avons également dosé la concentration sérique du calcium, phosphore, des protéines totales et de l'albumine. Les sujets étaient repartis selon l'âge, le sexe et les différents facteurs de risque de l'hypovitaminose D.

Les résultats montrent une forte prévalence de l'hypovitaminose D (un taux $<30\text{ng/ml}$) 88,5 % des sujets seraient touchés dont 12,3% sont en insuffisance (une concentration sérique comprise entre 20 et 29 ng/ml) et 76,2% sont carencés en vitamine D (un taux $<20\text{ng/ml}$). Cependant, la plupart des patients avaient présenté un tableau clinique normal pour les autres paramètres dosés (une calcémie et une phosphatémie normales ont été observées, respectivement chez 92,3% et 78,5% des sujets).

Mots clés : vitamine D, carence, insuffisance, prévalence, hypovitaminose D.

Abstract:

Vitamin D has both bone and extra-bone implications. Vitamin D deficiency and insufficiency is a subject that is attracting more and more attention from doctors and researchers. In Algeria few studies have investigated the prevalence of hypovitaminosis D.

There by and in order to estimate the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in the population of Blida we conducted a prospective study on 130 subjects who came to the laboratory for a vitamin D assay. The serum concentration of calcium, phosphorus, total protein and albumin were also measured. The subjects were divided according to age, sex and the different risk factors for hypovitaminosis D.

The results of the vitamin D blood test show a high prevalence of hypovitaminosis D (a rate <30ng/ ml) 88.5% of the subjects would be affected which 12.3% are in insufficiency (a serum concentration between 20 and 29 ng/ml) and 76.2% are deficient in vitamin D (a <20ng rate) however most patients had a normal clinical presentation for the other parameters (normal serum concentration calcium and phosphorus were observed respectively at 92.3% and 78.5% of subjects).

Keywords: vitamin D, deficiency, insufficiency, prevalence, hypovitaminosis D.

ملخص :

يلعب الفيتامين (د) دور مهم على مستوى العظام وخارجها ليشمل باقي وظائف الجسم الحيوية. القصور والنقص في الفيتامين (د) موضوع أصبح يشغل أكثر فأكثر اهتمام الأطباء والباحثين. في الجزائر قليل من الدراسات أجريت لإحصاء مدى انتشار هذه الظاهرة.

لهذا السبب و من أجل تقدير نسبة الأشخاص الذين يعانون من نقص في هذا الفيتامين في ولاية البليدة قمنا بإجراء دراسة استطلاعية شملت 130 شخص تقدموا للمخبر بهدف تحليل نسبة الفيتامين د في الدم إضافة إلى ذلك قمنا بقياس كل من نسبة الكالسيوم، الفسفور، إجمالي البروتينات و نسبة الزلال في الدم. تم تقسيم الأشخاص الذين شاركوا في الدراسة الى فئات حسب العمر، الجنس ومختلف عوامل الخطر التي يمكن أن تتسبب في احداث نقص في الفيتامين د .

تظهر نتائج تحليل فيتامين د إرتفاع معدل إنتشار نقص هذا الفيتامين (تركيز أدنى من 30 نانوغرام/مل) فقد مس 88,5% من مجموع العينة التي شاركت في البحث الذي أجريناه 12,3% منهم يعانون من قصور (تركيز يتراوح بين 20 إلى 29 نانوغرام/مل) بينما 76,2% يعانون من نقص حاد (تركيز أقل من 20 نانوغرام/مل) مع ذلك فإن معظم المشاركين في الدراسة أبدوا مستويات عادية فيما يخص باقي العوامل البيولوجية التي تم قياسها حيث لوحظ وجود مستويات طبيعية للكالسيوم والفسفور على التوالي عند 92,3% و 78,5% من الأشخاص الذين تم متابعتهم في هذه الدراسة

كلمات البحث : فيتامين د، قصور، نقص، نقص حاد، معدل انتشار

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

I- Etude bibliographique :

1. Généralités sur la vitamine D

1.1. Définition	1
1.2. Structure chimique	1
1.3. Sources et origines de la vitamine D.....	1
1.3.1. Source alimentaire	1
1.3.2. Biosynthèse cutané de cholécalciférol (D3).....	2
1.4. Transport	3
1.5. Métabolisme et régulation	3
1.5.1. Métabolisme	3
1.5.2. Régulation.....	4
1.6. Stockage et demi vie.....	5
1.7. Mécanisme d'action	6
1.7.1 Effets génomiques.....	6
1.7.2. Effets non génomiques.....	7
1.8. Rôle de la vitamine D.....	7
1.8.1. Rôle classique.....	7
1.8.2. Rôle non classique (effets extra-osseux).....	11
1.9. Evaluation du statut vitaminique D.....	13

1.9.1. Forme à doser.....	13
1.9.2 .Caractéristiques du dosage	13
1.9.3. Différentes techniques.....	13
1.9. 4 .Valeurs de références.....	14
2. Hypovitaminose D	
2 .1.Définition de l’hypovitaminose D	15
2.2. Prévalence de l’hypovitaminose D.....	15
2.2.1. A l’échelle mondiale	15
2.2.2. Données épidémiologiques.....	15
2.3. Conséquences de l’hypovitaminose D sur le système osseux	17
2.3.1. Rachitisme.....	18
2.3.2. Ostéomalacie.....	19
2.3.3. Ostéoporose.....	20
2.4. Prévention et traitement de l’hypovitaminose D	21
2.4.1. Prévention	21
2.4.2. Traitement du déficit en vitamine D.....	22
 II. Matériel et méthodes	
1. Objectif et type d’étude	24
2. Echantillonnage.....	24
3. Phase pré-analytique	24
4. Traitement des échantillons.....	25
4.1. Dosage de la vitamine D.....	25
4.2. Dosage du calcium	28
4.3. Dosage du phosphore	28
4.4. Dosage des protéines totales.....	29

4.5. Dosage de l'albumine	30
---------------------------------	----

III- Résultats

1. Analyse descriptive de la population étudiée	32
1. 1.Répartition de la population selon le sexe	32
1.2. Selon l'âge.....	32
1.3. Selon l'IMC.....	33
1.4. Selon le phototype.....	34
1.5. Selon la zone d'habitat.....	34
1.6. Répartition de la population selon le type de logement.....	35
1.7. Répartition selon la durée d'exposition solaire	35
1.8. Répartition selon la consommation de poissons gras.....	35
1 .9.Répartition selon d'autres facteurs	36
2. Prévalence de l'hypovitaminose dans la population étudiée... ..	38
3. Statut vitaminique de la population en fonction des facteurs de risques... ..	39
4. Manifestations organiques et statut vitaminique	47
5. Calcémie	48
6..Phosphorémie.....	49
7. Protéines totales	50
8. Albuminémie	51
Discussion générale	52

Conclusion

Références bibliographiques

Annexes

Liste des figures :

	Page
Figure 1 : Structure chimique de la vitamine D3, de la vitamine D2 et de leurs précurseurs.....	1
Figure 2 : Métabolisme de la vitamine D.....	4
Figure 3 : Contrôle de l'activation et du catabolisme de la vitamine D.....	5
Figure 4 : Mécanisme d'action de la vitamine D, effet génomique.....	6
Figure 5 : Effets génomiques et non génomiques de la vitamine D.....	7
Figure 6 : Vitamine D et homéostasie phosphocalcique.....	8
Figure 7 : Schéma intégratif du métabolisme phosphocalcique.....	8
Figure 8 : Action de la calcitriol sur l'absorption intestinale du calcium.....	9
Figure 9 : Métabolisme osseux (remodelage).....	10
Figure 10 : Schéma récapitulatif de la synthèse, métabolisme, et les effets de la Vit. D.....	12
Figure 11 : Prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde.....	16
Figure 12 : Différences structurales entre un os normal, ostéomalacique et ostéoporotique.....	20
Figure 13 : Déformations rachidiennes observées dans l'ostéoporose.....	21
Figure 14 : Répartition des sujets selon le sexe.....	32
Figure 15 : Répartition de la population selon l'âge.....	33
Figure 16 : Répartition de la population selon L'IMC.....	34
Figure 17 : répartition de la population selon le phototype.....	33
Figure 18 : répartition de la population selon la zone d'habitat.....	34
Figure 19 : répartition de la population selon le type de logement.....	35
Figure 20 : Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire.....	35
Figure 21 : répartition de la population selon la consommation des poissons gras.	36
Figure 22 : Répartition de la population selon la supplémentation en Vit. D.....	36
Figure 23 : Répartition des patients selon les maladies affectant le taux circulant de la 25(OH)D...	37
Figure 24 : Répartition des sujets selon la concentration sérique en 25(OH) D.....	38
Figure 25 : Prévalence de l'hypovitaminose D dans la population de Blida.....	38
Figure 26 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon le sexe.....	39
Figure 27 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon l'âge.....	40

Figure 28 : Prévalence de l'hypovitaminose selon l'IMC.....	41
Figure 29 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon le phototype.	42
Figure 30 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon la zone d'habitat.....	42
Figure 31 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon le type de logement.....	43
Figure 32 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon la supplémentation vitaminique.....	45
Figure 33 : Répartition des sujets en fonction de la concentration sérique du calcium... ..	48
Figure 34 : Relation entre concentration sérique de calcidiol et calcémie.....	49
Figure 35 : Répartition des sujets selon la concentration sérique en phosphore.....	49
Figure 36 : Relation entre concentration sérique de calcidiol et phosphatémie.....	50
Figure 37 : Répartition des patients selon la concentration sérique de protéines totales.....	51
Figure 38 : Répartition de la population étudiée selon la concentration sérique de l'albumine....	51

Liste des tableaux

	Page
Tableau I : Principales sources alimentaires de la vitamine D.....	2
Tableau II : Estimation de la 25OHD moyenne de la population générale	17
Tableau III : Caractéristiques biologiques des différents rachitismes.....	19
Tableau IV : Répartition de la population selon le sexe.....	32
Tableau V : Classification des sujets selon l'IMC.....	33
Tableau VI : Classification des patients selon la consommation de poissons gras.....	35
Tableau VII : Classification des patients selon les maladies affectant le métabolisme de la Vit.D..	36
Tableau VIII : Classification des patients selon la prise de médicaments	37
Tableau IX : Classification des patients selon la concentration en calcidiol.....	38
Tableau X : Classification selon le statut vitaminique	38
Tableau XI : Prévalence de l'hypovitaminose D en fonction de l'âge.....	40
Tableau XII : Prévalence de l'hypovitaminose D selon L'IMC.....	41
Tableau XIII : Prévalence de l'hypovitaminose D selon la durée d'exposition solaire.....	44
Tableau XIV : Prévalence de l'hypovitaminose D selon la consommation des poissons gras.....	44
Tableau XV : Dosage sérique de la 25(OH) D	46
Tableau XVI : Répartition des patients selon la concentration sérique du calcium.....	48
Tableau XVII : Classification des patients selon la concentration en calcium et en calcidiol	48
Tableau XVIII : Classification des patients selon la concentration en phosphore et en calcidiol....	50

Liste des abréviations

1,25 (OH)₂ D	1,25 dihydroxy -vitamine D
1,24,25(OH)₃ D	1,24,25 trihydroxy- vitamine D
7- DHC	7-déhydrocholestérol
24,25(OH)₂ D	24,25 dihydroxy-vitamine D
25(OH) D	25- hydroxy- vitamine D
AFSSPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
ANC	Apports Nutritionnels Conseillés
DBP	Vitamin D-Binding Protein
DMO	Densité Minérale Osseuse
ELFA	Enzyme Linked Fluorescent Assay
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
HASF	Haute Autorité de Santé Française
IMC	Indice de Masse Corporelle
LC -MS/MS	Chromatographie Liquide Couplée à la Spectrophotométrie de Masse
MS	Spectrophotométrie de Masse
Pdia3	Protéine Disulfide Isomerase Family A Member 3
PTH	Parathormone
RANKL	Receptor Activator for Nuclear Factor K Ligand
RXR	Retinoid X Receptor
UI/j	unité internationale par jour
UVB	Rayons Ultra- Violet type B
VDR	Vitamin D Receptor
VDRE	Eléments de Réponse à la Vitamine D
Vit.D	Vitamine D
Vit. D2	Vitamine D2 (Ergocalciférol)
Vit.D3	Vitamine D3 (cholécalfiérol)

Glossaire :

- ❖ **7-déhydrocholestérol** : un dérivé du cholestérol présent dans l'organisme jouant le rôle de provitamine D3.
- ❖ **Ergostérol** : un stérol précurseur biologique (une provitamine) de la vitamine D2 présent dans les membranes cellulaires des champignons.
- ❖ **Ergocalciférol** : appelé aussi vitamine D2 ,c'est la vitamine D d'origine végétale.
- ❖ **Cholécalciférol** : appelé aussi vitamine D3 synthétisée par la peau suite à l'exposition solaire ou apportée par les aliments d'origine animale.
- ❖ **Calcidiol** : également appelé 25 hydroxy-vitamine D un métabolite de la vitamine D obtenu après sa première hydroxylation sur le carbone 25 au niveau hépatique.
- ❖ **Calcitriol** : également appelé 1,25 dihydroxy-vitamine D est la forme hormonale active de la vitamine D.
- ❖ **Sécostéroïde** : molécule parente des stéroïdes dont l'une des liaisons du noyau tétra-cyclique est rompue.
- ❖ **Lumistérol et tachystérol** : deux dérivés inactifs de la vitamine D obtenus suite à une intense exposition solaire de la peau.
- ❖ **Chylomicrons** : transporteurs de lipides exogènes (alimentaires) d'origine intestinale.
- ❖ **Parathormone** : hormone peptidique sécrétée par les glandes parathyroïdes impliquée dans la régulation du métabolisme phosphocalcique.
- ❖ **Sarcopénie** : diminution de la masse et de la force musculaire liée à l'âge.

- ❖ **Sclérose en plaque** : maladie inflammatoire chronique et progressive du système nerveux central.
- ❖ **Col fémoral** : partie supérieure de l'os le plus long du corps humain.
- ❖ **Laryngospasme** : adduction active, prolongée et involontaire des cordes vocales provoquant une obstruction brutale des voies aériennes.
- ❖ **Main d'accoucheur** : appelé également signe de trousseau symptomatique d'une hypocalcémie se caractérise par des doigts contracturés à moitié fléchis en direction du poignet.
- ❖ **QT** : ou intervalle QT est une des données électriques de l'électrocardiogramme correspondant à la durée électrique de la contraction cardiaque.
- ❖ **Craniotabès** : ramollissement des os du crâne, une conséquence du rachitisme.
- ❖ **Fontanelles** : espaces situées entre les deux os du crâne chez les nouveaux nés.
- ❖ **Nouures épiphysaires** : renflements des extrémités des os longs particulièrement visibles et palpables au niveau des poignets et des chevilles.
- ❖ **Genu varum** : déformation du membre inférieur qui se caractérise par une position des jambes formant un arc vers l'extérieur.

Introduction

Introduction

La vitamine D n'est pas stricto sensu une vitamine puisque sa synthèse est possible sous forme de vitamine D3 à partir du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) **(Briot et al., 2009)**. L'alimentation (poissons gras, foies, viande œufs) n'apporte que 100 à 200 UI de cette vitamine par jour, soit seulement 10 à 20 % des besoins. C'est la synthèse cutanée qui est la principale source de vitamine D3, produite dans les couches profondes de l'épiderme, à partir du 7-DHC, mais uniquement sous l'action d'un rayonnement UVB d'une longueur d'onde de 290 à 315 nm, **(Garabédian, 2008)**.

Au-delà de ces effets prouvés sur la santé musculo-squelettique, de très nombreux travaux ont suggéré des effets multiples de la vitamine D sur l'immunité, le risque cardiovasculaire, certains cancers ou infections, la présence de ses récepteurs sur nombreux tissus pourrait l'expliquer, **(Deplanque et al., 2017)**. Ces données très nombreuses provenant d'études observationnelles sont en faveur d'une association significative entre la vitamine D et certaines maladies mais les résultats d'études interventionnelles sont contradictoires ; certaines montrant un aspect positif et d'autres une absence d'effet particulier, **(Pludowski et al., 2013)**.

Il s'agit du nutriment le plus étudié et le nombre de publications scientifiques sur la vitamine D est en progression exponentielle (annexe1). Elle existe sous deux formes principales : la forme de stockage: [25 (OH) vitamine D3 ou calcidiol] et la forme active [1,25(OH)₂ vitamine D3 ou calcitriol], **(Bacchetta, 2016)**. Cette dernière est davantage considérée comme une hormone que comme une vitamine (synthèse dans un site, passage dans le sang et actions biologiques sur des effecteurs à distance), **(Tonson la Tour, 2012)**. Le paramètre biologique qui définit le statut vitaminique D est la concentration sérique de 25(OH) D (et surtout pas celle de calcitriol), **(Dawson et al., 2010)**.

L'insuffisance en vitamine D est de fait devenue un sujet d'actualité récurrent. De nombreuses études ont montré son caractère endémique dans la population générale **(Holick, 2008)**. La prévalence du déficit en vitamine D varie selon les seuils retenus pour définir la carence ou l'insuffisance. Toutefois, quelque soit le seuil retenu, l'insuffisance en vitamine D serait largement répandue à travers le monde, **(Cavalier et Souberbielle, 2009)**. C'est un désordre fréquent dont le principal tableau clinique est représenté par les manifestations osseuses, **(Serraj et al., 2013)**.

Aujourd'hui, la prévalence du déficit en vitamine D s'accroît dans le monde. L'Algérie, bien que soit un pays fortement ensoleillé, ce qui est censé être une source intarissable de cette vitamine, est aussi concernée par l'hypovitaminose D.

En Algérie, nous ne disposons pas de données nationales, peu d'études locales réalisées et sont insuffisantes pour donner une prévalence à l'échelle nationale. Cependant elles permettent de prendre conscience que l'hypovitaminose chez toutes les tranches d'âge peut devenir un véritable problème de santé publique dans notre pays.

Il nous a donc semblé pertinent et nécessaire d'évaluer cette prévalence dans une des régions de la wilaya de Blida).

Le principal objectif de notre travail est d'estimer la prévalence de l'hypovitaminose D au sein de la population de Blida par l'évaluation du statut vitaminique D et cela a été effectué par le dosage de la 25 (OH) D sérique ainsi que d'autres marqueurs biologiques comme la calcémie, la phosphorémie, protéines totales et l'albuminémie.

Les objectifs secondaires consistent à identifier les facteurs de risque potentiels, en mettant en évidence le lien entre ces différents facteurs de risque et la variation du taux sanguin de la 25(OH) D et essayer de prédire les conséquences osseuses d'une éventuelle carence en vitamine D. Cette étude permet aussi de disposer d'une base de données qui serviront à de futures autres études nationales, voire même internationales.

Chapitre I :

Etude bibliographique

1. Généralités sur la vitamine D :

1.1. Définition :

La vitamine D est une hormone liposoluble (**Bacchetta et al., 2010**). Elle correspond à 2 sécostéroïdes, la vitamine D₂ ou ergocalciférol et la vitamine D₃ ou cholécalciférol, (**Guilland, 2015**). Elle n'est pas apportée majoritairement par l'alimentation, mais essentiellement produite sous l'action des ultraviolets, (**Berthélémy, 2014**). Par la biosynthèse qui commence au niveau cutané et se termine au niveau rénal après plusieurs étapes successives et elle existe sous deux formes principales: la forme de stockage (25 OH vitamine D₃ ou calcidiol) et la forme active (1,25 OH₂ vitamine D₃ ou calcitriol), (**Bacchetta, 2016**).

1.2. Structure chimique :

La seule différence entre les Vit. D₂ et D₃ se situe au niveau de la chaîne latérale de la Vit. D₂ qui comporte une double liaison entre les carbones 22 et 23 et un groupe méthyle sur le carbone 24.

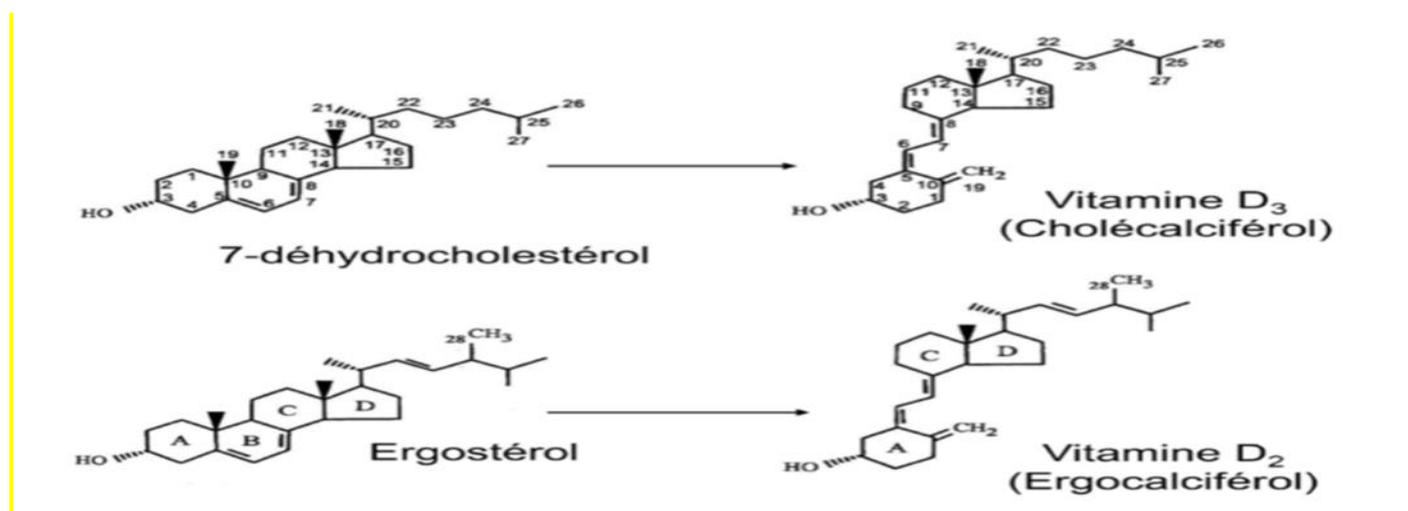


Fig. 1: Structure chimique de la vitamine D₃, de la vitamine D₂ et de leurs précurseurs, le 7-déhydrocholestérol (7-DHC) et l'ergostérol, (**Guilland, 2015**).

1.3. Sources et origines de la vitamine D :

La Vit. D existe sous deux formes principales : La D₂ d'origine végétale (exogène). Elle est retrouvée dans les levures et est peu consommée dans l'alimentation humaine. Puis, la D₃ qui a, d'une part, une origine exogène apportée par l'alimentation d'origine animale (poissons gras, œufs. . .) et, d'autre part, une origine endogène grâce à l'action des rayonnements UV au contact de l'épiderme, (**Mistretta et al., 2008**).

1.3.1. Source alimentaire :

Synthétisé à partir de l'ergostérol, un dérivé du cholestérol au niveau des végétaux.

D'une manière générale, en moyenne, seulement 10% de nos besoins quotidiens en vitamine D proviennent de l'alimentation (**De Jaegar et Cherin, 2010**). Les sources alimentaires sous forme de Vit. D₃

(cholécalférol) sont plus nombreuses : poissons gras, œufs, lait, fromage, matières grasses (**Mistretta et al., 2008**) et sous forme de Vit. D₂ (ergocalciférol): champignons séchés au soleil, (**Souberbielle, 2013**).

Dans les produits animaux, la vitamine D₃ est associée à son métabolite mono-hydroxylé la 25 (OH) D₃ qui est biologiquement actif (**Schmid et Walther, 2013**). En fait, la 25(OH) D₃ pourrait avoir une activité biologique 5 fois plus importante que celle de la vitamine D₃, (**Cashman et al., 2012**), mais ce résultat n'a pas été confirmé par tous les chercheurs (**Jakobsen, 2007**). D'autres métabolites de la vitamine D₃ sont présents sous formes de traces et ne contribuent pas de ce fait à l'activité vitaminique des aliments, (**Ovesen et al., 2003**).

Tab. I: Principales sources alimentaires de la vitamine D (**Souberbielle et al., 2013**).

<p>Vitamine D2</p> <p>Les sources alimentaires de vitamine D2 sont très peu nombreuses. Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. Le « champion du monde » est le champignon Shitake séché qui apporte environ 20-25 µg (800-1000 UI) pour 100 g</p> <p>Vitamine D3</p> <ul style="list-style-type: none">• Huile de foie de morue : environ 500 µg (20 000 UI) pour 100 mL• Saumon, hareng, ou thon sauvage : 15-25 µg (600-1000UI) pour 100 g• Saumon d'élevage : 7-10 µg (280-400 UI) pour 100 g• Sardines à l'huile en boîte : environ 7.5 µg (300 UI) pour 100 g• Huitres : environ 10 µg (400 UI) pour 100 g• Truite : environ 5 µg (200 UI) pour 100 g• Sole : environ 2 µg (80 UI) pour 100 g• Brochet : environ 2µg (80 UI) pour 100 g• Jaune d'œuf : environ 2-3 µg (80-120 UI) pour 100 g• Foie de veau : environ 0.5 µg (20 UI) pour 100 g• Laitages ou céréales enrichis en vitamine D : 1.25 µg (50 UI) pour 100 g ou 100 mL en général
--

1.3.2. Biosynthèse cutané de cholécalférol (D₃):

La vitamine D est essentiellement synthétisée au niveau de la peau pendant l'exposition à la lumière solaire (**Carlberg, 2003**). C'est la principale source de cette vitamine chez l'homme (90 %), (**Holick, 2004**).

La vitamine D₃ est synthétisé à partir du 7- DHC, un dérivé du cholestérol, (**Guilland, 2015**), qui sous l'effet des rayonnements UV de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm se transforme en pré-vitamine D₃. Puis, sous l'effet de la chaleur, elle subit une isomérisation qui la transforme soit en D₃, soit au-delà d'un certain seuil, en dérivés inactifs, (**Meunier, 2008**). Elle s'isomérisé en lumistérol et tachystérol (**Guilland, 2015**).

En situation d'exposition intense à un ensoleillement important, l'excès de pré-vitamine D₃ formé est transformé en composés inactifs sous l'effet de la chaleur (isomérisation en lumistérol et tachystérol); il n'y a pas d'intoxication à l'excès de vitamine D, (**Souberbielle, 2010**).

1.4. Transport :

La vitamine D (D_2 ou D_3) apportée par l'alimentation ou sous forme médicamenteuse est absorbée dans l'intestin grêle et passe dans le système lymphatique, puis dans la circulation sanguine, (**Mallet, 2014**) et transportée par les remnants (reliquats) de chylomicrons ou les LDL avant d'être captée par le foie. La vitamine D non captée par le foie et la vitamine D_3 produite dans les couches profondes de l'épiderme, la $25(OH) D_2$ ou D_3 , la $24,25(OH)_2 D_2$ ou D_3 et la $1\alpha, 25(OH)_2 D_2$ ou D_3 sont transportées principalement par une protéine liante spécifique, la vitamin D-Binding Protein (ou DBP) et, à un moindre degré, par l'albumine et les lipoprotéines sériques, (**Guilland, 2015**).

1.5. Métabolisme et régulation :

1.5.1. Métabolisme :

Les vitamines D_2 et D_3 ont un métabolisme sensiblement identique et dépendent des mêmes complexes enzymatiques chez l'Homme, (**Landrier, 2014**). Elles doivent subir une double hydroxylation au niveau du foie puis au niveau du rein, pour être transformée en sa forme active et hormonale, (**Guilland, 2015**).

Dans un premier temps, après transport dans la circulation sanguine, liée aux lipoprotéines (chylomicrons) ou à la VDBP, la vitamine D est captée au niveau hépatique et hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25 - hydroxy-vitamine D ($25(OH) D$ ou calcidiol), dont la concentration sérique représente le statut vitamérique d'un individu, (**Landrier, 2014**).

Cette hydroxylation se fait sous l'action d'enzymes à cytochromes P450 (plusieurs 25-hydroxylases). Actuellement, 2 enzymes semblent être mises en jeu dans l'hydroxylation de la vitamine D en $25(OH) D$: CYP27A1 et CYP2R1, (**Schuster, 2011**). Cette dernière apparait comme la principale enzyme responsable de l'hydroxylation de la vitamine D sur le carbone 25. Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée: plus on ingère ou on synthétise de la vitamine D, plus on fabrique de la $25(OH) D$, (**Guilland, 2015**).

Dans une deuxième étape, la $25(OH) D$ est hydroxylée sur le carbone 1 en $1,25(OH)_2 D$ (ou calcitriol, métabolite actif de la vitamine D) sous l'action d'une enzyme, la 1α -hydroxylase mitochondriale (CYP27B1), dans les cellules épithéliales du tubule proximal rénal, mais aussi dans d'autres types cellulaires (hors du rein) qui possèdent une 1α -hydroxylase (CYP27B1) telles que la prostate, le sein, le colon, le poumon, les kératinocytes, les ostéoblastes, les cellules pancréatiques β , les monocytes et les cellules parathyroïdiennes, (**Guilland JC. 2015**). De plus, ce $1,25(OH)_2 D$ produit localement ne pénètre pas dans la circulation et n'a donc pas d'influence sur le métabolisme du calcium, (**Mallet, 2014**).

L'hydroxylation rénale, est très étroitement régulée par des hormones du métabolisme phosphocalcique afin d'adapter la concentration circulante de $1,25(OH)_2 D$ aux besoins de l'organisme en calcium et en phosphore, (**Souberbielle et al., 2013**). Lors que l'hydroxylation (périphérique extra rénale) est

indépendante de la régulation phosphocalcique et produit de la 1,25 (OH)₂ D qui agit localement (de manière « intracrine ») et ne participe pas au métabolisme phosphocalcique, (Raynaud-Simon *et al.*, 2014).

Les métabolites hydroxylés de la vitamine D sont inactivés par la 24-hydroxylase (CYP24A1). Cette enzyme catalyse la conversion de 25 (OH) D en 24,25 (OH)₂ D et de 1,25 (OH)₂ D en 1, 24, 25 (OH)₃ D, transformés ensuite en acide calcitroïque inactif, (Holick, 2007 ; Guiland, 2015).

D'autres enzymes de la famille des cytochromes P450 comme le CYP3A₄ peuvent également dégrader le calcitriol dans le foie et l'intestin (Zhou *et al.*, 2006).

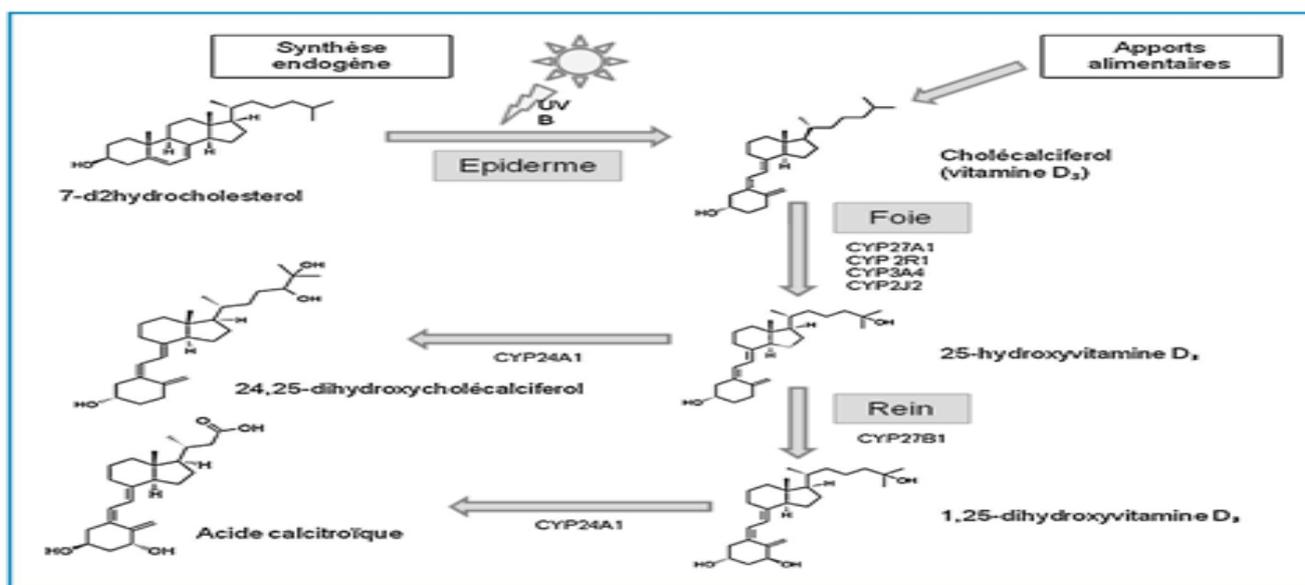


Fig. 2 : Métabolisme de la vitamine D, (Landrier, 2014).

1.5.2. Régulation :

Divers facteurs régulent l'hydroxylation rénale de la vitamine D: la parathormone (PTH), le calcitriol lui-même, la calcémie ionisée, les phosphates et le fibroblast growth factor 23(FGF23) sont les principaux (Bouillon, 1995 ; Deluca, 2004), dont l'activité du CYP27B1 est très étroitement régulée par différents paramètres du métabolisme phosphocalcique, (Souberbielle *et al.*, 2013). Elle est principalement stimulée par la PTH et une calcémie basse, tandis qu'elle est inhibée par le fibroblast growth factor 23 (FGF23) et la concentration circulante de 1, 25 (OH)₂ D, selon un mécanisme classique de rétrocontrôle négatif, (Landrier, 2014).

- **L'hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH) :** La sécrétion de PTH est régulée à court terme par la calcémie ionisée via le calcium sensing receptor (Csr): toute diminution du calcium ionisé stimule quasi immédiatement la sécrétion de PTH, (Laroche *et al.*, 2015). Cette dernière fait augmenter l'activité de la 1 α -hydroxylase (CYP27B1), (Guiland, 2015). La régulation transcriptionnelle de la PTH est assurée par le calcitriol, avec une diminution de l'expression de l'ARNm de la PTH, (Bacchetta *et al.*, 2007).

- **La calcémie et la phosphorémie** : l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie induisent une augmentation de l'activité de la 1α -hydroxylase et inhibent l'activité de la 24 hydroxylase (CYP24A1). Alors que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie inhibent l'activité de la 1α -hydroxylase et augmente l'activité de la CYP24A1, (Guilland, 2015).
- **La $1, 25 (OH)_2 D$ (calcitriol)** : Elle contrôle sa propre synthèse par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Elle-même inhibe l'activité de la CYP27B1 et stimule celle de la CYP24A1 rénale, responsable de l'inactivation de $25 (OH) D$ et $1,25 (OH)_2 D$, aussi inhibe la sécrétion de la PTH, (Guilland, 2015).
- **FGF-23 (fibroblast growth factor 23)** : facteur hypo-phosphatémiant synthétisé par les ostéocytes inhibe l'activité de la 1α -hydroxylase et augmente l'activité de la CYP24A1, (Guilland, 2015).

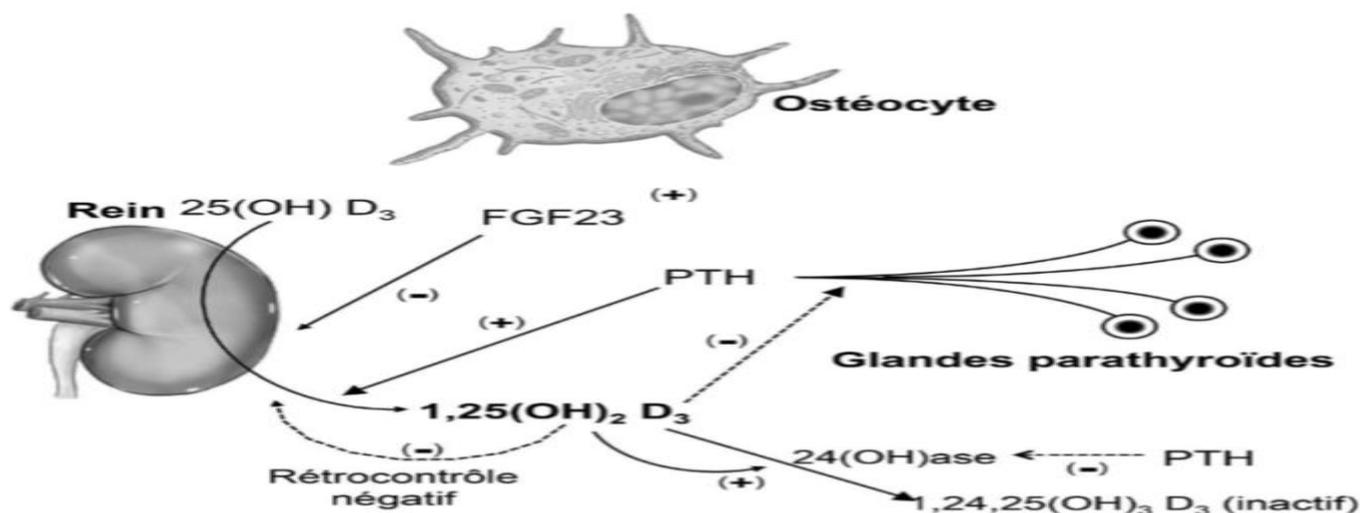


Fig. 3: Contrôle de l'activation et du catabolisme de la vitamine D, (Guilland, 2015).

1.6. Stockage et demi vie :

On pourrait penser que la vitamine D, quelle que soit son origine (endogène ou exogène), à l'instar d'autres vitamines, est stockée principalement dans différents tissus dont le tissu adipeux, (Heaney et al., 2009 ; Landrier et al., 2012) et les cellules musculaires à la fois sous forme de vitamine D et de $25 (OH) D$ (Annexe3) ou circuler dans le plasma fixée à une protéine porteuse, la vitamine D binding protein (VDBP) (Laroche et al., 2015). Le plasma constitue également un réservoir quantitativement important de $25 (OH) D$ (Landrier, 2014). Puisqu'il existe, en effet, un certain nombre de données présentant ces tissus comme des sites majeurs de stockage de la vitamine D, sous forme native ou sous forme de $25 (OH) D$ (Landrier, 2014).

La demi-vie de la vitamine D est d'environ 6 mois, (Mallet, 2014).

La demi-vie de la 25 (OH) D est relativement longue 3 à 4 semaines, (Landrier, 2014). En effet, lorsque les métabolites de la vitamine D sont liés à la VDBP, ils semblent être moins accessibles que les formes libres circulantes, ce qui permettrait ainsi de prolonger leur demi-vie plasmatique et de stabiliser leurs concentrations plasmatiques, (Safadi *et al.*, 1999).

La demi-vie de la 1,25 (OH)₂ D est très courte (environ 4h) et sa concentration 1000 fois inférieure à celle de la vitamine 25 (OH) D, (Landrier, 2014).

1.7. Mécanisme d'action :

Les complexes VDBP-métabolites de vitamine D seraient internalisés dans les cellules utilisatrices par endocytose, (Speeckaert *et al.*, 2006).

La 1,25 (OH)₂ D peut exercer des effets endocrines lorsqu'elle est produite par le rein puis transportée via la circulation jusqu'à ses tissus cibles. Cette 1,25 (OH)₂ D peut également avoir des effets autocrines, paracrines et intracrines. En effet, de nombreux tissus et types cellulaires expriment la CYP27B1. C'est notamment le cas des lymphocytes, des macrophages, des adipocytes ou encore des kératinocytes, (Landrier, 2014). Dans ce cas, la 25(OH) D internalisée dans ces types cellulaires peut y être hydroxylée en 1,25 (OH)₂ D₃ qui y agit localement, (Bouillon *et al.*, 2008).

Le métabolite actif de la vitamine D, le 1,25 (OH)₂ D présente à la fois des effets génomiques et non génomiques, (Landrier, 2014).

1.7.1. Effets génomiques :

Dans la cellule, la 1,25 (OH)₂ D se lie au VDR (Bouillon *et al.*, 2008). Le complexe VDR-1,25 (OH)₂ D est transloqué au noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque, le retinoid X receptor (RXR). L'hétérodimère RXR-VDR en présence de ligand se lie à l'ADN en des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), dans les régions promotrices des gènes dont l'expression est ainsi activée ou réprimée, (Landrier, 2014).

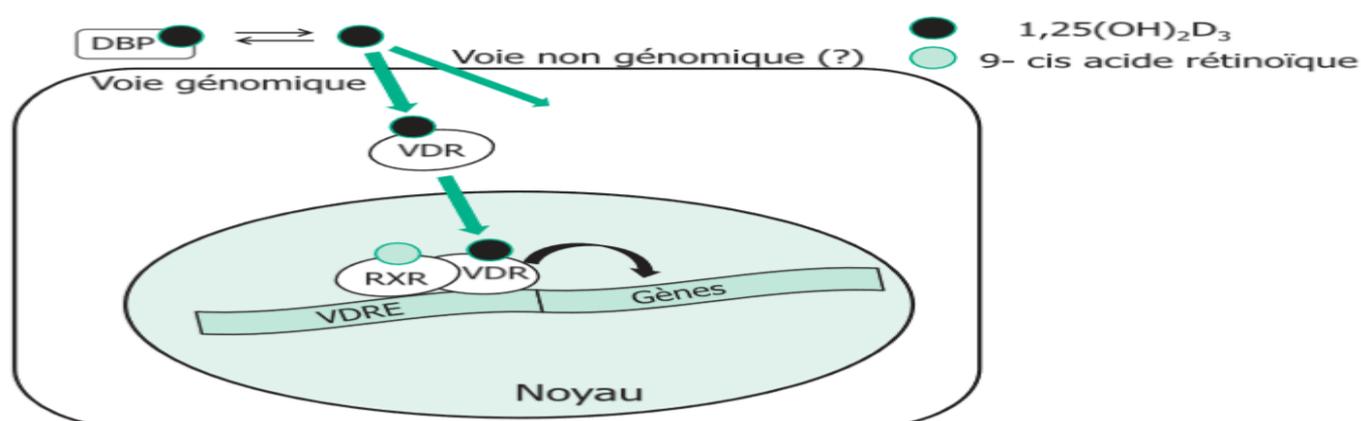


Fig. 4 : Mécanisme d'action de la vitamine D, effet génomique, (Guilland, 2015).

1.7.2. Effets non génomiques :

La vitamine D et ses métabolites sont également responsables d'effets non génomiques. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la protein disulfide isomerase family A member 3 (Pdia3) (Turano *et al.*, 2011). Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte, où il participe au captage rapide du calcium (Nemere *et al.*, 2010). Ce phénomène a également été décrit dans d'autres types cellulaires tels que les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules β du pancréas, (landrier, 2014).

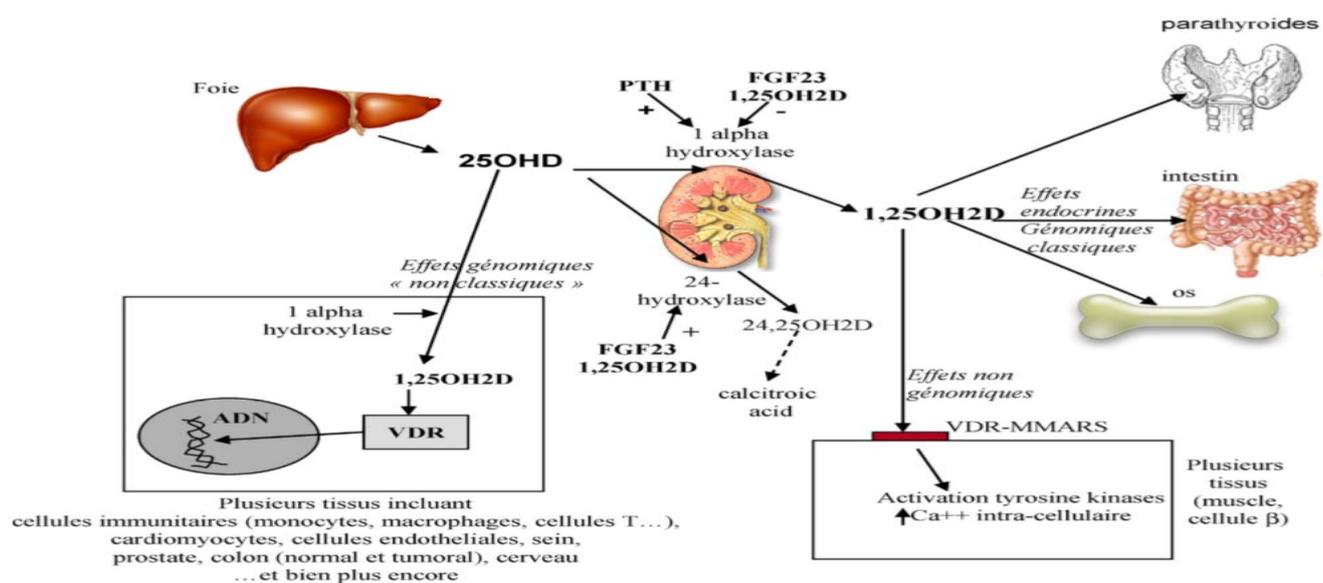


Fig. 5: Effets génomiques et non génomiques de la vitamine D, (Raynaud-Simon *et al.*, 2014).

1.8. Rôle de la vitamine D :

1.8.1. Rôle classique :

Le rôle « historique » et classiquement décrit de la vitamine D est dans l'homéostasie phosphocalcique et la minéralisation osseuse, avec la stimulation de l'absorption intestinale de calcium et de phosphore (permettant ainsi de maintenir un état de normo-calcémie nécessaire pour une minéralisation osseuse adéquate), la stimulation de la réabsorption tubulaire de calcium et l'inhibition de la synthèse de parathormone (PTH), hormone hypercalcémiant et phosphaturiant, (Bacchetta, 2016), comme résumé sur la Figure 6.

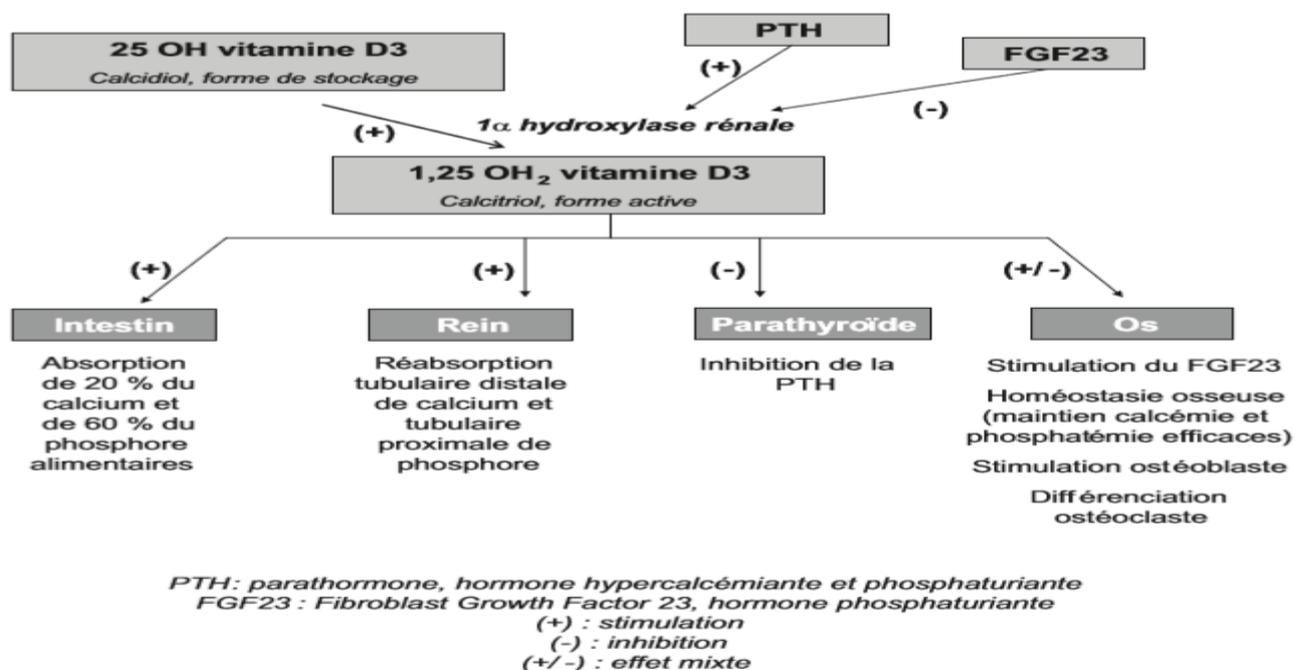


Fig. 6 : Vitamine D et homéostasie phosphocalcique, (Bacchetta et al., 2010).

1.8.1.1. Métabolisme phosphocalcique (effets indirects) :

Globalement, trois hormones sont impliquées (vitamine D, parathormone et la FGF23), trois organes sont centraux (l'intestin, le rein et l'os), et deux ions sont régulés (calcium, phosphore), (Bacchetta, 2016).

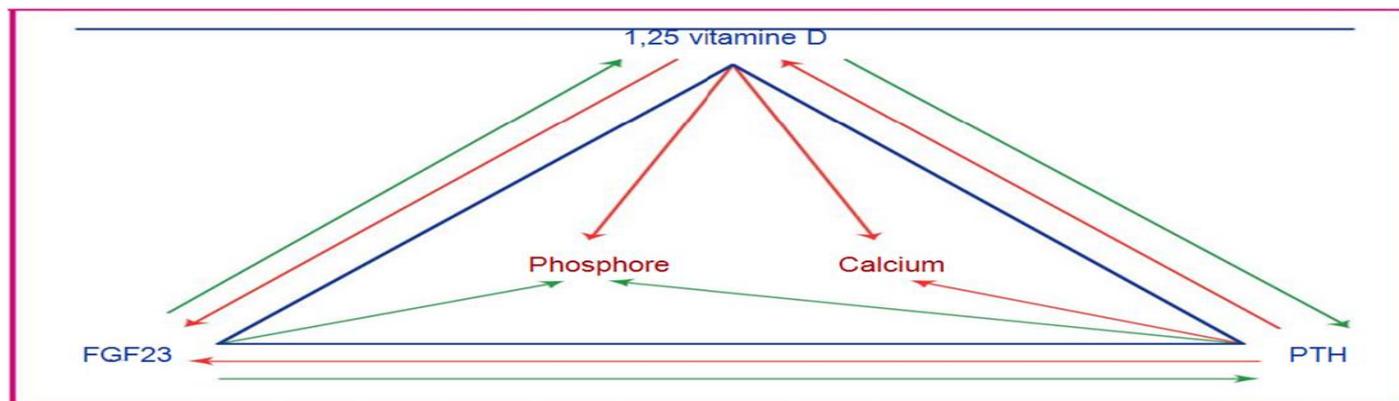


Fig. 7 : Schéma intégratif du métabolisme phosphocalcique (flèches rouges correspondant à un effet stimulant, et flèches vertes correspondant à un effet inhibiteur), (Bacchetta, 2016).

1.8.1.1.1. Au niveau de l'intestin :

La vitamine D stimule l'absorption intestinale du calcium. Elle joue donc un rôle fondamental dans l'homéostasie phosphocalcique et, par conséquent, dans les processus de croissance et le métabolisme osseux. (Coxam et al., 2014) Dans la cellule intestinale, la 1,25(OH)₂D induit (entre autres) la synthèse de la protéine TRPV6 (qui crée un canal calcique au niveau de la bordure en brosse apicale de l'entérocyte permettant l'entrée de calcium dans la cellule), de la calbindine 9K (qui transporte le calcium dans

l'entérocyte), (Hoenderope et al., 2005) et de la protéine NPT2b (qui est un co-transporteur sodium-phosphate favorisant l'entrée de phosphate dans l'entérocyte), (White et al., 1998).

Le calcitriol est également capable d'activer la Ca-ATPase et d'accroître alors la perméabilité membranaire aux ions Ca^{++} (Bellaton et al., 1992 ; Bronner, 1992).

la liaison de la $1,25(OH)_2D$ au VDR dans l'intestin grêle fait passer le coefficient d'absorption intestinale du calcium de 10% - 15% à 30 -40% et celui du phosphate de 60% à 80%, (Arai et al., 2001). Ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (hyperparathyroïdies) où la concentration plasmatique de $1,25(OH)_2D$ est élevée. Il permet d'augmenter significativement la fraction de calcium et de phosphate absorbée par rapport à la quantité ingérée, (De Jaeger et Cherin, 2010).

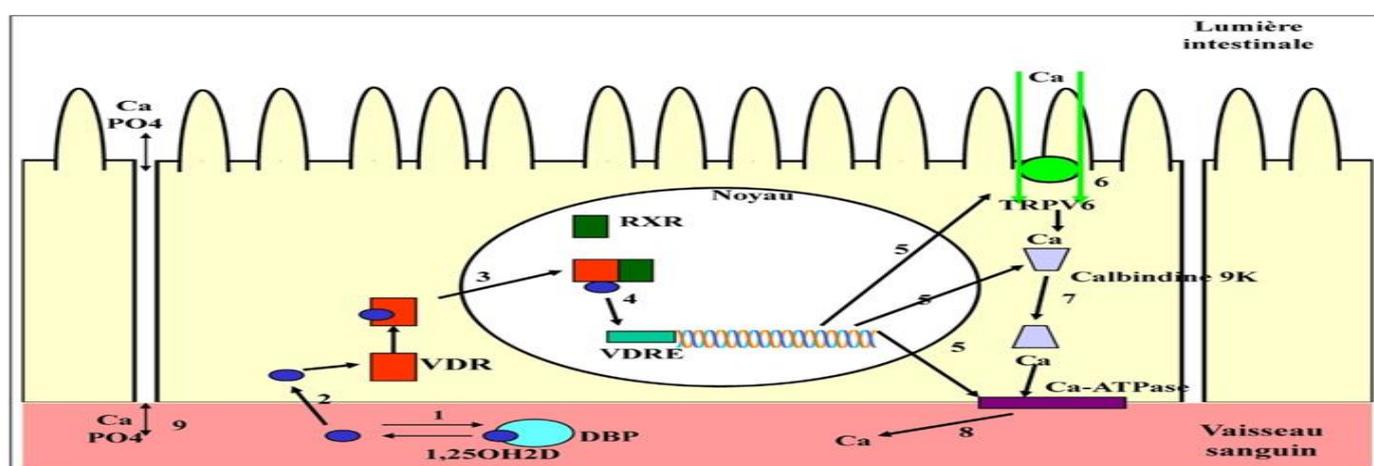


Fig. 8 : Représentation schématique des actions endocrines de la $1,25(OH)_2D$, exemple de son action sur l'absorption intestinale du calcium, (Souberbielle et al., 2013).

1.8.1.1.2. Au niveau des reins :

La vitamine D est également active sur les reins puisqu'elle est capable de stimuler la réabsorption du calcium dans le tubule contourné distal et le tubule connecteur. Plus précisément, elle induit l'expression des protéines de transport du calcium (les calbindines — D28K), (Friedman et Gesek, 1993).

1.8.1.1.3. Au niveau de la parathyroïde :

La vitamine D peut également moduler indirectement le statut calcique, via une régulation de la synthèse de la PTH, celle-ci augmente lorsque le taux de $25(OH)D$ devient inférieur à 75 nmol/L, (Bischoff et al., 2006). En pratique, l'efficacité de l'absorption du calcium s'accroît en fonction du statut en vitamine D jusqu'à atteindre un maximum, pour des valeurs de $25(OH)D$ de 80 nmol/L, (Heaney, 2007).

1.8.1.2. Métabolisme osseux (effets directs) :

1.8.1.2.1. Rappel sur le remodelage osseux :

L'os est un tissu vivant en perpétuel renouvellement. Après une phase de constitution du capital osseux, une activité cellulaire intense persiste physiologiquement chez l'adulte, et l'os "vieux" est détruit pour être remplacé par une quantité équivalente d'os "jeune". C'est le remodelage osseux, phénomène nécessaire à la bonne trophicité de l'os. Ainsi, chaque année, 10 % de notre squelette est renouvelé, (**Legros et Breuil, 2009**).

Le remodelage osseux est orchestré par deux grands types cellulaires :

- les ostéoclastes, cellules multi nucléées issues de la lignée monocytes-macrophages spécialisées dans la résorption osseuse, (**Legros et Breuil, 2009**).
- les ostéoblastes, d'origine mésenchymateuse, qui synthétisent la matrice osseuse, des facteurs régulant la formation et l'activité des ostéoclastes, des facteurs locaux du microenvironnement (cytokines et facteurs de croissance) et des hormones systémiques, (**Legros et Breuil, 2009**).

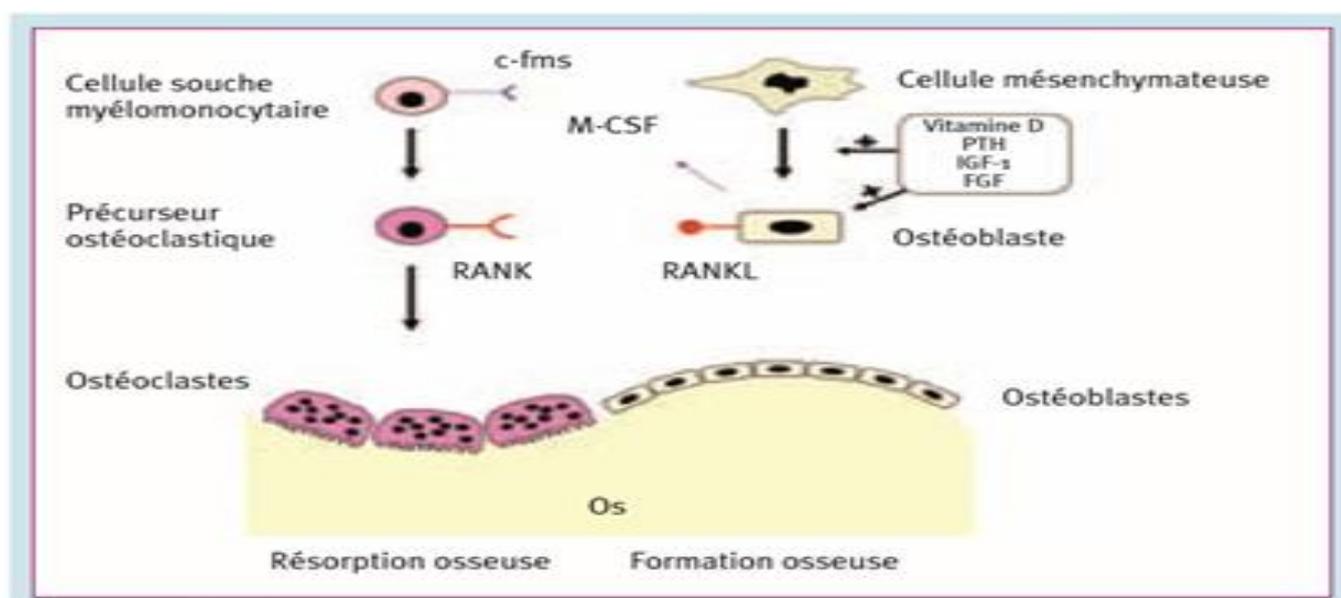


Fig. 9: Métabolisme osseux (remodelage), (**Legros et Breuil, 2009**).

1.8.1.2.2. Mécanisme d'action sur l'os

La vitamine D et l'hormone parathyroïdienne (PTH) jouent un rôle important dans la régulation du métabolisme osseux. Au niveau de l'os, la 1,25 (OH)₂ D active la différenciation et la maturation des ostéoblastes, en présence de PTH. A doses physiologiques, l'effet est anabolique et les ostéoblastes sécrètent la matrice osseuse. À doses plus importantes de PTH l'effet est inverse : les ostéoblastes activent la différenciation et la prolifération des ostéoclastes, (**Legros et Breuil, 2009**).

L'insuffisance en vitamine D provoque une diminution de l'absorption du calcium intestinal, il s'ensuit une tendance à l'hypocalcémie ce qui provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de la PTH favorisant le remodelage osseux. La PTH stimule les ostéoclastes libérant ainsi les minéraux contenus dans

la matrice osseuse, pour cela, elle est d'abord reconnue par les ostéoblastes qui sur-expriment le ligand RANKL (Receptor Activator For Nuclear Factor K Ligand). Ce ligand se fixe ensuite sur son récepteur RANK situé sur les pré-ostéoclastes. Cette union engendre la transformation du pré-ostéoclaste en ostéoclastes matures. Ces derniers sécrètent des collagénases et de l'acide chlorhydrique qui détruisent le tissu osseux libérant alors le calcium et le phosphore contenus dans l'os vers la circulation sanguine et augmentent ainsi le produit phosphocalcique, (Holick, 2007).

1.8.2. Rôle non classique (effets extra-osseux) :

Les études épidémiologiques et observationnelles mettent en évidence des associations entre des concentrations plasmatiques basses de vitamine D et des pathologies liées à l'âge comme l'hypertension artérielle, le cancer, le déclin cognitif et la dépression, (Raynaud-Simon et al., 2014).

1.8.2.1. Muscle :

Des récepteurs à la vitamine D ont été mis en évidence dans le muscle, et un taux suffisant de vitamine D semble nécessaire au bon fonctionnement musculaire, (Raynaud-Simon et al., 2014). Ainsi, il a été suggéré que si toutes les personnes âgées étaient supplémentées en vitamine D, à dose suffisante, le risque de chute pourrait être réduit de 19 %. Tandis que le déficit en vitamine D est associé à la sarcopénie chez le sujet âgé (Bischoff-Ferrari et al., 2009).

1.8.2.2. Maladies cardiovasculaire :

La plupart des résultats des études observationnelles concernant la carence en vitamine D et maladies cardiovasculaires sont synthétisées dans la méta-analyse récente de D'Authier et al. Ces études ont montré que les malades ayant un taux de vitamine D dans le quartile supérieur avaient une diminution du risque d'accident coronarien, d'accident vasculaire cérébral et de maladies cardiovasculaires, (Authier et al., 2014). Tandis qu'un déficit en vitamine D est associé à un risque accru d'évènements cardiovasculaires mais aussi de mortalité cardiovasculaire, (Pilz et al., 2009).

1.8.2.3. Diabète :

Certaines études in vitro et chez des rongeurs ont montré que la vitamine D pouvait jouer un rôle important sur la fonction β -Langerhansienne et sur l'insulinorésistance, (Pittas et al., 2007). Tandis que L'hypovitaminose D est associée à un dysfonctionnement des cellules β -Langerhansiennes et à un état d'insulinorésistance chez des sujets en bonne santé, normoglycémiques, étudiés avec une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) et un clamp glycémique, (Chiu et al., 2004).

1.8.2.4. Maladies auto-immunes :

La vitamine D est un immuno-modulateur. Globalement, de nombreuses études expérimentales sont en faveur d'une inhibition de l'immunité acquise et d'une stimulation de l'immunité innée par la vitamine D.

Cette inhibition de l'immunité acquise par la 1,25 (OH)₂ D semble bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes (ou à composante auto-immune) comme la sclérose en plaques, le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, (Arnson *et al.*, 2007).

Plus globalement, le déficit en vitamine D est associé à une mortalité plus précoce dans différentes études observationnelles prospectives, (Zitterman *et al.*, 2012) mais aussi interventionnelles, (Autier et Gandini, 2007).

1.8.2.5. Niveau de preuves des effets non classiques

Association ne veut toutefois pas dire causalité et en dehors de la réduction des chutes documentées par plusieurs études d'intervention positives ayant fait l'objet de méta-analyses, (Bischoff-Ferrari *et al.*, 2009), les autres effets non classiques de la vitamine D sont surtout documentés par des études d'observation et expérimentales. Les résultats de ces études ne sont toutefois pas obligatoirement transposables à la population générale et des grands essais d'intervention restent donc nécessaires. Par ailleurs, de nombreuses autres études n'ont pas montré d'effets bénéfiques, (Souberbielle, 2013).

Cependant, il n'existe à ce jour, aucune preuve en faveur de l'effet préventif des suppléments en vitamine D sur la survenue de certaines maladies métaboliques, telles que le diabète ou le syndrome pluri-métabolique et de certaines affections cardiovasculaires. A titre curatif, la vitamine D n'a aucune action pour favoriser la perte de poids, la guérison du diabète, ou la régression du syndrome pluri-métabolique, (Monnier et Colette, 2016).

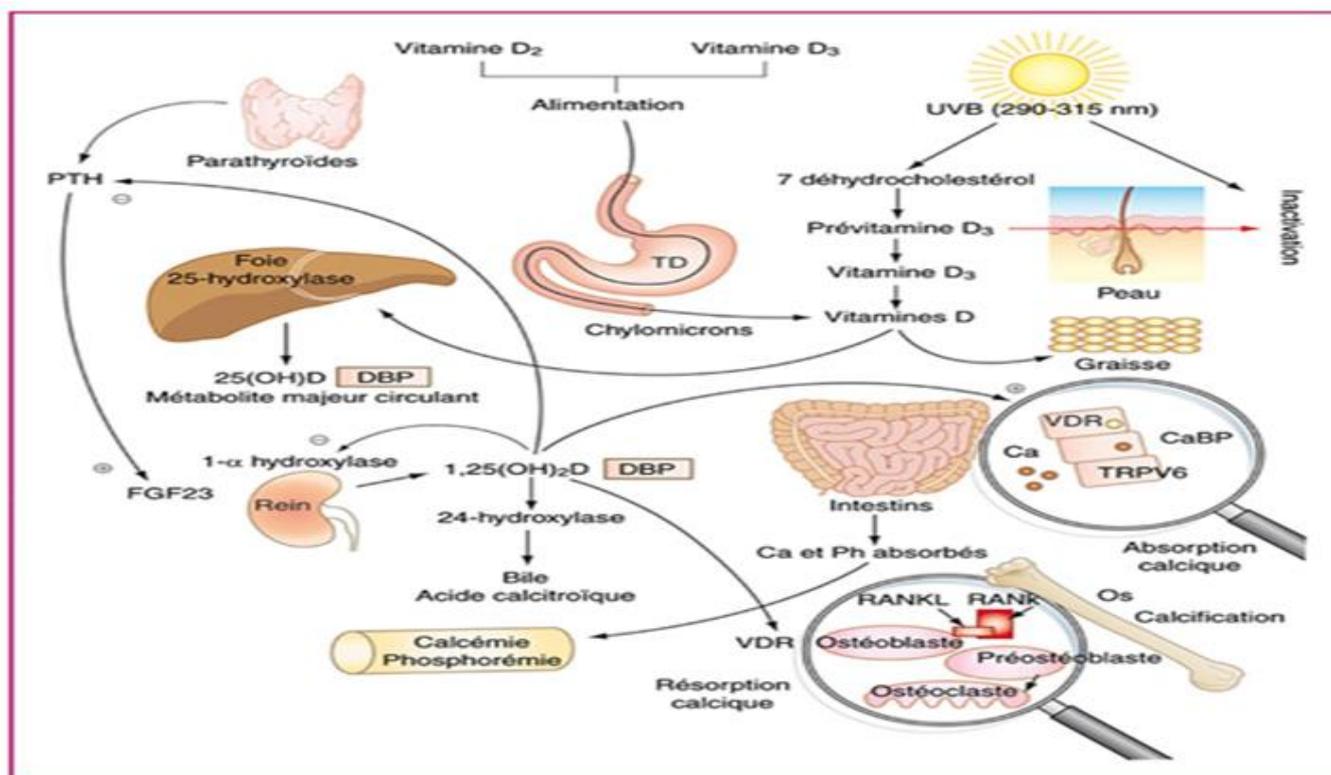


Fig. 10 : Schéma récapitulatif de la synthèse, métabolisme et les effets de la ViT. D, (Mallet, 2014).

1.9. Evaluation du statut vitaminique D :

1.9.1. La forme à doser :

Compte tenu de sa régulation (**Ross et al., 2011**), le dosage de la 1,25 (OH)₂ D ne permet pas d'évaluer le statut vitaminique D. Seul le dosage de la 25 (OH) D permet d'apprécier les stocks de l'organisme, (**Rosen, 2011**). Il est donc maintenant bien établi que le statut en Vit. D doit être évalué uniquement par le dosage du taux plasmatique de la 25 (OH) D et non de la 1,25 (OH)₂ D. En effet, le calcidiol est le meilleur indicateur car, son taux circulant est stable et sa concentration est 1000 fois supérieure à celle de la 1,25(OH)₂ D. Sa demi-vie est de 1 à 2 mois comparativement à celle du calcitriol qui n'est que de quelques heures, (**Khoo et al., 2012**) De plus le taux de calcitriol peut se révéler normal malgré une réelle carence en vitamine D, (**Lang, 2013**).

1.9.2. Les caractéristiques du dosage :

Le dosage de la vitamine D est difficile du fait de son caractère faiblement lipophile, de son affinité pour les protéines, de ses faibles concentrations et de l'existence des deux formes structurales similaires 25 (OH) D₃ et 25(OH) D₂, (**Lessia, 2013**). Aussi Pour la supplémentation des patients, les deux formes de vitamine D sont disponibles sur le marché, la vitamine D2 et la vitamine D3 (**AFSSPS, 2009**) donc Les kits de dosage doivent pouvoir doser les deux formes de vitamine D sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D2, (**Benhamou et al., 2011**). Ce dosage peut être pratiqué par des techniques d'immuno-analyse automatisée, par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou par chromatographie liquide couplée à la spectrophotométrie de masse (LC-MS/MS), (**Lessia, 2013**). La technique de référence («gold standard») est aujourd'hui la LC-MS/MS, pour laquelle ont été définis des critères précis de dosage, (**Tai et al., 2010 ; Stepman et al., 2011**).

1.9.3. Différentes techniques :

Actuellement, deux types de méthodes sont utilisés, les méthodes immunologiques et les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe, (**HASF, 2013**).

Les méthodes immunologiques compétitives consistent en un système de dosage dans lequel la 25 (OH) D et un traceur marqué entrant en compétition pour la reconnaissance par un anticorps anti 25(OH) D. Les marqueurs peuvent être des isotopes (méthodes radio - immunologiques), des enzymes (méthodes enzymo-immunologiques) ou des molécules phosphorescentes (méthodes lumino-immunologiques), (**HASF, 2013**).

Les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe, reposent sur un processus de séparation physique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) ou spectrométrie de masse. Les techniques séparatives (HPLC et spectrométrie de masse) en raison d'une technicité lourde et difficile, sont actuellement plutôt réservées à la recherche ou la toxicologie. (**HASF, 2013**).

La grande majorité des dosages sont pourtant faits en routine par des techniques d'immuno-analyse automatisée qui ont été développées pour faire face à la demande croissante de dosages de la vitamine D. Une publication récente, qui a évalué cinq tests d'immuno-analyse automatisée mis sur le marché par différents industriels en les comparant au dosage par LCMS/MS, montre cependant un défaut de sensibilité et un manque de reproductibilité de ces techniques, (**Farrel et al., 2012**). Cela s'explique en partie par le fait que, la vitamine D étant de structure stéroïdienne, une reconnaissance croisée plus ou moins importante d'autres molécules par les anticorps utilisés est possible, ce qui remet en question les résultats de la plupart des études des dix dernières années, (**Gilabertee et al., 2011**).

1.9.4. Valeurs de références :

Habituellement, la détermination des valeurs de référence d'une constante biologique est obtenue à partir d'un échantillon d'un grand nombre de donneurs volontaires considérés comme étant en bonne santé. L'étendue des valeurs de référence correspond à \pm deux écarts types autour de la moyenne (95 % de la population). Avec cette méthode, la concentration sérique en 25(OH) D s'étend de 25 à 137,5 nmol/L (10 à 55 ng/mL), (**Holick, 2009**).

En raison des nombreux facteurs influençant les résultats des dosages et responsables de l'étendue des valeurs ainsi obtenues (population étudiée, saison de recueil des échantillons, latitude, âge, pigmentation de la peau, habitudes de vie, etc.), cette approche n'est pas consensuelle et d'autres méthodes de détermination des valeurs de référence pour la concentration en 25(OH) D ont été proposées, (**Holick, 2009 ; Cavalier et al., 2009**).

Une autre approche pour déterminer les valeurs de référence consiste à étudier la concentration en 25(OH) D en deçà de laquelle des effets délétères sur la santé sont observés, (**HASF, 2013**) :

L'hyperparathyroïdie secondaire peut constituer un de ses critères. L'insuffisance en vitamine D induit une réaction parathyroïdienne se traduisant par une augmentation de la concentration sérique en PTH. Dans ces conditions, le taux « normal » de 25 (OH) D peut alors être considéré comme étant celui en deçà duquel la concentration sérique en PTH commence à augmenter. La limite inférieure des valeurs de référence ainsi obtenue est fixée à 75 nmol/L au lieu de 25 nmol/L, (**Rosen et al., 2011 ; Holick, 2009**).

L'absorption intestinale de calcium a également été proposée comme critère de définition des valeurs de référence, mais elle n'est pas facile à mesurer et les études permettant de définir ainsi des valeurs de référence ne seraient pas assez nombreuses. Il a néanmoins été observé que l'absorption intestinale de calcium augmente lorsque les concentrations sériques en 25(OH) D sont situées entre 30 et 80 nmol/L puis n'est plus modifiée au-delà de 80 nmol/L, (**Cavalier et al., 2009**). Ce nouveau seuil bas est proche de celui obtenu par la mesure de la production de PTH.

Une autre approche serait d'étudier la relation entre les concentrations de 25 (OH) D et la fréquence d'apparition de maladies ou le risque de les développer. Ainsi le rachitisme ou l'ostéomalacie semblent associés à des concentrations très basses, inférieures à 12,5 nmol/L. Les valeurs de références ainsi calculées seraient spécifiques du résultat clinique observé, (**Cavalier et al., 2009 ; Bischoff et al., 2006**).

La détermination de ces valeurs de référence pour la concentration en vitamine D reste un sujet de débat et la définition d'une carence, d'une insuffisance et du taux optimal à atteindre ne semble pas encore complètement consensuelle. Alors que de nombreux auteurs et sociétés savantes considèrent que 75 nmol/L la concentration minimale de 25 (OH) D à atteindre, (**Holick et al., 2011 ; Cavalier et al., 2009 ; Souberbielle et al., 2010 ; Bischoff et al., 2011**). D'autres, comme l'Institute of Medicine (IOM, USA) jugent suffisante une concentration de 50 nmol/L et estiment qu'une concentration de 75 nmol/L n'est pas toujours associée à un meilleur bénéfice, (**Ross et al., 2011**).

2. Hypovitaminose D :

2.1. Définition de l'hypovitaminose D :

C'est la diminution du taux sérique de la 25 (OH) D au-dessous de seuil de 30ng/mL. On distingue l'insuffisance, définie par un taux de 25 (OH) D compris entre 10 et 30 ng/mL, de la carence, définie par un taux inférieur à 10 ng/mL (25 nmol/L), (**Landrier, 2014**).

2.2. Prévalence de l'hypovitaminose D :

2.2.1. A l'échelle mondiale :

Le déficit en vitamine D est un problème fréquent et sous diagnostiqué. On estime ainsi qu'au niveau mondial un milliard de personnes seraient concernées, (**Holick, 2007**).

Toutes les études épidémiologiques montrent que quel que soit le seuil choisi pour définir l'insuffisance en vitamine D (20, 30, ou 40 ng/mL) celle-ci est très fréquente dans la population générale, (**Mithal et al., 2009**).

Chez les personnes âgées en bonne santé, la prévalence de la carence en vitamine D est de 50% et elle passe à 80% chez les personnes âgées ayant des antécédents de fracture de la hanche, (**Bischoff et al., 2008 ; Majer et al., 2013**).

2.2.2. Données épidémiologiques :

L'essentiel des données épidémiologiques dont on dispose actuellement est extrapolé à partir des données des pays occidentaux. Le déficit en vitamine D est ainsi fréquent en Amérique du Nord et en Europe du Nord en raison du manque d'exposition solaire dans ces régions, l'Irlande où la consommation d'huile de foie de morue est très répandue semble toutefois faire l'exception, (**Russell et Arruda, 2011**).

Une revue de la littérature s'intéressant au statut vitaminique D des populations de 6 régions du monde (Asie, Europe, Moyen-Orient, Amérique du Nord, Amérique du Sud et Océanie), rapporte que l'hypovitaminose D est un phénomène très fréquent. Des niveaux de 25 (OH) D sériques inférieurs à 75 nmol/L sont observés dans toutes les régions tandis que les taux sériques les plus bas (< 25 nmol/L) touchent davantage les populations de l'Asie du Sud et du Moyen-Orient, (Mithal *et al.*, 2009).

2.2.2.1. Etats-unis /Europe :

Aux États-Unis et en Europe, la prévalence du déficit et/ou de l'insuffisance en vitamine D a été estimée :

- entre 40 à 100 % chez les personnes âgées ; à 50 % chez les femmes ménopausées.
- entre 40 à 50 % dans la population jeune, notamment les hispaniques, les personnes de race noire et les enfants de sexe féminin.
- à 32 % chez les adultes jeunes actifs en bonne santé et avec un régime alimentaire jugé adéquat.
- Chez les femmes enceintes et leurs nouveau-nés, la prévalence du déficit en vitamine D serait de 73 à 80 % malgré une supplémentation vitaminique prénatale théoriquement correcte. (Holick *et al.*, 2005 ; NesbyO'Dell, 2002).

2.2.2.2. Australie

En Australie, les indigènes, les populations au statut nutritionnel précaire, les femmes à peau foncée, les femmes voilées et les mères d'enfants souffrant de rachitisme sont, d'après les études, particulièrement à risque de développer une carence en vitamine D, (Nozza, 2001).

2.2.2.3. Afrique et moyen orient :

La prévalence de la carence en vitamine D en Afrique ou au Moyen-Orient concernerait jusqu'à 80% de la population, (Green *et al.*, 2015).

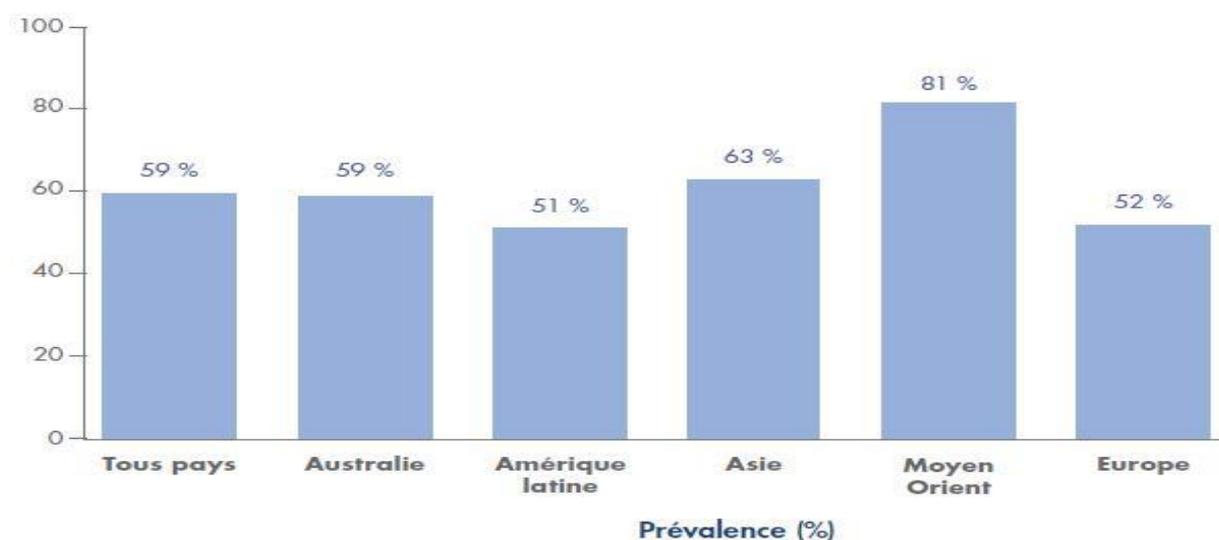


Fig. 11: prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde, (Rizzoli et al.,2005)

Tableau II : Estimation de la 25 (OH) D moyenne de la population générale dans différentes régions du globe après stratification en fonction de l'âge, (**Hilger et al., 2014**).

Région	25(OH) D Moyenne (ng/mL)	IC 95 % de la 25(OH) D moyenne
<i>Europe</i>		
Enfants/adolescents (> 1–17 ans)	20,3	13,7–26,7
Adultes (18–65 ans)	21,2	18,0–22,6
Sujets âgés (> 65 ans)	20,7	18,3–23,1
<i>Amérique du Nord</i>		
Enfants/adolescents (> 1–17 ans)	31,3	23,8–39,9
Adultes (18–65 ans)	28,7	23,1–34,4
Sujets âgés (> 65 ans)	28,7	25,9–31,4
<i>Asie/pacifique</i>		
Enfants/adolescents (> 1–17 ans)	12,8	10,0–15,5
Adultes (18–65 ans)	27,2	23,9–30,5
Sujets âgés (> 65 ans)	26,5	24,9–28,1
<i>Moyen-Orient/Afrique</i>		
Enfants/adolescents (> 1–17 ans)	30,2	22,6–37,8
Adultes (18–65 ans)	13,9	11,7–16,0
Sujets âgés (> 65 ans)	15,3	11,7–18,9

2.2.2.4. En Algérie :

Peu d'études dans ce contexte. Il est noté une forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D de 89,00% chez les femmes ménopausées, (**Lehihet, 2012**). De même chez les enfants adolescents de 5 à 15 ans scolarisés, le chiffre global de l'insuffisance en vitamine D est de 71,31%, (**Djennane, 2013**).

2.2.2.5. Dans la région de Blida :

En 2014, une étude a été réalisée dans cette région par Aissou sur l'impact de la supplémentation en vitamine D chez 125 nourrissons de 1 à 32 mois cette étude a mis en évidence que chez les nourrissons non supplémentés, les prévalences sont de 40% pour la carence (25 (OH) D < 20ng/mL) et de 10% pour la carence sévère : 25 (OH) D < 10ng/mL) en vitamine D, (**Akrou, 2014**).

2.3. Conséquences de l'hypovitaminose D sur le système osseux :

Les carences en vitamine D sont réelles lorsque les désordres biologiques suivants sont tous présents et associés à :

– une hypocalcémie ; Une hypophosphorémie ; une diminution de 25(OH) D ; et une augmentation de la parathormone plasmatique, (**Monnier et Colette, 2016**).

Un déficit profond en vitamine D peut ainsi avoir pour conséquence des pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation, rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte. Cela est particulièrement fréquent lorsque ce déficit est associé à une malabsorption. (**Basha et al., 2000**). Lorsque le déficit en vitamine D est moins profond, il n'y a pas de troubles de la minéralisation, mais la diminution de l'absorption intestinale du calcium et la tendance hypocalcémique qui s'ensuit, induisent une élévation de la concentration de PTH qui stimule le remodelage osseux et qui, à long terme, contribue à l'ostéoporose du sujet âgé, (**De Jaeger et Cherin, 2010**).

2.3.1. Rachitisme :

2.3.1.1. Définition

C'est une maladie du squelette de l'enfant en croissance due à un défaut de sa minéralisation en rapport avec une altération de l'homéostasie phosphocalcique. Il est caractérisé par un défaut de minéralisation et une hypertrophie anarchique du cartilage de croissance des régions métaphyso-épiphysaires. Sur un os déjà formé, les lésions observées sont celles de l'ostéomalacie, (**Feillet et Vidailhet, 2011**). La cause principale du rachitisme est une carence en vitamine D ou en calcium, qui reste un problème de santé publique majeur dans de nombreuses parties du monde, (**Prentice, 2013**).

2.3.1.2. Manifestations cliniques :

Cette maladie pédiatrique typique se manifeste par des déformations osseuses et un retard de croissance, mais aussi par des complications neurologiques (convulsions hypo-calcémiques) et cardiaques (troubles du rythme, cardiomyopathie dilatée) qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital dans les formes les plus sévères, (**Estrade et al., 2017**).

2.3.1.3. Etiologies :

Les étiologies du rachitisme sont diverses : rachitisme carenciel, rachitisme par anomalie du métabolisme de la vitamine D (mutation de la-hydroxylase [CYP27B1] ou mutation du récepteur de la vitamine D [VDR]) ou rachitisme hypo-phosphatémique (RH) [par dérégulation de la voie du fibroblast growth factor 23 [FGF23], (**Tarbé de Saint Hardouin et al., 2017**).

2.3.1.4. Rachitisme carenciel :

Le rachitisme carenciel peut se révéler par une hypocalcémie aiguë (convulsions, laryngospasme, troubles digestifs chez le petit nourrisson, et hyperexcitabilité neuromusculaire avec la « main d'accoucheur », des réflexes vifs, et un allongement du QT sur l'électrocardiogramme chez l'enfant plus grand), par des signes

squelettiques (craniotabès, retard de fermeture des fontanelles, des nouures épiphysaires, et des déformations osseuses de type *genu varum*). Il peut également y avoir un retard d'éruption dentaire, (**Bacchetta, 2016**).

2.3.1.5. Traitement du rachitisme carentiel :

En cas de rachitisme carentiel avéré, en l'absence d'hypocalcémie, on peut proposer de la 25 OH D à doses plus importantes qu'en prophylaxie, soit 1500 à 3000 UI par jour pendant six à huit semaines, puis 300 à 400 UI par jour ; en cas d'hypocalcémie, on traitera d'abord quelques jours l'hypocalcémie avant d'introduire la vitamine D comme précédemment décrit, pour ne pas que cette dernière inhibe la PTH et donc diminue d'autant plus la calcémie en phase précoce de traitement, (**Bacchetta, 2016**).

Les caractéristiques biologiques des différents types du rachitisme sont représentées dans le tableau III.

Tableau III : Caractéristiques biologiques des différents rachitismes, (**Bacchetta, 2016**).

	Rachitisme carentiel	rachitisme par anomalie du métabolisme de la vitamine D		Rachitisme hypophosphatémiq
		Rachitisme par mutation de la 1 α -hydroxylase (VDDR1)	Rachitisme par mutation du VDR (VDDR2)	
Calcémie	Normale ou Diminuée	Diminuée	Diminuée	Normale
Phosphatémie	Normale ou Diminuée	Diminuée	Diminuée	Diminuée
Phosphatases alcalines	Augmentées	Augmentées	Augmentées	Augmentées
Parathormone	Augmentée	Augmentée	Augmentée	Normale
25 OH vitamine D	Diminuée	Normale	Normale	Normale
1,25 OH ₂ vitamine D	Diminuée, parfois Augmentée	Diminuée	Augmentée	Normale

VDR : récepteur de la vitamine D ; VDDR1 : vitamin D dependent rickets type 1 ; VDDR2 : vitamin D dependent rickets type 2

2.3.2. Ostéomalacie :

Chez l'adulte, la carence en vitamine D engendre un phénomène d'ostéomalacie qui correspond à une ostéopathie généralisée, caractérisée par un défaut de minéralisation primaire de la matrice osseuse, à l'origine d'une accumulation anormale de tissu ostéoïde et donc d'une fragilité. Sur le plan clinique, le diagnostic est basé sur l'apparition de douleurs osseuses chroniques (au niveau dorsal, thoracique, ou pelvien), un tassement de la colonne vertébrale, ainsi qu'une importante fatigue musculaire pouvant entraîner des troubles de la démarche, (**Coxam et al., 2014**).

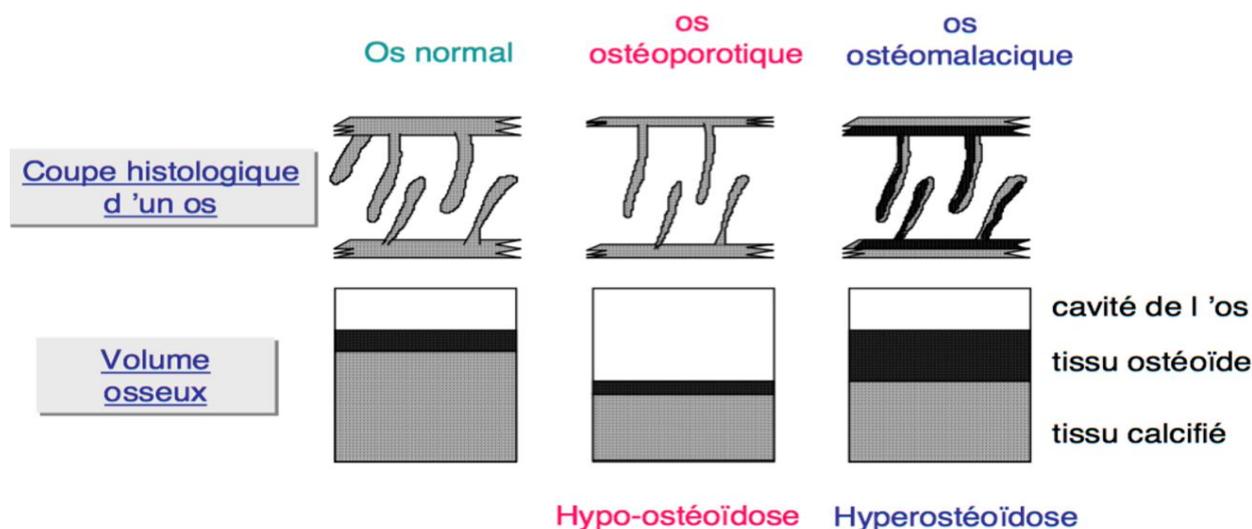


Fig. 12 : différences structurales entre un os normal, ostéomalacique et ostéoporotique, (Durand Vital et Le Jeune, 2015).

2.3.3. Ostéoporose :

2.3.3.1. Définition de l’OMS :

« L’ostéoporose est une maladie généralisée du squelette caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d’une fragilité osseuse exagérée et donc d’un risque élevé de fracture ».

2.3.3.2. Manifestations cliniques :

Chez la personne âgée, l’insuffisance vitaminique D peut être à l’origine d’une ostéoporose qui résulte d’une réduction de la masse osseuse et d’une altération de la microarchitecture trabéculaire. La pathologie s’exprime par des tassements vertébraux successifs asymptomatiques évoluant en fractures, ainsi que par des fractures de l’extrémité inférieure du radius (fractures de Pouteau-Colles) ou des fractures du col fémoral, (Coxam et al., 2014).

2.3.3.3. Types d’ostéoporose

On distingue 2 types d’ostéoporose, (Guilland, 2015)

-Ostéoporose primitive post- ménopausique observée chez les femmes entre 50 et 70 ans. Elle est due au déficit ostrogénique caractérisant la ménopause et touche principalement l’os trabéculaire ou spongieux.

-Ostéoporose primitive sénile (âge > 70 ans) qui touche les deux type d’os (cortical et spongieux).

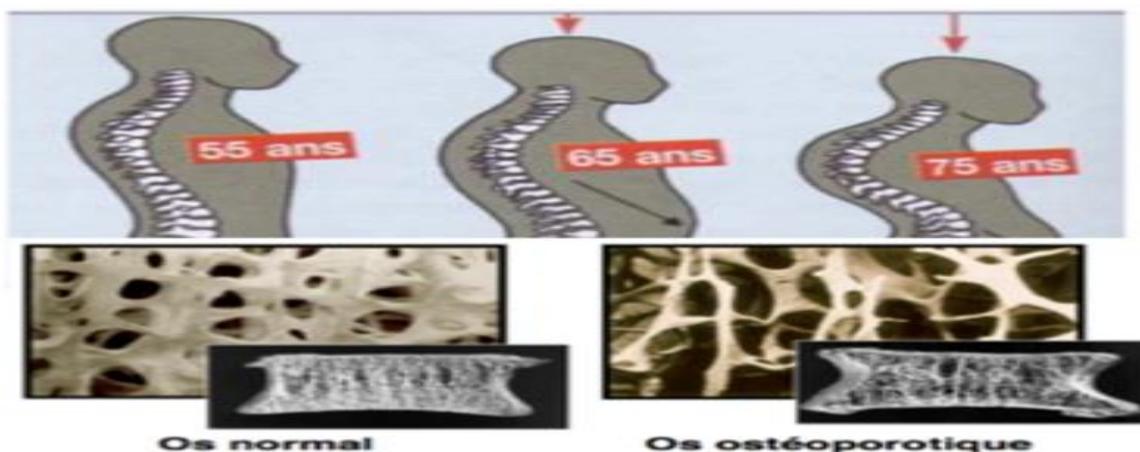


Fig. 13 : Déformations rachidiennes observées dans l'ostéoporose, (Berenbaum et Rousière, 2016).

2.4. Prévention et traitement de l'hypovitaminose D :

2.4.1. Prévention :

La stratégie préventive comprend, d'une part, les apports journaliers recommandés faisant essentiellement appel aux sources naturelles de la vitamine D (alimentaire et solaire) et, d'autre part, les suppléments préventifs faisant appel à des substituts pharmaceutiques, (Personne *et al.*, 2013).

2.4.1.1. Apports nutritionnels conseillés (ANC) (prévention naturelle) :

Les ANC sont des repères nutritionnels pour la population, qui indiquent les quantités qu'il est souhaitable d'atteindre, en fonction des groupes de population, pour être absolument sûr de couvrir ses besoins.

Les valeurs recommandées varient d'un pays à l'autre et ne sont pas consensuels. En général plus elles sont récentes plus elles sont élevées, (Spiro et Butriss, 2014). Dans ce contexte on a pris l'exemple des ANC pour la population française. (Annexe 2).

2.4.1.2. Supplémentations préventives :

En hiver, personne n'arrive à produire de la Vit D à partir des rayonnements du soleil, et cela explique en partie les bienfaits de la prise de suppléments en Vit D, (Grant, 2013).

En termes de supplémentation médicamenteuse, la vitamine D peut être de forme D2 ou D3 avec diverses spécialités pharmaceutiques (Annexe 4). Alors qu'en cas de supplémentation mensuelle ou trimestrielle, une forme D3 est préférable du fait de sa demi-vie plus longue. Ainsi, la vitamine D3 semble au moins 3 fois plus efficace que la vitamine D2, même si les 2 peuvent avoir un effet biologique, (Misra *et al.*, 2008 ; Armas *et al.*, 2004).

Des recommandations ont été émises. En 2012, le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie a ainsi proposé d'administrer une dose de charge unique de 80 000 ou 100 000 UI, au début du septième mois de grossesse chez la femme enceinte. Ajoutées à la supplémentation systématique du nourrisson en

prévention du rachitisme, deux doses de charge trimestrielle de 80 000 ou 100 000 UI en hiver sont désormais recommandées chez l'enfant de 18 mois à 5 ans et de 10 à 18 ans, (**Vidailhet et al., 2012**).

Concernant l'adulte, une supplémentation préventive chez le sujet de plus de 65 ans, à raison d'une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 est recommandée tous les trois mois, par exemple. Pour tous les autres, adultes de 18 à 65 ans, aucune supplémentation préventive n'est recommandée en dehors des ANC. (**Benhamou et al., 2011**).

2.4.2. Traitement du déficit en vitamine D :

2.4.2.1. Traitement pharmacologique :

Le traitement d'un déficit en vitamine D fait appel à deux étapes distinctes : la correction du déficit, puis le maintien d'un statut vitaminique optimal. La première étape est un traitement d'attaque visant à atteindre une concentration au moins égale à celle recommandée par les experts (30 ng/ml). Une fois le déficit nutritionnel corrigé, le traitement d'entretien vise à pérenniser la concentration au-dessus du seuil retenu. Cette stratégie passe nécessairement par l'utilisation de substituts pharmaceutiques de la vitamine D, (**Personne et al., 2013**).

2.4.2.1.1. Exemple de protocole de traitement curatif :

Souberbielle et al., 2011, proposent d'adapter le traitement d'attaque d'une carence vitaminique à la valeur initiale de 25(OH) D comme suit :

Si moins de 10 ng/ml : une prise de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 15 jours pendant deux mois (soit 4 ampoules au total) ; Si compris entre 10 et 20 ng/ml : une prise de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 15 jours pendant un mois et demi (soit 3 ampoules au total) ; Si compris entre 20 et 30 ng/ml: deux prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jours. Ce protocole a été proposé et repris par plusieurs réunions d'experts, (**Benhamou et al., 2011**).

2.4.2.1.2. Efficacité de la supplémentation pharmacologique en vitamine D :

2.4.2.1 .2.1.Sur la santé osseuse :

Plusieurs études épidémiologiques démontrent clairement la relation entre la carence en vitamine D et la réduction de la densité minérale osseuse (DMO), l'augmentation du taux de renouvellement osseux et celle de l'incidence des fractures. Par ailleurs, des études d'intervention ont révélé qu'un apport supplémentaire de vitamine D induit une augmentation de la DMO, une diminution du taux de renouvellement osseux et une diminution de l'incidence des fractures, (**Bischoff- Ferrari et al., 2012 ; Avenell et al., 2009**).

La plupart des études d'intervention montrent que la vitamine D est capable de réduire le risque de fracture à des doses allant de 400 UI à 800 UI/jour (soit 10 à 20 µg/j) en combinaison ou non avec 500 mg - 1200 mg de calcium (**Cranney et al ., 2007 ; Robbins et al., 2013 ; Larsen et al., 2004**).

2.4.2.1.2.2. Sur la santé musculaire :

Plusieurs études d'intervention montrent une amélioration de la force musculaire et de la mobilité chez les personnes âgées carencées en vitamine D, grâce à des traitements variant de 400 UI/j de vitamine D durant 9 mois (**Bunout et al., 2006**) à 100 000 UI par semaine durant 1 mois, puis, 100 000 UI par mois durant 5 mois (**Glerup et al., 2000**) ou 1000 UI/j pendant 1 an (Zhu et al., 2010). La déficience en vitamine D affecte principalement la musculature des membres inférieurs, qui est nécessaire pour l'équilibre postural et la marche, (**Glerup et al., 2000**).

2.4.2.2 Autres traitements pour la correction d'une insuffisance en vitamine D :

2.4.2.2.1 Exposition au soleil :

L'exposition aux UVB est une façon simple d'augmenter la synthèse de la 25 (OH) D qui n'expose pas à un risque d'intoxication, l'excès de vitamine D₃ et de prévitamine D₃ étant transformé en métabolites inactifs (**Holick et al., 2007**). Une exposition au soleil, bras et jambes, 5 à 30 mn, deux fois par semaine, entre 10 et 15h au printemps, été et automne, accroît significativement le taux de 25 (OH) D (**Holick, 2006**). Une dose érythémateuse minimale corps entier apporte en un jour 20 000 UI de vitamine D, (**Holick, 2007**). L'utilisation de lampes UV a été proposée, (**Holick et al., 2007**).

2.4.2.2.2 Aliments enrichis en vitamine D :

La Commission Européenne 432/2012 of 16/05/2012, EU Register on nutrition and health claims, EFSA, 03/2015) a officiellement statué sur le bénéfice des aliments enrichis en vitamine D afin de préserver une minéralisation (os, dents) et une croissance optimale, le maintien de l'homéostasie phosphocalcique mais également au maintien du système immunitaire et de la division cellulaire. Les aliments doivent au moins être enrichis à hauteur de 0,75 microgrammes/100g ou 100 mL pour prétendre à ces fonctions, (**Souberbielle et al., 2016**).

Les limites maximales de sécurité pour l'enrichissement en vitamine D ne sont pas encore fixées. Le niveau d'enrichissement qui ne fait pas courir de risque aux consommateurs est sous la responsabilité des industriels. Dans certains pays, l'enrichissement en vitamine D a été rendu obligatoire pour certains produits. C'est le cas par exemple des pâtes de légumes à tartiner en Australie et au Canada. (**Souberbielle et al., 2016**). En France, l'enrichissement est autorisé depuis 1992 pour les laits infantiles et depuis 1998 pour le lait et les produits laitiers (il était aux Etats unis depuis 1934). Outre les produits laitiers, de nombreux produits sont aujourd'hui enrichis en vitamine D, en particulier certaines céréales de petit-déjeuner et certaines huiles végétales, (**Dhaussy, 2014**).

En Algérie, les produits enrichis sont très rares et coûteux. Il s'agit seulement de produits d'importation.

Chapitre II :

Matériel et méthodes

Lieu de stage : Nous avons effectué notre stage dans un laboratoire d'analyse médicale privé situé à Ouled Yaich, wilaya de Blida durant la période : de février à avril, 2018).

II. Matériel et méthodes :

1. Objectif et type d'étude

1.1. Objectif de l'étude :

L'objectif de notre étude est d'estimer la prévalence de l'insuffisance et de la carence en Vit.D au sein de la population de Blida ainsi que de rechercher les facteurs de risque, les éventuels symptômes et de prédire les conséquences (osseuses) de cette carence et insuffisance.

1.2. Type d'étude:

Il s'agit d'une enquête épidémiologique transversale descriptive, prospective et monocentrique réalisée au niveau du laboratoire d'analyse médicale privé Ouled Yaich, Blida.

2. Echantillonnage :

La population cible est représentée par tous les patients qui se présentent volontairement au niveau du laboratoire pour un dosage de la vitamine D souvent suite à la demande de leur médecin, pour un bilan sanguin ou selon leurs pathologies.

Pendant notre période de stage, 138 patients se sont présentés au laboratoire dont 4 sujets ont refusé de se soumettre à l'enquête et 4 sujets hors wilaya. Donc on a travaillé sur un échantillon comportant 130 patients.

2.1. Critères d'inclusion :

- Accepter librement de manière verbale ou écrite de participer à l'étude.

2.2. Critères d'exclusion :

- Les patients refusant la participation à l'étude.
- Les patients habitant hors wilaya de Blida.

3. Phase pré-analytique :

La phase pré-analytique est une étape primordiale dans la réalisation d'un acte de biologie médicale, elle passe par l'accueil du patient, l'enregistrement du dossier informatique par la personne présente à l'accueil : une planche d'étiquettes ou code-barres est édité automatiquement à la fin de la saisie du dossier, les étiquettes sont utilisées par le préleveur pour identifier les échantillons.

3.1. Renseignements sur le patient : (annexe 5 A).

3.2. Prélèvements sanguins :

Dès leur arrivée, les patients sont pris en charge par le personnel du laboratoire pour effectuer le prélèvement sanguin. Les prélèvements sanguins de chaque patient ont été réalisés le matin à jeun (ou non) par ponction veineuse et récupérés ensuite dans des tubes secs qui ne contiennent pas d'anticoagulant.

Juste après, ces patients sont soumis à une enquête et ils sont appelés volontairement à répondre à une série de questions dans le cadre de cette étude.

3.3. Centrifugation :

Les tubes sont ensuite laissés à la température ambiante du laboratoire. Après décollement, le sang coagulé est centrifugé, à 4000 tours /min pendant 2 mn, le sérum est récupéré pour les différents dosages.

4. Traitement des échantillons :

4.1. Dosage de la vitamine D :

Le dosage de la vitamine D est un test quantitatif permettant de mesurer la 25(OH) D totale dans le sérum et le plasma humain. Ce dosage a été effectué par deux types d'automates « Cobas E 411 » et l'automate hormonale de la famille « VIDAS », les deux automates utilisent des méthodes immuno-enzymatiques compétitives et elles ont presque le même principe.

4.1.1. Dosage par l'automate « Cobas E411 » :

4.1.1.1. principe :

Le principe du dosage associe la méthode immuno-enzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

4.1.1.2. Mode opératoire :

- ✓ Pipeter 100 µl de sérum ou plasma dans les cartouches.
 - ✓ Placer dans l'instrument les cônes et les cartouches et démarrer l'appareil
- Les autres étapes de l'analyse sont réalisées automatiquement par l'appareil. Elle est constituée d'une succession de cycles d'aspiration/ refoulement du milieu réactionnelle:
- ✓ L'échantillon et le réactif de prétraitement sont mis en présence pour séparer la vitamine D de sa protéine de liaison
 - ✓ L'échantillon prétraité est prélevé puis transféré dans le puit contenant un anticorps anti-vitamine D marqué par la phosphatase alcaline (conjuguée).
 - ✓ Il s'effectue une compétition entre l'antigène présent dans l'échantillon et l'antigène de la vitamine D qui se fixe sur le cône vis-à-vis des sites de l'anticorps spécifique anti- vitamine D conjugué.

✓ Lors de l'étape finale de révélation le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône, l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl-ombelliferone) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm.

✓ La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon.

✓ **Lecture :**

Les résultats sont calculés et affichés automatiquement par l'appareil, en 40 mn environ, avec présence d'une courbe de calibration mémorisée.

Remarque: le mode opératoire et le principe de ce dosage sont pris de la fiche technique, (cobas ,2015).

Instructions à suivre :

- ✓ Après avoir allumé l'appareil, l'ordinateur et l'imprimante connectés à l'automate » Cobas E 411 », nous vérifions que les quantités de réactifs, l'eau distillée disponible sont suffisantes pour assurer l'analyse du nombre d'échantillons de la journée, ainsi que le conteneur de déchets liquide et solide est vide.
- ✓ Mettre les réactifs au niveau de la cuvette destinée à contenir le mélange réactionnel.
- ✓ Lecture des réactifs
- ✓ Mettre les tubes à analyser au niveau des puits destinés pour les analyses des échantillons.
- ✓ Indiquer pour chaque tube le type d'analyse qui doit être réalisé (dosage de la vitamine D dans notre cas).

4.1.1.3. Valeurs de référence :

N.B : Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence qui seront unique pour la population concernée. Les valeurs de référence internes établis par le laboratoire sont représentées dans le tableau suivant :

Statut vitaminique D	25(OH) D (ng /ml)
Déficit (carence)	< 20
Insuffisance	20-29
Normal	30-100
Toxicité potentielle	> 100

4.1.2. Dosage par l'automate de la famille VIDAS :

4.1.2.1. Objectif du test :

La technique VIDAS 25 OH D total (vit D) est un test quantitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la détermination immuno-enzymatique de la 25 hydroxy-vitamine D totale dans le sérum et le plasma humain par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) le test VIDAS 25 OH vitamine D total est une aide dans l'évaluation de l'autosuffisance en vitamine D.

4.1.2.2. Principe :

Le principe du dosage associe la méthode immuno-enzymatique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône (SPR ®) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-repartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'appareil. L'automate est constituée d'une succession de cycle d'inspiration /refoulement du milieu réactionnel.

Remarques :

- Le cône (réactif) est sensibilisé au moment de la fabrication par des immunoglobulines monoclonales de souris anti Vit. D.
- La cartouche de l'instrument est composée de 10 puits recouverts d'une feuille d'aluminium scellée et étiquetée. Le premier puits comporte une partie prédécoupée pour faciliter l'introduction de l'échantillon. Le dernier puits est une cuvette permettant la lecture en fluorimétrie. Les différents réactifs nécessaires à l'analyse sont contenus dans les puits intermédiaires.
- ✓ L'échantillon est prélevé puis transféré dans le puits contenant l'anticorps anti -Vit. D marqué à la phosphatase alcaline (conjugué)
- ✓ Le mélange échantillon /conjugué est aspiré puis refoulé plusieurs fois par le cône cette opération permet à l'antigène de se lier d'une part aux immunoglobulines fixées sur le cône et d'autre part au conjugué formant un sandwich
- ✓ Des étapes de lavages éliminent les composés non fixés
- ✓ lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4- méthyle -ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4- méthyle -ombelliferol) dont la fluorescence émise est mesuré à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon.

- ✓ A la fin du test les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimé.

4.2. Dosage du calcium :

Le dosage se fait par une méthode manuelle ou automatique. Pour notre étude, on a utilisé l'automate uniquement.

❖ Méthode de calcium ARSENAZO automate :

ELITech clinical systèmes calcium ARSENAZO est utilisé pour le dosage quantitatif in vitro du calcium total dans les échantillons humains de sérum, plasma et urine.

4.2.1. Principe :

En milieu neutre, le Ca^{2+} forme avec l'arsenazo III acide 2,7-(bis(2-arsonophénylazo))-1,8-dihydroxynaphtalène-3,6-disulfonique+, un complexe bleu dont l'absorbance est proportionnelle à la concentration en calcium total dans l'échantillon.

4.2.2. Matériel :

- **Réactif :** Réactif R : tampon Mes, pH = 6.5 100mmol/L, ARSENAZO III 200 μ mol/L. (ce réactif est prêt à l'emploi).
- **Echantillon :** sérum. Le calcium total dans le sérum est stable à température ambiante pendant 7 jours, à 2-8°C pendant 3 semaines et congelé à -20°C pendant 8 mois.
- **Automate :** associé avec un ordinateur qui contient un logiciel qui permet de calculer et d'afficher les résultats directement.

4.2.3. Mode opératoire : test colorimétrique complexométrique direct ARSENAZO

On met dans l'automate tous les équipements nécessaires pour son fonctionnement, puis on démarre l'analyse, l'appareil lui-même fait le dosage automatiquement et les résultats sont affichés dans l'ordinateur après le calcul effectué par le logiciel.

4.2.4. Valeurs de référence :

Les valeurs de référence du laboratoire : sérum ou plasma : 81-104 mg/L.

4.3. Dosage du phosphore :

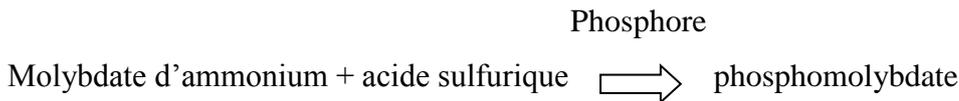
Comme le calcium le dosage se fait par une méthode manuelle ou automatique. Dans notre étude, on a utilisé l'automate uniquement.

❖ Méthode phosphorus par automate :

La méthode ELITech clinical systems phosphorus est utilisée pour le dosage quantitatif in vitro du phosphore inorganique dans les échantillons humains de sérum, plasma et urine.

4.3.1. Principe :

Le phosphore inorganique est dosé suivant la réaction :



4.3.2. Matériel :

➤ **Réactifs (prêts à l'emploi) :**

- Réactif R : acide sulfurique 210 mmol/L, molybdate d'ammonium 650 µmol/L.
- Standard (std): phosphore 5 mg/dL, 1.61mmol/L.

➤ **Echantillon :** sérum non hémolysé de patient à jeun.

➤ **Automate :** associé à un ordinateur qui contient un logiciel qui permet de calculer et d'afficher les résultats directement.

4.3.3. Mode opératoire : phosphomolybdate UV par automate

On met dans l'automate tous les équipements nécessaires pour son fonctionnement, puis on démarre l'analyse, l'appareil lui-même elle fait le dosage automatiquement et les résultats seront affichés dans l'ordinateur après le calcul par le logiciel.

4.3.4. Valeurs de référence :

Les valeurs de références établies par le laboratoire sont les suivantes :

0- 16 ans : 40-70 mg/L ; **16- 100 ans :** 25-45mg/L

4.4. Dosage des protéines totales :

❖ **Méthode colorimétrique de biuret :**

4.4.1. Principe :

Les protéines donnent un complexe intensément violet-bleu avec des sels de cuivre dans un milieu alcalin. L'iodure est inclus comme antioxydant.

L'intensité de la coloration formée est proportionnelle à la concentration totale de protéines dans l'échantillon, (Koller, 1884 ; Burtis et al., 1999).

4.4.2. Matériel :

➤ **Réactifs (prêts à l'emploi) :**

Réactifs de Biuret	Tartrate de sodium et de potassium (15nmol/L) Iodure de sodium (100mmol/L) Sulfate de potassium (5mmol/L) Sulfate de cuivre II (19mmol/L)
Etalon des protéines	Standard primaire d'albumine bovine (7g/dL)

➤ **Equipements supplémentaires :**

- Analyseur, spectrophotomètre ou photomètre pour la lecture à 540 nm.
- Cuvettes du spectrophotomètre.

- Tubes à essai.
- Micropipettes.

➤ **Echantillon** : sérum.

4.4.3. Mode opératoire :

1/Conditions d'essai : Longueur d'onde : 540 ± 10 nm ; Cuvette:1cm ; Température : 37°C.

2/ajuster l'instrument à zéro avec de l'eau distillée.

3/ pipeter dans une cuvette :

	Blanc	Etalon	Echantillon
Réactif (ml)	1.0	1.0	1.0
Etalon (µl)	/	25	/
Echantillon (µl)	/	/	25

4/ Mélanger et incuber 5 mn à 37°C ou 10 mn à température ambiante.

5/ lire l'absorbance (A) de l'échantillon et de l'étalon. La couleur est stable pendant au moins 30 mn.

6/calcul : La concentration de protéines totales de l'échantillon est déterminée en utilisant la formule suivante :

$$C \text{ (échantillon)} = \frac{A \text{ (échantillon)}}{A \text{ (étalon)}} \times 7 C \text{ (étalon)}$$

4.4.4. Valeurs de références :

Les valeurs de références du laboratoire sont de : 66 - 83g/L.

4.5. Dosage de l'albumine :

❖ **La méthode de microalbuminurie (LATEX) :**

Remarque : A la place des urines des échantillons de sérum ont été utilisés.

4.5.1. Principe :

L'albumine présente dans l'échantillon d'urine provoque l'agglutination des particules de latex couvertes avec les anticorps anti-albumine humaine. L'agglutination des particules de latex est proportionnelle à la concentration en albumine et peut être quantifiée par turbidimétrie, (Cambiaso et al., 1988 ; Bernard et Lauwerys, 1983).

4.5.2. Matériel :

➤ **Réactifs :**

- **A.Réactif** : tampon borate 0.1 mol/L, azide de sodium 0.95 g/L, pH=10.
- **B. Réactif** : suspension de particules de latex sensibilisées avec les anticorps anti-albumine humaine, azide de sodium 0.95 g/L.
- **S. Etalon de l'albumine** 1 × 1 ml (Biosystems cod 31130)
- **Réactif de travail** : vider le contenu d'un tube de réactif B dans un flacon de réactif A puis homogénéiser. Ce réactif est stable pendant 15 jours à 2-8°C.

	CODE 31324	CODE 31924
A. Réactif	1× 16 ml	1×40 ml
B. Réactif	1× 4ml	1×10 ml
Réactif de travail	1×20 ml	1× 50 ml

Remarque :

Pour préparer des volumes moins important, mélanger dans les proportions : 1 ml de réactif B + 4 ml de réactif A puis agiter le latex avant de pipeter

➤ **Equipements supplémentaires :**

- Bain à eau à 37°C.
- Analyseur, spectrophotomètre ou photomètre avec cuve thermostatée à 37°C pour la lecture à 540±20 nm.

➤ **Echantillon :** sérum**4.5.3. Mode opératoire :**

1. Préchauffer les réactifs et l'appareil à 37°C.
2. Pipeter dans une cuve :
 - Réactif de travail (1 ml).
 - Etalon (S) ou échantillon (7µl).
3. Homogénéiser et insérer la cuve dans l'appareil. Mettre le chronomètre en marche.
4. Lire l'absorbance à 540 nm à 10 secondes (A1) et à 2 mn (A2).
5. Calcul : La concentration en albumine est déterminée à partir de la formule générale suivante :

$$C (\text{échantillon}) = \frac{(A2 - A1) \text{ échantillon}}{(A2 - A1) \text{ étalon}} \times C (\text{étalon})$$

4.5.4. Valeurs de référence : Les valeurs de référence du laboratoire : 35-50 g/L.

Chapitre III :

Résultats et discussions

❖ Résultats :

1. Analyse descriptive de la population étudiée :

1.1. Répartition de la population selon le sexe :

L'étude a inclus 114 patients du sexe féminin (87,7%) et 16 patients du sexe masculin (12,3%).

Tableau IV : Répartition de la population selon le sexe.

sexe	Masculin	Féminin	Population générale (patients)
Nombre de patients	16	114	130
(%)	12,3	87,7	100

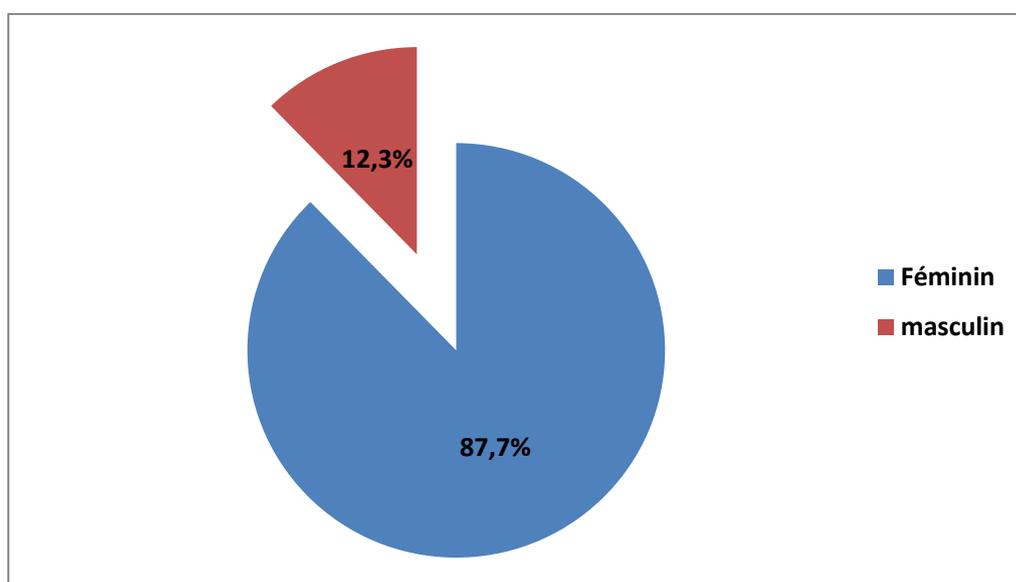


Fig. 14 : Répartition des sujets selon le sexe.

1.2. Selon l'âge :

- **Les sujets étaient répartis en 5 groupes en fonction de leur âge**

L'âge minimum des sujets est de 6 mois, et l'âge maximum est de 86 ans.

- Un premier groupe de sujets dont l'âge est inférieur à 15 ans composé de 5 garçons et une fille, au total 6 patients (4,6% de l'ensemble de la population).
- Un deuxième groupe d'âge de 20 à 30 ans comprenant un homme et 16 femmes au total on compte 17 patients de ce groupe (13,1%).
- Un troisième groupe de 31 à 40 ans comprenant 24 sujets tous des femmes (18,5%).
- Un quatrième groupe de 41 à 60 ans composé de 4 hommes et 48 femmes au total on compte 52 sujets de ce groupe (40%) cette tranche d'âge est la plus représentée.
- Un dernier groupe dont l'âge est supérieur à 60 ans comprenant 6 hommes et 25 femmes au total il ya 31 patients dans ce groupe soit (23,8%).

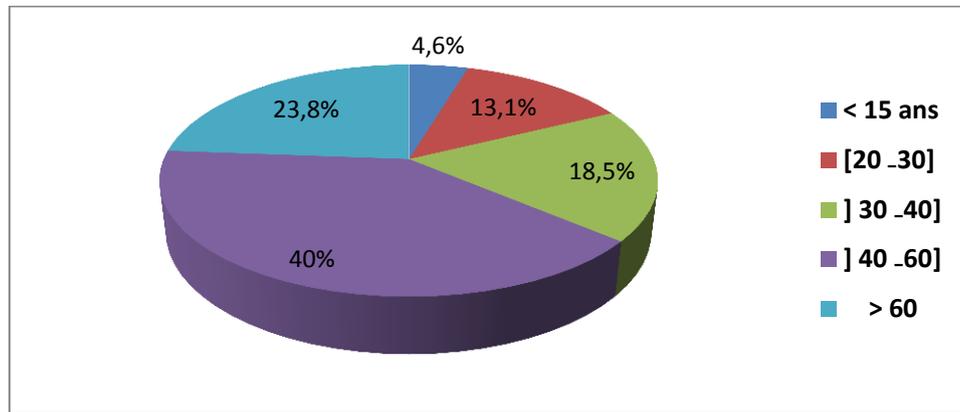


Fig. 15 : Répartition de la population selon l'âge.

1.3.Répartition selon l'IMC :

L'IMC est utilisé pour estimer la répartition du poids en fonction de la taille calculé par le rapport (poids /taille ²) exprimé en Kg/m². Le chiffre obtenu permet d'estimer la corpulence et éventuellement le surpoids ou l'obésité chez l'adulte, mais il n'est pas valable pour les enfants (moins de 18 ans) donc pour l'estimation de la corpulence chez les adultes (plus de 18 ans) nous avons calculé l'IMC pour chaque patient selon le rapport cité auparavant. Pour les enfants correspondant au premier groupe de l'étude l'évaluation de la corpulence a été faite après consultation des carnets de santé (courbes de corpulence).

NB : selon l'OMS

- Un IMC compris entre 17 et18, 5 indique une insuffisance pondérale.
- Un IMC compris entre 18,5 et 24,9 indique une corpulence normale.
- Un IMC compris entre 25 et 29,9 indique un surpoids.
- Un IMC \geq 30 indique une obésité.

Les IMC calculés pour les adultes et la consultation des carnets de santé chez les enfants montrent que :

- 47 patients ont une corpulence normale (36,2%).
- 36 sujets sont en surpoids (27,7%).
- 45 sujets sont obèses (34,6%).
- 2 patients présentent une insuffisance pondérale (1,5%).

Donc dans l'ensemble 81 patients présentent une surcharge pondérale (surpoids et obésité) soit 62,3% de la population.

Tableau V: Classification des sujets selon l'IMC.

Classification selon l'IMC	Normal	Surpoids	Obèse	Insuffisance
Nombre de patients	47	36	45	2
%	36.2	27.7	34.6	1,5

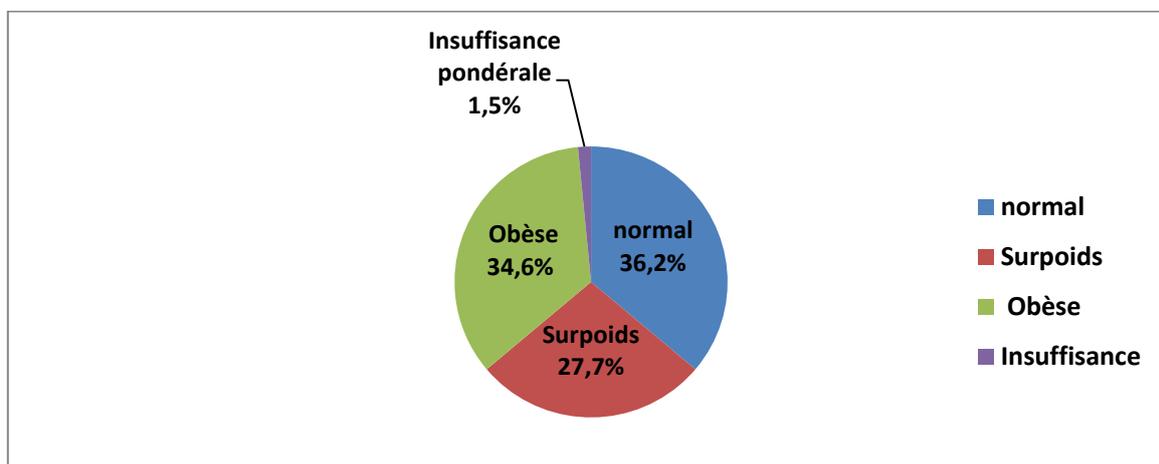


Fig. 16: Répartition de la population selon L'IMC.

1.4. Répartition de la population selon le phototype :

Nous avons réparti les patients selon la couleur de leur peau. 34 patients ont un phototype clair (26,2%) et le reste présentent un phototype foncé (94 patients), soit 73,8% de la population étudiée.

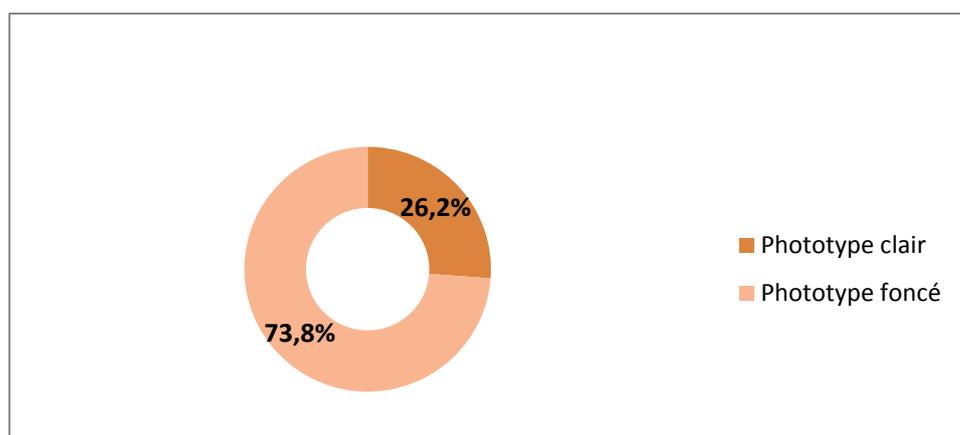


Fig. 17: Répartition de la population selon le phototype.

1.5. Répartition de la population selon la zone d'habitat :

93,1% (121 patients) des sujets habitent en zone urbaine et 6,9% (9sujet) en zone rurale.

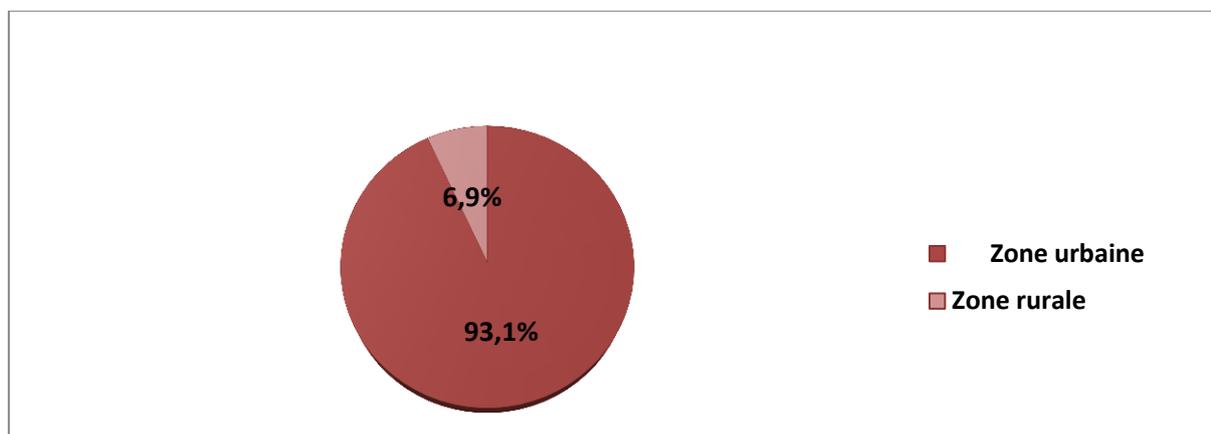


Fig. 18: Répartition de la population selon la zone d'habitat.

1.6.Répartition de la population selon le type de logement :

65,4% des patients vivent dans un appartement (85 sujets), cependant 34,6% de nos patients (45 sujets) vivent dans une villa ou une maison individuelle.

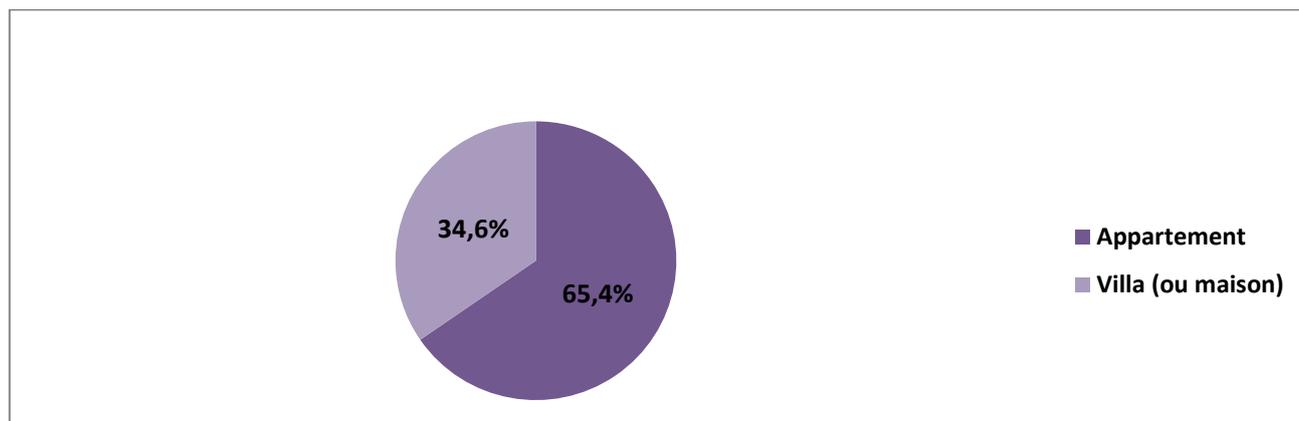


Fig. 19 : Répartition de la population selon le type de logement.

1.7.Répartition selon la durée d'exposition solaire :

98 patients ont une exposition solaire inférieure à 30 mn (75,4%), 17 patients déclarent passer 30 à 60 mn en dehors du domicile ou du milieu du travail (13,1%), pour les 15 patients restant, le temps passé à l'extérieur est supérieur à 60 mn (11,5%).

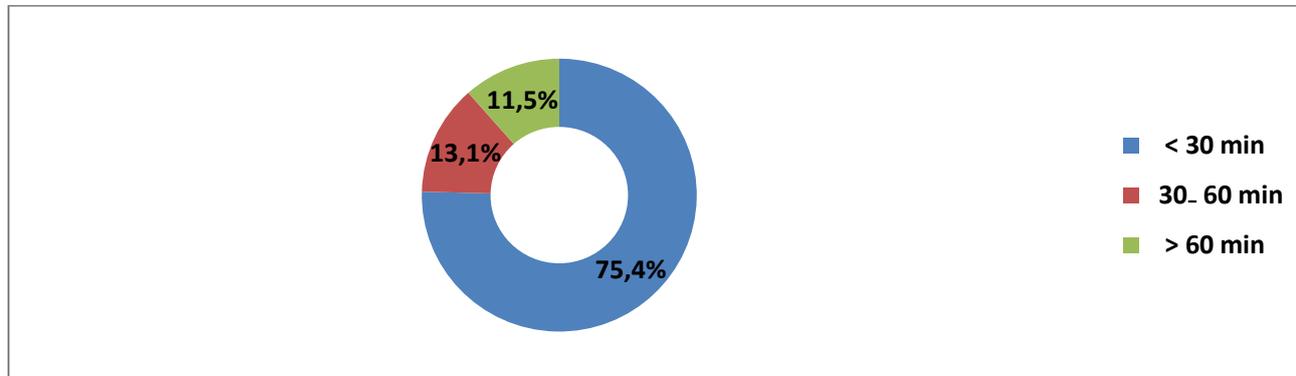


Fig. 20 : Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire

1.8.Répartition selon la consommation de poissons gras :

14 sujets déclarent consommant des poissons gras au moins une fois par semaine (10,8%), 32 patients les consommaient au moins une fois par mois (24,6%), 64 sujets deux fois par an (49,2%) et 20 sujets déclarent ne pas consommer sur toute l'année (15,4%).

Tableau VI : Classification des patients selon la consommation de poissons gras.

Consommation de poissons gras	Par semaine	Par mois	Par an	Pas de consommation
Nombre de patients	14	32	64	20
%	10,8	24,6	49,2	15,4

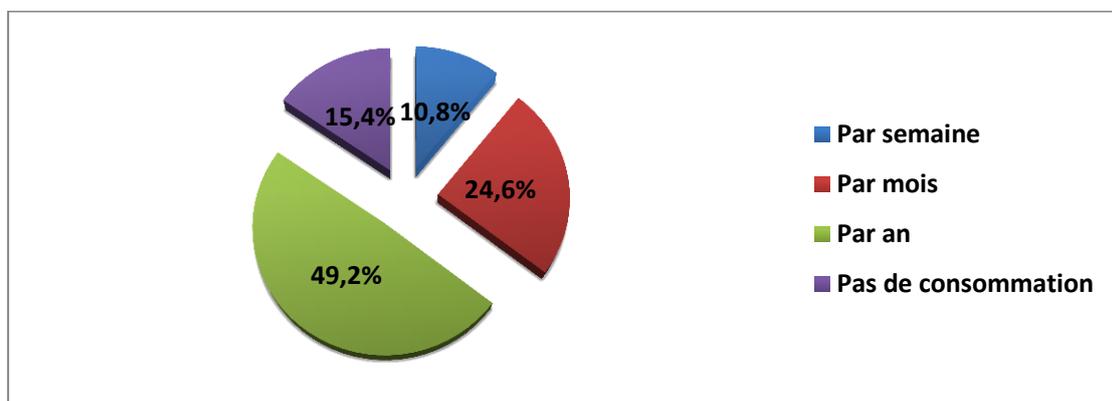


Fig. 21: Répartition de la population selon la consommation des poissons gras

1.9. Répartition selon d'autres facteurs

1.9.1. Répartition selon le style vestimentaire (vêtements couvrants) :

La majorité des femmes ayant participé à l'enquête sont porteuses de vêtements couvrants (112 femmes) soit 98,2% de l'ensemble. Cependant 2 femmes seulement ne portent pas de voile (1,8%).

1.9.2. Répartition selon la prise de compléments vitaminiques D :

Parmi les 130 patients, 32 sujets ont reçu une supplémentation en vitamine D soit 24,6% des sujets.

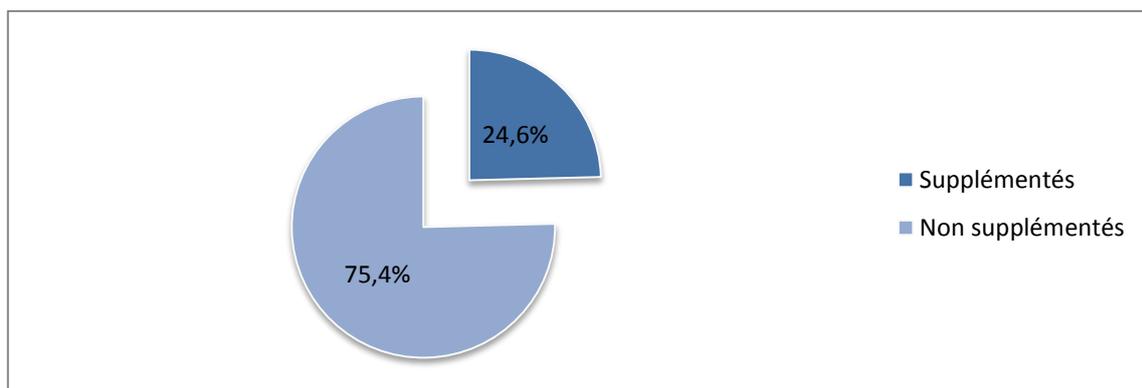


Fig. 22 : Répartition de la population selon la supplémentation en Vit.D.

1.9.3. Répartition selon les maladies affectant le taux circulant de la 25 (OH) D :

Parmi les 130 patients qui ont fait l'objet de l'enquête 31 sujets présentaient des pathologies pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine D soit 23,8% des sujets.

Tableau VII : Classification des patients selon les maladies affectant le métabolisme de la Vit. D

Pathologies	Troubles de malabsorption	Pathologies du foie	Insuffisance rénale ou syndrome néphrotique	Troubles de la thyroïde	Hyperparathyroïdie	total
Nombre de patients	3	2	4	21	1	31
%	2,3	1,5	3,1	16,2	0,7	23,8

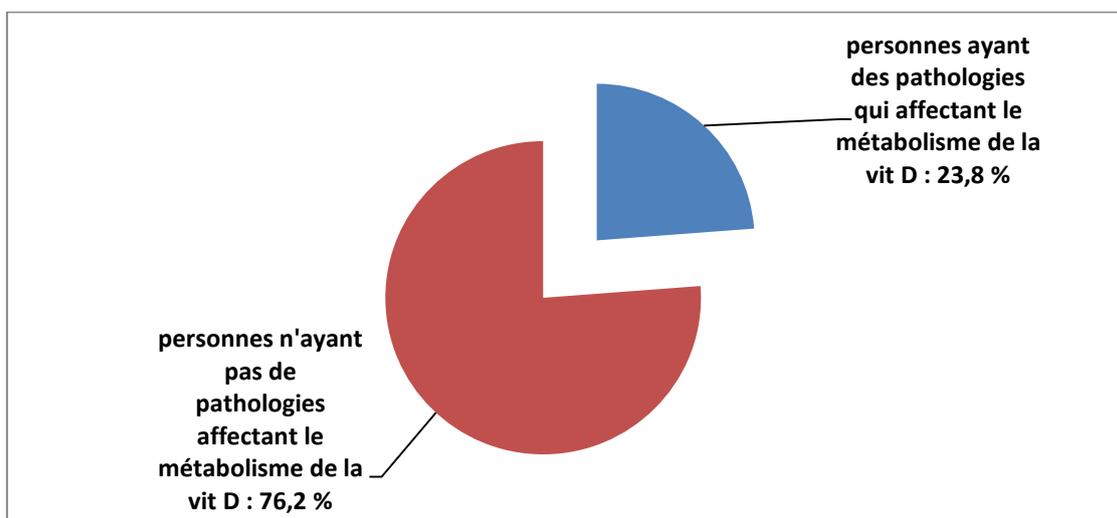


Fig. 23: Répartition des patients selon les maladies affectant le taux circulant de la 25 (OH) D.

1.9.4. Répartition selon la prise de médicaments affectant le métabolisme de la vitamine D :

Parmi l'ensemble des patients, 15 prenaient un traitement à risque de carence en vitamine D soit 11,5% des sujets.

Tableau VIII: Classification des patients selon la prise de médicaments affectant le métabolisme de la vitamine D :

Type du médicament	Corticoïdes	Antibiotiques (rifampicine)	Anticonvulsifs	total
Nombre de patients	10	3	2	15
%	7,7	2,3	1,5	11,5

1.9.5. Répartition selon l'utilisation des écrans solaires (chez les femmes) :

Parmi les 114 femmes ayant participé à l'enquête 18 déclarent utiliser des écrans ou des crèmes solaires lors de leurs sorties extérieures soit 13,8% des femmes.

1.9.6. Répartition selon le tabagisme chez le sexe masculin adulte :

Parmi les 11 hommes participant à l'étude, 7 sujets sont fumeurs (63,6%) et 4 sont non fumeurs (36,4%).

1.9.7. Répartition selon les états physiologiques particuliers chez les femmes :

Parmi les 114 femmes qui se sont présentées au laboratoire pour un dosage de la vitamine D on a reçu 4 femmes enceintes et 2 allaitantes (6 femmes dans l'ensemble) soit 5,3%.

1.9.8. Répartition des sujets selon la concentration sérique en calcidiol :

Dans notre étude, la concentration minimale de calcidiol était < 3 ng/ml et la concentration maximale était > 70ng/ml.

Tableau IX : Classification des patients selon la concentration en calcidiol.

Concentration en 25(OH) D (ng/ml)	< 10	10 - 20	20 - 30	30 - 100
Nombre de patients	74	26	15	15
%	57	20	11,5	11,5

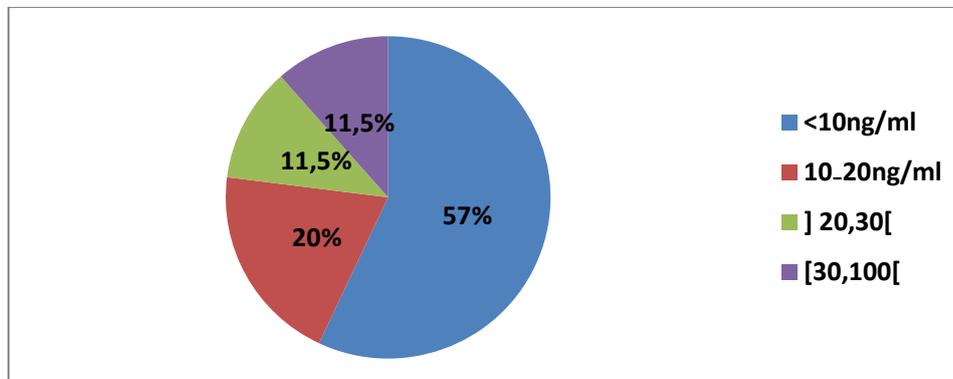


Fig. 24: Répartition des sujets selon la concentration sérique en 25(OH) D

2. Prévalence de l’hypovitaminose dans la population étudiée.

Tableau X : Prévalence de l’hypovitaminose D dans la population étudiée.

Statut vitaminique	Normal	Insuffisance	Carence
Nombre de patients	15	16	99
%	11,5	12,3	76,2

Parmi les 130 patients qui ont fait l’objet de l’enquête, 15 sujets présentent un taux normal de 25(OH) D, soit 11,5% et 16 patients présentent une insuffisance (12,3%).Cependant, la majorité de cette population a une carence en vitamine D soit 76,2%. La prévalence de l’hypovitaminose D dans l’ensemble de la population est de 88,5%.

NB : Tous les patients ayant un taux normal de 25 (OH) D sérique ont déjà pris des suppléments vitaminiques D, donc ils ont effectués ce dosage suite à un traitement à base de vitamine D.

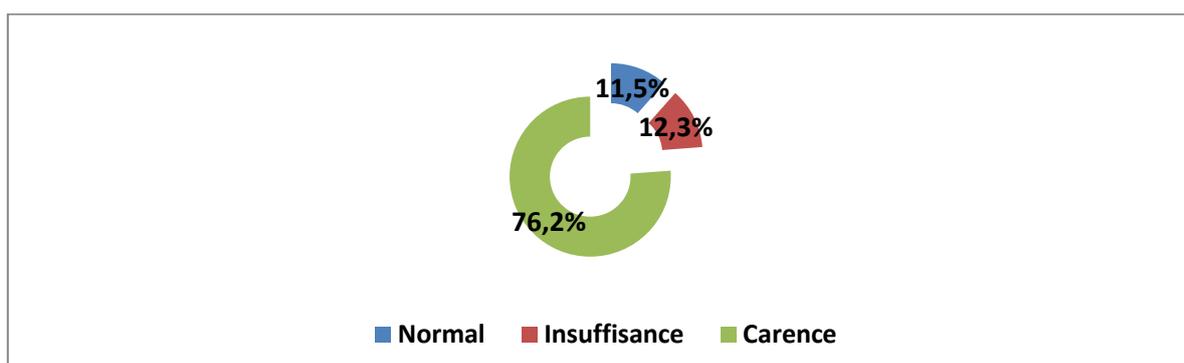


Fig. 25: Prévalence de l’hypovitaminose D dans la population étudiée de Blida

3. Statut vitaminique de la population en fonction des facteurs de risques (ou protecteurs) :

Nous avons combiné les résultats du taux de la Vit. D avec le sexe, l'âge, l'IMC, la couleur de la peau, le type de logement, la zone d'habitat, la durée d'exposition solaire, le style vestimentaire, la consommation de poissons gras, la protection solaire, la prise de compléments vitaminiques D, les maladies et les médicaments pouvant affecter le taux circulant de la 25 (OH) D, tabagisme et les états physiologiques particuliers pour les femmes (grossesse, allaitement).

Tout d'abord, il faut signaler que l'étude s'est déroulée durant la période février - avril où le niveau d'ensoleillement était très faible.

3.1.Selon le sexe

○ **Chez le sexe féminin on constate que :**

- 11 femmes présentent un statut vitaminique D normal (9,6%).
- 15 femmes ont une insuffisance vitaminique D (13,2%).
- 88 femmes ont une carence en vitamine D (77,2%).

Donc la prévalence de l'hypovitaminose chez le sexe féminin est de (90,4%).

○ **Chez le sexe masculin on note que :**

- 4 patients présentent un taux normal de vitamine D (25%).
- 1 patient présente une insuffisance sans aucune (6,25%).
- 11 patients présentent une carence (68,75%).

Donc la prévalence de l'hypovitaminose chez le sexe masculin est de 75%.

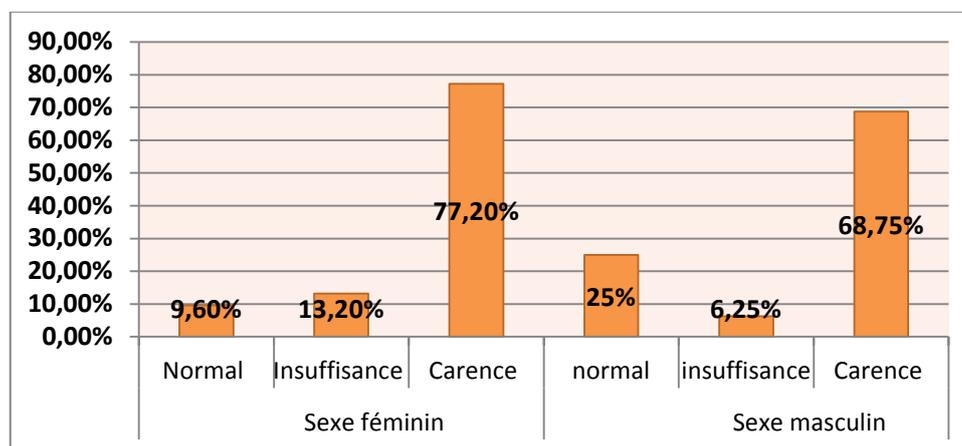


Fig. 26: Prévalence de l'hypovitaminose D selon le sexe.

3.2.Selon L'âge :

- Pour le premier groupe ayant un âge inférieur à 15 ans on retrouve 3 patients qui présentent une carence vitaminique (50%) et 3 sujets ayant un taux normal de 25 (OH) D (50%). La prévalence de l'hypovitaminose dans ce groupe est de (50%).

- Pour les sujets de 20 à 30 ans, 3 sujets ont un statut vitaminique D normal (17,6%), 2 sujets présentent une insuffisance (11,8%) et 12 patients sont carencés (70,6%). La prévalence de l'hypovitaminose dans ce groupe est de 82,4%.
- Pour les sujets de 31 à 40 ans, on retrouve un sujet avec un taux normal de vitamine D (4,2%), 2 sujets présentent une insuffisance (8,3%) et 21 patients ont une carence en vitamine D (87,5%). La prévalence de l'hypovitaminose dans cette tranche d'âge est de (95,8%).
- Pour les sujets de 41 à 60 ans, 6 sujets ont une concentration sérique normale de 25 (OH) D (11,5%), 5 sujets ont une insuffisance (9,6%) et 41 sujets sont carencés (78,9%). La prévalence de l'hypovitaminose D dans ce groupe est de (88,5%).
- Pour le dernier groupe de sujets ayant un âge supérieur de 60 ans, 2 patients ont une concentration sérique normale de Vit. D (6,5%), 5 sujets ont une insuffisance (22,6%) et 22 patients ont une carence vitaminique D (70,9%). Donc la prévalence de l'hypovitaminose dans ce groupe est de 93,5%.

Tableau XI : Prévalence de l'hypovitaminose D en fonction de l'âge.

Catégorie d'âge	Normal (%)	Insuffisance (%)	Carence (%)
< 15 ans	50	0	50
[20 - 30]	17,6	11,8	70,6
]30 - 40]	4,2	8,3	87,5
]40 - 60]	11,5	9,6	78,9
> 60	6,5	22,6	70,9

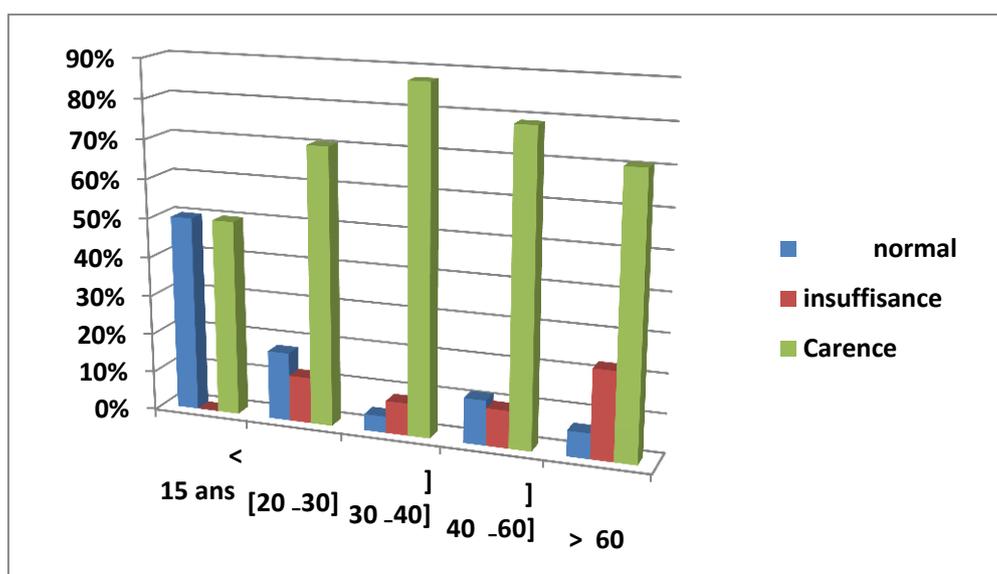


Fig. 27 : prévalence de l'hypovitaminose D selon l'âge.

3.3.IMC :

- Parmi les 47 patients qui ont une corpulence normale, 9 patients présentent un taux sérique de 25 (OH) D normal (19,1%) ; 6 sujets ont une insuffisance vitaminique (12,8%) et 32

sont carencés (68,1%). La prévalence de l'hypovitaminose D chez les sujets de poids normal est de 80,9% (38 patients).

- Chez les 36 patients ayant un surpoids, 4 sujets ont un statut vitaminique D normal (11,1%) ; 3 présentent une insuffisance (8,3%) et 29 patients présentent une carence (80,6%). La prévalence de l'hypovitaminose D chez les sujets en surpoids est de 88,9% (32 patients).
- Parmi les 45 patients obèses, 2 présentent un taux normal de vitamine D (4,4%) ; 7 patients ont une insuffisance (15,6%) et 36 ont une carence (80%). La prévalence de l'hypovitaminose D chez les patients obèses est donc de 95,6% (43 sujets).
- Les 2 patients ayant une insuffisance pondérale sont carencés (très faible effectif)

Tableau XII : Prévalence (%) de l'hypovitaminose D selon L'IMC.

	Normal	Insuffisance	Carence
Poids normal	19,1	12,8	68,1
Surpoids	11,1	8,3	80,6
Obèse	4,4	15,6	80

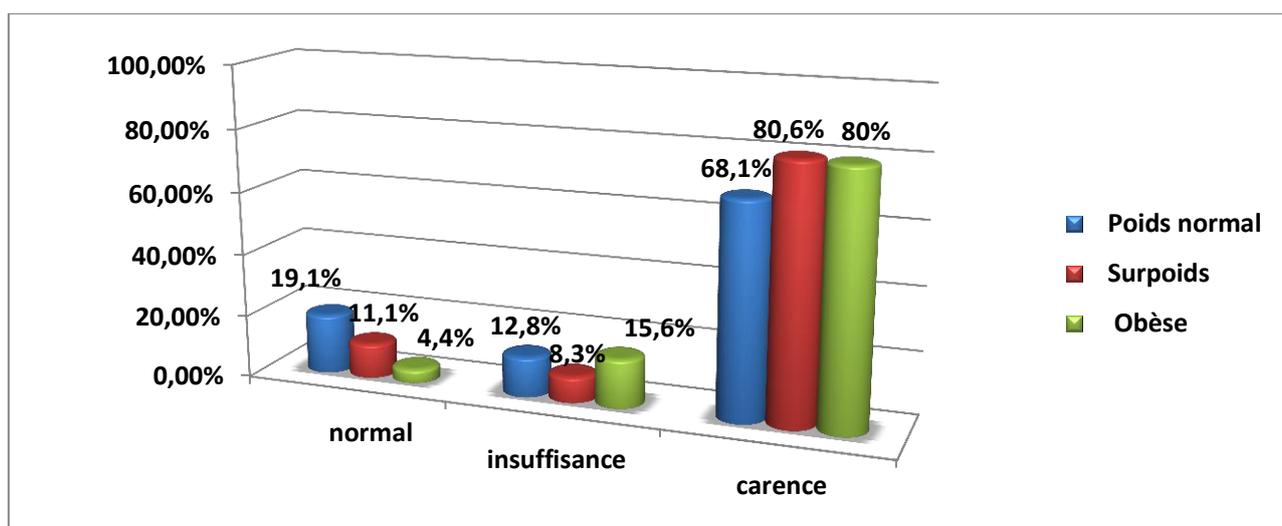


Fig. 28 : Prévalence de l'hypovitaminose selon l'IMC

3.4.Phototype :

- Parmi les 34 patients ayant un teint clair, 14 sujets ont un taux normal de la 25 (OH) D (41,2%) ; 8 sujets ont une insuffisance (23,5%) et 12 présentent une carence en vitamine D (35,3%). La prévalence de l'hypovitaminose D chez les sujet de peau claire est de 58,8%.
- Pour les patients ayant un teint foncé (96 patients), on retrouve 1 sujet avec un taux normal de Vit. D (1,1%) ; 8 patients présentent une insuffisance (8,3%) et 87 carencés, soit 90,6% de la population.

La prévalence de l'hypovitaminose chez les sujets ayant un teint foncé est de 98.9%.

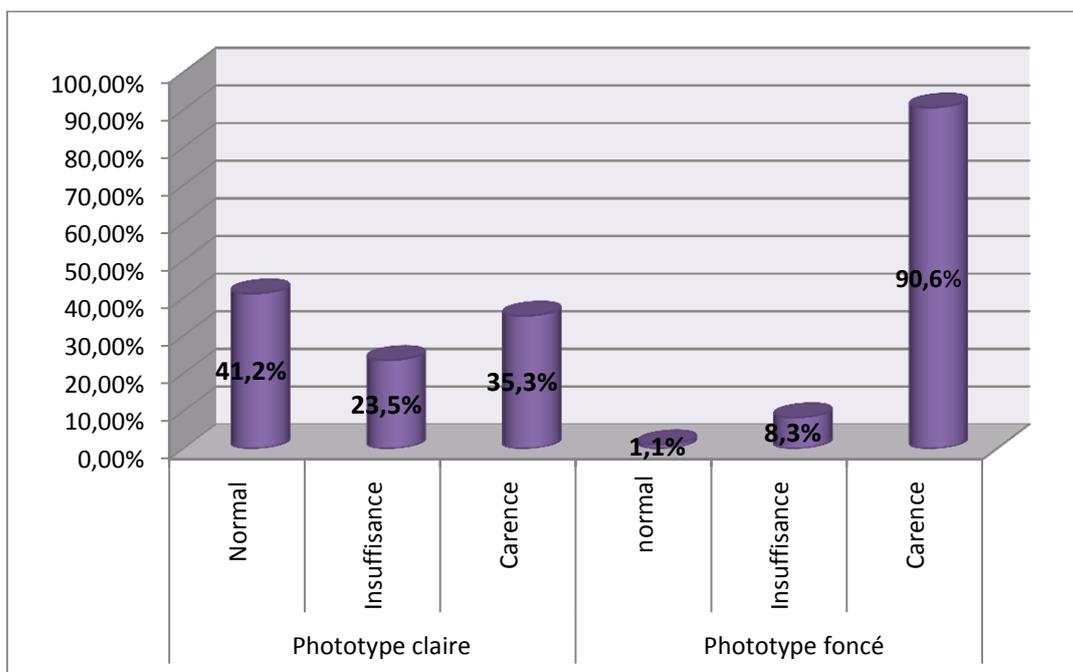


Fig. 29: Prévalence de l’hypovitaminose D selon le phototype

3.5.Zone d’habitat :

Parmi les 121 patients vivants en zone urbaine, 8 sujets ont un taux normal de 25 (OH) D, soit 6,6% ; 14 sujets présentent une insuffisance (11,6%) et 99 sujets présentent une carence (81,8%).

La prévalence de l’hypovitaminose D pour les patients vivant en zone urbaine est de 93,4%.

Parmi les 9 sujets habitants en zone rurale, on compte 7 sujets ayant un taux normal de 25(OH) D soit 77,8% ; 2 sujets présentent une insuffisance 22,2% et aucun ne présente une carence. La prévalence de l’hypovitaminose D pour les sujets vivant en zone rurale est de 22,2%.

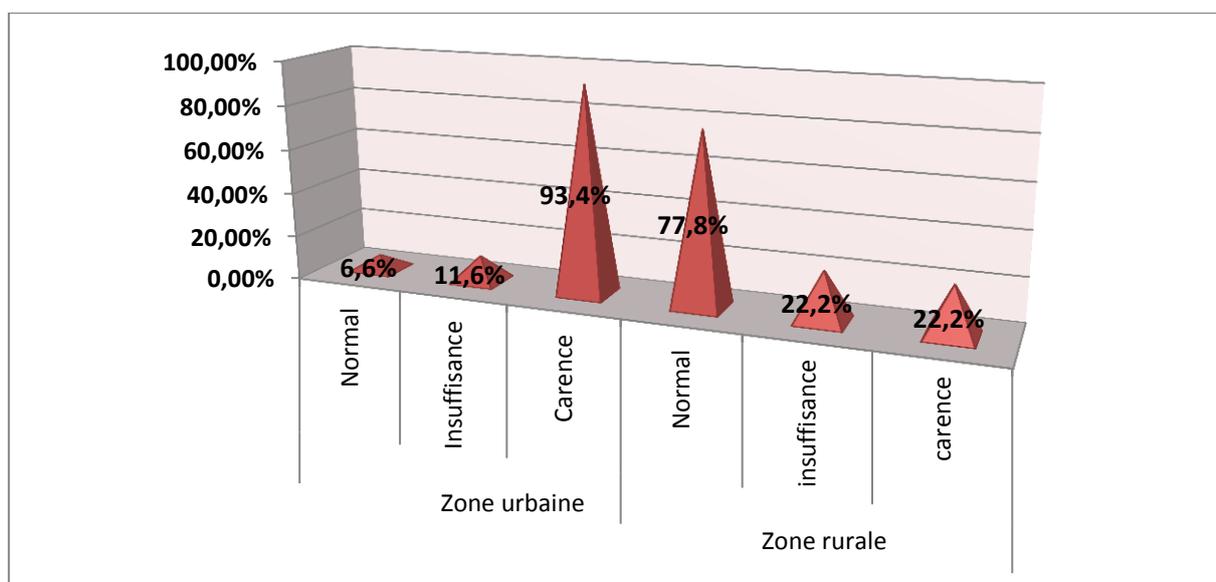


Fig. 30 : Prévalence de l’hypovitaminose D selon la zone d’habitat.

3.6.Type de logement :

Parmi les 85 sujets habitant un appartement, on retrouve 3 sujets ayant un taux normal de 25 (OH) D, soit 3,5% ; 7 sujets présentent une insuffisance 8,3% et 75 patients ont une carence 88,2%. La prévalence de l'hypovitaminose D pour les personnes vivant dans un appartement est de 96,5%. Parmi les 45 patients vivant dans une villa ou une maison individuelle, on retrouve 12 sujets ayant une concentration normale de la 25(OH) D, soit 26,7% ; 9 sujets présentent une insuffisance (20%) et 24 sujets ont une carence en vitamine D soit 53,3%. La prévalence de l'hypovitaminose D chez les sujets vivant dans une villa ou une maison individuelle est de 73,3%.

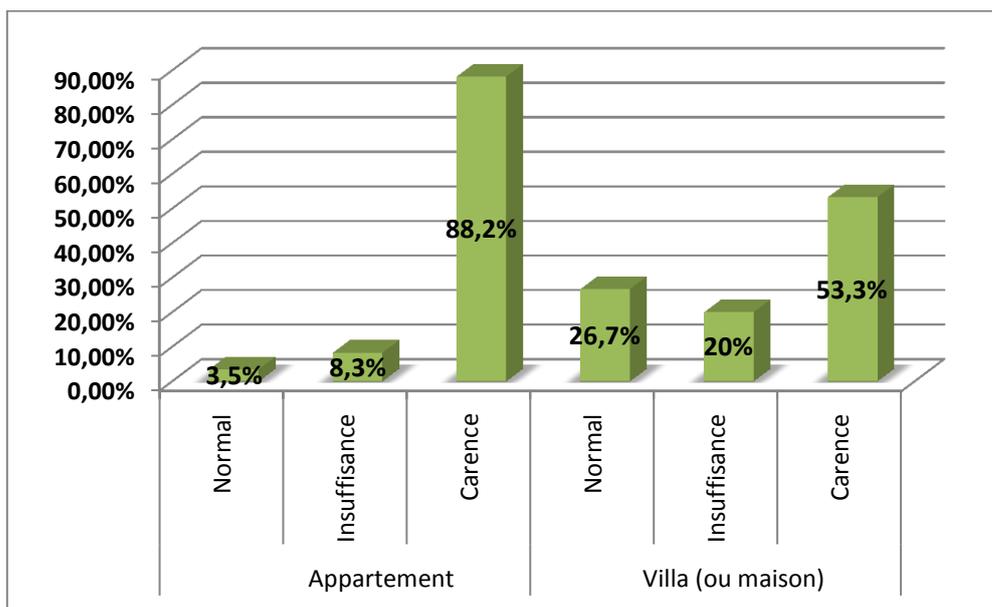


Fig. 31 : prévalence de l'hypovitaminose D selon le type de logement.

3.7.Durée d'exposition solaire :

Pour les 98 sujets ayant une exposition solaire inférieure à 30 mn, aucun ne présente une concentration normale, 11 sujet présentent une insuffisance soit 11,2% et 87 sujets sont carencés soit 88,8%. La prévalence de l'hypovitaminose D chez ces sujets est de 100% dans l'ensemble.

Chez les 17 sujets ayant une durée d'exposition solaire entre 30 et 60 mn, on compte 6 sujets ayant un taux normal soit 35,3% ; 3 sujets ont une insuffisance (17,6%) et 8 patients sont carencés (47,1%). La prévalence de l'hypovitaminose D pour ce groupe est de 64,7%.

Pour les 15 sujets dont la durée d'exposition solaire est supérieure à 60 mn, 9 sujets ont un taux normal soit, 60% ; 2 sujets présentent une insuffisance (13,3%) et 4 patients sont carencés (26,7%). La prévalence de l'hypovitaminose est donc de 40%.

Tableau XIII : Prévalence de l’hypovitaminose D selon la durée d’exposition solaire.

Durée d'exposition solaire (mn)	Statut vitaminique (%)		
	Normal	Insuffisance	Carence
< 30	0	11,2	88,8
30 – 60	35,3	17,6	47,1
> 60	60	13,3	26,7

3.8. Consommation de poissons gras :

Chez les sujets consommant les poissons gras au moins une fois par semaine on retrouve 11 patients ayant une concentration normale de la 25(OH) D sérique soit 78,6% ; 3 sujets avec une insuffisance 21,4% et aucun ne présente une carence en vitamine D. La prévalence de l’hypovitaminose D chez les sujets consommant les poissons gras au moins une fois par semaine est de 21,4%.

Pour les patients qui consomment les poissons au moins une fois par mois, 4 sujet ont une concentration normale soit 12,5% ; 13 patients présentent une insuffisance 40,6 % et 15 sujets sont carencés (46,9%). La prévalence de l’hypovitaminose D chez ce groupe est de 87,5%.

Tous les patients consommant les poissons une fois par an sont carencés. C’est pareil pour les sujets qui ne consomment pas les poissons sur toute l’année. La prévalence de l’hypovitaminose D est donc de 100%.

Tableau XIV: Prévalence de l’hypovitaminose D selon la consommation des poissons gras.

Nombre de fois par	Statut vitaminique (%)		
	Normal	Insuffisance	Carence
semaine	78,6	21,4	0
mois	12,5	40,6	46,9
an	0	0	100
Pas de consommation	0	0	100

3.9. Prévalence de l’hypovitaminose D selon d’autres facteurs :

3.9.1. Selon le style vestimentaire (chez les femmes) :

La majorité des femmes ayant participé à l’étude sont porteuses de vêtements couvrants (112 femmes), 14 femmes ont un taux normal de vitamine D sous traitement à base de vitamine D soit 12,5 % ; 15 présentent une insuffisance soit 13,4% et 83 sont carencées (74,1%). La prévalence de l’hypovitaminose chez ces femmes est de 87,5%.

2 femmes non voilées ont participé à l’enquête. La première présente un taux normal de la vitamine D et a déjà pris des suppléments vitaminiques, la deuxième présente une carence et souffre d’un problème d’hyperparathyroïdie primaire.

3.9.2. Protection solaire (chez les femmes) :

Parmi les 18 femmes utilisant des crèmes solaires, on compte 2 sujets avec un taux normal de 25(OH) D soit 11,1% ; 3 sujets présentent une insuffisance (16,7%) et 13 sujets sont carencés soit 72,2%. La prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes appliquant des écrans solaires sur leur peau est de 88,9%.

3.9.3. Prise de compléments vitaminiques D :

3.9.3.1. Prévalence de l'hypovitaminose D :

Parmi les 32 patients ayant reçu une supplémentation en vitamine D, 15 présentent une concentration normale de la 25 (OH) D soit 46,9% ; 15 patients présentent une insuffisance (46,9%) et 2 sujets sont carencés (6,2%). La prévalence de l'hypovitaminose D chez les sujets supplémentés est de 53,1%.

Chez les sujets non supplémentés en vitamine D, aucun ne présente un taux normal ; un sujet présente une insuffisance (1%) et la majorité des patients sont carencés (98 patients), soit 99% des sujets. La prévalence de l'hypovitaminose chez les sujets non supplémentés est de 100%.

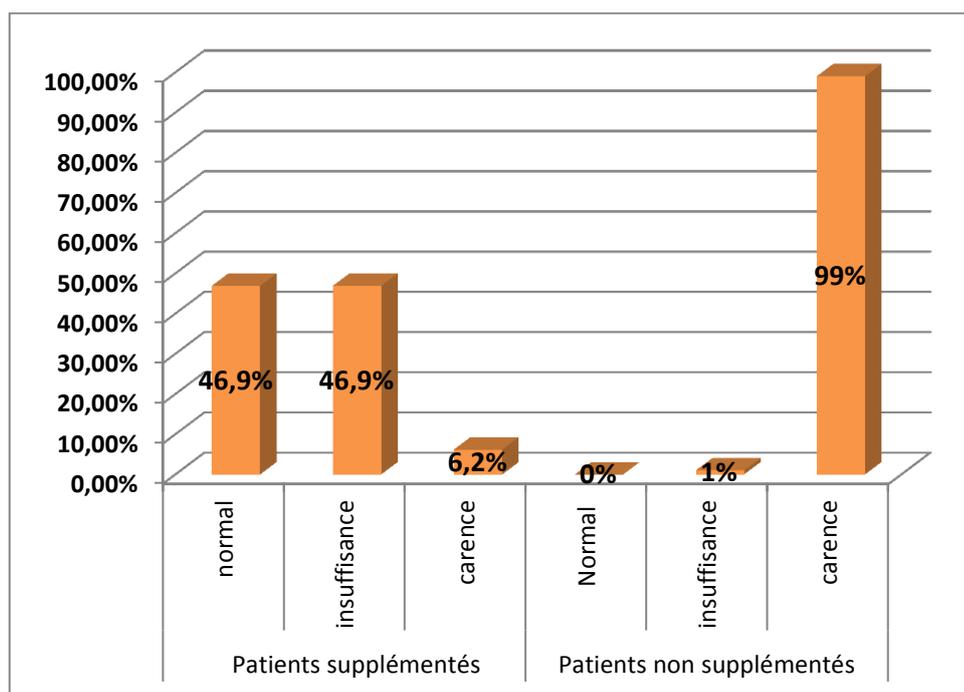


Fig.32 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon la supplémentation vitaminique.

3.9.3.2. Suivi de l'évolution du statut vitaminique des patients avant et après supplémentation en vitamine D :

Parmi les 32 patients supplémentés en vitamine D, on a pu suivre l'évolution du statut vitaminique de 24 patients. Les résultats des dosages de la 25 (OH) D effectués avant toute supplémentation et après traitement sont représentés dans le tableau XV :

Tableau XV : Résultats du dosage sérique de la 25 (OH) D avant et après supplémentation vitaminique.

1^{er} dosage de la Vit D (avant supplémentation)		2^{ème} dosage de la Vit D (après supplémentation)		
Date du dosage	Taux de la 25 (OH) D	Date du dosage	Stade (ème) de supplémentation	Taux de la 25 (OH) D
Octobre 2017	10,30	février 2018	5	> 70
Octobre 2017	22,01	Février 2018	3	21,09
Novembre 2017	8,48	Février 2018	3	36,91
Janvier 2017	11,03	Février 2018	1	22,24
Novembre 2017	< 3	Février 2018	3	28,16
Octobre 2017	10 ,25	Février 2018	3	34,56
Novembre 2017	15,53	Février 2018	3	44,69
Janvier 2018	6,37	Mars 2018	2	26,70
Novembre 2017	3,26	Mars 2018	4	33,09
Décembre 2017	3,12	Mars 2018	3	25,48
Décembre 2017	10,31	Mars 2018	2	32,98
Septembre 2017	5,21	Mars 2018	3	25,82
Décembre 2017	8,37	Mars 2018	2	27,23
Novembre 2018	4,53	Mars 2018	3	24,91
Janvier 2018	15,25	Mars 2018	3	40,09
Décembre 2017	20,04	Mars 2018	3	56,01
Octobre 2017	3,23	Mars 2018	3	28,79
Janvier 2018	8,19	Mars 2018	2	33,57
Décembre 2017	18,96	Mars 2018	3	35,63
Décembre 2017	4,66	Mars 2018	3	31,7
Janvier 2018	5,53	Mars 2018	2	43,7
Janvier 2018	5,29	Mars 2018	2	30,2
Janvier 2018	4,53	Mars 2018	3	49,3
Janvier 2018	4,66	Mars 2018	3	47,8

Chez tous les patients supplémentés suivis, on note une élévation du taux sérique de la vitamine D à l'exception d'un seul sujet où on note une légère diminution de la concentration sérique passant de 22,01ng/ml à 21,09 ng/ml. Il s'agit d'une femme âgée de 49 ans, d'un IMC de 30,04 Kg/m² (obèse) ayant un problème de thyroïde et prenant un traitement à base de corticoïdes. La forme vitaminique administrée est la D2.

Parmi les 24 sujets suivis, 15 patients présentent une concentration normale avec un taux supérieur ou égal à 30ng/ml, soit 62,5% des sujets [9 d'entre eux suite à une 3^{ème} supplémentation soit 60% ; 4 sujets suite à une 2^{ème} soit 26,6% ; un sujet suite à une 4^{ème} soit 6,7% et un patient suite à une 5^{ème} supplémentation soit 6,7%]. 9 sujets parmi les 24 présentent une insuffisance vitaminique malgré une 2^{ème} ou 3^{ème} supplémentation, soit 37,5% des sujets.

3.9.4. Pathologies affectant le métabolisme de la vitamine D

Parmi les 31 sujets présentant des pathologies affectant le métabolisme, un seul sujet a un taux normal de 25(OH) D (3,2%) ; 6 sujets présentent une insuffisance (19,4%) et 24 sujets avec une carence soit 77,4%. La prévalence de l'hypovitaminose D chez les patients souffrant de pathologies affectant le métabolisme de la vitamine D est de 96,8%.

3.9.5. Médicaments affectant le métabolisme de la vitamine D :

Parmi les 15 sujets prenant des traitements médicamenteux pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine D, une femme présente un taux normal lors de sa 3^{ème} supplémentation (une jeune fille de 24 ans non voilée) soit 6 %. Un sujet présente une insuffisance (6%) et 13 sujets sont carencés soit 86,7%. Donc, la prévalence de l'hypovitaminose chez les sujets prenant des médicaments à risque d'hypovitaminose D est de 92,7%.

3.9.6. Etats physiologiques particuliers chez les femmes :

Toutes les femmes allaitantes et enceintes qui ont participé à l'enquête (6 femmes) sont carencées donc la prévalence de l'hypovitaminose D dans l'ensemble est de 100%.

3.9.7. Tabagisme chez le sexe masculin adulte :

Chez les sujets fumeurs, la prévalence de l'hypovitaminose est de 100%.

Parmi les patients non-fumeurs, on retrouve un seul sujet avec un taux normal de vitamine D (25%) et un patient avec une insuffisance (25%) et 2 patients avec une carence. La prévalence de l'hypovitaminose D chez les sujets non-fumeurs est de (75%).

4. Manifestations organiques et statut vitaminique :

97 patients rapportent des douleurs osseuses, de la fatigue et des crampes musculaires (74,6%) , 16 patients rapportent des douleurs osseuses et se trouvent fatigués (12,3%).

Tous les sujets rapportant en même temps des douleurs osseuses, la fatigue et des crampes musculaires ont une carence en vitamine D (100%).

Tous les sujets rapportant en même temps des douleurs osseuses et de la fatigue présentent une insuffisance (100%).

NB : Parmi les patients ayant un taux normal de vitamine D, 12 patients déclarent présenter déjà au moins l'un des trois symptômes cités auparavant avant toute action curative avec les suppléments vitaminiques

5. Calcémie :

5.1. Statut calcique de la population :

Tableau XVI : Répartition des patients selon la concentration sérique du calcium (mg/L).

Calcémie	< 81	81_104	> 104
Nombre de patients	4	120	6
%	3,1	92,3	4,6

La concentration minimale en calcium était de 79 mg/l et la concentration maximale était de 106mg/l.

Donc la majorité des patients (120 sujets soit 92,3% des sujets) présentent une calcémie normale comprise entre 81_ 104 mg/l.

3 sujets présentent une hypocalcémie soit 3,1% des sujets. 6 patients présentent une légère hypercalcémie soit 4,6% des sujets (calcémie de 105 mg/l et de 106 mg /l).

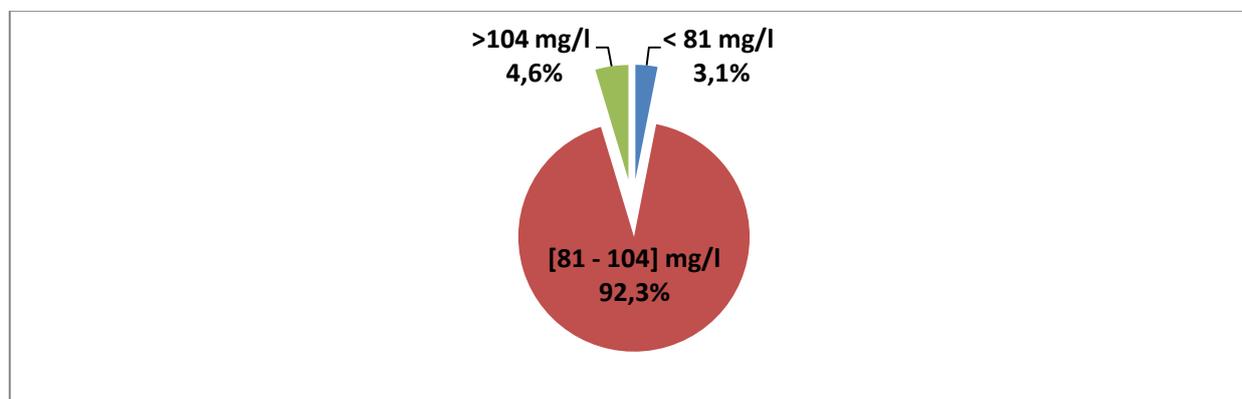


Fig. 33: Répartition des sujets en fonction de la concentration sérique du calcium

5.2. Calcémie et statut vitaminique D :

La relation entre la calcémie et le statut vitaminique D est représenté dans le tableau suivant :

Tableau XVII : Classification des patients selon la concentration en calcium et la concentration en calcidiol.

Statut vitaminique	calcémie		
	hypocalcémie	normale	hypercalcémie
Normal (%)	0	93,3	6,7
Hypovitaminose D (%)	3,5	92,2	4,3

On constate donc que la majorité des patients ont une calcémie normale quelque soit leur statut vitaminique D.

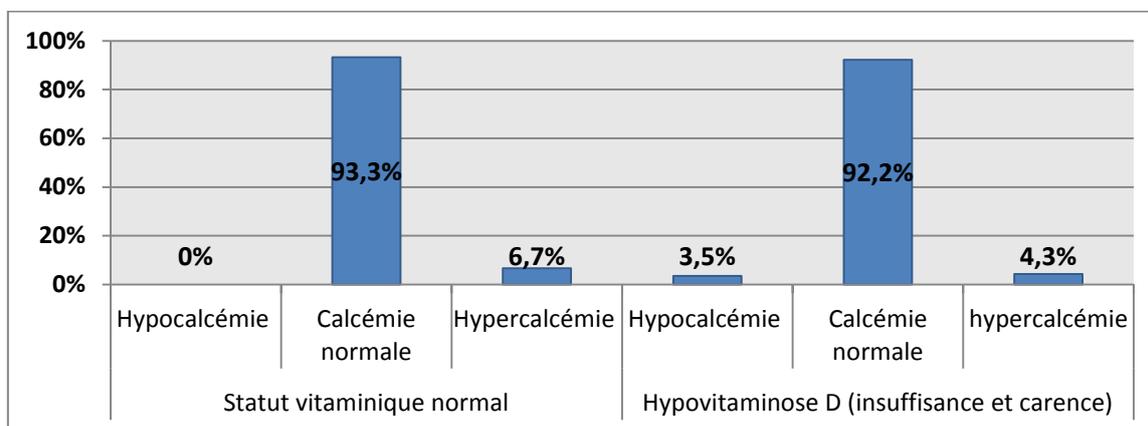


Fig. 34 : Relation entre concentration sérique de calcidiol et calcémie.

6. Phosphorémie :

6.1. Statut phosphorique de la population :

Patients moins de 16 ans : La concentration minimale du phosphore était de 27 mg/l et la concentration maximale était 59 mg/l.

5 sujets de 6 mois à 16 ans (3.8% des patients) présentent une phosphorémie entre 40 et 70 mg/l, 1 sujet (0.77% des patients) présente une phosphorémie <40 mg/l, aucun sujet ne présente une phosphorémie >70 mg/l.

Patients plus de 16 ans : La concentration minimale du phosphore était 10 mg/l et la concentration maximale était 63 mg/l.

97 sujets de 16 ans à 86 ans (74.6% des patients) présentent une phosphorémie entre 25 et 45 mg/l ; 24 sujets (18.4% des patients) présentent une phosphorémie <25 mg/l et 3 sujets (2.3% des patients) présentent une phosphorémie >45 mg/l.

Donc parmi les 130 sujets qui ont fait l'objet de l'étude, 102 patients présentent une phosphatémie normale soit 78,4% des sujets ; 25 patients ont une hypophosphatémie soit 19,2% et 3 sujets présentent une hyperphosphatémie soit 2,3% des sujets.

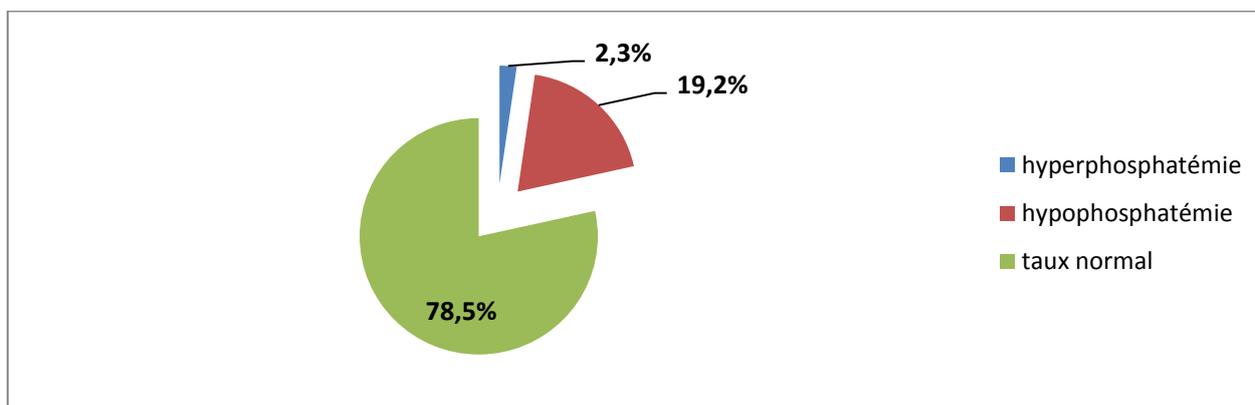


Fig. 35 : Répartition des sujets selon la concentration sérique en phosphore

6.2. Statut vitaminique D et phosphorémie :

La relation entre le statut vitaminique D des sujets et la calcémie est représentée dans le tableau XVIII:

Tableau XVIII : Classification des patients selon la concentration en phosphore et en calcidiol.

Statut vitaminique	phosphorémie		
	hypophosphatémie	normal	hyperphosphatémie
Normal (%)	6,7	93,8	0
Hypovitaminose D (%)	20,9	76,5	2,6

On constate que la plupart des patients présente une phosphorémie normale quelque soit leur statut vitaminique D.

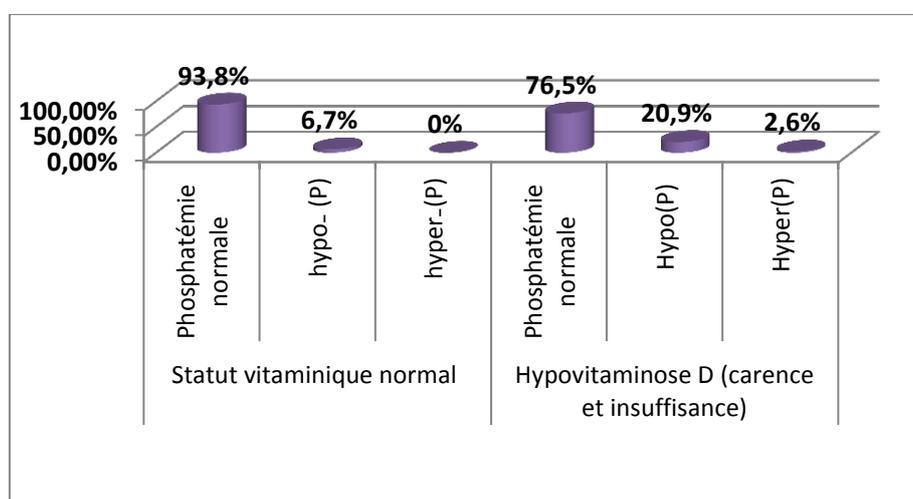


Fig. 36: Relation entre concentration sérique de calcidiol et phosphatémie.

7. Protéines totales :

On a noté une concentration minimale de protéines totales de 61g/l et une concentration maximale de 86g/l. 76sujets présentent une concentration normale de protéines totales (entre 66_83g/l) soit 58,5% des sujets ; 53 sujets ont une concentration inférieure à la valeur normale (<66g/l) soit 40,8%. Cependant un seul sujet présentent une concentration sérique de protéines totales > 83g/l, soit 0,7%.

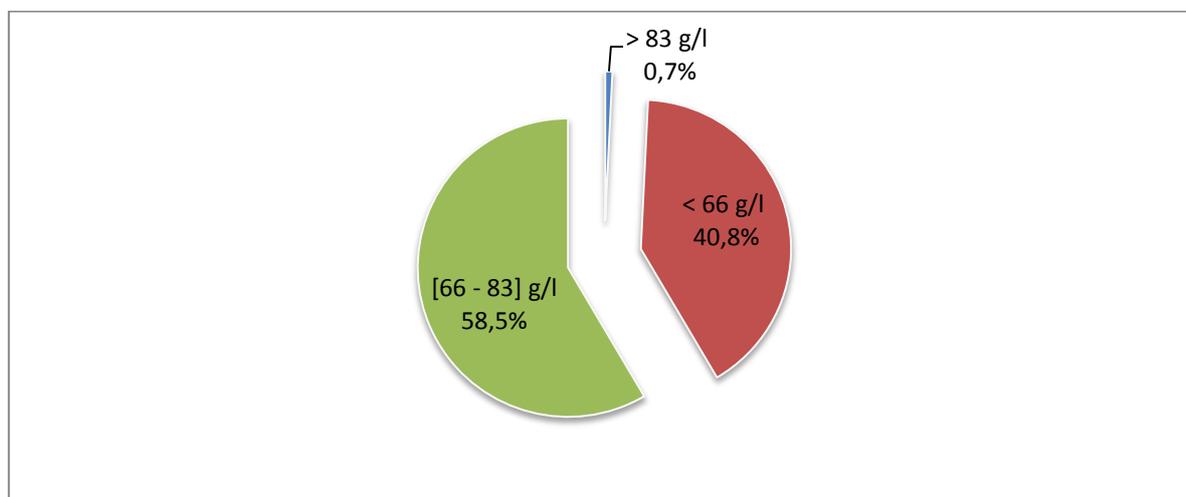


Fig. 37 : Répartition des patients selon la concentration sérique de protéines totales.

Protéines totales et calcémie :

La majorité des patients présentent une calcémie normale quelque soit la concentration sérique des protéines totales.

8. Albuminémie :

128 sujets présentent une albuminémie normale entre 35 - 50 g/l, soit 98,5% des sujets. Cependant 2 sujets seulement ont une albuminémie au-dessous de la valeur normale (soit 1,5%) avec des taux de 32 et de 33 g/l.

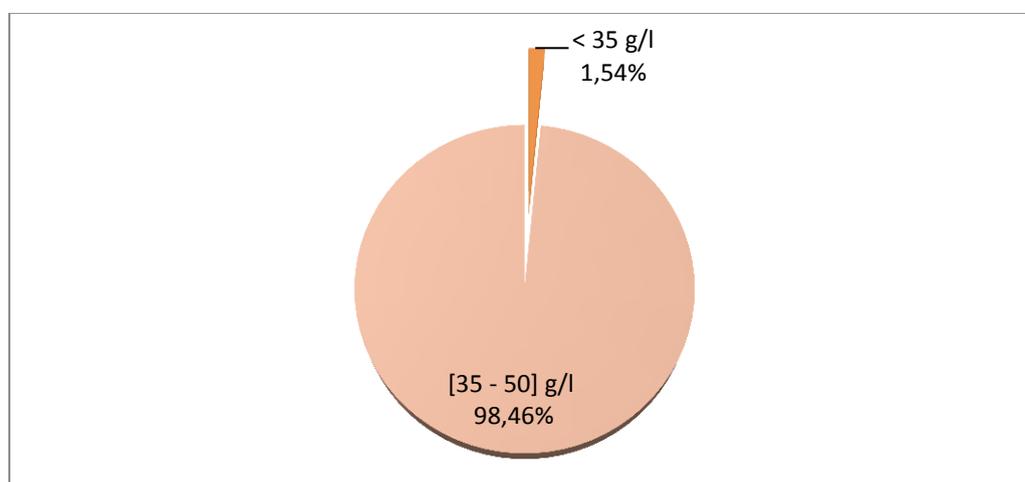


Fig. 38 : Répartition de la population étudiée selon la concentration sérique de l'albumine

Albuminémie et calcémie :

La plupart des patients présentent un tableau clinique normal avec une calcémie et albuminémie normale, pour les 2 sujets ayant une albuminémie au-dessous de la valeur recommandée la calcémie était normale.

Les résultats des différents dosages effectués de chaque patient sont représentés en annexes : 6, 7 et 8.

Discussions

Discussion générale

1. Prévalence de l'hypovitaminose D dans la population étudiée :

En absence d'une définition standard du statut vitaminique D, les valeurs de référence utilisées dans notre étude sont celles établies par le laboratoire où notre stage a été effectué.

- Un déficit en Vit. D est défini par un taux inférieur à 20 ng/ml.
- Une insuffisance correspond à un taux sérique de Vit. D compris entre 20 et 29 ng/ml.
- Une concentration normale se situe entre 30 et 100 ng/ml.
- Un taux sérique de 25 (OH) D supérieur à 100ng/ml indique une toxicité potentielle.

Les résultats de notre étude montrent une forte prévalence de l'hypovitaminose D dans la population globale et toucherait 88,5 % des sujets (76,2% présentaient une carence et 12,3% présentaient une insuffisance vitaminique). Il faut souligner que tous les sujets ayant présenté une concentration sérique normale de la Vit. D sont des patients qui ont effectué le dosage suite à un traitement à base de vitamine D donc même ces sujets avaient déjà présenté une hypovitaminose D avant toute action curative.

2. Facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D :

Dans la plupart des études de prévalence de l'hypovitaminose D dans les différentes régions du monde la situation géographique et plus précisément latitude est considérée comme un facteur de risque potentiel. Dans notre étude ce facteur a été exclu car la situation géographique de notre pays constitue un facteur protecteur en lui conférant un niveau d'ensoleillement très élevé surtout durant l'été. Plusieurs facteurs individuels classiques (l'âge, IMC, sexe, phototype) sont impliqués dans la réduction des taux sériques de la 25 (OH) D auxquels s'ajoutent certains facteurs liés au mode de vie moderne favorisent également l'insuffisance. C'est notamment le cas de la sédentarité conduisant à une moindre exposition au soleil, ainsi que l'augmentation de l'utilisation de crèmes solaires, liée à l'application des consignes de photo protection en prévention des cancers cutanés, (**Holick, 2008**) les habitudes vestimentaires sont à prendre en considération dans l'hypovitaminose D surtout dans un pays fortement ensoleillé comme l'Algérie (**Shaw, 2016**) les facteurs médicamenteux et pathologiques sont également des facteurs de risque dans l'hypovitaminose D.

2.1. Hypovitaminose et saison :

L'enquête a été réalisée durant la période entre février et avril, c'est-à-dire, entre la saison hivernale et printanière. Cette période a connu un niveau de rayonnement solaire assez faible, ce qui a pu participer à l'abaissement du taux sérique de la vitamine D. On sait depuis longtemps que la synthèse endogène de vitamine D est influencée par la saison, (**Holick et al., 2008**). La saison hivernale est associée à une quasi-absence de néosynthèse de la vitamine D (**GNS, 2012**).

Les variations saisonnières entraînent des différences de concentrations sériques de la Vit. D. Celles-ci augmentent du printemps à la fin de l'été. La vitamine D est stockée dans le tissu adipeux, en automne et en hiver ces réserves sont utilisées en conséquence la concentration de la 25 (OH) D baisse dans le sang d'autant plus que le rayonnement solaire est moins important en hiver.

2.2. Hypovitaminose et facteurs individuels :

2.2.1. Hypovitaminose D et sexe :

Les deux sexes sont touchés par la carence et l'insuffisance en vitamine D. Dans notre étude, il nous ressort que le sexe féminin est plus touché par l'hypovitaminose D avec un pourcentage de 90,4% par rapport au sexe masculin avec un pourcentage de 75%. Cependant nos résultats ne sont pas concluants, car il y'a une abondance féminine dans notre population de patients.

Parmi les facteurs de risque potentiels, le sexe est considéré comme un paramètre intervenant dans le statut vitaminique D. Dans la littérature plusieurs études ont montré une forte prévalence de l'hypovitaminose chez le sexe féminin comme l'étude réalisée chez 746 adolescents turcs âgés de 11 et 18 ans qui a trouvé un taux moyen de 25 (OH) D de $8,9 \pm 4,2$ ng/ml chez les filles et de $11,4 \pm 6,8$ ng/ml chez les garçons ($p < 0,001$) ce qui montre une prédominance féminine de la carence en vitamine D, (**Karagüzel et al., 2014**).

une étude de la cohorte américaine National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), portant sur des enfants âgés entre 1 et 21 ans, a mis en évidence une prévalence de l'insuffisance en vitamine D de 71% chez les filles et de 67% chez les garçons, (**Mansbach et al., 2009**). De même qu'une étude réalisée par Mansour à Djeddah (Arabie Saoudite) sur 510 enfants en bonne santé âgés entre 4 et 15 ans, a mis en évidence une prévalence de l'insuffisance en vitamine D plus élevée chez les filles (56,86%) que chez les garçons (43,14%) avec une différence significative ($P = 0,019$), (**Mansour et alhadadi, 2012**). De plus chez les femmes adultes, la grossesse, l'allaitement, la multiparité, la ménopause, sont des facteurs de risque supplémentaires d'hypovitaminose chez les le sexe féminin.

2.2.2. Hypovitaminose D et l'âge :

Parmi les facteurs reconnus comme associés à un risque accru de grave carence en Vit. D, l'âge est l'un des principaux, (**Lang et Samaras, 2012**).

Dans notre travail, l'hypovitaminose D n'est pas fortement liée à l'âge car toutes les tranches d'âge sont concernées. La plus forte prévalence de l'hypovitaminose D est observée chez le groupe dont l'âge est compris entre 31 et 40 ans, constitué seulement de femmes avec un pourcentage de 95,8% cela on l'explique par les aspects socioculturels principalement le port de vêtements très couverts qui limitent voir empêchent la synthèse cutanée de la Vit. D. Suivie respectivement par le groupe dont l'âge est supérieur à 60 ans (93,5%) et l'âge compris entre 41 et 60 ans (88,5%) et enfin on trouve le groupe dont l'âge est inférieur à 15 ans. Dans ce groupe, 50 % des enfants sont touchés par l'hypovitaminose D.

La capacité à synthétiser de la vitamine D est diminuée chez les sujets âgés du fait d'un appauvrissement cutané en 7-dehydrocholestérol, (**sourbielle, 2013**). Si les personnes âgées sont une population particulièrement susceptible de présenter une carence en Vit. D, c'est non seulement parce qu'elles consomment moins de cholécalciférol via leur alimentation mais aussi qu'elles sont moins exposées aux rayons du soleil et surtout parce qu'elles produisent 75 % moins de 25 (OH) D que les adultes plus jeunes pour une même durée d'exposition, (**cashman et al., 2009**). Cela a été démontré depuis longtemps dans une étude parue en 1989 dans laquelle les concentrations de 25 (OH) D ont été mesurées chez des patients avant et après exposition du corps entier à des UVB de cabine. Après 24h chez les sujets âgés de 20 à 30 ans, la 25 (OH) D est passée de 4 à 30 ng/ml, alors que chez les personnes âgées de 62 à 80 ans la 25(OH) D n'a que très peu varié de 3 à 7 ng/ml, (**Holick, 1989**). Les femmes ménopausées constituent un groupe à risque d'hypovitaminose D.

Avec l'avancée en âge, la capacité de fixation du calcium devient de plus en plus limitée et nos os se fragilisent. Cette déminéralisation osseuse commence vers l'âge de 50 ans chez les hommes et à partir de la ménopause pour les femmes. Chaque année, l'homme adulte perd 0,5 à 1 % de masse osseuse tandis que la femme en perd 1 à 2 % par an (**Haute autorité de santé, 2006**) augmentant ainsi le risque d'ostéoporose et de fractures. Ce phénomène est accentué par la ménopause chez les femmes et exacerbé par une hypovitaminose D, (**Jackson, 2006**).

La ménopause est une étape capitale responsable de multiples bouleversements dans l'organisme la carence oestrogénique induite par la ménopause est le principal déterminant de l'ostéoporose post ménopausique (**Lévy-weil, 2012**) induisant une accélération du remodelage osseux avec augmentation de la résorption osseuse liée à une augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes, (**Cohen-Solal, 2002**), la diminution de la balance calcique au cours de la ménopause augmentera les taux de la parathormone qui va participer à la réduction des taux sériques de la vitamine D, en absence de supplémentation vitaminique la carence en vitamine D aggrave la situation en favorisant les risques de fractures.

Plusieurs études montrent une forte prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes ménopausées c'est le cas de l'étude réalisée en Algérie sur 546 femmes âgées de 45 ans et plus de la localité de Douera la prévalence de l'hypovitaminose était de 89%, (**Lehihet, 2012**).

Chez les enfants et les jeunes enfants :

Les enfants et les jeunes enfants constituent également un groupe à risque d'hypovitaminose D.

Il est primordial que la peau des bébés soit protégée. De plus, la tendance actuelle à l'allaitement maternel fournirait une quantité moindre de vitamine D au nourrisson. Le lait de la femme est moins riche en cette vitamine D comparé au lait infantile industriel supplémenté, (**Sullivan et al., 2005**) . Chez les enfants en pleine croissance les carences en vitamine D sont fréquentes, la puberté constitue également une période à risque de carence en vitamine D. En effet une étude montre que près de 25% des adolescents âgés de 10 à

15 ans sont en carence de 25 (OH) D (taux inférieur à 10ng/ml) en période pré-hivernale le principal facteur de cette hypovitaminose est la majoration des besoins en Vit. D en rapport avec l'accroissement de la demande en calcium du squelette, (**Duhamel et al., 2000**). Par conséquent, les suppléments de vitamine D représentent la méthode de choix pour parvenir à un statut en vitamine D optimal chez les nourrissons et les enfants.

2.2.3. Hypovitaminose et IMC :

La plus forte prévalence de l'hypovitaminose D est observée chez les sujets obèses avec un pourcentage de 95,6%. Plusieurs études montrent que les concentrations de 25 (OH) D les plus basses sont significativement associées à un IMC plus élevé. La vitamine D est liposoluble et une fois stockée dans les cellules graisseuses, sa mise à disposition devient difficile. Les adultes d'IMC supérieur à 30 doivent consommer 2 à 5 fois plus de vitamine D que le reste de la population afin de maintenir un taux optimal, (**Holick, 2007**). Une des explications associées à ce phénomène est que l'hyperplasie des cellules adipeuses constatée dans l'obésité engendre une séquestration de la vitamine D dans ces cellules et diminue sa biodisponibilité (**Florez et al., 2007**).

2.3. Hypovitaminose D, et exposition solaire :

L'exposition solaire dépend de la fréquence, la durée et le moment de la journée et cela est influencé par le mode de vie comme : la zone d'habitat, le type de logement, la durée passée à l'extérieur du domicile ou du milieu du travail et le style vestimentaire.

On constate que les sujets vivant en zone urbaine sont plus touchés par l'hypovitaminose D avec un pourcentage de 93,4% par rapport à ceux vivant en zone rurale dont la prévalence de l'hypovitaminose D est de 22,2%. Ces résultats ne sont pas concluants (faible effectif des sujets vivant en zone rurale) on note également une importante prévalence chez les patients habitant dans un appartement (96,5%) en comparaison avec les sujets habitant dans une villa ou une maison avec un pourcentage de 73,3%. Cela est expliqué par le fait que les personnes vivant en milieu rural ou en maison ont plus facilement la possibilité de s'exposer au soleil, soit par leur profession agricole, soit dans leur patio à l'abri des regards.

Les résultats de notre travail montrent que la prévalence de l'hypovitaminose est très forte chez les sujets ayant une exposition solaire inférieure à 30mn, la prévalence est de 100%. Ces observations rejoignent ce que plusieurs auteurs ont montré dans leurs études en donnant l'exemple de l'étude réalisée par Fonseca et al., qui ont montré que le taux de vitamine D était corrélé avec le lieu d'habitation: le taux de 25 (OH) D était plus bas chez les femmes saoudiennes vivant dans un appartement que chez les femmes habitant dans une villa ou en zone rurale. Les auteurs ont interrogé les femmes sur le temps passé en dehors de la maison. La concentration de 25 (OH) D était significativement plus basse chez les femmes qui passaient moins de 30 mn par jour hors de chez elles, (**Fonseca et al., 1984**).

Au Bangladesh, Islam et al., avaient aussi retrouvé le temps passé en dehors de la maison comme facteur de risque de carence en vitamine D, **(Islam et al., 2006)**.

Ganage et al., ont montré, chez des volontaires âgés de 30 à 50 ans, que le déficit en vitamine D était plus fréquent chez les femmes habitant en ville. La vie urbaine était un facteur prédictif de carence en analyse multivariée, **(Gannage et al., 2000)**.

Le nombre de sorties du domicile et le temps passé en extérieur sont donc à évaluer, encore faut-il que ces sorties exposent la peau au soleil. Cependant certaines habitudes vestimentaires comme le port de vêtements couvrants en permanence diminuent voire empêchent la synthèse cutanée de vitamine D. dans notre étude la majorité des femmes qui ont participé à l'enquête sont porteuses de vêtements couvrants la prévalence chez ces femmes est de 87,5% le faible effectif des femmes non voilées a empêché de faire une comparaison entre les 2 groupes de femmes. Plusieurs études anciennes et récentes montrent que le principal facteur de risque d'hypovitaminose D chez des populations jeunes en bonne santé vivant dans des pays fortement ensoleillés est le port de vêtements couvrants. **(Shaw, 2016)**.

En Jordanie une étude a été réalisée par Mishal sur 124 femmes et 22 hommes en bonne santé, recrutés parmi les personnels et étudiants de l'hôpital d'Amman, âgés entre 18 et 45 ans. La norme pour cette étude a été fixée à 30 nmol/l, la déficience sévère étant à 12,5 nmol/l. les femmes ont été réparties en 3 groupes selon leur vêtement : vêtement occidental, hijab (voile qui découvre le visage et les mains) et niqab (qui ne découvre que les yeux). En été, 83,3% des femmes portant le niqab, 54,8% des femmes portant le hijab et 30,8% des femmes habillées à l'occidentale étaient en dessous du seuil de 30 nmol/l. Cette prévalence atteignait 100% pour le seuil à 50 nmol/l **(Mishal, 2001)**.

En hiver, respectivement, 81,8 ; 77,6 et 74% des femmes étaient en dessous du seuil 30 nmol/l.

Dans cette étude le seuil retenu comme normal était bas (30 nmol/l) et les différences entre les groupes étaient significatives, **(Mishal, 2001)**.

La publication récente de MY Elsammak de 2011 montre que des donneurs de sang issus d'une région ensoleillée de l'est de l'Arabie Saoudite sont déficitaires en vitamine D pour 65% d'entre eux, bien qu'ils représentent une population en bonne santé, avec une bonne diététique et une exposition solaire qualifiée d'adéquat par les auteurs.

Dans ce groupe de 139 personnes (87 hommes et 52 femmes), le taux moyen de vitamine D chez les hommes était à 10,1±4,6 ng/ml (25,25±11,5 nmol/l) et celui des femmes à 9,9±4,5 ng/ml (24,75±11,25 nmol/l), **(Elsammak et al., 2012)**.

Il faut souligner que l'exposition à travers une vitre ne permet aucune synthèse de la vitamine D **(Holick, 2011)**.

2.4. Hypovitaminose D et phototype :

Les résultats de notre étude montrent que les sujets avec un teint foncé sont plus touchés par l'hypovitaminose D avec un pourcentage de 98,9% en comparaison avec les sujets ayant un teint clair dont la prévalence de l'hypovitaminose D est 58,8%. Cela est expliqué par le fait que la mélanine responsable de la pigmentation cutanée et du phototype, absorbe une grande partie des rayons UVB (elle rentre en compétition avec le 7-DHC pour l'absorption des rayons UVB) donc plus la peau est foncée, plus la photosynthèse est difficile, **(Holick, 2011)**.

Dans une étude chez 90 femmes qui ont un phototype noires et blanches âgées de 20 à 40 ans, Harris et al., en 2006, ont montré que les femmes noires avaient une concentration en vitamine D plus basse, avec les mêmes variations saisonnières. Lucas et Ponsonby, 2002, ont montré, que les personnes avec la peau très foncée nécessitaient une exposition 6 fois plus longue que les personnes de phototype claire pour produire la même quantité de vitamine D.

2.5. Hypovitaminose et les habitudes de protection cutanée :

Dans notre étude la prévalence de l'hypovitaminose D chez les sujets utilisant des écrans solaires est très forte avec un pourcentage de 88,9%.

Les crèmes solaires sont considérées comme des écrans qui absorbent complètement les UVB et bloquent la synthèse de vitamine D, **(Gilchrest, 2007)** la synthèse de vitamine D peut être réduite de plus de 90 % par les crèmes solaires présentant un index de protection supérieur ou égal à 15, ce qui conduit à la prévalence de l'insuffisance en vitamine D paradoxalement plus élevée dans les pays où l'ensoleillement est important du fait d'une forte protection solaire, **(Landrier, 2014)**.

2.6. Hypovitaminose D et poissons gras :

Les résultats obtenus révèlent que la consommation des poissons gras constitue un facteur protecteur contre l'hypovitaminose D la plus faible prévalence de l'hypovitaminose D est observée chez les sujets déclarant consommer les poissons gras au moins une fois par semaine avec un pourcentage de 21,4% en comparaison avec les sujets consommant les poissons une fois par mois (87,5%). Les sujets consommant les poissons une fois par an ou ceux ne consommant jamais les poissons gras où la prévalence d'hypovitaminose D était largement importante avec un pourcentage de 100%.

Les sources alimentaires de la vitamine D sont rares, elles concernent principalement les poissons gras (sardine, hareng, saumon), certaines études affirment que consommer des poissons gras au moins 3-4 fois par semaine permettrait d'acquérir la quantité de vitamine D nécessaire, **(Holick, 2007)**. Cela est difficilement réalisable au vu de la rareté des poissons gras et leurs prix qui ne sont pas à la portée des bourses du citoyen Algérien. Cependant la quantité de vitamine D apportée par l'alimentation reste toujours faible par rapport aux besoins de l'organisme.

2.7. Hypovitaminose et facteurs de risque pathologiques et médicamenteux :

La prévalence de l'hypovitaminose D est très élevée chez les sujets souffrant de pathologies chroniques pouvant interférer avec le métabolisme de la Vit. D. Elle est de 96,8% et aussi est largement forte chez les sujets prenant des traitements médicamenteux à risque d'hypovitaminose D avec un pourcentage de 92,7%.

Certaines pathologies chroniques peuvent induire une hypovitaminose D, les plus documentées sont :

Toutes les **pathologies de malabsorption** peuvent affecter le taux circulant de 25 (OH) D. Parmi les plus fréquentes, la maladie de Crohn et la maladie cœliaque sont des pourvoyeuses d'hypovitaminose D sévère, (**Schwalfenberg, 2007**). Le tube digestif sert à absorber les précurseurs de la Vit. D, donc toute pathologie digestive affectera les taux circulant de la 25 (OH) D.

Le foie est le siège de la première hydroxylation en position 25 de la vitamine D, **toutes les pathologies sévères du foie**, diminuant de plus de 90% le fonctionnement hépatique, vont empêcher une synthèse suffisante de 25 (OH) D, (**Holick, 2007**).

Le rein réalise la deuxième hydroxylation indispensable pour le processus d'activation de la Vit. D. **L'insuffisance rénale** entraîne un défaut de transformation de la 25 (OH) D en 1,25 (OH)₂ D. Cela va entraîner une diminution des taux de 1,25 (OH)₂ D, une hypophosphatémie, une hypocalcémie et une hyperparathyroïdie secondaire, (**Schwalfenberg, 2007**).

Les syndromes néphrotiques vont également abaisser les taux circulants de vitamine D par son excrétion substantielle dans les urines, (**Holick, 2007**).

L'hyperparathyroïdie primaire qui va engendrer un excès de transformation de la 25 (OH) D en 1,25 (OH)₂ D d'où une concentration basse de 25 (OH) D. les problèmes de la thyroïde sont impliquées aussi dans la réduction des taux sériques de la 25 (OH) D, (**Schwalfenberg, 2007**).

Des médicaments tels que les corticoïdes, certains anticonvulsivants, la rifampicine, vont entraîner la destruction des métabolites de la vitamine D. Ces médicaments augmentent la transformation de la 25 (OH) D et 1,25 (OH)₂ D en composés inactifs hydroxylés en position 24, (**Scott et al., 2015**). Il est donc absolument indispensable de supplémenter les personnes présentant ces pathologies chroniques et les personnes qui prennent ces médicaments.

2.8. Hypovitaminose D et états physiologiques particuliers chez les femmes :

Toutes les femmes enceintes et allaitantes ayant participé à l'étude sont touchées par l'hypovitaminose D la prévalence est donc de 100%.

Les femmes enceintes et allaitantes constituent un groupe à risque d'hypovitaminose D 76% d'entre-elles seraient déficitaires, (**Lee et al., 2007**) dans tel état physiologique la femme nécessite des apports supplémentaires en vitamine D pour assurer la calcification du squelette du bébé car le statut vitaminique du bébé ou du nouveau-né est entièrement dépendant de celui de sa mère.

2.9. Hypovitaminose et tabagisme :

L'implication du tabagisme dans le risque d'hypovitaminose D n'est pas traitée dans la littérature et dans les études de prévalence de la carence en vitamine D. Les résultats de notre étude montrent que les sujets fumeurs sont plus touchés par l'hypovitaminose D avec une prévalence de 100% en comparaison avec les sujets non-fumeurs avec une prévalence de 75%. Cependant ces résultats ne permettent pas d'établir un lien solide entre le tabagisme et la carence en vitamine D cela est dû au faible effectif des sujets fumeurs.

Le tabagisme affecte l'absorption de plusieurs vitamines y compris la Vit. D qui améliore l'absorption du calcium. Or, la diminution de l'absorption du calcium combinée à une diminution de l'absorption de la vitamine D accélère la perte osseuse, entraînant un risque accru d'ostéoporose ou encore de fractures osseuses. (Holick, 2007).

3. Hypovitaminose D et supplémentation vitaminique :

La prise de suppléments de vitamine D participe à l'élévation des taux sériques de la 25 (OH) D son efficacité dans la réduction de risque de fracture et de chute a été démontrée dans plusieurs études (Lévy-weil, 2012).

Les résultats de notre travail montrent que la prévalence de l'hypovitaminose D chez les sujets n'ayant jamais pris des suppléments vitaminiques est de 100%. Chez Les sujets supplémentés la prévalence est de 53,1%.

Le suivi de l'évolution du statut vitaminique chez les sujets en cours de traitement à base de vitamine D montre une élévation du taux sérique de la vitamine D chez tous les patients suivis à l'exception d'un seul sujet qui n'a pas montré une efficacité suite à la supplémentation en vitamine D.

Environ 62,5% des sujets suivis ont atteint la concentration sérique normale (≥ 30 ng /ml) de la 25 (OH) D suite à des niveaux différents de supplémentation. L'efficacité du traitement vitaminique diffère d'un sujet à l'autre cela est dû à plusieurs facteurs comme le respect du protocole de la supplémentation (les posologies, les rythmes des prises ou les délais), certaines situations cliniques telles que l'obésité, les pathologies chroniques et la prise de traitements interférant avec le métabolisme de la vitamine D peuvent nécessiter d'augmenter les doses 2 à 3 fois en sachant que la réponse varie avec la masse grasse (lévy-weil, 2012). La forme vitaminique administrée (D2 ou D3) joue un rôle important dans l'efficacité du traitement vitaminique. Par rapport à la D3, la D2 présente une moindre efficacité à élever la concentration sérique de 25(OH) D, (Mistretta et al., 2008). Ce fait a été démontré par plusieurs études. En effet, Trang et al., ont comparé des doses molaires équivalentes de D2 et de D3 (100 μ g ou 4000 UI) pour leur capacité à élever la concentration de 25(OH) D dans le sérum. Les mesures ont été effectuées pendant deux semaines, entre février et début mai, période à laquelle les concentrations en vitamine D et l'exposition au soleil sont

minimales. Les deux calciférols ont augmenté les concentrations de 25 (OH) D sériques. Cependant, l'augmentation a été de 70% supérieure avec la D3 qu'avec la D2, (**Trang et al., 2008**).

Armas et al., 2004, ont comparé les concentrations sériques de 25 (OH) D au cours du temps, sur une période de 28 jours et après une dose unique de D2 ou D3 (2000µg ou 50 000 UI), chez des individus de 20 à 61 ans en bonne état général, mais carencés. L'élévation des concentrations de 25 (OH) D a été similaire au cours des trois premiers jours suggérant une absorption comparable des deux calciférols. Les concentrations de 25 (OH)D ont ensuite rapidement diminué chez les sujets traités par la D2, jusqu'à atteindre les valeurs initiales au 14ème jour et décroître encore au-dessous de ces valeurs après 28 jours. Par contre, chez les sujets traités par la D3, les concentrations de 25 (OH) D ont continué à augmenter après le 3ème jour avec un pic au 14ème jour et se maintiennent au-dessus des valeurs initiales au moins jusqu'au 28ème jour. La comparaison des aires sous les courbes (concentrations vs temps) indique une efficacité de 3 à 10 fois supérieure pour la D3. La D2 reste efficace pour le traitement de carences sévères en vitamine D, mais, selon les auteurs, 2000 µg (50 000 UI) de D2 seraient équivalents à moins de 375 µg (15 000 UI) et probablement plus à 125 µg (5000 UI) de D3.

Plusieurs mécanismes contribuent à expliquer l'efficacité supérieure de la D3, (Houghton et Vieth, 2006) parmi lesquels :

- L'affinité pour la protéine transporteuse de vitamine D : l'affinité de la D2 et de ses métabolites pour cette protéine de transport est inférieure à celle de la D3 et de ses dérivés.
- La demi-vie de circulation: celle de la D2 est plus courte que celle de la D3.
- L'affinité pour la vitamine D: la 25-hydroxylase hépatique convertit la D3 en 25 (OH) D3 cinq fois plus vite que la D2 en 25 (OH) D2.
- L'affinité pour le récepteur de la vitamine D: l'affinité de la D2 pour ce récepteur (nécessaire à l'activité biologique de la vitamine D) est inférieure à celle de la D3.

4. Statut vitaminique D de la population et retombées cliniques :

Parmi les 130 patients qui ont fait l'objet de l'étude 74 sujets (soit 57%) ont un taux sérique de 25 (OH) D inférieur à 10ng/ml. Cette concentration est associée à un risque accru de rachitisme, d'ostéomalacie, d'hyperthyroïdie secondaire, de myopathie liée à une carence en vitamine D, de chutes et de fractures. (**Bischoff et al., 2014**).

26 patients soit (20% des sujets) présentent un taux sérique de 25 (OH) D compris entre 10 et 20 ng/ml. Cela est associé à un risque accru de résorption osseuse conduisant à l'ostéoporose chez le sujet âgé, d'hyperthyroïdie secondaire, de chutes et de fractures, (**Bischoff et al., 2014**)

Une concentration sérique de 25 (OH) D supérieure à 20 ng/ml est associée à un risque faible de résorption osseuse et elle a un effet neutre sur les chutes et les fractures, (**Bischoff et al., 2014**), c'est le cas de 15 sujets soit 11,5% des patients. A partir d'une concentration sérique de 30 ng /ml (c'est le cas de 15 patients soit

11,5%) il ya une réduction optimale de la résorption osseuse, suppression de la parathormone et diminution du risque de chutes et de fractures, **(Bischoff et al., 2014)**.

5. Statut vitaminique D et produit phosphocalcique :

On sait que la Vit. D joue un rôle crucial dans l'homéostasie phosphocalcique toute diminution du taux sérique de la Vit. D induit normalement une diminution de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et donc une tendance à une hypocalcémie et une hypophosphatémie. Cependant les résultats des dosages de ces paramètres montrent des concentrations sériques normales de phosphore et de calcium chez la majorité des sujets même ceux ayant une insuffisance ou une carence en Vit. D. Le calcium et le phosphore dans ce cas ne proviennent pas de l'alimentation mais plutôt de la déminéralisation osseuse suite à l'hypovitaminose D, un dosage de la parathormone et de certains marqueurs de la résorption osseuse pourrait confirmer cette hypothèse ce qui n'est pas été réalisé dans notre étude. L'insuffisance en vitamine D va engendrer la diminution de l'absorption intestinale du calcium et une hypocalcémie en réponse à cette hypocalcémie la parathyroïde libère dans le sang de grandes quantités de la parathormone qui a pour effet d'accélérer la résorption osseuse. La parathormone mobilise le calcium et le phosphore de l'os pour maintenir le taux ces paramètres à une concentration normale, **(Holick, 2007)**.

Plusieurs études ont montré que les examens biologiques de routine, comme la calcémie, la phosphorémie et les Phosphatases alcaline (un marqueur de la résorption osseuse) n'étaient pas de bons marqueurs prédictifs d'hypovitaminose D.

Peacey et al, 2004, dans une étude rétrospective, ont calculé la fréquence de résultats anormaux de ces examens chez des patients avec une ostéomalacie biologique, ($25\text{ (OH) D} < 25\text{ nmol/l}$ et $\text{PTH} > 54\text{ ng/l}$). La calcémie était normale chez 66% des patients, la phosphorémie chez 81% et les PAL chez 29%. Seulement 6% des patients avaient des résultats anormaux pour ces 3 examens.

Dans l'étude de Steingrimsdottir et al., 2005, la calcémie était plus basse chez les patients avec un déficit sévère en vitamine D ($< 10\text{ ng/ml}$) que chez les patients en insuffisance ($> 18\text{ ng/ml}$) mais de manière non significative.

La PTH associée aux phosphatases alcaline sont les meilleurs marqueurs pour diagnostiquer une l'ostéomalacie ou d'autres troubles du métabolisme de la Vit. D, **(Steingrimsdottir et al., 2005)**.

L'évaluation du statut vitaminique devrait comprendre au moins un dosage de la PTH ce qui n'est pas réalisé en routine, **(Leccia, 2013)**.

6. Relation entre calcémie, protidémie et albuminémie :

Le calcium plasmatique est soit libre (ionisé) et actif, soit lié aux protéines et surtout à l'Albumine. Ainsi le calcium mesuré reflète imparfaitement la fraction libre active, car toute baisse de la protidémie entraîne une fausse hypocalcémie alors que la fraction libre reste à un taux physiologique. Donc toute augmentation ou diminution de la calcémie doit être analysée en regard de la protidémie ou de l'albuminémie. Les résultats des dosages de la calcémie des protéines totales et de l'albuminémie ne montrent pas un lien entre ces trois paramètres car la majorité des patients présentent un tableau clinique normal avec une calcémie et une albuminémie normale cependant la concentration des protéines totales était normale seulement chez 62,3% des sujets.

A la fin, on peut dire que l'identification de facteurs de risque de l'hypovitaminose D spécifiques à notre population de patients est très difficile en absence de sujets témoins ayant une concentration normale de 25 (OH D sans aucune supplémentation vitaminique en excluant ce critère toute la population serait concernée par l'hypovitaminose D. Les principaux facteurs de risque sont la sédentarité et le style vestimentaire (chez les sujets jeunes en bonne santé)

Conclusion

Conclusion

Les connaissances sur la Vitamine D ont progressé ces dernières années comme en témoigne le nombre très important de publications récentes sur le sujet. Tout déficit ou insuffisance en vitamine D a de nombreuses conséquences dans plusieurs pathologies principalement osseuses. Il est donc important d'en connaître la prévalence de l'hypovitaminose D. Cette dernière est sous estimée en Algérie qui semble ne pas échapper à ce problème de santé et notre étude réalisée sur une population de 130 sujets dans la wilaya de Blida vient de le confirmer. Les chiffres sont effrayants, les résultats de notre étude révèlent qu'une grande partie de la population est déficiente et nécessite donc une supplémentation vitaminique pour atteindre des niveaux normaux. La prévalence de l'hypovitaminose D retrouvée chez la population de la wilaya de Blida était de 88,55% dont 12,3% sont des sujets en insuffisance et 76,2% en carence en vitamine D. Cette prévalence augmentée implique que l'hypovitaminose D peut être considérée comme un problème de santé publique, car toutes les tranches d'âge seraient concernées. Cette hypovitaminose D est expliquée principalement par un défaut d'ensoleillement (du à la sédentarité et le port de vêtements couvrants) bien que la situation géographique de notre pays offre en moyenne 2650h d'ensoleillement par an. Sur la base de ces résultats, les experts pourraient réfléchir à l'intérêt du dosage de la vitamine D et d'une supplémentation systématique. Les médecins généralistes auraient un rôle central dans la prévention et la prise en charge de l'insuffisance ou de la carence en vitamine D tout bilan biologique de routine doit contenir un dosage de la 25(OH) D. Des travaux similaires doivent être entrepris dans d'autres régions de notre pays sur un plus grand effectif afin de mieux identifier les facteurs de risque et élaborer un programme de dépistage et la mise en place d'une stratégie de prise en charge par :

- La sensibilisation du grand public sur les effets délétères d'une carence prolongée en vitamine D
- L'information des médecins sur l'utilité de rechercher et corriger les carences en vitamine D

Il serait également intéressant d'avoir des études prospectives d'hypovitaminose D du bénéfice à court et à long terme de la supplémentation en vitamine D non seulement sur le plan osseux mais aussi sur la survenue de nombreuses pathologies où la vitamine D a un rôle essentiel.

Références bibliographique

Références bibliographiques :

- Akrou C. Etude du statut vitaminique A et D et de l'impact de la supplémentation en vitamine D d'un groupe d'enfants sains âgés de 1 à 23 mois de la région de Blida .Thèse de doctorat en sciences agronomiques 2014,Université Saad Dahlab ,Blida .
- Miyamoto K.I,Yoshida M, et al .The polymorphism in the caudal –relatedhomedomain protein Cdx-2 bndingelement in the humanvitamn D receptor gene . J. Bone. Miner. Res., 2001 ;16 :1256-64.
- Armas L.A, Hollis B.W, Heaney R.P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:5387-91.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeuticconsiderations. Ann Rheum Dis 2007; 66:1137—42.
- Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mor-tality: a meta-analysis of randomizedcontrolled trials. ArchIntern Med 2007; 167:1730—7.
- Avenell A, et al.,Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures as-sociatedwithinvolutional and post-me-nopausalosteoporosis. The Cochrane database of systematicreviews, 2009(2), CD000227.
- Bacchetta J. Rachitismes. Journal de pédiatrie et de puériculture (2016).
- Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P. Vitamine D : un acteur majeur en santé ? .Archives de Pédiatrie 2010;17:1687-1695.
- Balsan S, Garabedian M, Larchet M, Gorski AM, Cournot G, Tau C, et al. Long-term nocturnal calcium infusions can cure rickets and promote normal mineralization in hereditaryresistance to 1,25-dihydroxyvitamin D. J Clin Invest 1986;77:1661—7.
- Basha B, Rao S, Han ZH, Parfi tt M. Osteomalacia due to vitamin D depletion: aneglectedconsequence of intestinal malabsorption. Am J Med 2000;108:296—300.
- Bellaton C, Roche C, Remy C, Pansu D. Absorption du calcium. Données physiologiques récentes. Conséquences diététiques. Gastroenterol Clin Biol 1992;16:239—47.
- Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. Presse Med 2011;40:673-82.
- Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, et al.Groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporse. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO.2011.
- BernardA,LauwerysR,Lateximmunoassayofurinaryalbumin.JClinChemClinBiochem1983; 21(1):25-30.
- Berenbaum F ;RousièreM.ostéoporose .INSERM Accessed April ,2016 .[http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie –métabolisme –nutrition/ dossiers –d- information /ostéoporose](http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/d-information/ostéoporose).
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am J Med. 2004 May 1; b116 (9): 634-9. PubMed PMID: 15093761.

- Bischoff-Ferrari HA, Can U, Staehelin HB, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. *Bone*. 2008; 42(3):597–602.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
- Bischoff-Ferrari HA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *The New England journal of medicine*, 2012, 367(1), 40-49.
- Bischoff-Ferrari HA, et al., Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2005, 293(18), 2257-2264.
- 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, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29(6):726—76.
- Briot K, Audran M, Cortet B, et al. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. *Presse Med* 2009; 38(1):43–54.
- Bronner F. Current concepts of calcium absorption: an overview. *J Nutr* 1992; 122:641—3.
- Burtis A et al. *Tietz textbook of clinical chemistry*, 3rd édition AACC 1999.
- Bunout D, Barrera G, Leiva L, et al., Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects, *Experimental Gerontology*, 2006, 41(8), 746–752
- Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011;26: 1381—8.
- Cashman KD, Wallace JM, Horgan G, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥ 64 y of age. *Am J Clin Nutr* 2009;89: 1366—74.
- Cavalier E, Souberbielle J-C. An update on the classical and non classical effects on vitamin D; evaluation of the patient's status. *Médecine Nucléaire* 2009; 33:7-16.
- Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007;460:213–7.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79:820-5.
- Cohen S, Solal M, Marie P, De vernejoul MC. (2000) physiopathologie et génétique de l'ostéoporose. *Ann Med interne* 151 :373-9.
- Cambiaso CL, Collet-Cassart D, Lievens M. Immunoassay of low concentrations of albumin in urine by latex particle counting. *Clinchem* 1988; 34(2):416-418.

- Coxam V, DaviccoMJ, Wittrant Y. Vitamine D et santé osseuse. Cahiers de nutrition et de diététique (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnd.2014.07.007>.
- Cranney A, et al., Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health. Evidence report/technology assessment, 2007(158), 1-235.
- D'Authier P, Boniol M, Pizot C, Mullié P. Vitamin D status and health: a systematic review. Lancet Diabet Endocrinol 2014;2: 76–89.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP et al. IOF position statements: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int 2010;21:1151-4.
- De Jaegar C, Cherin P. vitamine D : effets sur la santé .Recommandations de bon usage. Médecine et longévité (2010)2 ; 182-199n.
- Deplanque X , Wullens L , Norberciak L .Prévalence et facteurs de risque de l'insuffisance en vitamine D chez l'adulte sain entre 18 et 65 ans dans le nord de la France . La revue de médecine interne 38 (2017) 368-373.
- Dhaussy A, Vitamin D recommendations, fortification in France, and communication. OCL, 2014, 21(3), D305.
- Djennane M. Statut de la vitamine D chez les enfants scolarisés , agés entre 5-15 ans dans la Daira de Tizi Ouzou. Thèse de doctorat en sciences médicales 2013, Faculté de médecine Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou.
- Duhamel JF, Zeghoud F, Semp C, Boudaillez B, Odievre M, et al. Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Etude interventionnelle sur les effets biologiques d'un apport répété de 100 000 UI de vitamine D. Arch Pediatr 2000 ; 7 : 148-53.
- Durand Vital D, Le Jeune C .Guide pratique des médicaments .33 e Edition .Maloine ,2015 ; 24 :1656-1659.
- Elsammak MY, Al-Wossaibi AA, Al-Howeish A, Alsaeed J. High prevalence of vitamin D deficiency in the sunny Eastern region of Saudi Arabia: a hospital-based study. East Mediterr Health J. Apr;17(4):317-22. PubMed PMID: 22259890. Epub 2012/01/21. eng.
- Estrade S, Majorel C, Tahhan N, Dulac Y, Baunin C, Gennero L, Chaix Y, Salles J-P, Edouar T. Rachitisme carenciel sévère du nourrisson : de nouveau d'actualité. Archives de Pédiatrie 2017.
- Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, et al. State-of-the-art vitamin D assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. Clin Chem 2012;58:1—12.
- Feillet M, Vidailhet M. les rachitismes carenciels .IN : Garabédian M, Mallet E , Linglart A, éditeurs . Métabolisme phosphocalcique et osseux de l'enfant .Lavosier, Paris, 2011 .P 97-107.
- Florez H, Martinez R, Chacra W, Strickman-Stein N, Levis S. Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007 Mar; 103(3-5):679-81. PubMed PMID: 17267209. Epub 2007/02/03. eng.

- Fonseca V, Tongia R, el-Hazmi M, Abu-Aisha H. Exposure to sunlight and vitamin D deficiency in Saudi Arabian women. *Postgrad Med J*. 1984 Sep;60(707):589-91. PubMed PMID: 6483701. Pubmed Central PMCID: 2418001. Epub 1984/09/01. eng.
- Forrest KYZ, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res* 2011; 31: 48–54.
- Friedman PA, Gesek FA. Vitamin D₃ accelerates PTH-dependent calcium transport in distal convoluted tubule cells. *Am J Physiol* 1993;265:F300—8.
- Garabédian M. La vitamine D. In: *Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte*. Paris: Médecine Sciences Flammarion; 2008. p. 89–105.
- Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res*. 2000 Sep;15(9):1856-62. PubMed PMID: 10977006. Epub 2000/09/08. eng.
- Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa J, Figueroa FL, Romaní de Gabriel J, Nagore E, et al. Evidence and controversies. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102:572—88.
- Gilchrest BA. Sun protection and Vitamin D: three dimensions of obfuscation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007 Mar;103(3-5):655-63. PubMed PMID: 17222550. Epub 2007/01/16. eng.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al., Hypovitaminosis D myopathy with biochemical signs of osteomalacia-bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000, 66(6), 419-424.
- Glorieux FH, Pettifor JM. Vitamin D/dietary calcium deficiency rickets and pseudo-vitamin D deficiency rickets. *Bone Rep* 2014; 3:524.
- GNS. New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab* 2012;60(4):241—6.
- Grant WB. Ce que nous avons appris sur les effets bénéfiques de la vitamine D en 2012. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* (2013) 13, 89—95.
- Green RJ, Samy G, Miqdady MS, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in Africa and the Middle East, despite year-round sunny days. *S Afr Med J* 2015;105:603–5.
- Guilland J-C. la vitamine D. Lavosier, Paris, France. 2015. P :13,14,19,22,25,30,34.
- Harris SS. Vitamin D and African Americans. *J Nutr* 2006;136:1126–9.
- Haute Autorité de santé Française : Utilité clinique du dosage de la vitamine D. Janvier 2013.
- Haute Autorité de Santé. Prévention, diagnostic et traitement de l'ostéoporose : Note de synthèse. Juillet 2006.
- Hilger J, Friedel A, Herr R, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr* 2014;111:23—45.
- Hoenderop J, Nilius B, Bindels R. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 2005; 85:373—422.

- Holick MF. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* 1989;334(8671):1104-5.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Endocrine society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-9.
- Holick MF, Chen TC, Lu Z, et al. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007;22(Suppl 2):V28-33.
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81(3):353-73.
- Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008; 29:361-8.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):1080S-6S.
- Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3215-24.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-81.
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009; 19(2):73-8.
- Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:694-7.
- Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ. Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1846-50.
- Ingrand J. La spectrométrie de masse et ses principales applications en biologie médicale. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2012;27(2):47-53.
- Institute of Medicine, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academies Press; 2011.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/TOC.pdf>.
- Islam MZ, Akhtaruzzaman M, Lamberg-Allardt C. Hypovitaminosis D is common in both veiled and nonveiled Bangladeshi women. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2006;15(1):81-7. PubMed PMID: 16500882. Epub 2006/02/28. eng.
- Jackson RD, et al., Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *The New England journal of medicine*, 2006, 354(7), 669-683.
- Karagüzel G, Dibler B, Çan G, Ökten O, Deger O, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy school children and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 May;58(5):654-60.

- Khuo LA, Chai L, Koenen H, et al. Translating the role of vitamin D3 in infectious diseases. *Crit Rev Microbiol* 2012;38:122—35.
- Koller A. Total serum protein. Kaplan A et al. *Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton* 1984; 1316-1324 and 418.
- Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de nutrition et de diététique* (2014).
- Lang PO, Samaras D. Aging adults and seasonal influenza: does the vitamin D status (h)arm the body? *J Aging Res* 2012:806198. Article ID 806198, doi: 806110.801155/802012/806198.
- Lang P-O. Supplémentaion en vitamine D : pourquoi ? Qui ? et avec qui ? *NPG Neurologie – Psychiatrie* (2013) 13 ,63 -70.
- Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A, Vitamin D and calcium supplementa-tion prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Journal of bone and mineral research*, 2004, 19(3), 370-378.
- Leccia M-T .Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses .*Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (2013) 140 ; 176 -182.
- Lee JM ,Smith JR, Philipp BL., Chen TC., Mathieu J, Holick, MF.(2007). Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clinical Pediatrics*, 46(1), 42-44.
- Le Goaziou MF [thèse de doctorat d'université] L'hypovitaminose D dans les populations adultes jeunes qui consultent le médecin généraliste : lien avec les douleurs musculo-squelettiques diffuses et chroniques. *Human health and pathology. Université Claude-Bernard–Lyon 1; 2012. French.* <NNT : 2012LYO10255>. <tel00980001> – [Internet]. [cited 2015 Aug 22]. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00980001/document>.
- Lehihet, oussedik S. Statut de la vitamine D chez les femmes ménopausées dans la localité de Douéra .Thèse de doctorat en sciences médicales 2012, Faculté de médecine université Saad Dahlab, Blida .
- Legros L, Breuil V. Imatinib et métabolisme osseux. *Onco –Hématologie –Vol-IV-N°4- Octobre – Novembre –Décembre 2009.*
- Lévy-Weil F. *La lettre du Gynécologue n°375- Octobre 2012*
- Lucas RM, Ponsonby AL. Ultraviolet radiation and health: friend and foe. *Med J Aust.* 2002 2002 Dec 2-16;177(11-12):594-8. PubMed PMID: 12463975. eng.
- Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, et al. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2765–2773.
- Mallet E. Vitamine D. *Journal de pédiatrie et de puériculture* (2014) 27, 29—38.

- Mansbach, J.M., A.A. Ginde, and C.A. Camargo, Jr., Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*, 2009. 124(5): p. 1404-10.
- Mansour, M.M, Alhadidi KM. Vitamin D deficiency in children living in Jeddah, Saudi Arabia. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012. 16(2): p. 263-9
- Martin A. The «apport institutionnels conseillés» (ANC) for the frenchs po-pulatin. *Reprod. Nut. DEv* 2001 ; 41(2), 119-128.
- Meier C, et al.,Supplementationwith oral vitamin D3 and calcium duringwinterpreventsseasonalbone loss: arandomizedcontrolled open-label prospective trial. *Journal of bone and mineralresearch*, 2004, 19(8), 1221-1230.
- Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int*. 2001;12(11):931-5. PubMed PMID: 11804019. Epub 2002/01/24. eng.
- Mistretta V, Delanaye P, Chapelle JP , Souberbielle J.C, Cavalier E. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? *.Revue de médecine interne* (2008),vol.29,iss. 10, pp.815-820.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, wson-Hughes B, Eisman JA, et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 2009;20(11):1807-20.
- Monnier L, Colette C. La vitamine D dans les affections métaboliques et cardiovasculaires. Effet réel ou effet de mode ? *Médecine des maladies Métaboliques* - Mai 2016 - Vol. 10 - N°3 : 210-218.
- Nakamura K, Kitamura K, Takashi R, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, et al. Impact of demographic, environmental, and lifestyle factors on vitamin D sufficiency in 9084 Japanese adults. *Bone* 2015;74:10–7.
- Natonal Institute of Standards and Technology. Standard Reference Material 972. Vitamin D in HumanSerum. Gaithersburg: NIST; 2009.
- Nesby-O’Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinantsamongAfrican American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76:187-92.
- Nozza JM, Rodda CP. Vitamin D deficiencycommon in mothers of childrenwithrickets. *Med J Aust* 2001;175:253-5.
- Peacey SR. Routine biochemistry in suspected vitamin D deficiency. *J R Soc Med*. 2004 Jul;97(7):322-5. PubMed PMID: 15229256. Pubmed Central PMCID: PMC1079523. eng.
- Personne V, Partouche H, Souberbielle JC. Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *Presse Med*. 2013; 42: 1334–1342.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E. Vitamin D status and arterial hyper-tension: asystematicreview. *Nat RevCardiol* 2009;6:621—30.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematicreview and meta-analysis. *J Clin EndocrinolMetab* 2007;92:2017-29.

- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality – A review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013; 12:976–89.
- Prentice A. Nutritional rickets around the world. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136:201–6.
- Raynaud-Simon A, Rolland Y, Souberbielle JC, Le Groupe des Experts en Gériatrie et Nutrition (GEGN) de la Société française de gériatrie et gérontologie (SFGG). Vitamine D chez la personne âgée : pourquoi ? Quand ? Comment ? *Nutr clin métab* (2014).
- Rizzoli R et al. *International journal of clinical practice* ,2005.
- Robbins JA, et al., Women's Health Initiative clinical trials: interaction of calcium and vitamin D with hormone therapy. *Menopause*, 2013.
- Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364(3):248-54.
- Russell BF, Arruda WG. Vitamin D: a review of the literature. *B C Med J* 2011; 53:370-1.
- Schwalfenberg G : Not enough vitamin D. *Can Fam Physician* 2007; 53:841-854.
- Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim Biophys Acta* 2011 ;1814(1) :186-99.
- Scott MG, Gronowski AM, Reid IR., Holick, M F., Thadhani, R., Phinney K. (2015). Vitamin D: the more we know, the less we know. *Clinical Chemistry*, 61(3), 462-465.
- Sedrani SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. *Ann Nutr Metab* 1984; 28:181-5.
- Shaw NJ. Prevention and treatment of nutritional rickets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016.
- Serraj K, Ismaili Z, Lehraiki M, Bouhafs K, Andrès E. Le déficit et l'insuffisance en vitamine D. *mt* 2013 ; 19 (3) : 196-206 doi:10.1684/met.2013.0416
- Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6500—5.
- Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, et al. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(8), 2980 -2985.
- Souberbielle J-C . Actualités sur la vitamine D .Cahier de nutrition et diététique (2013) 48,63-74.
- Souberbielle J-C, Annweiler C, Walrand S. Etat des lieux établi par le Front Français pour l'alimentation et santé, Mars 2016.
- Souberbielle JC, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D: Métabolisme et évaluation des réserves. *Press Med*. 2013, 42:1343-1350.

- Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta* 2006; 372(1—2):33—42.
- Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D : An Overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition Bulletin*, 2014, DOI: 10.1111/nbu.12108.
- Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*. 2005 Nov 9;294(18):2336-41. PubMed PMID: 16278362. Epub 2005/11/10. eng.
- Stepman HC, Vanderroost A, Van Uytendaele K, Thienpont LM. Candidate reference measurement procedures for serum 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ by using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 2011;57:441—8.
- Sullivan SS, Rosen CJ, Haltman WA, Chen TC, Holick MF. (2005) .Adolescent girls in Maine are at risk of vitamin D insufficiency .*Journal of the American Dietetic Association* , 105 (6) ,971-974.
- Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D₃ and 25-hydroxyvitamin D₂ in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010;82:1942—8.
- Tarbé de Saint Hardouin A-L, Angoulvant F, Chéron G. Rachitisme carenciel et carence familiale en vitamine D. *Presse Med.* (2017).
- Tonson la Tour A, Wilhelm-Bals A, Gonzalez Nguyen Tang E, *et al.* Le point sur la vitamine D. *Paediatrica*. 2012 ; 23 (4) :16-21
- Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:854-8.
- Tynjälä H, Kaitila I, Nanto-Salonen K, Ala-Houhala M, Ali-talo T. Identification of fifteen novel PHEX gene mutations in Finnish patients with hypophosphatemic rickets. *Hum Mutat* 2000;15:383-4.
- Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, Bresson JL, Briand A, Chouraqui JP *et al.* Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pediatr* 2012; 19(3):316-28.
- Wallace AM, Gibson S, de la HA, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 2010;75(7):477-88.
- White KE, Biber J, Murer H, Econs MJ. Chromosomal localization of two human genes involved in phosphate homeostasis: the type II sodium phosphate cotransporter and stanniocalcin-2. *Somat Cell Mol Genet* 1998;24:357—62.
- Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, *et al.* Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2006;116(6):1703—12.

-Zhu K, Austin N, Devine A, et al., A Randomized Controlled Trial of the Effects of Vitamin D on Muscle Strength and Mobility in Older Women with Vitamin D Insufficiency, Journal of the American Geriatrics Society, 2010, 58(11), 2063–2068.

-Zitterman A, Iodice S, Pilz S, et al. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. Am J Clin Nutr 2012; 95:91–100.

Sites:

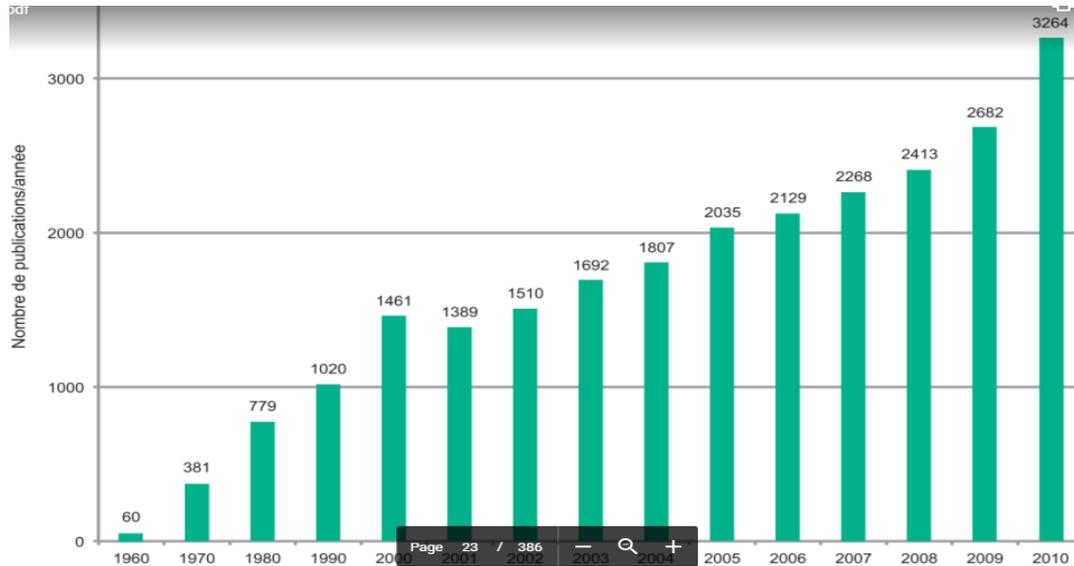
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D 2009.

<http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/b8d261e1e6faae42c5423a93bc104224.pdf>.

Annexes

Annexes :

Annexe 1 : Nombre croissant de publications scientifiques sur la vitamine D présentes sur le site Pubmed au cours des 50 dernières années.



Annexe 2 : Apports nutritionnels conseillés pour la population française (martin, 2001).

(1 μg = 40 UI).

Tranche d'âge	$\mu\text{g}/\text{jour}$	UI/jour
Enfants de moins de 1 an	20-25	800-1000
Enfants 1-3 ans	10	400
Enfants 4-12 ans	5	200
Adolescents 13-19 ans	5	200
Adultes	5	200
Femmes enceintes et allaitantes	10	400
Personnes âgées	10	400

Annexe 3 : Principaux sites de stockage de la vitamine D. (Heaney et al., 2009).

Site de stockage	VitamineD (UI)	25 (OH) D (UI)	Total (UI)
Tissu adipeux	6960	1763	8723
Muscle	1527	1055	2581
Foie	168	214	382
Sérum	271	1559	1830
Autre	571	578	1149
Total	9496	5169	14 665

Annexe 4 : Exemples de spécialités pharmaceutiques de vitamine (non hydroxylée) D2 ou D3 disponibles en France. (Personne et al., 2013).

	Nom de spécialité	Dose
Vitamine D (non hydroxylée)		
Vitamine D2 (ergocalciférol)	Stérogyl en gouttes	400 UI par goutte
	Stérogyl 15 A	600 000 UI par ampoule
	Uvestérol	20 mL par flacon (1 mL = 1500 UI)
Vitamine D3 (cholécalfiérol)	Zyma D gouttes	300 UI par goutte
	Zyma D 80 000	80 000 UI par ampoule
	Zyma D 200 000	200 000 UI par ampoule
	Uvédose	100 000 UI par ampoule
	Vitamine D3 BON	200 000 UI par ampoule (voie orale ou i.m.)

Annexe 5 A : Renseignements sur le patient :

Cette étude comporte un questionnaire (Annexe 5) pour chaque patient. Ce dernier a été réalisé à partir de l'étude du métabolisme de la Vit D et d'une revue de la littérature mettant en avant les critères les plus susceptibles de discriminer les personnes carencées :

- L'âge (Briot et al., 2009)
- Le sexe (Harris, 2006)
- L'indice de masse corporelle (IMC) (Holick, 2006)

- Le phototype (**Chen et al., 2007**)
- Le niveau socio-économique (**Forrest et Stuhldreher, 2011 ; Nakamura et al.,2015**)
- Le type de logement (**Personne et al., 2013**)
- Le port de vêtements couvrants (**Holick , 2006 ; Le Goazlou, 2015**)
- L'exposition solaire (**Nakamura et al., 2015**)
- La consommation de poissons gras (**Nakamura et al., 2015**)
- La prise de compléments vitaminiques (**Personne et al., 2013**)
- Et d'autres paramètres comme le tabagisme, les pathologies et les médicaments pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine D.

Annexe 5 B : Questionnaire utilisé pour l'estimation de la prévalence de l'hypovitaminose D au sein de la population de Blida.

Date : / / **2018**

Nom Prénom	Age	Sexe	Poids	Taille	Région

• **Habitation :**

- Ville Milieu rural Nombre de personnes
- Appartement villa (maison)

- Profession : oui non
Laquelle ?

- Nombre de sorties du domicile :
Temps passé en dehors de la maison ou du milieu de travail :

• Phototype (couleur de la peau):

- Claire (blanche) Foncée Avec pigmentation Sans pigmentation

Présence de certaines brûlures Absence de brûlures

- Utilisez-vous des crèmes ou des écrans solaires :

Oui Non

Dosage de la vitamine D:

Premier dosage

Suite d'une cure ou traitement

- Avez-vous déjà pris des suppléments de vitamine D?

Oui Non

- Avez-vous déjà présenté l'un des symptômes suivants:

Fatigue Douleurs osseuses Crampes non

- Prenez-vous des médicaments affectant le taux de la vitamine D comme :

Corticoïdes Anticonvulsifs Antibiotiques (rifampicine) Non

- États physiologiques particuliers pour les femmes :

Grossesse Allaitement

- Vous souffrez de l'une de ces maladies affectant le taux de la vitamine D

Troubles de mal absorption (maladie de crohn, maladie cœliaque)

Pathologies du foie Insuffisance rénale ou syndrome néphrotique

Troubles de la thyroïde ou de la parathyroïde non

Une autre maladie(s) la (les) quelles :

- Êtes-vous fumeur ? oui non nombre :

- Votre régime alimentaire est basé sur quels types d'aliments :

.....
.....

- Habituellement mangez-vous des poissons ou produits de la pêche

Oui non Combien de fois par :

Semaine mois an

- Port vêtements couvrants oui non

Annexe 6 : Résultats des différents dosages effectués chez les enfants participant à l'étude.

N° du	Age	25(OH) D	Calcémie	Phosphorémie	Protéines totales	Albuminémie
-------	-----	----------	----------	--------------	-------------------	-------------

patient		(ng/ml)	(mg/l)	(mg/l)	(g/l)	(g/l)
01	18 mois	34,56	100	48	72	43
02	3ans	4,33	80	48	62	50
03	6mois	56,01	105	59	65	47
04	18mois	35,63	100	48	63	39
05	10 ans	10,31	89	27	67	42
06	15 ans	< 8,1	94	40	62	49

Annexe 7 : Résultats des différents dosages effectués chez le sexe masculin adulte.

N° du patient	Age (ans)	25(OH) D (ng/ml)	Calcémie (mg/l)	Phosphorémie (mg/l)	Protéines totales (g/l)	Albuminémie (g/l)
07	74	19,25	84	28	65	40
08	58	8,99	88	24	74	43
09	64	4,07	97	26	65	47
10	53	19,32	95	31	74	44
11	78	29,90	96	10	70	41
12	54	16,54	94	28	65	38
13	64	32,98	92	26	65	39
14	59	5,51	99	28	75	50
15	72	<8,1	93	21	65	35
16	26	13,4	103	32	71	45
17	68	9,1	94	63	63	36

Annexe 8 : Résultats des différents dosages effectués chez le sexe féminin adulte.

N° du sujet	Age	25(OH) D (ng/ml)	Calcémie (mg /l)	Phosphorémie (mg/l)	Protéines totales (g/l)	Albuminémie (g/l)
18	32	4,62	87	33	68	39
19	49	21,09	91	29	68	49
20	50	7,03	104	29	74	42
21	28	4,51	98	28	67	41
22	47	11,03	97	29	65	47
23	60	6,72	96	22	65	44
24	33	5,11	93	22	78	39
25	80	28,16	83	26	65	41
26	52	10,23	99	29	65	37
27	64	11,79	97	30	69	42
28	58	> 70	98	37	77	43
29	43	18,40	92	24	62	46
30	60	8,48	95	30	75	45
31	50	22,24	93	37	74	46
32	52	36,91	93	33	66	49
33	30	10,03	95	25	66	38
34	29	21,32	100	32	70	43
35	66	> 3	88	28	67	41
36	77	10	85	34	66	36
37	40	6,50	94	25	66	43
38	58	6,53	88	34	65	44
39	70	4,31	97	28	69	38
40	24	44,69	101	35	69	49
41	50	16,86	101	31	74	50
42	66	3,93	88	17	69	48
43	70	6,37	105	36	71	41
44	48	8,67	103	32	65	43
45	59	3,26	90	15	65	40
46	86	18,87	100	36	65	41
47	56	6,28	104	10	66	45
48	42	4,29	83	37	65	44
49	64	20,00	94	34	63	42
50	48	8,69	94	10	65	49
51	57	33,09	90	33	63	41
52	34	7,39	100	28	64	44
53	41	22,38	99	27	64	39
54	78	26,70	99	33	66	50
55	48	8,05	102	30	78	50
56	48	6,14	94	28	62	37
57	25	5,97	97	34	66	42
58	65	25,48	96	38	66	36
59	35	4,64	93	21	65	37
60	59	6,29	92	27	63	35
61	35	3,92	91	33	79	45
62	52	14,99	98	24	79	42
63	35	3,12	91	37	70	41
64	50	6,42	96	29	68	45
65	35	8,54	91	31	71	42
66	56	18,84	106	13	67	40

67	56	7,10	92	28	65	45
68	40	< 3	86	26	64	37
69	44	3,48	92	21	63	35
70	24	4,05	94	30	73	46
71	48	4,61	99	29	66	37
72	27	3,41	95	30	64	44
73	53	4,85	98	16	66	42
74	30	25,02	94	35	75	44
75	65	3,42	92	29	66	38
76	24	4,62	86	29	65	35
77	43	8,07	93	30	63	38
78	31	27,23	86	36	74	45
79	29	11,30	85	40	70	38
80	61	< 3	87	25	74	49
81	64	10,88	93	32	65	48
82	59	5,71	82	31	65	37
83	56	< 3	85	49	61	37
84	76	8,37	94	26	66	35
85	34	9,33	94	21	66	39
86	49	15,63	92	33	65	43
87	50	24,91	85	28	80	43
88	70	3,23	89	21	69	32
89	62	4,18	103	35	79	35
90	34	8,19	86	29	69	43
91	31	4,91	98	37	65	45
92	60	40,09	97	36	68	42
93	64	11,57	90	30	65	36
94	58	3,91	89	34	70	44
95	70	28,79	101	30	70	42
96	32	33,57	104	34	86	45
97	35	4,43	106	29	65	38
98	44	7,07	93	25	79	47
99	45	4,66	92	23	65	38
100	28	8,05	96	31	65	45
101	64	< 8,1	103	31	72	50
102	63	< 8,1	97	31	66	45
103	52	23,3	81	26	67	39
104	32	< 8,1	94	29	65	44
105	32	10,2	95	26	65	33
106	32	< 8,1	93	32	67	37
107	41	< 8,1	88	32	75	48
108	50	31,7	92	38	72	41
109	33	21	81	31	65	35
110	54	17,9	81	27	79	35
111	26	43,7	89	35	68	41
112	71	< 8,1	80	25	65	38
113	36	< 8,1	91	29	76	46
114	26	30,2	98	33	66	43
115	42	11,1	90	31	67	37
116	60	< 8,1	93	25	62	39
117	46	< 8,1	94	40	62	49
118	62	23,3	105	26	72	44

119	32	< 8,1	84	24	73	46
120	40	< 8,1	79	22	65	49
121	35	12,1	87	27	67	42
122	23	< 8,1	94	35	74	47
123	60	49,3	82	23	66	43
124	22	15,8	91	38	65	37
125	33	< 8,1	89	29	61	41
126	60	< 8,1	98	38	64	37
127	25	< 8,1	90	39	64	47
128	65	< 8,1	106	20	67	39
129	63	47,8	95	27	66	44
130	53	14,7	97	59	69	47

Annexe 9 : Automate hormonale de la famille VIDAS.



Annexe 10 : Automate de type cobas E411.

