

**UNIVERSITÉ BLIDA 1**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**Département Agro-alimentaire**



**THESE DE DOCTORAT**

En Sciences Alimentaires

Spécialité : Nutrition et Pathologies

**Thème**

**EVALUATION DU STATUT EN VITAMINE D CHEZ  
DES SUJETS JEUNES ADULTES EN BONNE  
SANTÉ EN SAISON FORTEMENT ENSOLEILLÉE  
DANS LA RÉGION DE BLIDA**

Par : **Louiza DJERDJAR**

Devant le jury composé de :

<b>Smain MEGATELI</b>	<b>Pr</b>	<b>U. BLIDA1</b>	<b>Président</b>
<b>Sidali RAMDANE</b>	<b>MCA</b>	<b>U. BLIDA1</b>	<b>Directeur de thèse</b>
<b>Aziouz AIDOUD</b>	<b>MCA</b>	<b>U. BOUMERDES</b>	<b>Examineur</b>
<b>Zoheir BENZEKRI</b>	<b>MCA</b>	<b>U. BLIDA1</b>	<b>Examineur</b>

Blida, Décembre 2021

## Résumé

Peu nombreux les travaux ayant étudié l'épidémiologie de l'hypovitaminose D au sein de la population Algérienne ciblant tous des populations à risque. La relation entre le statut en vitamine D et les niveaux du magnésium sanguin a été également négligée dans le diagnostic et le traitement des hypovitaminoses D dans la plupart des études réalisées dans ce contexte.

Nous avons mené une enquête épidémiologique transversale descriptive, prospective et multicentrique portant sur 945 sujets jeunes adultes et en bonne santé appartenant à la wilaya de Blida, un dosage de la 25-hydroxy-vitamine D est effectué. Ainsi que d'autres paramètres biologiques en relation avec le métabolisme phosphocalcique ont été recueillis pour chaque patient (calcium, phosphore, albumine, parathormone et la phosphatase alcaline). L'étude comporte un questionnaire permettant l'identification des facteurs de risque. Parmi cette population nous avons étudié la relation entre le statut en vitamine D et les niveaux sanguins du magnésium chez 112 sujets.

Les résultats montrent une forte prévalence de l'hypovitaminose D (un taux de 25(OH) D < 30 ng/ml), 92,6% des sujets seraient concernés dont 27,5% présentaient une insuffisance (20 et 29 ng/ml). Cependant, 65,1% des patients étaient carencés (un taux < 20 ng/ml). Le bilan phosphocalcique était normal chez la plupart des sujets, une calcémie et une phosphatémie normale ont été observées chez 98,3% et 96,5% des sujets, respectivement.

A l'issue de l'analyse multi-variée, les 3 principaux facteurs de risque qui sont associés significativement à une hypovitaminose D sont : un temps d'exposition au soleil < 30 min (OR ajusté = 202,11, [IC 95 %] : 48,91 ; 835,10) avec P = 0,000, le manque de connaissances sur la vitamine D (OR ajusté = 46,45 ; [IC 95 %] : 20,84 ; 103,52) avec P = 0,000 et le phototype foncé (OR ajusté = 39,67 ; [IC 95 %] : 14,31 ; 109,99) avec P = 0,000, respectivement.

L'hypomagnésémie touchait 43,75% de sujets. Une corrélation positive hautement significative a été notée entre le magnésium sanguin et le statut en vitamine D des sujets (R = 0,849 ; P = 0,000).

L'hypovitaminose D peut être considérée comme un problème de santé publique en Algérie touchant même les populations jeunes en bonne santé. Les chiffres sont alarmants et doivent inciter les autorités concernées, afin de mieux

agir au niveau des facteurs de risque modifiables et élaborer une stratégie pour la prévention et la prise en charge. Le niveau du magnésium constitue un facteur déterminant dans la variation des concentrations sériques de calcidiol qui doit être pris en considération dans l'évaluation du statut vitaminique D.

**Mots clés** :

Vitamine D, prévalence, insuffisance, carence, facteur de risque, magnésium.

## Abstract

Few works have studied the epidemiology of hypovitaminosis D in the Algerian population, all of which target at-risk populations. The relationship between vitamin D status and blood magnesium levels has also been neglected in the diagnosis and treatment of D-hypovitaminosis in most of the studies carried out in this context.

We conducted a cross-sectional descriptive, prospective and multicentric epidemiological survey on 945 healthy young adult subjects from the wilaya of Blida, a 25-hydroxy-vitamin D assay was performed. As well as other biological parameters related to the phosphocalcic metabolism were collected for each patient (calcium, phosphorus, albumin, parathormone and alkaline phosphatase). The study includes a questionnaire to identify risk factors. In this population we studied the relationship between vitamin D status and blood levels of mangesium in 112 subjects.

The results show a high prevalence of hypovitaminosis D (serum 25(OH)D<30ng/ml), 92.6% of subjects would be concerned which 27.5% are in insufficiency (20 - 29 ng/ml), however 65.1% of patients were deficient (a rate <20ng/ml).Phosphocalcium balance was normal in most subjects, normal calcium and phosphate levels were observed in 98.3% and 96.5% of subjects respectively.

Based on multivariate analysis, the top 3 risk factors that were significantly associated with hypovitaminosis D were: sun exposure time <30 min (adjusted OR =202.11, [95% CI]: 48.91; 835.10) with P= 0.000, lack of knowledge about vitamin D (adjusted OR =46.45; [95% CI]: 20.84 ;103.52) with P=0.000, and dark phototype (adjusted OR =39.67; [95% CI]: 14.31; 109.99) with P=0.000, respectively.

Hypomagnesemia affected 43.75% of subjects. A highly significant positive correlation was noted between blood magnesium and vitamin D status of subjects (R= 0.849; P=0.000).

Hypovitaminosis D can be considered as a public health problem in Algeria affecting even young healthy populations. The figures are alarming and should encourage the authorities concerned to take better action on modifiable risk factors and develop a strategy for prevention and care.Magnesium level is a

determining factor in the variation in serum calcidiol concentrations that must be considered in the assessment of vitamin D status.

**Keywords:** VitaminD, prevalence, insufficiency, deficiency, risk factor, magnesium.

## الملخص

قليلة هي الدراسات التي تطرقت الى نقص الفيتامين د في الجزائر، مركزة في معظمها على الفئات الهشة. العلاقة بين مستويات الفيتامين د والمغنيزيوم تم التغاضي عنها في معظم البحوث التي اعدت في هذا الصدد.

أجرينا تحقيقا وبائيا وصفيا استطلاعيا متعدد المراكز على ٩٤٥ من الشباب البالغين الأصحاء الذين ينتمون إلى ولاية البلية. تم إجراء فحص لكل من ٢٥ هيدروكسي فيتامين د بالإضافة إلى العناصر البيولوجية المرتبطة بعملية إستقلاب الفوسفور والكالسيوم (الكالسيوم، الفوسفور، الألبومين، هرمون الغدة الجاردرقية والفسفاتاز القلوي). إشملت الدراسة على استبيان لتحديد عوامل الخطر. من بين هذه العينة قمنا بدراسة العلاقة بين مستويات الفيتامين د والمغنيزيوم في الدم لدى ١١٢ شخصا.

تظهر النتائج ارتفاع معدل إنتشار نقص هذا الفيتامين (تركيز أدنمن ٣٠ نانوغرام في مل) ٩٢,٦٪ من الأشخاص هم معنيون حيث ٢٧,٥٪ منهم يعانون من قصور (تركيز يتراوح بين ٢٠ إلى ٢٩ نانوغرام في مل) بينما ٦٧,١٪ يعانون من نقص حاد (تركيز أقل من 20 نانوغرام /مل) مع ذلك فإن معظم المشاركين في الدراسة أبدوا مستويات عادية فيما يخص معدلات الكالسيوم والفوسفور في الدم حيث لوحظ وجود مستويات طبيعية للكالسيوم والفوسفور على التوالي عند ٩٨,٣٪ و ٩٦,٥٪ من الأشخاص الذين تمت متابعتهم في هذه الدراسة.

بناء على التحليل متعدد المتغيرات، عوامل الخطر الثلاثة الأولى التي إرتبطت بشكل كبير بنقص الفيتامين د هي: وقت التعرض للشمس المقدر بأقل من ٣٠ دقيقة (نسبة الأرجحية = ٢٠٢,١١ وقيمة الإحتمالية = ٠,٠٠٠) مدى المعرفة بالفيتامين د (نسبة الأرجحية = ٤٦,٤٥ وقيمة الإحتمالية = ٠,٠٠٠) ولون البشرة الداكن (نسبة الأرجحية = ٣٩,٦٧ وقيمة الإحتمالية = ٠,٠٠٠) على التوالي..

نقص المغنيزيوم في الدم مس ٤٣,٧٥ من الأشخاص، لاحظنا كذلك وجود علاقة إيجابية ذات دلالة إحصائية بين مستويات المغنيزيوم في الدم والفيتامين د (معامل إرتباط سبيرمان = ٠,٨٤٩ وقيمة الإحتمالية = ٠,٠٠٠).

يمكن إعتبار نقص الفيتامين د مشكلة صحية عامة في الجزائر تمس حتى الشباب الأصحاء في المجتمع. الأرقام مقلقة وتستدعي تدخل السلطات المعنية من أجل اتخاذ إجراءات صارمة على مستوى عوامل الخطر القابلة للتعديل ووضع استراتيجيات للوقاية والرعاية الصحية. معدل المغنيزيوم في الدم هو عامل حاسم في تباين تركيزات الفيتامين د والشيء الذي يجب أن يؤخذ بعين الإعتبار عند تقييم مستويات الفيتامين د.

**الكلمات المفتاحية:** فيتامين د، معدل إنتشار، قصور، نقص حاد، عوامل الخطر، مغنيزيوم.

## REMERCIEMENTS

Une thèse est le fruit de longues années de travail, de sacrifices, un défi que l'on se donne à soi-même. Mais surtout une formidable histoire de relations, de rencontres et le résultat de combinaisons d'efforts de plusieurs personnes.

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, **Dr RAMDANE S.** pour la confiance qu'il m'a témoigné en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour ses multiples conseils et pour toutes les heures qu'il a consacré à diriger cette recherche. J'aimerais également lui dire à quel point j'ai apprécié sa grande disponibilité et son respect sans faille des délais serrés de relecture des documents que je lui ai adressés. Enfin, j'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral.

Je remercie également le **Dr OUSSADOU L.** qui m'a accompagné tout au long de mon cursus universitaire en tant qu'enseignant, et chef d'options ANP/NDH qui a toujours su manifester son grand intérêt pour ce travail. Son soutien moral et ses encouragements ont été pour moi d'une grande importance dans le développement de cette recherche. Grâce à ses qualités scientifiques, il m'a donné l'envie d'aller plus loin et de connaître la richesse du métier d'Enseignant chercheur.

Je voudrais remercier tout particulièrement le Pr **MEGATLI S.** ex-chef du département Agrolalimentaire et actuellement doyen de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'université Blida 1 qui m'a orienté tout au long de ces trois années de thèse. Il a toujours été disponible, à l'écoute de mes nombreuses questions, et s'est toujours intéressé à l'avancée de mes travaux en tant que responsable de la formation doctorale de notre département, pour ses efforts fournis pour faciliter les démarches administratives de cette thèse.

Je suis très honoré à remercier de la présence à mon jury de thèse : Professeur Pr **MEGATLI S.** C'est avec amabilité et spontanéité que vous avez accepté de juger ce travail et d'en être le président de jury. Qu'il me soit permis à travers ce travail de vous témoigner mon estime et ma redevance. Ce travail est une occasion pour moi d'apprécier vos critiques constructives.

Dr **AIDOU** **A.**, je suis très sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Veuillez accepter l'expression de mon profond respect et ma reconnaissance.

Dr **BENZEKRI Z.**, nous vous remercions d'avoir fait l'honneur d'accepter de siéger dans ce jury comme examinateur. Veuillez trouver ici l'assurance de notre profond respect.

Je tiens également à exprimer ma reconnaissance au **Pr GUETARNI D.** Professeur et président du conseil scientifique de la faculté Sciences de la Nature et de la Vie de l'université Blida 1, pour son aide précieuse dans les tâches administratives de cette thèse, pour sa gentillesse et sa modestie, et qui a tout fait pour que cette soutenance ait lieu aujourd'hui.

Sans la profonde collaboration du **Dr TOUATI A.** Docteur en pharmacie et Biologiste et **Dr LACHOURI M.** Médecin Biologiste, ce travail n'aurait pas abouti. Je tiens à leur témoigner ma profonde gratitude pour m'avoir ouvert grande la porte de leur laboratoire et donné la priorité aux analyses de mes prélèvements sanguins.

Mes vifs remerciements vont à tous le personnel des différents laboratoires privés consultés pour leur collaboration et la mise à ma disposition de tous les moyens nécessaires pour mener à bien ce travail et à tous les patients de cette étude pour leur participation.



## DEDICACES

A

**ALLAH**

***Le très Haut, le très Grand, le Clément, L'Omniscient, l'Omnipotent.***

***Le Tout Puissant, le très miséricordieux d'avoir permis à ce travail d'aboutir à son terme. Au PROPHETE MOHAMED paix et salut sur lui.***

**A ma chère maman,**

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

**A mon cher papa,**

En témoignage de brutes d'années de sacrifices, de sollicitude, d'encouragements et de prières. Veuillez trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et tous vos efforts. En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

A mon frère **Hichem** et sa femme **Asma** et leurs enfants **Racim** et **Ciliya**.

A ma sœur **Assia** et son mari **Mehdi** et leurs enfants **Reyad** et **Maria**.

A ma sœur **Souha** et mon frère **Nassim**.

A ma petite sœur **Sihem**, Une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs, Puisse ALLAH te protéger, garder et renforcer notre fraternité. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mes amies, **Roufaida**, **Meriem** et **Ikram**.

A mes collègues de la promotion 2018- 2019 particulièrement **Sarah**, **Yasmine** et **Sihem**.

*Là où il y a une volonté, il y a un chemin.*

***Louiza DJERDJAR***

## TABLE DES MATIERES

Résumés .....	001
Introduction générale .....	021
I- REVUE DE LA LITTERATURE.....	025
CHAPITRE 1 : VITAMINE D, GENERALITES ET CONTROVERSESES .....	026
1.1. Place de la vitamine D dans les publications scientifiques.....	027
1.2. Esquisse historique .....	027
1.3. Définition, structure, propriétés physicochimiques et unités.....	030
1.4. Sources et origines .....	032
1.5. Absorption, transport et stockage.....	037
1.6. Métabolisme (Activation).....	042
1.7. Mécanisme d'action de la vitamine D.....	046
1.8. Rôles de la vitamine D .....	048
1.9. Apports nutritionnels conseillés et toxicité.....	066
CHAPITRE 2 : HYPOVITAMINOSE D .....	070
2.1. Statut vitaminique D .....	071
2.2. Facteurs de risque de l'hypovitaminose D.....	076
2.3. Epidémiologie de l'hypovitaminose D.....	093
2.3. Conséquences osseuses de l'hypovitaminose D .....	109
2.4. Prévention et traitement de l'hypovitaminose D .....	115
CHAPITRE 3 : GENERALITES SUR LE MAGNESIUM .....	127
3.1. Place du magnésium parmi les minéraux.....	128
3.2. Aspects physiologiques.....	128
3.3. Propriétés biochimiques.....	130
3.4. Sources alimentaires.....	132
3.5. Apports nutritionnels conseillés (ANC).....	132
3.6. Statut magnésique .....	133
3.7. Données épidémiologiques .....	138
3.8. Lien entre le statut magnésien et différentes pathologies .....	138
3.9. Relation entre le magnésium vitamine D et santé osseuse.....	146
II - MATERIEL ET METHODES .....	149
1. Type, lieu et période de l'étude .....	150
2. Présentation de la région de Blida .....	150

3. Échantillonnage.....	153
4. Recueil des données.....	155
5. Calcul de l'indice de masse corporelle .....	155
6. Prélèvements sanguins et traitement des échantillons .....	156
7. Dosages biologiques.....	156
8. Statut en magnésium .....	163
9. Analyses statistiques.....	163
III- RESULTATS.....	165
1. Analyse des distributions des variables quantitatives .....	166
2. Caractéristiques de la population étudiée .....	169
3. Statut vitaminique D de la population étudiée .....	174
4. Statut calcique de la population .....	183
5. Statut phosphorique de la population.....	184
6. Phosphatase alcaline et parathormone.....	184
7. Relation entre statut vitaminique D et les paramètres du métabolisme phosphocalcique .....	185
8. Statut en magnésium de l'échantillon étudié.....	189
IV- DISCUSSION .....	192
1. Limites, biais et difficultés de l'étude .....	193
2. Points forts de l'étude.....	194
3. Prévalence de l'hypovitaminose D .....	195
4. Facteurs déterminants du statut vitaminique D .....	199
5. Statut vitaminique D et paramètres du métabolisme phosphocalcique ....	215
6. Statut en magnésium de l'échantillon étudié.....	218
CONCLUSION, RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES .....	219

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1</b> Principales sources alimentaires de la vitamine D.....	034
<b>Tableau 2</b> Structure des stérols de vitamine D et de provitamines D .....	035
<b>Tableau 3</b> Transporteurs des vitamines liposolubles.....	038
<b>Tableau 4</b> Principaux sites de stockage de la vitamine D.....	041
<b>Tableau 5</b> Effets squelettiques et non squelettiques de la vitamine D.....	065
<b>Tableau 6</b> ANC en vitamine D pour la population française .....	067
<b>Tableau 7</b> Interprétation de la concentration en 25(OH)D chez les enfants	072
<b>Tableau 8</b> Interpretation de la concentration de 25(OH)D chez les adultes	074
<b>Tableau 9</b> Phototype via la classification de Fitzpatrick.....	086
<b>Tableau 10</b> Estimation de la 25(OH)D moyenne de la population générale dans différentes régions du globe .....	094
<b>Tableau 11</b> Résultats de certaines études épidémiologiques réalisées en Europe .....	098
<b>Tableau 12</b> Statut vitaminique D en Amérique du sud.....	102
<b>Tableau 13</b> Statut vitaminique D en Asie.....	104
<b>Tableau 14</b> Statut vitaminique D en Afrique .....	108
<b>Tableau 15</b> Caractéristiques biologiques des différents rachitismes .....	112
<b>Tableau 16</b> Présentations commerciales de la vitamine D, isolée ou associée aux vitamines A, C, et E.....	117
<b>Tableau 17</b> Sources alimentaires du magnésium.....	132
<b>Tableau 18</b> ANC en magnésium pour la population française.....	133
<b>Tableau 19</b> Principales causes du déficit en magnésium .....	136
<b>Tableau 20</b> Manifestations de l'hypomagnésémie.....	137
<b>Tableau 21</b> Communes, superficie et populationde la wilaya de Blida.....	153
<b>Tableau 22</b> Interprétation de l'IMC pour les sujets adultes.....	156
<b>Tableau 23</b> Seuils utilisés pour définir un taux normal, une insuffisance et une carence en vitamine D dans notre étude .....	159

<b>Tableau 24</b> Résultats de tests de normalité des variables quantitatives .....	169
<b>Tableau 25</b> Répartition des sujets selon le milieu d'habitat et le type de logement .....	171
<b>Tableau 26</b> Répartition de l'effectif selon la pratique d'une activité physique	172
<b>Tableau 27</b> Répartition de la population selon la fréquence de consommation des aliments contenant naturellement la vitamine D .....	173
<b>Tableau 28</b> Comparaison des concentrations plasmatiques en Vit. D entre les deux sexes .....	175
<b>Tableau 29</b> Résultats de l'analyse bi-variée concernant les déterminants individuels du statut vitaminique D .....	177
<b>Tableau 30</b> Résultats de l'analyse bi-variée concernant les facteurs déterminants du statut vitaminique D liés au mode de vie .....	177
<b>Tableau 31</b> Résultats de l'analyse bi-variée concernant les déterminants du statut vitaminique D liés à l'alimentation .....	178
<b>Tableau 32</b> Résultats de l'analyse multi-variée concernant les déterminants du statut vitaminique D .....	179
<b>Tableau 33</b> Prévalence des facteurs de risque individuels .....	181
<b>Tableau 34</b> Prévalence des facteurs de risque liés au mode de vie .....	182
<b>Tableau 35</b> Prévalence des facteurs de risque liés à l'alimentation ..	182
<b>Tableau 36</b> Résultats des dosages du calcium et de l'albumine plasmatique	183
<b>Tableau 37</b> Résultats des dosages de la parathormone et de la phosphatase alcaline .....	184
<b>Tableau 38</b> Comparaison des concentrations moyennes des paramètres dosés entre les sujets avec un statut vitaminique normal et les sujets déficitaires .	185
<b>Tableau 39</b> Comparaison des concentrations plasmatiques en magnésium entre les deux sexes .....	190
<b>Tableau 40</b> Prévalences de l'hypovitaminose D des populations adultes saines du continent africain .....	198

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1</b> Nombre de publications sur les vitamines A, C, et D tiré du site Pubmed .....	027
<b>Figure 2</b> Premières descriptions cliniques complètes du rachitisme par Francis Glisson, en 1650 .....	028
<b>Figure 3</b> Radiothérapie UV contre le rachitisme en 1920 .....	029
<b>Figure 4</b> Exposition des enfants aux rayons UVB pour prévenir le rachitisme à la fin des années 1940 .....	030
<b>Figure 5</b> Différences structurales entre la Vit. D2 et la D3 .....	031
<b>Figure 6</b> Fiche d'identité de la vitamine D2, la vitamine D3 et leurs métabolites .....	032
<b>Figure 7</b> Photosynthèse de l'ergocalciférol et du cholécalciférol .....	036
<b>Figure 8</b> Représentation schématique de la biosynthèse cutanée de la vitamine D3, et de sa dégradation .....	037
<b>Figure 9</b> Principaux sites d'absorption des vitamines liposolubles .....	039
<b>Figure 10</b> Structure de la DBP liée à la 25(OH)D .....	040
<b>Figure 11</b> Synthèse, activation et dégradation de la Vitamine D .....	045
<b>Figure 12</b> Structure des épimères C-3 de la calcidiol et de la calcitriol .....	046
<b>Figure 13</b> Structure du VDR .....	047
<b>Figure 14</b> Mécanisme d'action de la vitamine D, effet génomique .....	048
<b>Figure 15</b> Action endocrine de la 1,25(OH) <sub>2</sub> D sur l'absorption intestinale du Calcium .....	049
<b>Figure 16</b> Les effets du calcitriol sur le rein .....	050
<b>Figure 17</b> Vitamine D et homéostasie phosphocalcique .....	051
<b>Figure 18</b> Différentes séquences du remodelage osseux .....	052
<b>Figure 19</b> Principaux acteurs du remodelage osseux .....	053
<b>Figure 20</b> Effets directs et indirects de la carence (ou l'insuffisance) en vitamine D sur le métabolisme osseux .....	055
<b>Figure 21</b> Influence de la vitamine D sur la fonction neuronale .....	062
<b>Figure 22</b> Schéma récapitulatif de la synthèse, métabolisme, régulation et effets classiques et non classiques de la vitamine D .....	069
<b>Figure 23</b> Différentes techniques utilisées pour le dosage de la vitamine D .....	076
<b>Figure 24</b> Angle zénithal du soleil et disponibilité des rayons UVB .....	077

<b>Figure 25</b> Diagramme schématique montrant les effets de latitude et de saison sur la disponibilité des UVB à la surface de la Terre.....	078
<b>Figure 26</b> Situation géographique et disponibilité des UVB.....	079
<b>Figure 27</b> Mécanismes potentiels liés à la perturbation du système Endocrinien de la vitamine D par la fumée du tabac.....	083
<b>Figure 28</b> Carte du phototype des différentes populations du globe .....	085
<b>Figure 29</b> Contaminants environnementaux impliqués dans la réduction Des concentrations sériques de la 25(OH)D.....	093
<b>Figure 30</b> Prévalence de la carence en vitamine D chez les enfants dans le monde.....	095
<b>Figure 31</b> Moyennes pondérées des taux sériques de 25(OH)D par groupe d'âge dans 4 pays du Moyen-Orient .....	105
<b>Figure 32</b> Nombre et résultats des études épidémiologiques sur la carence envitamine D réalisés dans le continent Africain.....	107
<b>Figure 33</b> Prévalence de la carence en vitamine D : seuil retenu pour définir la carence (25[OH] D) <20ng/ml chez les femmes enceintes et dans la population générale dans le monde.....	109
<b>Figure 34</b> Rachitisme par mutation du VDR .....	110
<b>Figure 35</b> Un nourrisson souffrant de rachitisme par carence en vitamineD, présentant une détresse respiratoire.....	111
<b>Figure 36</b> Radiographie de rachitisme carentiel avant traitement (A) et après traitement(B) .....	112
<b>Figure 37</b> Biopsie osseuse, coloration de Goldner signant l'ostéomalacie ...	114
<b>Figure 38</b> Différences structurales entre un os normal, ostéomalacique et ostéoporotique .....	115
<b>Figure 39</b> Modalités de pratiques de substitution en cas d'insuffisance, de déficit ou de carence en vitamine D .....	124
<b>Figure 40</b> Distribution du magnésium dans l'organisme.....	128
<b>Figure 41</b> Homéostasie du magnésium.....	130
<b>Figure 42</b> Démarche diagnostique de l'hypomagnésémie.....	134
<b>Figure 43</b> Relation entre magnésium et atteintes vasculaire et rénale .....	140
<b>Figure 44</b> Relation entre magnésium et le stress .....	142
<b>Figure 45</b> Relation entre le magnésium et le diabète .....	145
<b>Figure 46</b> Interactions possibles entre le magnésium et la vitamine D.....	146

<b>Figure 47</b> Rôles possibles du magnésium dans la synthèse et le métabolisme de la vitamine D .....	147
<b>Figure 48</b> Situation géographique de la wilaya de Blida.....	150
<b>Figure 49</b> Courbe de température de la wilaya de Blida.....	151
<b>Figure 50</b> Situation démographique de la wilaya de Blida.....	151
<b>Figure 51</b> Répartition des différentes catégories d'âge dans la wilaya de Blida.....	152
<b>Figure 52</b> Diagramme d'inclusion.....	154
<b>Figure 53</b> Automate mini vidas commercialisée par Bio-Mérieux.....	157
<b>Figure 54</b> Principe du dosage de la 25(OH)D.....	158
<b>Figure 55</b> Automate Cobas E411, Roche.....	159
<b>Figure 56</b> Normo-gramme Q-Q des résidus de l'âge des sujets.....	166
<b>Figure 57</b> Normo-gramme Q-Q des résidus de l'IMC des sujets.....	167
<b>Figure 58</b> Boîte à moustache des résidus de concentration plasmatique en 25(OH)D.....	167
<b>Figure 59</b> Normo-gramme Q-Q des résidus de la concentration plasmatique en calcium.....	168
<b>Figure 60</b> Répartition de l'effectif selon le sexe .....	169
<b>Figure 61</b> Répartition des sujets selon l'âge.....	170
<b>Figure 62</b> Répartition de la population selon l'IMC .....	171
<b>Figure 63</b> Utilisation des crèmes solaires et sexe .....	172
<b>Figure 64</b> Répartition (%) de la population selon les différents seuils définissant une carence, une insuffisance et un taux normal en 25(OH)D...	174
<b>Figure 65</b> Statut vitaminique D et sexe.....	174
<b>Figure 66</b> Relation entre concentration plasmatique en 25(OH)D et l'âge des sujets.....	175
<b>Figure 67</b> Corrélation entre vitamine D plasmatique et IMC des sujets.....	176
<b>Figure 68</b> Répartition de la population selon le statut calcique.....	183
<b>Figure 69</b> Répartition de l'effectif selon le statut phosphorique .....	184
<b>Figure 70</b> Relation entre le taux plasmatique de la 25(OH)D et la calcémie	186
<b>Figure 71</b> Relation entre la 25(OH)D plasmatique et phosphore.....	186
<b>Figure 72</b> Relation entre taux plasmatique de la 25(OH) D et PTH.....	187
<b>Figure 73</b> Relation entre taux plasmatique de la 25(OH) D et PAL .....	187
<b>Figure 74</b> Relation entre concentration plasmatique en P et Ca.....	188



<b>Figure 75</b> Relation entre calcémie et albuminémie.....	188
<b>Figure 76</b> Relation entre PTH et calcium.....	189
<b>Figure 77</b> Relation entre PTH et PAL plasmatique.....	189
<b>Figure 78</b> Statut en magnésium de la population .....	190

## LISTE DES SYMBOLES ET DES ABREVIATIONS

**1, 24,25(OH)<sub>3</sub> D** :1,24,25trihydroxy-vitamineD  
**1,25 (OH)<sub>2</sub>D** :1,25 dihydroxy -vitamine D  
**7- DHC** : 7-déhydrocholestérol  
**24-OHase** : 24-hydroxylase  
**24,25(OH)<sub>2</sub> D** :24,25 dihydroxy-vitamine D  
**25(OH) D**: 25- hydroxy-vitamine D  
**AAP**: American Academy of Pediatrics  
**Abs** : Absorbance  
**ADN** : Acide désoxyribonucléique  
**ADP** : Adénosine-diphosphate  
**Alb** : Albumine  
**ANC** : Apports Nutritionnels Conseillés  
**ANSES** : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail  
**ARN** : Acide ribonucléique  
**ARNm** : Acide ribonucléique messenger  
**ATP** : Adénosine-triphosphate  
**BPCO** : Bronchite chronique obstructive  
**CaBP** : Calcium binding protein  
**CYP** : Cytochromes  
**CYP24A1** : 24-hydroxylase  
**CYP2R1** :25-hydroxylase  
**CYP27B1** : 1 $\alpha$ -hydroxylase  
**DBD** : Domaine de liaison à l'ADN  
**DBP** : Vitamin D-binding protein  
**DNS** : Différence non significative  
**DS** : Différence significative  
**ELISA** : Enzyme-Linked Immuno Assay  
**EFSA** : Autorité européenne de sécurité des aliments  
**ELFA**: Enzyme Linked Fluorecent Assay  
**ENDO**: Endocrine Society  
**ENNS** : Etude nationale nutrition santé  
**E.T** : Ecart-type  
**FGF-23**: Fibroblast Growth Factor 23  
**HAP**: Hydrocarbures aromatiques polycycliques  
**IC** : Intervalle de confiance  
**IOF** : International Osteoporosis Foundation  
**IDBP-3** : Intracellular Vitamin D Binding Protein 3  
**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**IOM** : Institute of Medecine  
**LBD** : Domaine de liaison de ligand  
**LC-MS/MS** : Chromatographie Liquide Couplée à la Spectrophotométrie de Masse

**LSS** : Limite supérieure de sécurité  
**MARRS** : Membrane Association Rapid Reponse Steroid Binding Protein  
**Moy** : Moyenne  
**MS** : Spectrophotométrie de Masse  
**NCX1**: Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+</sup> exchanger  
**NHANES**: National Health and Nutrition Examination Survey  
**NPT2b**: Sodium-dependent phosphate co-transporter 2b  
**OR** : Odds-ratior  
**ONS** : Office Nationale des Statistiques  
**OPG** : Ostéoprotégérine  
**PAL** : Phosphatases alcalines  
**PMCA1b** : Plasma membrane calcium ATPase  
**PTH** : Parathormone  
**PTHrP** : Protéines apparentées à l'hormone parathyroïdienne  
**RANKL**: Receptor activator of NF-κB ligand  
**RAP**: Receptor-Associated Protein  
**RXR**: Retinoid X Receptor  
**SEP** : Sclérose en plaques  
**SU.VI.MAX** : Supplémentation en Vitamines, Minéraux et Anti-oxydants  
**TA** : Tension artérielle  
**TRPV5** : Transient Receptor Potential Cation Channel subfamily V Member 5  
**TRPV6**: Transient Receptor Potential Cation Channel Sub-Family V Member 6  
**UVB** : Rayonnements ultraviolets de type B  
**VDRE** : Vitamin D reponse Element  
**Vit.D** : Vitamine D

## **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION GENERALE

Les vitamines sont des molécules organiques indispensables à la vie, elles sont classiquement réparties en vitamines hydrosolubles (groupe B, C) et liposolubles (A, D, E et K). La couverture des besoins est assurée par l'alimentation à l'exception de la vitamine D (Vit.D) dont l'essentiel provient de la photosynthèse cutanée sous l'influence des rayons ultraviolets du rayonnement solaire [1].

La vitamine D n'est pas donc une vitamine dans le vrai sens du mot, elle occupe une place à part parmi ces micronutriments dépassant cet unique rôle d'une vitamine, sa structure et ses différentes fonctions dans l'organisme lui confère le statut d'une vraie hormone.

En effet, elle est définie comme étant une vitamine liposoluble et une hormone stéroïde qui joue un rôle central dans le maintien des niveaux de calcium, de phosphore et de l'homéostasie osseuse en interaction étroite avec la parathormone (PTH) [2].

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 [3].

Cette substance miraculeuse fait d'ailleurs l'objet de spéculations thérapeutiques, dont la plupart restent à confirmer par des essais cliniques de bonne qualité méthodologique [4]. Il s'agit du nutriment le plus étudié actuellement et le nombre de publications scientifiques sur la vitamine D est en progression exponentielle (courbe, annexe n°1) [5].

L'hypovitaminose D qui se définit en général par la diminution du taux sérique de la 25-hydroxy-vitamine D (25 [OH]D) au-dessous de seuil de 30 ng/mL constitue un problème majeur de santé publique à l'échelle planétaire touchant toutes les tranches d'âge [6]. Ainsi, près de la moitié de la population mondiale souffre d'une carence en vitamine D [7].

Les étiologies de la carence en vitamine D sont diverses. En effet, les différents facteurs de risque du statut vitaminique D ont été identifiés dans de très nombreuses études certains, liés aux habitudes de vie ou à l'alimentation, sont modifiables, d'autres sont non modifiables (âge, sexe, pigmentation, saison ...).

Des données récentes fournies par certains auteurs ont prouvé l'implication du magnésium (Mg) dans la variation des concentrations sériques de la Vit.D. Ce macroélément est essentiel à l'organisme qui en contient environ 25 g, le magnésium est la "vedette des minéraux". Effectivement, il participe à de nombreuses réactions métaboliques dans le corps, c'est un activateur enzymatique. Il joue un rôle important dans la production d'énergie, ainsi que dans la perméabilité cellulaire. Il intervient dans l'immunité et permet notamment une meilleure résistance au froid. Il contribue, enfin, à la transmission de l'influx nerveux et à la relaxation musculaire, en détendant les muscles (aussi bien ceux du squelette que ceux des vaisseaux sanguins et du tractus gastro-intestinal) [8].

En effet, la vitamine D et le magnésium constituent un couple indissociable agissant en étroite corrélation : sans magnésium, la vitamine D ne peut pas être transformée en sa forme active, une relation souvent négligée [9].

Bien que la situation géographique de l'Algérie offre en moyenne 2650 h d'ensoleillement par an [10], les carences en vitamine D ne sont pas rares, les résultats enregistrés par les laboratoires, par les médecins généralistes et spécialistes concernant le statut vitaminique D des individus méritent une attention particulière.

D'après la littérature peu nombreuses les études qui se sont intéressées à l'épidémiologie de l'hypovitaminose D au sein de la population Algérienne. Le peu de travaux qui ont été réalisés dans ce contexte ont ciblé des populations à risque (femmes ménopausées, femmes enceintes, personnes âgées, enfants ou adolescents).

Dans une revue systématique et une méta-analyse récente publiée en 2020 englobant les études de prévalence de la carence en vitamine D réalisées en Afrique, l'Algérie étant représentée par deux études seulement parmi lesquelles figure l'étude réalisée par Djennane et al ; (2014) sur des enfants adolescents dans la commune de Tizi-Ouzou qui a révélé une prévalence importante de la carence en cette vitamine chez cette population vulnérable [11].

Le choix de cette thématique vient d'une part après nos constatations suite à une enquête que nous avons réalisé auprès d'un échantillon appartenant à la région de Blida constitué principalement par des sujets vulnérables (femmes ménopausées et sujets âgées) et en saison faiblement ensoleillée (février à avril, 2018) où nous avons mis en évidence une forte prévalence de l'hypovitaminose D

(88,5 %). Cependant, les résultats de cette enquête n'étaient pas concluants pour différentes raisons :

- ✓ L'étude réalisée manquait de puissance statistique (130 sujets inclus) ;
- ✓ La plupart des sujets inclus étaient des sujets à risque d'hypovitaminose D (femmes ménopausées et sujets âgés) ;
- ✓ L'enquête a eu lieu dans une période qui a connu un niveau faible d'ensoleillement ;
- ✓ Parmi les patients inclus certains présentaient des pathologies favorisant les carences en vitamine D, d'autres prenaient des médicaments interférant avec le métabolisme de la vitamine D ;
- ✓ Tous les sujets ayant présenté un statut vitaminique D normal étaient sous traitement à base de calciférol ;
- ✓ Des paramètres biologiques en relation avec le métabolisme phosphocalcique comme la parathormone (PTH) et la phosphatase alcaline (PAL) n'ont pas été dosés au cours de cette étude.

D'autre part nous avons constaté que le nombre d'études épidémiologiques observationnelles et analytiques à l'échelle mondiale ayant étudié la relation entre les niveaux sériques de la vitamine D et du magnésium est très limité.

Pour ces différentes raisons et en absence d'une base de données à l'échelle nationale concernant la prévalence de l'hypovitaminose D, il nous a donc semblé pertinent et nécessaire de poursuivre sur cette thématique avec une sélection de la population étudiée et en augmentant l'effectif pour avoir une puissance statistique et un échantillon représentatif de la wilaya de Blida tout en essayant d'analyser la relation entre le statut vitaminique D des sujets et les niveaux sanguins du magnésium, deux nutriments qui ont des rôles extrêmement importants pour le bon fonctionnement de l'organisme. Pour ce faire et pour une meilleure interprétation des résultats nous avons ciblé une population jeune adulte indemne de toute pathologie.

Les principaux objectifs de la présente étude sont d'estimer la prévalence de la carence et de l'insuffisance en vitamine D chez une population jeune adulte, saine de 18 à 35 ans de la région de Blida en saison fortement ensoleillée (du mois de mai jusqu'à le mois d'août), cela passe principalement par le dosage de la 25-hydroxy-vitamine D (25[OH]D) ou le calcidiol qui représente le meilleur

marqueur du statut vitaminique D d'un individu [12, 13, 14], identifier les facteurs de risque spécifiques à cette population et analyser les corrélations entre le taux sérique de la 25(OH)D et certains autres paramètres biochimiques en relation avec le métabolisme phosphocalcique (calcium, phosphore, parathormone, phosphatase alcaline et albumine plasmatique).

L'objectif secondaire de notre travail consiste à étudier la relation existante entre le statut en vitamine D des sujets et les niveaux du magnésium sanguin.

La première partie de ce travail est organisée sous forme de trois chapitres, elle donne un état bien approfondi des connaissances sur la vitamine D, nous passerons en revue les différents paramètres biologiques concernant la vitamine D : son métabolisme, ses effets osseux et non-osseux...etc.

Par la suite, nous ferons le point sur les débats et les prémices d'un consensus portant sur la standardisation du dosage, les seuils de normalité. Ainsi, les différentes données épidémiologiques disponibles sur la prévalence et les facteurs de risque potentiels d'une carence en vitamine D. Les conséquences osseuses de l'hypovitaminose D seront également détaillées et enfin nous abordons des généralités sur le magnésium afin d'étudier son implication dans la variation du statut vitaminique D.

La deuxième partie est consacrée pour décrire les conditions du déroulement de l'étude ainsi que les moyens et les méthodes utilisés pour la réalisation de cette enquête épidémiologique.

Dans la troisième partie nous allons aborder les modalités et les résultats de notre enquête réalisée sur un échantillon représentatif de la population de Blida.

En quatrième partie une comparaison de nos résultats avec les différentes données de la littérature serait envisagée.

Enfin, nous clôturons avec les conclusions et les perspectives de notre étude.



## **I- REVUE DE LA LITTERATURE**

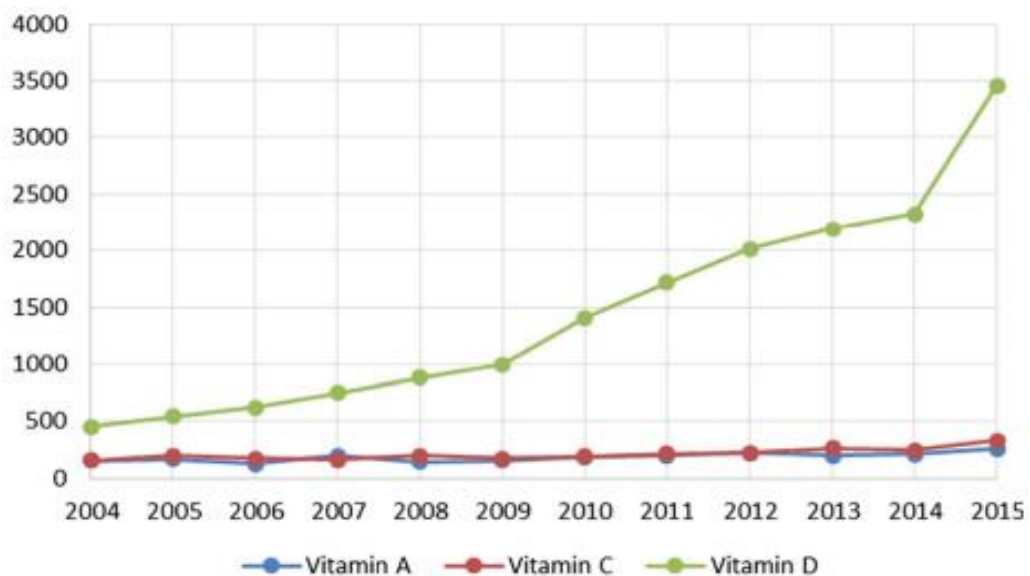
# **CHAPITRE 1 : VITAMINE D, GENERALITES ET CONTROVERSE**

## CHAPITRE 1 : VITAMINE D, GENERALITES ET CONTROVERSES

### 1.1. Place de la vitamine D dans les publications scientifiques

Le domaine de la vitamine D a connu une augmentation exponentielle du nombre de publications [5]. Au cours des dix dernières années, plus de 30 000 manuscrits ont été publiés dans le monde entier démontrant les divers bienfaits de la vitamine D pour la santé [15].

Par exemple, en 2012, plus de 3600 publications, comportant le mot vitamine (Vit) dans le titre et/ou le résumé, ont été répertoriées dans la base de données PubMed.gov. Le nombre total d'articles accessibles sur cette thématique dépassait dans la même année 33 800 articles. Comparativement, on retrouve à ce jour plus de 35 100 articles concernant la Vit.C ou acide ascorbique, 21700 pour la Vit.E, 19 100 pour la Vit.A et 17 600 pour les folates et la vitamine B12. Ainsi la Vit.D apparaît comme l'une des vitamines les plus étudiées à l'heure actuelle [16].

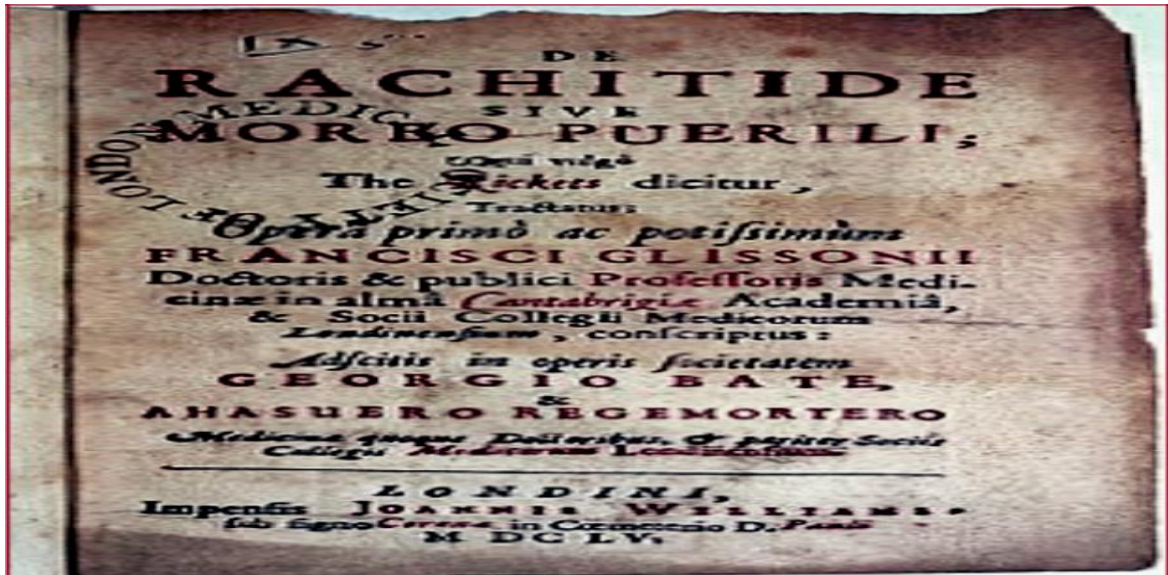


**Figure 1** : Nombre de publications sur les vitamines A, C, et D de 2004 à 2015 tiré du site pubmed [17].

### 1.2. Esquisse historique

La découverte de la vitamine D3 et D2 s'est essentiellement produite ya environ un siècle mais elle a été précédée par la connaissance de sa maladie d'insuffisance alimentaire : le rachitisme (chez l'enfant) et l'ostéomalacie (chez l'adulte) avant 300 ans de sa date de découverte [18].

❖ Le mot rachitisme a été utilisé pour la première fois en 1634 [19]. Plus précisément le terme de « rickets » ou bien rachitisme a été mentionné dans le Registre de décès de la ville de Londres, Daniel Whistler lui a consacré une thèse en 1645, et Francis Glisson en donna une description clinique complète en 1650 (Figure 2) en retenant le terme de « rachitis » (colonne vertébrale, en grec) [4].

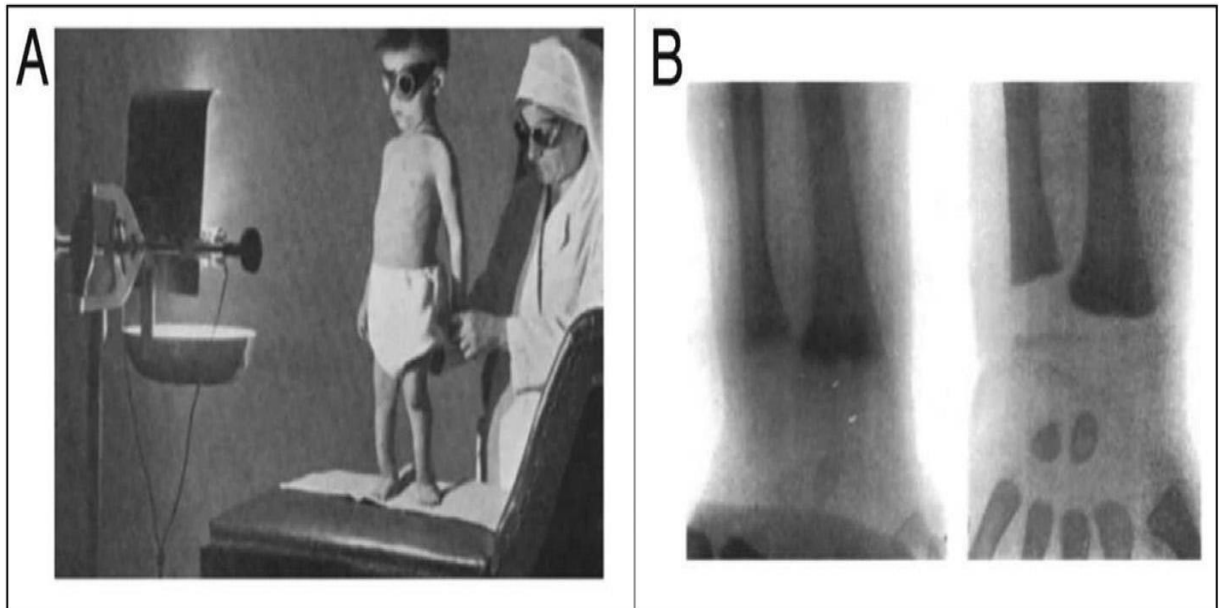


**Figure 2** : Première description clinique complète du rachitisme par Francis Glisson en 1650 [4].

❖ En effet, dès 1865, dans son manuel de médecine, le Dr Trousseau recommande la consommation d'huile de foie de morue et l'exposition au soleil, principales sources de la molécule, sans toutefois fournir une explication rationnelle de leur effet sur la santé [20].

❖ Il a fallu attendre 1919 pour que l'existence de la vitamine D soit démontrée par Edward Mellanby, il reproduisit expérimentalement le rachitisme chez des chiens Beagle et fut capable de guérir ce rachitisme expérimental en leur administrant l'huile de foie de morue [21].

❖ Cette molécule n'est plus complètement considérée comme une vitamine dans sa définition stricte puisque dès les années 1920 un précurseur organique fût identifié dans la peau lorsque celle-ci est irradiée (Figure 3) par le soleil ou les rayonnements ultraviolets (UVB) [22].



**Figure 3** : Radiothérapie UV contre le rachitisme en 1920 [23].

Avec (A) : Photographie des années 1920 d'un enfant atteint de rachitisme exposé à un rayonnement UV artificiel. (B) : Radiographies montrant des rachitismes florides de la main et du poignet (à gauche). La même main et le même poignet pris après une cure de 1 h de rayons UV 2 fois/semaine pendant 8 semaines montrant une minéralisation des os carpiens et des plaques épiphysaires (à droite).

❖ Puis les étapes s'accélèrent dans les années 1930. La molécule fut ensuite isolée par Windaus (vitamine D2 en 1932 et vitamine D3 en 1936) [20].

❖ Suite à ces premières observations, la vitamine D a été synthétisée pour la première fois en 1952 par Woodward qui obtient pour cela le prix Nobel de chimie en 1965 [22].

❖ A la fin des années soixante le groupe de Deluca démontra que la vitamine D3 est métabolisée rapidement dans l'organisme en composés polaires, ces derniers montrèrent qu'ils présentaient une activité biologique beaucoup plus importante que la vitamine D3 [24].

❖ La même équipe isola et identifia chimiquement la 25 hydroxy -vitamine D3 en 1968 [25] et la forme active hormonale de la vitamine D3 la 1,25-dihydroxy vitamine D3 en 1971 [26].

❖ Tout se concrétise alors avec la description de la protéine plasmatique vectrice de la vitamine (DBP), puis l'identification de l'effecteur principal de l'hormone ou la protéine vectrice du calcium (CaBP ou calcium binding protein), et

De Luca montre que la vitamine D est le précurseur d'une hormone stéroïde, la 1,25 dihydroxy-vitamine D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] ou calcitriol, synthétisée principalement dans le rein [27].

❖ Une nouvelle ère de l'histoire de la vitamine D démarra à la fin des années quatre-vingt. D'un côté, Braker et al clonèrent en 1987 le récepteur de la vitamine D (Vitamin D receptor) ou le VDR chez l'homme [28]. De l'autre côté, il apparut que la 1 $\alpha$ -hydroxylase l'enzyme qui catalyse l'hydroxylation de la 25(OH)D en 1,25(OH)<sub>2</sub>D et le VDR étaient détectables dans de nombreux tissus [29].

❖ Depuis le début des années 2000, la connaissance de la physiologie de la vitamine D a considérablement progressé au-delà du métabolisme osseux suggérant, pour cette hormone, un effet sur la santé globale, avec notamment la description d'un rôle anti-infectieux, anti-inflammatoire, anti-tumoral et protecteur cardiovasculaire dans des modèles expérimentaux et dans des études épidémiologiques [30].



**Figure 4** : Exposition des enfants aux rayons UVB pour prévenir le rachitisme à la fin des années 1940 [4].

### 1.3. Définition, structure, propriétés physicochimiques et unités

#### 1.3.1. Définition

Les vitamines sont des molécules organiques non synthétisées ou de façon insuffisante par le corps humain. Elles sont indispensables et doivent donc être apportées par l'alimentation. Elles n'ont pas de valeur énergétique. Chez l'homme, il existe 13 vitamines qu'on peut classer en vitamines liposolubles et vitamines hydrosolubles [31].

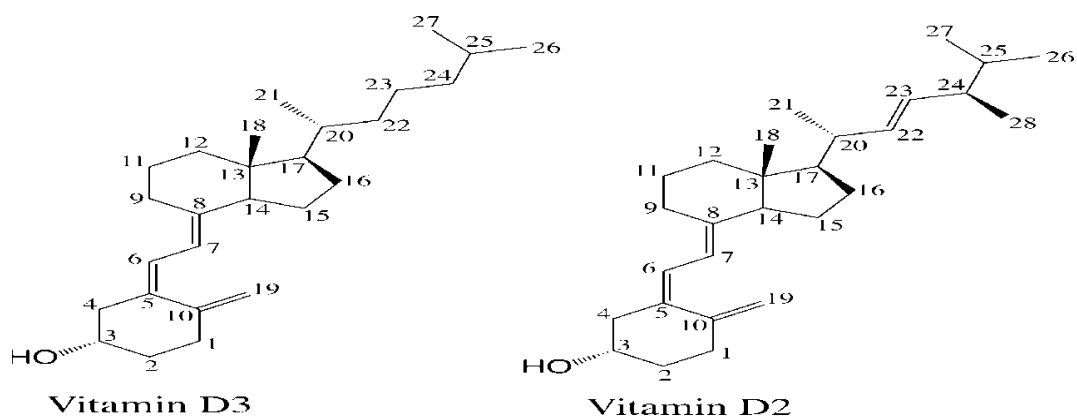
Contrairement aux vitamines conventionnelles, la vitamine D ou le calciférol n'est pas exclusivement apportée par l'alimentation, cette définition est donc inappropriée pour la vitamine D. Elle est plutôt définie comme étant une sous-classe des stéroïdes liposolubles elle, est essentielle à l'homéostasie phosphocalcique et de l'hormone parathyroïdienne (PTH) dans le corps humain [32]. Le terme vitamine D recouvre deux composés, le cholécalférol ou vitamine D3 (d'origine animale ou humaine) et l'ergocalciférol ou vitamine D2 (d'origine végétale) [33].

D'autres composés vitaminiques D sont connus (vitamines D4 – D7) mais ils sont rares dans l'alimentation humaine et ils sont considérés comme étant biologiquement insignifiants [18].

### 1.3.2. Structure chimique de la Vit.D2 et la Vit.D3

La vitamine D2 (ou l'ergocalciférol) et la vitamine D3 (ou cholécalférol) sont des stéroïdes dérivés du noyau cyclophénantrénique [34]. Plus précisément la vitamine D est un 9,10-sécostéroïde, un dérivé du stéroïde dont la liaison 9,10 du cycle B est rompue [33].

Il existe une simple différence entre la Vit.D2 et la Vit.D3 qui se situe au niveau de leur chaîne latérale (Figure 5). A la différence du Vit. D3, la chaîne latérale du Vit. D2 comporte une double liaison entre les carbones 22 et 23 et un groupe méthyle sur le carbone 24.



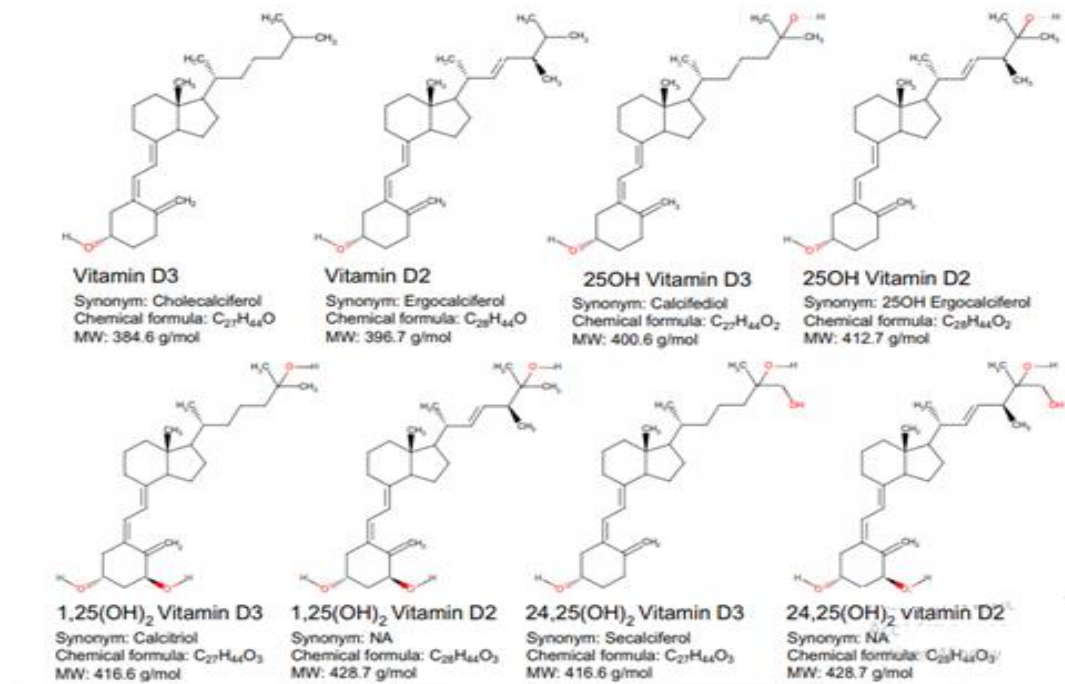
**Figure 5 : Différences structurales entre la Vit D2 et la D3 [35].**

### 1.3.3. Propriétés physicochimiques

La vitamine D2 ( $C_{28}H_{44}O$  ; masse molaire= 396,7) et la vitamine D3 ( $C_{27}H_{44}O$  ; masse molaire=384,6) [17]. Elles se présentent sous forme de poudres blanches à jaunâtres [36] dont les points de fusion sont respectivement égaux à 113-118°C (Vit. D2) et 82-88°C (Vit. D3) [34] insolubles dans l'eau, modérément

solubles dans les graisses, les huiles et l'éthanol, librement solubles dans l'acétone, l'éther et l'éther de pétrole.

Les vitamines D2 et D3 sont toutes les deux sensibles à la lumière, l'oxygène et à l'iode. Cependant, sous forme sèche elles sont stables dans les solvants organiques et la plupart des huiles végétales [36].



**Figure 6** : Fiche d'identité de la vitamine D2, la vitamine D3 et leurs métabolites [17].

#### 1.3.4. Unités

Les unités de concentration sont de deux ordres : pour les dosages alimentaires et médicamenteux le microgramme ( $\mu\text{g}$ ) ou les Unités Internationales (UI), pour les dosages sanguins le nanomole par litre (nmol/l) ou le nanogramme par millilitre (ng/mL) :

$$1 \mu\text{g} = 40 \text{ UI} \quad 100 \text{ UI} = 2,5 \mu\text{g}$$

$$1 \text{ ng/mL} = 2,5 \text{ nmol/L} \quad 1 \text{ nmol/L} = 0,4 \text{ ng/mL}$$

#### 1.4. Sources et origines

Contrairement aux autres vitamines, la vitamine D présente une double origine exogène (vitamines D2 et D3) via l'alimentation mais aussi endogène (la



vitamine D3 seulement) résultant d'une néosynthèse intervenant dans les couches profondes de l'épiderme.

#### 1.4.1. Sources alimentaires (exogènes)

Peu d'aliments contiennent naturellement de la vitamine D (Tableau1). Elle existe sous deux formes, la vitamine D2 (ergocalciférol), présente dans les plantes, et la vitamine D3 (cholécalfiérol), que l'on trouve principalement dans les poissons gras [35, 37].

L'ergocalciférol (vitamine D2) est produit par irradiation de l'ergostérol du stérol végétal [33].

L'ergocalciférol et son précurseur, l'ergostérol, se trouvent dans les plantes, les champignons, les moisissures, les lichens et certains invertébrés comme le cas de certains escargots [36].

Des quantités limitées d'ergocalciférol sont obtenues à partir de champignons, du lait et de beurre irradiés par les rayons UV [38].

Il a été démontré récemment que le cacao et les aliments à base de cacao sont également des sources de la vitamine D2 [39].

L'importance de l'ergocalciférol réside dans sa large utilisation pour l'enrichissement des aliments comme supplément alimentaire [33].

La vitamine D3 (cholécalfiérol), on la trouve essentiellement dans les poissons gras (sardines, harengs, thons, maquereaux, saumons), huile de foie de morue, jaune d'œuf, foie ou les abats [40].

Il est intéressant de noter que bien qu'elle soit largement supposée être présente uniquement dans les produits animaux, la vitamine D3 et ses métabolites sont retrouvés également dans certaines algues et plantes [41, 42].

En effet, la 1,25-dihydroxy-vitamine D3 est présente dans les feuilles des espèces de solanacées comme les aubergines, les tomates [42] et dans d'autres plantes qui sont responsables de la calcinose chez les animaux au pâturage [43].

La 25-hydroxyvitamine D3 [25 (OH) D3], un métabolite biologiquement actif de la vitamine D3 se trouve dans de nombreux produits d'origine animale et peut apporter une contribution importante à l'efficacité totale de la teneur en vitamine D des aliments.

Le bœuf est l'un des rares aliments qui contiennent de la vitamine D et surtout son métabolite le 25-(OH)-D qui est plus biologiquement actif et qui contribue à augmenter la teneur totale de la vitamine D [44].

Un paramètre largement sous-estimé dans le calcul des apports alimentaires en vitamine D est la contribution de la 25-hydroxyvitamine D, naturellement présente dans les aliments. En effet cette dernière n'est jamais prise en compte dans le calcul des apports exogènes de vitamine D. Pourtant ce métabolite est présent en quantité variable mais non négligeable dans un grand nombre d'aliments de consommation courante [44, 45].

**Tableau 1** : Principales sources alimentaires de la vitamine D [46].

Sources	Teneur en vitamine D(UI/100g)
Huile de flétan	200000(D3)
Huile de foie de morue	85000(D3)
Anguille de rivière fumée	3600(D3)
Hareng	1250(D3)
Champignons shiitake séchés au soleil	1600(D2) [34]
Saumon	650(D3)
Flétan noir	600(D3)
Anguille de mer	520(D3)
Saumon en conserve	450(D3)
Sardine, huitre, margarine	300(D3)
Jaune d'œuf liquide	220(D3+D2)
Thon, flétan	200(D3)
Foie de veau	130(D3)
Champignons shiitake, frais	100(D2) [34]
Œuf	70(D3+D2)
Sole	60(D3)
Foie de volaille, beurre	50(D3)
Crème fraîche	40(D3)
Fromage	10-20(D3)
Lait entière	1(D3)

La quantification des formes de la vitamine D autres que la Vit. D3 et la Vit.D2 et leurs précurseurs de stérols dans les aliments n'a pas fait l'objet de nombreuses recherches, bien qu'il existe plusieurs anciennes revues dans ce contexte [47, 48, 49,50].

Phillips et *al* en 2012 ont rapporté la présence du 22,23-dihydroergostérol (provitamine D4) et la vitamine D4 dans une variété de champignons [51], le 7-déshydrositostérol (provitamine D5) a été trouvé chez *Rauwolfia serpentin* [50] aussi connue sous le nom de Sarpagandha de l'Inde, ses racines ont été utilisées en médecine depuis longtemps pour traiter l'hypertension et d'autres affections.

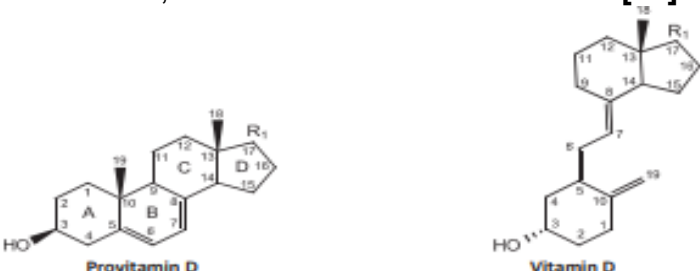
La spécification de la teneur en vitamine D des aliments a évolué et continue à évoluer pour relever de nouveaux défis, y compris l'existence de



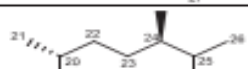



multiples formes de la vitamine D (Tableau 2), le potentiel de variation significative entre différents échantillons du même aliment, et la validation des méthodes analytiques [44].

La vitamine D ne peut généralement pas être apportée de façon adéquate à partir d'aliments naturels, en raison du faible nombre de ses sources et de la faible teneur en cette vitamine dans la plupart d'entre eux [33].

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. La synthèse dermique après l'exposition aux rayons ultraviolets B (UVB) demeure donc la principale source de la vitamine D et permet de couvrir 90% des besoins en cette vitamine [40].

**Tableau 2:** Structure des stérols de vitamine D et de provitamines D tirée de la base de données PubChem, National Librairie de Médecine [44].



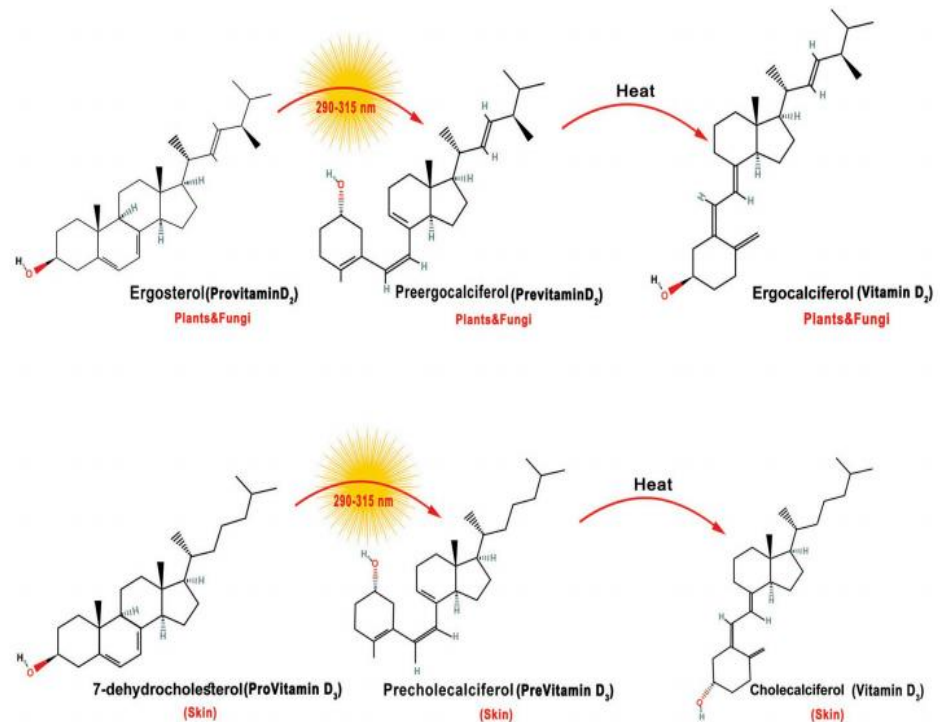
Vitamin	Provitamin	R1	PubChem CID <sup>2</sup> Provitamin (Vitamin)
D <sub>2</sub>	ergosterol		444679 (5280793)
D <sub>3</sub>	7-dehydrocholesterol		439423 (5280795)
D <sub>4</sub>	22,23-dihydroergosterol		5326970 (5460703)
D <sub>5</sub>	7-dehydrositosterol		9547701 (9547700)
D <sub>6</sub>	7-dehydrostigmasterol		9547703 (9547702)
D <sub>7</sub>	7-dehydrocampesterol		9547704 (5283800)

#### 1.4.2 Biosynthèse cutanée de la vitamine D3

Le cholécalférol est la forme naturelle de la vitamine D, elle est produite dans la peau des vertébrés sous l'action du rayonnement UV (290-315 nm) sur la

molécule précurseur le 7-Déshydrocholestérol (7-DHC) par un mécanisme non enzymatique [52].

Le cholécalciférol (D3) peut être bio-synthétisé en deux étapes dont le processus implique donc l'action des rayons ultraviolets (UVB, 290–315 nm) (Figure 7) agissant sur le 7-DHC présent au niveau de l'épiderme [36].



**Figure 7** : Photosynthèse de l'ergocalciférol (D2) et du cholécalciférol (D3) [53].

#### 1.4.2.1. Première étape « photo-activation »

Le 7-DHC est un dérivé du cholestérol qui se trouve dans les couches profondes de l'épiderme et possède la structure tétra-cyclique de la chaîne latérale du cholestérol avec deux doubles liaisons sur le cycle B en 5-6 et 7-8 [34].

Le spectre UVB (longueur d'onde 290–315 nm) ou (longueur d'onde 290–320 nm) comme l'on rapporte certains auteurs entraîne la rupture de la liaison entre le C-9 et le C-10 du 7-déshydrocholestérol [54]. On obtient à la fin de cette étape le s-trans et le s-cis-pré-vitamine D3. Ce processus est optimal lorsque la longueur d'onde est comprise entre 290–310 nm [36].

#### 1.4.2.2. Deuxième étape « Isomérisation thermique »

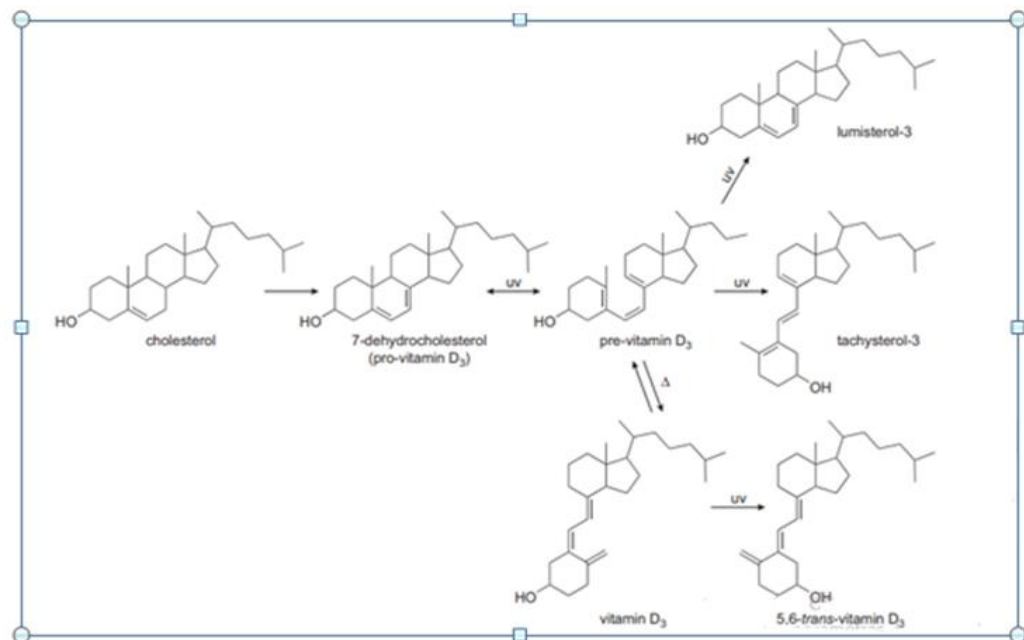
La prévitamine D3, thermo-instable, est rapidement métabolisée dans le derme en vitamine D3 [55]. La conversion de la pré-vitamine D3 en vitamine D3 est un procédé non enzymatique mais thermo-dépendant [52], un réarrangement

intra-moléculaire des molécules d'hydrogène conduit à la formation de la vitamine D3.

#### 1.4.2.3. Régulation de la synthèse endogène de la vitamine D3

Pas plus de 15 % du 7-déshydrocholestérol est converti en pré-vitamine D3[52]. L'exposition solaire intense ne produit pas d'intoxication car l'excès de vitamine D3 cutanée est dégradé [55]. Une fois formée, la pré-vitamine D3 peut se convertir photo-chimiquement en lumistérol et en tachystérol (Figure 8) des photo-produits biologiquement inactifs [36]. Ce qui permet de créer un photo-équilibre et de prévenir les intoxications due à un excès de la vitamine D [52].

Lors d'une exposition prolongée de la peau aux rayons solaires UVB la vitamine D 3 est aussi dégradée en 5,6-trans-vitamine D3 et en superstérois 1 et 2[34, 52].



**Figure 8** : Représentation schématique de la biosynthèse cutanée de la vitamine D3, et de sa dégradation en produits inactifs [36].

#### 1.5. Absorption, transport et stockage

##### 1.5.1. Absorption intestinale et biodisponibilité

Le cholécalférol et l'ergocalciférol d'origine alimentaire ou sous forme médicamenteuse sont rapidement absorbés par l'intestin, le mécanisme de l'absorption n'est pas bien compris et implique probablement à la fois la diffusion passive et active faisant appel à des supports membranaires [56].

Certains auteurs émettent l'hypothèse que la vitamine D3 et le cholestérol utilisent une voie d'absorption commune du fait de leur similitude structurale [34].

Ce processus a longtemps été considéré comme exclusivement passif, jusqu'à la mise en évidence de l'implication de transporteurs du cholestérol dans cette absorption [57].

Jusqu'à présent, trois transporteurs impliqués dans l'absorption active des vitamines liposolubles y compris la vitamine D ont été décrits (Tableau3) : le Scavenger Receptor class B type I (SR-BI), le Cluster Determinant 36 (CD 36), et le Niemann-Pick C1 Like 1 [58].

**Tableau 3** : Transporteurs impliqués dans le transport intestinal des vitamines liposolubles y compris la vitamine D [58].

Vitamine	Transporteurs impliqués
Rétinol	STRA6 ? RBPR2 ?
Caroténoïdes	SR-BI, CD36
Cholécalciférol et ergocalciférol	SR-BI, CD36, NPC1L1
$\alpha$ -tocophérol	SR-BI, NPC1L1
$\gamma$ -tocophérol	SR-BI, NPC1L1
K1 – phylloquinone	SR-BI, CD36 ? NPC1L1 ?

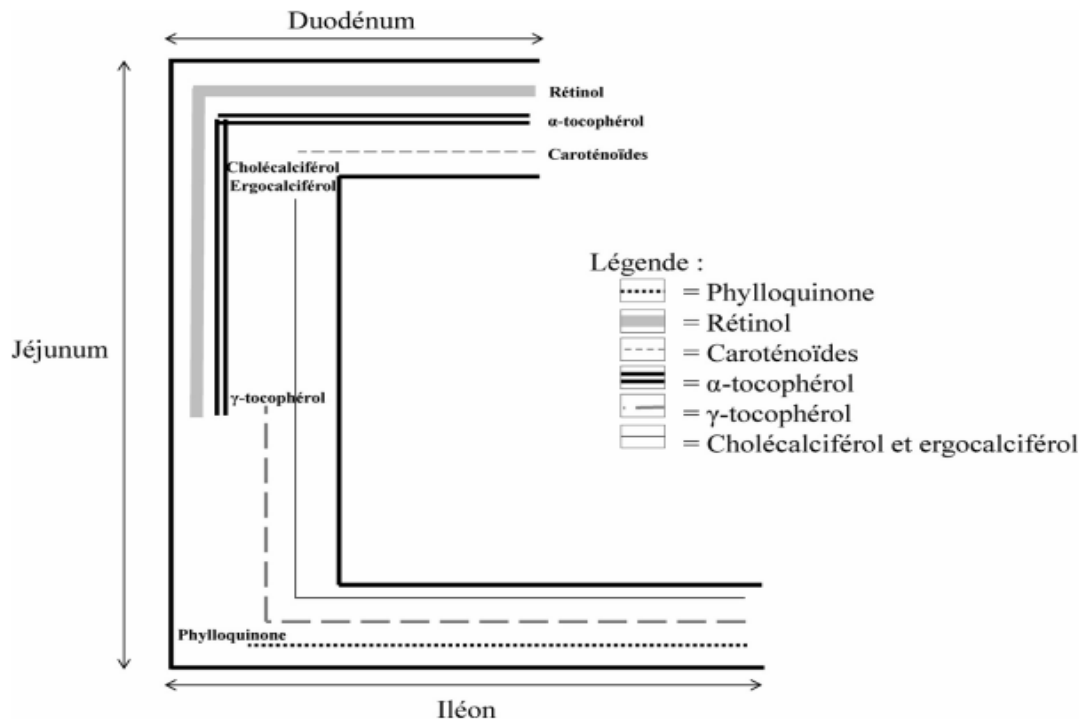
L'absorption intestinale des vitamines liposolubles est directement liée à celle des lipides. En effet, les vitamines liposolubles y compris le calciférol sont solubilisées au sein de la phase lipidique du bol alimentaire. Cette phase lipidique va être émulsionnée en gouttelettes lipidiques dans l'estomac.

Les vitamines liposolubles vont ensuite être incorporées dans les micelles qui se forment en association avec les sels biliaires dans le duodénum. Les lipases pancréatiques vont participer à l'hydrolyse des vitamines liposolubles généralement ingérées sous forme estérifiée. Au contact des entérocytes, du fait du pH acide, les micelles se dissocient et libèrent ainsi leur contenu [58].

Les calciférols sont absorbés principalement dans le jéjunum et l'iléon (Figure 9). Ce processus implique l'action des acides biliaires donc, tout état pathologique associé à une malabsorption des graisses est susceptible d'être associé à une malabsorption de la vitamine D [54].

Certaines études suggèrent que la présence de matières grasses dans les aliments facilite l'absorption de la vitamine D [59]. D'autres travaux ont montré que

la vitamine D est bio-disponible sans la présence de quantités significatives de graisses alimentaires ou même dans l'absence de celles-ci [56, 60].



**Figure 9** : Principaux sites d'absorption des vitamines liposolubles (y compris la vitamine D) dans l'intestin grêle [58].

### 1.5.2. Transport

Après production cutanée de cholécalférol ou l'absorption par l'intestin du cholécalférol ou de l'ergocalciférol, la Vit.D entre dans la circulation liée à sa protéine de liaison : vitamin D binding protein (DBP) [33].

La DBP est codée par un gène situé sur le chromosome 4 (Figure 10), elle fait partie de la même famille que l'albumine et l' $\alpha$ -foetoprotéine [54]. Plus précisément, il s'agit d'une  $\alpha$  2-globuline formée de 458 acides aminés et de poids moléculaire de 52–59 kDa [61]. La protéine vectrice de la vitamine D circule à une concentration de 4 à 8  $\mu$ M et il existe un site de liaison pour un métabolite de la vitamine D sur chaque molécule de cette protéine [54].

Environ 90 % du 25(OH)D3 dans le plasma est transporté lié à la DBP. Le reste étant lié à l'albumine sérique [62, 63] et aux lipoprotéines sériques, et une très faible fraction circule sous forme libre [64].

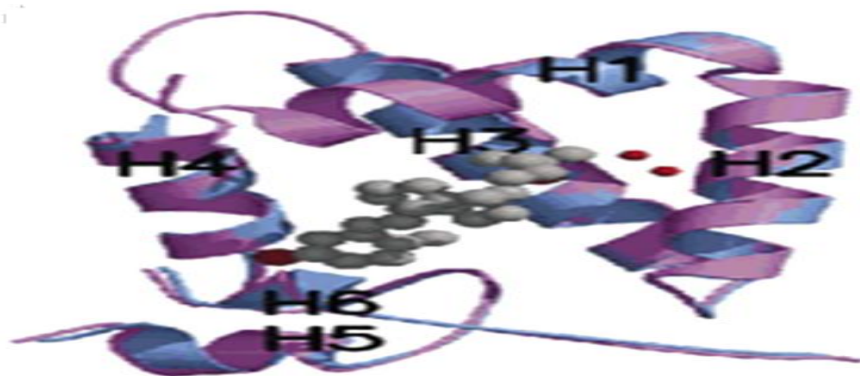
Les DBP se lient à la 25(OH)D3 avec une affinité de 10 à 100 fois plus élevée que la  $1\alpha$ , 25(OH)<sub>2</sub>D3. Les métabolites de la vitamine D2 se lient moins bien par rapport à leurs homologues de la vitamine D3 [64,65].

Les affinités des métabolites de la vitamine D pour la protéine de liaison à la vitamine D sont dans l'ordre suivant :  $25(\text{OH}) \text{D}_3 > 24,25(\text{OH})_2\text{D}_3 > \text{vitamine D}_3 \approx \text{vitamine D}_2 > 1,25(\text{OH})_2\text{D}_3 > 1, 24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$  [54].

La présence de DBP a été démontrée dans le sérum, l'urine, le lait maternel, le liquide céphalo-rachidien, la salive, le liquide séminal et à la surface des lymphocytes, des neutrophiles et des monocytes [61]. L'expression de son ARNm (Acide ribonucléique messenger) a été rapportée dans le cerveau, le cœur, les poumons, les reins, le placenta, la rate, les testicules et l'utérus [66].

La plupart des protéines de liaison à la vitamine D circulantes sont synthétisées dans le foie, leurs concentrations circulantes sont augmentées par la grossesse l'œstrogéno-thérapie et diminuent dans les conditions associées à l'hypo-protéïnémie (par exemple, maladie du foie, malnutrition, syndrome néphrotique et l'inflammation [54].

Le rôle de la DBP est probablement de prévenir les fluctuations rapides des niveaux de métabolites de la vitamine. Malgré sa taille (58 kDa), la DBP semble être filtrée au niveau du glomérule et elle est ensuite réabsorbée dans le tubule proximal via la protéine réceptrice, la mégaline, membre de la famille des récepteurs des lipoprotéines de basse densité [54].



**Figure 10** : Structure de la Vitamin D-binding protein (DBP) liée à la 25(OH) D en 3 dimensions [64].

### 1.5.3. Stockage

La répartition de la vitamine D et ses métabolites a été tout d'abord étudiée chez des modèles animaux :

En effet, l'utilisation de la vitamine D3 radioactive administrée par voie orale à des rats sevrés carencés en vitamine D a démontré qu'une quantité importante de radioactivité apparaît dans les tissus adipeux dans les 24 h suivant



l'administration La diminution de la radioactivité du tissu adipeux a été très lente par la suite [67].

Dans la même expérience et après 6 semaines d'administration de vitamine D3, 80% de la totalité de la radioactivité était concentrée dans le tissu adipeux, 50% du total de la radioactivité dans le tissu adipeux était due à la présence de vitamine D3 non métabolisée et l'autre moitié en métabolites polaires et esters de vitamine D. Lorsque le traitement à la Vit.D chez le rat était arrêté, le tissu adipeux libérait de la vitamine D très lentement, la quantité de vitamine D libérée était proportionnelle à la concentration de vitamine D déjà présente dans les tissus adipeux [68].

La distribution de la vitamine D et de ses métabolites dans les tissus humains a été étudiée également à l'aide de cholécalférol radioactif [69], environ 17% de la dose de vitamine D administrée par voie orale a été stockée dans le tissu adipeux et le reste a été consommée ou métabolisée [70].

Les adipocytes et les cellules musculaires sont les principaux sites de stockage de la vitamine D [68,71], elle est stockée à la fois sous forme de vitamine D et de 25(OH)D [71].

Le plasma constitue également un réservoir quantitativement important de 25(OH)D. Les mécanismes gouvernant l'internalisation de la vitamine D dans ces types cellulaires ont très récemment été décrits et feraient intervenir la mégaline [72].

Ce stockage, notamment dans le tissu adipeux, pourrait être à l'origine de déficiences très fréquemment observées chez les personnes obèses ou en surpoids dont la masse adipeuse est accrue ainsi que le volume total corporel [71] Cette expansion de tissu adipeux et de volume global serait à la base d'une dilution volumétrique de la vitamine D [73].

**Tableau 4** : Principaux sites de stockage de la vitamine D [74].

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

## 1.6. Métabolisme (Activation)

Les vitamines D3 et D2 sont tous les deux biologiquement inactifs. Pour devenir actifs elles nécessitent une conversion enzymatique très poussée [75]. L'activation de la vitamine D (indifféremment D2 ou D3) en métabolite actif, capable de se lier à son récepteur et de l'activer, nécessite deux hydroxylations successives, l'une au niveau hépatique et l'autre au niveau rénal [55].

### 1.6.1. Première hydroxylation

La vitamine D (D2 ou D3) transportée dans le sang par la DBP va rejoindre le foie où elle subit une 25-hydroxylation pour donner la 25(OH)D (calcidiol), la principale forme circulante de la vitamine D, avec une demi-vie de 2 à 3 semaines [75].

Cette hydroxylation en position 25 peut être assurée par plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450 (CYP27A1, CYP3A4, CYP2R1, CYP2J3) [55].

Cette étape de l'activation de la Vit.D est principalement réalisée par le CYP27A1 et le CYP2R1 [76]. Cependant, le CYP2R1 semble être l'enzyme clé de cette première hydroxylation [34].

Le foie joue un rôle crucial dans le métabolisme de la vitamine D. Il est le siège de la synthèse de la 25(OH)D, il assure une fonction excrétrice en éliminant la vitamine D par voie biliaire. Enfin, il est le site de synthèse de la DBP et de l'albumine, les deux principales protéines de transport de la vitamine D et ses dérivés hydroxylés [34, 54].

Cette étape semble être très peu régulée, la quantité de 25(OH)D produite est proportionnelle à la quantité de la vitamine D synthétisée dans la peau et/ou ingérée.

Après cette première hydroxylation, la 25(OH)D circule dans le sang, majoritairement liée à la DBP. L'endocytose du complexe 25(OH)D/DBP par les cellules du tubule proximal dépend d'un transport facilité mettant en jeu la mégaline, la cubiline et la Receptor-Associated Protein (RAP) mais cette voie ne semble pas incontournable puisque les animaux, chez lesquels la mégaline n'est plus exprimée, ont des concentrations normales de 1,25(OH)<sub>2</sub>D suggérant une entrée normale de 25(OH)D dans la cellule épithéliale rénale. Une fois capté le complexe 25(OH)D<sub>3</sub>/DBP se dissocie, la DBP est dégradée et la 25(OH)D<sub>3</sub> est livrée à la 1 $\alpha$ -hydroxylase mitochondriale par l'IDBP-3 (Intracellular Vitamin D Binding Protein 3) l'enzyme qui assure la deuxième hydroxylation [34].

### 1.6.2. Deuxième hydroxylation

La 25(OH)D est de nouveau hydroxylée sous l'action d'une enzyme, la 1 $\alpha$ -hydroxylase (CYP27B1) dans les reins conduisant à la 1,25(OH) $_2$ D (calcitriol), la forme biologiquement active de la vitamine D [75, 77] avec une demi-vie de 4-6 h [77].

Contrairement à la première hydroxylation ; l'hydroxylation rénale est finement régulée [34,55] afin d'adapter la concentration circulante de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$  aux besoins de l'organisme en calcium.

En effet, si la 1-hydroxylation est essentiellement rénale, des synthèses locales de vitamine D par cette enzyme ont également été décrites, au niveau de nombreux types cellulaires (ostéoblastes, kératinocytes, cellules placentaires, les cellules pancréatiques  $\beta$ , les monocytes et les cellules parathyroïdiennes)[34, 76, 78, 79].

Il est important de noter que cette production extrarénale ne contribue pas au pool sérique de la 1,25(OH) $_2$ D [34].

### 1.6.3. Régulation de la production de la 1,25(OH) $_2$ D

La régulation de la synthèse de la calcitriol limite les taux circulants de celle-ci et ainsi le risque de toxicité des doses élevées de vitamine D.

Ce processus de régulation est conduit principalement par l'hormone parathyroïdienne (PTH), la phosphorémie et la calcémie contrôlant les hydroxylases rénales [80], la calcitriol elle-même peut réguler sa propre synthèse par un mécanisme de rétrocontrôle négatif [34, 55].

Cependant, plusieurs autres hormones n'ont été reconnues que plus tard et qui peuvent également jouer un rôle dans la régulation du métabolisme de la vitamine D comme : le facteur de croissance des fibroblastes 23(FGF-23), les protéines apparentées à l'hormone parathyroïdienne (PTHrP), la leptine, la calcitonine, l'hormone de croissance, l'insuline, la prolactine...etc [80].

#### 1.6.3.1. Hormone parathyroïdienne (PTH)

La parathormone est une hormone comprenant 84 acides aminés [81], elle est sécrétée par les parathyroïdes sous le contrôle très précis du récepteur sensible au calcium présent à la surface des cellules parathyroïdiennes [82]. L'hormone parathyroïdienne (sécrétée en quantité importante en réponse à l'hypocalcémie) stimule le CYP27B1, ce qui entraîne une production accrue de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ [83].

### 1.6.3.2. Calcémie et phosphorémie

L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie induisent une augmentation de l'activité de l'enzyme CYP27B1 alors que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibent.

Les apports calciques régulent directement l'activité de cette enzyme en modulant la calcémie [34] et indirectement par l'intermédiaire de la PTH (production accrue de la PTH en réponse à l'hypocalcémie) [83].

Un apport alimentaire de phosphates insuffisant induit une augmentation de l'activité de la  $1\alpha$ -hydroxylase rénale indépendamment des variations de la calcémie et de la PTH. L'absence d'effet direct des ions phosphates sur l'activité de l'enzyme in vitro suggère que l'effet des phosphates est médié par le FGF-23, un facteur phosphaturique [34].

### 1.6.3.3. Calcitriol

La calcitriol contrôle sa propre synthèse par un mécanisme de rétrocontrôle négatif en inhibant directement le CYP27B1 au moins dans le rein et en protégeant contre l'hypercalcémie [77]. La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  stimule à son tour l'expression du FGF23[83].

### 1.6.3.4. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23)

Appelée également phosphatonine le FGF23, synthétisé par les ostéoblastes et les ostéocytes régule négativement la production de  $1,25$ -dihydroxy-vitamine D3 ( $1,25\text{-OH-vitamine D}_3$ ) en inhibant la  $1$ -alpha-hydroxylase rénale [81,84].

La parathyroïde est également un organe cible du FGF23 car le FGF23 inhibe la synthèse et la sécrétion de la parathormone (PTH). L'os sécrète le FGF23 en réponse à l'augmentation des concentrations sériques du phosphore et de la  $1,25\text{-(OH)}_2$ vitamine D [84].

En résumé, l'activité de la  $1\alpha$ -hydroxylase, est très régulée. Son expression est stimulée par la parathormone (PTH) alors qu'elle est freinée par la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  elle-même, et par le FGF23 [55].

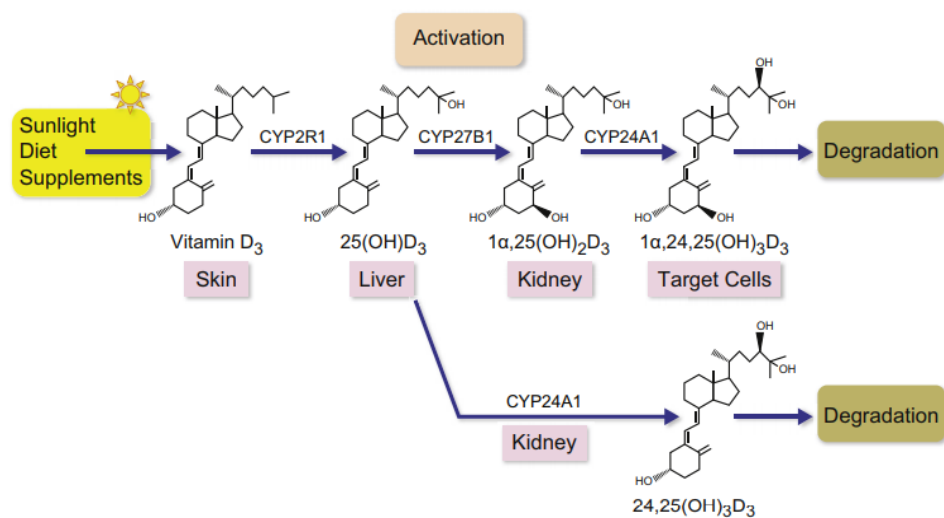
### 1.6.4. Régulation de la production de la calcitriol extrarénale rénale

Dans les tissus extrarénaux où le CYP27B1 est également exprimé, la régulation diffère de celle du rein [83]. En particulier, sur des sites comme les cellules épithéliales et les cellules immunitaires, la régulation est principalement assurée par des cytokines et non par la PTH ou le FGF23 [79].

### 1.6.5. Dégradation (catabolisme)

Les systèmes de dégradation de la vitamine D sont très actifs et constituent également un moyen pour le contrôle des concentrations circulantes des métabolites de la vitamine D.

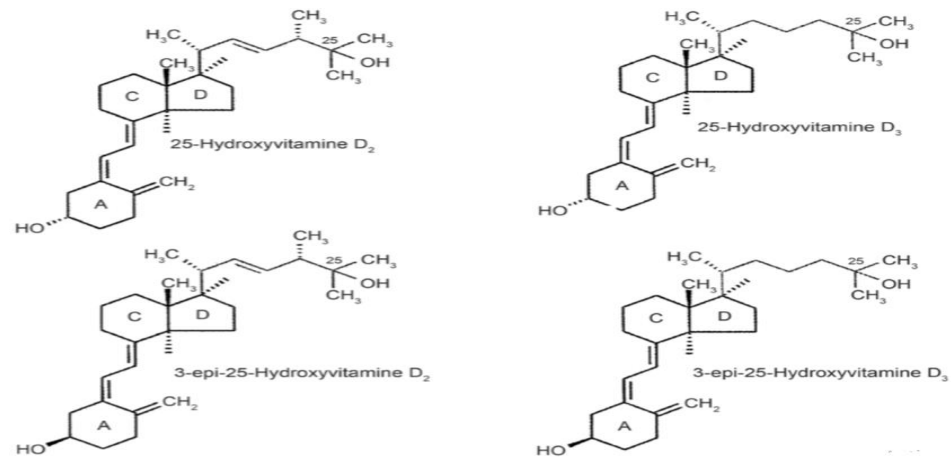
La 24-hydroxylation par la 24-hydroxylase (24-OHase, CYP24A1), son action produit des métabolites 24-hydroxylés incapables d'activer le récepteur de la vitamine D (VDR), comme la 24,25(OH)<sub>2</sub>D et la 1, 24,25(OH)<sub>3</sub>D (Figure 11). La 24-OHase est une enzyme qui contrôle fortement le taux de 1,25(OH)<sub>2</sub>D [55], c'est la première étape qui aboutira à l'acide calcitroïque [34,85].



**Figure 11** : Synthèse, activation et dégradation de la vitamine D [77].

Une autre voie de la désactivation de la vitamine D non catalysée par les cytochromes (Figure 12), responsable de l'épimérisation en C3 du cycle A de la vitamine D et de ses métabolites, a été découverte récemment [34, 65].

L'épimère C3 de la 25(OH)D est présent en grande quantité chez le nouveau-né. L'épimère C3 de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D semble avoir moins d'effet hypercalcémiant que le calcitriol [34, 86].



**Figure 12** : Structure des épimères C-3 de la calcidiol et de la calcitriol [34].

### 1.6.6. Régulation du catabolisme

Le CYP24A1 cette enzyme d'expression ubiquitaire est stimulée par le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  c'est le principal facteur impliqué dans le contrôle de l'expression du gène codant le CYP24A1 [83].

Le FGF23 diminue également le taux sérique de la  $1,25-(\text{OH})_2$  vitamine D en stimulant l'expression de CYP24A1, qui code une enzyme inactivant la  $1,25-(\text{OH})_2$  vitamine D en métabolites plus hydrophiles [81]. Les apports en phosphates et la PTH modulent de manière opposé à leur effet sur le CYP27B1 [34].

### 1.7. Mécanisme d'action de la vitamine D

La calcitriol est une véritable hormone car elle agit en se liant à un récepteur nucléaire spécifique, Vitamine D Receptor ou VDR situé dans le cytosol des cellules cibles, on parle alors d'actions génomiques. Elle peut également exercer des effets rapides sur certains tissus qui ne mettent pas en jeu des événements transcriptionnels dépendant du VDR, il s'agit des actions non génomiques [87].

#### 1.7.1. Actions génomiques

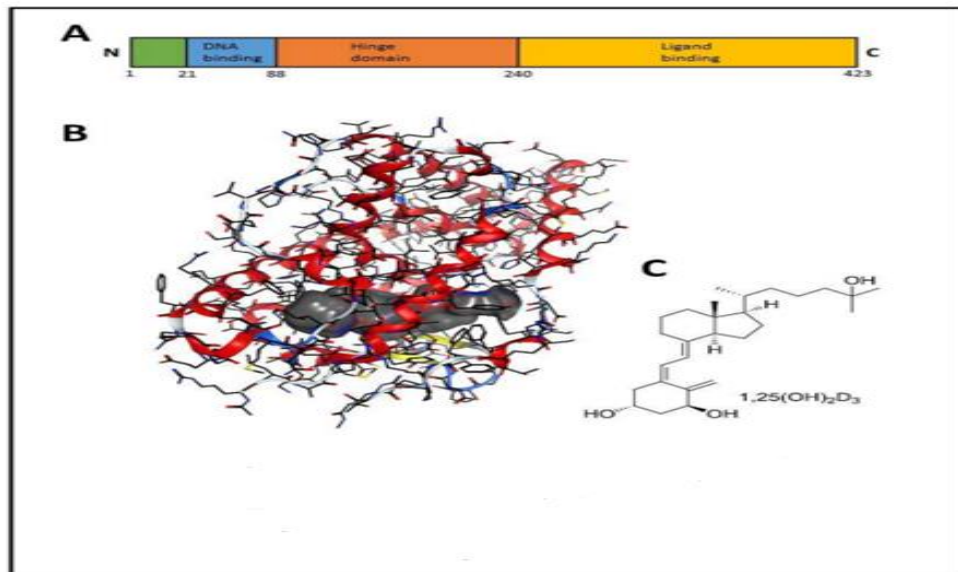
Les actions biologiques du calcitriol sont principalement exercées par les effets génomiques médiées par les VDR [88].

##### 1.7.1. 1. Récepteur de la vitamine D

Le récepteur de la vitamine D (VDR) est un facteur de transcription activé par un ligand et fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires, tel que revue récemment [89].

Les VDR peuvent être divisés en plusieurs domaines (Figure 13) :

N-terminal, domaine de liaison à l'ADN (DBD), zone de charnière qui permet une flexibilité pour la dimérisation, et un domaine de liaison de ligand (LBD) [90].

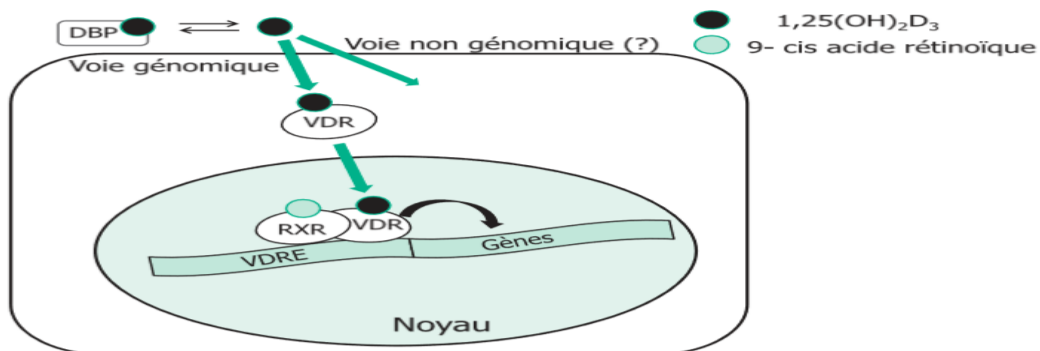


**Figure 13 : Structure du VDR [90].**

Avec : A) Différents domaines du VDR ; B) Structure cristalline du VDR lié à la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (surface grise) et C) Structure de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>.

#### 1.7.1.2. Mécanisme mis en jeu

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D circulante est en grande partie liée à une protéine de transport, la « vitamin D binding protein ». Après passage de la membrane cellulaire, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D sous sa forme libre, active, se lie dans le cytoplasme des cellules cibles à un récepteur spécifique, le récepteur de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D « vitamin D receptor » [55]. Après translocation dans le noyau, le VDR hétérodimérise avec le récepteur X du rétinoïde (RXR) (Figure 14), le complexe VDR/RXR interagit avec des séquences d'ADN spécifiques appelées VDRE (Vitamin D response Element) entraînant l'activation ou la répression de la transcription [83].



**Figure 14 : Mécanisme d'action de la vitamine D, effet génomique [34].**

De très nombreux tissus n'ayant rien à voir avec le métabolisme phosphocalcique et osseux expriment le VDR, la 1 $\alpha$ -hydroxylase et la 24-hydroxylase. La 25(OH)D pénètre dans ces tissus où elle est transformée en calcitriol qui agit localement après liaison au VDR, hétérodimérisation avec le RXR et liaison à des VDRE. Cette production périphérique de calcitriol ne semble pas régulée par les hormones calciotropes (PTH, FGF23 ...) mais dépend d'une concentration suffisante de 25(OH)D dans le liquide extracellulaire de ces tissus [34, 86].

C'est la base des effets génomiques non classiques de la vitamine D qu'on peut qualifier d'intracrines, (régulation de la croissance et la différenciation cellulaire) ou de paracrines (par exemple agir comme hormones locales dans les monocytes pour la fonction immunitaire) [91].

#### 1.7.2. Actions non génomiques

L'action du calcitriol s'effectue d'une part par voie génomique en se liant à un récepteur nucléaire spécifique (comme les autres hormones stéroïdiennes), le récepteur à la vitamine D (VDR), et d'autre part par voie non génomique, grâce à l'action de canaux calciques et/ou de la protéine kinase C, permettant une action rapide du calcitriol [81].

Dans ce modèle la 1,25(OH) $_2$ D se lie à une protéine de liaison à la vitamine D spécifique : Membrane Association Rapid Reponse Steroid Binding Protein ou (MARRS) [87, 92] ou à un pool membranaire de récepteurs VDR. Ceci conduit à l'activation de kinases [tyrosine kinase, Mitogen-activated protein kinases (MAP kinase)] et à une modification du flux du calcium intracellulaire. Malheureusement, l'implication de cette voie rapide dans les effets biologiques n'a pas pu être démontrée à ce jour [34, 87].

### 1.8. Rôles de la vitamine D

#### 1.8.1. Rôles classiques de la vitamine D

##### 1.8.1.1. Homéostasie phosphocalcique

La 1,25(OH) $_2$ D est l'une des hormones calciotropiques classiques. Le maintien de la normo-calcémie et le maintien de la normo-phosphatémie sont les principaux rôles biologiques des métabolites de la vitamine D [54]. A l'instar des autres hormones calciotropes le calcitriol contrôle l'homéostasie phosphocalcique par son action sur l'os, le rein et l'intestin [81] et les glandes parathyroïdiennes [93].

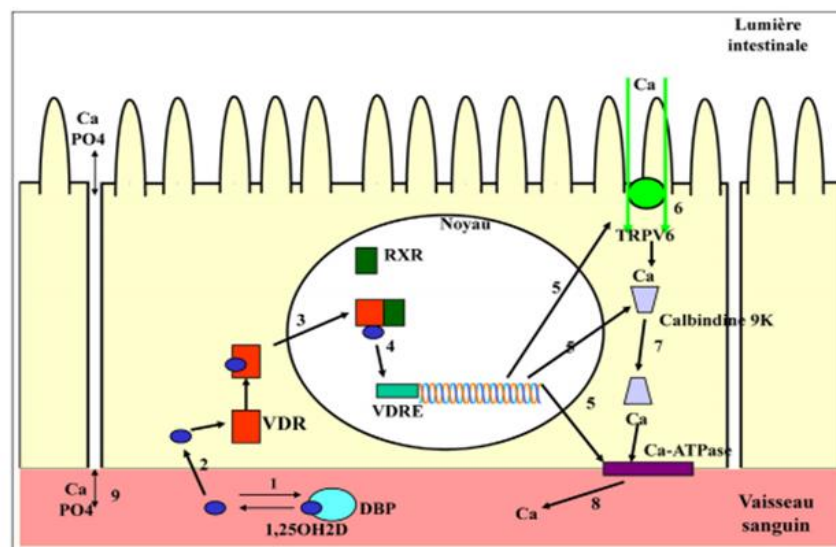


#### 1.8.1.1.1. Au niveau intestinal

Le calcitriol stimule l'absorption de calcium et de phosphore, permettant ainsi de maintenir un état de normo-calcémie nécessaire pour une minéralisation osseuse adéquate [93].

Les récepteurs de la vitamine D se trouvent dans tout l'intestin grêle, mais ils sont plus abondants dans le duodénum. La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  régule la production de la protéine de membrane cellulaire TRPV6 (Transient Receptor Potential Cation Channel Sub-family V Member 6) qui est la protéine de liaison du calcium dans les cellules épithéliales intestinales, la calbindine D8k (qui transporte le calcium dans l'entérocyte) et l'activité d'une pompe à calcium dépendante de l'ATP (la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase) à la membrane basolatérale [54] et de la protéine NPT2b (sodium-dependent phosphate co-transporter 2b) qui est un Co-transporteur sodium-phosphate favorisant l'entrée de phosphate dans l'entérocyte [94, 95].

Il est également possible que la calbindine ait pour fonction principale de ne pas faciliter le mouvement du calcium dans le cytosol, mais plutôt de le tamponner, en empêchant les niveaux toxiques de calcium de s'accumuler dans l'entérocyte pendant l'absorption du calcium [83].



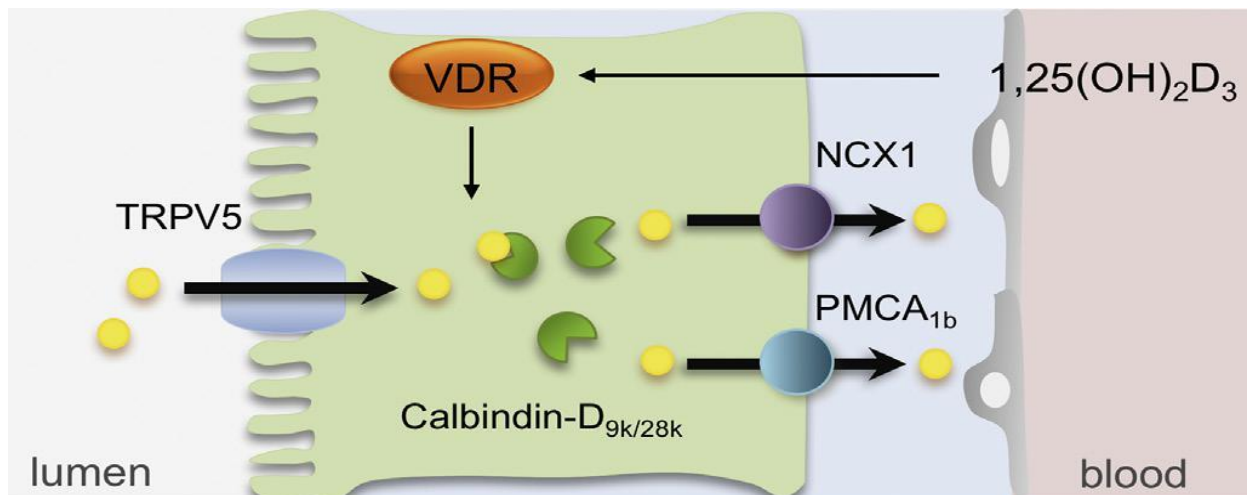
**Figure 15** : Action endocrine de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sur l'absorption intestinale du calcium [86].

#### 1.8.1.1.2. Au niveau rénal

La liaison du calcitriol à son récepteur (VDR) stimule la réabsorption tubulaire de calcium [93], elle augmente le transport trans-cellulaire du calcium

dans le tubule distal, en augmentant l'expression de TRPV5 (ou Transient Receptor Potential Cation Channel subfamily V member 5), Calbindin-D9k, et la Calbindin-D28k [96].

L'extrusion du calcium au site basolatéral est médiée par le PMCA1b (plasma membrane calcium ATPase) et NCX1 (Na<sup>+</sup>/Ca<sup>+</sup> exchanger). Les effets rénaux de l'activité de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> contribuent à maintenir des taux sériques normaux du calcium pendant un bilan calcique négatif [96].



**Figure 16** : Les effets du calcitriol sur le rein [96].

#### 1.8.1.1.3. Au niveau des glandes parathyroïdiennes

Les glandes parathyroïdes sont régulées par la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, où sa liaison au récepteur de la vitamine D diminue directement l'expression du gène codant pour la PTH [54]. La calcitriol inhibe donc la synthèse de la parathormone, hormone hypercalcémiante et phosphaturiante [93].

#### 1.8.1.1.4. Rôle des autres hormones calcitropiques dans l'homéostasie phosphocalcique

A l'instar du calcitriol, la PTH et le FGF-23 jouent également un rôle important dans la régulation du métabolisme phosphocalcique.

##### 1.8.1.1.4.1. PTH

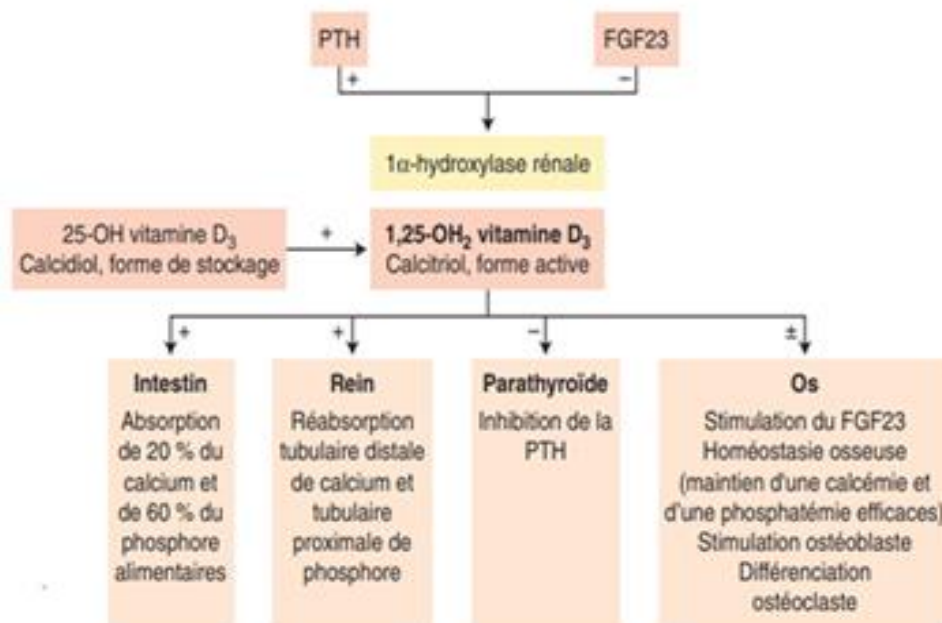
Libérée en réponse à l'hypocalcémie, la PTH augmente d'une part le taux circulant de 1,25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D (en activant la 1 hydroxylase rénale) qui favorise ensuite l'absorption intestinale de calcium et favorise d'autre part la fuite urinaire de phosphore et elle favorise rapidement la réabsorption tubulaire distale rénale du calcium. La PTH stimule directement la production de FGF23 (facteur phosphaturique) par les ostéoblastes matures et les ostéocytes [81].

#### 1.8.1.1.4.2. FGF23

Le FGF23 inhibe la réabsorption tubulaire rénale de phosphate en réduisant l'expression des Co-transporteurs sodium- phosphate de type 2a et 2c (NaPi2a/c), ce qui induit une hypophosphatémie avec une hyper-phosphaturie [97].

Le FGF23 régule également la réabsorption du phosphate en se liant à un complexe Fibroblast Growth Factor Receptor (FGFR1) (récepteur du FGF) et son corécepteur Klotho [84].

Le FGF23 inhibe aussi la synthèse et la sécrétion de la PTH. En effet, sur les cellules rénales, il existe une action coordonnée entre la PTH (via son récepteur PTH/PTHrP) et le FGF23 pour réguler l'activité des Co-transporteurs NaPi2a/c [81].



**Figure 17** : Vitamine D et homéostasie phosphocalcique [93].

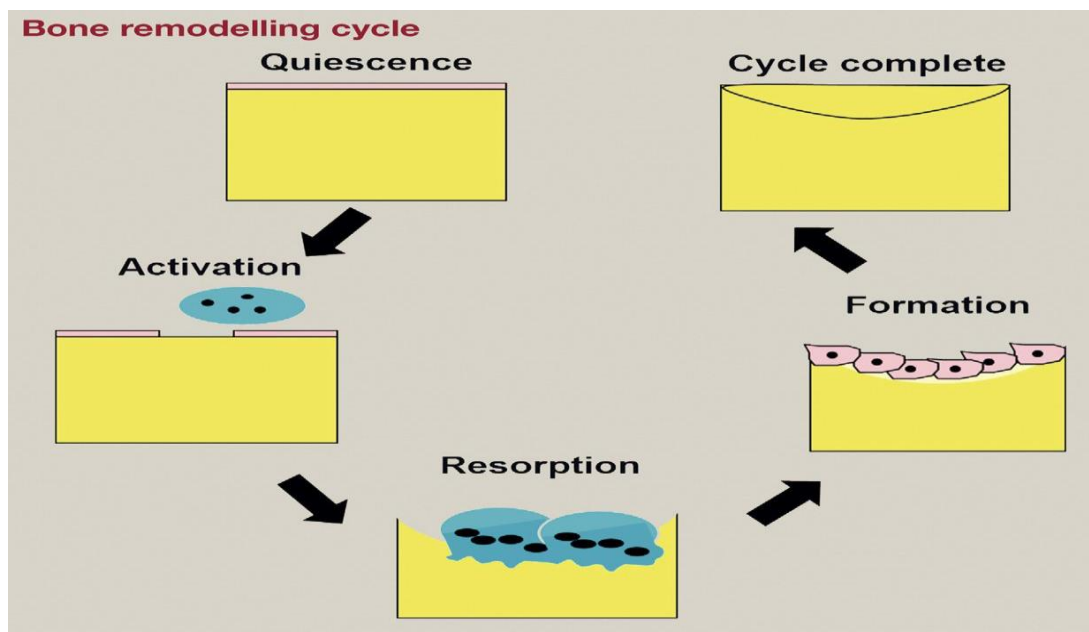
#### 1.8.1.2. Vitamine D et métabolisme osseux

Bien qu'il ait été évoqué que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  puisse influencer directement la minéralisation squelettique, la majorité des preuves suggèrent que cela se produit indirectement, en raison des effets de la vitamine D sur les concentrations sériques de calcium et de phosphate [54].

La vitamine D intervient aussi dans l'homéostasie osseuse par les actions qu'elle exerce sur les ostéoblastes et les ostéocytes, les deux principaux acteurs du processus du remodelage osseux.

### 1.8.1.2.1. Rappel sur le remodelage osseux

L'os est un tissu biologique complexe, dynamique, en perpétuel renouvellement tout au long de la vie (ostéo-formation ostéoblastique et résorption ostéoclastique) [98]. Il persiste physiologiquement chez l'adulte une activité cellulaire intense, où 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 [99].



**Figure 18** : Différentes séquences du remodelage osseux [100].

Le remodelage osseux résulte de l'équilibre entre l'activité de deux grands types cellulaires :

**a- Ostéoclaste :**

L'ostéoclaste est une cellule multi-nucléée, issue de la lignée monocyte-macrophage, spécialisée dans la destruction osseuse (résorption). Il possède à sa surface des récepteurs au système RANK-ligand (Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand) [84].

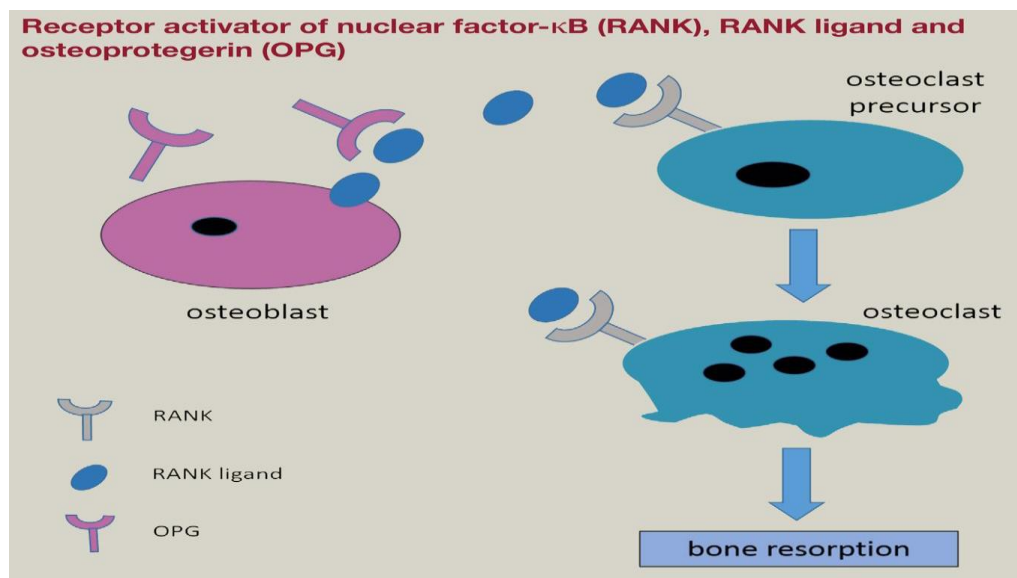
**b- Ostéoblaste :** L'ostéoblaste est une cellule issue des cellules mésenchymateuses, qui ont pour rôle la formation de la matrice osseuse et la régulation de l'activité de l'ostéoclaste grâce au système RANK-ligand notamment [84].

Deux facteurs stimulent l'ostéoclastogénèse:

➤ Le RANKL (Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand), qui en se liant à son récepteur RANK présent à la surface des ostéoclastes et de leurs précurseurs, stimule la différenciation de ces précurseurs et l'activité des ostéoclastes matures [34, 101, 102].

➤ Le M-CSF (macrophage stimulating factor) qui, via son récepteur c-fms (Colony-stimulating factor-1 receptor) présent sur les cellules souches monocytaires, est un facteur de survie des précurseurs ostéoclastiques [34, 101, 102].

Parallèlement, les ostéoblastes synthétisent également de l'ostéoprotégérine (OPG), récepteur soluble qui bloque l'action de RANKL. L'équilibre entre la production de RANKL et d'OPG par les ostéoblastes est un élément déterminant dans la régulation du remodelage osseux [34,102].



**Figure 19 :** Principaux acteurs du remodelage osseux [100].

#### 1.8.1.2.2. Mode d'action de la vitamine D sur les ostéoblastes et les ostéoclastes

Le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  agit sur les ostéoblastes et leurs précurseurs, provoquant la production de RANK-L, qui se lie aux pré-ostéoclastes pour stimuler leur développement en ostéoclastes. Cela conduit à une augmentation de la résorption osseuse ostéoclastique [54].

Cependant, d'autres études in vitro suggèrent un effet anabolique de la calcitriol sur les ostéoblastes, avec une activité accrue de la phosphatase alcaline (PAL) une production accrue d'ostéopontine et d'ostéocalcine et une expression

accrue de LRP5 (LDL receptor-related protein 5) mais leur signification en physiologie humaine est méconnue [54].

Les effets directs de la  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  sur les ostéoblastes impliquent le contrôle de la production de protéines de la matrice extracellulaire (collagène de type I, ostéopontine, ostéocalcine) et des effets sur l'activité de l'enzyme phosphatase alcaline [103].

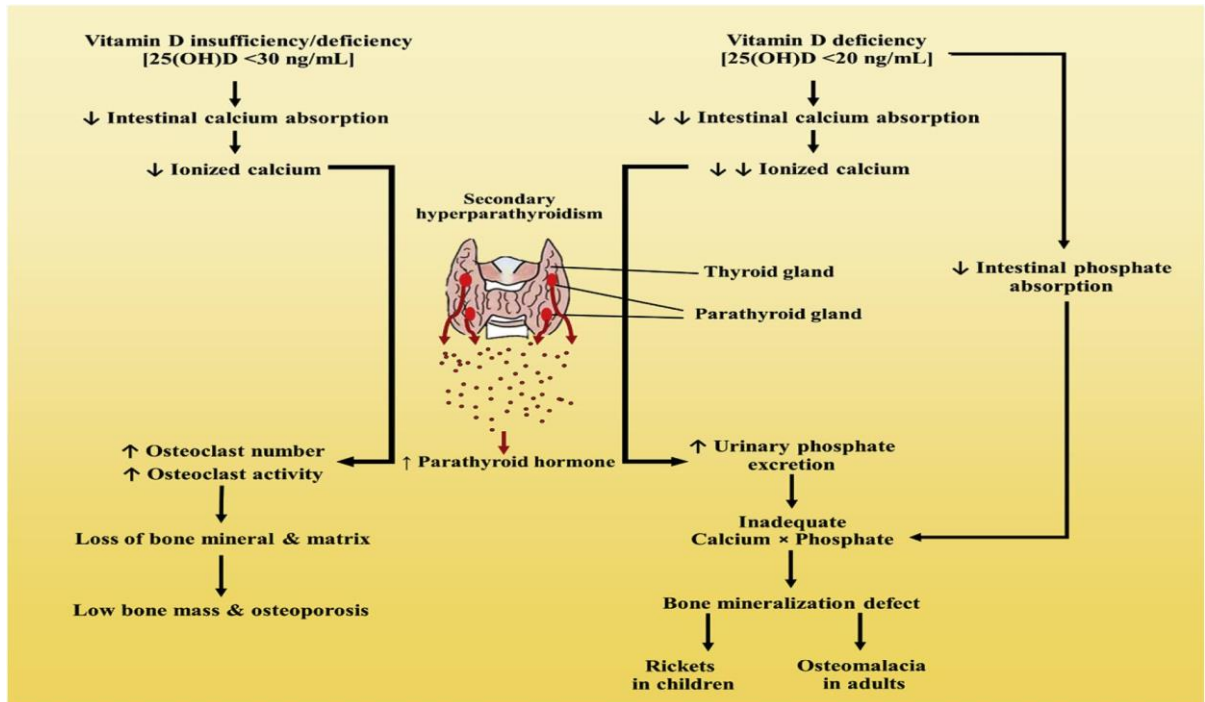
Le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  favorise l'expression de l'ostéocalcine qui est la principale protéine non collagène du squelette. Le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  et la PTH améliorent également la résorption osseuse en stimulant l'ostéoblaste pour qu'il exprime le récepteur activateur du ligand du facteur nucléaire kappa B (RANK) sur la membrane cellulaire et le libère dans la circulation [23].

#### 1.8.1.2.3. Impact d'une carence en Vit. D sur le métabolisme osseux

Une carence ou une insuffisance en vitamine D produit la diminution significative de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate. Cela entraîne une diminution de la concentration sérique du calcium ionisé.

En réponse à cette hypocalcémie les glandes parathyroïdiennes secrètent des quantités importantes de la PTH, l'élévation de l'hormone parathyroïdienne (PTH) induit une différenciation du préostéoclaste en ostéoclaste mature entraînant une augmentation de l'activité ostéoclastique. Les ostéoclastes matures sécrètent des collagénases et des acides comme l'acide chlorhydrique qui détruisent le tissu osseux libérant alors le calcium et le phosphore contenus dans l'os vers la circulation sanguine [23].

La PTH, l'hormone hypercalcémiant et phosphaturiant favorise la fuite urinaire du phosphore conduisant à un défaut de minéralisation à l'origine des pathologies osseuses (rachitismes, ostéomalacies) et une perte de la masse osseuse responsable de l'ostéoporose.



**Figure 20 :** Effets directs et indirects de la carence (ou l'insuffisance) en vitamine D sur le métabolisme osseux [23].

### 1.8.2. Effets non classiques de la vitamine D (extra-osseux)

Au cours de ces dernières années, il est devenu clair que le rôle du calcitriol n'est pas limité au maintien de l'homéostasie phosphocalcique. En effet, la vitamine D sous sa forme biologiquement active (calcitriol) régule de nombreux processus cellulaires, ayant des effets sur la croissance des cellules normales et malignes et leur différenciation, sur le système immunitaire et sur les fonctions cardiovasculaires [104]. Ceci s'explique par la présence de ses récepteurs sur de nombreux tissus [3].

De très nombreuses études ont rapporté une association entre un déficit en vitamine D et de nombreuses maladies.

#### 1.8.2.1. Vitamine D et fonction musculaire

Le récepteur de la vitamine D a été découvert dans le tissu musculaire à la fois dans des modèles animaux [105] et chez l'homme [106, 107]. La liaison de la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D à son récepteur favorise la synthèse protéique et affecte la croissance cellulaire au sein du muscle squelettique [108].

L'importance de la vitamine D dans la gestion de la fonctionnalité musculaire est bien admise [109, 110]. En effet, une carence en vitamine D entraîne une faiblesse musculaire proximale avec une perte des fibres musculaires de type II. Les symptômes musculaires d'une carence en vitamine D

comprennent une fatigue, une difficulté à se lever d'une chaise ou d'un lit et une incapacité à monter les escaliers il s'agit donc d'une réduction des performances motrices [111].

Le déficit en vitamine D est ainsi associé à la sarcopénie et pourrait donc majorer le risque de chute [112]. À l'inverse, la force musculaire, ainsi que l'équilibre postural et dynamique sont améliorés en cas de supplémentation [109, 111], la supplémentation réduit ainsi le risque relatif de chutes et de fractures comme l'on rapporte certaines études [113].

Une réduction de risque de chute associée à la prise de vitamine D a été confirmée par une méta-analyse réalisée à partir de 6 études rassemblant 1237 patientes, le risque étant diminué de 22 % [113]. La réactualisation de cette méta-analyse par les mêmes auteurs, incluant 9 essais sur les effets de la supplémentation en vitamine D sur le risque de chutes, montre que des doses élevées de vitamine D (700 à 1 000 UI/j) sont associées à une réduction significative du risque de chutes de 19 %. Quand le taux de 25(OH)D est > 24 ng/ml, la réduction du risque de chute est de 23 % [114, 115].

Certaines études suggèrent que la carence en vitamine D est associée à l'apparition et au développement de la dégénérescence musculaire liée à l'âge par de nombreux mécanismes moléculaires mais ces derniers restent encore mal connus [116].

#### 1.8.2.2. Prolifération et différenciation cellulaire

Il a été démontré que le 1,25(OH)<sub>2</sub>D a des effets antiprolifératifs et pro-différenciants sur les kératinocytes [117]. En effet, l'épiderme est à la fois le siège de la synthèse endogène de la vitamine D<sub>3</sub> et un site d'action de cette vitamine. Dans ce tissu la calcitriol stimule in vitro et in vivo les étapes terminales de la différenciation des kératinocytes et des follicules pileux [34].

#### 1.8.2.3. Action anti-oxydante

La vitamine D interagit avec les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote [118] et régule l'activité de la  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase, enzyme clé du métabolisme antioxydant du glutathion [119].

Il a également été rapporté que la vitamine D inhibe la synthèse de l'Inductible Nitric Oxide Synthase, dont l'activité, en particulier en réponse à un stress du système nerveux central, est susceptible de produire un excès nocif de monoxyde d'azote [120].



Des études récentes ont montré également que la supplémentation en vitamine D diminue avantageusement le stress oxydatif et la peroxydation des lipides avec une amélioration des paramètres du stress oxydatif [121].

#### 1.8.2.4. Cancers

La vitamine D, par l'intermédiaire de son récepteur cellulaire VDR, agit sur l'expression de nombreux gènes pouvant avoir un rôle essentiel dans la prolifération tumorale [122]. À ce jour, il existe des données très solides sur les activités antiprolifératives et anticancéreuses du 1,25(OH)<sub>2</sub>D et de ses analogues, et une grande variété de mécanismes moléculaires et génétiques [123].

De nombreuses enquêtes épidémiologiques et observationnelles ont suggéré que des concentrations élevées de 25(OH)D sont associées à une réduction de la fréquence des cancers et à une réduction de la mortalité liée au cancer y compris le cancer colorectal [124], cancer du sein [125], les cancers de la prostate [126] et de l'ovaire [111].

Prenant l'exemple du cancer de la prostate : dans une étude portant sur un échantillon composé de 129 cas de cancer de la prostate diagnostiqués dans la cohorte SU.VI.MAX (Supplémentation en Vitamines, Minéraux et Anti-oxydants) entre la période 1994–2007 et de 167 témoins appariés. Les concentrations plasmatiques en 25-hydroxyvitamine D et PTH et les génotypes pour 10 polymorphismes ont été déterminés à partir d'échantillons sanguins prélevés à l'inclusion. Il a été constaté qu'une concentration plus élevée en 25(OH)D était associée à une diminution de risque de cancer de la prostate [127].

Les mécanismes par lesquels la vitamine D réduit le risque de cancer sont complexes [111] :

Il s'agit notamment de la réduction de l'inflammation, des effets sur la différenciation cellulaire, l'apoptose, la réduction de l'angiogenèse autour des tumeurs et la réduction des métastases [128, 129].

#### 1.8.2.5. Vitamine D et système immunitaire

Toutes les cellules du système immunitaire expriment les VDR et presque toutes les cytokines impliquées dans le système immunitaire sont sous le contrôle du 1,25(OH)<sub>2</sub>D. 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 [12].

Au niveau cellulaire, la vitamine D pourrait inhiber la voie des lymphocytes TH1 en stimulant la voie TH2, alors qu'au niveau cytokinique l'activation du VDR induit à la fois une diminution des cytokines pro-inflammatoires et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires. En parallèle de ces effets hormonaux systémiques, la vitamine D semble également agir comme une cytokine, avec un rôle paracrine local, sur la croissance et la différenciation cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse et l'immunomodulation [93].

Des modèles *in vitro* et des modèles précliniques exhaustifs, rapportent qu'un mauvais statut en vitamine D est associé à des risques plus élevés d'infections et de maladies infectieuses et à une incidence plus élevée de maladies auto-immunes [130, 131] comme la polyarthrite rhumatoïde [132], le lupus érythémateux systémique [133] et la sclérose en plaques [12].

#### 1.8.2.5.1. Sclérose en plaques

Des études épidémiologiques ont montré que les personnes qui ont vécu sous le 35 degré de latitude Nord et Sud dans les dix premières années de leur vie ont un risque de développer une sclérose en plaques (SEP) diminué de 50% [134].

Dans des études expérimentales réalisées sur des modèles murins d'encéphalomyélite, l'administration de vitamine D avant l'induction de l'encéphalomyélite prévenait son apparition et permettait également de diminuer la fréquence des poussées [135].

Munger et *al.* (2006) ont montré dans une étude cas-témoins réalisée à partir du suivi de 7 millions de sujets appartenant au personnel militaire américain, qu'une valeur de vitamine D supérieure ou égale à 99,1 nmol/l est associée à une réduction significative du risque de SEP [134].

#### 1.8.2.5.2. Diabète type 1

Les données sur les animaux rapportent aussi fortement le lien entre un mauvais statut en vitamine D pendant la période néonatale et l'apparition plus tardive du diabète de type 1 chez les rongeurs, et que la thérapie à la vitamine D est capable de réduire l'incidence de l'insulite ou du diabète de type 1 chez les animaux prédisposés pour cette maladie [136].

Étant donné que le diabète type 1 est une maladie auto-immune et étant donné que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D a une action immuno-modulatrice, plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse que les carences en vitamine D pouvaient être responsables ou

pouvaient faciliter l'apparition d'un diabète insulino-dépendant chez des individus prédisposés [136].

Il s'avère que le diabète, est aussi bien dans les régions à faible ensoleillement [137] que dans les régions ensoleillées [138]

Des études épidémiologiques ont établi que la supplémentation en vitamine D dans l'enfance réduit le risque de développer un diabète de type 1 [122].

#### 1.8.2.5.3. Effet anti-infectieux

Les études d'observation chez l'homme établissent en effet un lien entre un mauvais statut en vitamine D et les infections virales et bactériennes dans différentes régions du monde. Les études d'intervention ont donné des résultats discordants [12].

En effet, la 1-25-(OH)<sub>2</sub> vitamine D<sub>3</sub>, produite au niveau local, va activer le macrophage en entraînant la synthèse d'un peptide antimicrobien cationique, la cathélicidine, qui est notamment impliquée dans la défense de première ligne de l'organisme contre *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent pathogène responsable de la tuberculose [139]. Ce mécanisme explique (au moins en partie) la relation entre la fréquence de la tuberculose et des concentrations basses de 25(OH)D retrouvée dans des études épidémiologiques [140].

Une récente méta-analyse a toutefois révélé que la supplémentation en vitamine D réduisait le risque d'infections des voies respiratoires supérieures [141].

#### 1.8.2.5.4. Vitamine D et allergie

La vitamine D module à la fois l'immunité innée et l'immunité adaptative. Les premières constatations concernaient l'allergie alimentaire.

De longue date plusieurs études épidémiologiques avaient rapporté qu'un faible ensoleillement (évalué par la saison de naissance des enfants et la situation géographique, notamment les hautes latitudes) constituait un facteur de risque d'allergie alimentaire : l'analyse du statut en Vit D, mesuré par la teneur en 25-OH-D chez la mère, dans le sang du cordon ou chez l'enfant en phase néonatale montrait une association complexe, non linéaire avec les constatations des cliniciens. Il semble que l'enfance corresponde à une période « sensible » : la flore intestinale, en d'autres termes le microbiome digestif est perturbée, entraînant une perte de l'intégrité de la barrière intestinale à laquelle s'adjoint un apport massif d'allergènes alimentaires [142, 143].

La fréquence accrue des réactions anaphylactiques durant la saison froide impliquait préférentiellement le Nord des États-Unis, en particulier la région de Boston et l'Alaska : jusqu'à l'âge de 18 ans le risque relatif d'accident anaphylactique chez les enfants passait de 1 au printemps à 1,4 en hiver [143].

#### 1.8.2.6. Maladies cardiovasculaires

Plusieurs études décrivent une relation inverse entre le taux de la vitamine D et la survenue de pathologies cardiovasculaires [144].

Des méta-analyses approfondies d'un grand nombre de cas témoins et d'autres études d'observation confirment un lien entre un mauvais statut en vitamine D et un risque accru d'événements cardiovasculaires y compris l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral ischémique [111,145].

Plus récemment, des supplémentations multi-vitaminiques, comportant un apport en vitamine D, n'ont montré aucun effet bénéfique, ni sur le risque de thrombose veineuse [146], ni sur celui de la maladie cardiovasculaire [147].

Selon une équipe italienne de l'université de Padoue (C. Piovesan et *al.* en 2019), un taux élevé de parathormone (PTH) augmente le risque de fibrillation cardiaque chez l'adulte âgé, ce risque étant plus élevé chez les sujets qui sont en carence de vitamine D. Il est donc logique de rechercher ces deux paramètres lorsqu'on évalue le risque cardiaque des sujets âgés, estiment les cliniciens italiens, car, disent-ils, « si PTH et vitamine D ont été associés à l'évolution de l'état cardiovasculaire de ces patients, leur implication dans la fibrillation n'est pas claire » [148].

Pour cette raison la même équipe a exploré le possible influence de la vitamine D (25[OH]D) et de la PTH sur ce risque chez 2 418 patients sur quatre ans, au cours desquels sont survenus 134 incidents de fibrillation, soit une incidence dans cette cohorte de 13,5 pour 1000 personnes. Les incidents étaient plus fréquents en cas de PTH haute (16,4 pour 1000 personnes), surtout lorsque était associé un taux bas de 25(OH)D (20,3 pour 1 000 personnes) [148].

#### 1.8.2.7. Vitamine D et maladies métaboliques (diabète type 2)

Une carence en vitamine D peut altérer la sécrétion d'insuline directement chez les rongeurs, les lapins et les humains [149, 150].

La carence en vitamine D est associée à une inflammation accrue, qui est fortement liée à un risque accru de diabète de type 2. Un mauvais statut en vitamine D est lié à la résistance à l'insuline, qui caractérise le diabète type 2 [12].

Un grand nombre d'études de cohorte ou d'études observationnelles ont établi une association entre un faible taux sérique de 25(OH)D et un risque ou une prévalence plus élevée de diabète de type 2 [136, 151].

L'obésité est peut-être à l'origine de la diminution du taux de vitamine D chez les patients ayant un diabète type 2. À ce jour, aucune étude ne permet de conclure à un rôle bénéfique des supplémentations en vitamine D sur l'insulino-sécrétion résiduelle et sur l'insulino-sensibilité [152].

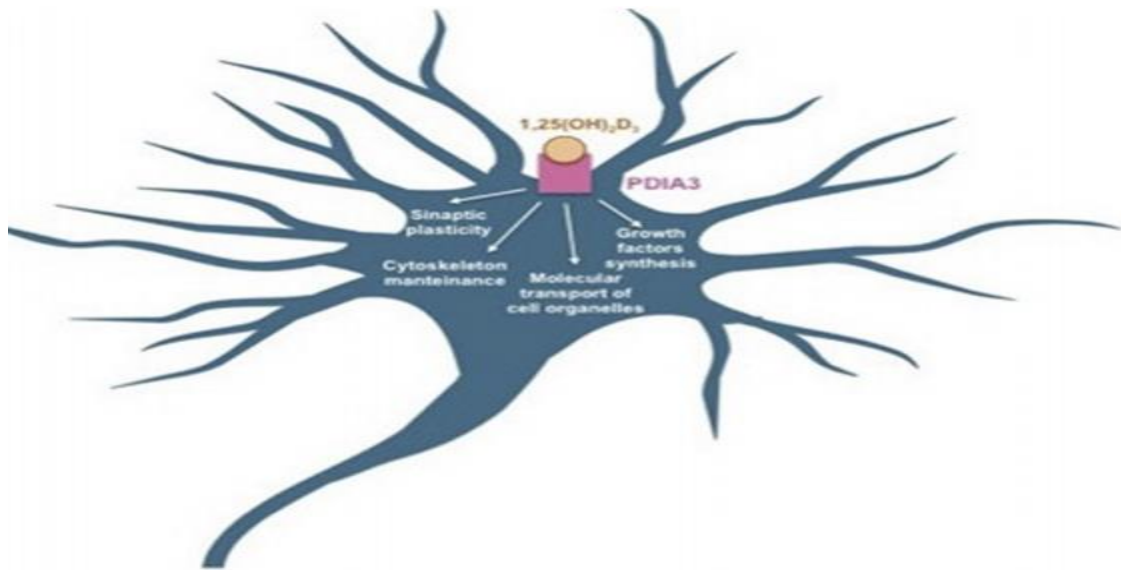
#### 1.8.2.8. Autres effets extra-osseux

##### 1.8.2.8.1. Neurodégénérescence et troubles mentaux

La vitamine D se fixe dans l'ensemble du cerveau embryonnaire, principalement au niveau du neuroépithélium et des zones de prolifération. Son expression n'est toutefois pas confinée à ces régions. Le VDR est également largement exprimé dans le cerveau adulte (au niveau du cortex temporal, orbital et cingulaire, du noyau accubens, des zones de la strie terminale, dans l'amygdale et le système olfactif). Il est également détecté dans les neurones pyramidaux de l'hippocampe du rat et de l'homme [153].

De plus, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> est présente dans le liquide céphalo-rachidien et les gènes codant pour sa biosynthèse et sa dégradation sont exprimés dans le cerveau. La synthèse locale de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> est réalisée par les neurones et les cellules microgliales exprimant la 1-hydroxylase. L'ensemble de ces résultats suggère que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pourrait agir de manière paracrine ou autocrine dans le système nerveux [153].

De nombreuses études ont montré un lien entre la carence en vitamine D et l'épilepsie [154, 155], la dépression [156], le risque de la démence et la maladie d'Alzheimer [157], le déclin de la fonction cognitive [158] et la schizophrénie [159].



**Figure 21** : Influence de la vitamine D sur la fonction neuronale [160].

Avec PDIA3 =Protein disulfide-isomerase A3

#### 1.8.2.8.1.1. Maladie d'Alzheimer

Parmi les maladies neuro-dégénératives, la maladie d'Alzheimer est celle dans laquelle l'implication de la vitamine D a été la plus étudiée ces dernières années. De nombreux arguments provenant d'études épidémiologiques, de modèles animaux, de modèles cellulaires et de la génétique convergent pour faire de la Vit.D, non pas un acteur central dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer mais un modulateur majeur de celle-ci. Cela a conduit à la mise en place d'un essai thérapeutique fondé sur l'administration de vitamine D comme supplément à la mémantine, un des médicaments proposés dans la maladie d'Alzheimer [153].

Dans une vaste étude de cohorte prospective, « Littlejohns » a mesuré des concentrations sériques de 25(OH)D chez plus de 1600 sujets, puis a évalué l'évolution de la maladie d'Alzheimer au cours d'une période de suivi de 5,6 ans. Les auteurs ont conclu que le risque de développer cette maladie était significativement plus élevé chez les participants ayant présenté une carence en 25(OH)D (définie par un taux < 50 nm/L) [160].

#### 1.8.2.8.1.2. Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est la deuxième maladie neuro-dégénérative la plus fréquente. La substance noire : zone du système nerveux central en dégénérescence dans la maladie de Parkinson représente la portion du cerveau où le VDR est le plus exprimé [161].

Certaines études ont démontré que des facteurs environnementaux comme la saison et latitude de résidence affectaient la prévalence de la maladie de Parkinson. Un effet saison de naissance a été trouvé en Angleterre et en Écosse, ainsi qu'un effet latitude de résidence : la prévalence décroît selon un gradient nord-sud [153].

Au niveau génétique, un polymorphisme du gène VDR a été associé à la maladie de Parkinson [162].

#### 1.8.2.8.1.3. Dépression

L'hypovitaminose D est associée à la dépression à tous les âges de la vie [163, 164] :

Dans une étude longitudinale Irlandaise examinant la relation entre les taux de vitamine D au départ et l'incidence de la dépression après 2 et 4 ans chez des sujets âgés dont des modèles de régression logistique ont démontré que les participants présentant une carence en vitamine D avaient une probabilité significativement plus élevée de développer une dépression [163].

#### 1.8.2.8.1.4. Schizophrénie

Nombreuses études ont montré que les personnes nées en hiver ou en printemps étaient plus à risque de développer une schizophrénie [165], ce risque augmente avec la latitude de résidence.

L'incidence et la prévalence de la schizophrénie augmentent également sous les latitudes élevées [166, 167]. Dans les pays froids, les immigrants à peau sombre souffrent davantage de schizophrénie que les natifs de ces pays [168].

Une étude récente menée auprès de la population danoise a étudié l'association de la vitamine D néonatale et de la schizophrénie en utilisant une approche quintile. Ils ont constaté une augmentation significative du risque de schizophrénie dans le quintile inférieur des concentrations de la vitamine D par rapport au quintile de référence [169].

#### 1.8.2.8.1.5. Epilepsie

Une forte prévalence de l'hypovitaminose D a été notée chez les enfants de l'Afrique du sud atteints d'épilepsie [170].

Une étude pilote réalisée sur un petit nombre de patients atteints d'épilepsie pharmaco-résistante montre qu'une correction de leur hypovitaminose D réduit de 40 % le nombre de crises [171].

La déficience en vitamine D pourrait donc avoir un rôle dans la physiopathologie de l'épilepsie et sa correction pourrait améliorer l'efficacité des traitements épileptiques classiques [172]. Par ailleurs, certains traitements antiépileptiques, inducteurs du cytochrome P450, augmenteraient la dégradation de la vitamine D3 et contribuent à la réduction des concentrations sériques en 25(OH)D [173].

#### 1.8.2.8. 2. Maladies respiratoires ou pulmonaires

De nombreuses études ont établi un lien entre le statut en vitamine D et les troubles respiratoires courants, comme la respiration sifflante chez les enfants, l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique [174, 175].

En 2011, Finklea et *al.* ont recensé 17 études sur ce thème, 9 chez l'enfant, 3 chez l'adulte, 5 chez la femme enceinte pour évaluer le risque de wheezing chez les enfants [176].

Chez l'enfant, les études rétrospectives ou transversales, donnent des résultats variables :

Un taux insuffisant ou le déficit en vitamine D augmente le risque de mauvais contrôle de l'asthme chez les enfants de 5- 11 ans. Une autre étude, rétrospective, ne détecte pas de lien entre déficit en vitamine D et asthme [177].

Bener et *al.* (2012) ont montré que les enfants ayant un déficit en vitamine D avaient un risque élevé d'avoir un asthme. Globalement, la prévalence du déficit en 25(OH)D était plus fréquente chez les asthmatiques (68,1 %) que chez les témoins (36,1 %) ( $p < 0,001$ ) [178]. Chez l'adulte, deux études transversales montrent une association entre les perturbations de la fonction respiratoire et/ou l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique et des valeurs basses de 25(OH) D [176]. Par contre, dans une étude cas- témoins effectuée en Écosse, le statut en vitamine D n'est pas associé à l'asthme [178].

Dans une étude prospective incluant un total de 64 patients atteints de bronchite chronique obstructive (BPCO) sur une période de 2 ans allant de mai 2014 au mai 2016. La BPCO était associée à un risque accru de carence en vitamine D avec une association significative entre les niveaux de la vitamine D et la gravité de la maladie BPCO [179].



**Tableau 5** : Effets squelettiques et non squelettiques de la vitamine D [111].

<b>Effets musculo-squelettiques</b>	<b>Effets non squelettiques</b>
Essentiel pour l'homéostasie calcique	Amélioration de l'immunité
Meilleure absorption du calcium par l'intestin grêle	Diminuer la gravité de l'auto-immunité et des troubles neurologiques
Fonction ostéoblastique améliorée	Prévention du diabète de type 1 et de type 2
Nécessaire à la minéralisation osseuse	Prévention du cancer
Prévenir le rachitisme et l'ostéomalacie	Diminution des maladies cardiovasculaires
Diminution de la sarcopénie	Diminution de toutes les causes de mortalité
Améliorer l'équilibre et la prévention des chutes	Diminution des morbidités pulmonaires
Prévention de l'ostéoporose et des fractures	Moins de morbidités et une meilleure survie

### 1.8.3. Vitamine D et risque de mortalité globale

La vitamine D pourrait influencer sur la mortalité globale [180]. Des études transversales de grande envergure, comme la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) ont révélé un taux de mortalité plus élevé chez les sujets ayant les plus faibles concentrations sériques de 25(OH)D [12].

### 1.8.4. Niveau de preuve

La vitamine D a un rôle fondamental pour la santé globale, avec des effets pléiotropes, à la fois locaux et systémiques, même si les études épidémiologiques ne permettent pas de conclure formellement dans ce sens [93].

De très nombreuses études ont rapporté une association entre un déficit en vitamine D et de nombreuses maladies extra- osseuses. Cependant, association ne veut toutefois pas dire causalité, et en dehors de la réduction des chutes documentée par plusieurs études d'intervention positives ayant fait l'objet de méta-analyses [114, 115]. 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 [86].

Prenant l'exemple des maladies cardiovasculaires et métaboliques, à ce jour, il n'existe aucune donnée scientifique permettant d'affirmer que les suppléments en vitamine D exercent un effet bénéfique dans la prévention ou la prise en charge des maladies métaboliques et des affections cardiovasculaires.

Pour cette raison, les suppléments en vitamine D chez les sujets souffrant de diabète, de surcharge pondérale, de maladies cardiovasculaires, ou ayant une prédisposition à ces affections, doivent être prescrits selon les mêmes règles que chez les autres individus [152].

### 1.9. Apports nutritionnels conseillés et toxicité

#### 1.9.1. Apports nutritionnels conseillés

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) représentent un ensemble de valeurs de référence repérées par l'intervalle de référence [IR], besoin nutritionnel moyen [BNM], référence nutritionnelle pour la population [RNP], apport satisfaisant [AS], limite supérieure de sécurité (LSS) portant sur l'énergie et les nutriments (macro- et micronutriments), traduites en objectifs nutritionnels pour une population, puis en recommandations adaptées aux deux sexes, à chaque tranche d'âge et aux états physiologiques particuliers, tels que la grossesse et l'allaitement, ou les activités musculaires intenses et régulières [181].

De même que les objectifs en termes de valeurs sériques, les moyens et les recommandations à mettre en œuvre pour arriver à ces valeurs seuil font également l'objet de nombreuses discussions.

En Europe, les apports journaliers recommandés ont été fixés à 5µg/jour ce qui correspond à une dose permettant de prévenir l'ostéomalacie associée à l'insuffisance en vitamine D [71].

En France, l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) a établi en 2001 les valeurs d'apports nutritionnels conseillés (ANC), pour la population adulte française. Ces valeurs s'échelonnent de 5 µg /jour (200 UI/jour) par jour pour les enfants de plus de 4 ans, les adolescents et les adultes, à 10 µg /jour pour les enfants de moins de 4 ans, les femmes enceintes et allaitantes, jusqu'à 15 µg /jour pour les personnes âgées [71].

D'autres pays d'Europe ont récemment revus leurs recommandations, c'est notamment le cas de l'Allemagne où la German Nutrition Society conseille un apport de 20 µg/jour (800 UI/jour) pour la majorité des groupes de populations [182].

De même outre-Atlantique, l'Institute of Medicine (IOM) a fixé les recommandations entre 15 et 20 µg/jour (600 et 800 UI/jour) selon les groupes de populations [183].

Les valeurs recommandées varient d'un pays à l'autre [184] et ne sont pas consensuels. En général plus elles sont récentes plus elles sont élevées. Les plus basses sont les françaises (établies en 2001) et les anglaises (établies en 1998). Les plus hautes sont les allemandes (établies en 2012) [185]. Dans ce contexte nous avons pris l'exemple des ANC pour la population française (Tableau 6).

**Tableau 6:** Apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine D pour la population française [186, 187, 188].

Catégorie	ANC (µg)
Nourrissons : 7–11 mois	10 [189].
Enfants : 1-3 ans	15
Enfants : 4-6 ans	15
Enfants : 7–9 ans	15
Enfant : 10–12 ans	15
Adolescents : 13–15 ans	15
Adolescentes : 13–15 ans	15
Adolescents : 16–19 ans	15
Adolescentes : 16–19 ans	15
Hommes adultes :	15
Femmes adultes :	15
Personnes âgées ≥ 75 ans :	15
Femmes enceintes :	15
Femmes allaitantes :	15

### 1.9.2. Toxicité :

La toxicité de la vitamine D sous forme d'hypercalcémie est très rare et survient accidentellement ou peut être provoquée par une supplémentation

quotidienne à des doses trop élevées atteignant des doses supérieures à 200 ng/mL (500 nmol/L) de vitamine D sérique pendant plusieurs mois [7, 190].

Par ailleurs, il n'y a aucun risque d'intoxication à la vitamine D de source alimentaire puisque très peu d'aliments en contiennent et que la teneur en vitamine D de ces aliments est relativement faible.

#### 1.9.2.1. Manifestations cliniques de l'intoxication par la vitamine D

Les signes d'intoxication par la vitamine D sont l'anorexie, l'arrêt de la croissance et l'hypercalcémie, accompagnée d'hypertension artérielle.

En cas d'intoxication sévère, par des apports prolongés de 250 à 1250 µg/j chez l'adulte, on observe une polyurie, une polydipsie, une hypercalciurie avec insuffisance rénale, néphrocalcinose, néphrolithiase, et des dépôts de calcium dans les parois vasculaires, les muscles et les tendons [181].

Des altérations fœtales et l'hypercalcémie du nouveau-né s'observent en cas d'intoxication de la femme enceinte, par administration répétée de 15 mg chez celle-ci ou chez le nourrisson [181].

La toxicité de la vitamine D peut toucher le pronostic vital et elle peut être associée à une morbidité importante, si elle n'est pas identifiée rapidement [191].

Une limite supérieure de sécurité (LSS/UL) de 100 µg /j est maintenant retenue par l'IOM (Institute of Medicine) l'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) et l'Anses.

En cas de toxicité, la prise en charge consiste en l'hydratation et l'arrêt de toutes les sources de vitamine D, qui est suffisante pour renverser l'hypercalcémie et généralement sans conséquences connues [190].

#### 1.9.2.2. Hypersensibilité à la vitamine D

L'hypersensibilité à la vitamine D (HVD), par déficit de la vitamine D 24-hydroxylase (enzyme catabolisant la 1,25- dihydroxy-vitamine D ou calcitriol), est une maladie génétique de transmission autosomique récessive liée aux mutations avec perte de fonction du gène CYP24A1.

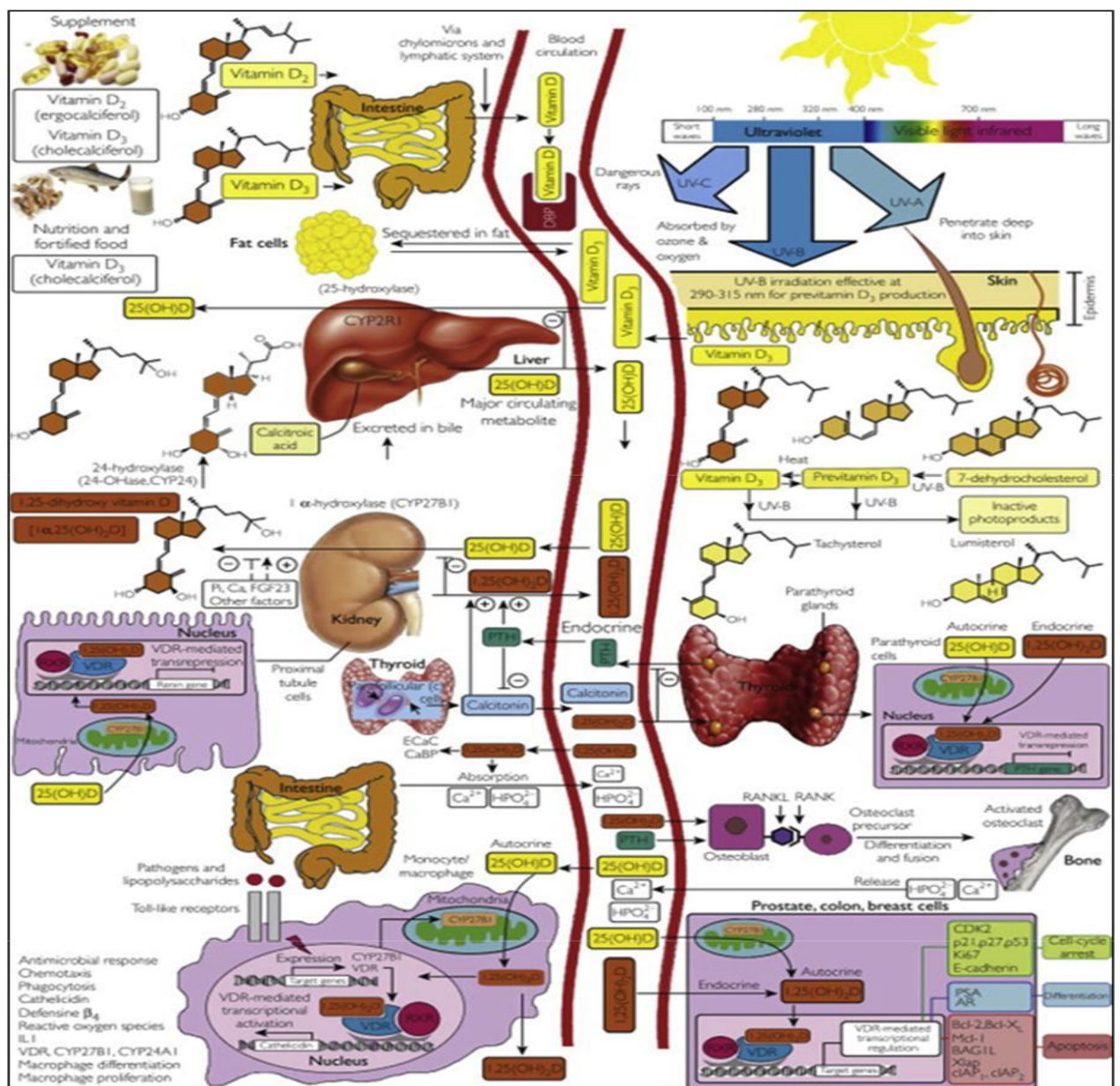
Elle est responsable d'une accumulation de vitamine D et d'une dérégulation de l'absorption intestinale du calcium, et se caractérise sur le plan biologique par une tendance à l'hypercalcémie sans hyperparathyroïdie [192].

Les manifestations cliniques de cette maladie sont essentiellement celles de l'hypercalcémie aiguë chez l'enfant (déshydratation, polyuropolydipsie,

agitation, vomissement) et correspondent chez l'adulte aux complications rénales de l'hypercalcémie chronique (néphrocalcinose et/ou de lithiase rénale) [192].

Ces formes peuvent être accessibles à des traitements permettant de diminuer le taux de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (inhibition de la 1-hydroxylase par les lactones ou les dérivés azolés, activation d'hydroxylases hépatiques par la rifampicine [55].

Cependant, il est difficile à ce jour de réconcilier ces cas dont la prévalence et la nocivité restent faibles avec la nécessité de supplémentation suggérée par les diverses études montrant un niveau sub-optimal du statut en vitamine D dans les populations [193]. Les stratégies de prévention au moins hivernales paraissent pragmatiques sans comporter de risque d'hypercalcémie chronique [55].



**Figure 22** : Schéma récapitulatif de la synthèse, métabolisme, régulation et effets classiques et non classiques de la vitamine D [23].

## **CHAPITRE 2 : HYPOVITAMINOSE D**

## 2.1. Statut vitaminique D

### 2.1.1. Evaluation du statut en vitamine D

La concentration sérique de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  est étroitement régulée et ne reflète donc pas l'état nutritionnel mais les besoins en hormone pour l'homéostasie calcique (elle dépend des apports en calcium, des concentrations de la PTH, FGF-23, et de la DBP). De plus, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  a une demi-vie de quelques heures par rapport à la  $25(\text{OH})\text{D}$  qui a une demi-vie très longue (environ 2 semaines chez l'adulte) [12] et ses concentrations circulantes sont, environ 1000 fois plus faibles que celles de  $25(\text{OH})\text{D}$  [194, 195] et enfin le taux de calcitriol peut se révéler normal malgré une réelle carence en vitamine D [196].

Pour ces différentes raisons, la concentration sérique de la  $25(\text{OH})\text{D}$  est un bon marqueur du statut vitaminique D et reflète à la fois les apports et la synthèse endogène de vitamine D [12].

Le meilleur indicateur du statut en vitamine D d'un individu est donc la concentration sérique de la  $25(\text{OH})\text{D}$  ou calcidiol [13, 197] qui permet de diagnostiquer une carence en vitamine D et de déterminer l'effet de la supplémentation en vitamine D [198].

### 2.1.2. Valeurs de référence

Le mode d'établissement des valeurs de référence utilisé pour la majorité des paramètres biologiques (recruter une population apparemment en bonne santé, doser le paramètre à évaluer et définir un intervalle dans lequel on retrouve 95 % des valeurs mesurées) ne s'applique toutefois pas à la  $25(\text{OH})\text{D}$  [13], en raison des nombreux facteurs influençant les concentrations sériques de la vitamine D, comme la saison, l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et la pigmentation de la peau, l'exposition solaire ...etc [199].

Les experts considèrent donc tous qu'il faut plutôt déterminer les concentrations seuils de  $25(\text{OH})\text{D}$  au-dessous et au-dessus desquelles il peut exister des effets délétères liés au manque ou à l'excès de vitamine D, ainsi que les concentrations de  $25(\text{OH})\text{D}$  associées aux effets bénéfiques de la vitamine D en se basant au mieux sur les résultats des études d'intervention disponibles [13].

Le niveau optimal de  $25(\text{OH})\text{D}$  pour la santé squelettique ou extra-squelettique varie selon les différentes populations. Chez l'adulte, le niveau essentiel de vitamine D est déterminé par des études sur l'homéostasie calcique, la minéralisation osseuse et les taux de la PTH. La PTH chez l'adulte a une

corrélation négative avec le taux sérique de 25(OH)D, bien que cette relation soit faible chez les enfants [75].

### 2.1.3. Définition d'un taux optimal, une insuffisance et une carence

#### 2.1.3.1. Chez les enfants

Chez les enfants, le statut optimal en vitamine D est basé sur des preuves cliniques de rachitisme ou de remodelage osseux, telles que l'élévation de la phosphatase alcaline sérique. Le consensus pour une concentration adéquate en 25(OH)D chez les enfants n'a pas encore été établie en raison des preuves contradictoires [75]. En 2008, l'American Academy of Pediatrics (AAP) a classé un taux sérique 25(OH)D > 20 ng/mL [200] comme suffisant. Alors que la Société d'endocrinologie pédiatrique a utilisé un seuil plus élevé en 2011, considérant un taux sérique de 25(OH)D < 30 ng/mL comme insuffisant [201]. Plus récemment, en 2016, le Consensus mondial a également défini une concentration sérique de 25(OH)D >20 ng/mL comme suffisante mais à ajuster à d'autres critères, cette approche a fait l'objet de nombreuses critiques [202].

**Tableau 7** : Interprétation de la concentration en 25(OH)D chez les enfants selon différentes sociétés savantes [75].

[25(OH) D] (ng/ml)	American Academy of pediatrics(2008)	Pediatric Endocrine society (2011)	Consensus mondial(2016)
<b>Carence sévère</b>	< 5		<12
<b>Carence</b>	5-15	<20	12-20
<b>Insuffisance</b>	16-20	<30	>20
<b>Suffisance</b>	21-100	—	>100
<b>Excès</b>	101-150	—	—
<b>Intoxication</b>	>150	—	—

#### 2.1.3.2. Chez les adultes

Selon l'Institute of Medicine (IOM) une concentration sérique de 20 ng/mL était optimale pour la santé squelettique [197]. Alors que d'autres experts, y compris « l'Endocrine Society » (ENDO), « International Osteoporosis Foundation » (IOF), « National Osteoporosis Foundation » (NOF) et « American Geriatrics Society » (AGS) considèrent qu'une concentration minimale de 30 ng/mL était nécessaire pour la prévention des maladies [203, 204, 205, 206].

La plupart des experts considèrent que les concentrations de 25(OH)D inférieures à 20 ng/mL sont associées à une mauvaise santé osseuse [199].



La définition d'un taux optimal à atteindre ne semble pas encore complètement consensuelle [207, 208].

Cependant, une concentration sérique < 20 ng/mL de 25(OH)D est actuellement définie comme une carence en vitamine D selon les recommandations de l'Institute of Medicine [197, 209, 210].

Selon certains auteurs, si tout le monde s'accorde sur le fait qu'une concentration de 25(OH)D < 10–12 ng/mL peut être qualifiée de « carence » en vitamine D, les concentrations qui définissent le déficit et/ou l'insuffisance en vitamine D sont moins consensuelles [13].

En fait, il est important de distinguer 2 situations essentielles :

Les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose en raison de traitements potentiellement délétères pour le squelette (corticoïdes à forte dose, ou de maladies associées comme certaines pathologies endocriniennes (hyperparathyroïdie primaire par exemple) ou des malabsorptions (maladie coéliquaie, mucoviscidose...), ainsi que les patients insuffisants rénaux chroniques et les sujets âgés à risque de chutes [13]. Chez ces patients, de nombreux groupes d'experts considèrent que la concentration minimale de 25(OH)D permettant d'optimiser la santé musculo-squelettique est de 30 ng/mL (soit 75 nmol/L) [203, 211, 212].

La population générale pour laquelle les experts de l'Institute of Medicine Nord-Américain conseillent : La population générale (c'est-à-dire les gens apparemment en bonne santé) pour laquelle les experts de l'Institute of Medicine nord-américain conseillent des apports qui doivent permettre d'atteindre, chez une majorité de personnes (sans dosage préalable), une concentration de 25(OH)D de 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) considérée comme suffisante dans cette population [183].

L'hypovitaminose D est généralement définie par la diminution du taux sérique de la 25 (OH)D au-dessous de seuil de 30ng/mL [6, 71] englobant tous les termes cités auparavant (carence, insuffisance et déficit).

A la fin il faut rappeler que 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.

**Tableau 8** :Interpretation de la concentration de 25(OH)D chez les adultes selon les differentes sociétés savantes [199].

Catégorie	Institute of Medicine population générale (ng/mL)	Endocrine society population à risque (ng/mL)
carence	<12	<20
Insuffisance	12-20	20-29
Suffisance	20-30	30-100
Avantage non ajouté	30-50	—
Danger possible	>50	>100

#### 2.1.4. Dosage de la vitamine D

##### 2.1.4.1. Forme à doser

Il est maintenant généralement admis que la mesure de la 25(OH)D est le meilleur marqueur disponible du statut vitaminique D [14] la forme à doser est donc le calcidiol et non le calcitriol.

##### 2.1.4. 2. Caractéristiques du dosage

Le dosage de la vitamine D est difficile du fait de son caractère hydrophobe, sa grande affinité pour la DBP et l'existence des deux formes structurales similaires 25 (OH)D<sub>3</sub> et 25(OH)D<sub>2</sub>[14].

En terme de supplémentation vitaminique les deux formes de vitamine D sont disponibles sur le marché, la vitamine D2 et la vitamine D3 et ils sont largement utilisées dans la prévention et le traitement des carences en vitamine D [213]. Les kits de dosage doivent pouvoir donc doser les deux formes de vitamine D sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D2[211].

##### 2.1.4.3. Techniques de dosages

Actuellement, deux types de méthodes sont utilisées pour doser la 25(OH)D (Figure 23) :

- ❖ Les méthodes immunologiques
- ❖ Les méthodes chromatographiques.

Les méthodes immunologiques reposent sur la compétition entre la 25(OH)D contenue dans l'échantillon et un traceur marqué pour un anticorps anti 25(OH)

D, les marqueurs sont soit des isotopes (méthodes radio-immunologiques, RIA), des enzymes (méthodes enzymo-immunologiques, ELISA) ou des molécules phosphorescentes (chimiluminescence). L'immunoanalyse peut être effectuée de manière rapide, automatisée et à haut débit, ce qui permet d'effectuer jusqu'à 240 tests par heure avec une durée d'essai d'à peine 18 minutes [214].

Les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe, utilisent la chromatographie liquide à haute performance couplée à la détection UV (CLHP-UV) ou à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) [214].

Ces dernières méthodes présentent l'avantage de quantifier séparément la 25(OH)D<sub>2</sub> et la 25(OH)D<sub>3</sub>, car le traitement des patients peut se faire par la vitamine D<sub>2</sub> ou la vitamine D<sub>3</sub>. 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 [34].

Malgré leur performance inférieure à celle des méthodes chromatographiques, la grande majorité des dosages sont faits en routine par des techniques d'immuno-analyse automatisées qui ont été développées pour faire face à la demande croissante de dosages de la vitamine D [215]. En effet, aucun dosage ne semble exempt de problèmes de spécificité ou de sensibilité [34, 214].

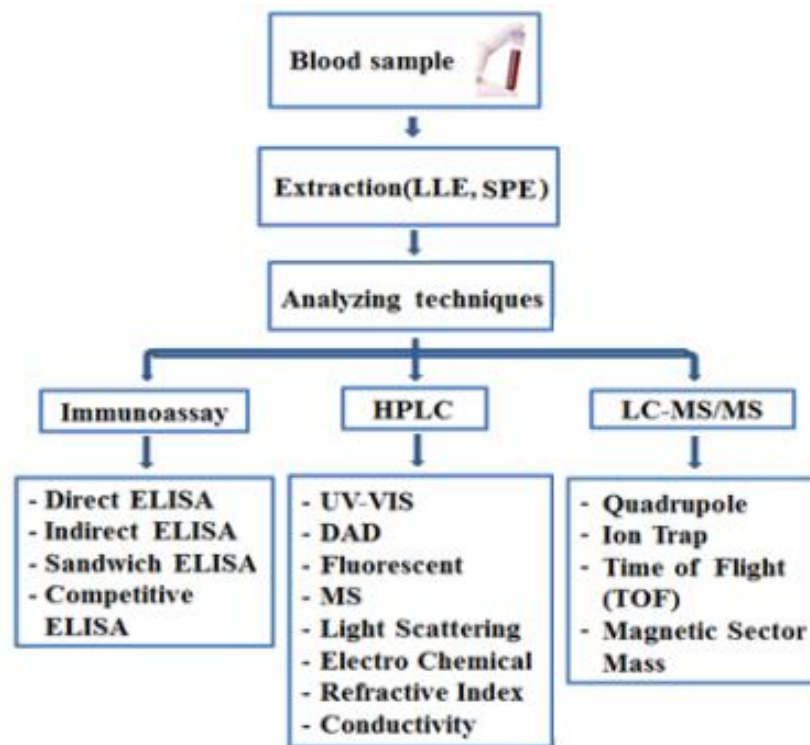
#### 2.1.4. 4. Technique de référence et standardisation des techniques de dosage

Selon le Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine (JCTLM), il n'existe pas à ce jour de méthode de référence pour doser la 25(OH)D<sub>3</sub> et la 25(OH)D<sub>2</sub>, ce qui rend difficile la standardisation des méthodes et la comparaison des techniques entre elles [216].

Toutefois, le National Institute of Standards and Technology (NIST) a développé une technique de spectrométrie de masse en tandem couplée à une chromatographie en phase liquide à l'aide de laquelle il propose un matériau de référence (SMR972) présentant des valeurs certifiées de 25(OH)D<sub>2</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> et 3-epi-25(OH)D (isomère inactif de la vitamine D) [217].

La mise à disposition de ces matériaux de référence et de calibration devrait permettre de résoudre les problèmes actuels de standardisation. Le manque d'homogénéité des différentes techniques pose problème : actuellement, les résultats du dosage de 25(OH)D diffèrent entre les méthodes et pour la même méthode, entre les laboratoires. Le développement d'une méthode de référence et

les efforts de standardisation des méthodes devraient améliorer la prise en charge de l'hypovitaminose D [34].



**Figure 23** : Différentes techniques utilisées pour le dosage de la vitamine D [214].

## 2.2. Facteurs de risque de l'hypovitaminose D

Les différents déterminants du statut vitaminique D ont été évalués dans de très nombreuses études certains, liés aux habitudes de vie ou à l'alimentation, sont modifiables, d'autres sont non modifiables (âge, sexe, pigmentation, saison) [218].

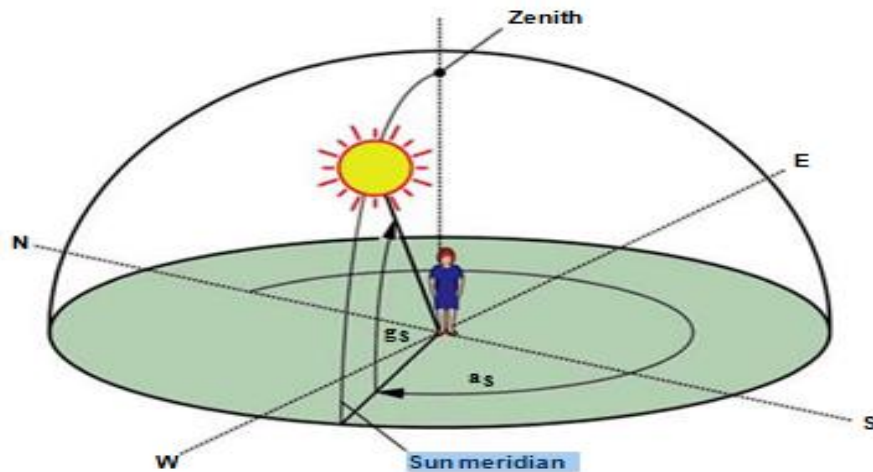
### 2.2.1. Déterminants atmosphériques et environnementaux

#### 2.2.1.1. Localisation géographique et disponibilité des rayons UVB

##### 2.2.1.1.1. Angle zénithal solaire

Le facteur le plus important affectant la production de vitamine D à partir de l'exposition aux UVB est l'angle zénithal solaire [7].

L'angle zénithal du soleil est l'angle formé par la lumière du soleil par rapport à la verticale (le soleil étant directement au-dessus). Cet angle augmente aux latitudes plus élevées, le matin tôt et en fin d'après-midi lorsque le soleil n'est pas directement au-dessus de la tête et pendant les mois d'hiver. Lorsque l'angle zénithal solaire augmente la quantité de rayonnement UVB atteignant la surface de la terre est réduite [52].



**Figure 24** : Angle zénithal du soleil et disponibilité des rayons UVB [52].

En résumé la quantité d'UVB arrivant à la surface de la terre dépend de nombreux facteurs dont l'angle des rayons par rapport à la couche d'ozone et la distance à parcourir à travers l'atmosphère. Ces éléments sont directement en lien avec la situation sur le globe (latitude, altitude, saison), l'heure de la journée et la pollution. Les conditions météorologiques ont également un effet important sur la production cutanée de vitamine D3 [219].

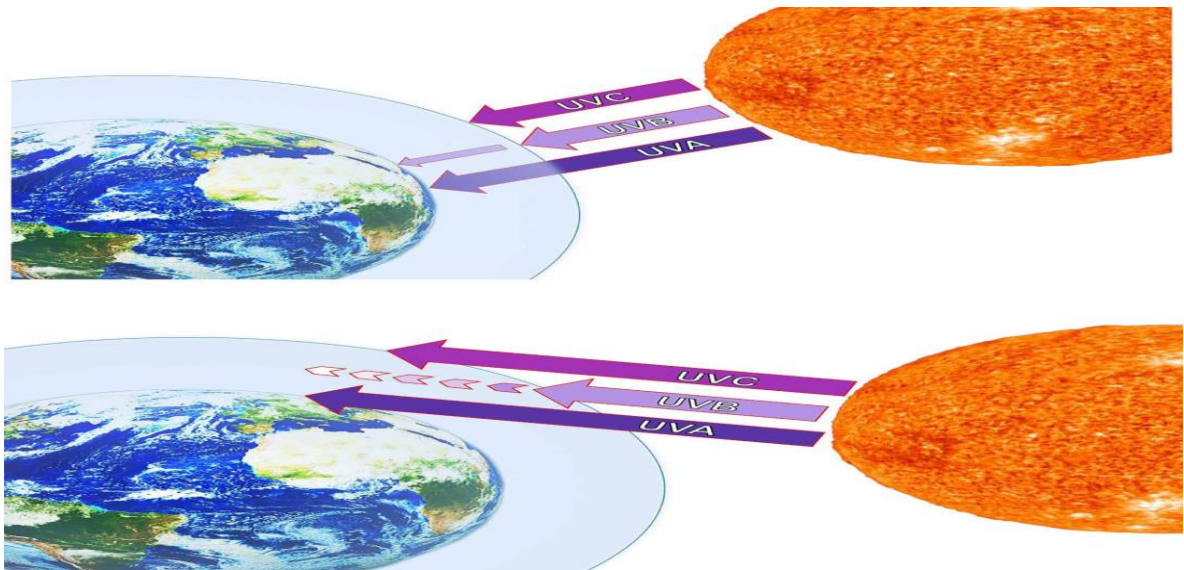
#### 2.2.1.1.2. Saison

On sait depuis longtemps que la synthèse endogène de vitamine D est influencée par la saison [220]. La saison hivernale est associée à une quasi-absence de néosynthèse. Au-delà du 35<sup>e</sup> degré de latitude Nord, comme en France métropolitaine, la capacité de synthèse est considérée comme nulle ou quasi-nulle entre novembre et février [218].

#### 2.2.1.1.3. Latitude

A des latitudes plus élevées, à une plus grande distance de l'équateur, une plus grande partie du rayonnement UVB est absorbée par la couche d'ozone, ce qui réduit ou élimine la production cutanée de la vitamine D3 [52].

Les résidents, au-delà de la latitude 33°, peuvent recevoir peu d'UVB en raison de l'angle oblique et du trajet plus long de la lumière du soleil dans l'atmosphère (augmentation de l'angle zénithal solaire) [75].



**Figure 25** : Diagramme schématisant les effets de latitude et de saison sur la disponibilité des UVB à la surface de la terre [221].

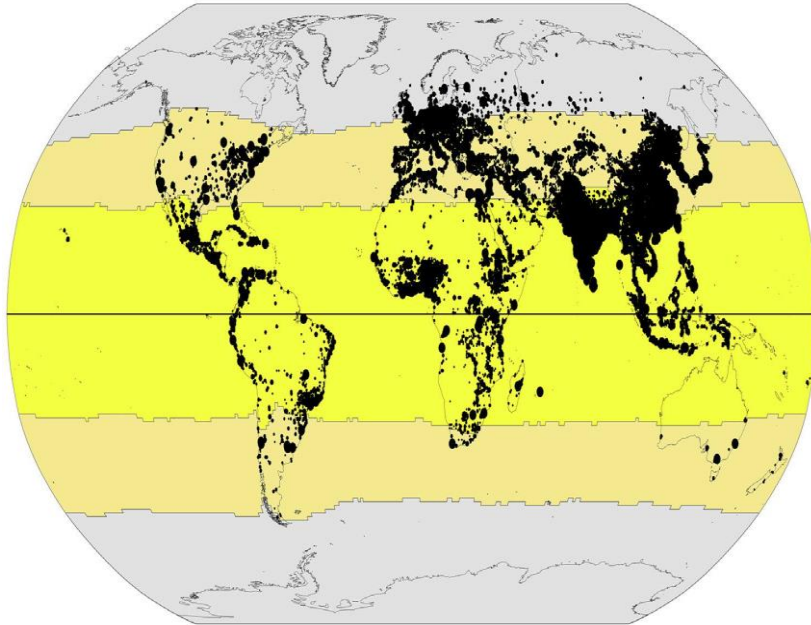
#### **Commentaire :**

Le diagramme en haut montre la situation à l'équateur aux équinoxes de printemps et d'automne, lorsque le soleil est directement au-dessus de l'équateur. A ce moment-là, l'équateur reçoit les doses maximales des rayons UV ; avec la moindre diffusion, car les rayons du soleil se déplacent perpendiculairement vers l'atmosphère.

Le diagramme en bas illustre la situation dans l'extrême hémisphère Nord, près du solstice d'hiver. Dans ces conditions, les rayons du soleil traversent obliquement l'atmosphère jusqu'à la surface de la terre et les UVB sont diffusés et absorbés complètement par l'oxygène et l'ozone atmosphériques.

#### 2.2.1.1.4. Altitude

Plus l'altitude est élevée, plus la longueur du trajet parcouru par les rayons UVB est courte (diminution de l'angle zénithal solaire) et donc la production cutanée de vitamine D3 est beaucoup plus efficace [52, 75].



**Figure 26** : Situation géographique et disponibilité des UVB [222].

Les personnes habitant la zone jaune du globe près de l'équateur peuvent recevoir suffisamment d'ultraviolets B (UVB) par une exposition occasionnelle au soleil sur une peau non protégée pour produire des quantités physiologiquement adéquates de prévitamine D3 [222].

#### 2.2.1.2. Facteurs météorologiques

Les nuages peuvent réduire la quantité de rayonnement UVB qui atteint la surface de la terre, ils absorbent les rayonnements UVB réduisant l'efficacité du soleil dans la synthèse cutanée de la vitamine D3[52].

#### 2.2.1.3. Pollution

La pollution atmosphérique en bloquant une partie du rayonnement UVB participe aussi à la réduction de la synthèse cutanée de la vitamine D3 [52].

L'effet de la pollution urbaine a été documentée dans des études réalisées en Belgique [223], Chine [224], France [225] Inde [226] en Iran [227, 228] et en Mexique [229].

Dans les régions hautement industrialisées de la Chine et de l'Inde, la pollution peut atténuer le rayonnement UV jusqu'à 50% [224].

Dans les mégalo-poles à forte concentration de polluants atmosphériques, en particulier d'ozone, de matières particulaires (PM) et de dioxyde de soufre, les photons UVB seraient efficacement absorbés par ces particules diminuant la photosynthèse cutanée de la prévitamine D3 [230].

### 2.2.2. Exposition au soleil

L'exposition solaire est la principale source de la vitamine D [40, 210] elle dépend de la surface corporelle exposée, de la fréquence, la durée et le moment de la journée [75].

Les UVB sont plus fréquents entre 10h et 15h au printemps, en été et en automne, 10 à 15 min d'exposition au soleil (sur les bras et le visage, ou les bras et jambes/mains) de 10 h à 15 h peuvent produire suffisamment de vitamine D dans les populations à peau claire [231].

### 2.2.3. Facteurs de risque liés au mode de vie

Certains facteurs liés au mode de vie moderne peuvent empêcher une exposition adéquate au soleil et réduire la synthèse cutanée de la vitamine D.

#### 2.2.3.1. Protection solaire

Les crèmes solaires sont considérées comme des écrans qui absorbent complètement les UVB et bloquent la synthèse de la vitamine D [232]. Plus la couche d'écran solaire appliquée est épaisse, moins les UVB atteignent la peau [233], si la couche appliquée n'est pas épaisse une certaine quantité d'UVB pourra atteindre la peau [234].

#### 2.2.3.2. Port de vêtements couverts

Les vêtements couvrants représentent une barrière physique empêchant l'absorption optimale des UVB [235].

Les sociétés conservatrices, comme c'est le cas dans le monde arabe, exigent un code vestimentaire qui limite les parties du corps exposé. Par conséquent, même avec beaucoup de soleil, le type de vêtements contribue à la carence en vitamine D [7].

Plusieurs études montrent le caractère endémique de l'hypovitaminose D chez les femmes portant des vêtements couvrants :

Par exemple la carence en vitamine D est prévalente chez les femmes et les nouveau-nés en Arabie saoudite à cause des vêtements traditionnels [7].

Pour les femmes au Maroc, le manque d'exposition au soleil et le port de voile étaient les facteurs les plus importants impliqués dans l'hypovitaminose D [236].

La pigmentation de la peau, les croyances religieuses et le mode de vie étaient parmi les principaux déterminants contribuant à la prévalence de la carence en vitamine D en Asie du Sud et du Sud-est [237].



#### 2.2.3.3. Activité physique

L'absence de pratique d'une activité physique ou sportive sont autant de facteurs de risque d'hypovitaminose D, y compris dans les régions fortement ensoleillées [238].

Les modes de vie peuvent donc également constituer un facteur de risque de la carence en vitamine D. Une étude menée auprès d'adultes australiens plus âgés (60-84 ans) a montré qu'une réduction du temps passé à l'extérieur, de l'activité physique, de l'apport en vitamine D et de l'exposition au rayonnement ultraviolet étaient positivement liés aux taux sériques de vitamine D très bas révélant une carence [239].

#### 2.2.3.4. Activités en plein air

Les activités en extérieur permettent une exposition plus régulière et prolongée et donc un meilleur statut vitaminique D [238].

Les activités récréatives (de loisir), surtout à l'extérieur, peuvent augmenter les concentrations de 25(OH)D. En général les plus jeunes passent plus de temps libre à l'extérieur [7].

Dans l'analyse des données NHANES de 6370 personnes plus de 18 ans, de 2003 à 2006, il a été constaté que 10 min d'activités modérées à vigoureuses mesurées objectivement pendant la journée étaient associées à une augmentation de la 25(OH)D sérique de 0,80 (intervalle de confiance à 95 % = 0,43-1,20) nmol/L [240].

#### 2.2.3.5. Milieu de résidence et type de logement

Vivre dans des régions urbaines est souvent associé à des concentrations plus basses de 25(OH)D [241].

Il est bien connu que les zones urbaines présentent des niveaux de pollution atmosphérique beaucoup plus élevés que les zones rurales, en raison des émissions de polluants provenant des sites industriels et des moyens de transports [242].

La pollution atmosphérique caractérisant les zones urbaines peut également bloquer le rayonnement UVB, ce qui pourrait entraîner une baisse des concentrations de 25(OH)D [241].

Une autre raison des concentrations plus faibles de 25(OH)D dans les régions urbaines est due à une plus grande prépondérance des occupations

intérieures, ce type de logement empêche une exposition adéquate aux rayons solaires [243].

Il est bien admis que les immeubles de grande hauteur réduisent également les rayons UVB arrivant à la surface D [241].

Dans une étude belge de Manicourt et Devogelaer réalisée en 2008, les femmes urbaines avaient des niveaux plus élevés d'exposition au soleil, mais avaient aussi une prévalence plus élevée de concentrations de 25(OH)D inférieures à 75 nmol/L que les femmes rurales (84 % vs 38 %). En Belgique, en raison des taux de pollution, les niveaux d'ozone sont trois fois plus élevés dans la capitale métropolitaine, Bruxelles, que dans la campagne [223].

Une étude réalisée en Malaisie a révélé que les femmes rurales passaient beaucoup plus de temps au soleil que les femmes urbaines (~8 vs ~3h/jour, respectivement, entraînant des concentrations plus élevées de 25(OH)D (~70 vs. ~32nmol/L, respectivement) [244].

#### 2.2.3.6. Profession (à l'extérieur ou à l'intérieur)

Les personnes qui travaillent à l'extérieur ont généralement des concentrations de 25(OH)D plus élevées que celles qui travaillent à l'intérieur. Les taux d'incidence du cancer dans les pays nordiques offrent un exemple de l'effet de la profession sur la concentration en 25(OH)D [7].

En effet, les travailleurs dans les professions qui ont le plus de temps à l'extérieur, comme les agriculteurs, les travailleurs forestiers et les jardiniers, présentaient les taux les plus faibles de cancers pour lesquels les UVB et la vitamine D sont associés à un risque réduit [243].

Une autre étude réalisée sur les danseurs professionnels de ballet dont l'âge moyen est de 26 ans au Royaume-Uni, a trouvé des concentrations de 25(OH)D en hiver et en été de 37 et 60 nmol/L, respectivement [245].

#### 2.2.3.7. Tabagisme

La fumée de tabac est un mélange de produits chimiques dangereux impliqués dans la survenue de plusieurs pathologies. En raison de la présence de composés toxicologiquement nocifs, tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les aldéhydes et le Dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT).

Un risque accru d'hypovitaminose D a été détecté chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (OR = 1,8 ; intervalle de confiance à 95 % : 1,00-3,35) comme l'on montre certaines études [246].

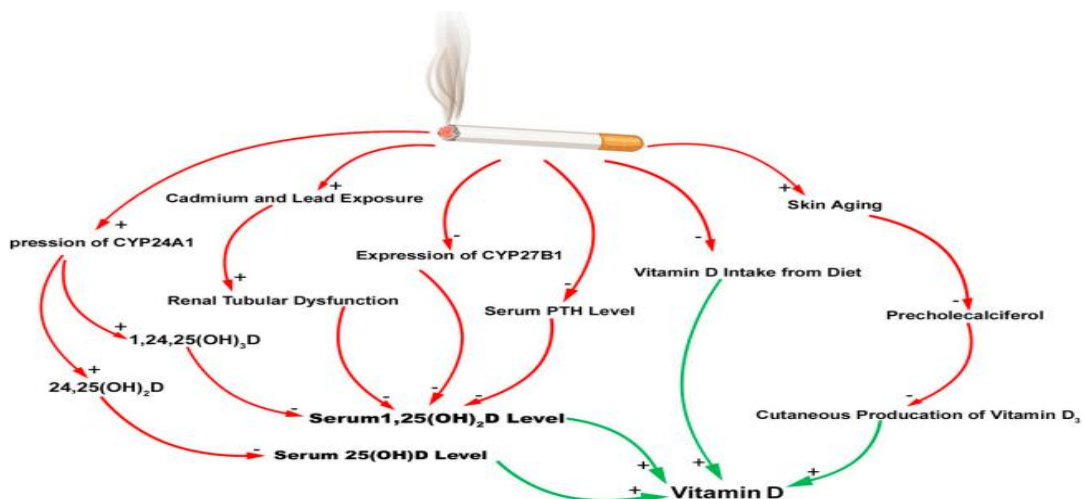
Il existe des preuves solides affirmant le rôle inhibiteur de la fumée de tabac dans la production de la PTH, de cholécalférol et de la calcitriol [246,247].

Des études plus récentes ont montré que des concentrations plus faibles d'hormones stéroïdes, ainsi que de 25(OH)D, sont associées au tabagisme passif et actif [248].

Kassi et *al.* (2015) ont effectué une recherche sur la relation entre la prévalence de la carence en vitamine D et les habitudes liées au mode de vie, y compris le tabagisme, chez les hommes jeunes et d'âge moyen en bonne santé. Ils ont observé une forte corrélation entre le 25(OH)D3 et le tabagisme chez les participants ( $P < 0,001$ ). À l'aide d'un modèle de régression logistique multinomiale, ils ont montré que la probabilité d'avoir une carence en vitamine D3 a augmenté chez les fumeurs jusqu'à 58 % et 63 % pour les sous-groupes d'âge de 20 à 29 ans et de 40 à 50 ans, respectivement, par rapport aux non-fumeurs [249].

Le tabagisme peut contribuer à la réduction des concentrations sériques en 25 (OH) D par différents mécanismes [53] :

- La diminution de l'apport intestinal en vitamine D ;
- La diminution de la production cutanée de cholécalférol ;
- La modulation des gènes impliqués dans l'homéostasie de la vitamine D, en particulier les CYP ;
- La réduction de la production locale de calcitriol dans les tissus cibles.



**Figure 27** : Mécanismes potentiels liés à la perturbation du système endocrinien de la vitamine D par la fumée du tabac [53].

## 2.2.4. Facteurs endogènes (individuels)

### 2.2.4.1. Age

La vitamine D est produite dans la peau par l'action des UVB sur le 7-déshydrocholestérol. La capacité de produire de la vitamine D dans la peau diminue linéairement avec le temps à partir de l'âge de 10 ans, diminuant jusqu'à environ 50 % à 70 ans **[250]**.

Une étude menée en Hongrie a révélé que les concentrations de 25 (OH)D du mois d'août diminuaient avec l'âge, passant de 42 nmol/L chez les enfants de 0-9 ans à 21 nmol/L chez les adultes de 80-89 ans **[251]**.

Des études ont montré que les enfants, en particulier les nourrissons, peuvent avoir besoin de moins d'exposition au soleil que les adultes pour produire des quantités adéquates de vitamine D en raison de leur plus grand rapport surface/volume et de leur meilleure capacité à produire de la vitamine D **[254]**.

La diminution de la synthèse dermique de la vitamine D est due également à la diminution du taux d'hydroxylation et une réponse plus faible des tissus cibles expliquent également le risque élevé de carence en vitamine D chez les personnes âgées **[253]**.

Enfin les personnes les plus âgées (65 ans) ont tendance à être moins engagées aux activités en plein air que leurs homologues plus jeunes, surtout pendant les mois d'hiver. Une faible exposition au soleil augmente le risque chez les personnes âgées, le risque devient plus grave pour les personnes vivant dans des régions faiblement ensoleillées **[91]**.

### 2.2.4.2. Sexe

En moyenne, les hommes ont des concentrations plus élevées que les femmes **[238]**. En effet, plusieurs études ont montré une prédominance féminine de la carence ou de l'insuffisance en vitamine D **[209, 240, 254, 255]**.

Certaines études ont également montré que la carence en vitamine D était plus élevée chez les filles adolescentes que chez les garçons **[210, 256, 257]**.

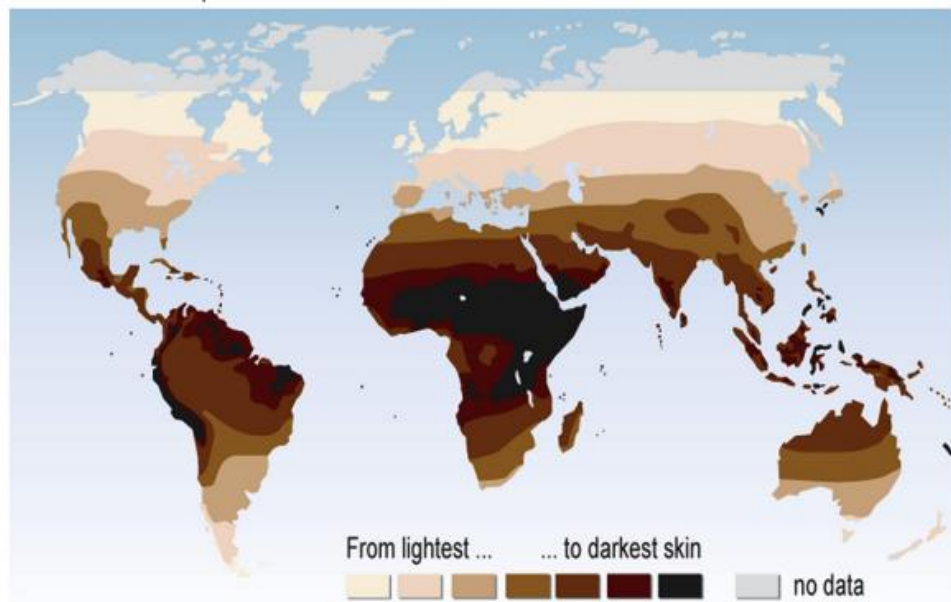
De plus chez les femmes adultes, la grossesse, l'allaitement, la multiparité, la ménopause, sont des facteurs de risque supplémentaires d'hypovitaminose D chez les le sexe féminin.

### 2.2.4.3. Phototype (couleur de la peau)

Les personnes ayant de faibles taux sériques de Vit. D ont généralement une pigmentation de la peau foncée, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les sujets de peau noire [258].

La mélanine (pigment de la peau) constitue un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de vitamine D [71].

En effet, la mélanine est extrêmement efficace pour l'absorption des rayonnements UVB, elle rentre naturellement en compétition avec le 7-DHC pour capter le rayonnement solaire UVB, ce qui réduit sa conversion en prévitamine D3 [241, 259].



**Figure 28** : Carte du phototype des différentes populations du globe [222].

La classification de Fitzpatrick ou phototype permet de classer les individus selon la réaction de leur peau lors d'une exposition solaire (Tableau 9)

Une personne ayant un type de peau 5 et 6 (ne brûle jamais, bronzée toujours) nécessite donc un temps d'exposition beaucoup plus long, généralement de 5 à 10 fois supérieur à celui d'une personne ayant une peau de type 2 (toujours brûlée et parfois bronzée). C'est la raison pour laquelle les personnes dont la peau est fortement pigmentée sont beaucoup plus à risque de carence en vitamine D [52].

Certaines études estiment que les Asiatiques du sous-continent indien ont besoin de 3 fois plus de soleil que les Caucasiens, alors que les Africains peuvent en avoir besoin de 6 à 10 fois plus [260].

Holick a souligné qu'en plus d'avoir une faible exposition au soleil un apport alimentaire insuffisant et l'absence de supplémentation en vitamine D amplifient l'apparition d'une carence en vitamine D chez les personnes hyper-pigmentées [261].

**Tableau 9** : Phototype via la classification de Fitzpatrick [262].

Phototype	Caractéristiques	Réaction au soleil
Type I	peau très claire, taches de rousseur, cheveux blonds ou roux	ne bronze pas, attrape systématiquement des coups de soleil.
TYPE II	peau très claire, cheveux blonds ou châtain, des taches de rousseur apparaissent au soleil, yeux clairs	bronze difficilement, attrape souvent des coups de soleil
TYPE III	peau claire, cheveux blonds ou châtain	a parfois des coups de soleil, bronze progressivement
TYPE IV	peau mate, cheveux châtain ou bruns, yeux foncés	attrape peu de coups de soleil, bronze bien
TYPE V	peau foncée, yeux foncés	a rarement des coups de soleil, bronze facilement
TYPE VI	peau noire	peau foncée, n'a jamais de coups de soleil

#### 2.2.4.4. Indice de masse corporelle (IMC)

Les personnes obèses ou en surpoids ont toujours un risque plus élevé en raison de la séquestration de la vitamine D dans le tissu adipeux [200, 263, 264].

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 [265].

La relation entre l'obésité et l'insuffisance en vitamine D est bien documentée. L'IMC est inversement lié aux concentrations sériques de 25(OH)D

et par conséquent, à des taux élevés d'hormone parathyroïdienne (PTH) [266, 267].

Selon certains auteurs une augmentation de l'IMC tous les 1 kg/m<sup>2</sup> a été associée à une diminution de la 25(OH)D de 1,15 [268].

Dans une étude de supplémentation en vitamine D chez des personnes obèses, l'augmentation de la concentration de 25(OH)D de 2,5nmol/L a pris environ 2,5 UI/kg/jour de vitamine D3[269].

#### 2.2.5. Facteurs génétiques

Les polymorphismes des différents gènes (VDR, DBP) contribuent à la variabilité des concentrations sériques de la vitamine D.

Dans une étude récente sur l'exposition aux lampes UVB en hiver au Danemark, 22 participants sains ont atteint des concentrations de 25(OH)D de 85 à 216 nmol/L. Les concentrations de base de 25(OH)D représentaient 55 % de la variance, tandis que l'âge, les polymorphismes du gène récepteur de la vitamine D, la taille et la pigmentation constitutive de la peau représentaient 15 % de la variance [270].

Les gènes impliqués dans la voie métabolique de la vitamine D peuvent également affecter les concentrations de 25(OH)D [7].

Une résistance héréditaire à la vitamine D affecte également les concentrations sériques de la 25(OH) D [75]. Il s'agit de l'hypersensibilité à la vitamine D (HVD), par déficit de la 24-hydroxylase (enzyme catabolisant la 1,25-dihydroxy-vitamine en produits inactifs) [192].

#### 2.2.6. Alimentation et Politique de supplémentation

Les personnes ayant un régime végétarien ou les personnes souffrant de troubles de comportement alimentaire (anorexie, boulimie) sont plus susceptibles de présenter une carence en vitamine D en raison d'une alimentation déséquilibrée [75].

La vitamine D3 et ses métabolites sont principalement présents dans les aliments d'origine animale tels que la viande, les abats, les produits laitiers, les œufs et le poisson. Les poissons gras constituent la principale source alimentaire de la vitamine D [271]. Certaines études affirment que consommer des poissons gras au moins 3-4 fois par semaine permettrait d'acquérir la quantité de vitamine D nécessaire [265].

Un régime alimentaire contenant les sources alimentaires de la vitamine D permet de prévenir les carences en vitamine D [272].

La politique de supplémentation des pays joue également un rôle important dans le maintien des concentrations sériques de la vitamine D. En moyenne, les taux de 25(OH)D sont plus élevés dans les populations issues de pays où la supplémentation en vitamine D des produits alimentaires est routinière (États-Unis, certains pays nordiques) [238].

### 2.2.7. Statut physiologique

#### 2.2.7.1. Grossesse et allaitement

La grossesse comme l'allaitement engendrent une sous-consommation de vitamine D indispensable à la croissance du fœtus puis du nouveau-né et donc un risque de carence important chez la mère [238].

Le statut vitaminique D du nourrisson est dépendant des réserves constituées in utero dans les 6 à 8 premières semaines de vie [273].

Aujourd'hui, il existe une carence « pandémie » en vitamine D, y compris chez les femmes jeunes en âge de procréer. La littérature montre une forte prévalence d'hypovitaminose D chez les femmes enceintes qui entraîneraient des conséquences autant pour la mère que pour sa descendance [274].

Des études ont rapporté une prévalence variant entre 18 et 84 %, selon les pays de résidence et les habitudes vestimentaires [275, 276]. En France par exemple, elle a été évaluée à 34 % au début du troisième trimestre de grossesse au printemps et en hiver [277].

Les femmes enceintes à pigmentation foncée sont plus à risque [278]. Une faible photo-exposition et/ou un apport alimentaire insuffisant sont responsables de cette carence vitaminique [279].

La découverte du rôle de la vitamine D dans différentes affections a apporté un éclairage nouveau sur l'importance de la supplémentation en vitamine D pendant la grossesse [279].

Au niveau maternel, une carence en vitamine D pendant la grossesse pourrait augmenter le risque d'hypertension artérielle, de pré-éclampsie [280], de diabète gestationnel [279, 281] et d'ostéomalacie [282].

Au niveau néonatal, une carence maternelle en vitamine D pendant la grossesse pourrait entraîner la naissance d'un enfant de petit poids [283] des hypocalcémies néonatales précoces ou tardives [284], mais aussi à plus long



terme des altérations de l'émail dentaire [285] et une augmentation de la maladie asthmatique chez les enfants dans les premières années de vie [286].

#### 2.2.7.2. Ménopause chez les femmes

A la ménopause, la chute des hormones provoque une déficience en vitamine D. En effet, 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 induisant une accélération du remodelage osseux avec l'augmentation de la résorption osseuse liée à une augmentation du nombre et de l'activité des ostéoclastes [287].

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 ont rapporté une prévalence élevée de la carence en vitamine D chez les femmes ménopausées [288, 289, 290, 291].

#### 2.2.7.3. Enfants et adolescents

Les nourrissons, les enfants et les adolescents sont des populations à risque en raison de la croissance rapide du squelette après la naissance et pendant la puberté [40].

Weisberg a montré que 96 % des cas de rachitisme survenaient chez les enfants allaités [292] car le lait maternel contient très peu de vitamine D, même chez les mères à forte teneur en vitamine D (15-50 IU/L) [200, 293].

Les nourrissons exclusivement allaités au sein, en particulier ceux nés de mères souffrant d'une carence en vitamine D, sont plus à risque de rachitisme [75].

Les enfants prématurés sont encore plus sujets à une carence en vitamine D en raison d'un manque de transfert transplacentaire de vitamine D pendant le troisième trimestre [294] et d'une exposition négligeable au soleil à l'hôpital en période postpartum [295].

La puberté constitue également une période à risque de carence en vitamine D :

Une étude québécoise a montré en 2010 que plus de 90 % des enfants et des adolescents sains (3 âges étudiés : 9, 13 et 16 ans) avaient des concentrations circulantes en vitamine D sub-optimales (< 75 nmol/l) en fin d'hiver

et en début de printemps ; par ailleurs, les déficits sévères en vitamine D (< 30 nmol/l) étaient aussi plus fréquents chez les adolescents les plus âgés [296].

Dans une étude européenne, impliquant 1006 adolescents (12,5–17,5 ans) dans neuf pays différents, a retrouvé des concentrations sub-optimales de 25(OH) vitamine D chez 81 % de la population (39 % d'insuffisance, 27 % de déficit et 15 % de déficit sévère), avec une augmentation de la vitamine D avec l'âge et une diminution de cette hormone avec l'augmentation de l'indice de masse corporelle [297].

Dans une étude menée par Hu et *al.* en 2017 ; a révélé que 53,2 % des enfants et adolescents chinois présentaient une carence en vitamine D [298].

Au Corée du Sud, la prévalence de la carence en vitamine D chez les adolescents était de 82,9% [299].

#### 2.2.8. Facteurs de risque pathologiques et médicamenteux

Certaines maladies chroniques impliquant principalement les malabsorptions intestinales ou des insuffisances hépatiques et rénales peuvent également réduire la production de vitamine D [75, 300].

##### 2.2.8.1. Problèmes de malabsorption

En effet, 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 [300, 301]. 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.

##### 2.2.8. 2. Pathologies hépatiques et rénales

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 [75, 265].

Le rein assure 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)<sub>2</sub>D. Cela va entraîner une diminution des taux de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, une hypophosphatémie, une hypocalcémie et une hyperparathyroïdie secondaire [301].

Les syndromes néphrotiques vont également abaisser les taux circulants de vitamine D par son excrétion substantielle dans les urines [265].

### 2.2.8.3. Troubles de thyroïde et parathyroïde

L'hyperparathyroïdie primaire : qui va engendrer un excès de transformation de la 25(OH)D en 25(OH)<sub>2</sub>D d'où une concentration basse de 25(OH)D. Les problèmes de la thyroïde sont également impliqués dans la réduction des taux sériques de la 25(OH)D **[300, 301]**.

### 2.2.8. 4. Chirurgie bariatrique

Cette intervention chirurgicale réservée pour les cas d'obésité sévère (obésité morbide) peut engendrer une malabsorption de certains nutriments et par conséquent une réduction des concentrations sériques en vitamine D **[301, 302]**.

### 2.2.8.5. Tumeurs osseuses

Les tumeurs osseuses sécrètent le FGF-23 en excès ce qui contribue à la diminution des concentrations sériques de la vitamine D **[301]**.

### 2.2.8.6. Traitements médicamenteux

Les traitements médicamenteux comme certains anticonvulsivants ou agents antirétroviraux ainsi que les glucocorticoïdes peuvent provoquer une carence en vitamine D en accélérant le catabolisme de 25(OH)D et 1,25(OH)<sub>2</sub>D **[75, 300, 301]**. Tandis que le kétoconazole (un antifongique) peut bloquer davantage la 1-hydroxylation **[303]**.

## 2.2.9. Autres déterminants de la concentration sérique en 25(OH)D

### 2.2.9.1. Manque de connaissances sur les bienfaits de la vitamine D

Une raison importante pour de faibles concentrations de 25(OH)D semble être un manque de connaissances sur les bienfaits de la vitamine D, sur les risques associés à une carence en vitamine D et sur le fait que le soleil est une source importante de vitamine D **[7, 304]**.

Une étude réalisée à Hong Kong a trouvé que la littératie en santé était directement associée à une augmentation de l'exposition au soleil, suggérant que la formation en littératie en santé pourrait être plus efficace que de simplement fournir de l'information sur la vitamine D et l'exposition au soleil **[305]**.

D'autre part, les personnes âgées sont de plus en plus conscientes du rôle de la vitamine D dans la réduction du risque de fractures ostéoporotiques et augmentent leur apport oral en vitamine D **[7]**.

### 2.2.9.2. Migration/Migrants

La crise mondiale des migrants/réfugiés aggravera probablement la carence en vitamine D. La deuxième génération de migrants nés à l'étranger

devrait également être considérée comme un groupe à haut risque de carence en vitamine D en raison d'une pigmentation de la peau plus foncée que la population hôte et d'une faible adaptation avec les habitudes de la société hôte (mode de vie et alimentation) [7].

Les immigrants avec une peau foncée en Europe ont un taux de rachitisme significativement plus élevé [306]. Comme l'ont montré Mughal et ses collègues, une période prolongée de l'allaitement maternel sans supplémentation en vitamine D pour le nourrisson est un autre problème dans les sociétés immigrées qui augmente le risque de carence en vitamine D et ses conséquences [307].

Dans une étude italienne, une carence sévère en vitamine D [25(OH)D < 25 nmol/L] a été notée chez 76 % des nouveau-nés migrants et 48% des mères migrantes [308].

En Belgique, 90% des Marocains et 77% des Congolais avaient des concentrations sériques de 25(OH) D < 50 nmol/L [309].

En Norvège, 92 % des Pakistanais avaient des concentrations de 25(OH)D inférieures à 50 nmol/L [310] et 81 % des immigrants nouvellement arrivés du Moyen-Orient, 75 % de l'Asie du Sud et 73 % de l'Afrique avaient des concentrations de 25(OH)D inférieures à 50 nmol/L [311].

Une méta-analyse récente des populations migrantes à peau foncée a montré que les immigrants du Moyen-Orient, de l'Afrique de l'Est et de l'Afrique subsaharienne avaient une forte prévalence de carence en vitamine D (avec des taux 65% et 56%, respectivement) [312].

#### 2.2.9. 3. Voyage vers des endroits ensoleillés en hiver

Les gens qui vivent aux latitudes élevées et qui voyagent vers des régions ensoleillées pendant l'hiver, présentent des concentrations de 25(OH)D plus élevées [7].

Une étude réalisée en Europe a montré que les vacances dans les régions ensoleillées augmentaient les concentrations de 25(OH)D de 49 à 71 nmol/L pour les Danois et de 56 à 73 nmol/L pour les Espagnols. Les vacances au ski ont augmenté les concentrations de 25(OH) D pour les Danois de 51 à 59 nmol/L [313].

## 2.2.9.4. Contaminants de l'environnement

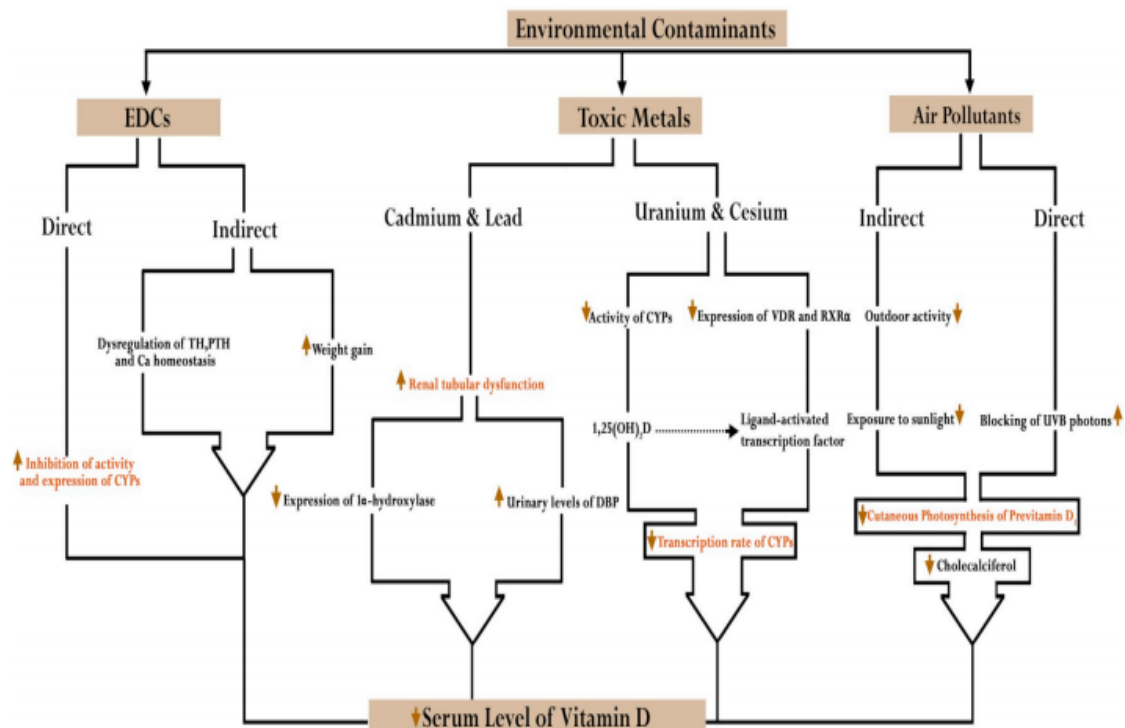
### 2.2.9.4.1. Perturbateurs endocriniens

Des preuves solides ont été fournies au cours des dernières années associant la carence en vitamine D à l'exposition aux contaminants environnementaux c'est le cas des perturbateurs endocriniens comme les pesticides, les métaux, bisphénol A (BPA), phtalates, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), et les polyhalogénés [53].

Il a été démontré que ces molécules ont un impact sur les voies de biosynthèse et sur les niveaux des hormones stéroïdiennes y compris celles du calcitriol [314, 315, 316].

### 2.2.9.4.2. Métaux lourds

Diverses études ont démontré que les métaux lourds, en particulier le cadmium (Cd), le plomb (Pb), ainsi que les métaux radioactifs, en particulier l'uranium (U) et le césium 137(137Cs), sont capables d'interférer avec les systèmes hormonaux, notamment le système endocrinien de la vitamine D [317, 318, 319]. Les mécanismes par lesquels ces polluants peuvent affecter le niveau de la vitamine D se rapprochent de ceux suggérées pour le tabagisme [53].



**Figure 29** : Contaminants environnementaux impliqués dans la réduction des concentrations sériques de la 25(OH)D [53].

Avec EDCs : Endocrine-disrupting chemicals.

## 2.3. Epidémiologie de l'hypovitaminose D

### 2.3.1. Dans le monde

La carence en vitamine D est un problème majeur de santé publique mondiale touchant toutes les tranches d'âge [6, 320], ainsi, environ la moitié de la population mondiale souffre d'une carence en vitamine D [7].

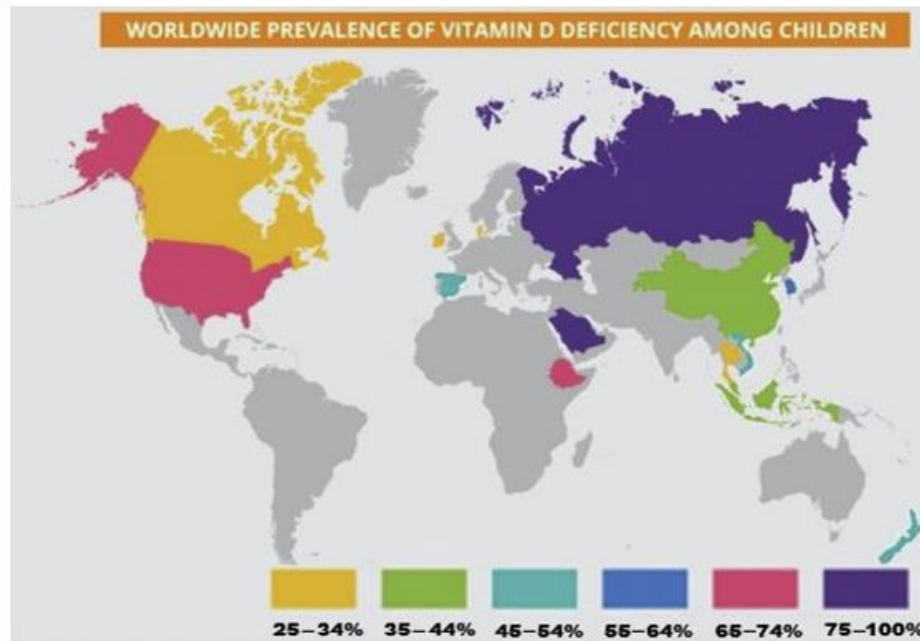
La prévalence du déficit en vitamine D varie selon les seuils retenus pour définir la carence ou l'insuffisance. Toutefois, quel que soit le seuil retenu, l'insuffisance en vitamine D serait largement répandue à travers le monde [198, 265, 321, 322].

**Tableau 10** : Estimation de la 25 (OH)D moyenne de la population générale dans différentes régions du globe après stratification en fonction de l'âge [323].

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

La carence et l'insuffisance en vitamine D sont courantes chez les enfants du monde entier [324]. Même aux États-Unis, où le lait et certains jus et céréales sont enrichis en vitamine D, 50 % des enfants âgés de 1 à 5 ans et 70 % des enfants âgés de 6 à 11 ans présentaient une concentration de 25(OH)D < 30 ng/mL [325].

Chez l'enfant toujours une prévalence élevée de carence et d'insuffisance en vitamine D a été documentée en Europe, en Chine, en Inde, au Moyen-Orient et en Amérique du Sud où les aliments ne sont pas enrichis avec de la vitamine D [297, 326, 327, 328].



**Figure30** : Prévalence de la carence en vitamine D chez les enfants dans le monde [6].

Une revue systématique comportant 195 études, impliquant plus de 168 000 participants de 44 pays, a révélé des valeurs moyennes  $< 50$  nmol/L (20 ng/ml) dans 37% des études, avec des proportions plus élevées au Moyen-Orient et en Asie [323]. Les facteurs environnementaux et liés au mode de vie expliquent les variations importantes des concentrations sériques de 25(OH)D, soit de 7,5 à 37,5 nmol/L (3 à 15 ng/mL) dans ces régions [329].

### 2.3.2. En Europe

Parmi les données disponibles nous citons l'étude de Van der Wielen *et al* ; en 1995 qui ont examiné 824 sujets, âgés de 71 à 76 ans, issus de 11 pays européens (Norvège, Danemark, Hollande, Belgique, France, Suisse, Hongrie, Espagne, Italie, Portugal et Grèce) : 36 % des hommes et 47 % des femmes avaient un taux de 25(OH)D inférieur à 12 ng/mL [330].

En 2006, Bruyère *et al* ; ont mené un essai chez 8532 femmes ménopausées issues de neuf pays européens : 37,6 % et 79,6 % ont des taux de 25(OH)D respectivement inférieurs à 20 et 30 ng/mL [331].

Des résultats similaires sont décrits en Italie, avec des taux moyens de 25(OH)D de 18 ng/mL chez les femmes ménopausées, 30 % d'entre elles ayant une concentration inférieure à 10 ng/mL [332].

Malgré un taux d'ensoleillement supérieur, le sud de l'Europe semble particulièrement concerné par l'insuffisance en vitamine D, comme en témoignent les déficits profonds retrouvés chez les sujets âgés institutionnalisés espagnols [333].

Mais l'hypovitaminose D ne concerne pas uniquement les sujets âgés institutionnalisés et les femmes ménopausées. Une étude grecque montre que les adolescents (47 % ont un taux inférieur à 10 ng/mL en hiver), les enfants et les mères de nourrissons sont également touchés [334].

Une étude récente en Europe a évalué la prévalence de la carence en vitamine D pour deux concentrations de 25(OH)D <30nmol/L et <50nmol/ chez 55 844 sujets Européens Pour les concentrations inférieures à 30 nmol/L, 13,0 % étaient déficitaires, avec 17,7 % des concentrations en hiver et 8,3 % en été. Pour les concentrations inférieures à 50 nmol/L, 40,4 % des sujets étaient déficitaires [335, 336].

#### 2.3.2.1. France

Deux études seulement qui apportent des données sur le statut vitaminique D de la population générale française adulte, l'étude SUVIMAX et, plus récemment, l'étude ENNS 2006—2007[218].

L'étude SUVIMAX a mis en évidence que 14 % de la population entière (1579 sujets âgés de 35 à 60 ans) ont une concentration de 25(OH)D inférieure à 12 ng/ mL (soit la valeur au-dessous de laquelle il peut exister une ostéomalacie) et 75 % une concentration inférieure à 31 ng/mL [337].

En 2012, Vernay et *al.* publient les résultats de l'Étude nationale nutrition santé (ENNS 2006–2007) portant sur 1587 sujets sains âgés de 18 à 74 ans et issus de toute la France : 80,1 % d'entre eux ont un taux de 25(OH)D inférieur à 30 ng/mL et 42,5 % ont un taux inférieur à 20 ng/mL [338].

Plus récemment, il est noté qu'en population générale, environ 40–50 % des Français ont une concentration de 25(OH)D inférieure à 20 ng/mL (50 nmol/L) et 80 % ont une concentration inférieure à 30 ng/mL (75 nmol/L) [339, 340].

#### 2.3.2.2. Pays- Bas

Au Pays-Bas, l'étude LASA révèle un déficit sévère (< 10 ng/ mL) pour 8 % des hommes et 14 % des femmes et un déficit modéré (< 20 ng/mL) pour 45 % des hommes et 65 % des femmes [341].



Le statut vitaminique D est meilleur dans ce pays que celui des pays européens du Sud. Aux Pays-Bas, les habitudes de vie y sont pour beaucoup plus favorables pour atteindre un niveau optimal de la vitamine D : une vie plus à l'extérieur des maisons, un indice de masse corporelle plus faible, la consommation journalière de poissons gras et la prise de compléments alimentaires ou encore l'exposition fréquente en cabine aux UVB [238].

#### 2.3.2. 3. Autres pays européens

Le statut vitaminique D diffère d'un pays européen à un autre avec des variations parfois inattendues selon la population étudiée. On retrouve ainsi, en fonction des différentes études, des taux de 25(OH)D inférieurs à 10 ng/mL pour 2 à 30 % de la population européenne, ce pourcentage pouvant atteindre 75 % chez les personnes âgées institutionnalisées et les femmes ménopausées ostéoporotiques [238].

Les données de l'Islande, de la Norvège, de l'Irlande, du Royaume-Uni, des Pays-Bas, de l'Allemagne et de la Grèce ont récemment été normalisées par l'étude européenne ODIN [335].

Les résultats des différentes études menées dans les pays européens sont répertoriés dans le tableau 11.

**Tableau 11** : Résultats de certaines études épidémiologiques réalisées en Europe.

<b>Pays - Latitude - °N/S</b>	<b>Représentativité</b>	<b>Nombre de sujets</b>	<b>Age (ans)</b>	<b>Moyenne ± écart type (nmol/L)</b>	<b>Référence</b>
<b>Islande 64°N</b>	<b>Hommes et femmes adultes (étude régionale)</b>	<b>5519</b>	<b>66–96</b>	<b>57.0±17.8</b>	<b>[335].</b>
<b>Suède 58°N</b>	<b>Hommes plus âgés</b>	<b>1194</b>	<b>71</b>	<b>68.7±19.1</b>	<b>[342].</b>
<b>Finlande 60–70°N</b>	<b>Etude nationale</b>	<b>4102</b>	<b>29–77</b>	<b>67.7±13.2</b>	<b>[310].</b>
<b>Pays-Bas 52°N</b>	<b>Etude nationale</b>	<b>2625</b>	<b>40–66</b>	<b>59.5±21.7</b>	<b>[335].</b>
<b>Belgique 51°N</b>	<b>Adultes</b>	<b>697</b>	<b>42.7(32–53)</b>	<b>49.3 (35–65)</b>	<b>[343].</b>
<b>Allemagne 47–55°N</b>	<b>Etude nationale</b>	<b>6995</b>	<b>18–79</b>	<b>50.1±18.1</b>	<b>[335].</b>
<b>Grèce 37°N</b>	<b>Etude régionale</b>	<b>222</b>	<b>3–6</b>	<b>54.3±15.7</b>	<b>[335].</b>
<b>Croatie 45°N</b>	<b>Femmes post ménopausées</b>	<b>120</b>	<b>61.1±8.8</b>	<b>46.9±16.8</b>	<b>[344].</b>
<b>Irlande 51–54°N</b>	<b>Etude nationale</b>	<b>1118</b>	<b>18–84</b>	<b>56.4±22.2</b>	<b>[345].</b>
<b>Danemark (Copenhague) 56°</b>	<b>Etude régionale</b>	<b>3409</b>	<b>19–72</b>	<b>65.0±19.2</b>	<b>[310].</b>
<b>Royaume-Uni (50–59°N)</b>	<b>Enfants, adolescents et adultes (étude nationale)</b>	<b>1488</b>	<b>1.5–91</b>	<b>47.4±19.8</b>	<b>[335].</b>

### 2.3.3. Amérique du nord

En Amérique du Nord, les latitudes vont de 70°N à 19°N. Plusieurs grandes études ont examiné le statut en vitamine D en Amérique du Nord [198].

#### 2.3.3.1. États-Unis

L'étude la plus importante est la « National Health and Nutrition Examination Survey » (NHANES), cette étude américaine comprenait un échantillon national représentatif de femmes enceintes ou non, d'enfants, d'adolescents d'adultes, et des personnes âgées [346, 347].

Au total, 20 289 prélèvements ont été effectués entre 2000 et 2004, et 18158 entre 1988 et 1994. Après ajustement sur l'âge et la méthode biologique utilisée pour doser la 25(OH)D, il est apparu que les concentrations moyennes avaient significativement baissé entre 1988 et 2004 (passant de 30 ng/mL en moyenne entre 1988 et 1994 à 24 ng/mL en moyenne entre 2000 et 2004) [238]. Les auteurs attribuent cette baisse à l'augmentation de l'IMC, à une protection accrue vis à-vis du soleil, à une réduction de la consommation de lait (enrichi en vitamine D) et à une diminution globale de l'activité de plein air [348].

Dans la période allant de 2007 à 2009, environ un tiers de la population américaine était déficitaire, variant de 21% en été à 48% en hiver [349].

Selon une étude réalisée par Tovey et Cannell en 2017, le taux de carence en vitamine D aux États-Unis varie de 30 % à 70 % [350].

#### 2.3.3.2. Canada

Au Canada, les données disponibles indiquent que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est élevée chez les adultes sains, particulièrement pendant les mois d'hiver. Une étude menée à Toronto chez des femmes âgées de 18 à 35 ans montre que 21 % de celles d'origine caucasienne, 32 % des femmes asiatiques et 25 % des femmes noires ont une concentration de 25(OH) D inférieure à 16 ng/mL [238].

Une autre étude réalisée chez des adultes sains à Calgary, une des villes les plus ensoleillées du Canada, a montré qu'à la fin de l'hiver, 39 % d'entre eux ont un taux inférieur à 20 ng/mL et 86 % un taux inférieur à 32 ng/mL [351].

Une prévalence très élevée de faible taux sérique de 25(OH)D a été observée chez les femmes enceintes de Terre-Neuve-et-Labrador au Canada : 89% avaient une insuffisance à la fin de l'hiver et 64% présentaient une insuffisance à la fin de l'été [352].

Chez les enfants d'âge préscolaire Inuits vivant dans les communautés arctiques 52,1 % avaient des concentrations sériques en 25(OH)D inférieures à 50nmol/L en été. Cependant 72,7 % avaient des taux inférieurs à 50nmol/L en hiver [253].

Au Canada toujours 60% à 61 % des immigrants et des réfugiés avaient des niveaux sériques en 25(OH)D inférieurs à 50nmol/L [354, 355].

#### 2.3.4. Amérique latine

Les latitudes vont de 14° Nord à 55°Sud. Dans plusieurs études, on a observé une très forte prévalence de personnes dont la concentration sérique de 25(OH)D était inférieure à 50nmol/L [198]. En particulier chez les enfants indiens vivant en Argentine (92,7% et 96,6%) [356, 357], les enfants en bonne santé vivant au Chili (96,3 %) [358] et les femmes vivant en institution en Argentine (86 %) [359].

Un essai mené en Argentine chez des sujets sains a révélé un taux de 25(OH)D moyen de 20 ng/mL au Nord et de 14 ng/mL au Sud [351].

Une étude réalisée chez des femmes ménopausées ostéoporotiques venant de Mexico, du Chili et du Brésil montre un taux de 25(OH)D inférieur à 30 ng/mL pour respectivement 67,1 %, 50,4 % et 42,4 % d'entre elles [360].

**Tableau12** : Statut vitaminique D dans différentes études épidémiologiques réalisées en Amérique du sud.

Pays Latitude °N/S	Représentativité	Nombre de sujets	Age (ans)	Moyenne ± écart type (nmol/L)	Référence
Joao Pessoa, Brésil 7°S	Échantillon aléatoire de personnes âgées	142	≥60	64.1±8.2	[361].
Bogota, Colombie 4°N	Enfants d'âge scolaire	479	8.9±1.6	73.2±19.8	[362].
Ushuaia, Argentine 55°S	Enfants	18	7.3±4.4	73.3±14.8 (avant traitement)	[363].
Punta Arenas, Chili 53°S	Enfants en bonne santé	108	9.6±0.5	Médiane 27,3	[358].
Sao Paulo, Brésil 23°S	Des bénévoles en bonne santé d'un hopital Universitaire	603	47.8±13.4	Médiane 53.5	[364].

#### 2.3.5. Asie

Récemment, de nombreuses études sur le statut en vitamine D dans les pays asiatiques ont été publiées. Le statut en vitamine D était faible chez les

patients ayant subi une fracture de la hanche à Ekaterinbourg, en Russie et chez les sujets témoins plus âgés [365], un faible taux de vitamine D a également été observé chez les femmes mongoles. Le rachitisme est très répandu en Mongolie [366]. De même, les adolescents du deux sexes en Chine avaient un très faible taux sérique de 25(OH)D [367].

Contrairement aux attentes, le statut en vitamine D était faible à modéré en Inde, située à une latitude comprise entre 13° et 27°. Cela peut être dû à la pigmentation de la peau, port de vêtements couverts, et un comportement d'éviction solaire. Le statut en vitamine D était meilleur dans les pays du Sud-est de l'Asie comme la Malaisie et le Japon [198].

#### 2.3.5.1. Japon

Seules quelques études épidémiologiques se sont intéressées à l'estimation de la prévalence de la carence en vitamine D dans la population asiatique adulte [368].

Dans une étude de cohorte menée entre l'année 2012 et 2013 en Japon comportant 9084 participants âgés de 40 à 74 ans. La prévalence de la carence en vitamine D (définie par un taux en 25[OH] D  $\geq 75$  nmol/L) était faible (9,1 %) dans cette population japonaise [368].

La population japonaise est l'une des plus grandes consommatrices de poisson, une source importante de vitamine D alimentaire ce qui participe à maintenir un taux satisfaisant en 25(OH)D [369].

#### 2.3.5.2. Autres pays asiatiques

Les résultats de nombreuses études épidémiologiques réalisées dans différentes régions de l'Asie sont regroupés dans le tableau 13.

**Tableau 13** : Statut vitaminique D chez différentes populations asiatiques.

Pays Latitude N/S	Représentativité	Nombre de sujets	Age (ans)	Moyenne ± écart type (nmol/L)	Référence
<b>Chine 22°N</b>	Adultes	933	18–44	42–57	<b>[370].</b>
<b>Chine 22°N</b>	Adultes	544	45–64	47–69	<b>[370].</b>
<b>Mongolie 48°N</b>	Femmes	420	34.9±4.8	19.0±10.0	<b>[371].</b>
<b>Cambodge</b>	Femmes	725	15–49	69.7±31.2	<b>[372].</b>
<b>Corée</b>	Hommes	3047	42.4±19.6	53.0±18.7	<b>[373].</b>
<b>Corée</b>	Femmes	3878	45.0±19.3	45.5±17.7	<b>[373].</b>
<b>Malaisie 3°</b>	Hommes adultes	158	48.5±5.2	56.2±18.9	<b>[374].</b>
<b>Vietnam</b>	Femmes	541	32.9	44.5	<b>[375].</b>
<b>Indonésie</b>	Garçons et filles	276	0–12	52.7	<b>[376].</b>
<b>Inde 13.4°N</b>	Hommes en milieu urbain	134	46	46.3	<b>[377].</b>
<b>Inde 13.4°N</b>	Femmes en milieu urbain	807	46	38.8	<b>[377].</b>
<b>Pakistan</b>	Femmes	507	18–60	42.3±17.2	<b>[378].</b>
<b>Pakistan</b>	Hommes	351	18–60	60.1±19.3	<b>[378].</b>

### 2.3.6. Moyen orient

La prévalence de la carence en vitamine D au Moyen-Orient concernerait jusqu'à 80% de la population **[379]**.

Malgré le niveau d'ensoleillement important dans ces régions, des niveaux bas de la concentration sérique de la vitamine D ont été observés. Chez les femmes, le statut vitaminique D dépendait du style vestimentaire, il est plus faible chez les femmes portant des vêtements traditionnels que chez les femmes avec des vêtements de style occidental. Une très faible concentration sérique de 25(OH)D a été observée en Arabie Saoudite malgré le climat très ensoleillé. Cela s'explique par le fait que la peau est souvent complètement couverte dans ce pays. Des tendances similaires ont été observées en Égypte et en Iran **[198]**.

#### 2.3.6.1. Arabie Saoudite

Une revue systématique des études de prévalence réalisées en Arabie saoudite de 2011 à 2016 a révélé que la prévalence de la carence en vitamine D (<50 nmol/l) parmi les différentes populations (adultes, enfants et adolescents,

nouveau-nés et femmes enceintes ou allaitantes) est de 81,0 % (intervalle de confiance 95 % 68,0-90,0). A l'instar de la plupart des pays voisins du Golfe [380].

#### 2.3.6. 2. Koweït

Au Koweït, la prévalence était de 83,0% selon une enquête nationale récente [381].

#### 2.3.6. 3. Qatar

Dans une cohorte de 523 femmes arabes d'âge moyen du Qatar, une prévalence de 84,7% a été observée [382].

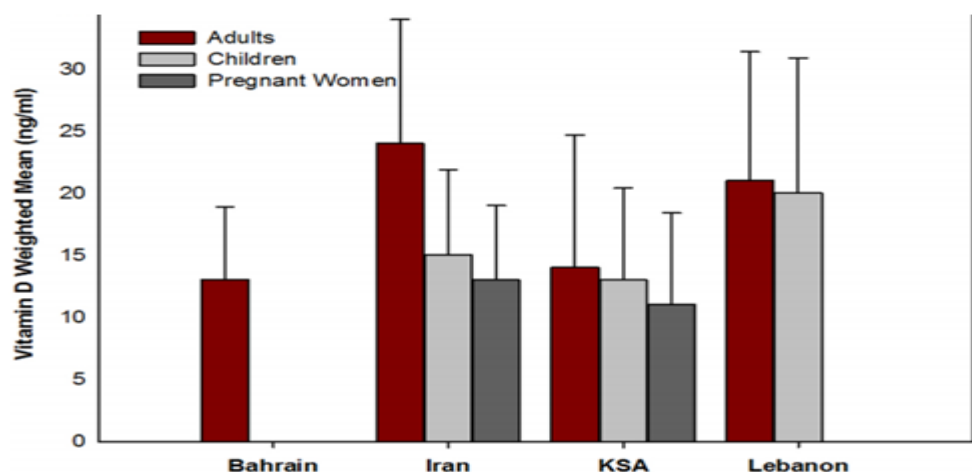
#### 2.3.6.4. Bahreïn

Dans une cohorte en Bahreïn portant sur 500 sujets en bonne santé, la prévalence de ceux ayant une concentration sérique de 25(OH)D inférieur à 50 nmol/l était de 86,4% [383].

#### 2.3.6.5. Iran

En Iran ,70% des enfants et des adolescents présentent une carence en vitamine D. Les principaux déterminants du statut vitaminique D de ces enfants sont le statut vitaminique de la mère pour les nourrissons, le style vestimentaire, la saison et le statut socioéconomique pour les plus grands. Les adultes, les sujets âgés et les femmes ménopausées ostéoporotiques sont également concernés [238].

Il a été rapporté que la prévalence de la carence en vitamine D était de 79% chez les adultes iraniens [384].



**Figure 31** : Moyennes pondérées des taux sériques de 25(OH)D par groupe d'âge dans 4 pays du Moyen-Orient [329].

### 2.3.7. Océanie

Bien que l'Océanie ait un climat très ensoleillé, la carence en vitamine D est très répandue, avec la prévalence la plus élevée chez les enfants immigrés de l'Afrique orientale vivant à Melbourne, Australie : 87 % entre eux avaient une concentration sérique de 25(OH)D inférieure à 50nmol/L [385], pour les enfants réfugiés à Sidney 61% avaient un taux en calcidiol au-dessous de 50 nmol/L [386].

Enfin 68,8% des immigrants provenant du Nord-est d'Asie âgés de 30 à 39 ans vivant à Canberra (Australie) avaient également des niveaux en 25(OH)D inférieurs à 50 nmol/L [387].

Dans une étude réalisée dans trois régions différentes d'Australie, les valeurs moyennes de 25(OH)D les plus élevées ont été observées à des latitudes plus basses avec une forte prévalence de concentration sérique en 25(OH)D <50nmol/L en Tasmanie (67,3%) [388].

Même en Australie, il a été constaté que 31 % (22 % chez les hommes et 39 % chez les femmes) des adultes avaient un taux sanguin de 25(OH)D < 20 ng/mL et 73 % moins de 30 ng/ml [389].

En Australie comme en Nouvelle-Zélande, les différents âges de la population semblent concernés par l'hypovitaminose D avec des taux particulièrement bas chez les sujets âgés institutionnalisés et les immigrés issus de Chine ou du Vietnam [351].

### 2.3.8. Afrique

La prévalence de la carence en vitamine D en Afrique touche jusqu'à 80% de la population [379]. Bien que bénéficiant d'un ensoleillement maximal, les pays de l'Afrique sont pourvoyeurs d'un grand nombre de cas de rachitisme et de carence profonde [238]. Ceci s'explique par le port de vêtements couvrants, une peau plus sombre et l'absence de supplémentation des nourrissons nourris au lait maternel pour les pays africains [23, 351].

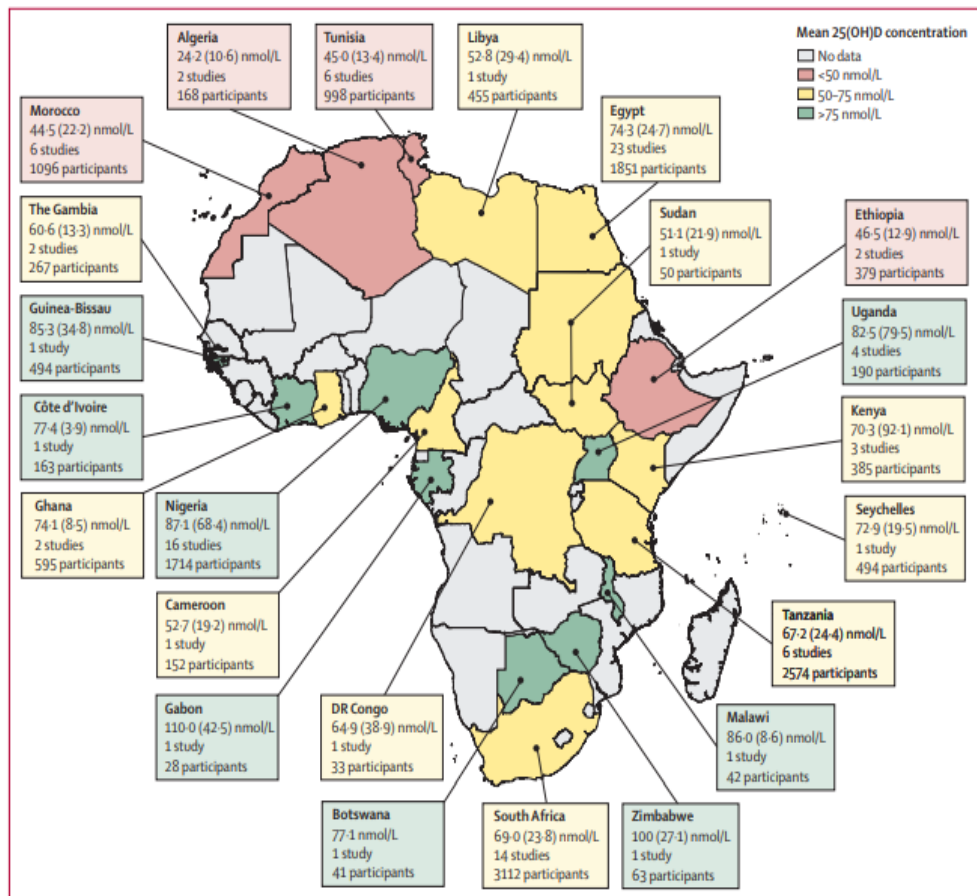
Les facteurs suivants ont été rapportés comme étant associés à l'insuffisance et à la carence en vitamine D dans les différentes études réalisées en Afrique :

- Une forte pigmentation de la peau en Afrique du Sud [390].



- La sédentarité, le tabagisme, une consommation élevée d'alcool et d'aliments faibles en calcium et riches en protéines animales et un apport élevé en phosphore et en sodium chez les adultes en Afrique du Sud [391].
- Un régime alimentaire riche en maïs, en manioc [392] et une alimentation riche en produits laitiers non enrichis chez les adultes nigériens [393].

Le port de vêtements traditionnels ou religieux [393, 394], le statut socioéconomique des adultes nigériens [395], l'allaitement maternel exclusif chez les enfants nigériens [393, 394, 396] et le mode de vie en intérieur au Nigeria [393].



**Figure 32** : Nombre et résultats des études épidémiologiques sur la carence en vitamine D réalisées dans le continent Africain [11].

Le nombre d'études sur le statut en vitamine D en Afrique est relativement faible [198]. La littérature a été récemment analysée, le statut en vitamine D en Afrique de l'est et de l'ouest était bon dans ces études. Même chez les patients atteints de tuberculose, le statut en vitamine D était très bon [397]. Cependant, même en Afrique du Sud, on observe de faibles concentrations sériques de 25(OH)D [398].

### 2.3.8.1. Tunisie

Dans une enquête descriptive transversale effectuée auprès d'un échantillon représentatif de la population tunisienne durant trois mois comportant Trois cent quatre-vingt-neuf sujets (260 femmes et 129 hommes) âgés de 20 à 60 ans. La prévalence cumulée de l'hypovitaminose D était de 47,6 %. L'hypovitaminose D est statistiquement plus élevée chez les femmes. La multiparité, la ménopause étaient associées à une hypovitaminose D respectivement dans 68,5 et 74,5 % des cas. L'hypovitaminose D est notée chez 70,5 % des femmes voilées. Le déficit alimentaire en vitamine D est observé chez 92,4 % des sujets [403].

**Tableau 14** : Statut vitaminique D selon quelques études réalisées en Afrique.

<b>Pays</b> <b>Latitude N/S</b>	<b>Population</b> <b>étudiée</b>	<b>Nombre de</b> <b>sujets</b>	<b>Age</b> <b>(ans)</b>	<b>Moyenne ± écart</b> <b>type (nmol/L)</b>	<b>Référence</b>
Éthiopie	Femmes adultes	202	30.8±7.8	14.8 (<30)	[399].
Tanzanie	Adultes en bonne santé	355	<25 à >55	84.4 ±25.6	[400].
Afrique du Sud	Population africaine	373	41.6±13.1	70.9(51–95)	[401].
Afrique du Sud	Population Indienne asiatique	344	43.5±12.9	41.8(29–57)	[401].
Guinée- Bissau10°S	Sujets atteints de tuberculose	365	37±14	78.3±22.8	[402].

### 2.3.8.2. Maroc

Le Maroc étant situé entre le 22° et le 35° parallèle nord, offre un ensoleillement globalement satisfaisant, surtout pour les régions du sud, pour une synthèse cutanée suffisante en vitamine D. Cependant, la fréquence de l'hypovitaminose D est particulièrement élevée au Maroc où plus de 90% des femmes sont concernées. L'hypovitaminose D est liée principalement au mode de vie ne favorisant pas l'exposition solaire, particulièrement en rapport avec les vêtements couvrants et le faible temps passé en extérieur [404].

Dans une autre étude transversale plus ancienne de juin à septembre 2010 portant sur 178 femmes marocaines ménopausées dont l'âge moyen était de 58,8 ± 8,2 (50 à 79) ans. Parmi les 178 femmes incluses, 45 (25,2 %) souffraient

d'ostéoporose densitométrique. Les valeurs moyennes des taux sériques de 25(OH)D étaient de  $15,8 \pm 11,6$  ng/ml, 152 patientes (85,3 %) avaient un taux < 30 ng/ml (insuffisance) et 92 (51,6 %) présentaient une carence définie par un taux sérique de 25 (OH)D < 10 ng/ml [405].

### 2.3.8.3. Algérie

En absence de données nationales sur la prévalence de l'hypovitaminose D, nous avons rapporté les résultats de quelques travaux réalisés ayant ciblé tous des populations vulnérables principalement des femmes ménopausées et des adolescents.

Dans une étude transversale portant sur 1062 femmes ménopausées âgées en moyenne de  $64,23 \pm 8,68$  ans. Le taux de prévalence de l'insuffisance en vitamine D était de 55,8 ; 79,8 et 93,2 % avec les seuils de 30, 50, ou 75 nmol/L (12, 20 ou 30 ng/mL). Cette étude met en évidence une prévalence élevée de l'hypovitaminose D chez les femmes ménopausées ostéoporotiques indépendamment du seuil utilisé [291]. Il est noté également une forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D de 89,00% chez les femmes ménopausées dans la localité de Douéra [406]. De même chez les enfants adolescents de 5 à 15 ans scolarisés dans la Daira de Tizi-Ouzou, le chiffre global de l'insuffisance en vitamine D est de 71,31% [407].



**Figure 33:** Prévalence de la carence en vitamine D : seuil retenu pour définir la carence (25[OH] D) < 20ng/ml chez les femmes enceintes et dans la population générale dans le monde [52].

### 2.3. Conséquences osseuses de l'hypovitaminose D

Une carence en vitamine D est associée à de nombreuses pathologies osseuses chez l'enfant et l'adulte.

### 2.3.1. Rachitisme

#### 2.3.1.1. Définition

Le rachitisme est un syndrome clinique chez l'enfant, résultant d'un défaut de minéralisation de la plaque de croissance et de la matrice osseuse [408]. Les rachitismes correspondent donc à des anomalies de minéralisation osseuse d'un squelette en croissance, par opposition à l'ostéomalacie, anomalie de la minéralisation d'un os adulte [409].

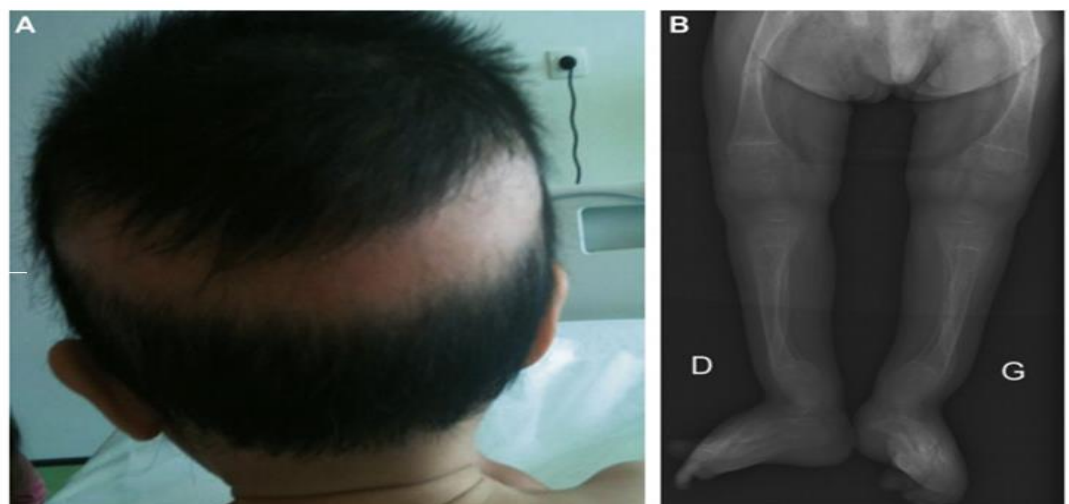
Il s'agit d'une maladie générale potentiellement grave voire mortelle, avec, notamment dans les formes sévères, des atteintes neurologiques (convulsions, coma) et cardiaques (cardiomyopathie dilatée et myopathie) [193, 410].

#### 2.3.1. 2. Etiologies

Les étiologies du rachitisme sont diverses : rachitisme carenciel, rachitisme par anomalie du métabolisme de la vitamine D (mutation de la 1 $\alpha$ -hydroxylase ou mutation du récepteur de la vitamine D) ou rachitisme hypophosphatémique [411].

Le rachitisme est essentiellement dû au déficit en vitamine D et/ou en calcium, qui reste la principale étiologie de cette pathologie [55]. Cependant, le rachitisme vitamino-résistant par mutation du VDR, également appelé pseudo-carenciel de type 2, est une pathologie rare, elle est principalement observée parmi les populations du pourtour méditerranéen [93].

Le rachitisme hypophosphatémique est également une maladie orpheline, atteignant un enfant sur 20 000 [412] lié à des anomalies du métabolisme du FGF23 [413].



**Figure 34** : Rachitisme par mutation du VDR (forme rare du rachitisme) caractérisé cliniquement par une alopécie (A) et par une atteinte osseuse sévère avec nombreuses fractures(B) [414].

### 2.3.1.3. Signes cliniques du rachitisme carentiel

Chez le nourrisson, l'élargissement des métaphyses est perçu cliniquement au niveau des zones de croissance rapide : poignets, genoux et jonctions chondrocostales. Les anomalies de la plaque de croissance sont toujours associées à un déficit de croissance ; il existe au moins un ralentissement de la vitesse de croissance ; dans les formes évoluées, il y a un retard de croissance [55].



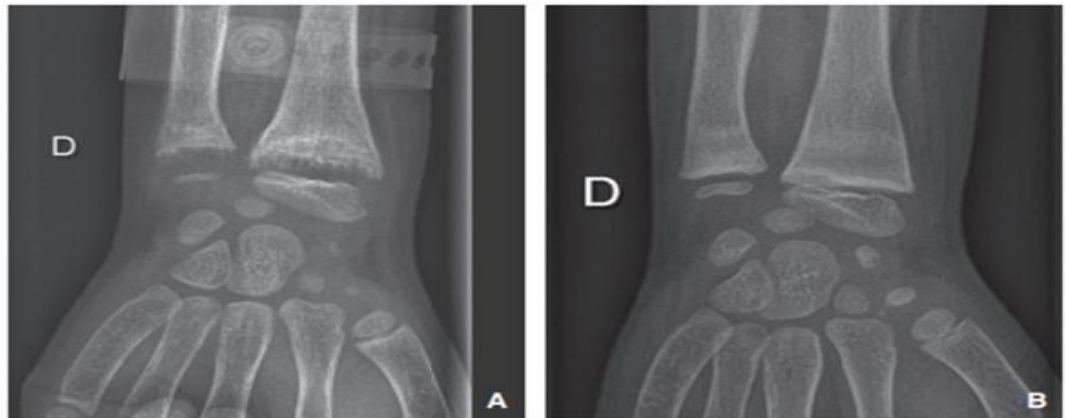
**Figure 35** : Un nourrisson souffrant de rachitisme par carence en vitamine D, présentant une détresse respiratoire [408].

Le rachitisme est toujours associé à une ostéomalacie « os déformable » correspondant à un excès de matrice protéique insuffisamment minéralisée. Cette ostéomalacie va se manifester chez l'enfant en âge de marcher par des déformations osseuses, notamment des membres inférieurs apparaissant au moment de l'acquisition de la marche [55].

Le rachitisme de l'enfant plus grand et de l'adolescent se manifeste souvent par des douleurs et un aspect évocateur de myopathie des membres inférieurs [193].

### 2.3.1.4. Signes radiologiques du rachitisme carentiel

D'un point de vue radiologique, la radiographie du poignet ( $\pm$  membres inférieurs) suffit le plus souvent, avec une atteinte métaphysaire (élargissement, aspect en toit de pagode, spicules latéraux et bourrelets métaphysaires), une atteinte épiphysaire (retard d'apparition des noyaux d'ossification), un amincissement cortical, des stries de Looser-Milkman et une déminéralisation osseuse globale. Sur une radiographie thoracique, on retrouve un chapelet costal en bouchon de champagne et des déformations osseuses. Il peut y avoir des fractures associées [93].



**Figure 36** : Radiographie de rachitisme carentiel avant traitement (A) et après traitement(B) [93].

#### 2.3.1.5. Manifestations biologiques du rachitisme carentiel

Biologiquement, le rachitisme par carence en vitamine D et/ou en calcium s'accompagne de manière variable selon le stade d'une réaction parathyroïdienne (hyperparathyroïdie secondaire) secondaire au défaut d'absorption intestinale du calcium puis à l'hypocalcémie, qui conduit à une résorption osseuse massive et à une aggravation de l'hypophosphatémie [55].

La calcémie peut être longtemps maintenue normale par cette réaction parathyroïdienne. L'augmentation des phosphatases alcalines est un signe cardinal du rachitisme, qui se normalise lorsque le traitement est efficace [55].

Les formes sévères de rachitisme imposent une exploration cardiologique en raison du risque de cardiomyopathie dilatée [193, 410].

**Tableau 15** : Caractéristiques biologiques des différents rachitismes [414].

	Rachitisme carentiel	Rachitisme par mutation de la 1 $\alpha$ -hydroxylase	Rachitisme par mutation du VDR	Rachitisme hypophosphatémique
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 <sub>2</sub> vitamine D	Diminuée, parfois augmentée	Diminuée	Augmentée	Normale

VDR : récepteur de la vitamine D.

### 2.3.2. Ostéomalacie

#### 2.3.2.1. Définition

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 [20].

Équivalent chez l'adulte du rachitisme chez l'enfant, l'ostéomalacie « os mou » n'est pas une diminution du taux de vitamine D. Sa définition est anatomo-pathologique : il s'agit d'un trouble de la minéralisation qui provoque, en histomorphométrie, une augmentation des surfaces et du volume du tissu ostéoïde (os non minéralisé) [46].

#### 2.3.2.2. Etiologies

Les principales étiologies de l'ostéomalacie sont les suivantes :

Ostéomalacie par carence en vitamine D et l'ostéomalacie par hyposphorémie par fuite rénale de phosphore [46], cette dernière étant très rare.

#### 2.3.2. 3. Ostéomalacies par carence en vitamine D

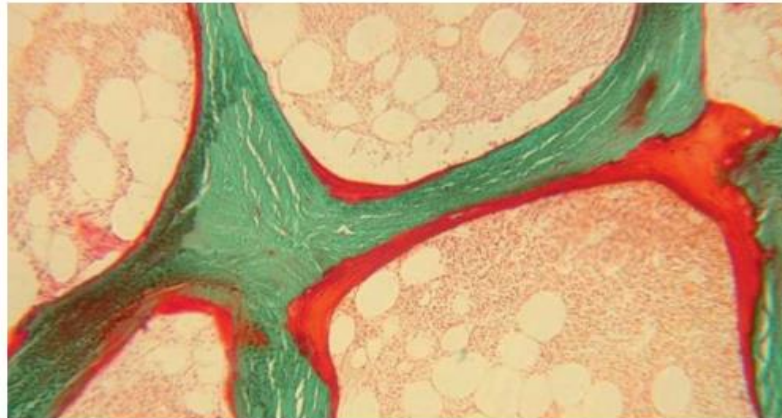
Elle est du soit à une carence d'apport par défaut d'exposition au soleil, aux atteintes hépatiques (Par défaut d'hydroxylation en cas d'insuffisance hépatique sévère (rare) ou par conversion de la vitamine D en métabolites inactifs) atteintes rénales (par défaut de l'hydroxylation rénale) ou bien à des composantes génétiques (anomalies de l'alpha-hydroxylase, anomalies du VDR ) ou des troubles de l'absorption digestive (maladie de crohn, gastrectomies, résection du grêle ,by-pass digestif ) [46].

##### 2.3.2.3.1. Signes cliniques

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 [20].

##### 2.3.2.3.2. Signes radiologiques

Au rachis, les vertèbres sont déminéralisées, floues, hypertransparentes, donnant un aspect « sale » de l'os. Elles sont déformées, biconcaves, « en poisson » Ailleurs, des fissures osseuses sont visibles : stries de Looser-Milkman [46].



**Figure 37** : Biopsie osseuse, coloration de Goldner. Le tissu ostéoïde (en rouge) est trop volumineux, signant l'ostéomalacie [46].

#### 2.3.2.3.3. Signes biologiques

Le profil biologique typique associe une hypocalcémie, une hypophosphorémie, une augmentation des phosphatases alcalines et une hypocalciurie, la concentration sérique de la 25(OH)D est effondrée et celle de la PTH est élevée, traduisant une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie [34].

L'ostéomalacie peut s'intégrer dans le cadre de l'ostéodys-trophie rénale du fait du défaut d'hydroxylation de la vitamine D en calcitriol. Elle peut s'associer à l'ostéoporose : c'est l'ostéoporomalacie décrite par Lipsitch dans les années 1950 [46].

### 2.3.3. Ostéoporose

#### 2.3.3.1. Définition

Chez la personne âgée, l'insuffisance vitaminique D peut être à l'origine d'une ostéoporose, maladie métabolique du tissu osseux la plus fréquente, est responsable de la fragilité osseuse avec majoration du risque fracturaire [98].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) « l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette, caractérisée par une densité osseuse basse et des altérations de la micro-architecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture » [415].

Un déficit en vitamine D favorise à long terme le développement de l'ostéoporose du fait des effets de cette vitamine sur l'absorption intestinale du calcium et des ions phosphates d'une part et sur l'activité des cellules impliquées dans le renouvellement de l'os, d'autre part [32].



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 [18].

### 2.3.3.2. Différents types de l'ostéoporose

Il existe deux types de l'ostéoporose : l'ostéoporose primitive appelée également post-ménopausique et l'ostéoporose primitive sénile.

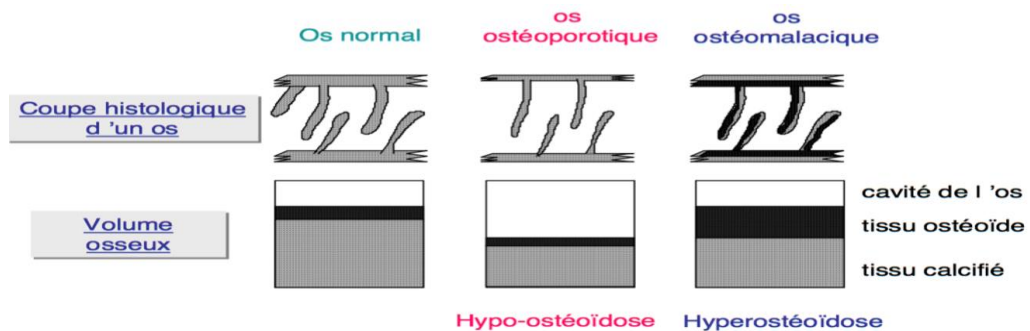
#### 2.3.3.2.1. Ostéoporose primitive (post-ménopausique)

En général liée à l'âge, l'ostéoporose primitive est la forme la plus fréquente. En lien avec la ménopause, elle survient deux à trois fois plus souvent chez la femme que chez l'homme [98].

L'ostéoporose primitive est due au déficit oestrogénique caractérisant la ménopause et touche principalement l'os trabéculaire ou spongieux (vertèbres), car ce dernier est plus sensible au déficit en œstrogènes que l'os compact (os longs) [34].

#### 2.3.3.2.2. Ostéoporose primitive sénile

Touchant les personnes âgées (âge > 70 ans), cette forme de l'ostéoporose touche les deux types d'os (l'os compact et l'os trabéculaire) et dont la traduction la plus fréquente est la fracture de l'extrémité supérieur du fémur lorsque l'ostéopénie est telle que le seuil fracturaire est franchi [34].



**Figure 38** : Différences structurales entre un os normal, ostéomalacique et ostéoporotique [416].

### 2.4. Prévention et traitement de l'hypovitaminose D

Trois mesures théoriques peuvent être proposées pour prévenir l'apparition d'un déficit en vitamine D qui prévient des conséquences d'un déficit calcique : l'exposition solaire, l'enrichissement de l'alimentation en vitamine D et la supplémentation en vitamine D [55].

### 2.4.1. Exposition au soleil

Comme cela a été présenté auparavant notre Vit.D provient principalement des UV-B qui stimulent la synthèse cutanée [220]. 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 [417].

Selon Holick, une exposition au soleil, bras et jambes, 15 à 30 mn, deux fois par semaine, entre 10 et 15h au printemps, été et automne, accroît significativement le taux de 25(OH)D [321]. Une dose érythémateuse minimale corps entier apporte en un jour 20 000 UI de vitamine D [265].

Il n'est donc pas surprenant de constater que les personnes qui ont les meilleurs taux de 25(OH)D sont celles qui s'exposent davantage au soleil durant leur travail ou lors de la pratique d'activités de loisir ou physiques en extérieur [338].

Afin de calculer la durée d'exposition nécessaire pour produire 1000 UI de VitD, un modèle mathématique a été développé [418, 419]. Il a permis d'estimer qu'avec une exposition de 8 % de la surface corporelle (visage et mains) à l'heure de midi, la durée nécessaire était de 30 à 60 minutes en plein été et d'approximativement de 20 heures en hiver [196], cette source de production est influencée par l'angle d'élévation du soleil (la latitude et l'heure du jour), la nébulosité, le type de nuages, l'ozone, la pollution atmosphérique, l'altitude et la réflexion des rayons [420].

Les solariums ne semblent pas une bonne alternative comme source d'UVB. Non seulement la qualité du rayonnement est peu contrôlée mais les risques de vieillissement cutané et de cancer de la peau sont encore plus élevés que les avantages comparativement à l'exposition naturelle [421]. L'intérêt de cette source reste cependant controversé car il a été observé que les utilisateurs réguliers des cabines de bronzage UVB avaient des taux de 25(OH)D bien plus élevés ainsi qu'une meilleure densité minérale osseuse que les non-utilisateurs [420].

L'exposition au soleil et les solariums ne sont donc pas une source fiable de vitamine D ni dépourvus de tout risque. D'autres stratégies visant à couvrir les besoins en vitamine D sont donc importantes [338, 421].

## 2.4.2. Supplémentation vitaminique :

### 2.4.2.1. Formes synthétiques de la vitamine D

La vitamine D existe également sous forme de substituts pharmaceutiques médicamenteux. Ces suppléments contiennent des sources concentrées de formes chimiques de vitamine D et dans certains pays, des métabolites de la vitamine D comme le calcidiol 25(OH)D et le calcitriol 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> peuvent être également commercialisés [422].

Les formes synthétiques de la Vit.D2 et Vit.D3 sont respectivement produites, d'une part, par l'irradiation de l'ergostérol extrait de l'ergot de seigle et, d'autre part, par l'irradiation du 7-DHC de la lanoline [265, 423, 424].

**Tableau 16:** Présentations commerciales de la vitamine D, isolée ou associée aux vitamines A, C, et E [27].

Vitamine	Spécialité	Présentation	Dose unitaire		Voie	
			Poids	Unités UI		
<i>Vitamine D seule</i>						
D <sub>2</sub>	Stérogyl <sup>®</sup> gouttes Uvestérol <sup>®</sup> D	Gouttes	10 µg	400	Orale	
		Dose de 0,53 ml	20 µg	800	Orale	
		Dose de 0,67 ml	25 µg	1000	Orale	
		Dose de 1 ml	37,5 µg	1500	Orale	
	Stérogyl <sup>®</sup> 15 (A et H)	Ampoules	15 mg	600 000	Orale intramusculaire Strictement réservé à l'adulte	
D <sub>3</sub>	Vitamine D3 Bon <sup>®</sup>	Ampoules	5 mg	200 000	Orale intramusculaire	
	Zyma-D <sup>®</sup>	Gouttes	7,5 µg	300	Orale	
	Zyma-D <sup>®</sup> - 2 mg	Ampoules	2 mg	80 000	Orale	
	- 7,5 mg	Ampoules	7,5 mg	300 000	Orale	
	Uvédose <sup>®</sup>	Ampoules	2,5 mg	100 000	Orale	
	Adrigyl <sup>®</sup>	Gouttes	7,5 µg	300	Orale	
	<i>Vitamine D associée (vitamines A, C et E) et fluor</i>					
D <sub>3</sub> + (A + E + C)	Uvestérol <sup>®</sup> ADEC	Doses (1 ml)	25 µg	1 000	Orale	
D <sub>3</sub> + fluor	Zymaduo <sup>®</sup> 300	Gouttes	7,5 µg	300	Orale	Prévention rachitisme et caries
	Zymaduo <sup>®</sup> 150	Gouttes	3,75 µg	150	Orale	
	Fluostérol <sup>®</sup>	1 dose	0,25 ml	800	Orale	

### 2.4.2.2. Efficacité biologique

Les pharmacopées (américaine et britannique, notamment) ont officiellement considéré les deux formes de vitamine D, D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>, comme équivalentes et interchangeables. Cependant, cette présomption de l'équivalence

est le résultat d'études anciennes, remontant à plus de 70 ans, fondées sur la prévention du rachitisme chez des enfants en bas âge [425].

En effet, pour une même quantité de vitamine D administrée, la vitamine D3 permettrait d'augmenter la concentration de 25(OH)D de façon plus importante et plus prolongée que la D2 [426]. Ceci est valable pour des doses administrées de façon espacée. En effet, en cas de prise journalière, les deux formes semblent équivalentes [427]. Cette non-équivalence entre les vitamines D2 et D3 avait été démontrée chez des espèces animales autres que l'homme. Par exemple, chez le rat, la D2 est plus efficace que la D3, tandis que chez le singe, l'inverse a été constaté [428].

À la suite d'études réalisées chez l'homme, la D3 a été considérée comme étant la forme de vitamine D la plus efficace [426, 428].

Malgré ces éléments de preuve, la forme de vitamine D utilisée dans la majorité des préparations prescrites en Amérique du Nord reste la D2, celle-ci ayant une demi-vie inférieure à celle de la D3 (19 à 48 heures et plusieurs semaines, respectivement) et étant moins coûteuse [429].

De même, au Portugal et en Australie [430] l'ergocalciférol est la forme la plus disponible, tandis qu'au Royaume-Uni et aux États-Unis, les deux sont également distribuées. À l'inverse, aux Pays-Bas, en France et en Belgique, le colécalciférol est largement majoritaire [431].

En effet, Trang et *al.* (1998) [428] ont comparé des doses molaires équivalentes de D2 et de D3 (100g 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 [431].

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 (2000g ou 50 000 UI), chez des individus de 20 à 61 ans en bon 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 quatorzième

jour et décroître encore au-dessous de ces valeurs après 28 jours. En revanche, chez les sujets traités par la D3, les concentrations de 25(OH)D ont continué à augmenter après le troisième jour avec un pic au quatorzième jour et se maintiennent au-dessus des valeurs initiales au moins jusqu'au vingt-huitième jour **[426]**.

La comparaison des aires sous les courbes (concentrations versus temps) indique une efficacité de trois à dix fois supérieure pour la D3. La D2 reste efficace pour le traitement de carences sévères en vitamine D, mais, selon les auteurs, 2000g (50 000 UI) de D2 seraient équivalents à moins de 375g (15 000 UI) et probablement plus à 125 g (5000 UI) de D3 **[431]**.

Ces deux études montrent qu'il y a une différence importante entre les concentrations sériques de 25(OH)D obtenues à partir de la même dose de D2 ou D3. Harris et Dawson-Hughes ont rapporté que la concentration sérique de la 25(OH)D était plus faible dans une population de sujets âgés que dans une population de sujets jeunes. Cette diminution chez les personnes âgées ne concerne que le métabolisme de la D2 et non celui de la D3 **[432]**.

Plusieurs études ont également démontré qu'une consommation quotidienne de 400 à 800 UI de D3 chez des sujets âgés permet de maintenir la densité osseuse et de limiter le risque fracture, ce qui n'a pas été démontré pour la D2 **[429]**.

Deux études récentes soulignent les résultats de plusieurs essais d'intervention concernant l'efficacité comparative des vitamines D2 et D3 à augmenter les concentrations de 25(OH)D, la plupart indiquant que la Vit. D3 est plus efficace à augmenter les concentrations de 25(OH)D **[56, 433]**.

Plusieurs mécanismes contribuent à expliquer l'efficacité supérieure de la D3 Parmi lesquels :

- L'une des explications proposées est que la DBP (qui transporte les métabolites de la vitamine D) a une affinité plus forte pour la 25(OH)D3 que pour la 25(OH)D2 et permet ainsi de maintenir plus longtemps la concentration circulante de 25(OH)D **[434]**;
- 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 **[429]**;

- La demi-vie de circulation : celle de la D2 est plus courte que celle de la D3 **[429]** ;
- L'affinité pour la vitamine D : la 25-hydroxylase mitochondriale convertit la D3 en 25(OH)D3 cinq fois plus vite que la D2 en 25(OH)D2**[431]** ;
- 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. Cette dernière observation repose sur la différence chimique existant entre les chaînes latérales des vitamines D2 et D3 **[431]**.

#### 2.4.2.3. Supplémentation préventive

L'objectif de la supplémentation est de faire en sorte que la majorité de la population générale ait une concentration sérique de 25(OH)D comprise entre 20 et 60 ng/mL et que les patients ostéoporotiques, insuffisants rénaux chroniques ou atteints d'une malabsorption ait un niveau de 25(OH)D entre 30 et 60 ng/mL **[13]**.

Les experts de l'Endocrine Society considèrent que les besoins moyens pour maintenir une concentration de 25(OH)D supérieure à 30 ng/mL sont de 1500 à 2000 UI/j **[190, 203]**.

Pour les personnes obèses (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), une dose quotidienne de vitamine D a été fixée à "trois fois" plus élevée que la dose recommandée pour les sujets ayant une corpulence normale **[190, 203]**.

Les lignes directrices européennes recommandaient l'utilisation de suppléments de vitamine D pour obtenir et maintenir la concentration cible optimale de 25(OH)D dans une plage de 30 à 50 ng/mL (75 à 125 nmol/L) **[326]**.

La supplémentation en vitamine D, en particulier des populations vulnérables, est en réalité la seule mesure pratique pour prévenir le rachitisme, bien que la supplémentation alimentaire se révèle efficace dans certains pays **[193]**.

Un groupe d'experts internationaux a élaboré des préconisations en ayant analysé le niveau de preuve disponible pour évaluer l'efficacité de diverses stratégies de supplémentation **[202]**. Ces préconisations doivent être adaptées en fonction de chaque stratégie nationale déjà existante **[55]**. Elles ne diffèrent pas significativement des recommandations d'apports en vitamine D et de

supplémentation antérieurement proposées par le Comité de Nutrition de la Société Française de Pédiatrie en 2012 [189].

Pour ces experts, la recommandation quotidienne minimale de vitamine D nécessaire pour la prévention du rachitisme est de 400 UI chez le nourrisson jusqu'à l'âge d'un an et de 600 UI après l'âge d'un an, chez l'enfant et chez l'adulte. La supplémentation est proposée, en l'absence de consolidation nutritionnelle en vitamine D, aux nourrissons, aux enfants et adultes à risque de déficit en vitamine D, et aux femmes enceintes [55].

En ce qui concerne les enfants de moins de 6 mois, l'adhésion aux stratégies de prévention peut varier en Europe de 20 à 99 % selon les politiques plus ou moins incitatives appliquées, la plus forte étant en Autriche et la plus faible en Grande Bretagne, où la mortalité par rachitisme est par ailleurs élevée [193].

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 cinq ans et de dix à 18 ans [189].

Concernant l'adulte, le GRIO (Groupe de recherche et d'information sur les Ostéoporoses) recommande une supplémentation préventive chez le sujet de plus de 65 ans, à raison d'une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 tous les trois mois, par exemple [211].

Pour tous les autres, adultes de 18 à 65 ans, aucune supplémentation préventive n'est recommandée en dehors des ANC [238].

#### 2.4.2.4. Correction d'une insuffisance ou d'une carence

Jusqu'à une période très récente, la pratique était de doser la 25(OH)D et de supplémenter de manière personnalisée en fonction de la concentration mesurée (donner plus de vitamine D à ceux qui ont les concentrations les plus basses). Cette pratique était correcte mais elle a généré un nombre considérable de prescriptions de dosages de 25(OH)D et un coût très important de remboursement [13].

Il existe de nombreuses spécialités pharmaceutiques de vitamine D. Celle-ci a l'avantage de pouvoir être prescrite en doses quotidiennes, ou en doses

espacées, puisque le métabolite 25-(OH)-vitamine D a une demi-vie de l'ordre d'un mois. Ainsi l'espacement est variable selon les souhaits des cliniciens et des patients ; d'hebdomadaire à trimestriel. La posologie de traitement reste autour d'une dose moyenne de 800 à 1200 UI/j **[211]**.

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. Il s'agit de situations pour lesquelles la valeur sérique de 25(OH)D a été mesurée et jugée insuffisante (en fonction du seuil retenu pour la pathologie ou le facteur de risque en rapport) **[238]**.

Chez les patients souffrant d'une carence en vitamine D, une posologie thérapeutique en fonction de l'âge et du poids corporel doit être administrée conformément aux recommandations de traitement régionales ou nationales disponibles, avec une durée de traitement de 1 à 3 mois **[190]**.

Le premier suivi de la concentration en 25(OH)D devrait au plus tôt 8 à 12 semaines après le début du traitement **[326, 335, 336]**.

Les patients ayant une dysfonction hépatique grave ou souffrant de maladies rénales chroniques sont les seuls groupes qui nécessitent l'utilisation des métabolites actifs de la vitamine D, pour les maladies chroniques du foie, il est recommandé d'utiliser le calcifediol, si disponible, et pour les maladies rénales chroniques l'alfacalcidol ou 1,25-dihydroxyvitamine D3 (calcitriol) sont considérées comme optimales **[190]**.

#### 2.4.2.5. Exemple de protocole de traitement par la vitamine D

Il n'existe pas de « recette » universelle. Par ailleurs, les pratiques de supplémentation dans un pays donné sont dépendantes des spécialités pharmaceutiques disponibles dans ce pays. Plusieurs possibilités sont proposées en séparant les situations où on traite sans dosage préalable de celles où on traite en fonction des résultats du dosage de 25(OH)D **[234]**.

La Société Américaine d'Endocrinologie s'appuie sur les travaux de Holick pour établir ses recommandations. Elle propose ainsi de corriger une carence par un traitement d'attaque (50 000 UI de vitamine D2 ou D3, une fois par semaine pendant huit semaines ou son équivalent de 6000 UI/j) suivi d'un traitement d'entretien (50 000 UI une ou deux fois par mois ou son équivalent de 1500–2000 UI/j) **[203, 265]**.



Néanmoins, ce protocole peut s'avérer inefficace, notamment chez des patients souffrant d'un syndrome de malabsorption où des doses deux à trois fois supérieures sont souvent nécessaires. C'est l'une des raisons pour lesquelles Souberbielle et al. proposent d'adapter le traitement d'attaque d'une carence vitaminique à la valeur initiale de 25(OH)D : si moins de 10 ng/mL : une prise de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 15 jours pendant deux mois (soit quatre 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 trois 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 [211].

Lorsqu'un dosage pré-thérapeutique a été réalisé, il est logique de s'assurer que la correction d'une éventuelle insuffisance ou carence a été obtenue. Dans ce cas, il est recommandé de doser à nouveau la 25-(OH)-vitamine D trois mois environ après la fin du traitement d'attaque et juste avant la prise suivante s'il s'agit de prises espacées.

Ce deuxième dosage sera utile dans la détermination de la posologie du traitement d'entretien qui fera suite au traitement d'attaque. Un deuxième dosage insuffisant peut ainsi conduire à choisir un espacement moindre des doses, une posologie plus élevée, des modalités d'administration différentes [211].

**Chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose**

Dans l'attente de la possibilité d'administration journalière, on continue une administration espacée en privilégiant les doses les moins fortes et un espacement plus court (l'avantage est probablement une meilleure observance/adhérence par rapport à une administration journalière)

- Dans un 1<sup>er</sup> temps, prescrire une **dose de « recharge »** :
  - 50 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 8 semaines** chez les patient(e)s qui ont une **25OHD < 20 ng/mL**
  - 50 000 UI de vitamine D3 par semaine pendant 4 semaines** chez les patient(e)s qui ont une **25OHD entre 20 et 30 ng/mL**
- Après cette phase de **recharge**, prescrire un « **traitement d'entretien** » :
  - 50 000 UI par mois de vitamine D3**
- Après **3 à 6 mois** sous ce « **traitement d'entretien** », redoser la **25OHD** :
  - Si la **25OHD** est toujours **< 30 ng/mL**, on peut :
    - ou réduire l'intervalle entre les prises (par ex : **50 000 UI** toutes les **2 semaines**)
    - ou augmenter la posologie (par ex : **80 000** ou **100 000 UI** par **mois**)
  - Si la **25OHD** est **> 60 ng/mL** (situation exceptionnelle) :
    - la seule solution est contradictoire avec les recommandations précédentes
    - Il faut espacer davantage les prises (par ex : **50 000 UI** tous les **2 mois**) en attendant une éventuelle disponibilité de formes moins dosées.

**Figure 39** : Modalités de pratiques de substitution en cas d'insuffisance, de déficit ou de carence en vitamine D [13].

#### 2.4.3. Aliments enrichis en vitamine D

Bien que les deux tiers des réserves en Vit.D dépendent de la production cutanée, l'apport alimentaire en Vit.D est essentiel pour les sujets ne souhaitant pas ou ne pouvant pas s'exposer à des rayonnements solaires efficaces [220].

Les sources naturelles de Vit.D sont très limitées. En fait, seuls les poissons de mer gras, tels que saumon, sardine, maquereau, hareng, apportent des quantités significatives de Vit.D3 [203, 221]. Cela explique les résultats d'enquêtes alimentaires, montrant que près d'un tiers des adultes consomment moins de 60 UI par jour de Vit.D soit 30 % des apports normalement conseillés [338]. Il est alors apparu souhaitable que les individus ne s'exposant pas au soleil et consommant peu de poisson puissent bénéficier d'une autre source de vitamine D dans leur alimentation courante [196].

Depuis longtemps on a vu apparaître des laits et laitages enrichis en vitamine D (fortified milk des Anglophones), mais les quantités de vitamine D

apportées sont minimales et très loin de couvrir les besoins. D'ailleurs cette pratique, déjà ancienne aux États-Unis, n'a pas fait baisser la prévalence de l'insuffisance vitaminique D. La recommandation était donc de négliger ces aliments enrichis pour le calcul de la posologie à prescrire, et de les considérer comme un apport additionnel minimal [265].

Le cholécalciférol, l'ergocalciférol et leurs métabolites hydroxylés en position 25 (C 25) ont été utilisés pour l'enrichissement des aliments [422].

Le lait de vache est devenu le principal vecteur de distribution de la vitamine D depuis les années 1940 aux États-Unis et au Canada et une politique d'enrichissement soigneusement planifiée a été mise en place pour éliminer le rachitisme comme problème de santé publique. Actuellement, on estime qu'environ 60 % de l'apport en vitamine D provenant des aliments aux États-Unis et au Canada pourrait être attribuable aux aliments enrichis [33].

Aujourd'hui, d'autres produits laitiers sont enrichis, comme le fromage et le yaourt. Dans certains pays, le jus d'orange et le lait à base de soja, les produits céréaliers, à savoir les pains et les céréales prêtes à consommer sont également enrichis [422].

Les principaux contributeurs à l'apport en vitamine D aux États-Unis sont le lait de consommation et les céréales. D'autre part, à travers l'Europe, les politiques et les pratiques législatives et volontaires en matière d'enrichissement varient d'un pays à l'autre [33].

Aux États-Unis, la supplémentation des aliments (en particulier les produits laitiers) avec de la vitamine D est connue bien qu'il ait été démontré que les niveaux réels de vitamine D dans les aliments sont parfois très différents de ceux mentionnés sur l'emballage [33] donc l'étiquetage des aliments n'est pas toujours très précis en terme de produits enrichis

Jusqu'en 2006, l'enrichissement des aliments en vitamine D en France était strictement encadré. Un dossier d'autorisation devait être soumis à l'Afssa (devenue depuis l'Anses), prouvant les bénéfices de l'enrichissement pour un produit spécifique.

Aujourd'hui, la réglementation est devenue européenne. Elle permet l'enrichissement sans autorisation préalable, à partir du moment où les règles édictées par le règlement 1925/2006/CE concernant l'adjonction de vitamines, de minéraux et de certaines autres substances aux denrées alimentaires, sont

respectées. Ces règles prévoient d'utiliser les formes autorisées par ce règlement, de faire la preuve de l'intérêt nutritionnel de l'enrichissement et de s'assurer qu'il ne fait pas courir de risque de surconsommation aux consommateurs **[186]**.

La Commission Européenne (Commission Regulation (EU) 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 phospho-calcique 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. 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. En France, l'enrichissement est autorisé depuis 1992 pour les laits infantiles et depuis 1998 pour le lait et les produits laitiers (il l'était aux Etats Unis depuis 1934) **[186]**.

En Finlande par exemple, la mise en œuvre d'un programme national systématique d'enrichissement s'est révélée être une approche efficace pour améliorer le statut vitaminique D de la population **[241]**.

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

## **CHAPITRE 3 : GENERALITES SUR LE MAGNESIUM**

## CHAPITRE 3 : GENERALITES SUR LE MAGNESIUM

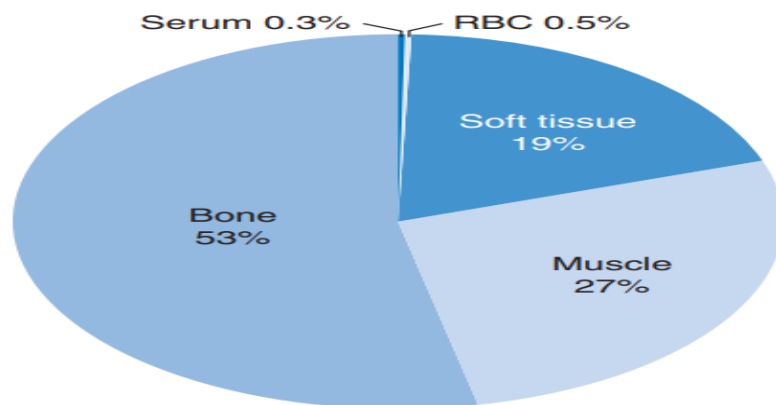
### 3.1. Place du magnésium parmi les minéraux

Le magnésium est un minéral prépondérant aussi bien à la surface de la terre que dans les océans et l'un des plus importants quantitativement dans le corps humain. C'est le second cation intracellulaire de notre organisme après le potassium [437]. Le magnésium n'est pas synthétisé au sein de l'organisme, il s'agit d'un apport uniquement extérieur [438]. Il a longtemps occupé une place de « cation oublié » dans la médecine, en l'absence de connaissances solides autour de sa physiologie et de ses potentielles utilisations thérapeutiques. Il jouit toutefois d'un regain d'intérêt ces dernières années, avec de nombreuses publications s'intéressant à son rôle dans de nombreux domaines : prévention des crampes musculaires, implication sur certains facteurs de risque cardiovasculaires, neuroprotection lors d'accident vasculaire cérébral ... [439].

### 3.2. Aspects physiologiques

#### 3.2.1. Distribution

L'organisme contient 1000-1100 mmol (environ 24 g) de magnésium dont seul 1% se retrouve dans l'espace extracellulaire [437], le reste étant principalement stocké dans l'os (60%) et dans le muscle (25%) [439]. Dans le plasma, 60% du Mg est sous forme d'ions libres, qui est sa forme active ce qui est important pour ses fonctions physiologiques 30% est lié à l'albumine et 10% est complexé à des anions sériques tels que le phosphate et le citrate [440].



**Figure 40** : Distribution du magnésium dans l'organisme [441].

Avec RBC: Red blood cell = globules rouges

#### 3.2.2. Métabolisme et homéostasie

L'homéostasie du Mg est assurée par des échanges au niveau de trois sites (intestinal, rénal et osseux).

### 3.2.2.1. Absorption intestinale

Les sécrétions digestives sont riches en Mg. Cela est le cas pour la salive, le suc gastrique et pancréatique mais aussi pour les sécrétions jéjunales. Une fistule gastrique s'associe à une perte quotidienne d'environ 4 mmol de Mg. Le Mg est absorbé essentiellement dans l'intestin grêle, et seulement une petite fraction, environ 5 % de l'ingéré, est absorbée dans le côlon [442].

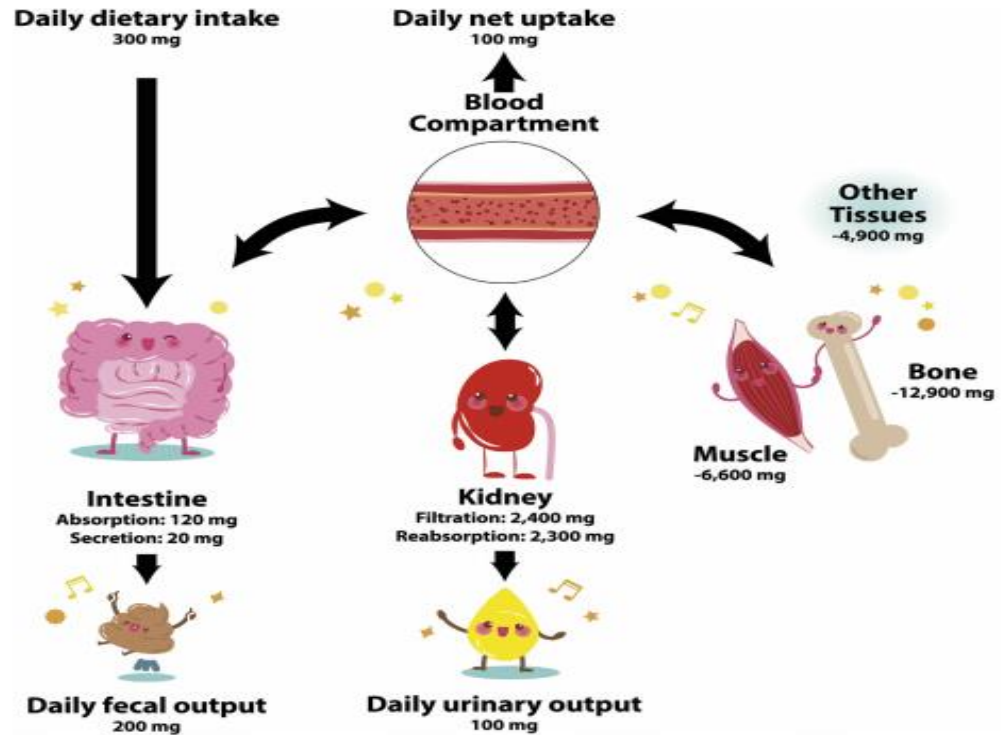
En effet, notre tube digestif absorbe 30 à 70 % du magnésium ingéré, essentiellement au niveau du jéjunum distal et de l'iléon, passivement par passage paracellulaire et activement par certains transporteurs comme le Transient Receptor Potential ion channel 6 ou 7 (TRPM6/TRPM7) [439]. Cette absorption est modulée par la quantité de Mg alimentaire, la parathormone et la vitamine D [443] ainsi que les niveaux des œstrogènes [439].

### 3.2.2. 2. Excrétion-réabsorption rénale

Le Mg filtré à hauteur de 2,4 g/j est réabsorbé pour 95 % dans le tube proximal (20 %), dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (60 %), dans le tube distal (10 %) et dans le canal collecteur. Dans l'anse de Henlé, le transport présumé passif est lié à la réabsorption du sodium (Na) et du potassium (K). Dans le tube distal, la régulation du transport du Mg, facilitée par une protéine de la jonction intercellulaire (paracelline-1), se fait par le récepteur Ca/Mg sensible. Le déterminant principal est la magnésémie : la réabsorption est inhibée en cas d'hypermagnésémie et stimulée en cas d'hypomagnésémie. La PTH stimule la réabsorption du Mg dans l'anse ascendante de Henlé [443].

### 3.2.2.3. Mobilisation du Mg osseux

En cas de carence aiguë d'apport de Mg, la réabsorption tubulaire, ainsi que l'absorption fractionnelle au niveau de la grêle distale augmentent toutes les deux pour maintenir le bilan global. Si la déplétion magnésienne continue, la magnésémie baisse, et le Mg osseux commence à participer à la maintenance du taux de Mg dans le liquide extracellulaire. Seulement 33 % du Mg osseux est échangeable [444]. En effet, la mobilisation du Mg osseux contribue au maintien de la magnésémie mais ce processus est bien moins important que pour le Ca dans l'hypocalcémie [443].



**Figure 41 :** Homéostasie du magnésium [437].

### 3.3. Propriétés biochimiques

#### 3.3.1. Magnésium et métabolisme énergétique

Le Mg est essentiel dans le stockage, le transport et l'utilisation de l'énergie. Le Mg participe à toutes les réactions enzymatiques ayant comme substrat les nucléotides. La plus grande partie de l'ATP (Acide adénosine triphosphorique) intracellulaire est liée au Mg sous forme d'un complexe [Mg ATP] [445] qui est le substrat de grand nombre d'enzymes, surtout des phosphatases et des phosphokinases, au niveau membranaire ou au niveau des compartiments intracellulaires [444].

Le magnésium participe donc à tous les grands métabolismes glucidique, lipidique, protéique, la synthèse et la dégradation de l'ADN et de l'ARN [443] c'est l'élément de l'intégrité des mitochondries et cofacteurs de plus de 300 enzymes [446].

#### 3.3.2. Modulateur des transports ioniques transépithéiaux

Le Mg est nécessaire au fonctionnement de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP à l'origine de la polarisation membranaire. Il inhibe les canaux cationiques et se comporte comme un antagoniste du calcium au niveau de ses mouvements membranaires ou de ses liaisons protéiques. Un excès de Mg inhibe les mouvements transmembranaires du Ca, un déficit les favorise. L'insuline, le



calcitriol et la vitamine B6 favorisent l'entrée intracellulaire du Mg alors que les catécholamines ont un effet opposé [443].

### 3.3.3. Synthèse protéique

Le Mg joue un rôle indirect par son action sur la polymérisation des acides nucléiques, la liaison des ribosomes à l'ARN, et la synthèse et la dégradation de l'ADN. L'action immunomodulatrice du Mg est mal comprise [444].

### 3.3.3. Synthèse de l'adénosine monophosphate cyclique

Il intervient également dans la synthèse de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), second messenger intracellulaire de nombreuses hormones polypeptidiques digestives et hypothalamo-hypophysaires. En effet, il permet l'activation de l'adénylate cyclase, enzyme intervenant dans la production d'AMP cyclique [447].

### 3.3.4. Transmission neuromusculaire

Le Mg diminue l'excitabilité neuronale et la transmission neuromusculaire, en régulant les échanges et flux ioniques, notamment calciques à travers la membrane. Le Mg est essentiel pour maintenir le calcium libre intracellulaire à un taux de repos bas, en entrant en compétition pour ces sites de liaisons, et en stimulant la séquestration du calcium par le réticulum sarcoplasmique [444].

### 3.3.5. Rôle dans la photosynthèse

De plus, dans le règne végétal, le Mg constitue le centre du noyau tétrapyrrolique de la chlorophylle et il a donc un rôle majeur dans la photosynthèse [444].

## 3.4. Sources alimentaires

Le Mg est un ion naturellement ubiquitaire. Il se trouve quasiment dans toutes les sources alimentaires principalement dans les légumes à feuilles sombres, les céréales complètes, les noix, les haricots et les fruits de mer [448].

Les eaux minérales constituent également une source non négligeable de magnésium. Une eau minérale naturelle est dite magnésienne si elle apporte plus de 50 mg de magnésium par litre. Un litre d'eau magnésienne couvre entre 12 et 80 % des apports nutritionnels conseillés (ANC) selon l'eau, l'âge et le sexe considéré [449].

**Tableau 17** : Sources alimentaires du magnésium [450].

Aliments	Quantité (mg /100g)
Cacao	410
Soja	310
Amandes	254
Arachides	170
Haricots blancs	170
Noix, noisettes	140
Flocon d'avoine	130
Maïs	120
Pain complet	90
Lentilles	90
Figue fraîche	72
Chocolat	70
Date sèche	68
Pain blanc	50
Epinards	50
Avocats	41
Banane	35
Riz	30
Persil	30
Pâtes	30
Pommes de terre	30
Artichaut	30
Betteraves	23
Viandes	20 à 50
Poissons	20 à 30
Lait	Traces
Œufs	Traces

### 3.5. Apports nutritionnels conseillés (ANC)

Les besoins en magnésium sont évalués à 6 mg/kg par jour ; ils sont augmentés dans certaines situations physiologiques comme la grossesse, l'allaitement, l'adolescence, en cas d'activité sportive ou de prise de contraceptifs oraux ou pathologiques [451, 452].

Pour les cas des sportifs on distingue deux types de population, les athlètes de sports d'endurance, comme par exemple le marathon, semblent avoir le plus souvent des apports suffisants. En revanche, les sportifs chez qui le poids peut être un handicap pour la performance ont tendance à avoir des apports marginaux. Une étude montre que 41 % de gymnastes féminines ingèrent moins de 50 % des apports nutritionnels recommandés. L'élimination des aliments à forte teneur énergétique peut expliquer cela. En effet, ce sont des aliments qui ont la

densité nutritionnelle en Mg la plus élevée. De plus, les apports insuffisants chez le sportif aggraverait les risques de pertes en Mg lors de l'effort physique qui, dans ce cas là, ne seraient pas compensées [445].

Les apports en magnésium semblent avoir diminué au cours du vingtième siècle, probablement en raison de l'augmentation de la consommation d'aliments industrialisés riches en calories mais dont la densité en micronutriments est faible [449]. Les réserves sont de l'ordre de 20 à 30 g pour des besoins journaliers supérieurs à 400 mg [446].

**Tableau 18** : ANC en magnésium pour la population française [449].

Catégories de population	ANC en magnésium (mg/jour)
Enfants 1-3ans	80
Enfants 4-6 ans	130
Enfants 7- 9 ans	200
Enfants 10- 12 ans	280
Adolescents 13-19 ans	410
Adolescentes 13-19 ans	370
Hommes adultes	420
Femmes adultes	360
Hommes > 65 ans	420
Femmes > 55 ans	360
Personnes âgées > 75 ans	400

### 3.6. Statut magnésique

#### 3.6.1. Evaluation du statut en Mg

Comme le magnésium est un cation intracellulaire, et qu'une très faible proportion du magnésium corporel (< 1 %) est circulante, la magnésémie n'est pas un bon reflet du statut en magnésium [437].

Un magnésium plasmatique à un niveau physiologique (0,7 à 1 mmol/l) ne signifie pas forcément un statut magnésique équilibré. Il n'existe pas actuellement de paramètres biologiques qui soient suffisamment représentatifs du statut en magnésium [445].

Un dosage du magnésium tissulaire (érythrocytaire ou globulaire voire sur les cellules périphériques mononuclées) ou le test de charge en magnésium sont de meilleurs indicateurs d'une éventuelle carence en magnésium. Mais dans la pratique habituelle ces examens ne sont réalisés que pour confirmer une déplétion corporelle probable alors que la magnésémie est normale ou subnormale, dans un contexte clinique favorisant. Un recueil de la magnésurie des 24 heures est

souvent nécessaire pour distinguer, dans les cas douteux, les pertes rénales des pertes digestives : une magnésurie  $> 24$  mg par jour chez un sujet hypomagnésémique traduit une perte rénale, alors qu'une magnésurie  $< 12$  mg par jour est en faveur d'une déplétion en magnésium d'une autre origine [451].

Les niveaux de magnésium ont été mesurés par diverses techniques, notamment la photométrie, la fluorométrie, la spectroscopie d'émission de flamme, et la méthode de référence qui est la spectrométrie d'absorption atomique. Les méthodes photométriques sont les plus communément utilisées par les laboratoires cliniques [453].

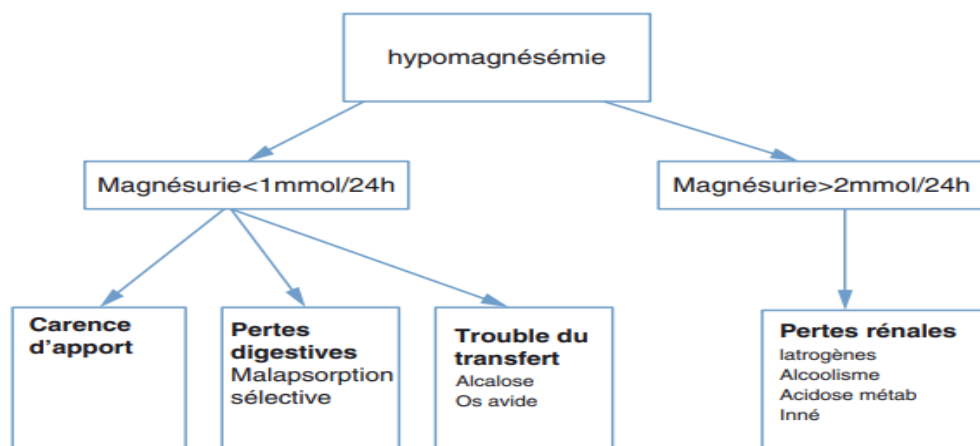
### 3.6.2. Hypomagnésémie

#### 3.6.2.1. Définition

La concentration plasmatique normale de Mg est de 15–25 mg/L (0,6–1,0 mmol/l) (25 mg = 1 mmol). La concentration intraérythrocytaire, qui constitue un assez bon indicateur des réserves, est de 50–75 mg/L (2–3 mmol/L) et la concentration intracellulaire de 250–350 mg/L (10–14 mmol/L) dans le muscle [444].

En terme d'hypomagnésémie, on distingue l'hypomagnésémie modérée ( $< 0,7$  mmol/L) de l'hypomagnésémie sévère ( $< 0,4$  mmol/l) [439].

L'hypomagnésémie se retrouve chez 10 % des patients hospitalisés. Dans l'unité de soins intensifs, cela peut atteindre 60 %. Les patients à risque comprennent les personnes souffrant de malnutrition chronique, les alcooliques et les sujets diabétiques [441]. Les manifestations sont toutefois aspécifiques, et la présence d'une hypocalcémie et/ou d'une hypokaliémie secondaire permet souvent d'en suspecter le diagnostic [439].



**Figure 42** : Démarche diagnostique de l'hypomagnésémie [443].

### 3.6.2.2. Etiologies de l'hypomagnésémie

Trois mécanismes principaux entraînent une perte magnésienne et une hypomagnésémie **[454]** :

- Une diminution de l'absorption intestinale (pertes digestives)
- Une perte rénale accrue
- Une redistribution du magnésium du liquide extracellulaire vers les cellules.
- D'autres mécanismes plus rares peuvent être impliqués (Tableau 19)

La simple carence d'apport sans pathologie sous-jacente et sans anomalies métaboliques n'est pas une cause de déficit en Mg, contrairement au phosphore par exemple **[444]**.

Une mesure de la magnésémie devrait ainsi être considérée devant des situations cliniques variées : en présence de certains facteurs de risque cliniques (malabsorption ou alcoolisme chronique...), lors de la prise de certains médicaments comme les diurétiques thiazidiques, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les inhibiteurs de la calcineurine ou encore en présence d'une hypokaliémie / hypocalcémie concomitante **[439]**.

Il est important de noter que l'âge joue un rôle également dans la variation du statut magnésien. En effet, plus nous vieillissons, plus nos réserves en magnésium s'amenuisent. Des chercheurs ont démontré qu'après 60-65 ans, le taux de magnésium diminue, en particulier à l'intérieur de nos cellules. Plusieurs explications ont été fournies qu'on peut résumer aux points suivants **[455]** :

- ✓ Une absorption intestinale moins performante chez le sujet âgé ;
- ✓ Une diminution de la masse osseuse (or, plus de 60 % du magnésium se trouve dans les os) ;
- ✓ Des changements hormonaux liés au vieillissement pouvant avoir un impact négatif sur le magnésium ;
- ✓ Altération de la fonction rénale au fil du temps ce qui entraîne une élimination plus importante de magnésium dans les urines ;
- ✓ Les apports en magnésium sont beaucoup plus faibles que pour des personnes d'un âge moyen et l'absorption est moindre, selon une enquête américaine (NAHNES) de grande envergure réalisée en 2006 ;
- ✓ Enfin, les personnes âgées sont davantage concernées par des pathologies qui augmentent le déficit en magnésium (diabète de type 2, maladies

intestinales...), et ont tendance à prendre plus de médicaments pouvant provoquer une perte consécutive de magnésium.

**Tableau 19** : Principales causes du déficit en magnésium [444].

<b>Causes gastro-intestinales</b>	<b>Causes endocriniennes</b>
Nutritionnelles	Hyperaldostéronisme
Malnutrition protéino-énergétique	Hyperparathyroïdie
Perfusion et nutrition entérale ou parentérale sans Mg	Hyperthyroïdie
Diminution de l'absorption	Sécrétion inappropriée d'ADH
Hypomagnésémie primaire (HSH)	<b>Causes métaboliques</b>
<i>Syndromes de malabsorption dont syndrome de grêle court</i>	Hypercalcémie
Diarrhées chroniques sévères	Hypophosphorémie
Perte intestinale accrue	Expansion du volume liquidien extracellulaire
Fistules	
Aspiration nasogastrique prolongée	
<b>Perte magnésienne rénale</b>	<b>Redistribution du magnésium</b>
Défect tubulaire intrinsèque	Pancréatite aiguë
Perte Mg congénitale (syndrome de Gitelman)	Transfusion sanguine massive
Néphropathie tubulo-interstitielle	Alcalose respiratoire aiguë
Phase diurétique de la nécrose tubulaire aiguë	Insulinothérapie et refeeding syndrome
Post-transplantation rénale	
Perte rénale induite par des médicaments	
Diurétique de l'anse et thiazidiques	
Cisplatine	
Aminosides	
Pentamidine et foscarnet	
Cyclosporine	
Cetuximab	

Avec ADH = Hormone antidiurétique

### 3.6.2.3. Signes et symptômes

Dans la pratique clinique, l'hypomagnésémie est rarement symptomatique. Les signes et les symptômes pourront être évidents avec une magnésémie inférieure à 1,2 mg/dl (0,5 mmol/l) [451]. Tout un ensemble de symptômes est rapporté dans la littérature (Tableau 20).

Les signes neuromusculaires sont les plus fréquents notamment tétanie et signes de Trousseau et/ou Chvostek, non spécifiques car également retrouvés en cas d'hypocalcémie (elle-même parfois secondaire à l'hypomagnésémie) [444].

L'une des complications possibles de l'hypomagnésémie chronique est la chondrocalcinose articulaire [456]. Chez les sujets ayant une cardiopathie sous-jacente, la carence en Mg favorise les arythmies cardiaques et la sensibilité à la digoxine [457].

### 3.6.2.4. Profil biologique de l'hypomagnésémie

#### 3.6.2.4.1. Hypocalcémie

Elle est secondaire, réfractaire au traitement calcique si le magnésium n'est pas administré au préalable. En cas d'hypomagnésémie, l'hypocalcémie est non seulement réfractaire aux sels calciques mais aussi au 25(OH) cholécalciférol.

Ce fait est expliqué par une hypoparathyroïdie fonctionnelle (diminution de la sécrétion de PTH), une résistance périphérique notamment osseuse à la PTH [458] et par un déficit des 1 alphas hydroxylase rénale conduisant à un défaut de production du 1-25 (OH)<sub>2</sub> cholécalciférol [459].

#### 3.6.2.4.2. Hypokaliémie

Elle est présente dans 40–60 % des cas, souvent multifactorielle : le mécanisme sous-jacent conduisant à l'hypomagnésémie est le dysfonctionnement de la pompe [Na<sup>+</sup> -K<sup>+</sup>] ATPase en cas de déficit en magnésium. Ainsi, en cas d'hypomagnésémie l'intoxication par la digoxine peut se développer à des taux normaux ou peu élevés de digoxinémie [451].

#### 3.6.2.4.3. Hypomagnésurie

Elle est présente quand la cause du déficit magnésien est extrarénale, le plus souvent digestive [451].

**Tableau 20:** Manifestations de l'hypomagnésémie [444].

<i>Neuromusculaires</i>	<i>Psychiatriques</i>
Hyperréflexie	Apathie
Signe de Chvostek et de Trousseau	Dépression
Tétanie	Délire
Convulsions	Troubles de personnalité
Crampes	<i>Cardiaques</i>
Fibrillations musculaires	Arythmies ventriculaires
<i>Neurologiques</i>	Arythmies supraventriculaires
Vertige	Torsade de pointes
Nystagmus	<i>Troubles électrolytiques</i>
Dysphagie	Hypokaliémie
Mouvements athétoïdes	Hypocalcémie
Hémi-parésie	<i>Manifestations générales</i>
Aphasie	Asthénie
	Anorexie
	Vomissement

### 3.7. Données épidémiologiques

La carence en magnésium est un phénomène largement répandu. Les données épidémiologiques concernant la prévalence de la carence en magnésium sont peu nombreuses. Les chiffres réels se situent probablement bien au-delà des données officielles. En Allemagne par exemple, environ 33% de la population souffre d'un apport insuffisant en magnésium [460].

Aux États-Unis, 48% de la population globale est présumée souffrir d'une telle carence [461].

En France, Une enquête nutritionnelle (SU.VI.MAX.) a évalué chez plus de 5000 personnes l'apport de magnésium dans l'alimentation, 75% des hommes et 77% des femmes ont des apports inférieurs aux apports nutritionnels conseillés. Cela suggère fortement que le déficit magnésique par apport nutritionnel insuffisant peut être fréquent [462].

Les causes du déficit d'apport sont dues à l'évolution du mode de vie, aux habitudes alimentaires qui écartent les aliments riches en énergie et qui sont aussi souvent riches en magnésium. La consommation des produits végétaux riches en magnésium tend également à diminuer. Au total, bien que les carences sévères soient exceptionnelles, les subcarences ou les carences marginales sont fréquentes et peuvent entraîner à la longue des déficits préjudiciables pour la santé de l'individu [462].

### 3.8. Lien entre le statut magnésien et différentes pathologies

Plus de 300 systèmes enzymatiques dépendent de la présence du magnésium. Toutes les enzymes utilisant l'ATP nécessitent le magnésium pour la formation de substrat et la plupart des voies métaboliques sont magnésodépendantes. D'autre part, cet élément joue un rôle clé dans l'équilibre ionique des membranes et son déficit se traduit par une augmentation des concentrations intracellulaires en calcium et sodium et par une diminution des concentrations intracellulaires en potassium. En conséquence, il n'est pas surprenant que le déficit d'un élément ubiquitaire et modulateur de l'ensemble des mouvements ioniques de la cellule puisse jouer un rôle important en pathologie. Le déficit magnésique s'accompagne de nombreuses manifestations clinicobiologiques qu'il est important de reconnaître [463].



### 3.8.1. Maladies cardiovasculaires

Le déficit d'apport en magnésium lié à l'alimentation occidentale, elle-même reflet d'un mode de vie associé à l'émergence d'une épidémie d'obésité, pose logiquement la question de l'existence d'un lien direct du magnésium avec certains facteurs de risque cardiovasculaires. Une méta-analyse d'études observationnelles retrouve une association inverse entre l'apport en magnésium et le risque de développer un diabète de type 2 [464] sans pouvoir toutefois établir de lien de causalité (nombreux facteurs confondants comme l'IMC ou encore le niveau socio-économique).

Aussi, une revue Cochrane de 2006 s'est intéressée à l'effet d'un apport de magnésium sur la tension artérielle (TA), retrouvant une diminution significative de la TA diastolique (-2,2 mmHg ; IC 95 % : -3,4 à -0,9) mais pas de la TA systolique [465].

Une méta-analyse récente, concernant uniquement des patients hypertendus (TA systolique > 155 mmHg) et sous traitement antihypertenseur, retrouve par ailleurs davantage de bénéfices sur la TA diastolique que sur la TA systolique [466].

Bien que les études observationnelles suggèrent un rôle protecteur du Mg dans le développement et/ou la progression de l'athérosclérose, seules quelques études interventionnelles de petite taille et menées répondent à cette question [467].

En 2008, une étude randomisée contrôlée chez 47 patients a montré qu'une supplémentation en Mg citrate améliorait l'athérosclérose carotidienne estimée par l'épaisseur intima-media carotidienne après deux mois de traitement [468].

En 2009, une étude pilote a examiné l'effet du carbonate de Mg sur les calcifications coronaires de sept patients ayant des scores de calcifications élevés à la tomographie et n'a pas observé de progression [469].

Plus récemment, une étude pilote portant sur 72 patients a démontré une amélioration du profil de calcification vasculaire estimée par radiographie standard dans le groupe traité en plus par un chélateur à base de carbonate de Mg par rapport au groupe recevant de l'acétate de calcium seul [470].

Peu d'études portent finalement sur la survenue d'événements solides comme la mortalité cardiovasculaire. Dans ce contexte Ishimura et coll. ont

démontré que l'hypomagnésémie est un prédicteur indépendant de mortalité globale mais pas de la mortalité cardiovasculaire chez 515 patients suivis pendant quatre ans [471].

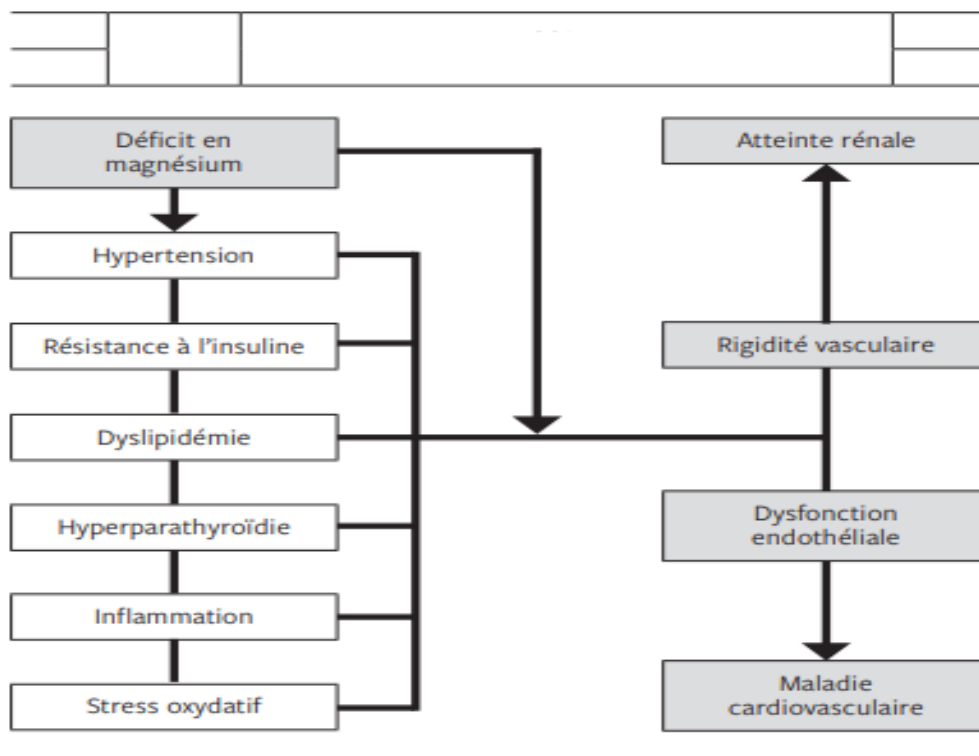
Cependant une méta-analyse plus récente qui reprend différentes études prospectives chez l'adulte sur l'effet du Mg dans les événements majeurs (accident vasculaire cérébral, cardiopathie ischémique) et la mortalité cardiovasculaire, confirmant un effet favorable de plus hautes concentrations sanguines [472].

### 3.8.2. Fonction rénale

La relation entre le statut magnésien et la fonction rénale (Figure 43) est bien établi [467].

Dans une population souffrant d'insuffisance rénale chronique (n = 1650) avec un suivi de cinq ans, l'hypomagnésémie augmente non seulement la mortalité globale mais favorise également le déclin de la fonction rénale [473].

Une étude plus récente restreinte aux non-diabétiques confirme un effet de l'hypomagnésémie sur le déclin de la fonction rénale et la survenue d'insuffisance rénale terminale [474]. Des résultats similaires sont retrouvés chez des diabétiques de type 2 dans deux études rétrospectives [475].



**Figure 43** : Relation entre magnésium et atteintes vasculaire et rénale [467]

### 3.8.3. Système nerveux

On connaît depuis longtemps l'effet « antagoniste calcique » du magnésium [476] potentiellement responsable de l'effet antihypertenseur, ainsi que son rôle de régulateur de l'excitabilité du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) [477].

L'effet de neuroprotection du Mg dans la pré-éclampsie n'est par ailleurs plus à prouver [478] et la littérature médicale s'est ainsi intéressée aux bénéfices du magnésium lors d'accident vasculaire cérébral. Des études plus récentes ne montrent toutefois pas de bénéfice sur le handicap à 90 jours dans des accidents vasculaires cérébraux de tout type ou lors d'hémorragie sous-arachnoïdienne [479]. Cependant, de nombreuses études ont montré un lien entre la carence en magnésium et les troubles psychiatriques comme la schizophrénie [480], la dépression [481], l'hyperactivité [482] et l'épilepsie [483].

#### 3.8.3.1. Stress

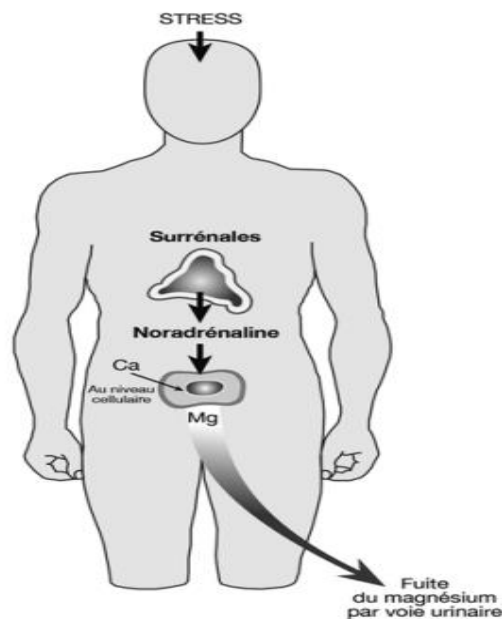
Le stress est la réponse de notre organisme à une agression pour assurer notre survie. Ainsi, le provoquent chez la majorité des personnes une montée d'adrénaline, le messenger clé du stress. Cela entraîne une série de réactions corporelles qui nous permettent de « prendre nos jambes à notre cou » et d'échapper au danger : contractions des muscles squelettiques (pour courir plus vite), accélération du rythme cardiaque et augmentation de la pression artérielle [455].

Lors d'un stress chronique, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien joue un rôle essentiel. Face à un élément stressant, il y a tout d'abord la synthèse de corticotropin-releasing hormone (CRH) qui va se lier au niveau de la glande pituitaire antérieure. Cela va entraîner la production de l'Adreno CorticoTropic hormone (ACTH) qui va à son tour entraîner la libération de glucocorticoïdes, notamment le cortisol, au sein du cortex surrénal [455].

La décharge d'adrénaline en situation de stress provoque au niveau des cellules musculaires et nerveuses une entrée massive de calcium qui « chasse » le magnésium hors des cellules. Ce magnésium qui se retrouve dans la circulation sanguine est éliminé par les reins. En conséquence, plus la personne est stressée, plus elle perd du magnésium. C'est un véritable cercle vicieux (Figure 44), car les situations de déficit en magnésium sont également source de stress pour l'organisme [455].

Des tests réalisés sur des souris ont montré qu'un déficit en magnésium augmentait l'anxiété chez les animaux associés à une augmentation de la transcription de CRH et des niveaux d'ACTH [484].

Un apport médicamenteux en magnésium, calcium et vitamines peut en revanche réduire les symptômes dus au stress, mais les seuls résultats disponibles sur ce sujet sont essentiellement issus d'études cliniques expérimentales, qui ne reflètent pas les conditions de la "vraie vie" [485].



**Figure 44** : Relation entre magnésium et le stress [455].

### 3.8.3.2. Troubles de sommeil

Le sommeil représente un tiers de notre vie. Il fait partie d'un des rythmes fondamentaux de la vie : l'alternance veille-sommeil. Le magnésium joue un rôle déterminant dans la régulation du sommeil.

Le magnésium agit sur les glandes surrénales pour réguler la libération d'hormones de stress, telles que le cortisol. Il contribue également à la synthèse de la sérotonine, une hormone connue pour son rôle dans la régulation de l'humeur, du sommeil et de la température corporelle. Une étude réalisée en 2016 a montré que la prise de magnésium peut diminuer le stress mental et physique, et peut aider à prévenir des maladies telles que l'agitation, l'irritabilité, le manque de concentration, les troubles du sommeil ou la dépression [486].

Un faible taux de magnésium est associé à des problèmes liés au stress tels que les maux de têtes photosensibles, la fibromyalgie, le syndrome de fatigue

chronique, le stress audiogène, le stress lié au froid, et le stress physique. Ces problèmes de santé affectent également la qualité du sommeil et font qu'il est difficile de s'endormir et de demeurer tout au long de la nuit [487].

Une étude réalisée chez des personnes âgées s'est intéressée à la supplémentation en magnésium en cas d'insomnies. Cette étude a conclu qu'il permettait d'améliorer la qualité du sommeil et le temps d'endormissement [488].

### 3.8.3.3. Migraine

La carence en magnésium peut engendrer le déclenchement des migraines, altérant la libération de certains neurotransmetteurs. Les études d'intervention visant à prévenir la migraine par une supplémentation en magnésium sont encore peu nombreuses, mais s'avèrent positives.

En 2008, des chercheurs qui ont examiné quatre de ces études, ont conclu qu'un apport de 600 mg de magnésium par jour pouvait réduire la fréquence des migraines, voire l'intensité de leurs symptômes (l'effet étant variable selon les individus) [489].

Une étude plus récente de 2015 a montré chez des personnes migraineuses, l'intérêt d'un supplément associant magnésium, vitamine B2 et comparativement au placebo, ce supplément a permis de réduire la fréquence des migraines ou l'intensité de la douleur occasionnée [490].

Dans ses recommandations pour la prévention des migraines, L'académie américaine de neurologie estime que le magnésium présente probablement un effet préventif à la dose de 600 mg par jour. Cette dose étant supérieure à la dose limite de sécurité (fixée à 350 mg), la supplémentation doit se faire sous surveillance médicale [491].

### Système immunitaire

Le rôle du magnésium dans l'immunité est bien observé chez l'animal et suffisamment probable chez l'homme pour que cette relation ne soit pas écartée.

Dès les années 1930 l'action du magnésium sur le système immunitaire était suggérée. En effet, il était mis en évidence l'action protectrice des sels du magnésium dans l'anaphylaxie sérique au même temps que ceux-ci étaient préconisés dans la prévention du choc anaphylactique [492].

Actuellement il existe de nombreuses données expérimentales concernant les relations magnésium- système immunitaire. Chez le rat carencé on observe une diminution importante des différentes immunoglobulines IgM, IgG, IgA. De

plus cette carence induit une hypersensibilité au stress immunitaire. Ces modifications sont réversibles par l'administration du magnésium [492]. D'un autre côté, une privation en magnésium augmenterait les niveaux des cytokines pro-inflammatoires [493].

#### 3.8.4. Maladies respiratoires

De nombreuses études ont montré des concentrations faibles en magnésium chez les personnes asthmatiques [494] et d'autres études n'ont pas montré une différence significative [495].

On retrouve également dans la littérature un intérêt particulier pour les propriétés bronchodilatatrices du magnésium, dont le mécanisme n'est pas élucidé à ce jour. Dans la crise d'asthme sévère chez l'adulte, on ne retrouve pas de bénéfice significatif du sulfate de magnésium IV ou en aérosol [494] contrairement à la situation chez l'enfant [496].

#### 3.8.5. Diabète

Le magnésium est essentiel à l'action de l'insuline, hormone qui ramène la glycémie à ses concentrations normales. Le déficit magnésique est fréquemment associé au diabète sucré, elle est par ailleurs incriminée dans la survenue des complications diabétiques (micro- et macrovasculaires) [497].

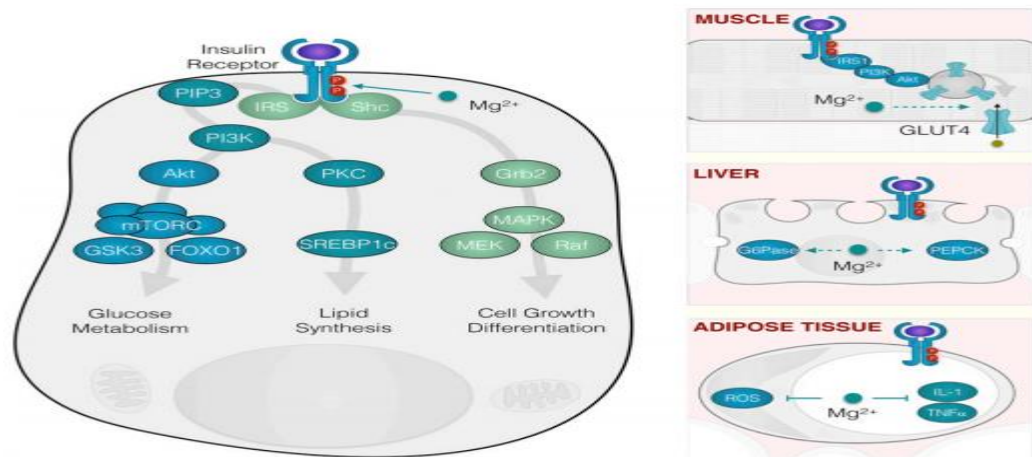
La sécrétion d'insuline est assurée par la cellule bêta des îlots de Langerhans du pancréas. Lors d'un apport en glucose, le rapport ATP/ADP (Adénosine-diphosphate) va augmenter dans la cellule. Les canaux K<sup>+</sup> sensibles à l'ATP vont se fermer et vont engendrer une dépolarisation. Le calcium va pouvoir rentrer dans la cellule par des canaux calciques et l'insuline va alors être sécrétée. L'activité de ces cellules serait diminuée chez les patients diabétiques en hypomagnésémie. L'insuline va se lier sur ses récepteurs et engendrer une cascade de réactions. L'autophosphorylation de ce récepteur à l'insuline est nécessaire et implique la présence du magnésium (Figure 45).

Au niveau musculaire le glucose est capté grâce au transporteur GLUT 4 dont la régulation dépend du magnésium. Dans une étude réalisée chez le rat, une supplémentation en magnésium a augmenté l'expression de GLUT4 dans les muscles [498]. Cependant, ce mécanisme n'est pas élucidé. Dans le foie, le magnésium est impliqué dans les systèmes enzymatiques en rapport avec l'homéostasie du glucose en tant que cofacteur des enzymes de la glycogénèse et glycogénogénèse [499].

Il semble qu'un apport insuffisant en magnésium, favorise l'insulino-résistance. Des études rapportent un déficit en magnésium fréquent chez les personnes diabétiques de type 2 (un diabète lié à une insulino-résistance) [500].

L'observation de grandes cohortes de populations montre une association inverse entre apport alimentaire de magnésium et risque de développer un diabète de type 2. Par exemple, dans une analyse regroupant près de 272 000 participants, les personnes ayant les apports les plus élevés en magnésium avaient 23 % de risque en moins de développer un diabète de type 2, comparées à celles qui avaient les apports les plus faibles [501].

Dans une autre analyse, le lien entre apport de magnésium et risque de diabète de type 2 n'est retrouvé que chez les personnes en surpoids [502].



**Figure 45** : Relation entre le magnésium et le diabète [499].

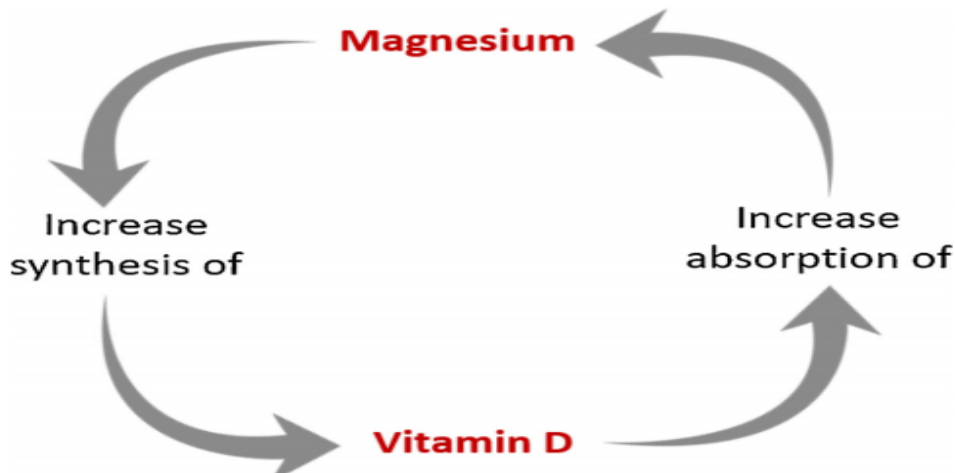
Avec FOXO1: forkhead box class O1; Grb2: growth factor receptor-bound protein 2; GSK3: glycogen synthase kinase 3; MEK/MAPK: mitogen-activated protein kinase kinase; P: phosphorylation; PIP3: phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphates; PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; PKC: protein kinase C; ROS: reactive oxygen species; Shc: Src homology 2 domain containing transforming protein.

### 3.9. Relation entre le magnésium, vitamine D et santé osseuse

La relation entre la vitamine D et le magnésium est curieusement résolument ignorée par l'ensemble des recherches actuelles réalisées sur la vitamine D.

Il a été récemment démontré que le magnésium joue un rôle important dans le métabolisme de la vitamine D, c'est un cofacteur essentiel pour la

synthèse de la vitamine D et son activation. A son tour la vitamine D peut également augmenter l'absorption intestinale du magnésium [503].



**Figure 46** : Interactions possibles entre le magnésium et la vitamine D [504].

Le magnésium est une substance directement primordiale dans le métabolisme de la vitamine D pour trois points éminemment importants :

- **Les enzymes de la vitamine D** : Les enzymes responsables de la transformation de la vitamine D dans ces différentes formes, sont totalement dépendants du magnésium.
- **Les molécules de transport** : Les molécules de transport de la vitamine D dans l'organisme ont également besoin de magnésium.
- **La régulation de la vitamine D** : La PTH, une hormone formée dans les glandes parathyroïdes et régulant le métabolisme de la vitamine D, subissent fortement l'influence du magnésium.

En effet, la présence du magnésium est nécessaire pour le fonctionnement des enzymes impliquées dans les deux hydroxylations hépatiques et rénales de la vitamine D [9].

La carence en magnésium réduit les niveaux de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , qui a été impliqué dans le rachitisme résistant à la vitamine D dépendant du magnésium [505]. Dans deux cas signalés de rachitisme résistant à la vitamine D, la supplémentation en magnésium a inversé la résistance au traitement à la vitamine D [506].

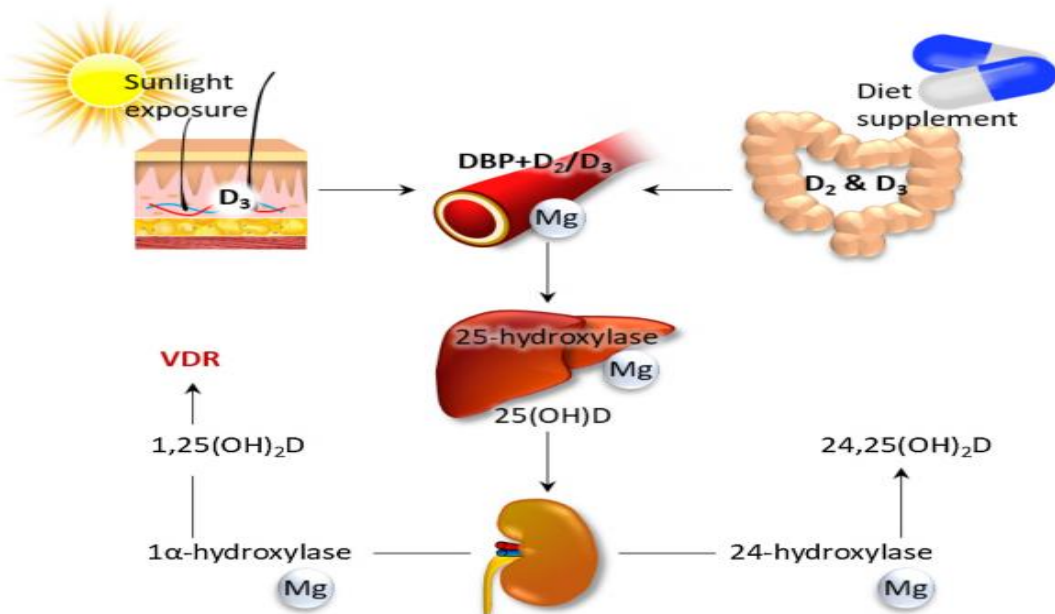
En outre, les taux sériques de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ont été sensiblement augmentés par une supplémentation en magnésium et en vitamine D par rapport à ceux de la vitamine D ou du magnésium pris isolément [507].



Dans les études sur les animaux, bien que la supplémentation en vitamine D améliore l'absorption du calcium et du magnésium, elle augmente également l'excrétion du magnésium et réduit la rétention du magnésium [508].

Il est important de noter que le magnésium joue un rôle également dans le processus d'inactivation et de la dégradation de la vitamine D [9, 503].

Enfin, le magnésium entretient des relations complexes avec les hormones du métabolisme phosphocalcique. Bien que la sécrétion de parathormone soit régulée essentiellement par le calcium, le magnésium joue un faible rôle. Une augmentation de la magnésémie inhibe la sécrétion de la PTH au niveau des glandes parathyroïdiennes. Il faut une variation plus grande de la magnésémie que de la calcémie pour entraîner une variation de la sécrétion de la parathormone [492].



**Figure 47** : Rôles possibles du magnésium dans la synthèse et le métabolisme de la vitamine D [504].

Si le calcium et la vitamine D sont essentiels à la prévention de l'ostéoporose, des chercheurs soulignent l'intérêt d'autres nutriments, tels que le magnésium [509].

La revue de plusieurs études s'intéressant aux liens entre magnésium et densité minérale osseuse, montre une association positive entre apport de magnésium et la densité minérale osseuse au niveau du col du fémur et de l'ensemble de la hanche, mais pas des vertèbres lombaires [510].

A ce jour, les études démontrant l'intérêt du magnésium dans la prévention de l'ostéoporose sont quasiment inexistantes. Un essai mené sur seulement 20 femmes ménopausées a montré l'intérêt d'un supplément de citrate de magnésium (1 830 mg par jour) pendant un mois, pour ralentir le turn-over osseux : ce travail aurait cependant dû être poursuivi pendant plusieurs mois pour conclure le cas échéant à une réduction de la perte osseuse [511]. En l'état actuel des connaissances, il est simplement possible d'affirmer qu'un apport de magnésium conforme aux apports nutritionnels conseillés contribue à la santé osseuse.

## **II - MATERIEL ET METHODES**

## II - MATERIEL ET METHODES

### 1. Type, lieu et période de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive, prospective et multicentrique réalisée sur des sujets jeunes adultes sains de 18 à 35 ans entre le 4 mai et le 31 aout 2019 appartenant à la wilaya de Blida.

### 2. Présentation de la région de Blida

#### 2.1. Situation géographique

La Wilaya de Blida se situe dans la partie nord du pays dans la zone géographique du Tell central. Elle est limitée au nord par les wilayas d'Alger et Tipaza, à l'ouest par la Wilaya de Ain Defla, au sud par la Wilaya de Médéa à l'est par les Wilayas de Bouira et de Boumerdes de latitude de 36°28' 12" Nord. La wilaya s'étend sur une superficie de 1 478,62 Km<sup>2</sup> [512].



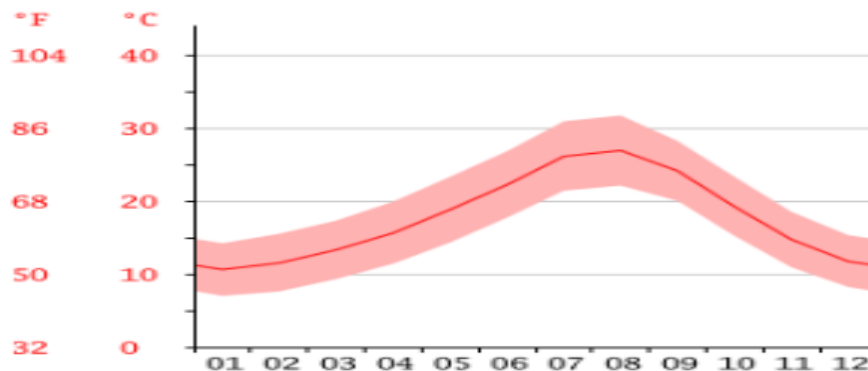
**Figure 48** : Situation géographique de la wilaya de Blida.

#### 2.2. Conditions climatiques

La région de Blida est caractérisée par un climat subhumide avec un hiver frais.

En général, les mois les plus pluvieux se situent entre décembre et avril et les mois les plus secs entre juin et septembre. L'enneigement est assez fréquent, de décembre à janvier sur le massif de Chréa à haute altitude. Les températures les plus élevées sont enregistrées durant le mois d'août 32°C en moyenne, et les plus basses sont de l'ordre de 6°C en janvier [513].

L'été à Blida est chaud et tempéré, les niveaux d'ensoleillement étant optimaux dans cette saison.



**Figure 49** : Courbe de température de la wilaya de Blida [514].

### 2.3. Situation démographique

Selon les chiffres du recensement 2008 de l'office national des statistiques (ONS), la wilaya de Blida comptait une population de 1002937 habitants avec un taux de croissance de 2.5% et une forte concentration dans la commune de Blida soit 163 586 habitants représentant 16.31 de la population totale de la wilaya [515].

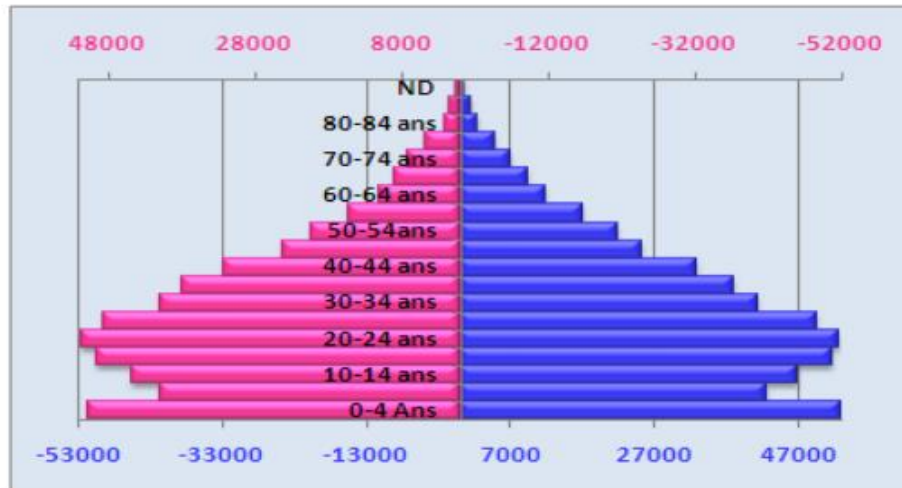
En 2018 et d'après l'Agence Nationale d'Intermediation et de Régulation Foncière la population totale de la wilaya de Blida est estimée à 1.058.702 habitants, soit une densité moyenne de 716 habitants par Km<sup>2</sup> et avec un taux de croissance de la population de 3 % [512].



**Figure 50** : Situation démographique de la wilaya de Blida [515].

La jeunesse de la population constitue un atout majeur. En effet et en 2008, 14% des habitants de la wilaya de Blida étaient âgés entre 20-24 ans leur âge est estimé actuellement entre 31-35 ans faisant une cible de notre étude.

La population ayant un âge inférieur à 15 ans représentait en 2008, 28% du total de la population, constitue dans les années à venir une importante ressource humaine [515].



**Figure 51** : Répartition des différentes catégories d'âge dans la wilaya de Blida [515].

#### 2.4. Aspect administratif

Faisant partie de la wilaya d'Alger à l'époque, Blida fut promue au rang de la wilaya à partir du découpage administratif de 1974, en application des dispositions de l'ordonnance n° 74-69 du 02 Juillet 1974 portant refonte de l'organisation territoriale des wilayas.

A partir de l'année 1984 et conformément à la loi n° 84-09 du 04 Février 1984, la wilaya de Blida a fait l'objet d'une nouvelle délimitation de son territoire elle passe de 10 Daïras se répartissant sur 25 communes.

**Tableau 21** : Communes, superficie et population de la wilaya de Blida [512].

Commune	Superficie (Km <sup>2</sup> )	Population 2010
<b>Blida</b>	53,26	167867
<b>Bouarfa</b>	67,16	37214
<b>Oued Djer</b>	61,14	43491
<b>El Affroun</b>	55,87	6806
<b>Mouzaia</b>	83,90	54251
<b>Chiffa</b>	48,11	36074
<b>Ain Romana</b>	101,38	13214
<b>Boufarik</b>	50,94	74041
<b>Soumaa</b>	27,75	38822
<b>Guerrouaou</b>	18,01	18635
<b>Ouled Yaich</b>	14,02	95511
<b>Beni Mered</b>	15,72	38506
<b>Cherea</b>	80,29	875
<b>Meftah</b>	55,12	67868
<b>Djebabra</b>	28,48	3639
<b>Sohane</b>	64,5	315
<b>Larabaa</b>	85,25	89614
<b>Bougara</b>	86,12	53167
<b>Hammam Melouane</b>	151,93	6446
<b>Ouled Salama</b>	71,18	33160
<b>Oued El Alleug</b>	55,53	42270
<b>Beni Tamou</b>	24,67	41677
<b>Benkhellil</b>	43,63	31073
<b>Bouinan</b>	73,2	32516
<b>Chebli</b>	61,46	31650

### 3. Échantillonnage

La population cible concerne tous les sujets adultes, sains et jeunes (18-35 ans) qui se présentent volontairement au niveau des différents laboratoires d'analyses médicales concernés par notre enquête pour un dosage de la vitamine D souvent suite à la demande de leur médecin dans le cadre d'un bilan sanguin de routine.

#### 3.1. Critères d'inclusion

Ils sont inclus dans l'étude tous les sujets jeunes adultes et en bonne santé appartenant à la wilaya de Blida dont l'âge se situe entre 18 et 35 ans acceptant librement de manière verbale ou écrite de participer à l'étude.

#### 3.2. Critères d'exclusion

- Patients refusant la participation à l'étude ;
- Patients habitant hors wilaya de Blida ;
- Sujets souffrant de pathologies pouvant affecter le métabolisme de la vitamine D (problèmes de malabsorption, pathologies hépatiques ou rénales, hyperthyroïdie et l'hyperparathyroïdie primaire) ;

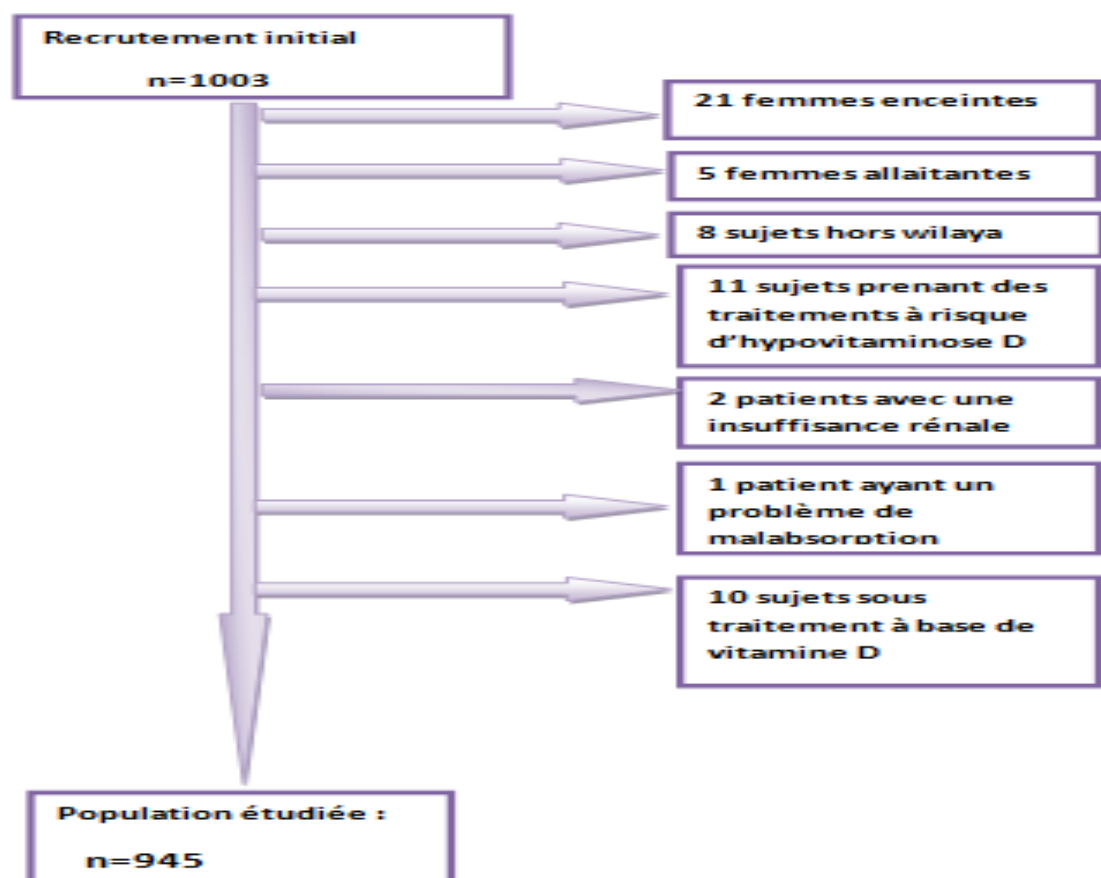
- Sujets traités avec des médicaments interagissant avec le métabolisme de la vitamine D : glucocorticostéroïdes, antiépileptiques, immunodépresseurs, antirétroviraux, antifongiques ;

- Patients ayant déjà pris des compléments vitaminiques D par automédication avant le début de l'étude ou les sujets qui sont sous traitement à base de vitamine D au cours de l'étude sont également exclus ;

- Femmes enceintes ou allaitantes.

Durant la période de notre étude, 1003 sujets dont l'âge compris entre 18 et 35 ans se sont présentés aux laboratoires ayant fait l'objet de notre enquête pour un dosage de la vitamine D.

Cependant, 58 sujets ont été exclus de l'étude : dont 21 femmes enceintes, 5 femmes allaitantes, 8 sujets hors wilaya, 11 sujets prenant des médicaments à risque d'hypovitaminose D, 2 sujets souffrant d'insuffisance rénale, un patient ayant un problème de malabsorption (maladie de crohn), et 10 sujets ayant déjà pris des suppléments en vitamine D). Notre population comporte donc 945 sujets.



**Figure 52 :** Diagramme d'inclusion.



#### 4. Recueil des données

Les différents éléments d'enquête épidémiologique ont été obtenus à l'aide d'un questionnaire fondé sur l'interrogatoire, l'examen de chaque patient et l'analyse de son dossier médical.

Le questionnaire a été réalisé à partir de l'étude du métabolisme de la vitamine D et d'une revue de la littérature mettant en avant les critères les plus susceptibles de discriminer les personnes carencées :

- L'âge [71, 91];
- le sexe [209, 254];
- L'indice de masse corporelle (IMC) [238, 265] ;
- Phototype [258, 259] ;
- Le type de logement [238, 516];
- Le type de résidence : urbaine / rurale [391, 517] ;
- Profession exercée (à l'extérieur ou à l'intérieur) [7, 518] ;
- La pratique d'une activité physique [71, 238] ;
- l'exposition solaire [40, 75] ;
- Le port de vêtements couvrants [7,75] ;
- L'utilisation de crèmes solaires [52] ;
- La supplémentation en vitamine D [238] ;
- la consommation de poissons gras [368] de produits laitiers, d'œufs ou de produits à base d'œufs [209, 519] ; et produits enrichis en vitamine D [238] ;
- les connaissances sur la vitamine D [7].

#### 5. Calcul de l'indice de masse corporelle

L'indice de masse corporelle le plus couramment utilisé est l'indice de Quételet. Il correspond à la formule suivante :  $[IMC = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}]$ .

C'est un indice de corpulence qui permet d'évaluer couramment aussi bien l'état nutritionnel des patients dénutris que celui des sujets obèses.

Il est actuellement utilisé pour l'évaluation de l'état nutritionnel des sujets adultes dans les études épidémiologiques, les normes étant définies pour les sujets adultes sont représentées dans le tableau 22.

**Tableau 22** : Interprétation de l'indice de masse corporelle pour les sujets adultes selon l'OMS.

IMC (kg/ m <sup>2</sup> )	Interprétation
<b>IMC&lt;10,0</b>	Dénutrition Grade V
<b>10- 12,9</b>	Grade iV
<b>13-15,9</b>	Grade III
<b>16- 16,9</b>	Grade II
<b>17-18,4</b>	Grade I
<b>IMC &lt; 18,5</b>	Insuffisance pondérale
<b>18,5 ≤ IMC &lt;25</b>	Poids normal
<b>25 ≤ IMC &lt;30</b>	Surpoids
<b>IMC ≥ 30</b>	Obésité
<b>30- 34,9</b>	Obésité modérée
<b>35-39,9</b>	Obésité sévère
<b>≥ 40,0</b>	Obésité morbide

## 6. Prélèvements sanguins et traitement des échantillons

Les prélèvements sanguins de chaque patient ont été réalisés le matin à jeun (ou non) par ponction veineuse par le personnel des laboratoires. Un volume de 9 mL de sang a été recueilli sur deux tubes (un tube hépariné et un tube à l'EDTA), après centrifugation à 4000 tours /min pendant 2 mn, les plasmas ont été répartis en fractions aliquotes puis congelés à - 20°C (Température qui permet la stabilité de tous les paramètres biochimiques à doser pendant au moins 8 mois) [520, 521].

## 7. Dosages biologiques

### 7.1. Dosage de la 25 hydroxy-vitamine D totale

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.

Le dosage de la vitamine D a été réalisé par technique électrochimiluminescence (cobas e411, Roche avec une limite de détection de 3 ng/mL) et sur l'automate mini vidas commercialisée par bio-Mérieux qui associe la méthode immuno-enzymatique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) avec une limite de détection de (8,1ng/mL).

#### 7.1.1. Dosage sur l'automate mini vidas

##### 7.1.1.1. 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 Fluorecent Assay). Le test VIDAS 25 OH vitamine D total est une aide dans l'évaluation de l'autosuffisance en vitamine D.



**Figure 53** : Automate mini vidas commercialisée par Bio-Mérieux.

#### 7.1.1.2. Principe

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

Le test VIDAS est composé d'un cône et d'une cartouche à usage unique. Le cône constitue la phase solide de la réaction. La cartouche contient tous les réactifs nécessaires à l'analyse.

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

- ✓ 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 ;

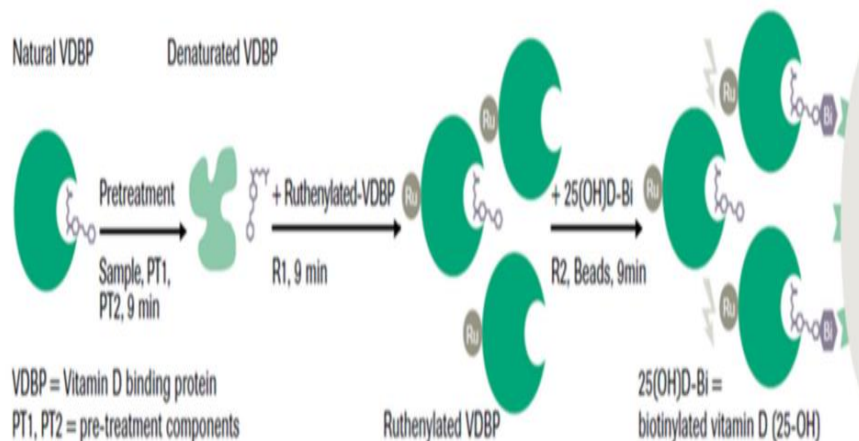
- ✓ A la fin du test les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimé.

### 7.1.2. Dosage sur l'automate « Cobas E411 »

#### 7.1.2.1. Principe

En premier lieu, l'échantillon est incubé avec un réactif de prétraitement pendant 9 minutes. De ce fait, la VDBP naturelle dans l'échantillon est dénaturée pour libérer la vitamine D liée.

En second lieu, l'échantillon est ensuite mis en incubation avec une VDBP recombinante marquée au ruthénium, pour former un complexe de la 25(OH)D et la VDBP-ruthenylated. En troisième lieu, avec l'addition de la 25(OH)D biotynylée, un complexe constitué par le VDBP marqué au ruthénium et la vitamine D biotynylée est formé. L'ensemble du complexe devient lié à la phase solide (par l'interaction de la biotine et des microparticules revêtues de streptavidine, qui sont capturés sur la surface de l'électrode).



**Figure 54** : Principe du dosage de la 25(OH)D [522].

C'est l'application d'une tension à l'électrode qui induit une chimioluminescence. Cette dernière est mesurée par un photomultiplicateur et les résultats sont déterminés par une courbe d'étalonnage spécifique à l'instrument qui est générée par 2 points d'étalonnage et une courbe de référence d'étalonnage fourni via le code-barres du réactif.



**Figure 55** : Automate Cobas E411, Roche.

#### 7.1.2.2. Valeurs de référence

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 :

**Tableau 23** : Seuils utilisés pour définir un taux normal, une insuffisance et une carence en Vit.D dans notre étude.

<b>Statut vitaminique D</b>	<b>25(OH)D (ng /ml)</b>
<b>Carence</b>	< 20
<b>Insuffisance</b>	20_ 29
<b>Normal</b>	30_ 100
<b>Toxicité potentielle</b>	> 100

#### 7.2. Dosage du calcium

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

##### 7.2.1. Méthode de calcium ARSENAZO automate

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

##### 7.2.2. Principe

En milieu neutre, le  $\text{Ca}^{2+}$  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.

##### 7.2.3. Matériel:

- **Réactif** : Réactif R : tampon Mes, pH = 6.5 100mmol/L, ARSENAZO III

200µmol/L. (ce réactif est prêt à l'emploi).

- **Echantillon** : Sérum (ou plasma). 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.

#### 7.2.4. 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.

#### 7.2.5. Valeurs de référence :

Sérum ou plasma : 81\_ 104 mg/L

#### 7.3. Dosage du phosphore

##### 7.3.1. Méthode phosphorus par automate

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

##### 7.3.2. Principe

Le phosphore inorganique est dosé suivant la réaction :

Phosphore  
Molybdate d'ammonium + acide sulfurique  $\rightleftharpoons$  phosphomolybdate

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

##### 7.3.4. 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 fait le dosage automatiquement et les résultats seront affichés dans l'ordinateur après le calcul par le logiciel.

### 7.3.5. Valeurs de références

Les valeurs de référence pour les concentrations sériques (plasmatiques) en phosphore sont les suivantes :

0 à 16 ans : 40\_ 70 mg/L ; 16 à 100 ans : 25\_ 45mg/L

### 7.4. Dosage de la Parathormone

#### 7.4.1. Principe

Le dosage de la PTH a été réalisé par technique électrochimiluminescence sur l'automate cobas e411 :

Première incubation : 50 µL d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-PTH biotinylé et d'un anticorps monoclonal anti-PTH marqué au ruthénium. Il se forme un « sandwich »

Deuxième incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.

L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell ou ProCell M. Une différence de potentiel appliqué à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

#### 7.4.2. Valeurs de référence

Les valeurs d'une concentration normale en parathormone se situent entre 15 et 65 pg/mL.

### 7.5. Dosage de la phosphatase alcaline

Le dosage de la PAL a été réalisé sur les systèmes (Roche/Hitachi cobas c 311)

#### 7.5.1. Principe

Il s'agit d'un test colorimétrique selon une méthode standardisée. En présence d'ions magnésium et zinc, le p-nitrophénylphosphate est scindé par les Phosphatases alcalines en phosphate et p-nitrophénol selon la réaction suivant :



La quantité de p-nitrophénol libéré est proportionnelle à l'activité de la phosphatase alcaline. Elle est déterminée en mesurant l'augmentation de l'absorbance.

### 7.5.2. Matériel

#### **Réactifs - composition et concentrations :**

R1 : amino-2 méthyl-2 propanol (-1) 1.724 mol/L, pH 10.44 (30 °C);  
Acétate de magnésium: 3.83 mmol/L; sulfate de zinc: 0.766 mmol/L; acide N-(hydroxy-2 éthyl)-éthylènediaminetriacétique: 3.83 mmol/L

R2 : p-nitrophénylphosphate : 132.8 mmol/L, pH 8.50 (25 °C);

Les systèmes Roche/Hitachi cobas c 311 calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon.

### 7.5.3. Valeurs de référence

Les valeurs normales en PAL sont comprises entre 38 et 125 UI/L

### 7.6. Dosage de l'albumine

#### 7.6.1. Principe

L'albumine présente dans l'échantillon réagit avec le vert de bromocrésol en milieu acide, en donnant lieu à un complexe coloré quantifiable par spectrophotométrie.

#### 7.6.2. Mode opératoire

Le plasma à l'EDTA a été utilisé pour réaliser ce dosage et le réactif est prêt à l'emploi (Albumine, vert de Bromocrésol, Biosystems 11547)

- Utiliser la longueur d'onde 630 nm ;
- Ajuster le zéro de l'instrument avec de l'eau distillée ;
- Pipeter dans le tube du Blanc 1 mL du réactif ;
- Pipeter dans le tube du Standard 1 mL du réactif et 10 µL du Standard ;
- Pipeter dans le tube de l'échantillon 1 mL du réactif et 10 µL du plasma de l'échantillon ;
- Bien agiter et incuber les tubes pendant 1 minute à température ambiante ;
- Lire l'absorbance (Abs) de l'étalon et de l'échantillon contre le blanc à 630 nm
- La concentration de l'albumine (g/L) peut être calculée comme suit :

$$\text{Albumine (g/L)} = * 50 \frac{\text{Abs}(\text{échantillon})}{\text{Abs}(\text{standard})}$$



### 7.6.3. Valeurs de référence

Les valeurs normales de l'albumine chez un sujet adulte vont de 35 -50 g/L

### 8. Statut en magnésium

A noter que le dosage du magnésium réalisé par l'ensemble des sujets est un test colorimétrique selon une méthode standardisée. Le dosage du Mg a été réalisé sur les systèmes (Roche/Hitachi cobas c 311). Le Mg forme un complexe coloré avec la calmagite en milieu alcalin. La présence d'éthylène glycol tétraacétique acide (EGTA) rend la réaction spécifique. L'intensité de la coloration produite est proportionnelle à la concentration en magnésium, la lecture se fait à une longueur d'onde comprise entre 505 et 600 nm.

#### 8.1. Echantillon étudié

Parmi les 945 sujets ayant fait l'objet de notre travail, seulement 112 patients avaient un dosage de magnésium dans leur bilan sanguin, les résultats des concentrations plasmatiques en magnésium de ces sujets a été obtenu par la consultation directe de leur fiches médicales (il s'agit d'un recueil de données rétrospectif)

L'étude du statut en magnésium concerne donc 112 patients parmi les 945 sujets inclus.

#### 8.2. Valeurs de référence

Les valeurs normales du magnésium sanguin sont comprises entre 16 et 25mg /L.

### 9. Analyses statistiques

Toutes les données consignées sur le questionnaire ont été reprises sur fichier Excel puis codées et triées pour subir une analyse statistique.

Dans notre étude les analyses statistiques ont été réalisés avec le logiciel « SPSS 21.0. » Nous avons considéré un seuil de significativité de 5% pour toutes les analyses.

#### 9.1. Analyse descriptive

Nous avons tout d'abord effectué une analyse descriptive des données en calculant les moyennes et écarts-types pour les données quantitatives et les effectifs et les pourcentages pour les variables qualitatives.

#### 9.2 Analyse inférentielle

❖ L'analyse des distributions a été réalisée par le test de Shapiro-Wilk et le test de Kolmogorov-Smirnov après avoir passé par l'approche graphique.

- ❖ Certaines données qualitatives ont été comparées en utilisant le test de Khi 2. La comparaison des valeurs moyennes des variables quantitatives a été effectuée en utilisant seulement le test de Mann-Whitney car la distribution était significativement différente de la distribution normale ( $p < 0,05$ ).
- ❖ Pour analyser la relation entre le statut vitaminique D et les autres paramètres du métabolisme phosphocalcique et la relation entre le statut vitaminique D et les niveaux plasmatiques en magnésium nous avons appliqué le test de coefficient de Spearman car la distribution était aussi significativement différente de la distribution normale ( $p < 0,05$ ).
- ❖ La méthode de régression logistique simple avec le calcul d'odds-ratio (OR) bruts et leur intervalle de confiance à 95% a été utilisée pour étudier la relation entre l'exposition ou non à un facteur de risque et le statut vitaminique D.
- ❖ Les variables significatives ont été analysées ensuite par régression logistique multiple. L'analyse multi-variée a permis de calculer les OR ajustés et leur intervalle de confiance à 95%.

### **III- RESULTATS**

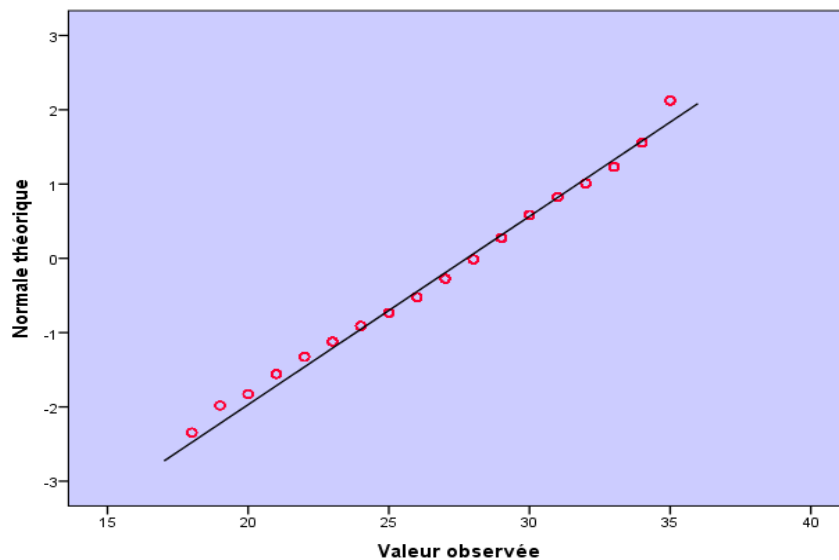
### III- RESULTATS

#### 1. Analyse des distributions des variables quantitatives

L'analyse des distributions des variables est une étape cruciale avant toute analyse statistique ultérieure. Elle permet de vérifier si des données réelles suivent une loi normale ou non. Si cela est le cas, les tests d'hypothèse classiques sont applicables. Si la condition de normalité est violée, il faudra trouver une alternative dite « non paramétrique » au test d'hypothèse à réaliser. Nous présentons dans cette partie les résultats des tests de normalité réalisées sur l'ensemble des variables quantitatives étudiées.

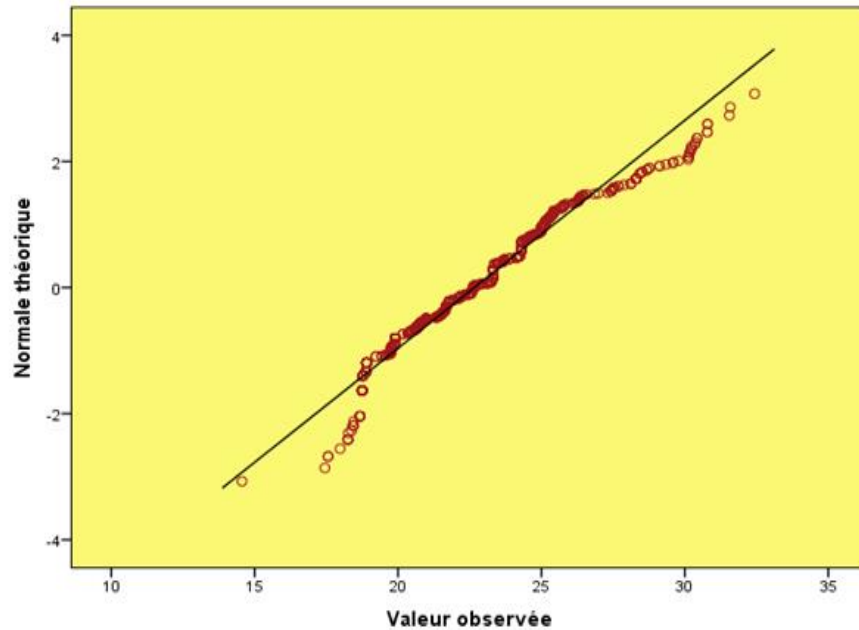
##### 1.1. Approches empiriques et graphiques

Un examen préalable des données à l'aide de graphique peut déjà permettre de visualiser si la distribution empirique suit une loi normale.



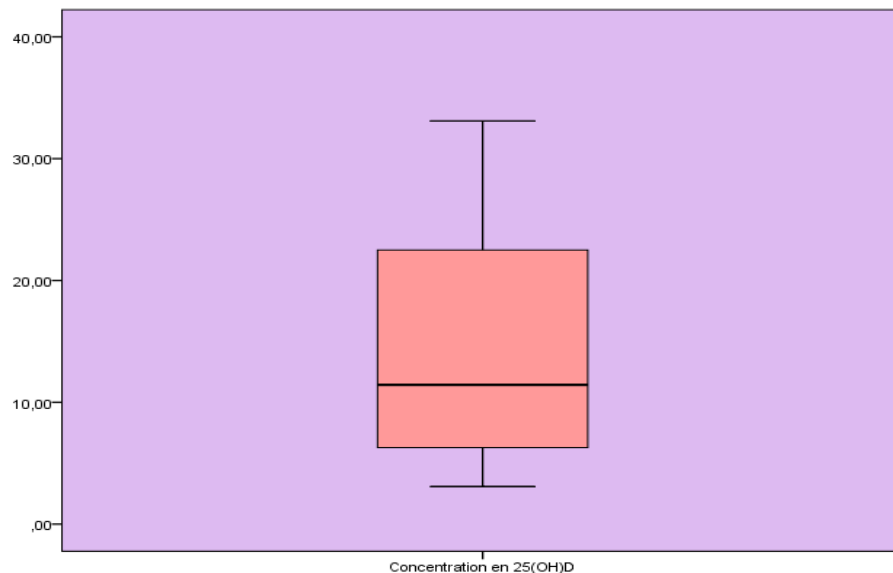
**Figure 56** : Normo-gramme Q-Q des résidus de l'âge des sujets.

La figure 56 représente le diagramme Quantile-Quantile pour les variables de l'âge des sujets, on observe que les données de cette distribution (les points) se rapprochent de la droite (modèle théorique) il ya donc possibilité dans ce cas que la distribution de l'âge des sujets suive une loi normale.



**Figure 57** : Normo-gramme Q-Q des résidus de l'IMC des sujets.

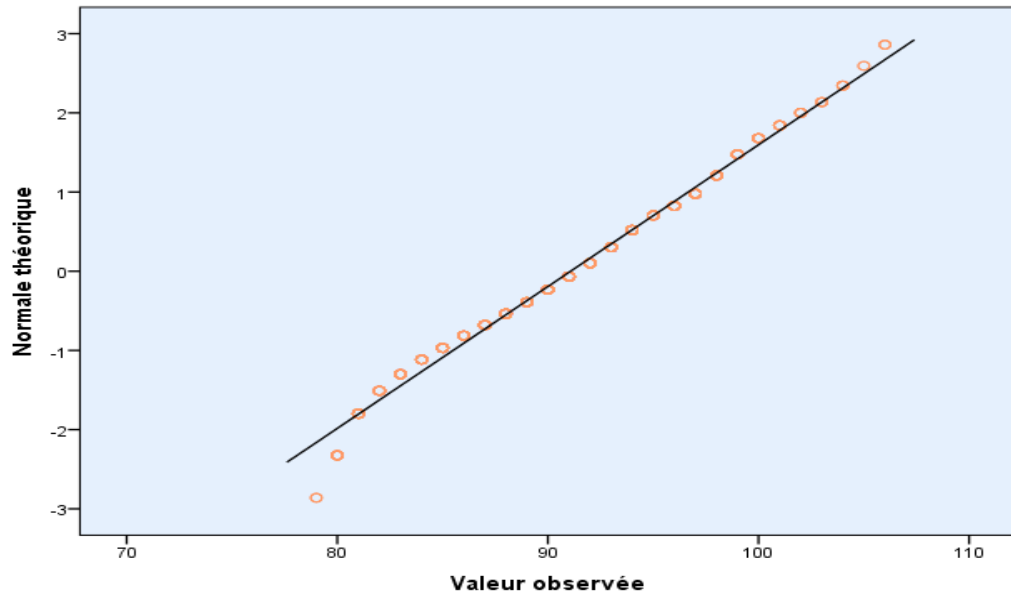
L'observation du diagramme Quantile-Quantile pour les variables de l'IMC des patients permet de constater que les données (les points) sont proches de la droite, il ya également une possibilité que la distribution suive une loi normale.



**Figure 58** : Boîte à moustache des résidus de concentration plasmatique en 25(OH)D.

La figure 58 représente la boîte à moustache des concentrations plasmatiques en 25(OH)D, il s'agit d'une distribution empirique à l'aide des quartiles : minimum, maximum, médiane. On remarque que la position de la médiane n'est pas située au milieu de la boîte à moustache mais elle est plutôt

située dans la partie inférieure de la boîte, il n'y pas donc une symétrie des moustaches, cette distribution ne suit pas une loi normale. À noter que la symétrie d'une distribution n'affirme pas la normalité, mais une distribution normale est forcément symétrique.



**Figure 59** : Normo-gramme Q-Q des résidus de la concentration plasmatique en calcium.

L'observation du Normo-gramme Q-Q des résidus de la calcémie permet de constater que les données (les points) sont très proches de la droite il ya donc possibilité que la distribution suive une loi normale.

L'approche graphique seule est insuffisante pour vérifier la normalité d'une distribution de variables, elle doit être obligatoirement suivie par des tests statistiques.

### 1.2. Tests statistiques

Il existe plusieurs tests pour affirmer la normalité d'une distribution. Tous ces tests ont en commun d'avoir comme hypothèse nulle : la distribution empirique suit une loi Gaussienne.

Dans notre étude nous avons opté pour les tests de Kolmogorov-Smirnov et de Shapiro-Wilk pour tester la normalité.

Les résultats des tests de normalité de Kolmogorov-Smirnov et de Shapiro-Wilk sont répertoriés dans le tableau 24.

Les résultats des tests de normalité de Kolmogorov-Smirnov et de Shapiro-Wilk montrent que la distribution de tous les variables étudiées était différente de celle de la distribution normale (P value <0,05).

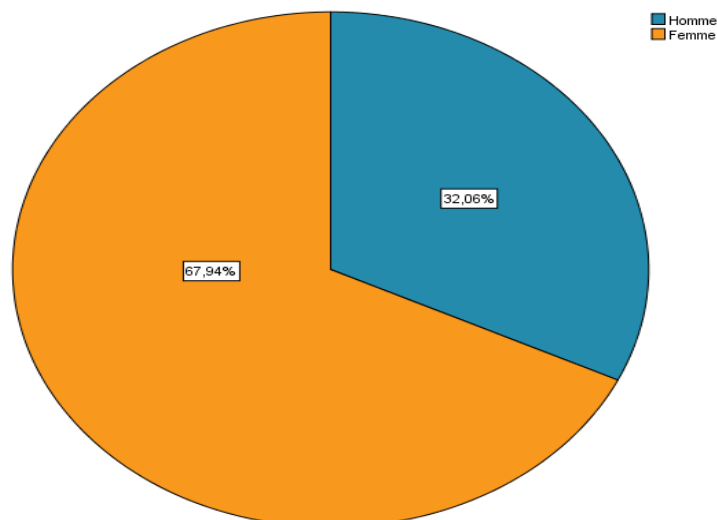
**Tableau 24** : Résultats de tests de normalité des variables quantitatives.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistique	ddl	P value	Statistique	ddl	P value
Age des sujets	0,082	945	0,000	0,978	945	0,000
Indice de masse corporelle	0,071	945	0,000	0,965	945	0,000
Concentration en 25(OH) D	0,154	945	0,000	0,894	945	0,000
Calcémie	0,065	945	0,000	0,986	945	0,000
Phosphorémie	0,108	945	0,000	0,946	945	0,000
Concentration en parathormone	0,133	945	0,000	0,950	945	0,000
Concentration en phosphatase alcaline	0,100	945	0,000	0,927	945	0,000
Concentration en albumine	0,103	945	0,000	0,966	945	0,000

## 2. Caractéristique de la population étudiée

### 2.1. Répartition selon le sexe

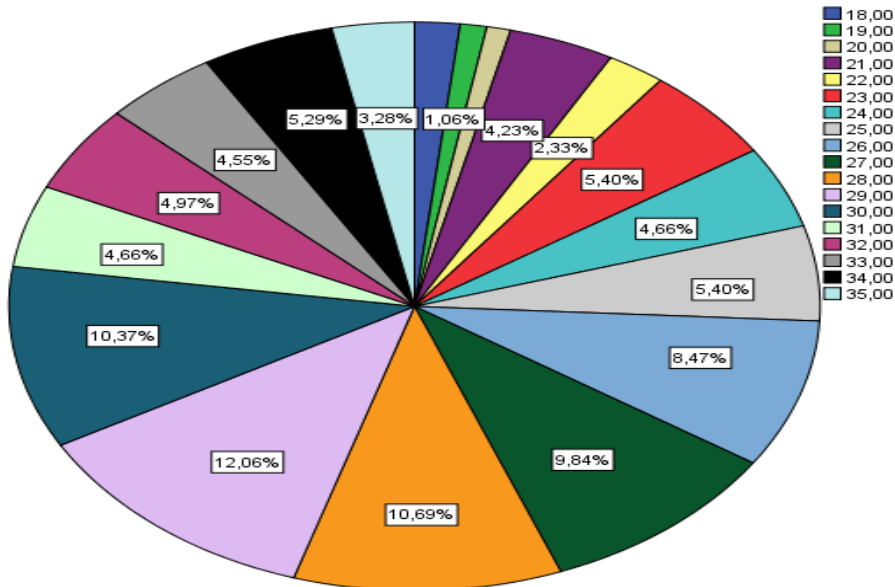
Ils sont inclus dans l'étude 945 sujets dont 303 patients (32,1%) étaient du sexe masculin et 642 patients (67,9%) étaient du sexe féminin, le sexe ratio est de 0,47. On note une prédominance féminine dans notre échantillon ( $p < 0,05$ ).



**Figure 60** : Répartition de l'effectif selon le sexe.

## 2.2. Répartition selon les caractéristiques anthropométriques

### 2.2.1. Répartition selon l'âge



**Figure 61** : Répartition des sujets selon l'âge.

Dans notre étude nous avons ciblé une population jeune dont :

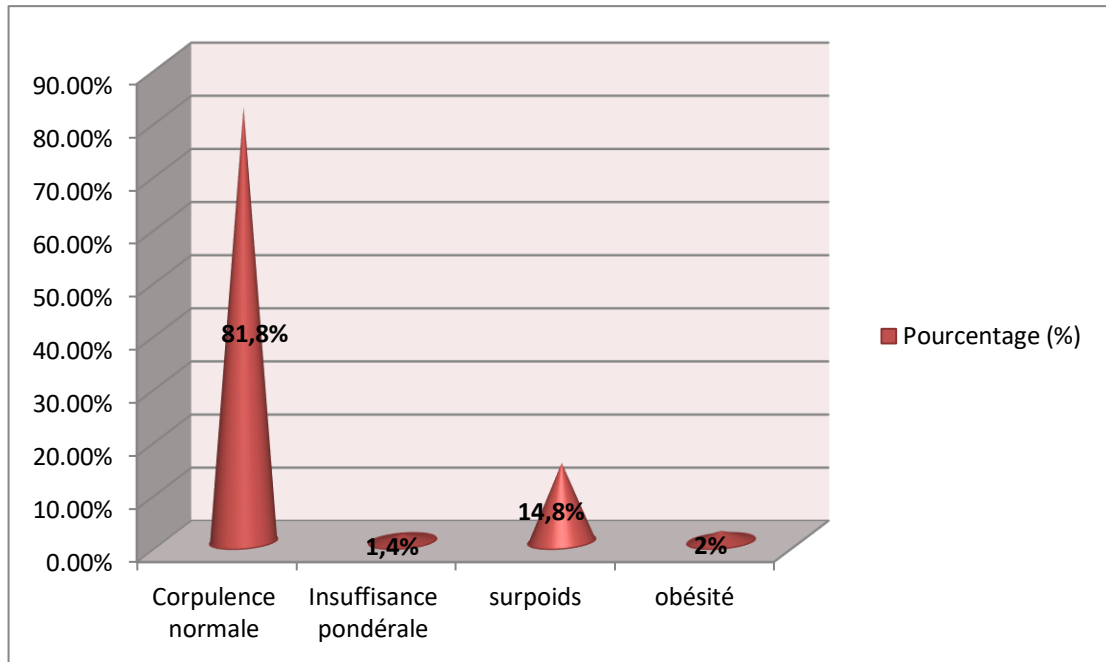
- La moyenne d'âge est de  $27,77 \pm 3,94$  ans.
- La médiane est de 28 ans avec les extrêmes de 18 ans et 35 ans.
- Les sujets âgés de 29 ans sont les plus représentés (12,1%) suivis par ceux de 28 ans (10,7%) et de 30 ans (10,4%).

### 2.2.2. Répartition selon l'indice de masse corporelle (IMC)

La plupart des sujets ayant fait l'objet de notre étude avaient une corpulence normale (n=773 soit 81,8%).

- L'IMC moyen est de  $22,66 \pm 2,76$  Kg/m<sup>2</sup>.
- La valeur minimale de l'IMC est de 14,56 Kg/m<sup>2</sup>.
- La valeur maximale de l'IMC est de 32,43 Kg/m<sup>2</sup>.





**Figure 62** : Répartition de la population selon l'IMC.

### 2.3. Répartition selon le phototype

Plus de la moitié de la population  $n = 622$  (soit 65,8%) avaient un phototype foncé. Cependant, le teint clair est représenté par un nombre de sujets égale à 323 soit 34,2% de l'ensemble de la population étudiée.

### 2.4. Répartition selon des facteurs liés au mode de vie

#### 2.4.1. Répartition selon le tabagisme

Seuls 70 sujet, soit 7,4 % de l'ensemble de l'effectif sont des fumeurs appartenant tous au sexe masculin.

#### 2.4.2. Répartition selon le milieu d'habitat et le type de logement

Le milieu d'habitat des sujets ainsi leur type de logement est répertorié dans le tableau 25 avec les effectifs et les pourcentages correspondants.

**Tableau 25** : Répartition des sujets selon le milieu d'habitat et le type de logement.

	Nombre de sujets (n)	Pourcentage (%)
<b>Milieu d'habitat:</b>		
Rural	30	3,2
Urbain	915	96,8
<b>Type de logement :</b>		
Logement avec extérieur	168	17,8
Logement sans extérieur	777	82,2

### 2.4.3. Répartition selon la pratique d'une activité physique

La plupart des sujets inclus étaient sédentaires  $n=781$  soit 82,6% de l'ensemble de la population.

**Tableau 26** : Répartition de l'effectif selon la pratique d'une activité physique.

	Nombre (n)	Pourcentage (%)
<b>A l'intérieur</b>	107	11,3
<b>A l'extérieur</b>	57	6,1
<b>Aucune</b>	781	82,6

**Intérieur** : Salles de sports, **Extérieur** : en plein air

### 2.4.4. Répartition en fonction de la profession exercée

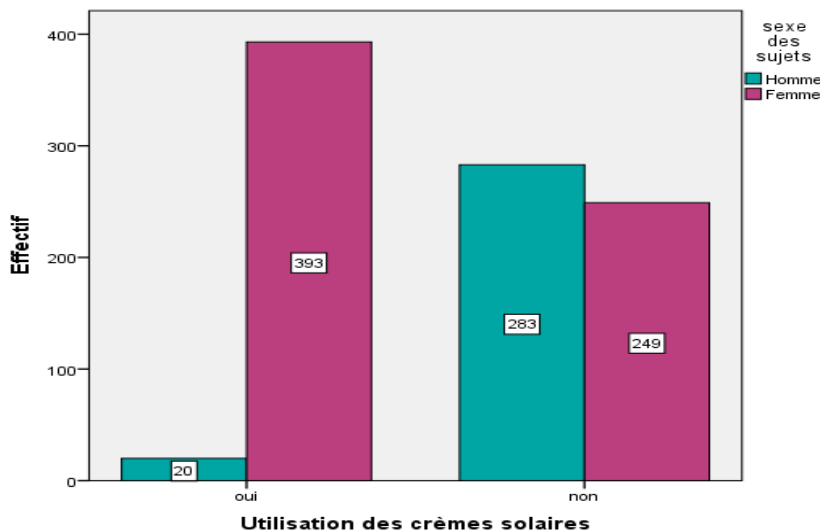
Un nombre de 487 sujets déclarent ne pas exercer de profession soit 51,5% de notre échantillon. Cependant, 445 sujets (47,1%) travaillaient en intérieur, seuls 13 patients (1,4%) exerçaient une profession en extérieur.

### 2.4.5. Répartition selon le temps d'exposition solaire

La majorité des sujets inclus dans l'étude déclarent avoir une durée d'exposition au soleil inférieure à 30 min par jour ( $n=751$ ) soit 79,5 % de l'ensemble de la population étudiée. Pour le reste des patients le temps d'exposition au soleil a été estimé à plus de 30 min dans la journée.

### 2.4.6. Répartition selon l'utilisation des crèmes solaires

Parmi l'ensemble de l'effectif ayant fait l'objet de cette étude, 413 sujets (43,7%) ont rapporté l'utilisation des écrans solaires dont 393 patients étaient des femmes.



**Figure 63** : Utilisation des crèmes solaires selon le sexe.

#### 2.4.7. Répartition selon le port de vêtements couvrants chez les femmes

Toutes les femmes incluses dans cette étude portaient le voile à l'extérieur de leurs domiciles ne laissant exposer que les mains et le visage. Cependant, beaucoup d'entre elles rapportent une exposition régulière au soleil à domicile (jardin, terrasse) dont la durée varie d'une femme à une autre pour certaines elle est inférieure à 30 min pour d'autres elle dépasse les 30 min par jour.

#### 2.5. Répartition selon les données alimentaires

##### 2.5.1. Consommation des aliments contenant naturellement la vitamine D

Le tableau 27 illustre la répartition de la population selon la fréquence de consommation des poissons gras, des produits laitiers, des œufs et les aliments à base d'œuf.

**Tableau 27** : Répartition de la population selon la fréquence de consommation des aliments contenant naturellement la Vi.D.

	<b>Nombre (n)</b>	<b>Pourcentage (%)</b>
<b>Consommation de poisson gras :</b>		
Au moins 1 fois /semaine	136	14,4
1 à 2 fois /mois	694	73,4
Jamais	115	12,2
<b>Produits laitiers :</b>		
Moins d'une portion/j	272	28,8
1 à 2 portions/j	517	54,7
3 ou plus de portions/j	156	16,5
<b>Œufs et aliments à base d'œufs :</b>		
1 à plusieurs fois/semaine	848	89,7
≤ 3 fois/mois	97	10,3

##### 2.5.2. Consommation des aliments enrichis en vitamine D

La totalité des sujets interrogés ont rapporté la- non consommation des aliments enrichis en vitamine D.

#### 2.6. Répartition des sujets selon les connaissances sur la vitamine D

La plupart des sujets inclus ignorent que l'exposition au soleil est la principale source de la vitamine D et ignorent également les bienfaits sur la santé de cette vitamine, avec n= 740 soit 78,3% de l'échantillon étudié.

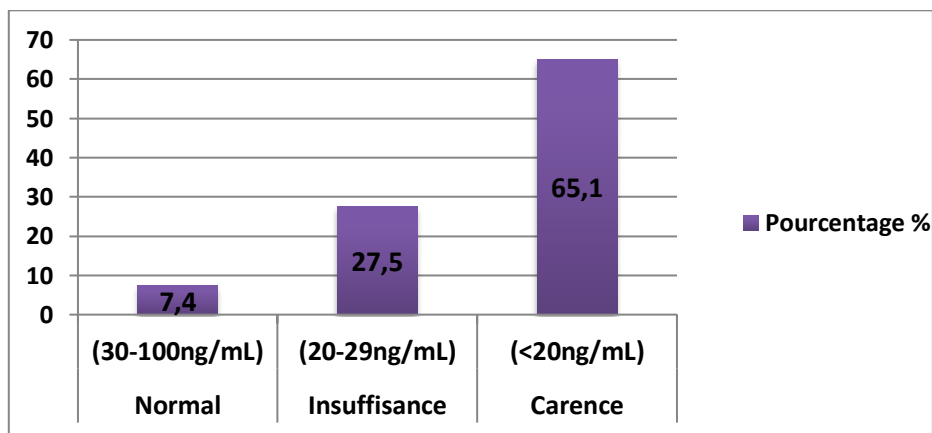
### 3. Statut vitaminique D de la population étudiée

La concentration moyenne en 25(OH)D de notre échantillon est de  $14,41 \pm 9,16$  ng/mL avec une valeur minimale de 3,09 ng/mL et une valeur maximale de 33,09ng/ml. La concentration médiane est de 11,3ng/mL.

#### 3.1. Prévalence de l'hypovitaminose D

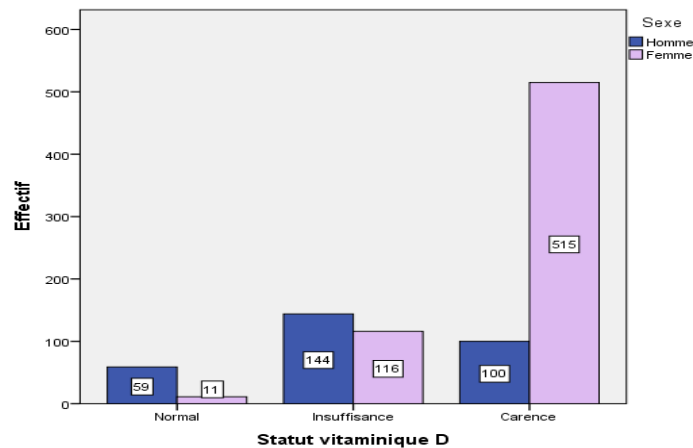
Parmi les 945 sujets ayant fait l'objet de notre étude, 70 sujets (7,4%) seulement avaient une concentration normale en 25(OH)D, 260 patients (27,5%) présentaient une insuffisance, et 615 patients (65,1%) étaient carencés.

La prévalence de l'hypovitaminose D au sein de notre population est donc de 92,6%.



**Figure 64:** Répartition (%) de la population selon les différents seuils définissant une carence, une insuffisance et un taux normal en 25(OH)D.

La répartition de la population selon le statut vitaminique D et le sexe est illustrée dans la figure 65, la plupart des sujets ayant présenté un taux normal de la 25(OH)D étaient des hommes (n= 59). La prévalence de l'hypovitaminose D chez le sexe masculin était de 80,53% contre 98,29% chez le sexe masculin.



**Figure 65 :** Statut vitaminique D selon le sexe.

### 3.2. Déterminants du statut vitaminique D

#### 3.2.1. Déterminants individuels du statut vitaminique D

##### 3.2.1.1. Statut vitaminique D et sexe

Nous avons comparé les concentrations plasmatiques en 25(OH)D entre les deux sexes en utilisant le test de Mann-Whitney.

La concentration moyenne en 25(OH)D était significativement élevée chez le sexe masculin ( $P < 0,05$ ). Les résultats sont illustrés dans le tableau 28.

De plus les résultats de l'analyse bi-variée et multi-variée obtenus par la méthode de régression logistique simple et multiple confirment le lien statistique entre le statut vitaminique D et le sexe (Tableau 29 et tableau 32).

**Tableau 28** : Comparaison des concentrations plasmatiques en vitamine D entre les deux sexes.

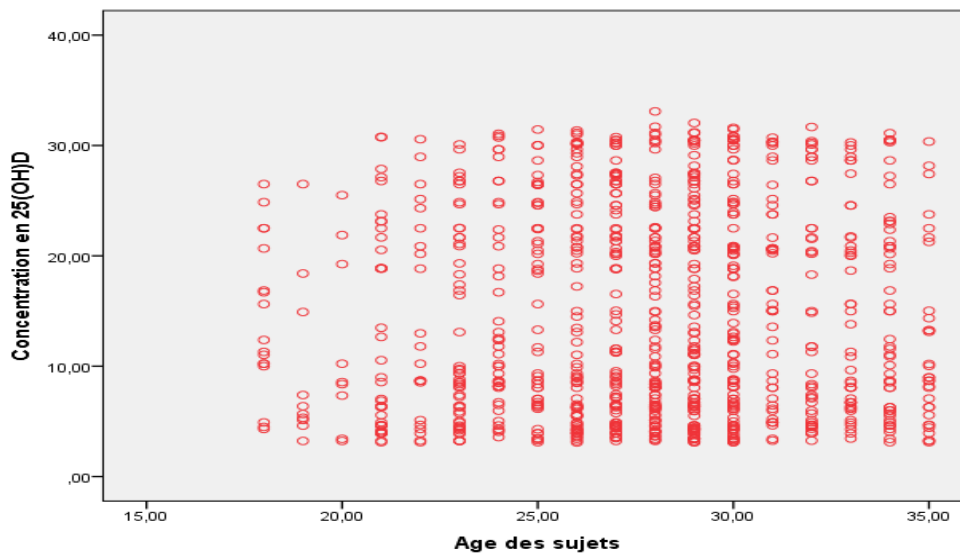
	Moy. $\pm$ E.T	Minimum	Maximum	Médiane	P value
<b>Sexe masculin (n=303)</b>	22,3 $\pm$ 7,78	3,48	33,09	25,14	0,000* DS <sup>1</sup>
<b>Sexe féminin (n=642)</b>	10,72 $\pm$ 7,19	3,09	30,6	8,19	

<sup>1</sup> : Différence significative (DS)

\*: Test de Mann-Whitney

##### 3.2.1.2 Statut vitaminique D et l'âge

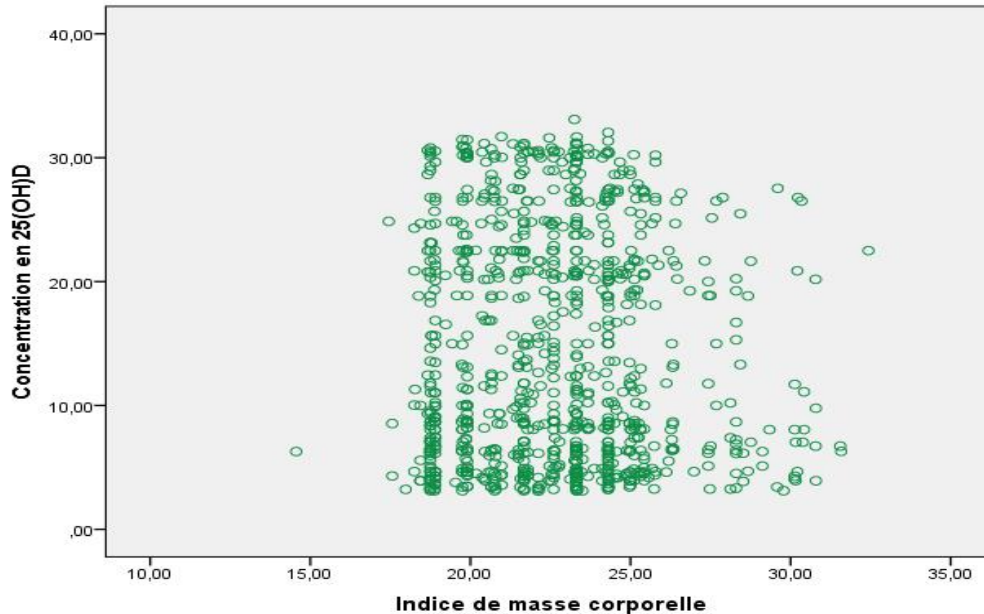
Aucune corrélation significative n'a été détectée entre les concentrations plasmatiques de 25(OH)D des sujets et leur âge (Rho de Spearman =0,037 ;  $P=0,249$ ).



**Figure 66** : Relation entre concentration plasmatique en 25(OH)D et l'âge des sujets.

### 3.2.1.3 Statut vitaminique D et IMC

Nous avons effectué une corrélation entre la vitaminique D plasmatique et les valeurs de l'IMC calculées pour chaque patient, rapporté sur le graphique ci-dessous.



**Figure 67** : Corrélation entre vitamine D plasmatique et IMC des sujets.

Aucune corrélation significative n'a été notée entre l'IMC des sujets et la concentration plasmatique en 25(OH)D ( $R = -0,029$  ;  $P = 0,38$ ).

Pour une meilleure connaissance des facteurs déterminants du statut vitaminique D dans notre population nous avons effectué une analyse par régression logistique simple suivie par une analyse par régression logistique multiple.

### 3.2.1.4. Résultats de l'analyse bi-variée par régression logistique simple pour les déterminants individuels du statut vitaminique D

#### 3.2.1.4.1. Phototype

L'analyse bi-variée obtenue par la méthode de régression logistique simple révèle un lien statistique significative entre le phototype des individus et leur statut vitaminique D avec un OR= 0,025; IC 95% ( $P=0,000$ ).

#### 3.2.1.4.2. Autres déterminants individuels

Nous avons également étudié la relation entre le statut vitaminique D et les autres déterminants individuels comme le sexe, et l'IMC en modèle bi-varié par régression logistique simple (Tableau 29).

**Tableau 29** : Résultats de l'analyse bi-variée obtenus par régression logistique simple concernant les déterminants individuels du statut vitaminique D.

<b>Variables</b>	<b>OR brut [à 95%]</b>	<b>P</b>
<b>Sexe :Féminin/masculine</b>	0,072[0,037-0,139]	0,000
<b>Phototype :Clair/ Foncé</b>	0,025 [0,009-0,07]	0,000
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>):&lt;25; &gt;25</b>	0,135[0,03-0,55]	0,006

### 3.2.2. Déterminants liés au mode de vie en analyse bi-variée

A l'exception du tabagisme (P= 0,997), tous les facteurs liés au mode de vie impliquant l'exposition au soleil, la profession exercée, l'activité physique, milieu d'habitat, type de logement et l'utilisation de crèmes solaires ont montré un lien statistique significative avec le statut vitaminique D des individus inclus dans l'étude.

**Tableau 30** : Résultats de l'analyse bi-variée concernant les facteurs déterminants du statut vitaminique D liés au mode de vie.

<b>Variables</b>	<b>OR brut [à 95%]</b>	<b>P value</b>
<b>Temps d'exposition au soleil :&gt;30 min / &lt;30min/Jamais</b>		
<b>Profession : Intérieur / Extérieur /Aucune</b>	0,07 [0,03- 0,19]	0,000
<b>Activité physique : Intérieur/ Extérieur/ Aucune</b>	0,27 [0,11- 0,65]	0,04
<b>Milieu d'habitat :Rural/ Urbain</b>	0,64 [0,30- 0,138]	0,000
<b>Type de logement : Avec extérieur/ Sans extérieur</b>	0,037 [0,02-0,06]	0,000
<b>Tabagisme :Fumeurs / Non-fumeurs</b>	—	0,997
<b>Protection solaire :Oui/ Non</b>	0,051[0,02 -0,12]	0,000

### 3.2.3. Style vestimentaire chez les femmes et statut vitaminique D en analyse bi-variée

Le port des vêtements couvrants chez les femmes, cette variable n'a pas subi une analyse bi-variée car toutes les femmes recrutées pour cette étude portaient le voile quelque soit leur statut vitaminique D.

### 3.2.4. Déterminants liés à l'alimentation en analyse bi-variée

A l'exception de la consommation des aliments enrichis en Vit.D (cette variable n'a pas subie une analyse bi-variée, l'opération n'a pas été effectuée par le logiciel SPSS cela est dû au fait que tous les sujets inclus ne consommaient pas des aliments enrichis en vitamine D) et la consommation des œufs (P= 0,25) tous les autres déterminants liés à l'alimentation ont montré un lien statistique significatif avec le statut vitaminique D des individus.

**Tableau 31:** Résultats de l'analyse bi-variée concernant les déterminants du statut vitaminique D liés à l'alimentation.

Fréquence de consommation	OR brut [à 95%]	p
<b>Produits laitiers :</b> Au moins une portion/j 1 à 2 portions/j 3 ou plus de portions/j	11,89[5,63-25,12] 13,54[7,30-25,11]	0,000 0,000
<b>Poissons gras :</b> Au moins 1 fois /semaine 1 à 2 fois /mois Jamais	0,04[0,01-0,16] 0,82[0,24-2,81]	0,000 0,76
<b>Les œufs et produits à base d'œufs :</b> 1 à plusieurs fois/semaine ≤ 3 fois/mois	1,51[0,74-3,05]	0,25
<b>Aliments enrichis en Vit. D :</b> Oui Non	—	—

### 3.2.5. Connaissances sur la vitamine D

Selon l'analyse par régression logistique simple les connaissances sur la vitamine D représentent un facteur déterminant du statut vitaminique D avec un OR= 0,02 ; IC 95% [0,01 ; 0,04] et P=0,000.

### 3.2.6. Déterminants du statut vitaminique D en analyse multi-variée

Les déterminants du statut vitaminique D retenus pour subir l'analyse par régression logistique multiple sont ceux ayant présenté une P value < 0,05 lors de l'analyse par régression logistique simple.

Les déterminants du statut vitaminique D sélectionnés pour subir l'analyse par régression logistique multiple sont les suivant :

- Le sexe;
- Le phototype;
- Temps d'exposition solaire;
- La profession exercée;
- L'activité physique;
- Le milieu d'habitat;
- Type de logement;
- L'utilisation des écrans solaires;
- L'IMC
- La consommation de produits laitiers (avec une fréquence de moins d'une portion/j et de 1 à 2 portions/j) ;
- La consommation de poissons gras : au moins 1 fois /semaine ;
- Les connaissances sur la vitamine D.



**Tableau 32** : Résultats de l'analyse multi-variée concernant les déterminants du statut vitaminique D.

Variable	OR ajusté [IC à 95°]	P
Sexe féminin	13,87 [7,16 - 26,84]	0,000
Phototype foncé	39,67 [14,31 - 109,99]	0,000
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) : >25	7,43 [1,80 - 30,65]	0,006
Temps d'exposition solaire <30min	202,11 [48,91 - 835,10]	0,000
Profession à l'extérieurMilieu urbain	12,75 [5,04 - 32,24]	0,000
Logement sans extérieur	15,63 [7,27 - 33,63]	0,000
Activité physique à l'intérieur	27,25 [14,68 - 50,57]	0,000
Utilisation de crèmes solaires	2,22 [0,983 - 5,01]	0,55
Consommation de produits laitiers :	19,68 [7,84 - 49,38]	0,000
Au moins une portion/j	0,084[0,04- 0,17]	0,000
1 à 2 portions/j	0,074[0,04 - 0,13]	0,000
Faible consommation de poissons	20,44 [6,15 - 67,91]	0,000
Manque de connaissances sur la vitamine D	46,45[20,84 - 103,52]	0,000

L'analyse multi-variée a permis de mettre en évidence les facteurs déterminants du statut vitaminique D au sein de notre population qui sont les suivants :

➤ **Le sexe :**

Le sexe féminin constitue un facteur prédictif de la carence en vitamine D avec un odds-ratio de 13,87[7,16 - 26,84] et une P value de 0,000. Le sexe masculin constitue donc un facteur de protection contre l'hypovitaminose D.

D'une autre manière on peut dire que les hommes ont une probabilité 13,87 fois plus élevée d'avoir un statut vitaminique D normal que les femmes.

➤ **Le phototype:**

Le phototype clair constitue un facteur de protection contre la carence en vitamine D, l'OR est de 39,67 ; IC 95% [14,31 - 109,99] (P=0,000).

Les sujets moins pigmentés sont 39,67 fois plus protégés contre une carence en Vit.D par rapport aux sujets hyper-pigmentés en analyse multi-variée.

➤ **Le temps d'exposition au soleil :**

Une durée d'exposition au soleil supérieure à 30 minutes par jour est associée à un statut vitaminique D normal dans notre population avec un OR= 202,11 ; IC 95% [48,91 - 835,10] (P=0,000).

➤ **L'utilisation de crèmes solaires:**

La non-application des écrans solaires présente également un facteur protecteur vis-à-vis l'insuffisance et la carence en vitamine D, l'OR=19,68 ; IC 95% [7,84 - 49,38] (P=0,000).

➤ **Milieu d'habitat:**

Le milieu rural contribue à un statut vitaminique D adéquat dans l'échantillon étudié avec un OR=15,63 ; IC 95% [7,27 -33,63] (P=0,000).

Les sujets vivant dans les zones rurales ont une probabilité 15,63 fois plus élevée de présenter un niveau optimal en 25(OH)D par rapport aux patients appartenant aux zones urbaines.

➤ **Le type de logement:**

Le fait d'habiter un logement avec extérieur est considéré également comme un facteur de protection dans notre population avec un OR= 27,25 ; IC 95% [14,68 -50,57] (P=0,000).

➤ **L'activité physique:**

Une association entre un niveau normal en 25(OH)D et la pratique d'une activité physique à l'intérieure a été constatée avec un OR=2,22 ; IC 95% [0,983 - 5,01] mais statistiquement non significative (P=0,55).

➤ **La profession exercée:**

Dans notre cas la profession à l'intérieure associe un statut vitaminique normal, l'OR est de 12,75 ; IC 95% [5,04 - 32,24] (P =0,000).

➤ **La consommation de produits laitiers :**

La consommation de produits laitiers au moins une portion par jour et une fréquence d'une à deux portions par jour était associée à un statut vitaminique D normal dans notre étude avec un OR = 0,084 ; IC 95% [0,04- 0,17] (P=0,000) et un OR=0,074; IC 95% [0,04 -0,13] (P=0,000) respectivement.

➤ **La consommation de poissons gras :**

La consommation de poissons gras au moins une fois par semaine constitue dans notre cas un facteur protecteur contre l'hypovitaminose D avec un OR= 20,44 ; IC 95% [6,15 – 67,91] (P=0,000).

➤ **Les connaissances sur la vitamine D :**

Avoir des connaissances sur la vitamine D concernant sa source et ses bienfaits sur la santé constitue également un facteur de protection contre l'insuffisance et la carence en cette vitamine. L'OR est de 46,45 ; IC 95% [20,84 - 103,52] (P=0,000).

A l'issu de l'analyse multi-variée, dix variables sont ressorties associées significativement à un statut vitaminique D normal :

- Le sexe masculin;

- Le phototype clair;
- Un temps d'exposition au soleil >30 Min ;
- Le milieu rural pour l'habitat ;
- Logement avec extérieur;
- Non- utilisation des écrans solaires ;
- L'exercice d'une profession à l'intérieur ;
- La consommation de produits laitiers avec une fréquence de moins d'une portion par jour et une fréquence d'une à deux portions par jour ;
- La consommation de poissons gras au moins une fois par semaine ;
- Les connaissances sur la vitamine D.

### 3.3. Prévalence des facteurs de risque chez les sujets souffrant d'hypovitaminose D

Toute étude épidémiologique descriptive nécessite la détermination de la prévalence (%) des facteurs de risque. Pour ce faire et parmi l'ensemble de l'effectif concerné par notre étude (N=945) nous avons recherché chez les sujets qui ont présenté une hypovitaminose D (n=875) les différents facteurs de risque associés dans la littérature à une carence ou une insuffisance en vitamine D.

#### 3.3.1. Facteurs de risque individuels

Nous avons noté une prédominance du phototype foncé chez les sujets présentant une déficience vitaminique cependant, la surcharge pondérale qui constitue un facteur de risque de l'hypovitaminose D était faiblement représentée chez ce groupe de sujets.

**Tableau 33** : Prévalence des facteurs de risque individuels

	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Prévalence (%)</b>
<b>Phototype foncé</b>	618	68,6%
<b>IMC &gt;25 :(Kg/m<sup>2</sup>)</b>	157	17,9

#### 3.3.2. Facteurs de risque liés au mode de vie

Concernant les données liés au mode de vie, le milieu d'habitat constitue le principal facteur de risque dans cette catégorie avec une prévalence qui atteint les 98,3% suivie par la sédentarité, le type de logement (logement sans extérieur) et un faible temps d'exposition au soleil (<30min) avec des prévalences de 87,3% ; 87,2% et 86,1% respectivement.

**Tableau 34** : Prévalence des facteurs de risque liés au mode de vie.

	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Prévalence (%)</b>
<b>Faible temps d'exposition au soleil (&lt;30min)</b>	753	86,1
<b>Utilisation de crèmes solaires</b>	410	46,9
<b>Profession à l'intérieur</b>	393	44,9
<b>Activité physique à l'intérieur</b>	99	11,3
<b>Sédentarité</b>	764	87,3
<b>Milieu urbain pour l'habitat</b>	860	98,3
<b>Logement sans extérieur</b>	763	87,2

### 3.3.3. Facteurs de risque lié au style vestimentaire chez les femmes (port de vêtements couvrants)

La totalité des femmes incluses dans l'étude portaient le voile quelque soit leur statut en vitamine D.

### 3.3.4. Facteurs de risque lié à l'alimentation

Pour les données alimentaires, la non-consommation des produits enrichis en vitamine D constitue le principal facteur de risque avec une prévalence de 100%.

Il est important de rappeler que tous les sujets ayant fait l'objet de notre étude quelque soit leur statut vitaminique D ne consommaient pas d'aliments enrichis en Vit.D.

**Tableau 35** : Prévalence des facteurs de risque liés à l'alimentation.

	<b>Nombre de sujets (n)</b>	<b>Prévalence (%)</b>
<b>Faible consommation de produits laitiers avec une fréquence de moins d'une portion/j</b>	263	30,1
<b>Faible fréquence de Consommation de poissons gras ou pas de consommation</b>	788	90
<b>Faible consommation d'œufs et d'aliments à base d'œufs (≤ 3 fois par mois)</b>	87	9,9
<b>Non-consommation d'aliments enrichis en vitamine D</b>	875	100

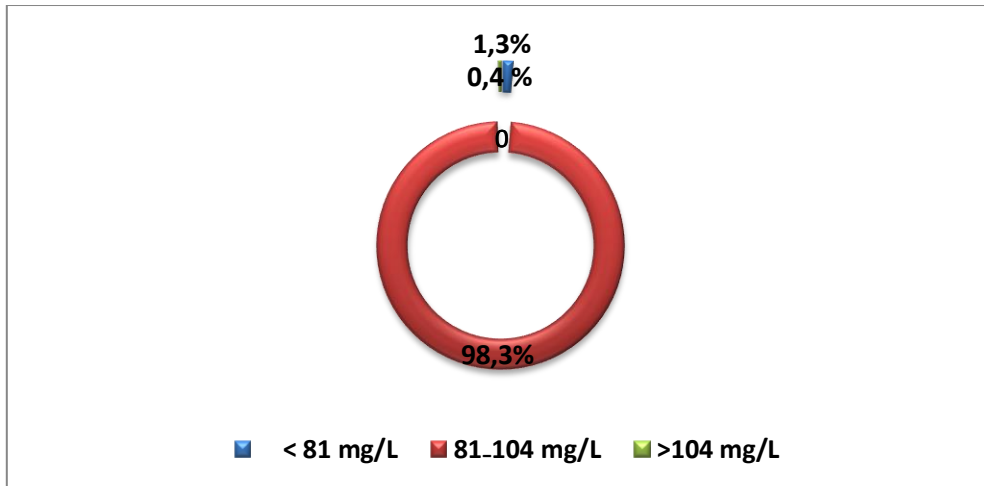
### 3.3.5. Facteurs de risque liés au manque de connaissances sur la vitamine D

La plupart des sujets souffrant d'une hypovitaminose D (n=733) ignorent que l'exposition au soleil est la principale source de la vitamine D et ignorent également les bienfaits sur la santé de cette vitamine. Le manque de connaissances sur la vitamine D atteint une prévalence de 83,8%.

#### 4. Statut calcique de la population

##### 4.1. Prévalence de la carence en calcium

La majorité des sujets inclus dans l'étude (n=929) avaient une calcémie normale qui se définit par une concentration en calcium comprise entre 81-104 mg/L soit 98,3% de l'ensemble de la population étudiée, 12 patients (1,3%) avaient une hypocalcémie (< 81 mg/L), seuls 4 sujets (0,4%) ont présenté une hypercalcémie (taux >104 mg/L).



**Figure 68** : Répartition de la population selon le statut calcique.

##### 4.2. Albuminémie et calcul de la calcémie corrigée

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 l'albuminémie 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 l'albuminémie.

$$\text{Calcémie corrigée} = \text{Calcémie} + 0.025 (40 - \text{Albuminémie})$$

Cependant et dans notre cas tous les sujets avaient une albuminémie normale avec une concentration sérique comprise entre 35-50 g/L d'où la non nécessité du calcul de la calcémie corrigée.

**Tableau 36** : Résultats des dosages du calcium et de l'albumine plasmatique.

	<b>Moy. ± E.T</b>	<b>inimum</b>	<b>Maximum</b>	<b>Médiane</b>	<b>P value</b>
Ca (mg /L)	91,09±5,85	79	106	91	0,10
Alb (g/L)	41,78±3,85	35	50	41	0,71

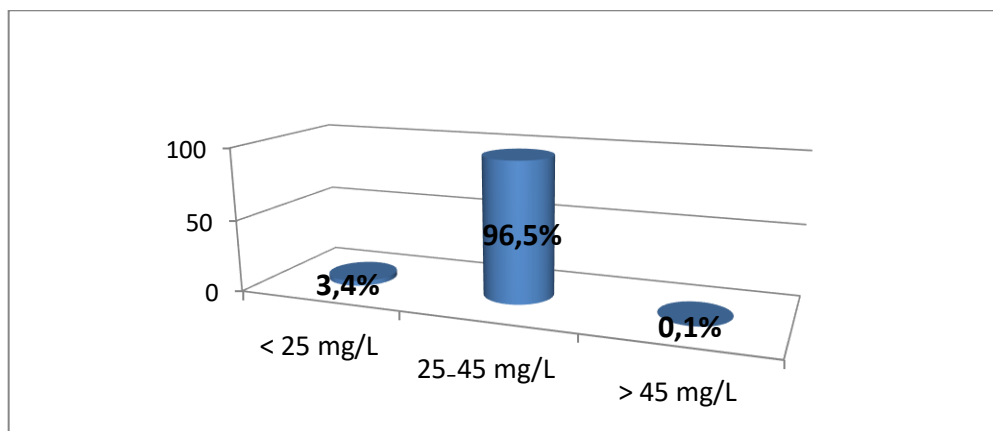
La comparaison de la concentration plasmatique moyenne du calcium et de l'albumine entre les deux sexes en appliquant le test non paramétrique de

Mann-Whitney ne montre aucune différence significative avec une P value de 0,10 et de 0,71 pour le calcium et l'albumine plasmatique respectivement.

### 5. Statut phosphorique de la population

Parmi l'ensemble de notre population (N=945), 912 sujets (96,5%) avaient une concentration normale en phosphore, 32 patients (3,4%) avaient une hypo-phosphorémie. Cependant, un seul patient (0,1%) avait une hyper-phosphorémie.

La concentration moyenne en phosphore est de  $30,47 \pm 4,48$  mg /L, la valeur minimale est de 10mg /L, la valeur maximale est de 59mg /L, la concentration médiane est de 30mg /L.



**Figure 69:** Répartition de l'effectif selon le statut phosphorique.

La concentration plasmatique moyenne du phosphore était significativement élevée chez le sexe masculin nous avons retrouvés une P value =0,02 en utilisant toujours le test de Mann-Whitney.

### 6. Phosphatase alcaline et parathormone

Parmi l'ensemble de la population étudiée ,562 sujets (59,5%) avaient une hyperparathyroïdie secondaire avec un taux de parathormone supérieur à 65 pg/ml.

Cependant, une concentration élevée en phosphatase alcaline a été notée chez 801 sujets (84,8%) avec un taux >125UI/L.

**Tableau 37 :** Résultats des dosages de la parathormone et de la phosphatase alcaline.

	Moy. ± E.T	Minimum	Maximum	Médiane
<b>PTH (pg/mL)</b>	94,09 ±38,98	20,09	210,32	90,32
<b>PAL (UI/L)</b>	152,36±34,63	55,7	213,45	158,89

Les concentrations plasmatiques moyennes de la parathormone et de la phosphatase alcaline étaient significativement élevées chez le sexe féminin avec une p value =0,000 pour les deux paramètres mesurés.

En utilisant le test de Mann-Whitney nous avons comparé les concentrations moyennes des différents paramètres biologiques en relation avec le métabolisme phosphocalcique entre les groupes atteints d'une carence vitaminique et ceux ayant un statut vitaminique D normal. La concentration moyenne de la PTH et de la PAL était significativement élevée chez les sujets ayant une hypovitaminose D. Cependant, la concentration moyenne du phosphore était significativement élevée chez les patients avec un statut vitaminique adéquat.

Aucune différence significative de la concentration moyenne en albumine et en calcium n'a été notée entre les deux groupes.

**Tableau 38** : Comparaison des concentrations moyennes des paramètres dosés entre les sujets avec un statut vitaminique normal et les sujets déficitaires.

Paramètre	Sujets normaux	Sujets carencés	P value
Ca	92,51± 5,64	90,96± 5,56	0,05 (DNS)
P	32,67±3,33	30,30± 4,51	0,000 (DS)
Alb	42,41±3,44	41,73±3,88	0,114(DNS)
PTH	31,51±6,16	99,10±36,04	0,000(DS)
PAL	79,47±9,67	158,19±28,78	0,000(DS)

Avec DNS : différence non significative ; DS : différence significative

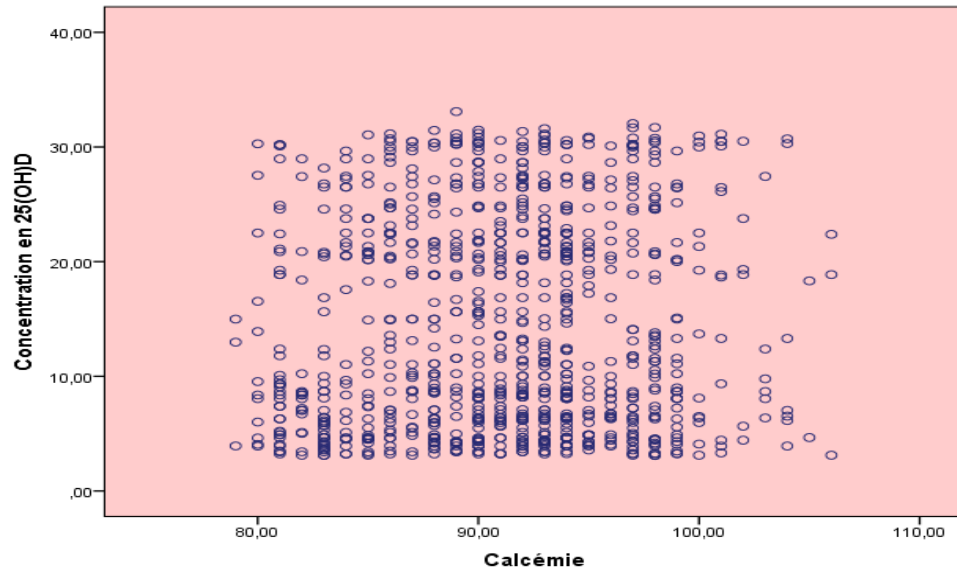
## 7. Relation entre statut vitaminique D et les différents paramètres du métabolisme phosphocalcique

Une étude des corrélations de la 25(OH)D avec les différents paramètres biochimiques du métabolisme phosphocalcique a été opérée.

Vu que la distribution de toutes les variables étudiées était significativement différente de la distribution normale ( $P < 0,05$ ) nous avons appliqué le test de coefficient de Spearman pour étudier les relations entre le statut vitaminique D et les différents autres paramètres dosés.

### 7.1. Statut vitaminique et calcémie

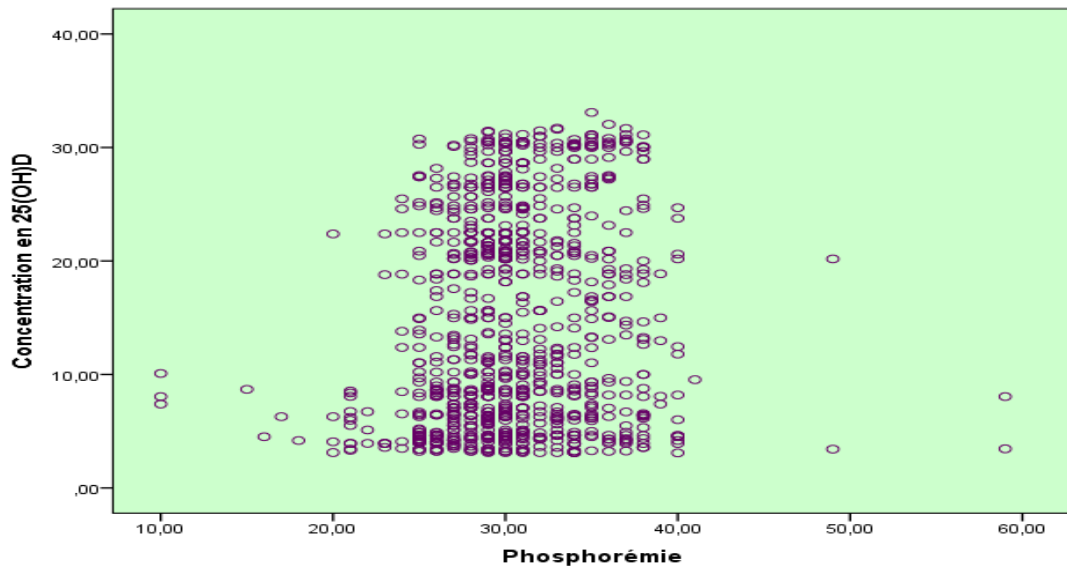
Aucune corrélation significative n'a été détectée entre la 25 (OH) D et le calcium plasmatique ( $R = 0,051$  ;  $P = 0,115$ ).



**Figure 70** : Relation entre le taux plasmatique de la 25(OH) D et la calcémie.

### 7.2. Statut vitaminique et phosphorémie

Une légère corrélation positive significative a été trouvée entre la 25 (OH)D plasmatique et la phosphorémie ( $R=0,146$  ;  $P=0,000$ ).

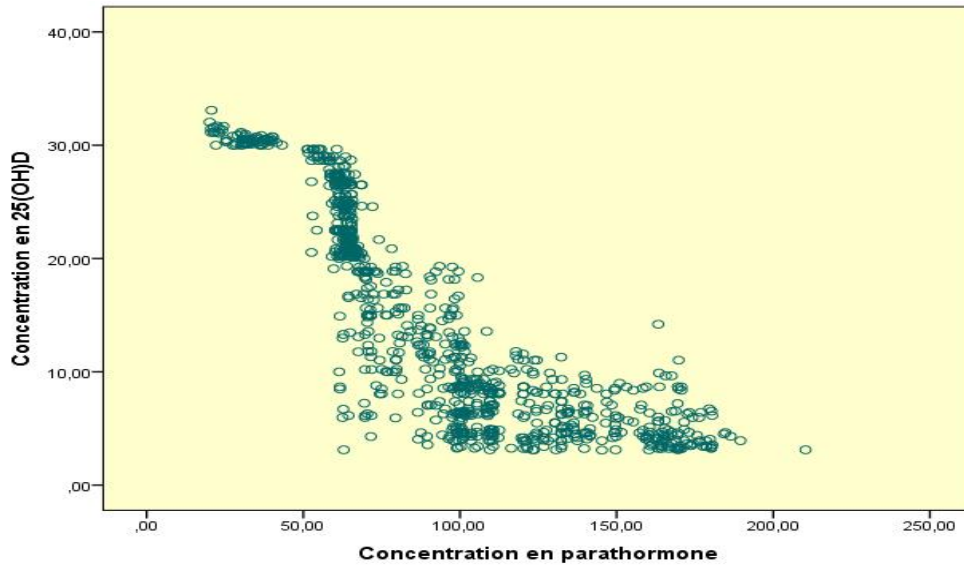


**Figure 71** : Relation entre la 25(OH)D plasmatique et phosphore.

### 7.3. Statut vitaminique D et PTH

Une corrélation négative très significative a été détectée entre la 25 (OH) D plasmatique et la PTH ( $R= - 0,886$  ;  $P=0,000$ ).

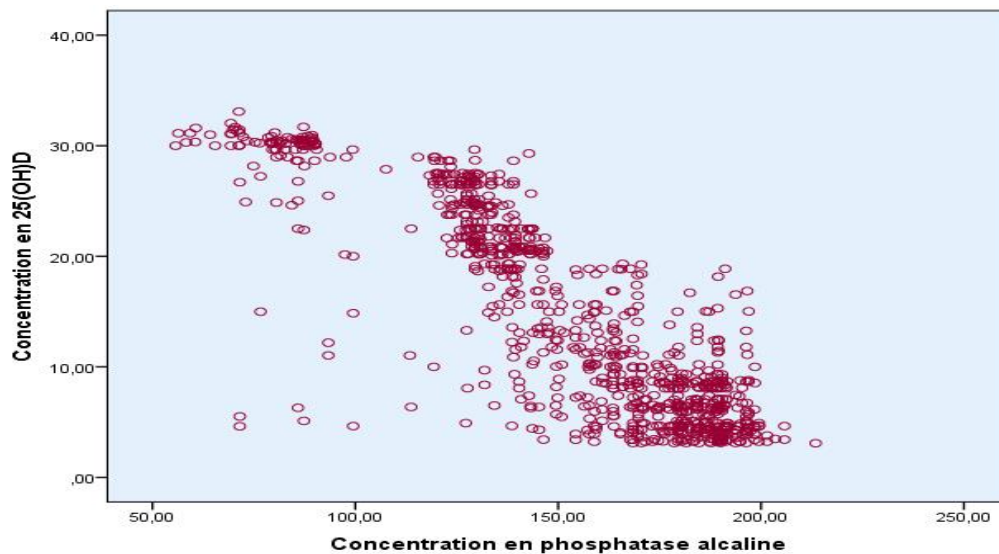




**Figure 72** : Relation entre le taux plasmatique de la 25(OH) D et PTH.

#### 7.4. Statut vitaminique D et PAL

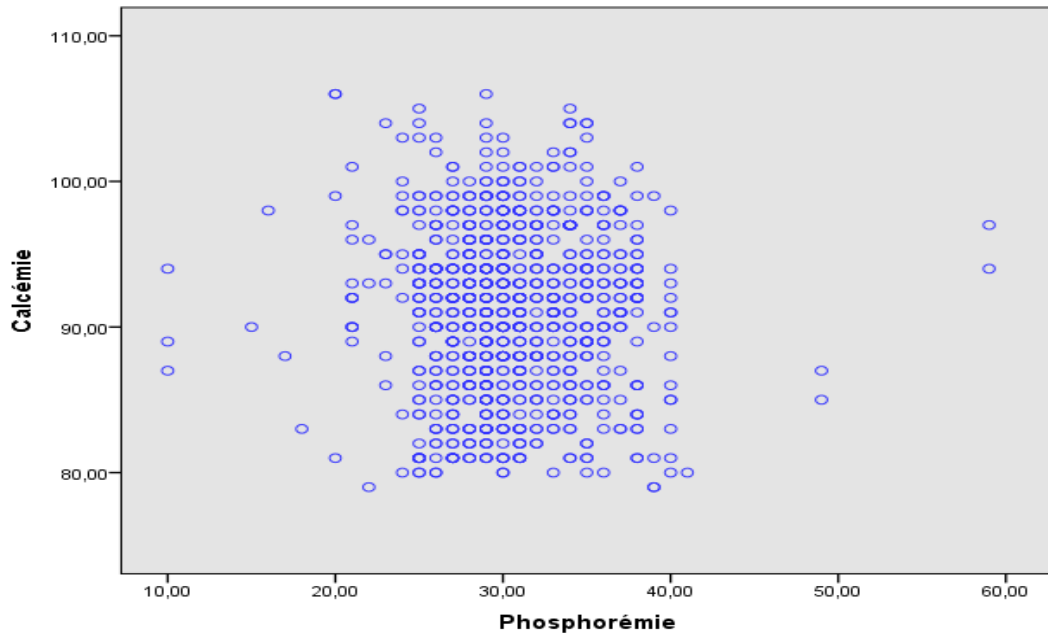
Une corrélation négative hautement significative a été également observée entre la 25 (OH) D et la PAL ( $R = -0,828$  ;  $P = 0,000$ ).



**Figure 73** : Relation entre le taux plasmatique de la 25(OH) D et PAL.

#### 7.5. Relation entre la calcémie et la phosphorémie

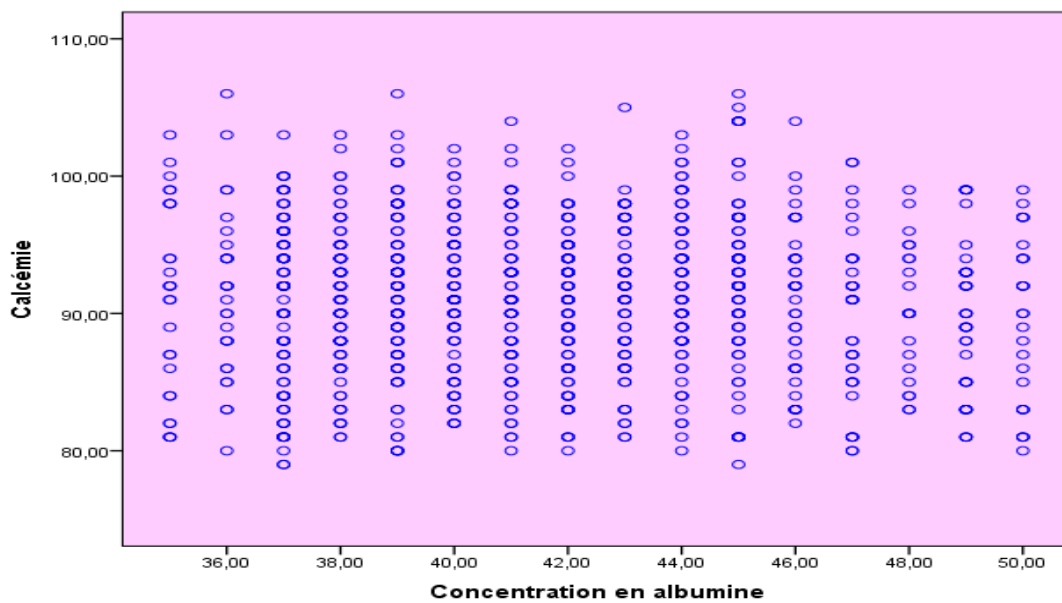
Aucune corrélation significative n'a été constatée entre les concentrations plasmatiques du calcium et du phosphore ( $R = 0,006$  ;  $P = 0,848$ ).



**Figure 74 :** Relation entre concentration plasmatique en phosphore et calcium.

#### 7.6. Relation entre calcémie et albuminémie

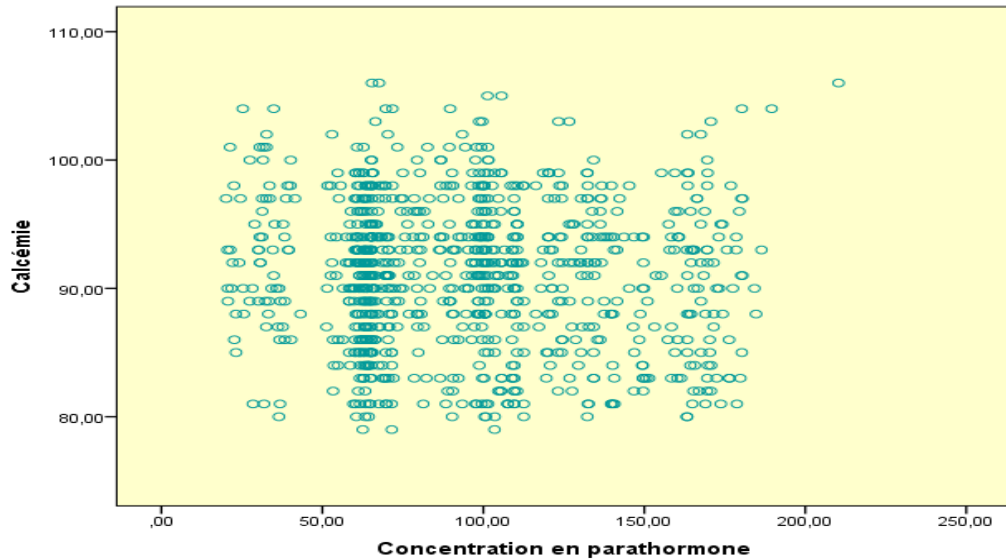
Aucune corrélation significative n'a été observée entre le taux plasmatique de l'albumine et du calcium ( $R = -0,014$  ;  $P = 0,659$ ).



**Figure 75 :** Relation entre calcémie et albuminémie.

#### 7.7. Relation entre la calcémie et PTH

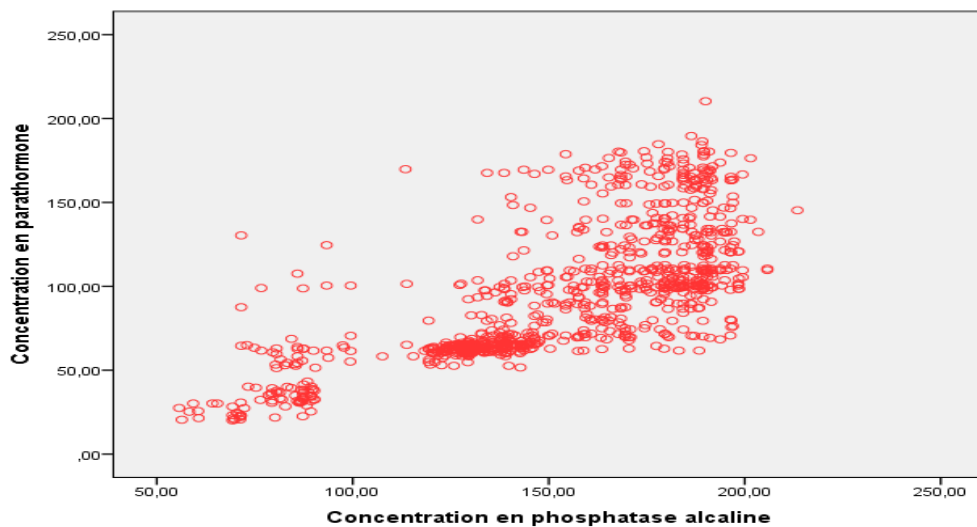
Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les taux plasmatiques du calcium et de la parathormone ( $R = -0,044$  ;  $P = 0,176$ ).



**Figure 76** : Relation entre PTH et calcium.

### 7.8. Relation entre PTH et PAL

Une corrélation positive hautement significative a été notée entre la parathormone et la phosphatase alcaline plasmatique ( $R=0,774$  ;  $P=0,000$ ).



**Figure 77** : Relation entre PTH et PAL plasmatique.

### 8. Statut en magnésium de l'échantillon étudié

A noter que seulement 112 sujets parmi les 945 patients inclus ont fait l'objet de cette partie de notre étude.

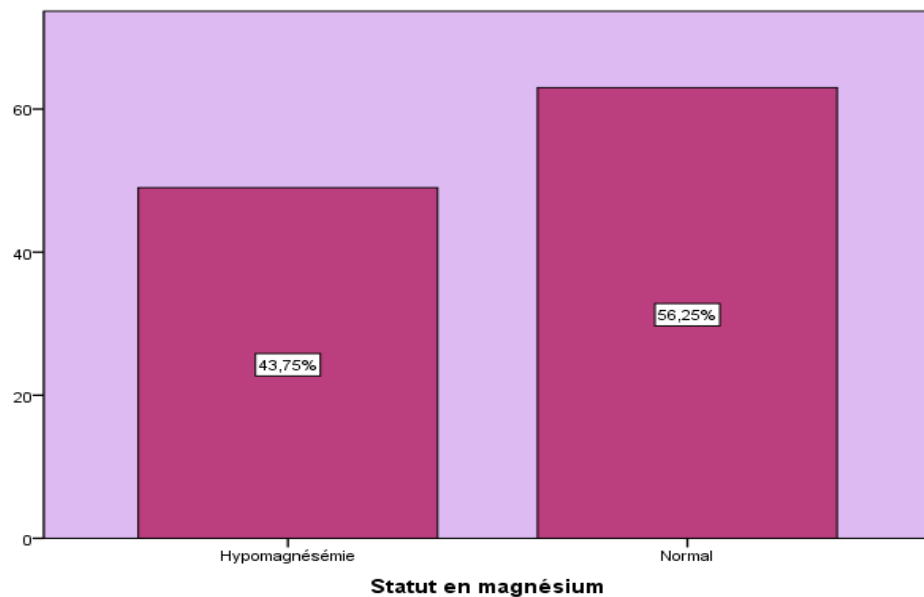
#### 8.1. Caractéristiques de l'échantillon étudié

Il s'agit de 112 sujets inclus dont 65 étaient du sexe féminin (58 %) et 47 étaient du sexe masculin (42%), la moyenne d'âge de cet échantillon de notre population est de  $27 \pm 4$  ans. L'indice de masse corporelle moyen de cette

population est de  $24 \pm 3 \pm 2$  Kg/m<sup>2</sup>. La concentration plasmatique moyenne en Mg de la population était de  $17 \pm 3$  mg/L.

### 8.2. Prévalence de la carence en magnésium

Parmi les 112 sujets inclus dans l'étude, 49 patients (43,75%) avaient une hypomagnésémie définie par un taux en magnésium inférieur à 16 mg/L. Cependant, 63 sujets (56,25%) présentaient une magnésémie normale définie par une concentration plasmatique comprise entre 16 et 25 mg/L.



**Figure 78** : Statut en magnésium de la population.

La concentration moyenne plasmatique en magnésium était significativement élevée chez le sexe masculin ( $P=0,000$ ).

**Tableau 39** : Comparaison des concentrations plasmatiques en magnésium entre les deux sexes.

	Moy. $\pm$ E.T	Minimum	Maximum	Médiane	P value
<b>Sexe masculin</b> (n=47)	$20 \pm 3$	14,23	25,67	20,1	0,000 (a) DS (b)
<b>Sexe féminin</b> (n=65)	$16 \pm 2$	12,76	24,6	15,76	

(a) : Test de Mann-Whitney (b) : Différence significative (DS)

### 8.3. Statut vitaminique D de l'échantillon étudié et les niveaux de la PTH

La prévalence de l'hypovitaminose D (qui se définit dans notre cas par la diminution du taux sérique de la 25-hydroxyvitamine D au-dessous de seuil de 30 ng/mL) est de 88,39 % dont 13 sujets (11,61 %) avaient une insuffisance avec une concentration en calcdiol comprise entre 20 et 29 ng/ml et 86 patients (76,79 %) présentaient une carence ( $<20$ ng/ml), 13 sujets (11,61 %) seulement avaient un

statut vitaminique D normal. La concentration moyenne en 25-hydroxyvitamine D était significativement élevée chez le sexe masculin ( $P= 0,000$ ).

Aucune corrélation significative n'a été détectée entre la calcidiol et l'âge des sujets ( $Rho$  de Spearman = 0,10 ;  $P= 0,28$ ) une légère corrélation positive significative a été observée entre l'indice de masse corporelle (IMC) des patients et les niveaux plasmatiques de la vitamine D des sujets ( $R= 0,19$  ;  $P = 0,04$ ).

En ce qui concerne le statut en parathormone, la plupart des sujets inclus avaient une hyperparathyroïdie secondaire avec un taux de parathormone supérieur à 65 pg/ml (90 patients soit 80,4% de la population étudiée).

#### 8.4. Relation entre statut vitaminique D, magnésium plasmatique et la PTH

Une étude des corrélations de la concentration plasmatique en magnésium et le statut en vitamine D et celui de la parathormone a été envisagée :

Une corrélation positive hautement significative a été notée entre le magnésium sanguin et le statut en vitamine D des sujets ( $R= 0,849$  ;  $P =0,000$ ).

Cependant, une corrélation négative très significative a été observée entre les niveaux du magnésium et de la parathormone plasmatique ( $R= - 0,75$  ;  $P = 0,000$ ).

A la fin une corrélation négative hautement significative a été notée entre la 25-hydroxyvitamine D et la Parathormone plasmatique ( $R= - 0,92$  ;  $P =0,000$ ).

## **IV- DISCUSSION**

#### IV- DISCUSSION GENERALE

L'hypovitaminose D au sein des populations jeunes en bonne santé est une réalité méconnue par les professionnels de la santé particulièrement en Algérie. Peu de travaux ont été consacrés à l'épidémiologie de la carence et de l'insuffisance en vitamine D au sein de la population Algérienne, toutes les études réalisées dans ce contexte ont ciblé des populations à risque d'hypovitaminose D : femmes enceintes, nourrissons, femmes ménopausées, adolescents et personnes âgées. Chez ces sujets dits vulnérables, la carence en vitamine D n'est pas assez surprenante leur état physiologique pourrait expliquer toute éventuelle carence rencontrée.

Les populations vulnérables ont généralement des besoins en vitamine D plus importants :

Par exemple les nourrissons et les enfants pour leur développement osseux [523] et de certaines femmes ménopausées qui doivent pallier à une perte osseuse naturelle importante [288, 405] et des femmes enceintes qui doivent couvrir les besoins du bébé à naître [523].

Ce qui est réellement surprenant et alarmant est de détecter une carence en vitamine D chez des sujets adultes jeunes et sains dans un pays fortement ensoleillé comme l'Algérie.

A notre connaissance c'est la première étude sur l'épidémiologie de l'hypovitaminose D chez une population jeune adulte et en bonne santé réalisée dans la région de Blida et en Algérie.

##### 1. Limites, biais et difficultés de l'étude

Comme toute étude épidémiologique, la nôtre comportait des limites qu'on peut résumer dans les points suivants :

- En raison de manque de moyens , les sujets n'ont pas été recrutés de façon aléatoire mais il s'agit des sujets ayant consulté les laboratoires concernés par notre étude pour un dosage de la vitamine D dans le cadre d'un bilan sanguin de routine ce qui représente un biais pouvant affecter la représentativité de notre échantillon à la population de Blida.

- L'étude transversale est limitée à la wilaya de Blida, d'autres enquêtes régionales et nationales doivent être entreprises dans les différentes populations touchant toutes les catégories d'âge, afin d'apprécier le statut vitaminique D des individus et éventuellement définir le niveau d'atteinte.

- Les dosages de la 25(OH)D n'étaient pas centralisés. Cela peut constituer un biais lié à la variabilité inter-méthode dans la mesure du taux de la 25(OH)D comme l'on décrit certains auteurs [524, 525]. Pour notre étude nous avons utilisé 2 méthodes immunologiques avec différentes limites de détection, 3 ng/mL pour l'automate cobas e 411 et 8,1ng/mL pour l'automate mini vidas.

Cependant, dans la « vrai vie » chaque praticien travaille avec un laboratoire clinique voisin, et nos résultats reflètent ce qui peut être observé en pratique clinique. De plus, chaque mesure biologique est caractérisée par son incertitude de mesure et cela est valable pour la 25(OH)D. Le choix d'un seuil à 30 ng/mL garantit que la vraie concentration est au dessus de 20 à 25ng/mL quelle que soit la méthode utilisée [526].

- Pour l'évaluation des apports alimentaires en vitamine D aucune table de composition des aliments n'a été utilisée vue le temps limité pour l'interrogatoire des sujets, une appréciation du régime alimentaire par des questions ciblées a été effectuée.

- Le coût élevé du dosage de la vitamine D a présenté un obstacle pour certains sujets et pose problème à l'échelle mondiale. Vue le nombre croissant des demandes du dosage de la 25(OH)D, il serait souhaitable de limiter l'hypovitaminose D par une supplémentation vitaminique surtout chez les sujets vulnérables.

Il est moins cher de prévenir une carence en vitamine D que de la diagnostiquer, le coût d'une ampoule est inférieur à celui du dosage (une ampoule de vitamine D coûte environ 120 DA, un dosage de la 25(OH)D peut y'arriver jusqu'à 3000 DA).

- Les unités de dosages ne sont pas standardisées, elles apparaissent soit en nmol/L, soit en ng/mL, les seuils d'insuffisance sont variables. Les populations sont disparates tous ces facteurs ont rendu difficile la comparaison des résultats mais ceci rend aussi compte de la diversité des recherches et des travaux et de l'intérêt de cette thématique.



## 2. Points forts de l'étude

- 945 sujets étaient inclus dans cette enquête épidémiologique ce qui donne une puissance statistique à notre étude et une représentativité de la population de Blida.
- La présente étude peut servir comme une base de données pour d'autres études en Algérie et elle a fourni une prévalence élevée chez les sujets jeunes en bonne santé.
- Une grande coopération a été montrée par le personnel des laboratoires et les médecins consultés ce qui a permis de mener à bien cette étude.
- Aucun refus de participation n'a été enregistré durant le recueil de données, tous les sujets ont répondu favorablement ce qui nous a permis d'atteindre le nombre de 945 que nous avons retenu.
- Tous les dosages biologiques comportant le dosage plasmatique de la 25(OH)D, calcium, phosphore, albumine, PTH, et PAL ont été réalisés pour chaque patient.

## 3. Prévalence de l'hypovitaminose D

De nombreux travaux de recherche ont été menés ces dernières années sur la vitamine D. Elles ont permis des avancées dans les connaissances de ses fonctions et ont confirmé le caractère épidémique voire pandémique de l'hypovitaminose D dans les différentes populations du monde.

Contrairement aux assertions récurrentes des professionnels de la santé, certifiant que les habitants des pays ensoleillés étaient protégés contre la carence en vitamine D, notre présente étude tend à contester ces affirmations. En effet plusieurs études réalisées dans des régions fortement ensoleillées coïncident avec nos résultats.

C'est le cas des pays de la région du Moyen-Orient et de l'Afrique du Nord dont la situation géographique s'étend de 15 à 39° de latitude nord. Avec une latitude pareille la synthèse de la vitamine D à partir de la peau est possible pendant 300/364 jours de la période de l'année. Cependant, certains des niveaux de 25 (OH)D sériques les plus bas reportés proviennent de ces régions [329].

En Inde, en Brésil et en Asie du Sud-est où le niveau d'ensoleillement est aussi intense, 80% des adultes souffrent de carence ou d'insuffisance en vitamine D [320, 527]. La prévalence élevée de carences et d'insuffisances en vitamine D

dans ces populations pourrait être attribuée à plusieurs facteurs, notamment une couverture cutanée étendue, en particulier chez les femmes du Moyen-Orient, une teneur accrue en mélanine cutanée chez les Africains vivant en milieu urbain, le manque de supplémentation en vitamine D et d'enrichissement alimentaire, et une exposition insuffisante à la lumière du soleil [23].

L'existence de plusieurs obstacles dus aux spécificités climato-géographiques de chaque pays, l'absence de technique de référence pour le dosage de la vitamine D et l'absence de consensus absolu permettant de définir un taux optimal en 25(OH)D rendent difficile la comparaison des résultats des différents travaux publiés.

Nous avons comparé nos résultats avec les données de la littérature principalement avec les travaux réalisés dans les régions connus par leur niveau d'ensoleillement important.

Cette étude prospective réalisée sur 945 sujets jeunes adultes et sains présente la même tendance et retrouve dans la population de la région de Blida une prévalence de l'hypovitaminose D de 92,6% malgré le niveau d'ensoleillement très élevé caractérisant la région et la période de l'étude.

Des prévalences élevées de la carence en vitamine D ont été également rapportées dans les pays du voisinage comme le Maroc :

Dans une étude transversale réalisée chez un total de 96 patientes jeunes âgées de 18 à 45 ans dans de la ville de Marrakech, la prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes jeunes était à 100 % D avec une valeur moyenne de  $10,30 \pm 8,5$  nmol/L ; 78,1 % avaient un taux de vitamine D < 25 nmol/L alors que 21,9 % avaient une insuffisance en vitamine D [528].

Au Maroc toujours et dans une étude plus récente réalisée par Skalli et al (2018) sur 146 sujets adultes en bonne santé, la prévalence de la carence en vitamine D était de 84,25% [11].

Une prévalence importante de la carence en vitamine D a été retrouvée en Iran dans une étude descriptive-analytique qui a été réalisée en Birjand par échantillonnage stratifié aléatoire sur 400 sujets adultes jeunes en bonne santé. La concentration sérique moyenne de 25(OH)D était de 45,4 nmol/L, 26% des sujets présentaient une carence en vitamine D, 45,2 % présentaient une insuffisance, la prévalence de l'hypovitaminose D était de 71,2% [529].

Au Koweït également une prévalence élevée de l'hypovitaminose D a été rapportée dans une étude transversale qui a été menée sur un total de 250 athlètes masculins. Un statut vitaminique D inadéquat a été défini par un taux sérique de 25(OH)D < 75 nmol/L. La prévalence de l'hypovitaminose D chez cette population masculine jeune était de 83 % dont 23 % présentaient une carence grave (< 25 nmol/L) [530].

Une grande prévalence de cette carence vitaminique a été notée aussi dans les autres pays du Golf comme en Arabie Saoudite avec une prévalence de 81% [380], au Qatar (84,7%) [382] et au Bahreïn (86,4%) [383].

La concentration moyenne en 25(OH)D de notre population est de 14,41±9,16 ng/ml, un taux en 25(OH)D plus bas a été retrouvée en Tunisie un pays ayant pratiquement les mêmes conditions climatiques de l'Algérie : dans une étude portant sur une population Tunisienne féminine jeune, dont 132 femmes indemnes de toute pathologie articulaire ou inflammatoire étaient incluses dans l'étude, les critères d'exclusion étaient l'obésité, la grossesse, l'allaitement et la prise de médicaments interférant avec le métabolisme de la vitamine D, la moyenne de la 25 (OH)D était de 6,3 ± 5,65 3ng/mL [531].

Une autre étude réalisée à Abu Dhabi a mis en évidence une hypovitaminose D sévère dans une population de jeunes étudiants comportant 208 femmes et 70 hommes. Les hommes étaient âgés de 21,0 ±4,6 ans, avaient un taux moyen de vitamine D à 27,3±15,7 nmol/l, tandis que les femmes étaient âgées de 20,8±4 ans avec un taux moyen de vitamine D à 20,9±14,9 nmol/l. Une variation saisonnière a été mesurée chez les femmes avec un taux moyen de vitamine D à 31,3±12,3 nmol/l en hiver contre 20,9±14,9 nmol/l en été. Les auteurs expliquent ces différences par une très faible exposition solaire en été liée à une trop grande chaleur et aux vêtements couvrants portés par les femmes et les hommes [532].

Cependant, et dans une étude réalisée en Liban le statut vitaminique D était meilleur de celui retrouvé dans notre population. Dans ce contexte, l'équipe de MH Gannagé-Yared ont étudié le statut vitaminique D d'une population d'étudiants de l'université, 381 étudiants âgés de 29,3±3,9 ans ont été randomisés au long de l'année, 22,9% des hommes avaient un taux entre 10 et 20 ng/ml (25 et 50 nmol/l) et 13,9% des femmes, 35,8% des hommes avaient un taux entre 50 et 75 nmol/l (20 à 30 ng/ml) et 40,8% au-dessus de 75 nmol/l (30ng/ml). Pour les

femmes, elles étaient 29,4% entre 50 et 75 et 56,6% au-dessus de 75 nmol/l. L'ensemble avait un taux moyen de  $26,1 \pm 8,7$  ng/ml en hiver,  $29,9 \pm 11,9$  ng/ml au printemps,  $35,9 \pm 10,1$  ng/ml en été et  $41,6 \pm 13,8$  ng/ml en automne. Cette population était éduquée, en bonne santé apparente [533].

Dans une étude réalisée au Pakistan en 2010 sur 123 sujets adultes en bonne santé apparente. Le taux moyen de vitamine D chez les sujets inclus était de  $41,1 \pm 9,6$  nmol/L. Parmi eux, 90 % présentaient de faibles taux sériques de 25(OH)D : 69,9 % étaient carencés et 21,1 % présentaient des taux insuffisants de 25(OH)D [534].

La prévalence de l'hypovitaminose D retrouvée dans notre travail a été également comparée à d'autres résultats des travaux menés sur des populations adultes en bonne santé dans différentes régions du continent Africain connues par leur niveau élevé d'ensoleillement (Tableau 40).

**Tableau 40** : Prévalences de l'hypovitaminose D des populations adultes saines dans les différentes régions du continent africain [11].

Enquêteurs	Pays	Nombre de sujets (n)	Prévalence de l'hypovitaminose D
Botros et al (2015)	Egypte	404	72,03%
Aboelnaga et al (2016)	Egypte	77	25,97%
Ali et al (2017)	Egypte	33	21,21%
Ashenafi et al (2018)	Ethiopie	78	88,77%
Bodin et al (2019)	Ethiopie	95	90,53%
Fondjo et al (2017)	Ghana	100	60,00%
Gernand et al (2019)	Ghana	98	13,27%
Faid et al (2018)	Libye	455	80%
Van der Walt et al (2016)	Afrique du sud	50	62%
Chutterpaul et al (2019)	Afrique du sud	176	56,82%
Musa et al (2018)	Soudan	132	99,24%
Ben Fradj et al (2016)	Tunisie	250	62,40%
Nasri et al (2016)	Tunisie	64	92,19%
Gbadegehin et al (2017)	Nigeria	461	29,07%

Toutes les études répertoriées dans le tableau en dessus ont utilisé un seuil inférieur à 30ng/mL pour définir un statut vitaminique inadéquat c'est-à-dire une hypovitaminose D.

A l'exception du Soudan ces prévalences sont nettement inférieures aux nôtres. La prévalence qui se rapproche le plus à la nôtre est celle retrouvée par Nasri et al, en Tunisie en 2016 où 92,19% de la population était déficitaire en cette vitamine.

Pour les mêmes seuils de vitamine D retenus nous avons comparé nos résultats avec ceux des pays européens de latitudes élevées portant sur des sujets adultes jeunes en bonne santé.

En France par exemple, la prévalence de l'hypovitaminose D dans une étude épidémiologique descriptive, prospective et mono-centrique portant sur deux cent quatre-vingt-dix-sept sujets était de 92,3 % [3]. En plus de la latitude élevée, cette étude a été menée entre la période du janvier et février 2015 correspondant à la saison hivernale caractérisée par une quasi absence de synthèse de la vitamine D ce qui pourrait expliquer la forte prévalence de la carence en Vit.D enregistrée.

En Espagne dans une étude réalisée sur 1935 sujets jeunes dont l'âge se situe entre 20 et 39 ans la concentration moyenne en 25(OH)D était supérieure à celle retrouvée dans notre population avec une valeur moyenne de  $61.3 \pm 18.9$  nmol/L ( $24,52 \pm 7,56$  ng/mL) [535].

#### 4.Facteurs déterminants du statut vitaminique D de la population étudiée

Nous avons recherché au seuil de 30 ng/mL, l'association entre l'exposition à un facteur de risque (ou un facteur protecteur) et le statut vitaminique D, nous avons également calculé la prévalence des principaux facteurs de risque associés dans la littérature à une carence vitaminique chez les sujets ayant présenté une hypovitaminose D.

##### 4.1. Localisation géographique

En plus de la situation géographique comprenant la saison, latitude, l'heure de la journée, les conditions météorologiques et la pollution influent également sur la quantité des UVB arrivant à la surface de la terre et par conséquent sur la synthèse cutanée de la vitamine D [52].

Dans notre cas on ne peut pas considérer ce paramètre comme un facteur de risque de l'hypovitaminose D car la localisation géographique de notre pays constitue un facteur protecteur en lui conférant un niveau de rayonnement solaire très important. De plus notre étude a eu lieu entre le 4 mai et 31 août, période dans laquelle le niveau d'ensoleillement atteint ses valeurs optimales.

La plupart de nos résultats sont en adéquation avec les données de la littérature.

## 4.2. Déterminants individuels

### 4.2.1. Sexe

Une prédominance féminine nette a été notée dans notre population. Les deux sexes sont touchés par l'hypovitaminose D. Cependant, la concentration plasmatique moyenne en 25(OH)D était significativement élevée chez le sexe masculin ( $P=0,000$ ).

La prévalence de l'hypovitaminose D était également significativement élevée chez le sexe féminin ( $P=0,000$ ). L'analyse multi-variée par régression logistique multiple retrouve une association significative entre le sexe masculin et un statut vitaminique D normal (OR ajusté = 13,87 ;  $P=0,000$ ).

Ces observations rejoignent ce que plusieurs auteurs ont montré dans leurs études notant une forte prévalence de l'hypovitaminose D chez le sexe féminin **[254, 255]**.

Dans une étude portant sur 1075 hommes et femmes adultes de sept pays européens : (Irlande, Pays-Bas, Espagne, Grèce, Royaume-Uni, Pologne, Allemagne) la prévalence de l'insuffisance en vitamine D était plus élevée chez les femmes que chez les hommes (36,6 % vs 22,6 %,  $P<0,001$ ) **[209]**.

Parmi 9 études réalisées en Afrique du nord et en Afrique du sud ayant comparé la concentration sérique de 25(OH)D entre les deux sexes, 6 études ont rapporté une concentration élevée chez les hommes **[11]**.

Dans une étude transversale couvrant 6 régions du Kazakhstan qui a recruté 1347 adultes en bonne santé (dont 819 femmes) ayant en moyenne  $44 \pm 14$  ans. La plus faible teneur en vitamine D ( $<10$  ng/mL) a été observée plus fréquemment chez les femmes (34,6 %) que chez les hommes (16,7 %) **[536]**.

En Turquie, en Jordanie et en Arabie saoudite, la concentration sérique en 25(OH)D était plus faible chez les femmes que chez les hommes dans la plupart des études publiées **[198]**.

### 4.2.2. Age

Parmi les facteurs reconnus comme associés à un risque accru de grave carence en vitamine D, l'âge est l'un des principaux. En effet, la vitamine D est produite dans la peau par l'action des UVB sur le 7-déshydrocholestérol. La concentration du 7-DHC dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge ; une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D à travers la peau qu'un sujet âgé de 20 ans **[71]**.

Pour d'autres auteurs, la diminution de la synthèse cutanée de la vitamine D est due également à une diminution de l'absorption intestinale de la vitamine D en raison d'une réduction du nombre de récepteurs de vitamine D (VDR) dans les entérocytes, et une faible capacité d'hydroxylation hépatique et rénale chez le sujet âgé [300].

De plus les personnes âgées ont la tendance à être moins engagées dans des activités extérieures ce qui les rend plus susceptibles de devenir sédentaires, en particulier pendant les mois d'hiver [91].

Toutefois, Wacker et Holick ont affirmé qu'un homme de 75 ans ayant une exposition adéquate aux UVB (3 fois par semaine pendant 7 semaines) a une capacité comparable à celle d'un jeune adulte en bonne santé pour augmenter les niveaux sériques de la vitamine D [219].

La moyenne d'âge de notre population est de  $27,77 \pm 3,94$  ans, nous n'avons pas trouvé une corrélation significative entre l'âge et les concentrations plasmatiques en calcidiol ( $R=0,37$  ;  $P=0,249$ ). Ces mêmes constatations sont retrouvées dans une étude en Russie [537] et une autre étude réalisée sur une population asiatique [538].

Les concentrations sériques en calcidiol sont inversement corrélées avec l'âge comme l'on rapporte plusieurs études [539, 540].

Cependant certains travaux publiés retrouvent une corrélation positive entre l'âge et la 25(OH)D sanguine :

Dans une étude transversale comprenant 14 302 participants âgés de 18 à 65 ans provenant de six grandes villes en Chine. Les concentrations sériques de 25(OH) D augmentaient avec l'âge [541]. Le même résultat a été retrouvé dans une étude réalisée au Kazakhstan [536].

Dans notre étude on ne peut pas considérer l'âge comme un facteur de risque car on a affaire à une population jeune qui est censée avoir un niveau optimal de synthèse de cette vitamine.

#### 4.2.3. IMC

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre l'IMC des patients et la concentration plasmatique en 25(OH) D ( $R= - 0,029$  ;  $P=0,38$ ).

Une faible prévalence de la surcharge pondérale (surpoids et obésité) a été notée chez les sujets souffrants d'une déficience en vitamine D (17,9%).

Dans les données de la littérature il a été montré que les sujets obèses ou en surpoids ont des taux moyens de 25(OH)D plus bas que les sujets minces ou maigres issus d'une même région et comparables par ailleurs. Etant donné que le tissu adipeux est le principal site du stockage de la vitamine D [68], une des explications est que les cellules adipeuses sont capables de séquestrer la vitamine D en diminuant ainsi sa biodisponibilité [238].

En effet, cette expansion de tissu adipeux et de volume global chez les sujets obèses ou en surpoids serait à la base d'une dilution volumétrique de la vitamine D [73, 542].

Il a été montré que les personnes en surpoids et obèses s'exposeraient moins au soleil dans leur mode de vie [543, 544, 545].

Une autre explication est que la production de la 1,25-dihydroxivitamine D est augmentée chez les personnes obèses, exerçant une rétroaction négative sur la synthèse hépatique de la 25(OH)D [302].

Il a été également démontré que le tissu adipeux peut affecter directement les concentrations en 25(OH)D. Les résultats suggèrent que les taux élevés de leptine produite par le tissu adipeux, peuvent exercer des effets inhibiteurs sur la synthèse du 25(OH)D [546].

Un grand nombre d'études rapportent donc une association entre un IMC élevé et un statut vitaminique D inadéquat comme l'étude réalisée en Asie [538], au Royaume-Uni ( $P = 0,014$ ) [547] et au Etats-Unis ( $OR = 7.55$  ;  $P = 0.004$ ) [548].

Cependant, d'autres travaux publiés sont en accord avec nos résultats et ne montrent aucune association significative entre l'IMC et le taux plasmatique de la vitamine D c'est le cas d'une étude descriptive réalisée en Tunisie sur 100 sujets obèses où la masse grasse était inversement associée aux taux de vitamine D ( $p = 0,01$ ), mais pas avec l'IMC ( $p = 0,11$ ) ou le tour de taille ( $p = 0,88$ ) [549].

De même dans une étude transversale menée à l'université d'Ajman, aux Émirats arabes unis, sur des étudiants en bonne santé dont l'analyse multi-variée ne montre aucune association significative entre le statut vitaminique et l'IMC [550].

#### 4.2.4. Phototype

Les personnes ayant de faibles taux sériques de vitamine D ont généralement une pigmentation foncée de la peau [258].



Dans notre étude le teint clair constituait un facteur protecteur contre la carence en vitamine D, il était associé à un statut vitaminique D normal avec un OR de 39,67 ; ( $P=0,000$ ). La prévalence du phototype foncé était de 70,6% chez les sujets ayant une insuffisance ou une carence en vitamine D.

Les personnes ayant une teneur plus élevée en mélanine dans leur peau ont besoin d'une plus grande exposition aux rayons UV pour synthétiser la même quantité de vitamine D3 que les personnes moins pigmentées [551, 552].

Webb *et al.* (2018) ; ont mené une étude qui a montré que les personnes du Royaume-Uni ayant une peau de type V (brune) avaient besoin d'environ 25 minutes d'exposition solaire quotidienne à midi pour avoir des taux sériques D adéquats soit plus longtemps que celles ayant une peau plus claire [553].

Dans une étude réalisée par Harris *et al.* (2006) sur 90 femmes noires et blanches âgées de 20 à 40 ans, il a été montré que les femmes noires avaient une concentration en vitamine D plus basse, avec les mêmes variations saisonnières [554].

Lucas *et al.* (2002) ont montré, que les personnes avec la peau très foncée (phototype VI) nécessitaient une exposition 6 fois plus longue que les personnes de phototype II pour produire la même quantité de vitamine D [555].

Dans une autre étude, Chen *et al.* (2007) ont comparé la conversion de 7-DHC en prévitamine D3 dans 3 populations différentes en réponse à un ensoleillement similaire, définie comme 75% de la dose érythémateuse minimale (DEM). Après 5 minutes d'exposition, les sujets de phototype II avaient converti 0,67% de 7-DHC contre 0% pour les sujets de phototypes V. Après 30 minutes, ce pourcentage atteignait  $2,78\% \pm 0,08$  pour les sujets de phototype II contre  $0,29\% \pm 0,05$  pour le phototype V. Puis, les sujets ont bénéficié d'expositions solaires répétées, 3 fois par semaine pendant 12 semaines. Un dosage de 25(OH)D a été effectué avant et après ces expositions. Ainsi, les sujets de phototype II ont augmenté leur concentration de 25(OH)D de 310 % tandis que le dosage des sujets de phototype V était augmenté de 140% [556].

Plusieurs études sont en accord avec nos résultats et rapportent un lien entre le phototype clair et un statut vitaminique D adéquat comme celle réalisée à Sydney ; en Australie ( $p < 0.01$ ) les carences les plus sévères ont été retrouvés chez les sujets ayant une pigmentation importante (phototype 5 et 6) [557].

Cependant, une autre étude a révélé que la concentration de base de 25(OH)D était plus prédictive du changement du niveau de la 25(OH)D après l'exposition aux UVB que la pigmentation de la peau, chez les femmes blanches et sud-asiatiques vivant au Royaume-Uni [558].

#### 4.3. Déterminants liés au mode de vie

##### 4.3.1. Exposition au soleil

La synthèse cutanée de vitamine D dépend de la surface de la peau exposée et de la durée d'exposition au soleil [75].

Dans notre étude 86,1% des sujets ayant présenté une hypovitaminose D avaient un temps d'exposition au soleil insuffisant. Certains facteurs liés au mode de vie moderne favorisaient également l'insuffisance en vitamine D dans notre population.

Le temps d'exposition au soleil est un facteur déterminant du statut vitaminique dans notre étude. Une durée d'exposition au soleil supérieur à 30 minutes par jour est associée à un statut vitaminique D normal dans notre population (OR=202,11 ; P=0,000).

Dans de nombreuses études, l'exposition solaire est observée comme étant un facteur prédictif de carence en vitamine D comme celle réalisée chez une population caucasienne adulte (P<0.0001) [559].

Pour certains auteurs, 10 à 15 min d'exposition au soleil (sur les bras et le visage, ou les bras et jambes/mains) de 10 h à 15 h au printemps, en été et en automne peuvent produire suffisamment de vitamine D dans les populations à peau claire [231].

Pour d'autres auteurs la quantité quotidienne optimale de vitamine D3 ne peut être synthétisée que par de jeunes adultes pendant environ 40 à 60 % des jours de la période entre le mois de mai et le mois d'août et si au moins 1/3 de leur surface corporelle est exposée aux rayons solaires [560].

##### 4.3.2. Application des écrans solaires

Dans la littérature, il est admis que l'augmentation de l'utilisation de crèmes solaires, liée à application des consignes de photo protection en prévention des cancers cutanés favorise l'insuffisance en vitamine D [561]. Les écrans solaires imitent la mélanine et absorbent efficacement les rayons UVB [52].

Dans notre cas il nous ressort que la non –utilisation des crèmes solaires constitue un facteur de protection contre la carence en vitamine D (OR=19,68 ; P=0,000). La prévalence de la photo-protection était de 46,9% chez les sujets souffrant de carence vitaminique.

En effet, 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 [71].

#### 4.3.3. Port de vêtements couverts chez le sexe féminin

Les pratiques culturelles ou religieuses sont souvent à l'origine de comportement d'éviction solaire dans les pays à fort ensoleillement [75].

Même si le port de vêtements couvrants semble avoir un rôle déterminant dans l'abaissement des niveaux de la Vit.D chez les femmes ayant participé à notre étude, on ne peut exclure le sexe comme variable indépendante, car plusieurs d'entre elles rapportaient une exposition régulière au soleil à domicile

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 [562].

En Jordanie une étude a été menée 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. 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 [563].

Dans une autre étude réalisée dans l'état de Washington Soixante-quinze femmes voilées originaire de l'est de l'Afrique ont été recrutées dans l'état de Washington, 71 dossiers complets ont été analysés. Parmi ces femmes, 12,3%

avaient un taux  $\leq 8$  ng/ml (20 nmol/l), 40,9% étaient entre 8 et 15 ng/ml (20 à 37,5 nmol/l) et 44,9% étaient entre 15 et 30 ng/ml (37,5 à 75 nmol/l) [564].

La publication 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  $10,1 \pm 4,6$  ng/ml ( $25,25 \pm 11,5$  nmol/l) et celui des femmes à  $9,9 \pm 4,5$  ng/ml ( $24,75 \pm 11,25$  nmol/l) [565].

Dans une enquête prospective de prévalence, en région du grand Casablanca au Maroc portant sur 38 femmes dont l'âge est compris entre 24 et 65 ans portant le voile. La prévalence était de 100%. Toutes les femmes avaient un déficit variable en vitamine D allant de l'insuffisance à la carence (de 8 à 24 ng/mL) [566].

Dans une autre étude, il a été indiqué que la pigmentation de la peau et les croyances religieuses sont également les principaux facteurs impliqués dans l'hypovitaminose D chez les femmes cambodgiennes, malgré la situation géographique près de l'équateur [567].

#### 4.3.4. Zone d'habitat

L'étude actuelle montre que le milieu rural contribue à un statut vitaminique D adéquat en analyse multi-variée (OR=15,63 ; P=0,000).

Une très forte prévalence du milieu urbain a été constatée chez les sujets ayant présenté une hypovitaminose D (98,3%).

La wilaya de Blida est parmi les wilayas qui ont enregistré les plus hauts niveaux d'urbanisation et elle a su atteindre ces dernières années un développement industriel considérable étoffant ainsi son tissu industriel par l'implantation d'unités industrielles, privées principalement. Ce qui a participé par conséquent à l'élévation des niveaux de pollution dans cette région.

La vie urbaine était un facteur prédictif de carence en vitamine D dans plusieurs études épidémiologiques publiées :

Une étude de l'effet de l'urbanisation sur les femmes sud-africaines a exploré les raisons de la baisse de la concentration sérique de la 25(OH)D chez les citadins. Plusieurs facteurs ont été examinés. Les plus importants sont les taux

d'obésité plus élevés en milieu urbain, les taux d'activité physique plus faibles et la consommation accrue d'alcool en milieu urbain **[391]**.

De même, une étude portant sur plus de 3000 adultes allemands a révélé que le fait de vivre dans une zone urbaine augmentait de 1,4 fois la probabilité d'une carence en 25(OH)D (< 25 nmol/L) par rapport au fait de vivre dans une zone rurale **[578]**.

La pollution atmosphérique peut également contribuer à expliquer le nombre important des carences sévères en vitamine D notées dans les régions urbaines par rapport aux régions rurales **[ 7, 241, 579]**.

L'examen des données de l'enquête nationale coréenne sur la santé et la nutrition (2008) a révélé un taux de 25(OH)D plus élevé chez les habitants adultes des zones rurales que chez les habitants adultes des zones urbaines, ce qui, selon les auteurs de l'étude, était dû à un mode de vie plus actif et à une pollution atmosphérique plus faible dans les zones rurales **[580]**.

Une étude menée auprès des femmes en âge de procréer au Vietnam a révélé que les concentrations sériques en 25(OH)D étaient plus élevées dans la province de Hai Dong (85 nmol/L) que dans la ville de Hanoi (78nmol/L) **[581]**.

Une autre étude menée auprès des Coréens âgés a révélé des concentrations de 25(OH) D plus élevées en milieu rural qu'en milieu urbain (66 contre 43nmol/L, respectivement) **[517]**.

Au cours des 30 dernières années, les personnes vivant dans des villes particulièrement les enfants ont clairement tendance à passer moins de temps à l'extérieur et à passer plus de temps devant un écran (utilisation combinée de la télévision et de l'ordinateur) pour remplacer les activités extérieures **[241]**.

Des recherches récentes au Canada suggèrent que les enfants des régions rurales passaient plus de temps à l'extérieur (9,8 % de la journée) que les enfants du milieu urbain (5,8 % de la journée) **[582]** suggérant que vivre dans une zone urbaine signifie moins d'activité de plein air pour les enfants.

Il est moins évident de savoir si le temps de loisir global passé devant un écran varie entre les régions urbaines et rurales, une étude ayant révélé que le temps passé devant un écran était similaire entre les adolescents des régions urbaines et rurales au Canada et aux États-Unis, mais les types de temps passé devant un écran variaient selon l'emplacement et le statut urbain-rural **[583]**.

L'augmentation du temps passé devant l'écran peut avoir un impact sur le statut 25(OH)D de deux façons ; d'abord en augmentant l'obésité (en mangeant simultanément, en regardant des publicités pour des aliments malsains, en passant moins de temps à faire de l'activité physique et en réduisant le temps de sommeil) [584] et, en second lieu, en passant moins de temps à l'extérieur [585].

Une étude hollandaise récente a trouvé que l'augmentation du temps passé face à la télévision était un facteur de risque pour un risque accru de carence en vitamine D [586] tout comme le rapporte une analyse des données américaines NHANES 2001-2004 [325].

De plus, le travail manuel en plein air est généralement moins pratiqué dans les zones urbaines que dans les zones rurales. L'emploi agricole soit généralement en déclin dans les pays industrialisés [587]. Les régions rurales comptent encore une proportion importante de travailleurs agricoles, ce qui donne à penser que l'exposition professionnelle au soleil dans ces comtés est probablement plus élevée par rapport aux zones urbaines [241].

Cependant, certaines études n'ont constaté aucune différence entre les zones urbaines et rurales en ce qui concerne le statut vitaminique D des individus :

Une étude menée aux États-Unis auprès de plus de 9000 vétérans, comparant les grands résidents métropolitains, urbains et ruraux, ont constaté une différence statistiquement significative, mais non cliniquement significative, dans le statut en 25(OH)D selon la région de résidence. Dans toutes les zones la concentration moyenne en 25(OH)D était de 28-30 nmol/L [588].

De même, dans une étude indienne [276] et une étude au Royaume-Uni [589] aucune différence dans les concentrations de 25(OH)D entre les résidents des zones urbaines et rurales n'a été relevée.

Par contre et dans une étude récente réalisée dans l'ouest de l'Irlande (latitude 53,27° Nord) sur des sujets adultes en bonne santé. Les concentrations sériques de 25(OH)D étaient plus faibles chez les sujets habitant en milieu rural que les sujets vivant en milieu urbain quelle que soit la saison (printemps  $p < 0,001$ , été  $p = 0,009$ , automne  $p = 0,002$ , hiver  $p < 0,001$ ) [590].

#### 4.3.5. Type de logement

Les résultats de notre travail révèlent que le fait d'habiter un logement avec extérieur représente un facteur protecteur contre la déficience en vitamine D.

On retrouve une relation significative entre le type de logement et le statut vitaminique D des sujets. Ce lien ressort d'abord en analyse par régression logistique simple (OR=0,037 ; P=0,000), ce résultat est renforcé par la régression logistique multinomiale (OR=27,25 ; P=0,000).

Les logements sans extérieur constituent un facteur prédictif de carence en vitamine D comme le rapportent les données de la littérature [591, 592]. La prévalence de ce facteur de risque dans notre étude était de 87,2% chez les sujets souffrant d'une hypovitaminose D.

Le type de logement peut constituer également un facteur de risque de l'hypovitaminose D, son implication a été démontrée depuis longtemps. En effet, Fonseca et al. (1984) 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 [516].

D'après certains auteurs la vie à l'intérieur et l'ombrage important dû à la hauteur des bâtiments et aux routes étroites peuvent aggraver encore le statut en 25(OH)D [241, 579].

Les personnes vivant en milieu rural ou en logement avec extérieur ont plus facilement la possibilité de s'exposer au soleil, soit par leur profession agricole, soit dans leur patio à l'abri des regards.

#### 4.3.6. Activité physique

La pratique d'une activité physique en intérieur ressort comme un facteur protecteur de déficience en vitamine D dans notre étude mais statistiquement non significative (P=0,55) selon l'analyse multi-variée. Parmi les sujets ayant présenté une hypovitaminose D, 87,3% étaient sédentaires et 11,3% sujets pratiquaient une activité physique à l'intérieur.

Les résultats de notre travail montrent donc une forte prévalence de la sédentarité chez les sujets ayant un déficit en vitamine D ceci est en accord avec plusieurs travaux publiés qui ont montré que le manque d'activité physique peut entraîner une carence accrue en vitamine D [210, 240].

En effet, la sédentarité conduit à une moindre exposition au soleil et favorise l'obésité ou le surpoids qui représentent eux même un facteur de risque [71].

Laird et coll (2018) ont constaté que les déterminants de la carence en vitamines chez les adultes irlandais plus âgés, en plus de l'hiver, comprennent ceux qui ne prennent pas de supplémentation, les adultes obèses et ceux qui sont sédentaires [593].

Une autre étude portant sur une population caucasienne adulte a rapporté que la sédentarité était parmi les principaux facteurs de risque de déficience ( $P < 0.0001$ ) [559].

Il est important de noter que les personnes pratiquant une activité physique en plein air permettant une meilleure exposition au soleil présentent un statut vitaminique D meilleur par rapport à ceux exerçant une activité physique en intérieur (dans les salles de sport) comme le rapportent plusieurs études :

Une étude menée en Irlande a montré que les habitants les plus âgés vivant dans la communauté nord dans la latitude la plus élevée de  $51^\circ$  et qui sont habituellement à risque d'hypovitaminose D mais qui exercent des activités de loisir en plein air (au soleil) présentaient un moindre risque d'avoir une concentration sérique très basse en vitamine D par rapport à ceux qui ne pratiquent aucune activité extérieure [594].

Enfin, une étude réalisée en Italie a révélé que les concentrations sériques de 25(OH)D étaient environ 25 % plus élevées chez les personnes âgées qui pratiquaient régulièrement des activités de plein air comme la marche rapide, le vélo, le jardinage et la pêche [595].

#### 4.3.7. Profession exercée

La nature de la profession exercée peut constituer un facteur déterminant du statut vitaminique D. Contrairement aux données de littérature rapportant que les professions en extérieur sont associées à des niveaux plus élevés en 25(OH)D [7]. Les résultats de l'analyse multi-variée montrent que le fait d'avoir une profession en intérieur était significativement lié à statut vitaminique D normal ( $OR = 12,75$  ;  $P = 0,000$ ). Chez les sujets ayant présenté une carence ou une insuffisance en vitamine D, la prévalence de la profession en intérieure considéré par plusieurs auteurs comme un facteur prédictif de déficience en vitamine D était de 44,9%.

Une étude menée à Delhi en août-septembre a révélé que les travailleurs d'extérieur, les travailleurs mixtes extérieur-intérieur et les travailleurs d'intérieur avaient des indices solaires de  $12,0 \pm 6,3$ ,  $4,3 \pm 2,2$  et  $0,7 \pm 0,6$ , respectivement, et



des concentrations sériques moyennes de 25(OH)D de  $73\pm 22$ ,  $48\pm 14$  et  $27\pm 11$  nmol/L, respectivement **[518]**.

Le travail de nuit est également associé à des concentrations réduites de 25(OH)D. Une étude en Jordanie a montré que les femmes travaillant la nuit avaient des concentrations de 25(OH)D significativement plus faibles que celles travaillant le jour ( $50\pm 38$  vs  $73\pm 35$  nmol/L) **[596]**.

#### 4.3.8. Tabagisme

Dans notre étude, aucune association significative entre le statut vitaminique D et le tabagisme n'a été révélée en analyse bi-variée ( $P=0,997$ ), les fumeurs étant faiblement représentés, 7,4 % de la population appartenant tous au sexe masculin.

Certaines données de la littérature disponibles rapportent l'implication du tabagisme dans l'insuffisance en vitamine D :

Selon certaines auteurs, l'exposition de la mère à la fumée de tabac pendant la grossesse peut affecter le taux de vitamine D et, par la suite, le métabolisme du calcium chez la mère et le nourrisson **[597, 598]**.

Diaz-Gomez et ses collègues ont évalué les effets du tabagisme sur les niveaux de la vitamine D et de la PTH pendant la période périnatale. Dans leur étude de cohorte auprès de 61 mères et nouveau-nés, ils ont constaté une baisse des taux sériques de PTH chez les deux mères et nouveau-nés, ainsi qu'un niveau significativement plus faible de 25(OH)D chez les nouveau-nés ont été observés **[599]**.

Ces résultats ont également été observés dans une autre étude de cohorte prospective où 7,6 % des mères ont déclaré des antécédents de tabagisme pendant la période gestationnelle et 72,4 % de toutes les mères ont signalé une exposition passive à la fumée de tabac pendant la grossesse. Leurs résultats ont montré que la prévalence d'une carence grave en vitamine D chez les nouveau-nés était associée à l'exposition maternelle à la fumée **[597]**.

Jiang et ses collègues ont révélé qu'une durée plus longue de l'abandon du tabac ( $> 20$  ans) pourrait entraîner des taux de vitamine D plus élevés chez les anciens fumeurs par rapport aux fumeurs actuels ( $P= 0,04$ ) **[600]**.

Dans une étude récente, Chinellato et ses collègues étudient l'association entre le niveau de la 25(OH)D et le tabagisme parental chez 152 enfants souffrant d'asthme. Les enfants dont les deux parents sont non-fumeurs

avaient un taux sérique significativement plus élevé de 25(OH)D que ceux des deux parents fumeurs (médiane de 20,5 ng/ml vs médiane de 14,5 ng/ml ;  $P < 0,001$ ) [601].

Il est intéressant de noter qu'une telle corrélation négative entre les concentrations sériques de vitamine D ( $< 20$  ng/ml) et la cotinine sérique, le principal métabolite de la nicotine, a été signalée chez des femmes américaines de différentes origines ethniques. D'après les résultats, les fumeuses actives ont la plus faible concentration moyenne de vitamine D et la prévalence la plus élevée de carence et d'insuffisance en vitamine D dans l'ensemble de la population aux États-Unis [602].

Les données actuelles sur la relation entre le statut vitaminique D et le tabagisme sont insuffisantes. D'autres études épidémiologiques et expérimentales doivent être menées afin de comprendre les mécanismes par lesquels le tabac peut induire une carence en vitamine D [53].

#### 4.4. Données alimentaires

##### 4.4.1. Consommation de poissons gras

Nos résultats corroborent le fait que consommer régulièrement des poissons gras (au moins une fois par semaine dans notre cas) est associée à un statut vitaminique normal ( $OR = 20,44$  ;  $P = 0,000$ ) tel que rapporté par d'autres travaux publiés :

Citant par exemple l'étude réalisée en Russie incluant 1 664 résidents (1 544 adultes de 18 à 75 ans et 120 enfants/adolescents de 3 à 17 ans) où les analyses des questionnaires ont montré que la consommation régulière de poisson (au moins une fois par semaine) était associée à un niveau de 25(OH)D plus élevé [537].

Dans de nombreuses autres études la consommation de poissons gras est observée comme étant un facteur protecteur de la carence en vitamine D :

Dans une étude comportant 103 employés en bonne santé à Sydney, en Australie, la consommation de poissons gras était un facteur déterminant du statut vitaminique D ( $p < 0.05$ ) [483].

Van der Wielen et al. (1995) montrent que le statut vitaminique D des sujets âgés résidant au nord de l'Europe est meilleur que celui des européens du Sud (Espagne, Italie, Grèce) [330]. Résultats corroborés par plusieurs études européennes. Une des explications est la consommation plus importante de

poissons gras et d'huile de foie de morue (riches en vitamine D3) permettant d'atteindre des apports journaliers de l'ordre de 400 UI dans les pays nordiques contre moins de 100 UI environ dans un pays comme la France [337].

Enfin, une augmentation de la consommation de poisson a entraîné des améliorations notables du statut en vitamine D en Pologne [603].

#### 4.4.2. Produits laitiers

La consommation de produits laitiers au moins une portion par jour ressort comme un facteur protecteur de déficience en analyse multi-variée (OR = 0,084 ; P=0,000) ou avec une fréquence d'une à deux portions par jour (OR=0,074; P=0,000).

Plusieurs études vont dans le même sens que nos résultats :

C'est ainsi que Forrest et Stuhldreher rapportent chez 4495 adultes américains que le fait de ne pas consommer le lait quotidiennement était indépendamment associé à une carence en vitamine D ( $P < 0,05$ ) [604].

Au cours des dernières années, un lien entre l'apport alimentaire habituel en produits laitiers et une carence en vitamine D est bien établi [209]. Les Coréens par exemple ont un pourcentage élevé d'apport en glucides (62,2%) et leurs principales sources de vitamine D sont les poissons et les œufs. Toutefois, leur consommation de produits laitiers, qui constituent également des sources alimentaires de la vitamine D est faible ; ce qui leur empêche de maintenir des niveaux suffisants de vitamine D [519, 605]. De plus, le lait et les produits laitiers constituent la principale source du calcium. Ce dernier joue un rôle important dans la régulation du métabolisme de la vitamine D.

En revanche d'autres travaux publiés ne montrent aucun lien significatif entre la consommation des produits laitiers et le statut vitaminique D des individus [3, 274].

C'est le cas d'une étude réalisée par Fugain et al (2015) sur deux cent six patientes la consommation du lait et ses dérivées ne montre aucune relation statistiquement significative avec les niveaux de la vitamine D (P=0,86 pour le lait) ;(P=0,62 pour le yaourt) et (P=0,66 pour le fromage) en analyse bi-variée [274].

#### 4.4.3. Consommation des œufs

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé une association significative entre la consommation des œufs et le statut vitaminique D en analyse bi-variée (OR=1,51 ; P=0,25).

Des résultats semblables aux nôtres ont été également retrouvés dans une étude menée dans le nord de la France par Deplanque et *al.* (2017) sur une population adulte saine entre 18 et 65 ans [3] et une autre étude transversale portant sur 72 personnes âgées de 60 ans réalisée par Okan et *al.* (2020) ( $p > 0.05$ ) [606]. Cependant, dans certains travaux, la consommation des œufs ressort comme un facteur protecteur de carence en calciférol [607].

#### 4.4.4. Aliments enrichis en vitamine D

L'enrichissement en vitamine D semble être le moyen le plus approprié pour améliorer l'apport et le statut en vitamine D dans la population générale afin de couvrir les recommandations alimentaires en cette vitamine [608].

La quasi-totalité de la population étudiée ne consomme pas des aliments enrichis en vitamine D, la prévalence de la non -consommation des produits enrichis en cette vitamine était donc de 100%, la non - disponibilité de ces produits sur le marché Algérien pourrait l'expliquer.

En effet, plusieurs essais cliniques comparatifs et randomisés ont examiné les effets des aliments enrichis en vitamine D sur la protection contre divers problèmes de santé [33] :

Une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés évaluant l'impact de la consommation d'aliments enrichis en vitamine D sur le statut en 25(OH)D ont révélé que 11 µg par jour entraînaient une augmentation de la concentration en 25(OH)D de 19,4 nmol/L [609].

Au cours d'un essai comparatif randomisé de 24 semaines portant sur l'utilisation de yogourt enrichi, Bonjour et coll. ont démontré que la consommation de yogourt enrichi en vitamine D a entraîné une augmentation de la concentration sérique de 25(OH)D en fonction de la dose. L'effet de la consommation de yogourt enrichi en vitamine D3 pendant l'hiver, même à 200 UI (5 µg) /jour, était également en fonction de la saison, ce qui rend la consommation d'aliments enrichis en vitamine D3 indispensable [610].

De plus, dans un essai contrôlé randomisé menée par Manios et ses collaborateurs, 79 femmes ménopausées (55 à 75 ans) ont été affectées à l'étude

pendant les mois d'hiver typiques en Grèce (de janvier à mars) pendant huit semaines consécutives, recevant soit 60 g de fromage non enrichi en vitamine D3, soit du type Gouda enrichi en vitamine D3. Il s'agit de la seule étude sur le fromage enrichi en vitamine D à l'échelle mondiale [611].

Dans la même étude, les auteurs ont conclu que la consommation quotidienne de fromage de type Gouda enrichi en vitamine D et à teneur réduite en gras, fournissant une dose quotidienne de 228 UI (5,7 ug) de vitamine D3. En plus de l'apport alimentaire habituel de 80 UI (2 ug) /jour de vitamine D, une augmentation significative des concentrations sériques moyennes de 25(OH)D pour prévenir une carence en vitamine D pendant l'hiver a été notée [611].

Sept essais cliniques ont signalé une augmentation significativement plus importante des taux circulants de 25(OH)D dans les groupes d'intervention ayant consommés des yaourts enrichis en vitamine D comparés aux groupes témoin. La plage d'augmentation était de 15,80 à 40,20 nmol/L ( $P < 0,05$ ) chez les sujets qui ont consommé du yogourt enrichi, comparativement à ceux qui ne l'ont pas fait [608].

#### 4.5. Connaissances sur la vitamine D

Nos résultats de l'analyse multi-variée montrent une association statistiquement significative entre le fait d'avoir des connaissances sur la vitamine D (source et bienfaits) et un statut vitaminique optimal (OR=46,45 ;  $P=0,000$ ).

Un manque de connaissances sur la source et les bienfaits de la vitamine D est impliqué dans la survenue de carences en cette vitamine [304].

Une étude menée en France a révélé que le ratio des femmes de 75 ans ayant une concentration de 25(OH)D  $< 25$  nmol/L est passé de 69% avant 2009 à 35% par la suite grâce aux campagnes de sensibilisation [612].

Dans une étude menée auprès d'adultes âgés de 20 à 40 ans à Sharjah, (Émirats arabes unis), a révélé que 39 % d'entre eux avaient des connaissances sur la carence en vitamine D et 43% savaient que la lumière du soleil était la principale source de vitamine D [613].

Aux États-Unis, l'analyse des données de la NHANES a constaté que les concentrations moyennes ajustées selon l'âge de 25(OH)D ont augmenté de 61-63 nmol/L entre 1988-94 et 2005-2006 à 67 nmol/L pour la période 2007-2010 cela est dû à l'augmentation de la supplémentation en vitamine D suite aux campagnes d'information [614].

Les résultats de notre étude mettent en évidence une réelle méconnaissance des bénéfices et des sources de la vitamine D, ainsi que des effets d'un éventuel déficit. Il paraît donc primordial de faire plus de prévention auprès de la population algérienne.

#### 5. Statut vitaminique D et les autres paramètres du métabolisme phosphocalcique

L'hypovitaminose D devrait s'exprimer biologiquement par : une hypocalcémie, hypophosphorémie, une hyperparathyroïdie secondaire et l'augmentation des phosphatases alcalines.

Cependant, la majorité de nos patients avaient un bilan phosphocalcique calcique normal quelque soit leur concentration sérique en 25(OH)D avec une calcémie normale (81-104mg/L) pour 929 sujets (98,3%) et une phosphorémie normale (25-45 mg/L) chez 912 patients (96,5%).

Il est clair que la vitamine D joue un rôle crucial dans l'homéostasie phosphocalcique toute diminution du taux sérique de la vitamine D induit normalement une diminution de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et donc une tendance à une hypocalcémie et une hypophosphatémie **[23, 96]**.

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 vitamine D.

En effet plusieurs études ont montré que les examens biologiques de routine, comme la calcémie, la phosphorémie et les phosphatases alcalines n'étaient pas de bons marqueurs prédictifs d'hypovitaminose D **[538, 615, 616]**.

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 (OH) D < 25 nmol/l et PTH > 54 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 **[615]**.

Les résultats de notre travail montrent une corrélation négative très significative entre la 25(OH) D et la PTH et la 25(OH)D et la PAL. En effet, l'insuffisance ou la carence 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. L'hormone parathyroïdienne est sécrétée en quantité importante en réponse à l'hypocalcémie afin d'augmenter le produit calcique [23, 83], cette augmentation des niveaux de la PTH entraîne l'activation des ostéoblastes qui stimulent la transformation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes matures. Ces cellules vont engendrer une mobilisation des réserves calciques osseuses pour maintenir une calcémie normale et par conséquent une fragilisation de l'os sur long terme [265].

La calcémie normale constatée chez la majorité des sujets ne reflète pas réellement le calcium ionisé provenant de l'alimentation mais elle est due plutôt à la déminéralisation osseuse suite à l'hypovitaminose D. Une correction rapide des niveaux de la 25(OH)D doit être envisagée afin d'éviter les retombées cliniques indésirables pouvant conduire à des pathologies principalement osseuses à long terme.

Il est important de noter que cette valeur-seuil de 30 ng/mL était basée initialement sur la relation entre la 25(OH)D et la PTH retrouvée dans des populations en bonne santé apparente (concentration de 25(OH)D au-dessous de laquelle la PTH peut s'élever) [219].

Il faut cependant souligner que les différents travaux qui ont étudié cette relation ont abouti à des conclusions quelque peu discordantes [617] :

En effet, la sécrétion de PTH est avant tout influencée par la calcémie ionisée et, si elle est bien dépendante du statut en vitamine D, elle dépend également de nombreux autres facteurs comme les apports calciques, l'absorption digestive du calcium, le statut en magnésium ou la fonction rénale.

Schématiquement, la sécrétion de PTH est potentiellement augmentée pour des concentrations de 25OHD < 20 ng/mL dans des populations ayant des apports calciques alimentaires > 1200 mg/j alors que le seuil de 30 ng/mL s'applique plutôt pour des populations ayant des apports calciques inférieurs à 1000 mg/j [218].

Cette valeur de 30 ng/mL est toutefois cohérente avec une étude menée par Priemel et al ; où un défaut de minéralisation osseuse détecté sur des biopsies osseuses (augmentation du volume ostéoïde) était retrouvé pour des concentrations de 25(OH)D jusqu'à 30ng/mL [618]. Ainsi, qu'avec une autre étude où, après administration de vitamine D, la PTH a baissé chez les patients dont le

taux initial de 25(OH)D était  $\leq 28$  ng/mL mais pas chez ceux dont la concentration de 25(OH)D était supérieure à cette valeur [619].

Plusieurs études vont dans le même sens que nos résultats et montrent une corrélation négative entre les concentrations de la 25(OH)D et celle de la PTH [534, 620, 621]. Cependant, d'autres travaux ont rapportées qu'une faible teneur en vitamine D n'est pas toujours suivie d'une hyperparathyroïdie secondaire [538, 622].

L'interrelation entre le déficit en 25(OH) D et la réponse à la PTH est complexe comme l'on décrit certains auteurs [622].

D'après certains auteurs, la PTH associée aux phosphatases alcalines sont les meilleurs marqueurs pour diagnostiquer une ostéomalacie ou d'autres troubles du métabolisme de la vitamine D [615].

#### 6. Statut en magnésium de l'échantillon étudié

En ce qui concerne le statut en magnésium de la population, 43,75% des patients avaient une hypomagnésémie ( $Mg < 16$  mg/L), la concentration moyenne du magnésium plasmatique était significativement élevée chez les hommes ( $P=0,000$ ) comme pour le cas de calcidiol.

Nous avons noté une corrélation positive fortement significative entre les niveaux plasmatiques du magnésium et le statut vitaminique D des patients ( $R=0,84$  ;  $P =0,000$ ) les mêmes constatations ont été observées dans une étude réalisé sur un échantillon national représentatif d'adolescents iraniens comportant 330 sujets dont l'âge se situe entre 10 et 18 ans [623].

Dans des études réalisées sur l'homme, un apport élevé en magnésium était associé à une réduction de la carence en vitamine D. Des niveaux élevés de magnésium peuvent non seulement augmenter le calcitriol en élevant les niveaux de 25-hydroxylase et de catabolites de la vitamine D, mais aussi en facilitant le transfert de la vitamine D vers les tissus cibles par la protéine de liaison de la vitamine D [504].

Les niveaux du magnésium peuvent avoir une très forte influence sur les concentrations circulantes de la parathormone, un acteur majeur dans le processus de régulation du métabolisme de la vitamine D souligne certains auteurs [503].



Dans notre étude nous avons retrouvé une corrélation négative très significative entre les niveaux du magnésium et de la parathormone ( $R = -0,75$  ;  $P = 0,000$ ) nos résultats sont en accord avec les données de certains travaux publiés **[504]**.

Selon d'autres auteurs, l'effet considérable du magnésium sur le taux de la parathormone est désormais avéré. Cette dépendance s'apparente à une forme de cloche : aucune parathormone n'est plus distribuée en cas d'un très faible taux de magnésium, tout comme en présence d'un taux de magnésium particulièrement élevé **[624]**.

## **CONCLUSION, RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES**

## CONCLUSION, RECOMMANDATIONS ET PERSPECTIVES

Les connaissances de la physiologie de la vitamine D ont considérablement progressé ces dernières années, la faisant passer du rôle d'hormone à tropisme purement phosphocalcique et osseux à celui d'hormone jouant un rôle global sur la santé (anti-infectieux, anti-inflammatoire, anti-tumoral et protecteur cardiovasculaire).

La vitamine D occupe une place prépondérante dans les publications scientifiques, c'est le nutriment de la décennie par excellence comme en témoigne le nombre très important de publications récentes sur le sujet.

Tout déficit ou insuffisance en vitamine D peut avoir de nombreuses conséquences lourdes qui sont à l'origine de 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 945 sujets jeunes sains et adultes dans la wilaya de Blida vient de le confirmer.

Les chiffres sont effrayants, la prévalence de l'hypovitaminose D en vitamine D, quel que soit le seuil, est très importante dans notre population. Elle touche 92,6% (un taux  $<30\text{ng/ml}$ ) de la population étudiée dont 27,5% présentaient une insuffisance (20 et 29  $\text{ng/ml}$ ), cependant 65,1% des patients étaient carencés (un taux  $<20\text{ng/ml}$ ).

Les 3 principaux facteurs de risque qui sont associés significativement à une hypovitaminose D sont : un temps d'exposition au soleil  $<30$  min, le manque de connaissances sur la vitamine D et le phototype foncé, respectivement.

La présente étude a permis également de mettre en évidence une prévalence non négligeable en hypomagnésémie qui a atteint 43,75%, une corrélation positive significative entre le statut vitaminique D des sujets et les niveaux circulants en magnésium ( $R=0,84$  ;  $P=0,000$ ) et une corrélation négative significative entre le magnésium et la parathormone plasmatique ( $R=-0,75$  ;  $P=0,000$ ).

L'hypovitaminose D peut être donc considérée comme un problème de santé publique en Algérie touchant même les populations jeunes en bonne santé.

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 comporter un dosage de la 25(OH)D associé à un dosage de la PTH et la PAL.

Notre étude prospective est l'une des premières à s'intéresser au statut en vitamine D des sujets jeunes adultes et en bonne santé dans la région de Blida et en Algérie. Cette étude permet aussi de disposer d'une base de données qui serviront à de futures autres études nationales, voire même internationales.

Des travaux similaires doivent être entrepris dans d'autres régions de notre pays sur un plus grand effectif pour une meilleure connaissance des causes.

Il conviendrait aussi de développer des programmes multisectoriels afin de mieux agir au niveau des facteurs de risque notamment les facteurs modifiables et élaborer un programme de dépistage et la mise en place d'une stratégie pour la prévention et la prise en charge par :

- La sensibilisation du grand public sur l'importance d'une exposition régulière au soleil et 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.

S'exposer un peu plus au soleil en respectant les règles de prudence reste la solution la moins coûteuse et la plus efficace pour obtenir une quantité suffisante de vitamine D.

Ces résultats montrent l'importance de mettre à disposition du public mais aussi des professionnels de santé des supports de communication simples avec les informations les plus à jour possible sur les sources et les effets santé établis de la vitamine D.

Il est devenu impératif de penser à une stratégie pour la fortification des produits alimentaires en vitamine D qui ne pourra être qu'avantageuse pour la totalité de la population. Elle contribuerait à maintenir un statut vitaminique D idéal particulièrement pour les sujets à risque d'hypovitaminose D. Il est temps aussi de songer à la production des suppléments en vitamine D en Algérie pour mettre fin à la non disponibilité de ces derniers sur le marché.

La relation existante entre la vitamine D et le magnésium représente probablement le lien le plus important et parallèlement le plus ignoré existant entre

la vitamine D et ses cofacteurs. Particulièrement dans le domaine de la recherche, il convient d'opérer une révision d'opinion de manière extrêmement urgente.

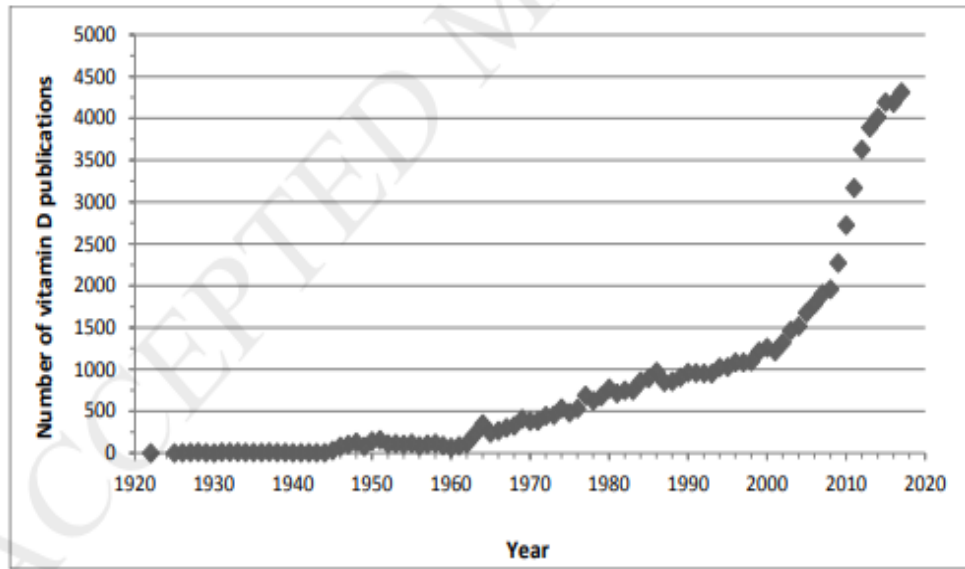
Les études observationnelles et analytiques étudiant la relation entre la vitamine D et le magnésium sont très peu nombreuses, d'autres travaux sérieux doivent être entrepris afin de mieux comprendre les mécanismes par lesquels les deux nutriments interagissent entre eux.

En plus des paramètres du métabolisme phosphocalcique connus par tout le monde (calcémie, phosphorémie, parathormone et phosphatase alcaline) le statut vitaminique D des individus doit être interprété en fonction des niveaux circulants en magnésium. Ainsi la correction et la prise en charge des carences en vitamine D doit prendre en considération la couverture des besoins en magnésium de l'organisme.

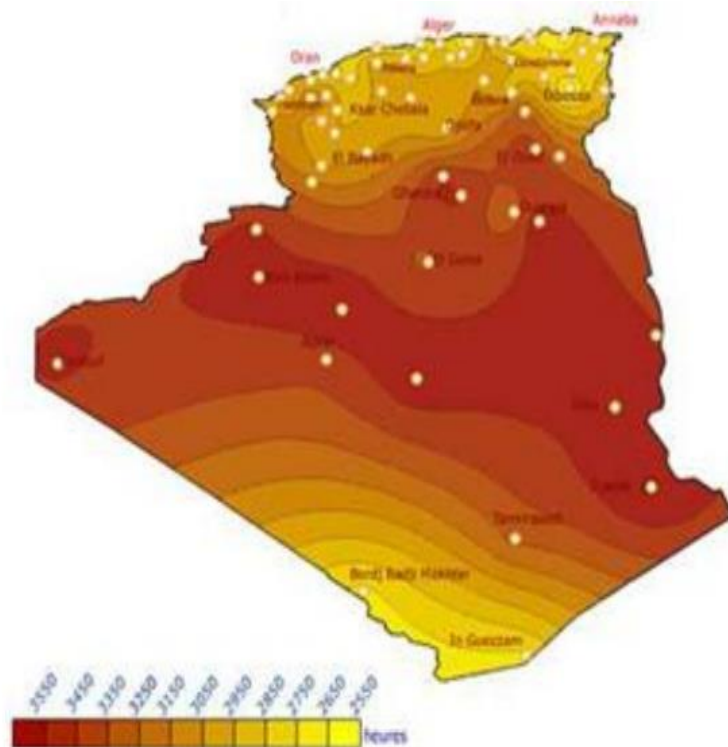
Il conviendrait aussi de sensibiliser les gens par des campagnes d'information sur l'importance de combiner des sources alimentaires (Magnésium et vitamine D) ou non (l'exposition au soleil pour la vitamine D) afin d'assurer une meilleure efficacité et performance de ces miraculeux nutriments pour préserver la santé dans sa globalité.

## **ANNEXES**

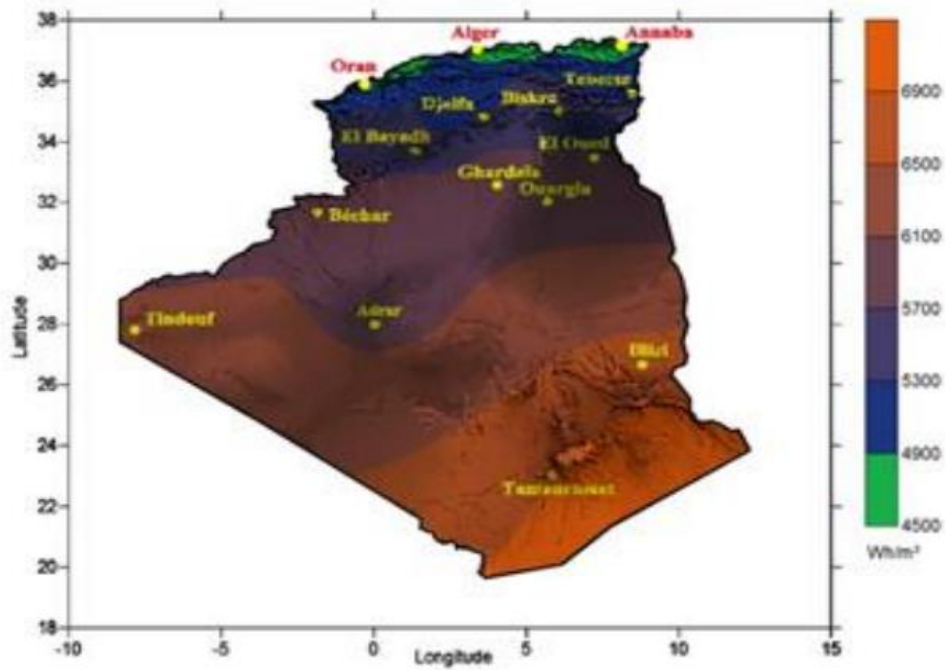
**Annexe 1:** Nombre d'articles sur la vitamine D par année publiés tirés de la base de données PUBMED [5].



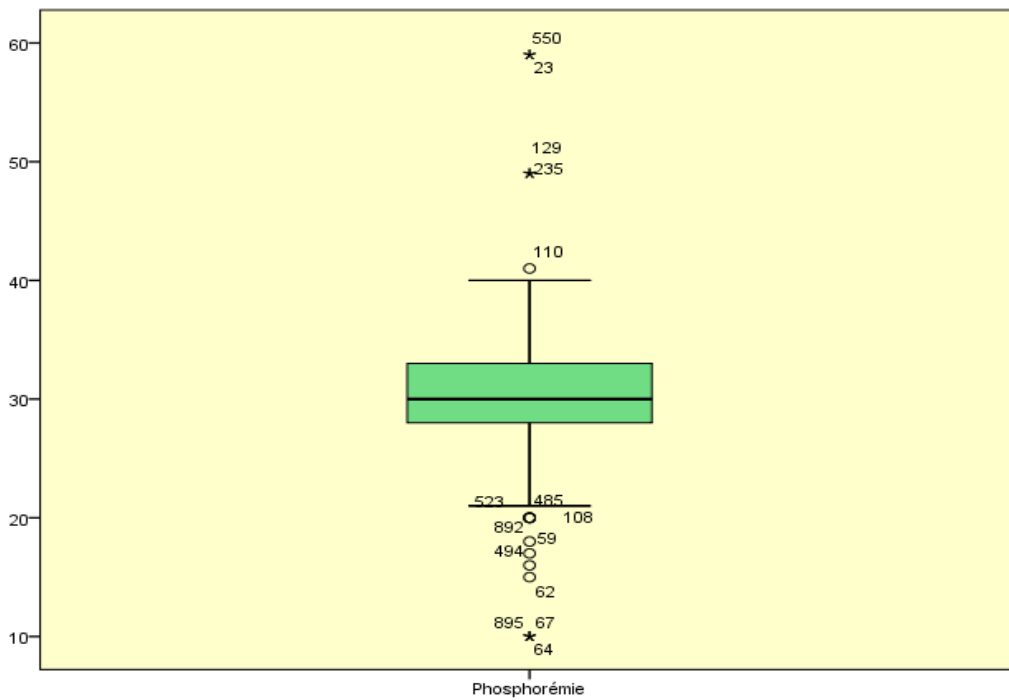
**Annexe 2 :** Potentiel solaire de l'Algérie (a) : Rayonnement annuel [10].



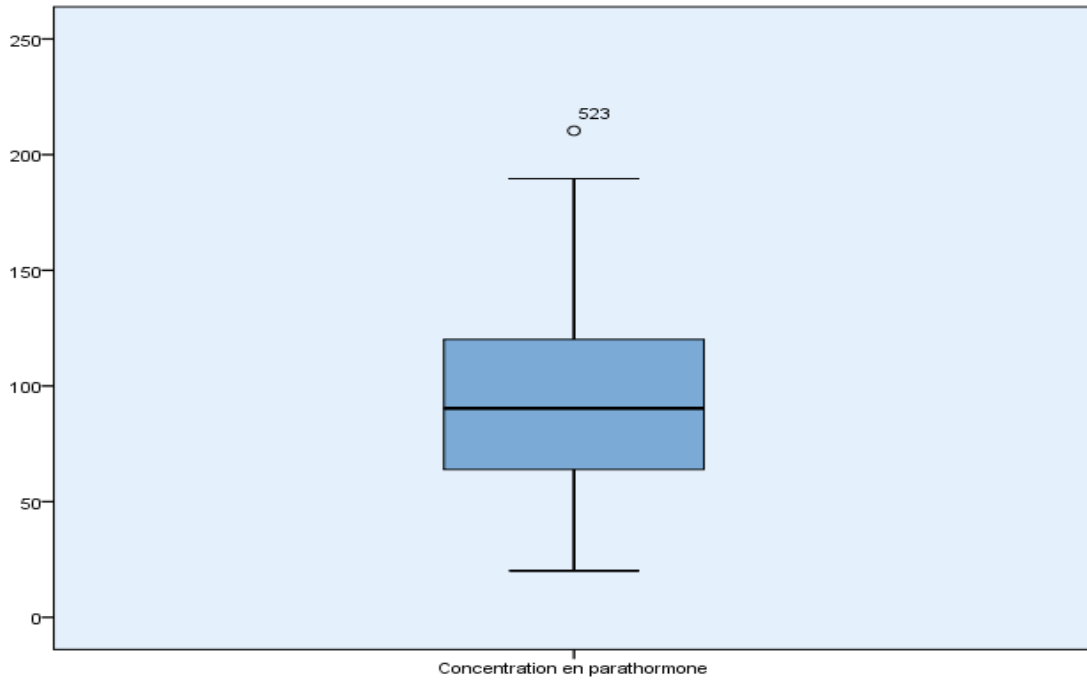
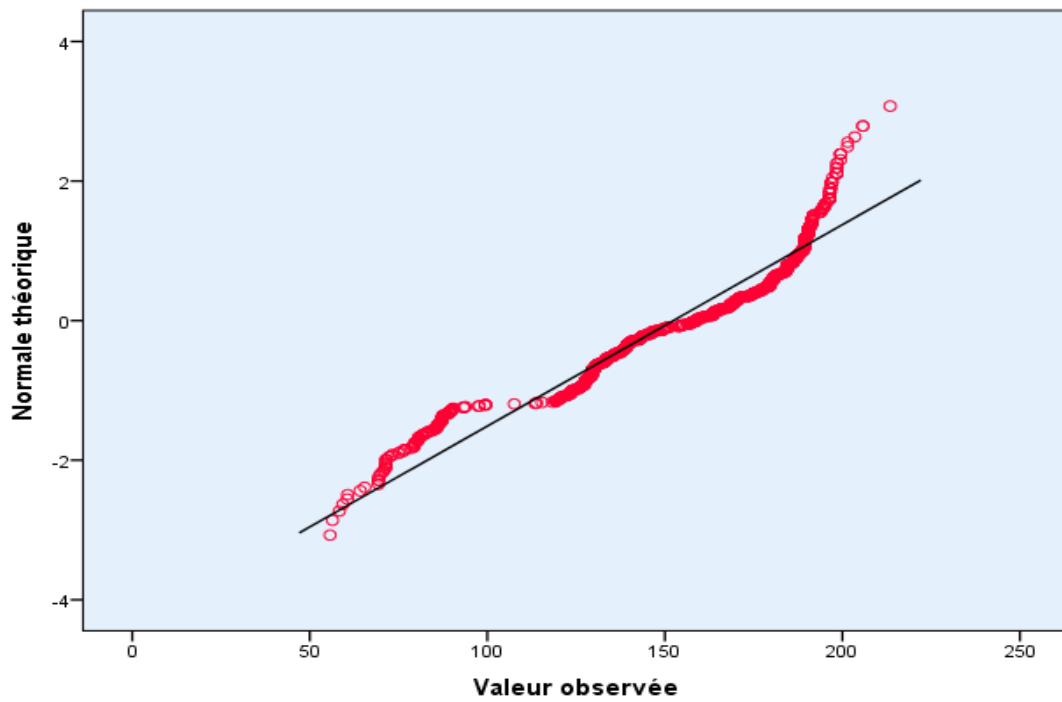
**Annexe 3 :** Potentiel solaire de l'Algérie (b) : Moyen de Rayonnement annuel reçu sur une surface horizontale [10].



**Annexe 4 :** Boite à moustache des résidus de concentration plasmatique en phosphore.





**Annexe 5** : Boite à moustache des résidus de concentration plasmatique en PTH.**Annexe 6** : Normo-gramme Q-Q des résidus de la concentration plasmatique en PAL.

**Annexe 7:** Questionnaire utilisé pour l'estimation de la prévalence de l'hypovitaminose D et des facteurs de risque au sein de la population de Blida.

**Date:**     /     / 2019

Nom Prénom	Age	Sexe	Poids	Taille	Région

- Habitation:
  - Ville                       Milieu rural
  - Appartement             villa (maison)
  - Profession :  oui         non  
                   Laquelle? .....
  - Temps passé en dehors du domicile ou du milieu de travail :.....
  - Temps d'exposition au soleil:  
   Jamais  10 à 15 minutes     15 à 30 minutes     >30 minutes
  - Pratique d'une activité sportive:  
    Oui     non  
   Si oui :     à l'intérieur         à l'extérieur
  - Phototype (couleur de la peau):  
 Claire (Blanche)     Foncée
  - 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
    - Prenez-vous des médicaments affectant le taux de la vitamine D comme :  
 Glucoorticoïdes     Anticonvulsifs     immunodépresseurs     antirétroviraux      
 antifongiques
    - Non
      - Vous souffrez de l'une de ces maladies affectant le taux de la vitamine D  
 Troubles de mal absorption (maladie de crohn, maladie cœliaque ou autre)  
 Pathologies du foie     Insuffisance rénale ou syndrome néphrotique  
 Troubles de la parathyroïde (l'hyperparathyroïdie)     non  
 Une autre maladie(s) la (les) quelles : .....

- Êtes-vous fumeur ?       oui       non       nombre :
  - Régime alimentaire:
    - Consommation de produits laitiers :     Oui       non
    - Combien de fois par :
    - Par jour     Semaine
  - Consommation d'œufs et d'aliments à base d'œufs :  Oui       non
    - Semaine       mois
    - Consommation de poissons gras :
    - Oui       non      Combien de fois par :
    - Semaine       mois       an
  - Consommation de produits enrichis en vitamine D : ?
    - Oui       non
  - Style vestimentaire Pour les femmes :
    - Port de vêtements couvrants :     oui       non
  - Connaissances sur la vitamine D
- Qu'est-ce que vous connaissez sur la vitamine D, d'où provient-elle ?
- .

**Annexe 8 :****FORMULAIRE DE CONSENTEMENT POUR LA PARTICIPATION A UNE RECHERCHE BIOMEDICALE**

Intitulé de la recherche :

**Épidémiologie de l'hypovitaminose D chez une population jeune adulte en bonne santé apparente en saison fortement ensoleillée en Algérie**

Je  
soussigné(e) .....

Accepte de participer à l'étude portant sur l'épidémiologie de l'hypovitaminose D chez une population jeune adulte et en bonne santé apparente en saison fortement ensoleillée en Algérie.

Les objectifs et modalités de l'étude m'ont été clairement expliqués par les responsables de l'étude. J'accepte que les documents de mon dossier médical qui se rapportent à l'étude puissent être accessibles aux responsables de l'étude. A l'exception de ces personnes, qui traiteront les informations dans le plus strict respect du secret médical, mon anonymat sera préservé.

J'ai bien compris que ma participation à l'étude est volontaire.

Je suis libre d'accepter ou de refuser de participer, et je suis libre d'arrêter à tout moment ma participation en cours d'étude.

Mon consentement ne décharge pas les organisateurs de cette étude de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi. Après en avoir discuté et avoir obtenu la réponse à toutes mes questions, j'accepte librement et volontairement de participer à la recherche qui m'est proposée.

Fait à ....

Le .....

Signature du sujet

## Annexe 9 : Glossaire

**Alopécie** : Correspond au terme médical de la perte des cheveux.

**Angiogénèse tumorale** : Correspond à l'apparition de nouveaux vaisseaux destinés à répondre aux besoins métaboliques de la tumeur.

**Anorexie** : Correspond à une perte d'appétit, empêchant le patient de se nourrir.

**Anticonvulsivants** : Des médicaments qui visent à atténuer voire à supprimer la fréquence ou la sévérité des crises d'épilepsie.

**Boulimie** : Est un trouble du comportement alimentaire différent de l'anorexie, qui se caractérise par l'ingestion compulsive de nourriture en excès au cours de crises. Après celles-ci, le malade se fait généralement vomir.

**Calcitonine** : Une hormone de la thyroïde qui contribue à la régulation du métabolisme du calcium et à la minéralisation osseuse.

**Catécholamines** : Hormones produites par les glandes surrénales, libérées dans la circulation sanguine en présence d'un stress psychologique ou physique, les plus connus sont : la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine.

**Chapelet costal** : Déformation des arcs costaux qui se rencontre chez le jeune enfant lors d'une insuffisance vitaminique D. C'est un signe de rachitisme.

**Chondrocalcinose articulaire** : Maladie caractérisée par l'imprégnation du calcium des cartilages articulaires et se manifestent par l'inflammation douloureuse des articulations concernées. Elle touche surtout les genoux.

**Digoxine** : Médicament utilisé pour faciliter les contractions du myocarde (muscle du cœur), réduire la fréquence cardiaque et contrôler les accès de tachycardie en diminuant la conductibilité nerveuse au niveau du cœur.

**Duodénum** : Partie initiale de l'intestin grêle.

**Ergostérol** : Un stérol cristallin synthétisé par des levures à partir de sucres ou dérivé de l'ergot de seigle et provitamine car il est transformé en ergocalciférol, une forme de vitamine D<sub>2</sub>, par exposition aux rayons ultraviolets.

**Fibrillation cardiaque** : Appelée également fibrillation auriculaire désigne une contraction anormale de l'oreillette, partie supérieure du cœur. C'est le trouble cardiaque le plus fréquent.

**Fibromyalgie** : syndrome caractérisé par des douleurs diffuses dans tout le corps, douleurs associées à une grande fatigue et à des troubles du sommeil.

**Fistule** : Connexion anormale entre un organe du système gastro-intestinal et la peau ou un autre organe.

**Infarctus du myocarde** : Correspond à la destruction d'une partie du muscle cardiaque appelé myocarde suite à un défaut d'apport en oxygène.

**Kétoconazole** : En pharmacologie, médicament antifongique utilisé notamment contre la teigne.

**Lanoline** : Substance grasse extraite de la laine du mouton, composée d'un mélange d'acides gras estérifiés et d'alcools libres.

**Littératie** : En santé elle désigne la capacité d'un individu à trouver de l'information sur la santé, à la comprendre et à l'utiliser dans le but d'améliorer sa propre santé ou de développer son autonomie dans le système de santé.

**Lupus érythémateux systémique** : Maladie chronique auto-immune. Elle se manifeste par des symptômes variables concernant divers organes (peau, articulations...)

**Maladie cœliaque** : ou intolérance au gluten, est une maladie auto-immune qui affecte les villosités recouvrant l'intestin grêle.

**Maladie de Crohn** : Maladie auto-immune se caractérise par une inflammation persistante du système digestif.

**Métaphyse** : Une zone intermédiaire des os longs située entre la zone centrale appelé diaphyse et les extrémités ou épiphyse.

**Microbiome** : Ensemble des microorganismes qui résident le tractus digestif humain.

**Néphrocalcinose** : Un trouble dans lequel, il ya un excès de dépôts de dépôts calcaires microscopiques disséminés dans le rein (parenchyme rénal), et visibles radiologiquement.

**Néphrolithiase** : Appelée également lithiase urinaire ,maladie caractérisée par la formation de calculs, c'est-à-dire des accrétions cristallines qui se forment dans les voies urinaires à partir de minéraux dissous dans l'urine.

**Ostéocalcine** : Une hormone protéique (protéine non-collagène) spécifique des tissus osseux, sécrétée par les ostéoblastes favorisant la fixation du calcium à la substance fondamentale.

**Ostéopontine** : Une protéine d'adhérence du tissu osseux reliant faisant partie de la phase organique du tissu osseux et appartient aux protéines non collagéniques de la matrice osseuse.

**Réactions anaphylactiques** : Réactions allergiques brutales, diffuses, potentiellement graves, voire mortelles.

**Polyarthrite rhumatoïde** : Maladie inflammatoire sévère qui touche les articulations.

**Polydipsie** : Elle désigne une soif excessive qui se caractérise par une polyurie (urines abondantes).

**Post-partum** : Une période qui s'étend de la fin de l'accouchement jusqu'au retour de couches (6 à 8 semaines après l'accouchement).

**Pré-éclampsie** : Maladie qui touche la femme enceinte. Elle se manifeste par l'apparition d'une pression artérielle élevée et la présence de protéines dans les urines.

**Prolactine** : Hormone sécrétée par l'hypophyse et qui déclenche la lactation.

**Sarcopénie** : Syndrome lié au vieillissement, correspondant à une perte progressive et généralisée de masse, de force et de fonction musculaire.

**Sclérose en plaque** : Maladie auto-immune due à la destruction de la substance blanche de l'encéphale et de la moelle épinière.

**Signes de Chvostek** : Contraction faciale après percussioin de la joue.

**Signes de Trousseau** : Contraction des doigts en main d'accoucheur.

**Stries de Looser-Milkman** : Fissures multiples des os, en général disposées de façon symétrique (le plus souvent localisées au niveau du bassin), correspondant à une zone de tissu osseux déminéralisé.

**Tétanie** : Une affection rare qui se caractérise par un état d'hyperexcitabilité nerveuse et musculaire évoluant par crises : on parle d'accès ou de crises de tétanie.

**Tomographie** : Procédé d'imagerie médicale (radiographie) permettant d'obtenir des images en coupe.

## Annexe 10 : Article publié

Nutr. Santé, 2020, Vol. 09, N°02:87-95. DOI:10.30952/ns.9.2.4



## Santé publique

**Relations entre le statut en vitamine D et les niveaux plasmatiques du magnésium et de la parathormone chez de jeunes adultes en bonne santé de la région de Blida (Algérie)**

Relationships between vitamin D status and plasma levels of magnesium and parathormone in healthy young adults in Blida region (Algeria)

Louiza DJERDJAR<sup>1</sup>, Sidali RAMDANE<sup>2</sup>, Abdelkader DJERMOUR<sup>2</sup>, Larbi OUSSADOU<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Université de Blida 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département Agro-Alimentaire, Blida (Algérie). <sup>2</sup>Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Hassiba Benbouali, Chlef (Algérie). <sup>3</sup>Laboratoire d'Analyses Médicales, Rue Kacem Ali Abdelkader, Tipaza (Algérie).

Auteur correspondant : djerdjarlouiza94@gmail.com

Reçu le 09 septembre 2020, Révisé le 24 novembre 2020, Accepté le 07 décembre 2020

**Résumé Introduction.** Sans magnésium, la vitamine D ne peut pas être transformée en sa forme biologiquement active, une relation souvent négligée. **Objectif.** L'objectif de cette étude était d'estimer la fréquence de l'hypovitaminose D et de l'hypomagnésémie d'une part, et d'analyser la relation entre le statut vitaminique D, le magnésium et la parathormone plasmatique d'autre part. **Population et méthodes.** Une étude épidémiologique descriptive-analytique et rétrospective est menée sur un échantillon de 112 adultes jeunes en bonne santé apparente. Pour ce faire, des dosages de la 25-hydroxy-vitamine D, de magnésium et de la parathormone plasmatique ont été effectués. **Résultats.** La fréquence de l'hypovitaminose D (taux en 25-hydroxyvitamine D <30ng/mL) était de 88,39%. L'hypomagnésémie touchait 43,75% des sujets. Une corrélation positive, hautement significative, a été notée entre le magnésium sanguin et le statut en vitamine D des sujets ( $R=0,849$  ;  $P=0,000$ ), alors qu'une corrélation négative très significative a été observée entre les niveaux de magnésium et la parathormone plasmatique ( $R=-0,92$  ;  $P=0,000$ ). **Conclusion.** Une fréquence importante d'hypovitaminose D, une fréquence non négligeable d'hypomagnésémie et une corrélation positive entre le magnésium plasmatique et le statut en vitamine D sont observées. Le niveau de magnésium constitue un facteur déterminant dans la variation des concentrations sériques de calcidiol qui doit être pris en considération dans l'évaluation du statut vitaminique D.



## Santé publique

**Mots clés :** Vitamine D. Magnésium. Parathormone. Carence. Adulte, Corrélation

**Abstract Introduction.** Without magnesium, vitamin D cannot be converted to its biologically active form, a relationship that is often overlooked. **Objective.** The aim of this study was to estimate the frequency of hypovitaminosis D and that of hypomagnesemia on the one hand, and to analyze the relationship between vitamin D status, magnesium, and plasma parathormone on the other hand. **Population and methods.** A retrospective descriptive-analytical, and epidemiological study was conducted on a 112 apparently healthy young adult subjects. For this purpose, bioassays of 25-hydroxyvitamin D, magnesium and plasma parathormone were performed. **Results.** The frequency of hypovitaminosis D (serum 25-hydroxyvitamin D < 30ng/mL) represented 88.39%. Hypomagnesemia affected 43.75% of the studied population. A highly significant positive correlation was noted between plasma magnesium levels and vitamin D status of the subjects ( $R = 0.849$ ;  $P = 0.000$ ), whereas, a very significant negative correlation was observed between magnesium and plasma parathormone levels ( $R = -0.92$ ;  $P = 0.000$ ). **Conclusion.** A high frequency of hypovitamin D, a significant frequency of hypomagnesemia, and a positive correlation between plasma magnesium and vitamin D status are observed. Magnesium level is a determining factor in the variation of serum calcidiol concentrations that should be considered in the assessment of vitamin D status.

**Keywords:** Vitamin D. Magnesium. Parathormone. Deficiency. Adult, Correlation

## Introduction

La vitamine D (Vit.D) appelée également calciférol et le magnésium (Mg) font partie des nutriments ayant, particulièrement, des rôles extrêmement importants pour le bon fonctionnement de l'organisme. D'une part, le Mg est le second cation intracellulaire de notre organisme après le potassium. En effet, il participe à de nombreuses réactions métaboliques dans le corps, c'est un activateur enzymatique. Il joue un rôle important dans la production d'énergie, ainsi que dans la perméabilité cellulaire. Il intervient dans l'immunité et permet, notamment, une meilleure résistance au froid. Il contribue, enfin, à la transmission de l'influx nerveux et à la relaxation musculaire, en détendant les muscles (aussi bien ceux du squelette que ceux des vaisseaux sanguins et du tractus gastro-intestinal) [1]. D'autre part, la Vit.D occupe une place à part parmi les vitamines, car sa principale source n'est pas alimentaire, elle provient, principalement, de l'exposition au soleil. Elle est plutôt définie comme étant une sous-classe des stéroïdes liposolubles, elle est essentielle à l'homéostasie phosphocalcique et de l'hormone parathyroïdienne (PTH) dans le corps humain [2]. Au-delà de ces effets prouvés sur la santé musculo-squelettique, de très nombreux travaux ont suggéré des effets multiples de la Vit.D sur l'immunité, le risque cardiovasculaire, certains cancers ou infections [3]. L'hypovitaminose D constitue un problème majeur de santé publique, à

l'échelle planétaire, touchant toutes les tranches d'âge [4]. Ainsi, environ la moitié de la population mondiale souffre d'une carence en Vit.D [5]. En effet, la Vit.D et le Mg constituent un couple indissociable, agissant en étroite corrélation : sans Mg, la Vit.D ne peut pas être transformée en sa forme active, une relation souvent négligée [6]. Peu d'études d'observation et d'intervention se sont intéressées à la relation entre ces deux nutriments.

L'objectif de cette étude est d'estimer la fréquence de la carence en Mg et celle de la Vit.D. Cette dernière est évaluée par la concentration plasmatique en 25-hydroxyvitamine D (25(OH) D) ou le calcidiol qui représente le meilleur marqueur du statut vitaminique D d'un individu [7-8] d'une part, et d'étudier la relation entre les niveaux du Mg sanguin, le statut vitaminique D et les niveaux de la PTH, chez des adultes jeunes en bonne santé apparente de la région de Blida (Algérie).

## Population et méthodes

### Type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique descriptive-analytique rétrospective portant sur 112 sujets jeunes adultes, en bonne santé apparente, qui se sont présentés, volontairement, au niveau du laboratoire d'analyse médicale concerné par notre enquête, du-

rant la période du 4 mai au 31 août 2019. Tous les sujets étaient de la région de Blida (Algérie). Suite à la demande de leur médecin, dans le cadre d'un bilan sanguin de routine, ces sujets ont manifesté des symptômes révélant une carence en vitamine D (fatigue, douleurs osseuses et musculaires et même une chute de cheveux).

**Critères d'inclusion :** Les sujets ayant fait l'objet de cette étude ont répondu à un questionnaire portant, principalement, sur les facteurs de risque de l'hypovitaminose D. Seuls les sujets jeunes en bonne santé apparente et pour lesquels un dosage de Mg plasmatique a été réalisé ont été recrutés (112 sujets inclus).

Ont été exclus les sujets présentant des pathologies pouvant affecter le métabolisme de la Vit.D.

Les objectifs et les modalités de l'étude ont été clairement expliqués aux sujets qui ont donné leur consentement pour la participation à une recherche biomédicale.

#### **Calcul de l'indice de masse corporelle**

Les valeurs de la taille et du poids corporel des sujets ont été obtenues, suite à l'interrogatoire des sujets. L'indice de masse corporelle (IMC) ( $\text{poids}[\text{kg}]/\text{taille}[\text{m}]^2$ ) est déterminé.

#### **Prélèvements sanguins**

Les prélèvements sanguins de chaque sujet ont été réalisés le matin à jeun (ou non) par ponction veineuse par le personnel du laboratoire. Un volume de 9ml de sang a été recueilli sur deux tubes (un tube hépariné et un tube à Éthylène-diamine-tétracétique [EDTA]). Le dosage du Mg a été réalisé sur tube hépariné celui de la PTH sur tube EDTA et pour la 25(OH)D, le dosage est faisable sur les deux tubes. Après centrifugation à 4000 tours/min, pendant 2 minutes, les plasmas ont été répartis en fractions aliquotes puis congelés à  $-20^\circ\text{C}$  (Température qui permet la stabilité de tous les paramètres biochimiques à doser pendant au moins 8 mois) [9, 10].

#### **Dosages biochimiques**

##### **Dosage de la 25(OH)D plasmatique**

Il est important de noter que le dosage de la 25(OH)D a été réalisé par la technique d'électrochimiluminescence (cobas e411, Roche, France avec une limite de détection de 3 ng/mL) et sur l'automate mini vidas (Bio-Mérieux, France) qui associe la méthode immuno-enzymatique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay), avec une limite de détection de

8,1ng/mL.

##### **Principe du dosage de la 25(OH) D totale sur l'automate cobas e411**

En premier lieu, l'échantillon est incubé avec un réactif de prétraitement pendant 9 minutes. De ce fait, la protéine de liaison à la Vit.D (VDBP) ; naturelle dans l'échantillon, est dénaturée pour libérer la Vit.D liée. En second lieu, l'échantillon est mis en incubation avec une VDBP recombinante marquée au ruthénium, pour former un complexe de la 25(OH)D et la VDBP-ruthénylated. En troisième lieu, avec l'addition de la 25(OH)D biotinylée, un complexe constitué par le VDBP marqué au ruthénium et la Vit.D biotinylée est formé. L'ensemble du complexe devient lié à la phase solide (par l'interaction de la biotine et des microparticules revêtues de streptavidine, qui sont capturées sur la surface de l'électrode). C'est l'application d'une tension à l'électrode qui induit une chimioluminescence. Cette dernière est mesurée par un photomultiplicateur et les résultats sont déterminés par une courbe d'étalonnage spécifique à l'instrument qui est générée par 2 points d'étalonnage et une courbe de référence d'étalonnage fourni via le code-barres du réactif.

##### **Principe du dosage de la 25(OH) D totale sur l'automate mini vidas**

Le principe du dosage associe la méthode immuno-enzymatique sandwich en une étape à une détection finale en fluorescence ELFA (Enzyme Linked cône et d'une cartouche à usage unique. Le cône constitue la phase solide de la réaction. 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-ombelliferyl) 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.

##### **Dosage de la parathormone**

Le dosage de la PTH a été également réalisé par la technique électro-chimiluminescence sur l'automate cobas e411. Une 1<sup>ère</sup> incubation : 50  $\mu\text{L}$  d'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti-

## Santé publique

absolu permettant de définir un taux normal, une insuffisance et une carence en Vit.D.

Parmi les 112 sujets, 49 patients (43,75%) avaient une hypomagnésémie définie par un taux en magnésium <16 mg/l (Tableau III). Cependant, 63 sujets (56,25%) présentaient une magnésémie normale.

En ce qui concerne le statut en parathormone, 90 sujets (soit 80,4% de la population étudiée) avaient une hyperparathyroïdie secondaire, avec un taux de parathormone supérieur à 65 pg/ml (Tableau III).

**Tableau III. Fréquence de l'hypovitaminose D /hypomagnésémie et l'hyperparathyroïdie secondaire**

	N	%
Hypo-Vit.D	49	43,75
Hypo-Mg	49	43,75
Hyper-PTH	90	80,4

N : Nombre de sujets. Hypo-Vit.D : Hypovitaminose D ; Hypo-Mg : Hypomagnésémie ; Hyper-PTH : Hyperparathyroïdie.

#### Relation entre statut vitaminique D, et niveaux plasmatiques de magnésium et de parathormone

Le Tableau IV présente les corrélations entre le statut vitaminique D et les différents paramètres étudiés.

Aucune corrélation significative n'a été enregistrée entre la 25 (OH) D et l'âge des sujets, alors qu'une corrélation positive a été observée entre la Vit.D plasmatique et l'IMC ( $R=+0,19$ ;  $P=0,04$ ). De même, une corrélation positive, hautement significative, a été notée entre le statut en Vit.D des sujets et le Mg sanguin ( $R=0,849$ ;  $P=0,000$ ), alors qu'une corrélation négative très significative a été observée entre les niveaux de Mg et de PTH plasmatique ( $R=-0,75$ ;  $P=0,000$ ). Par ailleurs, une corrélation négative, hautement significative a été notée entre la 25(OH) D et la PTH plasmatique ( $R=-0,92$ ;  $P=0,000$ ).

**Tableau IV. Corrélations de Spearman entre statut vitaminique D et différents paramètres étudiés**

	R	P
Vit.D/ Age	+ 0,10	0,28
Vit.D/ IMC	+ 0,19	0,04
Vit.D/Mg	+ 0,849	0,000
Mg /PTH	- 0,75	0,000
Vit.D/PTH	-0,92	0,000

R : coefficient de corrélation de Spearman ; Vit.D : Vitamine D ; IMC : indice de masse corporelle ; Mg : Magnésium ; PTH : Parathormone.

## Discussion

La présente étude vise à estimer la fréquence de la carence en Mg et celle de la Vit.D d'une part, et à étudier la relation entre le statut vitaminique D, les

niveaux de Mg sanguin et de la PTH, chez des adultes jeunes en bonne santé apparente de la région de Blida (Algérie).

Les seuils retenus dans cette étude pour définir un taux normal, une insuffisance ou une carence en Vit. D sont respectivement de 30-100ng/ml, 20-29ng/ml et un taux < 20ng/ml. Ces concentrations seuils se rapprochent de celles établies par « Endocrine Society » [11]. Il est important de noter que la définition d'un taux optimal à atteindre ne semble pas encore complètement consensuelle [12,13]. La plupart des experts considèrent que les concentrations de 25(OH) D < 20 ng/ml sont associées à une mauvaise santé osseuse [14].

Une fréquence importante de l'hypovitaminose D a été notée dans notre population, touchant la majorité des sujets inclus, malgré le niveau d'ensoleillement très important caractérisant la période et la région de l'étude. En effet, plusieurs études, dans des régions fortement ensoleillées, présentent la même tendance que la nôtre et rapportent une prévalence très importante de la carence en Vit.D. C'est le cas des pays voisins, ayant les mêmes conditions climatiques que l'Algérie, comme le Maroc, où une étude transversale réalisée chez 96 patientes jeunes, âgées entre 18 et 45 ans dans de la ville de Marrakech, a révélé une prévalence de l'hypovitaminose D de 100%, avec une valeur moyenne de  $10,30\pm 8,5$  nmol/l [15]. Au Maroc, toujours, et dans une étude plus récente réalisée par Skalli et al., sur 146 sujets adultes en bonne santé, la prévalence de la carence en Vit.D était de 84,25% [16]. Les mêmes constatations ont été rapportées dans les pays du Moyen-Orient [17-19].

Dans notre étude, les deux sexes étaient touchés par l'hypovitaminose D, cependant, la concentration plasmatique moyenne en 25(OH) D était significativement plus élevée, chez le sexe masculin. Ces observations rejoignent ce que plusieurs auteurs ont montré dans leurs études, notant une forte prévalence de l'hypovitaminose D chez le sexe féminin [20,21].

L'âge est l'un des principaux facteurs, reconnu comme associé à un risque accru de grave carence en Vit.D. En effet, cette dernière est produite dans la peau par l'action des rayons ultra-violet B sur le 7-déshydrocholestérol. La concentration de ce dernier, dans les couches profondes de l'épiderme, diminue avec l'âge [22]. Pour d'autres auteurs, la diminution de la synthèse cutanée de la Vit.D est due, également, à une diminution de l'absorption intestinale de la Vit.D, en raison d'une réduction du nombre de récepteurs de Vit.D dans les entérocytes et une

## Santé publique

faible capacité d'hydroxylation hépatique et rénale, chez le sujet âgé [23].

La moyenne d'âge de notre population est de 27±4 ans, il s'agit d'une population jeune qui est censée avoir un niveau optimal de synthèse de cette vitamine. Aucune corrélation significative n'a été trouvée entre l'âge et les concentrations plasmatiques en 25 (OH) D. Nos résultats sont en accord avec plusieurs données de la littérature [24,25]. Cependant, certaines études ont noté une corrélation positive entre l'âge et la 25-hydroxyvitamine D sanguine [26,27]. Une légère corrélation positive significative a été observée entre l'IMC et le statut vitamini-que D des sujets. Il a été rapporté que les sujets obèses ou en surpoids avaient des taux moyens de 25(OH) D plus bas que les sujets minces ou maigres, issus d'une même région et comparables par ailleurs [22]. Etant donné que le tissu adipeux est le principal site de stockage de la Vit.D [28], une des explications est que les cellules adipeuses sont capables de séquestrer la Vit.D, en diminuant, ainsi, sa biodisponibilité [29]. Il a été rapporté que les personnes en surpoids ou obèses s'exposaient moins au soleil dans leur mode de vie [30].

Il est bien admis que des concentrations élevées de la 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol), qui est la forme biologiquement active de la Vit.D, ont des actions inhibitrices sur la production de la 25(OH) D [31]. En effet, il a été démontré que la production de calcitriol est augmentée chez les sujets obèses ou en surpoids, exerçant une rétroaction négative sur la synthèse hépatique de la 25 (OH) D [31]. Il a été, également, rapporté que le tissu adipeux peut affecter directement les concentrations en calcidiol. Les résultats suggèrent que des taux élevés de leptine produite par le tissu adipeux, peuvent exercer des effets inhibiteurs sur la synthèse de la 25 (OH) D [33].

Contrairement à nos résultats, des études ont rapporté une association entre un IMC élevé et un statut vitamini-que D inadéquat. C'est le cas d'une étude réalisée par Jolliffe et al., du 27 août 2009 au 25 juin 2012, sur un échantillon de 297 sujets dont la moyenne d'âge était de 48,7±14,4 ans [33] et une autre étude, menée par Ravindra et al., entre l'année 2011 et 2012, sur une population de 287 sujets avec différentes tranches d'âge [34]. Cependant, d'autres travaux n'ont montré aucune association significative entre l'IMC et le taux plasmatique de Vit.D [35,36].

En ce qui concerne le statut en Mg de la population, une fréquence non négligeable d'hypomagnésémie a été constatée. De même, une corrélation positive, hautement significative a été observée entre les niveaux plasmatiques du Mg et le statut vitamini-que

D des patients. En effet, il a été récemment démontré que le Mg joue un rôle important dans le métabolisme de la Vit. D, c'est un cofacteur essentiel pour sa synthèse et son activation. A son tour, la Vit.D peut également augmenter l'absorption intestinale du Mg [37]. Parmi les explications rapportées, la présence du magnésium semble nécessaire pour le fonctionnement des enzymes impliquées dans les deux hydroxy-lations hépatiques et rénales de la Vit.D, aboutissant à la forme biologiquement active de cette vitamine (calcitriol) [6]. Des études, réalisées chez l'homme, ont montré qu'un apport élevé en Mg était associé à une réduction de la carence en Vit.D [38]. En effet, des niveaux élevés de Mg peuvent, non seulement, augmenter la calcitriol, en élevant les concentrations de 25-hydroxylase et de catabolites de la Vit.D, mais aussi, en facilitant le transfert de la Vit.D vers les tissus cibles par la protéine de liaison de la Vit.D [38].

Il est important de noter que le Mg joue un rôle, également, dans le processus d'inactivation et de la dégradation de la Vit.D [6-37]. Les niveaux de Mg peuvent avoir une très forte influence sur les concentrations circulantes de la PTH, un acteur majeur dans le processus de régulation du métabolisme de la Vit.D [39].

Dans notre étude, une corrélation négative très significative a été trouvée entre les niveaux de Mg et de la PTH, ces résultats sont en accord avec les données de certains auteurs [38]. Selon d'autres auteurs, l'effet considérable du Mg sur le taux de la PTH est désormais avéré. Cette dépendance s'apparente à une forme de cloche : la PTH n'est plus distribuée dans le cas d'un très faible taux de Mg, tout comme en présence d'un taux de Mg particulièrement élevé [39].

Enfin, une corrélation négative hautement significative a été notée entre la 25(OH) D et la PTH plasmatique. En effet, la carence en Vit.D provoque une diminution de l'absorption intestinale du calcium, il s'ensuit une tendance à l'hypocalcémie, ce qui va engendrer une augmentation des sécrétions de la PTH, au niveau des glandes parathyroïdiennes, très sensibles aux variations de la calcémie [40]. Plusieurs études ont montré une corrélation négative entre les concentrations de calcidiol et celles de la parathormone [41,42]. Cependant, d'autres auteurs ont rapporté qu'une faible teneur en Vit.D n'est pas toujours suivie d'une hyperparathyroïdie secondaire [43].

Comme toute étude épidémiologique la nôtre comportait des limites qui peuvent être résumées dans les points suivants. Les seuils d'insuffisance et

## Santé publique

de carence sont variables et les populations sont disparates, rendant difficile la comparaison des résultats mais ceci rend aussi compte de la diversité des données et de l'intérêt de cette thématique. De même, la magnésémie n'est pas, toujours, un bon reflet du statut en Mg et les techniques colorimétriques, utilisées en pratique clinique, pour le dosage du Mg posent un problème de fiabilité des résultats à l'échelle mondiale.

Les études observationnelles et analytiques, étudiant la relation entre la Vit. D et le Mg, sont peu nombreuses. D'autres travaux sur un échantillon plus représentatif doivent être entrepris afin de mieux comprendre les mécanismes, par lesquels, les deux nutriments interagissent entre eux. En plus des paramètres du métabolisme phospho-calcique connus (calcémie, phosphorémie, parathormone et phosphatase alcaline), le statut vitaminique D des individus doit être interprété, en fonction des niveaux circulants en magnésium.

## Conclusion

La présente étude, réalisée sur un échantillon de 112 adultes jeunes et sains, a permis de mettre en évidence une fréquence importante d'hypovitaminose D, une fréquence non négligeable d'hypomagnésémie. De même, une corrélation positive entre le statut vitaminique D des sujets et les niveaux de magnésium et une corrélation négative entre le Mg et la PTH plasmatique sont notées. La relation existante entre la Vit.D et le Mg représente, probablement, le lien le plus important et, parallèlement, le plus ignoré existant entre la Vit.D et ses cofacteurs. Ainsi, la correction et la prise en charge des carences en Vit.D doit prendre en considération la couverture des besoins en Mg de l'organisme.

## Remerciements

Les auteurs souhaitent remercier Dr Touati A, ainsi que tout le personnel du laboratoire d'analyses médicales, dirigé par Dr Lachouri M de nous avoir facilité l'accès au laboratoire dans lequel notre étude a eu lieu.

## Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- Berthélémy S. Les oligoéléments, généralités et macroéléments. *Actualités Pharmaceutiques*. 2008;47(472): 24-9.
- Nino S., Soin SP., Avilucea FR. Vitamin D and Metabolic Supplementation in Orthopedic Trauma. *Orthopedic Clinics* 2019;50(2): 171-9.
- Christakos S., Dhawan P., Versbuij A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016;96(1): 365-408.
- Horan MP., Williams K., Hughes D. The Role of Vitamin D in Pediatric Orthopedics. *Orthopedic Clinics* 2019;50(2): 181-91.
- Grant WB., Bhattoa HP., Pludowski P. Determinants of vitamin D deficiency from Sun exposure: a global perspective. *Vitamin D book: Academic Press*. 2018; p.79-90.
- Uwitonze AM., Razaque MS. Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc* 2018;118(3): 181-9.
- Bouillon R., Carmeliet G. Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Practice Res Clin Endocrinol Metab* 2018;32(5): 669-84.
- Souberbielle J-C., Cormier C., Cavalier E., Breuil V., Debais F., Fardellone P. et al. La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose: données récentes et nouvelles pratiques. *Revue du Rhumatisme* 2019;86(5): 448-52.
- Ocké MC., Schrijver J., Obermann-De Boer GL., Bloemberg BP., Haenen GR., Kromhout D. Stability of blood (pro) vitamins during four years of storage at -20°C: consequences for epidemiologic research. *J Clin Epidemiol* 1995;48(8):1077-85.
- Cavalier E., Delanaye P., Carlisi A., Krzesinski J-M., Chapelle J-P. Stability of intact parathyroid hormone in samples from hemodialysis patients. *Kidney Int* 2007;72(3): 370-2.
- Holick MF., Binkley NC., Bischoff-Ferrari HA., Gordon CM., Hanley DA., Heaney RP. et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7): 1911-30.
- Kim JS. Factors Associated with Vitamin D Status Among Korean Female Adolescents. *J Pediatr Nursing* 2019;44: 79-83.
- LeBlanc ES., Zakher B., Daeges M., Pappas M., Chou R. Screening for vitamin D deficiency: a sys-

## Santé publique

- tematic review for the US Preventive Services Task Force. *Annals Int Med* 2015;162(2): 109-22.
14. Garg U. 25-Hydroxyvitamin D Testing: Immunoassays Versus Tandem Mass Spectrometry. *Clinics Lab Med* 2018;38(3): 439-53.
  15. Bakli S, El Mghari G, El Ansari N, Harkati I, Tali A, Chabaa L. Statut de la vitamine D chez les femmes marocaines vivant à Marrakech. *Annales Endocrinologie* 2015;76(4):490. Elsevier Masson SAS32e Congrès de la Société Française d'Endocrinologie
  16. Mogire RM, Mutua A, Kimita W, Kamau A, Bejon P, Pettifor JM, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health* 2020;8(1): 134-42.
  17. Nakhuae S, Yaghoubi MA, Zarban A, Amirabadi-zadeh A, Faghghi V, Javadmoozavi SY, et al. Vitamin D deficiency and its associated risk factors in normal adult population of Birjand, Iran. *Clin Nutri ESPEN* 2019;32: 113-7.
  18. Alkoot MA, Boland F, Brugha R, Blesma R. The prevalence and risk factors of vitamin D inadequacy among male athletes in Kuwait: A cross-sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019; 187: 76-81.
  19. Al-Daghri NM. Vitamin D in Saudi Arabia: prevalence, distribution and disease associations. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175: 102-7.
  20. Byun EJ, Heo J, Cho SH, Lee JD, Kim HS. Suboptimal vitamin D status in Korean adolescents: a nationwide study on its prevalence, risk factors including cotinine-verified smoking status and association with atopic dermatitis and asthma. *BMJ Open* 2017;7(7): 016409.
  21. Mielgo-Ayuso J, Valtueña J, Cuenca-García M, Gottrand F, Broidenassel C, Ferrari M, et al. Regular breakfast consumption is associated with higher blood vitamin status in adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public Health Nutrition* 2017;20(8): 1393-404.
  22. Landrier JF. Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cah Nutr Diét* 2014;49(6): 245-51.
  23. Navarro-Triviño F, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamin D and the Skin: A Review for Dermatologists. *Actas Dermo-Sifilográficas (English Edition)*. 2019;110(4): 262-72
  24. Karonova T, Andreeva A, Nikitina I, Belyaeva O, Mokhova E, Galkina O, et al. Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016;164: 230-4.
  25. Lai K, Tan HF, Phui V, Chew K, Hii WL, Ngu LL, et al. A study on the prevalence of serum 25 (OH)-vitamin D deficiency in patients on maintenance hemodialysis and peritoneal dialysis in sarawak general hospital. *Kidney Int Reports* 2017;2(4):531.
  26. Gromova O, Doschanova A, Lokshin V, Tuletova A, Grebennikova G, Daniyarova L, et al. Vitamin D deficiency in Kazakhstan: cross-sectional study. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019;199: 105565.
  27. Jiang W, Wu D-B, Xiao G-B, Ding B, Chen E-Q. An epidemiology survey of vitamin D deficiency and its influencing factors. *Medicina Clinica (English Edition)*. 2020;154(1): 7-12.
  28. MA. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017;165: 369-81.
  29. Personne V, Partouche H, Souberbielle J-C. Insuffisance et déficit en vitamine D: épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *Presse Médicale* 2013;42(10): 1334-42.
  30. Pourshahidi LK. Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions. *Proceedings Nutr Society* 2015;74(2): 115-24.
  31. Borges JLC, Miranda ISDM, Sarquis MM, Borba V, Maeda SS, Lazaretti-Castro M, et al. Obesity, bariatric surgery, and vitamin D. *J Clin Densitometry* 2018;21(2): 157-62.
  32. Li J, Gao Y, Yu T, Lange JK, LaBoff MS, Gorska A, et al. Obesity and leptin influence vitamin D metabolism and action in human marrow stromal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;198: 105564.
  33. Jolliffe DA, Kilpin K, MacLaughlin BD, Grailler CL, Hooper RL, Barnes NC, et al. Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in adults with inhaled corticosteroid-treated asthma in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2018;175: 88-96.
  34. Ravindra VM, Goddik J, Guan J, Dalley AT, Schmidt MH, Bisson EF, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in patients undergoing elective spine surgery: a cross-sectional analysis. *World Neurosurgery* 2015;83(6): 1114-9.
  35. Berriche O, Othman RB, Sfar H, Boumeftah S, Bhour S, Amrouche C, Jamoussi H. Statut en vitamine D dans une population d'obèses tunisiens. *Annales Endocrinologie* 2015;76(4): 565. Elsevier Masson SAS32e Congrès de la Société Française d'Endocrinologie.

## Santé publique

36. Al Amiry A., Shahwan M. Vitamin D deficiency and associated factors among Ajman University students, United Arab Emirates. *Obes Med* 2020;17: 100176.
37. Razaque M. Magnesium: Are We Consuming Enough? *Nutrients* 2018;10(2): 1853.
38. Erem S., Atfi A., Razaque MS. Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2019: 105400.
39. Vetter T., Lohse M. Magnesium and the parathyroid. *Current Opinion Nephrol Hypertension* 2002;11(4): 403-10.
40. Charoenngam N., Shirvani A., Holick MF. Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *J Clin Orthop Trauma* 2019;10(6): 1082-93.
41. Porek G., Aguiar L., Lasser M., Halebian G., Monchik J. Elevated parathyroid hormone level in normocalcemic hypercalciuric patients predicts vitamin D deficiency. *J Urol* 2010;183(45) e511.
42. Laroche M., Nigon D., Gennero I., Lassoued S., Pouilles J., Trémolères F. et al. Vitamin D deficiency prediction by patient questionnaire and secondary hyperparathyroidism in a cohort of 528 healthy subjects in their fifties. *Presse Med* 2015 44(7-8): e283-90.
43. Wysłida M., Owczarek AJ., Chelmecka E., Szczerbowska L., Mossakowska M., Grodzicki T. et al. Parathyroid hormone response to different vitamin D levels in population-based old and very old Polish cohorts. *Experim Gerontol* 2019;127 110735.

## Annexe 11 : Attestation d'acceptation du deuxième article

### REVUE MÉDICALE DE BRUXELLES

Louisa Djerdjar  
Université de Blida 1  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département Agro-Alimentaire, BUDA (Algérie).  
Adresse email : djerdjarlouiza24@gmail.com

Bruxelles, le 20 mai 2021

Chère Collègue,

Nous vous remercions de nous avoir transmis votre article intitulé « Épidémiologie de l'hypovitaminose D chez une population jeune adulte en bonne santé apparente en Algérie » (1321).

Le processus éditorial étant terminé, il est maintenant accepté pour publication dans un prochain numéro de la Revue Médicale de Bruxelles.

Merci de noter que nous avons une importante réserve de textes en attente de publication. Il ne nous est donc pas possible de vous communiquer le délai exact de parution.

Nous vous soumettrons prochainement l'épreuve mise en page pour relecture.

Nous vous prions d'agréer, Chère Collègue, l'expression de nos salutations les meilleures.

Thierry Berghmans  
Rédacteur en Chef et Éditeur responsable de la Revue Médicale de Bruxelles



AMUB asbl  
Campus Facultaire Erasme  
Route de Lennik, 808 / 612  
1070 Bruxelles  
+32 2 555 67 94  
info@amub-ub.be  
www.amub-ub.be

BAN BCI 0012 3288 6972  
BIC CGBACB33  
TVA BE 0414 475 559



## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Monnier, L., & Schlienger, J. L. (2018).** *Manuel de nutrition pour le patient diabétique: + Fiches repas téléchargeables.* Elsevier Health Sciences.
- [2] **Boleixa, D., Bettencourt, A., Marinho, A., Silva, A. M., Carvalho, C., Silva, B. M., & Vasconcelos, C. (2019).** Vitamin D. Mosaic of Autoimmunity, 247–258. doi:10.1016/b978-0-12-814307-0.00025-6
- [3] **Deplanque, X., Wullens, A., & Norberciak, L. (2017).** 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(6), 368-373.
- [4] **Schlienger, J. L., & Monnier, L. (2019).** Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine des maladies Métaboliques*, 13(4), 375-383.
- [5] **Cashman, K. D., & Kiely, M. (2019).** Contribution of nutrition science to the vitamin D field—clarity or confusion?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 187, 34-41.
- [6] **Horan, M. P., Williams, K., & Hughes, D. (2019).** The role of vitamin D in pediatric orthopedics. *Orthopedic Clinics*, 50(2), 181-191.
- [7] **Grant, W. B., Bhattoa, H. P., & Pludowski, P. (2018).** Determinants of vitamin D deficiency from Sun exposure: a global perspective. In *Vitamin D* (pp. 79-90). Academic Press.
- [8] **Berthélémy, S. (2008).** Les oligoéléments, généralités et macroéléments. *Actualités pharmaceutiques*, 472(47), 24-29.
- [9] **Uwitonze, A. M., & Razzaque, M. S. (2018).** Role of magnesium in vitamin D activation and function. *J Am Osteopath Assoc*, 118(3), 181-189.
- [10] **CDER, Centre de Développement des Energies Renouvelables.**  
[http://portail.cder.dz/IMG/jpg/carte\\_solaire\\_irradiation\\_globale\\_surface\\_horizontale\\_algerie.jp.g](http://portail.cder.dz/IMG/jpg/carte_solaire_irradiation_globale_surface_horizontale_algerie.jp.g). Consulté le 20/08/2018,
- [11] **Mogire, R. M., Mutua, A., Kimita, W., Kamau, A., Bejon, P., Pettifor, J. M., ... & Atkinson, S. H. (2020).** Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 8(1), e134-e142.
- [12] **Bouillon, R., & Carmeliet, G. (2018).** Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 32(5), 669-684.

- [13] **Souberbielle, J. C., Cormier, C., Cavalier, E., Breuil, V., Debiais, F., Fardellone, P., ... & Cortet, B. (2019).** La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose: données récentes et nouvelles pratiques. *Revue du Rhumatisme*, 86(5), 448-452.
- [14] Carter, G., & Card, D. J. (2019). Methods for assessment of Vitamin D. In *Laboratory Assessment of Vitamin Status* (pp. 49-77). Academic Press.
- [15] **Base de données pubmed (2016).**  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=vitamin+D> Consultée le 16.09.2019
- [16] **Grant, W. B. (2013).** Ce que nous avons appris sur les effets bénéfiques de la vitamine D en 2012. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 13(74), 89-95.
- [17] **Heureux, N. (2017).** Vitamin D testing—where are we and what is on the horizon?. *Advances in clinical chemistry*, 78, 59-101.
- [18] **Jones, G. (2018).** The discovery and synthesis of the nutritional factor vitamin D. *International journal of paleopathology*, 23, 96-99.
- [19] **O'riordan, J. L., & Bijvoet, O. L. (2014).** Rickets before the discovery of vitamin D. *BoneKEy reports*, 3.
- [20] **Coxam, V., Davicco, M. J., & Wittrant, Y. (2014).** Vitamine D et santé osseuse. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49(6), 260-266.
- [21] **Mellanby, E. (1919).** "An experimental investigation of rickets." *Lancet* 1: 407-412.
- [22] **Walrand, S. (2014).** Les effets musculaires de la vitamine D: application à la perte musculaire liée à l'âge. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49(6), 273-278.
- [23] **Charoengam, N., Shirvani, A., & Holick, M. F. (2019).** Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *Journal of clinical orthopaedics and trauma*, 10(6), 1082-1093.
- [24] **Morii, H. J. P. H., Lund, J., Neville, P. F., & DeLuca, H. F. (1967).** Biological activity of a vitamin D metabolite. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 120(3), 508-512.
- [25] **Blunt, J. W., DeLuca, H. F., & Schnoes, H. K. (1968).** 25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D3. *Biochemistry*, 7(10), 3317-3322.

- [26] DeLuca, H. F., Holick, M. F., Schnoes, H. K., Suda, T., & Cousins, R. J. (1971). Isolation and identification of 1, 25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochemistry*, 10(14), 2799-2804.
- [27] Mallet, E. (2014). Vitamine D. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 27(1), 29-38.
- [28] Baker, A. R., McDonnell, D. P., Hughes, M., Crisp, T. M., Mangelsdorf, D. J., Haussler, M. R., ... & O'Malley, B. W. (1988). Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(10), 3294-3298.
- [29] HEWISON, M., & ADAMS, J. S. (2005). Extra-renal 1 $\alpha$ -hydroxylase activity and human disease. *Vitamin D*, 1379-1400.
- [30] Hewison, M. (2012). An update on vitamin D and human immunity. *Clinical endocrinology*, 76(3), 315-325.
- [31] De Luca A. (2019). "Carences vitaminiques (hormis la carence en vitamine D)". EMC - Pédiatrie 2019;14(2):1-11 [Article 4-002-L-25].
- [32] Nino, S., Soin, S. P., & Avilucea, F. R. (2019). Vitamin D and Metabolic Supplementation in Orthopedic Trauma. *The Orthopedic Clinics of North America*, 50(2), 171-179.
- [33] Moulas, A. N., & Vaiou, M. (2018). Vitamin D fortification of foods and prospective health outcomes. *Journal of biotechnology*, 285, 91-101.
- [34] Guillard, J. C. (2015). *La vitamine D (Coll. Professions santé)*. Lavoisier.
- [35] Ložnjak, P., & Jakobsen, J. (2018). Stability of vitamin D3 and vitamin D2 in oil, fish and mushrooms after household cooking. *Food chemistry*, 254, 144-149.
- [36] Combs Jr, G. F., & McClung, J. P. (2016). *The vitamins: fundamental aspects in nutrition and health*. Academic press.
- [37] Civitelli, R., Ziambaras, K., & Ward, W. E. (2020). Calcium, Magnesium, and Vitamin D Absorption; Metabolism and Deficiency.
- [38] Jakobsen, J., & Saxholt, E. (2009). Vitamin D metabolites in bovine milk and butter. *Journal of food composition and analysis*, 22(5), 472-478.
- [39] Kühn, J., Schröter, A., Hartmann, B. M., & Stangl, G. I. (2018). Cocoa and chocolate are sources of vitamin D2. *Food chemistry*, 269, 318-320.

- [40] **Antonucci, R., Locci, C., Clemente, M. G., Chicconi, E., & Antonucci, L. (2018).** Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 31(3), 247-260.
- [41] **Jäpelt, R. B., & Jakobsen, J. (2013).** Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in plant science*, 4, 136.
- [42] **Jäpelt, R. B., Silvestro, D., Smedsgaard, J., Jensen, P. E., & Jakobsen, J. (2013).** Quantification of vitamin D3 and its hydroxylated metabolites in waxy leaf nightshade (*Solanum glaucophyllum* Desf.), tomato (*Solanum lycopersicum* L.) and bell pepper (*Capsicum annuum* L.). *Food chemistry*, 138(2-3), 1206-1211.
- [43] **Aburjai, T., Al-Khalil, S., & Abuirjeie, M. (1998).** Vitamin D3 and its metabolites in tomato, potato, egg plant and zucchini leaves. *Phytochemistry*, 49(8), 2497-2499.
- [44] **Roseland, J. M., Phillips, K. M., Patterson, K. Y., Pehrsson, P. R., & Taylor, C. L. (2018).** Vitamin D in foods: An evolution of knowledge. In *Vitamin D* (pp. 41-77). Academic Press.
- [45] **Schmid, A., & Walther, B. (2013).** Natural vitamin D content in animal products. *Advances in nutrition*, 4(4), 453-462.
- [46] **Laroche, M. (2018).** Ostéomalacie. In *Rhumatologie pour le Praticien* (pp. 177-180). Elsevier.
- [47] **Bergmann, W. E. R. N. E. R. (1962).** Sterols: their structure and distribution. *Comparative Biochemistry. A Comprehensive Treatise*, 3, 103-162.
- [48] **Sebrell Jr, W. H., & Harris, R. S. (1954).** The vitamins. Chemistry, physiology, pathology. Vol. I. *The vitamins. Chemistry, physiology, pathology. Vol. I.*
- [49] **Norman, A. W., & Vitamin, D. (1979).** The calcium homeostatic steroid hormone. *Vitamin D*.
- [50] **Karmakar, T., & Chakraborty, D. P. (1983).** 7-dehydrositosterol from *Rauwolfia serpentina*. *Phytochemistry*, 22(2), 608-609.
- [51] **Phillips, K. M., Horst, R. L., Koszewski, N. J., & Simon, R. R. (2012).** Vitamin D4 in mushrooms.
- [52] **Holick, M. F. (2017).** Ultraviolet B radiation: the vitamin D connection. *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment*, 137-154.

- [53] **Mousavi, S. E., Amini, H., Heydarpour, P., Chermahini, F. A., & Godderis, L. (2019).** Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environment international*, 122, 67-90.
- [54] **Reid, I. R. (2018).** *Vitamin D. Reference Module in Biomedical Sciences*. doi:10.1016/b978-0-12-801238-3.64963-2.
- [55] **Edouard, T., Linglart, A., & Salles, J. P. (2018).** Vitamine D et rachitisme: débats, consensus et utilisation pratique. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 1(1), 40-47.
- [56] **Silva, M. C., & Furlanetto, T. W. (2018).** Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutrition reviews*, 76(1), 60-76.
- [57] **Reboul, E., Goncalves, A., Comera, C., Bott, R., Nowicki, M., Landrier, J. F., ... & Borel, P. (2011).** Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Molecular nutrition & food research*, 55(5), 691-702.
- [58] **Bonnefond-Ortega, M., Goudable, J., Chambrier, C., & Bétry, C. (2018).** L'absorption intestinale des vitamines hydrosolubles et liposolubles en pratique clinique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 32(1), 57-66.
- [59] **Raimundo, F. V., Lang, M. A. B., Scopel, L., Marcondes, N. A., Araújo, M. G. A., Faulhaber, G. A. M., & Furlanetto, T. W. (2015).** Effect of fat on serum 25-hydroxyvitamin D levels after a single oral dose of vitamin D in young healthy adults: a double-blind randomized placebo-controlled study. *European journal of nutrition*, 54(3), 391-396.
- [60] **Nikooyeh, B., Neyestani, T. R., Zahedirad, M., Mohammadi, M., Hosseini, S. H., Abdollahi, Z., ... & Maleki, M. R. (2016).** Vitamin D-fortified bread is as effective as supplement in improving vitamin D status: a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(6), 2511-2519.
- [61] **Delanghe, J. R., Speeckaert, R., & Speeckaert, M. M. (2015).** Behind the scenes of vitamin D binding protein: more than vitamin D binding. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 29(5), 773-786.
- [62] **Herrmann, M., Farrell, C. J. L., Pusceddu, I., Fabregat-Cabello, N., & Cavalier, E. (2017).** Assessment of vitamin D status—a changing landscape. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 55(1), 3-26.

- [63] **Tsuprykov, O., Chen, X., Hocher, C. F., Skoblo, R., Yin, L., & Hocher, B. (2018).** Why should we measure free 25 (OH) vitamin D?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 180, 87-104.
- [64] **Bouillon, R., & Pauwels, S. (2018).** The vitamin D-binding protein. In *Vitamin D* (pp. 97-115). Academic Press.
- [65] **Tuckey, R. C., Cheng, C. Y., & Slominski, A. T. (2019).** The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 186, 4-21.
- [66] **Gomme, P. T., & Bertolini, J. (2004).** Therapeutic potential of vitamin D-binding protein. *Trends in biotechnology*, 22(7), 340-345.
- [67] **Rosenstreich, S. J., Rich, C., & Volwiler, W. (1971).** Deposition in and release of vitamin D 3 from body fat: evidence for a storage site in the rat. *The Journal of clinical investigation*, 50(3), 679-687.
- [68] **Abbas, M. A. (2017).** Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 165, 369-381.
- [69] **Mawer, E. B., Backhouse, J., Holman, C. A., Lumb, G. A., & Stanbury, S. W. (1972).** The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. *Clinical science*, 43(3), 413-431.
- [70] **Heaney, R. P., Recker, R. R., Grote, J., Horst, R. L., & Armas, L. A. (2011).** Vitamin D3 is more potent than vitamin D2 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(3), E447-E452.
- [71] **Landrier, J. F. (2014).** Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49(6), 245-251.
- [72] **Abboud, M., Puglisi, D. A., Davies, B. N., Rybchyn, M., Whitehead, N. P., Brock, K. E., ... & Mason, R. S. (2013).** Evidence for a specific uptake and retention mechanism for 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in skeletal muscle cells. *Endocrinology*, 154(9), 3022-3030.
- [73] **Drincic, A. T., Armas, L. A., Van Diest, E. E., & Heaney, R. P. (2012).** Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*, 20(7), 1444-1448.
- [74] **Heaney, R. P., Horst, R. L., Cullen, D. M., & Armas, L. A. (2009).** Vitamin D3 distribution and status in the body. *Journal of the American College of Nutrition*, 28(3), 252-256.

- [75] **Chang, S. W., & Lee, H. C. (2019).** Vitamin D and health-The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology*, 60(3), 237-244.
- [76] **Hanel, A., & Carlberg, C. (2020).** Vitamin D and evolution: Pharmacologic implications. *Biochemical pharmacology*, 173, 113595.
- [77] **Pike, J. W., & Christakos, S. (2017).** Biology and mechanisms of action of the vitamin D hormone. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 46(4), 815-843.
- [78] **Adams, J. S., & Hewison, M. (2010).** Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.*
- [79] **Bikle, D. D., Patzek, S., & Wang, Y. (2018).** Physiologic and pathophysiologic roles of extra renal CYP27b1: Case report and review. *Bone reports*, 8, 255-267.
- [80] **Emkey, G. R., & Epstein, S. (2018).** Drug and Hormone Effects on Vitamin D Metabolism. In *Vitamin D* (pp. 331-374). Academic Press.
- [81] **Levasseur R. (2019).** Physiologie du tissu osseux. EMC - Appareil locomoteur 2019;14(1):1-24 [Article 14-002-B-10].
- [82] **Cianferotti, L., Gomes, A. R., Fabbri, S., Tanini, A., & Brandi, M. L. (2015).**  
The calcium-sensing receptor in bone metabolism: from bench to bedside and back. *Osteoporosis International*, 26(8), 2055-2071.
- [83] **Christakos, S., Li, S., De La Cruz, J., & Bikle, D. D. (2019).** New developments in our understanding of vitamin D metabolism, action and treatment. *Metabolism*, 98, 112-120.
- [84] **Marsot, C., Chanson, P., & Borson-Chazot, F. (2018, September).** Os et métabolisme. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 79, pp. S40-S47). Elsevier Masson.
- [85] **Schlingmann, K. P., Kaufmann, M., Weber, S., Irwin, A., Goos, C., John, U., ... & Konrad, M. (2011).** Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *New England Journal of Medicine*, 365(5), 410-421.
- [86] **Souberbielle, J. C., Maruani, G., & Courbebaisse, M. (2013).** Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*, 42(10), 1343-1350.
- [87] **Cui, X., Gooch, H., Petty, A., McGrath, J. J., & Eyles, D. (2017).** Vitamin D and the brain: Genomic and non-genomic actions. *Molecular and cellular endocrinology*, 453, 131-143.



- [88] **Fathi, N., Ahmadian, E., Shahi, S., Roshangar, L., Khan, H., Kouhsoltani, M., ... & Sharifi, S. (2019).** Role of vitamin D and vitamin D receptor (VDR) in oral cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, *109*, 391-401.
- [89] **Pike, J.W., Meyer, M.B., Lee, S.M., Onal, M. and Benkusky, N.A., 2018.** Genome-Wide Perspectives on Vitamin D Receptor-Mediated Control of Gene Expression in Target Cells, in: Feldman, D. (Ed.), *Vitamin D*. Elsevier, London, pp. 142-167.
- [90] **Mutchie, T. R., Olivia, B. Y., Di Milo, E. S., & Arnold, L. A. (2019).** Alternative binding sites at the vitamin D receptor and their ligands. *Molecular and cellular endocrinology*, *485*, 1-8.
- [91] **Sakamoto, R. R. (2019).** Sunlight in vitamin D deficiency: clinical implications. *The Journal for Nurse Practitioners*, *15*(4), 282-285.
- [92] **Nemere, I., Dormanen, M. C., Hammond, M. W., Okamura, W. H., & Norman, A. W. (1994).** Identification of a specific binding protein for 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in basal-lateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. *Journal of Biological Chemistry*, *269*(38), 23750-23756.
- [93] **Bacchetta, J. (2019).** Vitamine D en pédiatrie. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, *32*(6), 310-321.
- [94] **White, K. E., Biber, J., Murer, H., & Econs, M. J. (1998).** Chromosomal localization of two human genes involved in phosphate homeostasis: the type IIb sodium-phosphate cotransporter and stanniocalcin-2. *Somatic cell and molecular genetics*, *24*(6), 357-362.
- [95] **Sabbagh, Y., Giral, H., Caldas, Y., Levi, M., & Schiavi, S. C. (2011).** Intestinal phosphate transport. *Advances in chronic kidney disease*, *18*(2), 85-90.
- [96] **Carmeliet, G. (2018).** *Vitamin D and Bone*. *Vitamin D*, 419–433. doi:10.1016/b978-0-12-809965-0.00025-2.
- [97] **Fukumoto, S. (2016).** FGF23-FGF receptor/Klotho pathway as a new drug target for disorders of bone and mineral metabolism. *Calcified tissue international*, *98*(4), 334-340.
- [98] **David, C., & Boinet, T. (2019).** L'ostéoporose, une maladie silencieuse. *Actualités Pharmaceutiques*, *58*(585), 12-16.

- [99] **Breuil, V., & Euller-Ziegler, L. (2009).** Métabolisme phosphocalcique et besoins spécifiques de la personne âgée. In *Traité de nutrition de la personne âgée* (pp. 43-52). Springer, Paris.
- [100] **Walsh, J. S. (2018).** Normal bone physiology, remodelling and its hormonal regulation. *Surgery (Oxford)*, 33(1), 1-6.
- [101] **Troen, B. R. (2003).** Molecular mechanisms underlying osteoclast formation and activation. *Experimental gerontology*, 38(6), 605-614.
- [102] **Takahashi, N., Udagawa, N., Takami, M., & Suda, T. (2002).** Cells of bone: osteoclast generation. In *Principles of bone biology* (pp. 109-126). Academic Press.
- [103] **Van Driel, M., & Van Leeuwen, J. P. (2014).** Vitamin D endocrine system and osteoblasts. *BoneKEy Reports*, 3.
- [104] **Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016).** Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological reviews*, 96(1), 365-408.
- [105] **Boland, R., Norman, A., Ritz, E., & Hasselbach, W. (1985).** Presence of a 1, 25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> receptor in chick skeletal muscle myoblasts. *Biochemical and biophysical research communications*, 128(1), 305-311.
- [106] **Bischoff, H. A., Borchers, M., Gudat, F., Duermueller, U., Theiler, R., Stähelin, H. B., & Dick, W. (2001).** In situ detection of 1, 25-dihydroxyvitamin D receptor in human skeletal muscle tissue. *The Histochemical Journal*, 33(1), 19-24.
- [107] **COSTA, E. M., BLAU, H. M., & FELDMAN, D. (1986).** 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology*, 119(5), 2214-2220.
- [108] **Salles, J., Chanet, A., Giraudet, C., Patrac, V., Pierre, P., Jourdan, M., ... & Walrand, S. (2013).** 1, 25 (OH) 2-vitamin D<sub>3</sub> enhances the stimulating effect of leucine and insulin on protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. *Molecular nutrition & food research*, 57(12), 2137-2146.
- [109] **Bischoff-Ferrari, H. A. (2012).** Relevance of vitamin D in muscle health. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 13(1), 71-77.

- [110] **Girgis, C. M., Clifton-Bligh, R. J., Hamrick, M. W., Holick, M. F., & Gunton, J. E. (2013).** The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocrine reviews*, *34*(1), 33-83.
- [111] **Wimalawansa, S. J. (2018).** Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *175*, 60-81.
- [112] **Halfon, M., Phan, O., & Teta, D. (2015).** Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *BioMed research international*, 2015.
- [113] **Bischoff-Ferrari, H. A., Dawson-Hughes, B., Willett, W. C., Staehelin, H. B., Bazemore, M. G., Zee, R. Y., & Wong, J. B. (2004).** Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama*, *291*(16), 1999-2006.
- [114] **Bischoff-Ferrari, H. A., Dawson-Hughes, B., Staehelin, H. B., Orav, J. E., Stuck, A. E., Theiler, R. O. B. E. R. T., ... & Henschkowski, J. (2009).** Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*, 339.
- [115] **Bischoff-Ferrari, H. A., Willett, W. C., Wong, J. B., Stuck, A. E., Staehelin, H. B., Orav, E. J., ... & Henschkowski, J. (2009).** Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Archives of internal medicine*, *169*(6), 551-561.
- [116] **Jin, Y., Xi, C., Qin, J., & Yong, J. (2019).** Vitamin D and age-related macular degeneration. In *Handbook of Nutrition, Diet, and the Eye* (pp. 147-163). Academic Press.
- [117] **Rosen, C. J., Adams, J. S., Bikle, D. D., Black, D. M., Demay, M. B., Manson, J. E., ... & Kovacs, C. S. (2012).** The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*, *33*(3), 456-492.
- [119] **Garcion, E., Wion-Barbot, N., Montero-Menei, C. N., Berger, F., & Wion, D. (2002).** New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *13*(3), 100-105.
- [120] **Kalueff, A. V., & Tuohimaa, P. (2007).** Neurosteroid hormone vitamin D and its utility in clinical nutrition. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *10*(1), 12-19.

- [121] **Sepidarkish, M., Farsi, F., Akbari-Fakhrabadi, M., Namazi, N., Almasi-Hashiani, A., Hagiagha, A. M., & Heshmati, J. (2019).** The effect of vitamin D supplementation on oxidative stress parameters: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Pharmacological research*, 139, 141-152.
- [122] **De Jaeger, C., & Chérin, P. (2010).** Vitamine D: effets sur la santé. Recommandations de bon usage. *Médecine & Longévité*, 2(4), 182-199.
- [123] **Bouillon, R. (2001).** Vitamin D: Photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. *Endocrinology*.
- [124] **Ahmad, I. I., Trikudanathan G., et al. (2016).** "Low Serum Vitamin D." *Journal of clinical gastroenterology* 50(8): 644-648.
- [125] **Williams, J. D., Aggarwal, A., Swami, S., Krishnan, A. V., Ji, L., Albertelli, M. A., & Feldman, B. J. (2016).** Tumor autonomous effects of vitamin D deficiency promote breast cancer metastasis. *Endocrinology*, 157(4), 1341-1347.
- [126] **Batai, K., Murphy, A. B., Nonn, L., & Kittles, R. A. (2016).** Vitamin D and immune response: implications for prostate cancer in African Americans. *Frontiers in immunology*, 7, 53.
- [127] **Deschasaux, M., Souberbielle, J. C., Latino-Martel, P., Sutton, A., Charnaux, N., Druesne-Pecollo, N., ... & Touvier, M. (2017).** Étude prospective de l'association entre vitamine D et risque de cancer de la prostate. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 31(1), 68.
- [128] **Moukayed, M., & Grant, W. B. (2013).** Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*, 5(10), 3993-4021.
- [129] **Fleet, J. C., DeSmet, M., Johnson, R., & Li, Y. (2012).** Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochemical Journal*, 441(1), 61-76.
- [130] **Vanherwegen, A. S., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2017).** Vitamin D endocrinology on the cross-road between immunity and metabolism. *Molecular and cellular endocrinology*, 453, 52-67.
- [131] **Dimitrov, V., & White, J. H. (2016).** Species-specific regulation of innate immunity by vitamin D signaling. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 164, 246-253.
- [132] **Lin, J., Liu, J., Davies, M. L., & Chen, W. (2016).** Serum vitamin D level and rheumatoid arthritis disease activity: review and meta-analysis. *PLoS one*, 11(1), e0146351.

- [133] **Yap, K. S. Y., Northcott, M., Hoi, A. B., Morand, E. F., & Nikpour, M. (2015).** Association of low vitamin D with high disease activity in an Australian systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus science & medicine*, 2(1), e000064.
- [134] **Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006).** Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*, 296(23), 2832-2838.
- [135] **Briot, K., Audran, M., Cortet, B., Fardellone, P., Marcelli, C., Orcel, P., ... & Roux, C. (2009).** Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 38(1), 43-54.
- [136] **Mathieu, C. (2015).** Vitamin D and diabetes: where do we stand?. *Diabetes research and clinical practice*, 108(2), 201-209.
- [137] **Ekbom, K., & Marcus, C. (2016).** Vitamin D deficiency is associated with prediabetes in obese Swedish children. *Acta paediatrica*, 105(10), 1192-1197.
- [138] **Zhang, F. F., Al Hooti, S., Al Zenki, S., Alomirah, H., Jamil, K. M., Rao, A., ... & Ausman, L. M. (2016).** Vitamin D deficiency is associated with high prevalence of diabetes in Kuwaiti adults: results from a national survey. *BMC Public Health*, 16(1), 1-9.
- [139] **Adams, J. S., Ren, S., Liu, P. T., Chun, R. F., Lagishetty, V., Gombart, A. F., ... & Hewison, M. (2009).** Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *The Journal of Immunology*, 182(7), 4289-4295.
- Chan, T. (2000).** "Vitamin D deficiency and susceptibility to tuberculosis." *Calcified tissue international* 66(6): 476-478.
- [141] **Martineau, A. R., Jolliffe, D. A., Hooper, R. L., Greenberg, L., Aloia, J. F., Bergman, P., ... & Camargo, C. A. (2017).** Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *bmj*, 356.
- [142] **Thuesen, B. H., Heede, N. G., Tang, L., Skaaby, T., Thyssen, J. P., Friedrich, N., & Linneberg, A. (2015).** No association between vitamin D and atopy, asthma, lung function or atopic dermatitis: a prospective study in adults. *Allergy*, 70(11), 1501-1504.
- [143] **Tonnell, A. B. (2016).** Sunlight, Vitamin D and allergy. *REVUE FRANCAISE D ALLERGOLOGIE*, 56(3), 196-198.

- [144] **Bi, X., Tey, S. L., Leong, C., Quek, R., & Henry, C. J. (2016).** Prevalence of vitamin D deficiency in Singapore: its implications to cardiovascular risk factors. *PLoS One*, *11*(1), e0147616.
- [145] **Cheng, P., Wang, L., Ning, S., Liu, Z., Lin, H., Chen, S., & Zhu, J. (2018).** Vitamin E intake and risk of stroke: a meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, *120*(10), 1181-1188.
- [146] **Vučković, B. A., van Rein, N., Cannegieter, S. C., Rosendaal, F. R., & Lijfering, W. M. (2015).** Vitamin supplementation on the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study. *The American journal of clinical nutrition*, *101*(3), 606-612.
- [147] **Rautiainen, S., Lee, I. M., Rist, P. M., Gaziano, J. M., Manson, J. E., Buring, J. E., & Sesso, H. D. (2015).** Multivitamin use and cardiovascular disease in a prospective study of women. *The American journal of clinical nutrition*, *101*(1), 144-152.
- [148] **Dalmat, Y. M. (2019).** Brève: PTH, vitamine D et risque de fibrillation. *Option/Bio*, *30*(601-602), 9.
- [149] **Berridge, M. J. (2017).** Vitamin D deficiency and diabetes. *Biochemical Journal*, *474*(8), 1321-1332.
- [150] **Altieri, B., Grant, W. B., Della Casa, S., Orio, F., Pontecorvi, A., Colao, A., ... & Muscogiuri, G. (2017).** Vitamin D and pancreas: The role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer. *Critical reviews in food science and nutrition*, *57*(16), 3472-3488.
- [151] **Lucato, P., Solmi, M., Maggi, S., Bertocco, A., Bano, G., Trevisan, C., ... & Stubbs, B. (2017).** Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*, *100*, 8-15.
- [152] **Monnier, L., & Colette, C. (2016).** La vitamine D dans les affections métaboliques et cardiovasculaires. Effet réel ou effet de mode ? *Médecine des maladies Métaboliques*, *10*(3), 210-218.
- [153] **Millet, P., Landel, V., Virard, I., Morello, M., & Féron, F. (2014).** Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux. *Cahiers de nutrition et de diététique*, *49*(6), 279-293.
- [154] **Fong, C. Y., Kong, A. N., Poh, B. K., Mohamed, A. R., Khoo, T. B., Ng, R. L., ... & Ong, L. C. (2016).** Vitamin D deficiency and its risk factors in Malaysian children with epilepsy. *Epilepsia*, *57*(8), 1271-1279.

- [155] **Sonmez, F. M., Donmez, A., Namuslu, M., Canbal, M., & Orun, E. (2015).** Vitamin D deficiency in children with newly diagnosed idiopathic epilepsy. *Journal of child neurology*, 30(11), 1428-1432.
- [156] **Neupane, S. P., Lien, L., Hilberg, T., & Bramness, J. G. (2013).** Vitamin D deficiency in alcohol-use disorders and its relationship to comorbid major depression: a cross-sectional study of inpatients in Nepal. *Drug and alcohol dependence*, 133(2), 480-485.
- [157] **Littlejohns, T. J., Henley, W. E., Lang, I. A., Annweiler, C., Beauchet, O., Chaves, P. H., & Llewellyn, D. J. (2014).** Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*, 83(10), 920-928.
- [158] **Granic, A., Hill, T. R., Kirkwood, T. B. L., Davies, K., Collerton, J., Martin-Ruiz, C., ... & Jagger, C. (2015).** Serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive decline in the very old: the Newcastle 85+ Study. *European journal of neurology*, 22(1), 106-e7.
- [159] **Zhu, D. M., Liu, Y., Zhang, A. G., Chu, Z. X., Wu, Q., Li, H., ... & Zhu, P. (2015).** High levels of vitamin D in relation to reduced risk of schizophrenia with elevated C-reactive protein. *Psychiatry research*, 228(3), 565-570.
- [160] **Bivona, G., Sasso, B. L., Iacolino, G., Gambino, C. M., Scazzone, C., Agnello, L., & Ciaccio, M. (2019).** Standardized measurement of circulating vitamin D [25 (OH) D] and its putative role as a serum biomarker in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Clinica Chimica Acta*, 497, 82-87.
- [161] **Cui, X., Pelekanos, M., Liu, P. Y., Burne, T. H. J., McGrath, J. J., & Eyles, D. W. (2013).** The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience*, 236, 77-87.
- [162] **Wang, X., Shen, N., Lu, Y., & Tan, K. (2019).** Vitamin D receptor polymorphisms and the susceptibility of Parkinson's disease. *Neuroscience letters*, 699, 206-211.
- [163] **Briggs, R., McCarroll, K., O'Halloran, A., Healy, M., Kenny, R. A., & Laird, E. (2019).** Vitamin D deficiency is associated with an increased likelihood of incident depression in community-dwelling older adults. *Journal of the American Medical Directors Association*, 20(5), 517-523.
- [164] **Zhang, H., Liu, S., Si, Y., Zhang, S., Tian, Y., Liu, Y., ... & Zhu, Z. (2019).** Natural sunlight plus vitamin D supplementation ameliorate delayed early motor

development in newborn infants from maternal perinatal depression. *Journal of affective disorders*, 257, 241-249.

[165] **Suvisaari, J. M., Haukka, J. K., & Lönnqvist, J. K. (2001)**. Season of birth among patients with schizophrenia and their siblings: evidence for the procreational habits hypothesis. *American Journal of Psychiatry*, 158(5), 754-757.

[166] **Davies, G., Welham, J., Chant, D., Torrey, E. F., & McGrath, J. (2003)**. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 29(3), 587-593.

[167] **Saha, S., Chant, D. C., Welham, J. L., & McGrath, J. J. (2006)**. The incidence and prevalence of schizophrenia varies with latitude. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 114(1), 36-39.

[168] **Cantor-Graae, E., & Selten, J. P. (2005)**. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *American Journal of Psychiatry*, 162(1), 12-24.

[169] **Eyles, D. W., Trzaskowski, M., Vinkhuyzen, A. A., Mattheisen, M., Meier, S., Gooch, H., ... & Jang, S. E. (2018)**. The association between neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia. *Scientific reports*, 8(1), 1-8.

[170] **Kija, E., Gidal, B. E., Shapson-Coe, A., Cader, S., van der Watt, G., Delport, S., & Wilmschurst, J. M. (2019)**. Vitamin D abnormalities and bone turnover analysis in children with epilepsy in the Western Cape of South Africa. *Seizure*, 69, 186-192.

[171] **Holló, A., Clemens, Z., Kamondi, A., Lakatos, P., & Szűcs, A. (2012)**. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. *Epilepsy & Behavior*, 24(1), 131-133.

[172] **Holló, A., Clemens, Z., & Lakatos, P. (2014)**. Epilepsy and vitamin D. *International Journal of Neuroscience*, 124(6), 387-393.

[173] **Xu, Z., Jing, X., Li, G., Sun, J., Guo, H., Hu, Y., ... & Lu, X. P. (2019)**. Valproate decreases vitamin D levels in pediatric patients with epilepsy. *Seizure*, 71, 60-65.

[174] **Pérez, L., & Bredy, R. (2012)**. Relation between serum vitamin D level and asthma. *Boletín de la Asociación Médica de Puerto Rico*, 104(2), 12-16.

[175] **Camargo Jr, C. A. (2018)**. Vitamin D, acute respiratory infection, and asthma/chronic obstructive pulmonary disease. In *Vitamin D* (pp. 1095-1120). Academic Press.



- [176] **Finklea, J. D., Grossmann, R. E., & Tangpricha, V. (2011).** Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies. *Advances in Nutrition*, 2(3), 244-253.
- [177] **Dutau, G., & Lavaud, F. (2012).** Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Revue Française d'Allergologie*, 52, S10-S18.
- [178] **Bener, A., Ehlajel, M. S., Tulic, M. K., & Hamid, Q. (2012).** Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *International archives of allergy and immunology*, 157(2), 168-175.
- [179] **El Khattabi, W., Choubi, M., Jabri, H., & Afif, M. H. (2017).** Relation entre la carence en vitamine D et la gravité de bronchite chronique obstructive. *Revue des Maladies*
- [180] **Semba, R. D., Houston, D. K., Bandinelli, S., Sun, K., Cherubini, A., Cappola, A. R., ... & Ferrucci, L. (2010).** Relationship of 25-hydroxyvitamin D with all-cause and cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults. *European journal of clinical nutrition*, 64(2), 203-209.
- [181] **Martin A, Potier de Courcy G. (2018).** Besoins nutritionnels et apports conseillés : concepts, élaboration, utilisation. EMC - Endocrinologie-Nutrition 2018;15(1):1-10 [Article 10-308-A-10].
- [182] **GNS. (2012).** New reference values for vitamin D. *Ann Nutr Metab* 2012;60(4):241—6.
- [183] **Ross, A. C., Manson, J. E., Abrams, S. A., Aloia, J. F., Brannon, P. M., Clinton, S. K., ... & Shapses, S. A. (2011).** The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *Journal of the American Dietetic Association*, 111(4), 524-527.
- [184] **Spiro, A., & Buttriss, J. L. (2014).** Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition bulletin*, 39(4), 322-350.
- [185] **Souberbielle J-C., Walrand S., (Mars,2016).** Etat des lieux établi par le Fonds français pour l'alimentation et la santé. [https://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2016/05/20160429\\_EtatDesLieux-VitamineD.pdf](https://alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2016/05/20160429_EtatDesLieux-VitamineD.pdf) Consulté le 04/02/2019

[186] **DRVs Efsa (2007)**: WHO/FAO/UNU. Protein and Amino Acid Requirements in Human Nutrition. Report of a Joint WHO/FAO/UNU Expert Consultation, WHO Technical Report Series, N° 935. 2007.

[www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/WHO\\_TRS\\_935/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/WHO_TRS_935/en/). Consulté le 26.8.2019.

[187] **ANC 2001** : Anses. Actualisation des repères du PNNS : élaboration des références nutritionnelles. Saisine n° 2012-SA-0186. Avis de l'Anses. Rapports d'expertise collective. Décembre 2016. [www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf](http://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf). Consulté le 7.09.2019

[188] **Anses 2016** : Anses. Actualisation des repères du PNNS : établissement de recommandations d'apport de sucres. Avis de l'Anses. Rapport d'expertise collective. Décembre 2016. [www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0186Ra.pdf](http://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0186Ra.pdf). Consulté le 18.8.2019.

[189] **Vidailhet, M., Mallet, E., Bocquet, A., Bresson, J. L., Briend, A., Chouraqui, J. P., ... & Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie. (2012)**. Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Archives de pédiatrie*, 19(3), 316-328.

[190] **Pludowski, P., Holick, M. F., Grant, W. B., Konstantynowicz, J., Mascarenhas, M. R., Haq, A., ... & Wimalawansa, S. J. (2018)**. Vitamin D supplementation guidelines. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 175, 125-135.

[191] **Cusano, N. E., Thys-Jacobs, S., & Bilezikian, J. P. (2018)**. Hypercalcemia due to vitamin D toxicity. *Vitamin D*, 507-526.

[192] **Baudart, P., Molin, A., Cesini, J., Jones, G., Kaufmann, M., Kottler, M. L., & Marcelli, C. (2017)**. Chondrocalcinose articulaire révélant une hypersensibilité à la vitamine D. *Revue du Rhumatisme*, 84(6), 551-553.

[193] **Högler, W. (2015)**. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: One cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 29(3), 385-398.

[194] **Prader, V. A. (1961)**. Eine besondere Form des primäre vitamin-D-resistenten Rachitis mit Hypocalcämie und autosomal-dominanten Erbgang: die hereditäre PseudoMangelrachitis. *Helv paediatr acta*, 16, 452-468.

- [195] **Khoo, A. L., Chai, L., Koenen, H., Joosten, I., Netea, M., & van der Ven, A. (2012).** Translating the role of vitamin D3 in infectious diseases. *Critical reviews in microbiology*, 38(2), 122-135.
- [196] **Lang, P. O. (2013).** Supplémentation en vitamine D: pourquoi? Comment? Qui? Et avec quoi ? *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*, 13(74), 63-70.
- [197] **Institute of Medicine (2011).** Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
- [198] **van Schoor, N., & Lips, P. (2018).** Worldwide vitamin D status. *Vitamin D*, 15-40.
- [199] **Garg, U. (2018).** 25-Hydroxyvitamin D testing: immunoassays versus tandem mass spectrometry. *Clinics in laboratory medicine*, 38(3), 439-453.
- [200] **Misra, M., Pacaud, D., Petryk, A., Collett-Solberg, P. F., & Kappy, M. (2008).** Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 122(2), 398-417.
- [201] **American Academy of Pediatrics. (2012).** Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *Pediatrics* 2012; 130:1424.
- [202] **Munns, C. F., Shaw, N., Kiely, M., Specker, B. L., Thacher, T. D., Ozono, K., ... & Höglér, W. (2016).** Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics*, 85(2), 83-106.
- [203] **Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... & Weaver, C. M. (2011).** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 96(7), 1911-1930.
- [204] **Weydert, J. A. (2014).** Vitamin D in children's health. *Children*, 1(2), 208-226.
- [205] **American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. (2014).** Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society consensus statement on vitamin D for prevention of falls and their consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:147-52
- [206] **Cosman, F., de Beur, S. J., LeBoff, M. S., Lewiecki, E. M., Tanner, B., Randall, S., & Lindsay, R. (2014).** Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis international*, 25(10), 2359-2381.

- [207] **Kim, J. S. (2019)**. Factors associated with vitamin D status among Korean female adolescents. *Journal of pediatric nursing*, 44, e79-e83.
- [208] **LeBlanc, E. S., Zakher, B., Daeges, M., Pappas, M., & Chou, R. (2015)**. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*, 162(2), 109-122.
- [209] **Manios, Y., Moschonis, G., Lambrinou, C. P., Mavrogianni, C., Tsirigoti, L., Hoeller, U., ... & Mathers, J. C. (2018)**. Associations of vitamin D status with dietary intakes and physical activity levels among adults from seven European countries: The Food4Me study. *European journal of nutrition*, 57(4), 1357-1368.
- [210] **Kim, Y. S., Hwang, J. H., & Song, M. R. (2018)**. The association between vitamin D deficiency and metabolic syndrome in Korean adolescents. *Journal of pediatric nursing*, 38, e7-e11.
- [211] **Benhamou, C. L., Souberbielle, J. C., Cortet, B., Fardellone, P., Gauvain, J. B., & Thomas, T. (2011)**. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *Presse Med*, 40(7/8), 673-82.
- [212] **Hanley, D. A., Cranney, A., Jones, G., Whiting, S. J., Leslie, W. D., Cole, D. E., ... & Rosen, C. (2010)**. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *Cmaj*, 182(12), E610-E618.
- [213] **Yin, S., Yang, Y., Wu, L., Li, Y., & Sun, C. (2019)**. Recent advances in sample preparation and analysis methods for vitamin D and its analogues in different matrices. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 110, 204-220.
- [214] **Shah, I., Akhtar, M. K., Hisaindee, S., Rauf, M. A., Sadig, M., & Ashraf, S. S. (2018)**. Clinical diagnostic tools for vitamin D assessment. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 180, 105-117.
- [215] **Leccia, M. T. (2013, March)**. Peau, soleil et vitamine D: réalités et controverses. In *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* (Vol. 140, No. 3, pp. 176-182). Elsevier Masson.
- [216] **Tai, S. S. C., Bedner, M., & Phinney, K. W. (2010)**. 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. *Analytical chemistry*, 82(5), 1942-1948.
- [217] **National Institute of Standards and Technology. (2009)**. Standard Reference Material 972. Vitamin D in Human Serum. Gaithersburg : NIST ; 2009.

- [218] **Souberbielle, J. C. (2014).** Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 49(6), 252-259.
- [219] **Wacker, M., & Holick, M. F. (2013).** Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-endocrinology*, 5(1), 51-108.
- [220] **Holick, M. F., & Chen, T. C. (2008).** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*, 87(4), 1080S-1086S.
- [221] **Jablonski, N. G., & Chaplin, G. (2018).** The roles of vitamin D and cutaneous vitamin D production in human evolution and health. *International journal of paleopathology*, 23, 54-59.
- [222] **Jablonski, N. G. (2018).** Evolution of human skin color and Vitamin D. In *vitamin D* (pp. 29-44). Academic Press.
- [223] **Manicourt, D. H., & Devogelaer, J. P. (2008).** Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(10), 3893-3899.
- [224] **An, J. L., Wang, Y. S., Li, X., Sun, Y., & Shen, S. H. (2008).** Relationship between surface UV radiation and air pollution in Beijing. *Huan jing ke xue= Huanjing kexue*, 29(4), 1053-1058.
- [225] **Baiz, N., Dargent-Molina, P., Wark, J. D., Souberbielle, J. C., Slama, R., Annesi-Maesano, I., & EDEN Mother-Child Cohort Study Group. (2012).** Gestational exposure to urban air pollution related to a decrease in cord blood vitamin D levels. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 97(11), 4087-4095.
- [226] **Agarwal, K. S., Mughal, M. Z., Upadhyay, P., Berry, J. L., Mawer, E. B., & Puliyeel, J. M. (2002).** The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Archives of disease in childhood*, 87(2), 111-113.
- [227] **Hosseinpahan, F., Heibatollahi, M., Moghbel, N., Asefzade, S., & Azizi, F. (2010).** The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: a cross sectional study. *BMC public health*, 10(1), 1-6.
- [228] **Kelishadi, R., Moeini, R., Poursafa, P., Farajian, S., Yousefy, H., & Okhovat-Souraki, A. A. (2014).** Independent association between air pollutants

and vitamin D deficiency in young children in Isfahan, Iran. *Paediatrics and international child health*, 34(1), 50-55.

[229] **Calderón-Garcidueñas, L., Franco-Lira, M., D'Angiulli, A., Rodríguez-Díaz, J., Blaurock-Busch, E., Busch, Y., ... & Perry, G. (2015).** Mexico City normal weight children exposed to high concentrations of ambient PM<sub>2.5</sub> show high blood leptin and endothelin-1, vitamin D deficiency, and food reward hormone dysregulation versus low pollution controls. Relevance for obesity and Alzheimer disease. *Environmental Research*, 140, 579-592.

[230] **Hoseinzadeh, E., Taha, P., Wei, C., Godini, H., Ashraf, G. M., Taghavi, M., & Miri, M. (2018).** The impact of air pollutants, UV exposure and geographic location on vitamin D deficiency. *Food and Chemical Toxicology*, 113, 241-254.

[231] **Kahwati, L. C., Weber, R. P., Pan, H., Gourlay, M., LeBlanc, E., Coker-Schwimmer, M., & Viswanathan, M. (2018).** Vitamin D, calcium, or combined supplementation for the primary prevention of fractures in community-dwelling adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*, 319(15), 1600-1612.

[232] **Gilchrest, B. A. (2007).** Sun protection and vitamin D: three dimensions of obfuscation. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 103(3-5), 655-663.

[233] **Faurschou, A., Beyer, D. M., Schmedes, A., Bogh, M. K., Philipsen, P. A., & Wulf, H. C. (2012).** The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *British Journal of Dermatology*, 167(2), 391-395.

[234] **Grigalavicius, M., Iani, V., & Juzeniene, A. (2016).** Layer thickness of SPF 30 sunscreen and formation of pre-vitamin D. *Anticancer research*, 36(3), 1409-1415.

[235] **Belaid, S., Martin, A., Schott, A. M., Laville, M., & Le Goaziou, M. F. (2008).** La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale. *La Presse Médicale*, 37(2), 201-206.

- [236] **Allali, F., El Aichaoui, S., Khazani, H., Benyahia, B., Saoud, B., El Kabbaj, S., ... & Hajjaj-Hassouni, N. (2009, June).** High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 38, No. 6, pp. 444-451). WB Saunders.
- [237] **Nimitphong, H., & Holick, M. F. (2013).** Vitamin D status and sun exposure in Southeast Asia. *Dermato-endocrinology*, 5(1), 34-37.
- [238] **Personne, V., Partouche, H., & Souberbielle, J. C. (2013).** Insuffisance et déficit en vitamine D: épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *La Presse Médicale*, 42(10), 1334-1342.
- [239] **Tran, B., Armstrong, B. K., McGeechan, K., Ebeling, P. R., English, D. R., Kimlin, M. G., ... & Neale, R. E. (2013).** Predicting vitamin D deficiency in older Australian adults. *Clinical endocrinology*, 79(5), 631-640.
- [240] **Wanner, M., Richard, A., Martin, B., Linseisen, J., & Rohrmann, S. (2015).** Associations between objective and self-reported physical activity and vitamin D serum levels in the US population. *Cancer Causes & Control*, 26(6), 881-891.
- [241] **Mendes, M. M., Darling, A. L., Hart, K. H., Morse, S., Murphy, R. J., & Lanham-New, S. A. (2019).** Impact of high latitude, urban living and ethnicity on 25-hydroxyvitamin D status: a need for multidisciplinary action? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 188, 95-102.
- [242] **Abhijith, K. V., Kumar, P., Gallagher, J., McNabola, A., Baldauf, R., Pilla, F., ... & Pulvirenti, B. (2017).** Air pollution abatement performances of green infrastructure in open road and built-up street canyon environments—A review. *Atmospheric Environment*, 162, 71-86.
- [243] **Grant, W. B. (2012).** Role of solar UVB irradiance and smoking in cancer as inferred from cancer incidence rates by occupation in Nordic countries. *Dermato-endocrinology*, 4(2), 203-211.
- [244] **Nurbazlin, M., Chee, W. S. S., Rokiah, P., Tan, A. T. B., Chew, Y. Y., Siti Nusaibah, A. R., & Chan, S. P. (2013).** Effects of sun exposure on 25 (OH) vitamin D concentration in urban and rural women in Malaysia. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 22(3), 391-399.

- [245] **Wolman, R., Wyon, M. A., Koutedakis, Y., Nevill, A. M., Eastell, R., & Allen, N. (2013).** Vitamin D status in professional ballet dancers: winter vs. summer. *Journal of Science and Medicine in Sport*, 16(5), 388-391.
- [246] **Cutillas-Marco, E., Fuertes-Prosper, A., Grant, W. B., & Morales-Suárez-Varela, M. (2012).** Vitamin D deficiency in South Europe: effect of smoking and aging. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, 28(3), 159-161.
- [247] **Jorde, R., Saleh, F., Figenschau, Y., Kamycheva, E., Haug, E., & Sundsfjord, J. (2005).** Serum parathyroid hormone (PTH) levels in smokers and non-smokers. The fifth Tromsø study. *European journal of endocrinology*, 152(1), 39-45.
- [248] **Shinkov, A., Borissova, A. M., Dakovska, L., Vlahov, J., Kassabova, L., & Svinarov, D. (2015).** Winter 25-hydroxyvitamin D levels in young urban adults are affected by smoking, body mass index and educational level. *European journal of clinical nutrition*, 69(3), 355-360.
- [249] **Kassi, E. N., Stavropoulos, S., Kokkoris, P., Galanos, A., Moutsatsou, P., Dimas, C., ... & Lyritis, G. (2015).** Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones*, 14(2), 241-250.
- [250] **Godar, D. E., Pope, S. J., Grant, W. B., & Holick, M. F. (2011).** Solar UV doses of adult Americans and vitamin D<sub>3</sub> production. *Dermato-endocrinology*, 3(4), 243-250.
- [251] **Vásárhelyi, B., Sántori, A., Olajos, F., Szabó, A., & Bekő, G. (2011).** Low vitamin D levels among patients at Semmelweis University: retrospective analysis during a one-year period. *Orvosi hetilap*, 152(32), 1272-1277.
- [252] **Munns, C., Zacharin, M. R., Rodda, C. P., Batch, J. A., Morley, R., Cranswick, N. E., ... & Cowell, C. T. (2006).** Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement. *Medical Journal of Australia*, 185(5), 268-272.
- [253] **World Health Organization. (2005).** Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
- [254] **Byun, E. J., Heo, J., Cho, S. H., Lee, J. D., & Kim, H. S. (2017).** Suboptimal vitamin D status in Korean adolescents: a nationwide study on its prevalence, risk factors including cotinine-verified smoking status and association with atopic dermatitis and asthma. *BMJ open*, 7(7), e016409.



- [255] **Mielgo-Ayuso, J., Valtueña, J., Cuenca-García, M., Gottrand, F., Breidenassel, C., Ferrari, M., ... & Gonzalez-Gross, M. (2017).** Regular breakfast consumption is associated with higher blood vitamin status in adolescents: the HELENA (Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence) Study. *Public health nutrition*, 20(8), 1393-1404.
- [256] **Lee, A., Kim, S. H., Nam, C. M., Kim, Y. J., Joo, S. H., & Lee, K. R. (2016).** Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in Korean children and adolescents and associated factors. *Laboratory Medicine Online*, 6(2), 70-78.
- [257] **Öberg, J., Jorde, R., Almås, B., Emaus, N., & Grimnes, G. (2014).** Vitamin D deficiency and lifestyle risk factors in a Norwegian adolescent population. *Scandinavian journal of public health*, 42(7), 593-602.
- [258] **Sakamoto, R., Thorpe, D., Knutsen, R., Beeson, L., & Knutsen, S. (2018).** Ethnic Variations in Serum 25 (OH) D Levels and Bone Ultrasound Attenuation Measurements in Blacks and Whites. *Journal of racial and ethnic health disparities*, 5(2), 439-448.
- [259] **Clemens, T. L., Henderson, S. L., Adams, J. S., & Holick, M. F. (1982).** Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D<sub>3</sub>. *The Lancet*, 319(8263), 74-76.
- [260] **Holick, M. F. (1987, April).** Photosynthesis of vitamin D in the skin: effect of environmental and life-style variables. In *Federation proceedings* (Vol. 46, No. 5, pp. 1876-1882).
- [261] **Holick, M. F. (2014).** Sunlight, ultraviolet radiation, vitamin D and skin cancer. *Sunlight, vitamin D and skin cancer*, 1-16.
- [262] **Fitzpatrick, T. B. (1988).** The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Archives of dermatology*, 124(6), 869-871.
- [263] **Martins, D., Wolf, M., Pan, D., Zadshir, A., Tareen, N., Thadhani, R., ... & Norris, K. (2015).** "2015 Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States." *ArchIntern Med* 167:1159–1165.
- [264] **Cipriani, C., Pepe, J., Piemonte, S., Colangelo, L., Cilli, M., & Minisola, S. (2014).** Vitamin D and its relationship with obesity and muscle. *International journal of endocrinology*, 2014.
- [265] **Holick, M. F. (2007).** Vitamin D deficiency. *New England journal of medicine*, 357(3), 266-281.

- [266] **Stein, E. M., Strain, G., Sinha, N., Ortiz, D., Pomp, A., Dakin, G., ... & Silverberg, S. J. (2009).** Vitamin D insufficiency prior to bariatric surgery: risk factors and a pilot treatment study. *Clinical endocrinology*, 71(2), 176-183.
- [267] **Beckman, L. M., Earthman, C. P., Thomas, W., Compher, C. W., Muniz, J., Horst, R. L., ... & Sibley, S. D. (2013).** Serum 25 (OH) vitamin D concentration changes after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Obesity*, 21(12), E599-E606.
- [268] **Vimaleswaran, K. S., Berry, D. J., Lu, C., Tikkanen, E., Pilz, S., Hiraki, L. T., ... & Wood, A. R. (2013).** Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*, 10(2), e1001383.
- [269] **Drincic, A., Fuller, E., Heaney, R. P., & Armas, L. A. (2013).** 25-Hydroxyvitamin D response to graded vitamin D3 supplementation among obese adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(12), 4845-4851.
- [270] **Datta, P., Philipsen, P. A., Olsen, P., Petersen, B., Johansen, P., Morling, N., & Wulf, H. C. (2016).** Major inter-personal variation in the increase and maximal level of 25-hydroxy vitamin D induced by UVB. *Photochemical & Photobiological Sciences*, 15(4), 536-545.
- [271] **Jakobsen, J., & Smith, C. (2017).** Farmed salmon and farmed rainbow trout-excellent sources of vitamin D? *Fisheries and Aquaculture Journal*, 8(2), 1E-1E.
- [272] **Griffiths, J. K. (2020).** Vitamin Deficiencies. In *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases* (pp. 1042-1047). Content Repository Only!
- [273] **Mulligan, M. L., Felton, S. K., Riek, A. E., & Bernal-Mizrachi, C. (2010).** Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 202(5), 429-e1.
- [274] **Fugain, P., & Jacquot, A. (2015).** Hypovitaminose D pendant la grossesse: prévalence et facteurs de risque. Étude prospective observationnelle au CHRU de Montpellier. *La Revue Sage-Femme*, 14(3), 85-93.
- [275] **Dawodu, A., & Wagner, C. L. (2007).** Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Archives of disease in childhood*, 92(9), 737-740.
- [276] **Sachan, A., Gupta, R., Das, V., Agarwal, A., Awasthi, P. K., & Bhatia, V. (2005).** High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their

newborns in northern India. *The American journal of clinical nutrition*, 81(5), 1060-1064.

[277] **Madelenat, P., Bastian, H., & Menn, S. (2001)**. Supplémentation hivernale au 3e trimestre de la grossesse par une dose de 80 000 UI de vitamine D. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 30(8), 761-767.

[278] **Bodnar, L. M., Simhan, H. N., Powers, R. W., Frank, M. P., Cooperstein, E., & Roberts, J. M. (2007)**. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *The Journal of nutrition*, 137(2), 447-452.

[279] **Bui, T., & Christin-Maitre, S. (2011, October)**. Vitamine D et grossesse. In *Annales d'endocrinologie* (Vol. 72, pp. S23-S28). Elsevier Masson.

[280] **Wagner, C. L., McNeil, R. B., Johnson, D. D., Hulsey, T. C., Ebeling, M., Robinson, C., ... & Hollis, B. W. (2013)**. Health characteristics and outcomes of two randomized vitamin D supplementation trials during pregnancy: a combined analysis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 136, 313-320.

[281] **Poel, Y. H. M., Hummel, P., Lips, P. T. A. M., Stam, F., Van Der Ploeg, T., & Simsek, S. (2012)**. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *European journal of internal medicine*, 23(5), 465-469.

[282] **Haliloglu, B., Ilter, E., Aksungar, F. B., Celik, A., Coksuer, H., Gunduz, T., ... & Ozekici, U. (2011)**. Bone turnover and maternal 25 (OH) vitamin D3 levels during pregnancy and the postpartum period: should routine vitamin D supplementation be increased in pregnant women? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 158(1), 24-27.

[283] **Brandenbarg, J., Vrijkotte, T. G., Goedhart, G., & van Eijsden, M. (2012)**. Maternal early-pregnancy vitamin D status is associated with maternal depressive symptoms in the Amsterdam Born Children and Their Development cohort. *Psychosomatic Medicine*, 74(7), 751-757.

[284] **Mallet, E., (2008)**. Hypocalcémie: sémiologie et mécanismes de survenue. *Archives de pédiatrie*, 15(5), 642-644.

[285] **Aine, L., Backström, M. C., Mäki, R., Kuusela, A. L., Koivisto, A. M., Ikonen, R. S., & Mäki, M. (2000)**. Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely. *Journal of oral pathology & medicine*, 29(8), 403-409.

- [286] **Paul, G., Brehm, J. M., Alcorn, J. F., Holguín, F., Aujla, S. J., & Celedón, J. C. (2012).** Vitamin D and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 185(2), 124-132.
- [287] **COHEN-SOLAL, M., MARIE, P., & DE VERNEJOU, M. C. (2000).** Physiopathologie et génétique de l'ostéoporose: Dossier thématique: L'ostéoporose. In *Annales de médecine interne (Paris)* (Vol. 151, No. 5, pp. 373-379).
- [288] **Yamanaka, Y., Menuki, K., Zenke, Y., Ikeda, S., Hatakeyama, E., Kawano, K., ... & Sakai, A. (2019).** Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in Japanese postmenopausal women with osteoporotic fractures. *Osteoporosis and sarcopenia*, 5(4), 116-121.
- [289] **Romero, M. J. G. D. T., Santana, P. S., Gómez, J. M. Q., Gimeno, E. J., & Henríquez, M. S. (2014).** Prevalence of osteoporosis, vertebral fractures and hypovitaminosis D in postmenopausal women living in a rural environment. *Maturitas*, 77(3), 282-286.
- [290] **Ragab, W. S., Saleh, W. F., & Tawfik, L. T. (2013).** Vitamin D deficiency in postmenopausal Egyptian women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 123(1), 75-76.
- [291] **Meskine, D., Bouzid, A., & Zanoun, N. (2015, September).** Prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes ménopausées ostéoporotiques. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 76, No. 4, p. 484). Elsevier Masson.
- [292] **Weisberg, P., Scanlon, K. S., Li, R., & Cogswell, M. E. (2004).** Nutritional rickets among children in the United States: review of cases reported between 1986 and 2003. *The American journal of clinical nutrition*, 80(6), 1697S-1705S.
- [293] **Henderson, A. (2005).** Vitamin D and the breastfed infant. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 34(3), 367-372.
- [294] **Abrams, S. A. (2007).** In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 85(2), 604S-607S.
- [295] **Lee, J. Y., So, T. Y., & Thackray, J. (2013).** A review on vitamin d deficiency treatment in pediatric patients. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 18(4), 277-291.
- [296] **Mark, S. (2010).** Vitamin D status and recommendations to improve vitamin D status in Canadian youth.

- [297] **González-Gross, M., Valtuena, J., Breidenassel, C., Moreno, L. A., Ferrari, M., Kersting, M., ... & Stehle, P. (2012).** Vitamin D status among adolescents in Europe: the Healthy Lifestyle in Europe by Nutrition in Adolescence study. *British Journal of Nutrition*, 107(5), 755-764.
- [298] **Hu, Y., Chen, J., Wang, R., Li, M., Yun, C., Li, W., ... & Yang, L. (2017).** Vitamin D nutritional status and its related factors for Chinese children and adolescents in 2010–2012. *Nutrients*, 9(9), 1024.
- [299] **Min, H., & Min, A. (2018).** Gender-Specific Factors Associated with Vitamin D Deficiency among Korean Adolescents: Data from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey V (2010~ 2011). *Child Health Nursing Research*, 24(2), 157-165.
- [300] **Navarro-Triviño, F. J., Arias-Santiago, S., & Gilaberte-Calzada, Y. (2019).** Vitamin D and the skin: a review for dermatologists. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*, 110(4), 262-272.
- [301] **Schwalfenberg, G. (2007).** Not enough vitamin D: health consequences for Canadians. *Canadian Family Physician*, 53(5), 841-854.
- [302] **Borges, J. L. C., Miranda, I. S. D. M., Sarquis, M. M., Borba, V., Maeda, S. S., Lazaretti-Castro, M., & Blinkey, N. (2018).** Obesity, bariatric surgery, and vitamin D. *Journal of Clinical Densitometry*, 21(2), 157-162.
- [303] **Lehmann, B., Rudolph, T., Pietzsch, J., & Meurer, M. (2000).** Conversion of vitamin D<sub>3</sub> to 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human skin equivalents. *Experimental dermatology*, 9(2), 97-103.
- [304] **Deschasaux, M., Souberbielle, J. C., Partula, V., Lécuyer, L., Gonzalez, R., Srour, B., ... & Touvier, M. (2017).** Que sait ou croit savoir le public à propos de la vitamine D ?. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 31(3), 237-238.
- [305] **Leung, A. Y. M., Cheung, M. K. T., & Chi, I. (2015).** Supplementing vitamin D through sunlight: associating health literacy with sunlight exposure behavior. *Archives of gerontology and geriatrics*, 60(1), 134-141.
- [306] **Thacher, T. D., Pludowski, P., Shaw, N. J., Mughal, M. Z., Munns, C. F., & Högler, W. (2016).** Nutritional rickets in immigrant and refugee children. *Public Health Reviews*, 37(1), 1-10.
- [307] **Mughal, M. Z., Salama, H., Greenaway, T., Laing, I., & Mawer, E. B. (1999).** Florid rickets associated with prolonged breast feeding without vitamin D supplementation. *Bmj*, 318(7175), 39-40.

- [308] **Cadario, F., Savastio, S., Magnani, C., Cena, T., Pagliardini, V., Bellomo, G., ... & Bona, G. (2015).** High prevalence of vitamin D deficiency in native versus migrant mothers and newborns in the north of Italy: a call to act with a stronger prevention program. *PLoS One*, *10*(6), e0129586.
- [309] **Moreno-Reyes, R., Carpentier, Y. A., Boelaert, M., El Mounni, K., Dufourny, G., Bazelmans, C., ... & Goldman, S. (2009).** Vitamin D deficiency and hyperparathyroidism in relation to ethnicity: a cross-sectional survey in healthy adults. *European journal of nutrition*, *48*(1), 31-37.
- [310] **Cashman, K. D., Dowling, K. G., Škrabáková, Z., Kiely, M., Lamberg-Allardt, C., Durazo-Arvizu, R. A., ... & Andersen, R. (2015).** Standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data from four Nordic population samples using the Vitamin D Standardization Program protocols: Shedding new light on vitamin D status in Nordic individuals. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, *75*(7), 549-561.
- [311] **Marwaha, R. K., Tandon, N., Chopra, S., Agarwal, N., Garg, M. K., Sharma, B., ... & Puri, S. (2011).** Vitamin D status in pregnant Indian women across trimesters and different seasons and its correlation with neonatal serum 25-hydroxyvitamin D levels. *British journal of nutrition*, *106*(9), 1383-1389.
- [312] **Martin, C. A., Gowda, U., & Renzaho, A. M. (2016).** The prevalence of vitamin D deficiency among dark-skinned populations according to their stage of migration and region of birth: A meta-analysis. *Nutrition*, *32*(1), 21-32.
- [313] **Petersen, B., Wulf, H. C., Triguero-Mas, M., Philipsen, P. A., Thieden, E., Olsen, P., ... & Nieuwenhuijsen, M. J. (2014).** Sun and ski holidays improve vitamin D status, but are associated with high levels of DNA damage. *Journal of Investigative Dermatology*, *134*(11), 2806-2813.
- [314] **Boas, M., Feldt-Rasmussen, U., & Main, K. M. (2012).** Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Molecular and cellular endocrinology*, *355*(2), 240-248.
- [315] **Barrea, L., Savastano, S., Di Somma, C., Savanelli, M. C., Nappi, F., Albanese, L., & Colao, A. (2017).** Low serum vitamin D-status, air pollution and obesity: A dangerous liaison. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *18*(2), 207-214.

- [316] **Johns, L. E., Ferguson, K. K., & Meeker, J. D. (2016).** Relationships between urinary phthalate metabolite and bisphenol A concentrations and vitamin D levels in US adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2005–2010. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(11), 4062-4069.
- [317] **Arbuckle, T. E., Liang, C. L., Morisset, A. S., Fisher, M., Weiler, H., Cirtiu, C. M., ... & MIREC Study Group. (2016).** Maternal and fetal exposure to cadmium, lead, manganese and mercury: the MIREC study. *Chemosphere*, 163, 270-282.
- [318] **Mazumdar, I., Goswami, K., & Ali, M. S. (2017).** Status of serum calcium, vitamin D and parathyroid hormone and hematological indices among lead exposed jewelry workers in Dhaka, Bangladesh. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 32(1), 110-116.
- [319] **Rahman, A., Al-Awadi, A. A., & Khan, K. M. (2018).** Lead affects vitamin D metabolism in rats. *Nutrients*, 10(3), 264.
- [320] **Nipith Charoenngam, M. D. (2018).** Prevalence of inadequate vitamin D status in ambulatory Thai patients with cardiometabolic disorders who had and had no vitamin D supplementation. *JOURNAL OF THE MEDICAL ASSOCIATION OF THAILAND*, 739.
- [321] **Holick, M. F. (2006, March).** High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 81, No. 3, pp. 353-373). Elsevier.
- [322] **Cavalier, E., & Souberbielle, J. C. (2009).** An update on the classical and non classical effects on vitamin D; evaluation of the patient's status. *MEDECINE NUCLEAIRE-IMAGERIE FONCTIONNELLE ET METABOLIQUE*, 33(1), 7-16.
- [323] **Hilger, J., Friedel, A., Herr, R., Rausch, T., Roos, F., Wahl, D. A., ... & Hoffmann, K. (2014).** A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *British journal of nutrition*, 111(1), 23-45.
- [324] **Holick, M. F. (2017).** The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18(2), 153-165.
- [325] **Kumar, J., Muntner, P., Kaskel, F. J., Hailpern, S. M., & Melamed, M. L. (2009).** Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001–2004. *Pediatrics*, 124(3), e362-e370.

- [326] **Płudowski, P., Karczmarewicz, E., Bayer, M., Carter, G., Chlebna-Sokół, D., Czech-Kowalska, J., ... & Żmijewski, M. A. (2013).** Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe—recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*, *64*(4), 319-327.
- [327] **Zhu, Z., Zhan, J., Shao, J., Chen, W., Chen, L., Li, W., ... & Zhao, Z. (2012).** High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China. *BMC public health*, *12*(1), 1-7.
- [328] **Fischer, P. R., Thacher, T. D., & Pettifor, J. M. (2008).** Pediatric vitamin D and calcium nutrition in developing countries. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, *9*(3), 181-192.
- [329] **Chakhtoura, M., Rahme, M., Chamoun, N., & Fuleihan, G. E. H. (2018).** Vitamin D in the middle East and North Africa. *Bone reports*, *8*, 135-146.
- [330] **Van der Wielen, R. P., De Groot, L. C. P. G. M., Van Staveren, W. A., Löwik, M. R. H., Van den Berg, H., Haller, J., & Moreiras, O. (1995).** Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *The Lancet*, *346*(8969), 207-210.
- [331] **Bruyère, O., MALAISE, O., Neuprez, A., & Reginster, J. Y. (2006).** Young postmenopausal women have high prevalence of inadequate serum vitamin D levels: results of a European study. *Osteoporosis International*, *17*(Suppl. 2), S56.
- [332] **Bettica, P., Bevilacqua, M., Vago, T., & Norbiato, G. (1999).** High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporosis international*, *9*(3), 226-229.
- [333] **Quesada, J. M., Jans, I., Benito, P., Jimenez, J. A., & Bouillon, R. (1989).** Vitamin D status of elderly people in Spain. *Age and ageing*, *18*(6), 392-397.
- [334] **Lapatsanis, D., Moulas, A., Cholevas, V., Soukagos, P., Papadopoulou, Z. L., & Challa, A. (2005).** Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece. *Calcified tissue international*, *77*(6), 348-355.
- [335] **Cashman, K. D., Dowling, K. G., Škrabáková, Z., Gonzalez-Gross, M., Valtueña, J., De Henauw, S., ... & Kiely, M. (2016).** Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American journal of clinical nutrition*, *103*(4), 1033-1044.



- [336] **Pilz, S., März, W., Cashman, K. D., Kiely, M. E., Whiting, S. J., Holick, M. F., ... & Zittermann, A. (2018).** Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance paper. *Frontiers in endocrinology*, 9, 373.
- [337] **Chapuy, M. C., Preziosi, P., Maamer, M., Arnaud, S., Galan, P., Hercberg, S., & Meunier, P. J. (1997).** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis international*, 7(5), 439-443.
- [338] **Vernay, M., Sponga, M., Salanave, B., Oléko, A., Deschamps, V., Malon, A., & Castetbon, K. (2012).** Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007). *BEH*, 16, 189-194.
- [339] **Souberbielle, J. C., Massart, C., Brailly-Tabard, S., Cavalier, E., & Chanson, P. (2016).** Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in healthy French adults: the VARIETE study. *Endocrine*, 53(2), 543-550.
- [340] **Touvier, M., Deschasaux, M., Montourcy, M., Sutton, A., Charnaux, N., Kesse-Guyot, E., ... & Souberbielle, J. C. (2014).** Interpretation of plasma PTH concentrations according to 25OHD status, gender, age, weight status, and calcium intake: importance of the reference values. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(4), 1196-1203.
- [341] **Snijder, M. B., van Dam, R. M., Visser, M., Deeg, D. J., Dekker, J. M., Bouter, L. M., ... & Lips, P. (2005).** Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(7), 4119-4123.
- [342] **Melhus, H., Snellman, G., Gedeberg, R., Byberg, L., Berglund, L., Mallmin, H., ... & Michaelsson, K. (2010).** Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and fracture risk in a community-based cohort of elderly men in Sweden. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(6), 2637-2645.
- [343] **Hoge, A., Donneau, A. F., Streel, S., Kolh, P., Chapelle, J. P., Albert, A., ... & Guillaume, M. (2015).** Vitamin D deficiency is common among adults in Wallonia (Belgium, 51° 30' North): findings from the Nutrition, Environment and Cardio-Vascular Health study. *Nutrition Research*, 35(8), 716-725.
- [344] **Laktasic-Zerjavic, N., Korsic, M., Crncevic-Orlic, Z., Kovac, Z., Polasek, O., & Soldo-Juresa, D. (2010).** Vitamin D status, dependence on age, and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clinical rheumatology*, 29(8), 861-867.

- [345] **Cashman, K. D., Kiely, M., Kinsella, M., Durazo-Arvizu, R. A., Tian, L., Zhang, Y., ... & Sempos, C. T. (2014).** Evaluation of Vitamin D Standardization Program protocols for standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data: a case study of the program's potential for national nutrition and health surveys. *The American journal of clinical nutrition*, 97(6), 1235-1242.
- [346] **Ginde, A. A., Liu, M. C., & Camargo, C. A. (2009).** Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Archives of internal medicine*, 169(6), 626-632.
- [347] **Ganji, V., Zhang, X., & Tangpricha, V. (2012).** Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the US population based on assay-adjusted data. *The Journal of nutrition*, 142(3), 498-507.
- [348] **Looker, A. C., Pfeiffer, C. M., Lacher, D. A., Schleicher, R. L., Picciano, M. F., & Yetley, E. A. (2008).** Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *The American journal of clinical nutrition*, 88(6), 1519-1527.
- [349] **Kroll, M. H., Bi, C., Garber, C. C., Kaufman, H. W., Liu, D., Caston-Balderrama, A., ... & Holick, M. F. (2015).** Temporal relationship between vitamin D status and parathyroid hormone in the United States. *PloS one*, 10(3), e0118108.
- [350] **Tovey, A.C & Cannell JJ., (2017).** High prevalence of vitamin D deficiency among children worldwide. The Vitamin D Council Blog & Newsletter; 2017.
- [351] **Mithal, A., Wahl, D. A., Bonjour, J. P., Burckhardt, P., Dawson-Hughes, B., Eisman, J. A., ... & Morales-Torres, J. (2009).** Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D (Osteoporosis International DOI: 10.1007-s00198-009-0954-6). *Publication Name: Osteoporosis International; Publication Year: 2009; Volume: 20; no. 11; Pages:(1821.*
- [352] **Sloka, S., Stokes, J., Randell, E., & Newhook, L. A. (2009).** Seasonal variation of maternal serum vitamin D in Newfoundland and Labrador. *Journal of obstetrics and gynaecology canada*, 31(4), 313-321.
- [353] **El Hayek, J., Egeland, G., & Weiler, H. (2010).** Vitamin D status of Inuit preschoolers reflects season and vitamin D intake. *The Journal of nutrition*, 140(10), 1839-1845.

- [354] **Aucoin, M., Weaver, R., Thomas, R., & Jones, L. (2013).** Vitamin D status of refugees arriving in Canada: findings from the Calgary Refugee Health Program. *Canadian Family Physician*, 59(4), e188-e194.
- [355] **Campagna, A. M., Settgest, A. M., Walker, P. F., DeFor, T. A., Campagna, E. J., & Plotnikoff, G. A. (2013, January).** Effect of country of origin, age, and body mass index on prevalence of vitamin D deficiency in a US immigrant and refugee population. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 88, No. 1, pp. 31-37). Elsevier.
- [356] **Hirschler, V., Maccallini, G., Molinari, C., Aranda, C., & San Antonio de los Cobres Study Group. (2013).** Low vitamin D concentrations among indigenous Argentinean children living at high altitudes. *Pediatric diabetes*, 14(3), 203-210.
- [357] **Hirschler, V., Maccallini, G., Molinari, C., Inés, U., Castano, L. A., Sanchez, M., & Urzagasti, M. (2014).** Association between vitamin D and Apo B concentrations in Argentinean Indian children. *Clinica Chimica Acta*, 429, 147-151.
- [358] **Brinkmann, K., Le Roy, C., Iñiguez, G., & Borzutzky, A. (2015).** Severe vitamin D deficiency in children from Punta Arenas, Chile: Influence of nutritional status on the response to supplementation. *Revista chilena de pediatria*, 86(3), 182-188.
- [359] **Portela, M. L. P. M., Mónico, A., Barahona, A., Dupraz, H., Gonzales-Chaves, M. M. S., & Zeni, S. N. (2010).** Comparative 25-OH-vitamin D level in institutionalized women older than 65 years from two cities in Spain and Argentina having a similar solar radiation index. *Nutrition*, 26(3), 283-289.
- [360] **Lips, P., Hosking, D., Lippuner, K., Norquist, J. M., Wehren, L., Maalouf, G., & Chandler, J. (2006).** The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *Journal of internal medicine*, 260(3), 245-254.
- [361] **Issa, C. T. M. I., Silva, A. S., Toscano, L. T., Medeiros, M. S., Persuhn, D. C., da Silva Diniz, A., & Gonçalves, M. D. C. R. (2016).** Relationship between cardiometabolic profile, vitamin D status and Bsml polymorphism of the VDR gene in non-institutionalized elderly subjects: Cardiometabolic profile, vitamin D status and Bsml polymorphism of the VDR gene in non-institutionalized elderly subjects. *Experimental gerontology*, 81, 56-64.

- [362] **Gilbert-Diamond, D., Baylin, A., Mora-Plazas, M., Marin, C., Arsenault, J. E., Hughes, M. D., ... & Villamor, E. (2010).** Vitamin D deficiency and anthropometric indicators of adiposity in school-age children: a prospective study. *The American journal of clinical nutrition*, 92(6), 1446-1451.
- [363] **Tau, C., Ciriani, V., Scaiola, E., & Acuña, M. (2007).** Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 103(3-5), 651-654.
- [364] **Unger, M. D., Cuppari, L., Titan, S. M., Magalhães, M. C. T., Sasaki, A. L., dos Reis, L. M., ... & Moysés, R. M. A. (2010).** Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clinical nutrition*, 29(6), 784-788.
- [365] **Bakhtiyarova, S., Lesnyak, O., Kyznesova, N., Blankenstein, M. A., & Lips, P. (2006).** Vitamin D status among patients with hip fracture and elderly control subjects in Yekaterinburg, Russia. *Osteoporosis international*, 17(3), 441-446.
- [366] **Prentice, A. (2008).** Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutrition reviews*, 66(suppl\_2), S153-S164.
- [367] **Wu, F., Laslett, L. L., & Zhang, Q. (2015).** Threshold effects of vitamin D status on bone health in Chinese adolescents with low calcium intake. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(12), 4481-4489.
- [368] **Nakamura, K., Kitamura, K., Takachi, R., Saito, T., Kobayashi, R., Oshiki, R., & Yamazaki, O. (2015).** Impact of demographic, environmental, and lifestyle factors on vitamin D sufficiency in 9084 Japanese adults. *Bone*, 74, 10-17.
- [369] **Nakamura, K., Nashimoto, M., Okuda, Y., Ota, T., & Yamamoto, M. (2002).** Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. *Nutrition*, 18(5), 415-416.
- [370] **Xu, C., Perera, R. A., Chan, Y. H., Fang, V. J., Ng, S., Ip, D. K., ... & Cowling, B. J. (2015).** Determinants of serum 25-hydroxyvitamin D in Hong Kong. *British Journal of Nutrition*, 114(1), 144-151.
- [371] **Ganmaa, D., Holick, M. F., Rich-Edwards, J. W., Frazier, L. A., Davaalkham, D., Ninjin, B., ... & Troisi, R. (2014).** Vitamin D deficiency in reproductive age Mongolian women: a cross sectional study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 139, 1-6.

- [372] **Smith, G., Wimalawansa, S. J., Laillou, A., Soponneary, P., Un, S., Hong, R., ... & Wieringa, F. T. (2016).** High prevalence of vitamin D deficiency in Cambodian women: a common deficiency in a sunny country. *Nutrients*, *8*(5), 290.
- [373] **Choi, H. S., Oh, H. J., Choi, H., Choi, W. H., Kim, J. G., Kim, K. M., ... & Lim, S. K. (2011).** Vitamin D insufficiency in Korea—a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *96*(3), 643-651.
- [374] **Moy, F. M. (2011).** Vitamin D status and its associated factors of free living Malay adults in a tropical country, Malaysia. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, *104*(3), 444-448.
- [375] **Laillou, A., Wieringa, F., Tran, T. N., Van, P. T., Le, B. M., Fortin, S., ... & Berger, J. (2013).** Hypovitaminosis D and mild hypocalcaemia are highly prevalent among young Vietnamese children and women and related to low dietary intake. *PLoS One*, *8*(5), e63979.
- [376] **Poh, B. K., Rojroongwasinkul, N., Le Nguyen, B. K., Ruzita, A. T., Yamborisut, U., Hong, T. N., ... & Parikh, P. (2016).** 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, *25*(3), 538-548.
- [377] **Harinarayan, C. V., Ramalakshmi, T., Prasad, U. V., Sudhakar, D., Srinivasarao, P. V., Sarma, K. V., & Kumar, E. G. T. (2007).** High prevalence of low dietary calcium, high phytate consumption, and vitamin D deficiency in healthy south Indians. *The American journal of clinical nutrition*, *85*(4), 1062-1067.
- [378] **Mehboobali, N., Iqbal, S. P., & Iqbal, M. P. (2015).** High prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in a low income peri-urban community in Karachi. *Journal of Pakistan Medical Association*, *65*(9), 946.
- [379] **Green, R. J., Samy, G., Miqdady, M. S., El-Hodhod, M., Akinyinka, O. O., Saleh, G., ... & Salah, M. (2015).** Vitamin D deficiency and insufficiency in Africa and the Middle East, despite year-round sunny days. *SAMJ: South African Medical Journal*, *105*(7), 603-605.
- [380] **Al-Daghri, N. M. (2018).** Vitamin D in Saudi Arabia: prevalence, distribution and disease associations. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, *175*, 102-107.

- [381] Zhang, F. F., Al Hooti, S., Al Zenki, S., Alomirah, H., Jamil, K. M., Rao, A., ... & Ausman, L. M. (2016). Vitamin D deficiency is associated with high prevalence of diabetes in Kuwaiti adults: results from a national survey. *BMC Public Health*, 16(1), 1-9.
- [382] Gerber, L. M., Giambone, A. E., Al-Ali, H. M., & Verjee, M. A. (2016). Validity of self-reported vitamin D deficiency among midlife Arab women living in Qatar. *American Journal of Human Biology*, 28(2), 181-185.
- [383] Golbahar, J., Al-Saffar, N., Diab, D. A., Al-Othman, S., Darwish, A., & Al-Kafaji, G. (2014). Predictors of vitamin D deficiency and insufficiency in adult Bahrainis: a cross-sectional study. *Public health nutrition*, 17(4), 732-738.
- [384] Bonakdaran, S., Fakhraee, F., Karimian, M. S., Mirhafez, S. R., Rokni, H., Mohebbati, M., ... & Ghayour-Mobarhan, M. (2016). Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence of metabolic syndrome. *Advances in medical sciences*, 61(2), 219-223.
- [385] McGillivray, G., Skull, S. A., Davie, G., Kofoed, S. E., Frydenberg, A., Rice, J., ... & Carapetis, J. R. (2007). High prevalence of asymptomatic vitamin D and iron deficiency in East African immigrant children and adolescents living in a temperate climate. *Archives of Disease in Childhood*, 92(12), 1088-1093.
- [386] Sheikh, M., Wang, S., Pal, A., MacIntyre, C. R., Wood, N., & Gunesequera, H. (2011). Vitamin D deficiency in refugee children from conflict zones. *Journal of immigrant and minority health*, 13(1), 87-93.
- [387] Guo, S., Gies, P., King, K., & Lucas, R. M. (2014). Sun exposure and vitamin D status as Northeast Asian migrants become acculturated to life in Australia. *Photochemistry and photobiology*, 90(6), 1455-1461.
- [388] van der Mei, I. A., Ponsonby, A. L., Engelsen, O., Pasco, J. A., McGrath, J. J., Eyles, D. W., ... & Jones, G. (2007). The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environmental health perspectives*, 115(8), 1132-1139.
- [389] Daly, R. M., Gagnon, C., Lu, Z. X., Magliano, D. J., Dunstan, D. W., Sikaris, K. A., ... & Shaw, J. E. (2012). Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clinical endocrinology*, 77(1), 26-35.

- [390] **Poopedi, M. A., Norris, S. A., & Pettifor, J. M. (2011).** Factors influencing the vitamin D status of 10-year-old urban South African children. *Public health nutrition, 14*(2), 334-339.
- [391] **Kruger, M. C., Kruger, I. M., Wentzel-Viljoen, E., & Kruger, A. (2011).** Urbanization of black South African women may increase risk of low bone mass due to low vitamin D status, low calcium intake, and high bone turnover. *Nutrition research, 31*(10), 748-758.
- [392] **Maziya-Dixon, B. (2005).** *Nigeria food consumption and nutrition survey 2001-2003: summary.* IITA.
- [393] **Glew, R. H., Crossey, M. J., Polanams, J., Okolie, H. I., & VanderJagt, D. J. (2010).** Vitamin D status of seminomadic Fulani men and women. *Journal of the National Medical Association, 102*(6), 485-490.
- [394] **Sanchez, P. A., Idrisa, A., Bobzom, D. N., Airede, A., Hollis, B. W., Liston, D. E., ... & Glew, R. H. (1997).** Calcium and vitamin D status of pregnant teenagers in Maiduguri, Nigeria. *Journal of the National Medical Association, 89*(12), 805.
- [395] **Ene-Obong, H. N., Enugu, G. I., & Uwaegbute, A. C. (2001).** Determinants of health and nutritional status of rural Nigerian women. *Journal of Health, Population and Nutrition, 320-330.*
- [396] **Okonofua, F., Houlder, S., Bell, J., & Dandona, P. (1986).** Vitamin D nutrition in pregnant Nigerian women at term and their newborn infants. *Journal of clinical pathology, 39*(6), 650-653.
- [397] **Prentice, A., Schoenmakers, I., Jones, K. S., Jarjou, L. M., & Goldberg, G. R. (2010).** Vitamin D deficiency and its health consequences in Africa. In *Vitamin D* (pp. 505-528). Humana Press.
- [398] **Haarburger, D., Hoffman, M., Erasmus, R. T., & Pillay, T. S. (2009).** Relationship between vitamin D, calcium and parathyroid hormone in Cape Town. *Journal of clinical pathology, 62*(6), 567-569.
- [399] **Gebreegiabher, T., & Stoecker, B. J. (2013).** Vitamin D insufficiency in a sunshine-sufficient area: Southern Ethiopia. *Food and nutrition bulletin, 34*(4), 429-433.

- [400] Friis, H., Range, N., Chagalucha, J., PrayGod, G., Jeremiah, K., Faurholt-Jepsen, D., ... & Andersen, Å. B. (2013). Vitamin D status among pulmonary TB patients and non-TB controls: a cross-sectional study from Mwanza, Tanzania. *PloS one*, 8(12), e81142.
- [401] George, J. A., Norris, S. A., van Deventer, H. E., & Crowther, N. J. (2013). The association of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with metabolic syndrome in two ethnic groups in South Africa. *PLoS One*, 8(4), e61282.
- [402] Wejse, C., Gomes, V. F., Rabna, P., Gustafson, P., Aaby, P., Lisse, I. M., ... & Sodemann, M. (2009). Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 179(9), 843-850.
- [403] Skouri, W., Boussetta, N., Ajili, F., Sayhi, S., Metoui, L., & Louzir, B. (2018, September). Déficit en vitamine D dans la population tunisienne: à propos de 389 patients. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 79, No. 4, pp. 315-316). Elsevier Masson.
- [404] Abourazzak, F. E., Khazzani, H., Mansouri, S., Ou Alla, S. A., Allali, F., El Maghraoui, A., ... & Ichchou, L. (2016). Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte. *Rev Mar Rhum*, 35, 3-15.
- [405] El Maghraoui, A., Ouzzif, Z., Mounach, A., Rezqi, A., Achemlal, L., Bezza, A., ... & Ghozlan, I. (2012). Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women. *BMC women's health*, 12(1), 11.
- [406] Lehtihet-Oussedik S., (2012). Statut de la vitamine D chez les femmes ménopausées dans la localité de Douéra, Thèse de doctorat en sciences médicales.
- [407] Djennane M., (2013). Statut de la vitamine D chez les enfants scolarisés, âgés entre 5-15 ans dans la Daira de TiziOuzou. Thèse de doctorat en sciences médicales 2013, Faculté de médecine Université Mouloud Mammeri de TiziOuzou.
- [408] Pettifor, J. M., Thandrayen, K., & Thacher, T. D. (2018). Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. In *Vitamin D* (pp. 179-201). Academic Press.
- [409] Hamo, S., Freychet, C., Bertholet-Thomas, A., Poulat, A. L., Cochat, P., Vuillerot, C., & Bacchetta, J. (2015). Vitamin D supplementation: not too much,



not too little!. *Archives de pédiatrie: organe officiel de la Société française de pédiatrie*, 22(8), 868-871.

[410] **Estrade, S., Majorel, C., Tahhan, N., Dulac, Y., Baunin, C., Gennero, I., ... & Edouard, T. (2017)**. Rachitisme carenciel sévère du nourrisson: de nouveau d'actualité. *Archives de Pédiatrie*, 24(8), 737-742.

[411] **de Saint Hardouin, A. L. T., Angoulvant, F., & Chéron, G. (2017)**. Rachitisme carenciel et carence familiale en vitamine D. *La Presse Médicale*, 46(12), 1226-1231.

[412] **Shimada, T., Mizutani, S., Muto, T., Yoneya, T., Hino, R., Takeda, S., ... & Yamashita, T. (2001)**. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(11), 6500-6505.

[413] **Linglart, A., Biosse-Duplan, M., Briot, K., Chaussain, C., Esterle, L., Guillaume-Czitrom, S., ... & Harvenegt, P. (2014)**. Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocrine connections*, 3(1), R13-R30.

[414] **Bacchetta, J. (2017)**. Rachitismes. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 30(1), 20-29.

[415] **Collège français des enseignants en rhumatologie (Cofer)**. Ostéoporose. Campus rhumatologie, université numérique francophone. <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato4/site/html/1.html>. Consulté le 10/03/2019

[416] **Lagrange, F. (2015)**. Dorosz Guide pratique des médicaments 2015, D. Vital Durand, C. Le Jeune. 34e édition, Éditions Maloine (2014). 1906 pp., ISBN: 978-2-224-03389-7, 60€.

[417] **Holick, M. F., Chen, T. C., Lu, Z., & Sauter, E. (2007)**. Vitamin D and skin physiology: AD-lightful story. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(S2), V28-V33.

[418] **Diffey, B. (2008)**. A behavioral model for estimating population exposure to solar ultraviolet radiation. *Photochemistry and photobiology*, 84(2), 371-375.

[419] **Engelsen, O., Brustad, M., Aksnes, L., & Lund, E. (2005)**. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude,

ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochemistry and photobiology*, 81(6), 1287-1290.

[420] **Engelsen, O. (2010)**. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients*, 2(5), 482-495.

[421] **Bischoff-Ferrari, H. A., Keller, U., Burckhardt, P., Löttscher, K. Q., Gerber, B., l'Allemand, D., ... & Rizzoli, R. (2012)**. Recommendations de la Commission fédérale de l'alimentation concernant l'apport de vitamine D. In *Forum Med Suisse* (Vol. 12, No. 40, pp. 775-778).

[422] **Whiting, S. J., & Calvo, M. S. (2018)**. Vitamin D fortification and supplementation policies to correct vitamin D insufficiency/deficiency globally. In *Vitamin D* (pp. 91-108). Academic Press.

[423] **Holick, M. F. (2005, July)**. Vitamin D in health and disease: Vitamin D for health and in chronic kidney disease. In *Seminars in dialysis* (Vol. 18, No. 4, pp. 266-275). Oxford, UK: Blackwell Science Inc.

[424] **Vieth, R. (2006)**. What is the optimal vitamin D status for health? *Progress in biophysics and molecular biology*, 92(1), 26-32.

[425] **PARK, E. A. (1940)**. The therapy of rickets. *Journal of the American Medical Association*, 115(5), 370-379.

[426] **Armas, L. A., Hollis, B. W., & Heaney, R. P. (2004)**. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(11), 5387-5391.

[427] **Holick, M. F., Biancuzzo, R. M., Chen, T. C., Klein, E. K., Young, A., Bibuld, D., ... & Tannenbaum, A. D. (2008)**. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(3), 677-681.

[428] **Trang, H. M., Cole, D. E., Rubin, L. A., Pierratos, A., Siu, S., & Vieth, R. (1998)**. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *The American journal of clinical nutrition*, 68(4), 854-858.

[429] **Houghton, L. A., & Vieth, R. (2006)**. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *The American journal of clinical nutrition*, 84(4), 694-697.

[430] **Glendenning, P., Taranto, M., Noble, J. M., Musk, A. A., Hammond, C., Goldswain, P. R., ... & Vasikaran, S. D. (2006)**. Current assays overestimate 25-

hydroxyvitamin D3 and underestimate 25-hydroxyvitamin D2 compared with HPLC: need for assay-specific decision limits and metabolite-specific assays. *Annals of clinical biochemistry*, 43(1), 23-30.

[431] **Mistretta, V. I., Delanaye, P., Chapelle, J. P., Souberbielle, J. C., & Cavalier, E. (2008).** Vitamine D2 ou vitamine D3 ? *La Revue de médecine interne*, 29(10), 815-820.

[432] **Harris, S. S., & Dawson-Hughes, B. (2002).** Plasma vitamin D and 25OHD responses of young and old men to supplementation with vitamin D3. *Journal of the American College of Nutrition*, 21(4), 357-362.

[433] **Wilson, L. R., Tripkovic, L., Hart, K. H., & Lanham-New, S. A. (2017).** Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D2 or vitamin D3 in future fortification strategies. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(3), 392-399.

[434] **Souberbielle, J. C. (2013).** Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 48(2), 63-74.

[435] **Haq, A., Wimalawansa, S. J., Pludowski, P., & Al Anouti, F. (2018).** Clinical practice guidelines for vitamin D in the United Arab Emirates. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 175, 4-11.

[436] **Wimalawansa, S. J. (2011).** Vitamin D: an essential component for skeletal health. *Ann NY Acad Sci*, 1240(1), E1-E12.

[437] **Reddy, S. T., Soman, S. S., & Yee, J. (2018).** Magnesium Balance and Measurement. *Advances in chronic kidney disease*, 25(3), 224-229.

[438] **Jahnen-Dechent, W., & Ketteler, M. (2012).** Magnesium basics. *Clinical kidney journal*, 5(Suppl\_1), i3-i14.

[439] **MINETTO, D ; SERRATRICE, J ; &STIRNEMANN J. (2016).** Le magnésium dans la pratique clinique quotidienne. *Rev Med Suisse* 2016; 12: 1761-5

[440] **Whang, R., Hampton, E. M., & Whang, D. D. (1994).** Magnesium homeostasis and clinical disorders of magnesium deficiency. *Annals of Pharmacotherapy*, 28(2), 220-226.

[441] **Kateb, M. E., & Topf, J. M. (2019).** Disorders of magnesium metabolism. *Nephrology Secrets*, 539–548.

[442] **Graham, L. A., Caesar, J. J., & Buegen, A. S. V. (1960).** Gastrointestinal absorption and excretion of Mg<sup>28</sup> in man. *Metabolism*, 9, 646-659.

[443] **Wémeau, J. L., Schlienger, J. L., & Vialettes, B. (2014).** *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Elsevier Masson.

- [444] **Badran, A. M., & Crenn, P. (2009).** Les sels de magnésium oraux. *Nutrition clinique et métabolisme*, 23(1), 9-15.
- [445] **Berthelot, A. (2006).** Interrelations activité physique et magnésium. *Science & sports*, 21(2), 90-92.
- [446] **Schlienger, J. L. (2018).** *Nutrition clinique pratique: chez l'adulte, l'enfant et la personne âgée*. Elsevier Masson.
- [447] **Rigaud, D. (2000).** Tube digestif et magnésium. *Lait*, 115(85), 10.
- [448] **Kateb, M. E., & Topf, J. M. (2019).** *Disorders of magnesium metabolism. Nephrology Secrets*, 539–548
- [449] **Fardellone, P. (2015).** Calcium, magnésium et eaux minérales naturelles. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 50, S22-S29.
- [450] **Apfelbaum, M., & Romon, M. (2009).** *Diététique et nutrition*. (DEPRECIATED).
- [451] **Badran, A. M., Joly, F., & Messing, B. (2004).** L'hypomagnésémie : causes, manifestations et traitement. *Nutrition clinique et métabolisme*, 18(3), 127-130.
- [452] **Ayoubi, J. M., Hirt, R., Badiou, W., Hininger-Favier, I., Favier, M., Zraik-Ayoubi, F., ... & Pons, J. C. (2012).** Nutrición de la mujer embarazada. *EMC-Ginecología-Obstetricia*, 48(2), 1-14.
- [453] **Fraser, W. D. (2018).** Bone and mineral metabolism. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 6th Edition*. Philadelphia: WB Saunders, 1422-90.
- [454] **Forest, A., Lemaire, A., Boddaert, J., & Verny, M. (2009).** Les effets de l'hypomagnésémie. *La Revue de médecine interne*, 30(8), 696-699.
- [455] **Denans, A. L. (2018).** *Soignez-vous avec le magnésium*. Thierry Souccar.
- [456] **Richette, P., Ayoub, G., Bardin, T., Bouvet, S., Orcel, P., & Badran, A. M. (2005).** Hypomagnesemia and chondrocalcinosis in short bowel syndrome. *The Journal of rheumatology*, 32(12), 2434-2436.
- [457] **Al-Ghamdi, S. M., Cameron, E. C., & Sutton, R. A. (1994).** Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *American Journal of Kidney Diseases*, 24(5), 737-752.
- [458] **Anast, C. S., Mohs, J. M., Kaplan, S. L., & Burns, T. W. (1972).** Evidence for parathyroid failure in magnesium deficiency. *Science*, 177(4049), 606-608.
- [459] **Ducreux, M., Messing, B., De, M. V., Bouhnik, Y., Miravet, L., & Rambaud, J. C. (1991).** Calcemic response to magnesium or 1-alpha-

hydroxycholecalciferol treatment in intestinal hypomagnesemia. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 15(11), 805-811.

[460] **Schimatschek, H. F., & Rempis, R. (2001)**. Prevalence of hypomagnesemia in an unselected German population of 16,000 individuals. *Magnesium research*, 14(4), 283-290.

[461] **Rosanoff, A., Weaver, C. M., & Rude, R. K. (2012)**. Suboptimal magnesium status in the United States: are the health consequences underestimated? *Nutrition reviews*, 70(3), 153-164.

[462] **Berthelot, A. (2003, July)**. Le magnésium: un nutriment important. In *Forum Médical Suisse* (Vol. 3, No. 27, pp. 638-640). EMH Media.

[463] **Rayssiguier, Y., Durlach, J., & Boirie, Y. (2000)**. Métabolisme du magnésium et son rôle en pathologie.

[464] **Dong, J. Y., Xun, P., He, K., & Qin, L. Q. (2011)**. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes care*, 34(9), 2116-2122.

[465] **Dickinson, H. O., Nicolson, D. J., Campbell, F., Cook, J. V., Beyer, F. R., Ford, G. A., & Mason, J. (2006)**. Magnesium supplementation for the management of essential hypertension in adults.

[466] **Rosanoff, A., & Plesset, M. R. (2013)**. Oral magnesium supplements decrease high blood pressure (SBP > 155 mmHg) in hypertensive subjects on anti-hypertensive medications: A targeted meta-analysis. *Magnesium research*, 26(3), 93-99.

[467] **Tran, T.H ; Jaques, D., & Ponte, B. (2016)**. Magnésium : le lien manquant entre reins et vaisseaux ? *Rev Med Suisse* 2016; 12. 404-407.

[468] **Turgut, F., Kanbay, M., Metin, M. R., Uz, E., Akcay, A., & Covic, A. (2008)**. Magnesium supplementation helps to improve carotid intima media thickness in patients on hemodialysis. *International urology and nephrology*, 40(4), 1075.

[469] **Spiegel, D. M., & Farmer, B. (2009)**. Long-term effects of magnesium carbonate on coronary artery calcification and bone mineral density in hemodialysis patients: a pilot study. *Hemodialysis International*, 13(4), 453-459.

[470] **Tzanakis, I. P., Stamataki, E. E., Papadaki, A. N., Giannakis, N., Damianakis, N. E., & Oreopoulos, D. G. (2014)**. Magnesium retards the progress

of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study. *International urology and nephrology*, 46(11), 2199-2205.

[471] **Ishimura, E., Okuno, S., Yamakawa, T., Inaba, M., & Nishizawa, Y. (2007)**. Serum magnesium concentration is a significant predictor of mortality in maintenance hemodialysis patients. *Magnesium Research*, 20(4), 237-244.

[472] **Qu, X., Jin, F., Hao, Y., Li, H., Tang, T., Wang, H., ... & Dai, K. (2013)**. Magnesium and the risk of cardiovascular events: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PloS one*, 8(3).

[473] **Van Laecke, S., Nagler, E. V., Verbeke, F., Van Biesen, W., & Vanholder, R. (2013)**. Hypomagnesemia and the risk of death and GFR decline in chronic kidney disease. *The American journal of medicine*, 126(9), 825-831.

[474] **Sakaguchi, Y., Iwatani, H., Hamano, T., Tomida, K., Kawabata, H., Kusunoki, Y., & Isaka, Y. (2015)**. Magnesium modifies the association between serum phosphate and the risk of progression to end-stage kidney disease in patients with non-diabetic chronic kidney disease. *Kidney international*, 88(4), 833-842.

[475] **Sakaguchi, Y., Shoji, T., Hayashi, T., Suzuki, A., Shimizu, M., Mitsumoto, K., ... & Rakugi, H. (2012)**. Hypomagnesemia in type 2 diabetic nephropathy: a novel predictor of end-stage renal disease. *Diabetes care*, 35(7), 1591-1597.

[476] **Iseri, L. T., & French, J. H. (1984)**. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *The American heart journal*, 108(1), 188-193.

[477] **Nowak, L., Bregestovski, P., Ascher, P., Herbet, A., & Prochiantz, A. (1984)**. Magnesium gates glutamate-activated channels in mouse central neurones. *Nature*, 307(5950), 462-465.

[478] **Euser, A. G., & Cipolla, M. J. (2009)**. Magnesium sulfate for the treatment of eclampsia: a brief review. *Stroke*, 40(4), 1169-1175.

[479] **Saver, J. L., Starkman, S., Eckstein, M., Stratton, S. J., Pratt, F. D., Hamilton, S., ... & Moreau, G. (2015)**. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *New England Journal of Medicine*, 372(6), 528-536.

[480] **Ordak, M., Matras, J., Muszynska, E., Nasierowski, T., & Bujalska-Zadrozny, M. (2017)**. Magnesium in schizophrenia. *Pharmacological Reports*, 69(5), 929-934.

- [481] **Serefko, A., Szopa, A., Wlaź, P., Nowak, G., Radziwoń-Zaleska, M., Skalski, M., & Poleszak, E. (2013).** Magnesium in depression. *Pharmacological Reports*, 65(3), 547-554.
- [482] **Effatpanah, M., Rezaei, M., Effatpanah, H., Effatpanah, Z., Varkaneh, H. K., Mousavi, S. M., ... & Hashemi, R. (2019).** Magnesium status and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): A meta-analysis. *Psychiatry research*.
- [483] **Yary, T., & Kauhanen, J. (2019).** Dietary intake of magnesium and the risk of epilepsy in middle-aged and older Finnish men: A 22-year follow-up study in a general population. *Nutrition*, 58, 36-39.
- [484] **La fonction cerveau, Amiform, Docteur Didier Chos (2015).** Disponible sur:<http://www.amiform.com/web/congres-de-micronutrition-2015/cerveau.pdf>  
Consulté le 2/06/2020
- [485] **Allaert, F. A. (2008).** Profil et évolution clinique des patients stressés bénéficiant d'une prise en charge médicamenteuse associant magnésium, calcium et vitamines. *La Lettre du Psychiatre*, 4(3-4).
- [486] **Li, L., Wu, C., Gan, Y., Qu, X., & Lu, Z. (2016).** Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC psychiatry*, 16(1), 375.
- [487] **Cuciureanu, M. D., & Vink, R. (2011).** *Magnesium and stress*. University of Adelaide Press.
- [488] **Abbasi, B., Kimiagar, M., Sadeghniaat, K., Shirazi, M. M., Hedayati, M., & Rashidkhani, B. (2012).** The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 17(12), 1161.
- [489] **Sun-Edelstein, C., & Mauskop, A. (2009).** Role of magnesium in the pathogenesis and treatment of migraine. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(3), 369-379.
- [490] **Gaul, C., Diener, H. C., Danesch, U., & Migravent® Study Group. (2015).** Improvement of migraine symptoms with a proprietary supplement containing riboflavin, magnesium and Q10: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *The journal of headache and pain*, 16(1), 32.
- [491] **Holland, S., Silberstein, S. D., Freitag, F., Dodick, D. W., Argoff, C., & Ashman, E. (2012).** Evidence-based guideline update: NSAIDs and other

- complementary treatments for episodic migraine prevention in adults: [RETIRED]: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*, 78(17), 1346-1353.
- [492] **Berthelot, A. (2004)**. Le magnésium. John Libbey Eurotext.
- [493] **Kazaks, A. G., Uriu-Adams, J. Y., Albertson, T. E., & Stern, J. S. (2006)**. Multiple measures of magnesium status are comparable in mild asthma and control subjects. *Journal of Asthma*, 43(10), 783-788.
- [494] **Powell, C., Dwan, K., Milan, S. J., Beasley, R., Hughes, R., Knopp-Sihota, J. A., & Rowe, B. H. (2012)**. Inhaled magnesium sulfate in the treatment of acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (12).
- [495] **Mohammed, S., & Goodacre, S. (2007)**. Intravenous and nebulised magnesium sulphate for acute asthma: systematic review and meta-analysis. *Emergency Medicine Journal*, 24(12), 823-830.
- [496] **Powell, C. V. E., Kolamunnage-Dona, R., Lowe, J., Boland, A., Petrou, S., Doull, I., & MAGNETIC study group. (2013)**. MAGNESium Trial In Children (MAGNETIC): a randomised, placebo-controlled trial and economic evaluation of nebulised magnesium sulphate in acute severe asthma in children. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 17(45), v.
- [497] **Mnif, F., Loukil, F., Bensalah, D., Chiboub, M., Jammousi, M., Mallek, M., & Abid, M. (2018, September)**. Impact du déficit en magnésium sur les complications chroniques du diabète type 2. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 79, No. 4, p. 477). Elsevier Masson.
- [498] **Solaimani, H., Soltani, N., MaleKzadeh, K., Sohrabipour, S., Zhang, N., Nasri, S., & Wang, Q. (2014)**. Modulation of GLUT4 expression by oral administration of Mg<sup>2+</sup> to control sugar levels in STZ-induced diabetic rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 92(6), 438-444.
- [499] **Gommers, L. M., Hoenderop, J. G., Bindels, R. J., & de Baaij, J. H. (2016)**. Hypomagnesemia in type 2 diabetes: a vicious circle? *Diabetes*, 65(1), 3-13.
- [500] **Van Dam, R. M., Hu, F. B., Rosenberg, L., Krishnan, S., & Palmer, J. R. (2006)**. Dietary calcium and magnesium, major food sources, and risk of type 2 diabetes in US black women. *Diabetes care*, 29(10), 2238-2243.



- [501] **Schulze, M. B., Schulz, M., Heidemann, C., Schienkiewitz, A., Hoffmann, K., & Boeing, H. (2007).** Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Archives of internal medicine*, 167(9), 956-965.
- [502] **Dong, J. Y., Xun, P., He, K., & Qin, L. Q. (2011).** Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes care*, 34(9), 2116-2122.
- [503] **Razzaque, M. (2018).** "Magnesium: Are We Consuming Enough?" *Nutrients* 10(12): 1863.
- [504] **Erem, S., Atfi, A., & Razzaque, M. S. (2019).** Anabolic effects of vitamin D and magnesium in aging bone. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 193, 105400.
- [505] **Swaminathan, R. (2003).** Magnesium metabolism and its disorders. *The Clinical Biochemist Reviews*, 24(2), 47.
- [506] **Reddy, V., & Sivakumar, B. (1974).** Magnesium-dependent vitamin-D-resistant rickets. *The Lancet*, 303(7864), 963-965.
- [507] **Fuss, M., Bergmann, P., Bergans, A., Bagon, J., Cogan, E., Pepersack, T., & Corvilain, J. (1989).** CORRECTION OF LOW CIRCULATING LEVELS OF 1, 25-DIHYDROXYVITAMIN D BY 25-HYDROXYVITAMIN D DURING REVERSAL OF HYPOMAGNESAEMIA. *Clinical endocrinology*, 31(1), 31-38.
- [508] **Seelig, M. S. (1964).** The requirement of magnesium by the normal adult: summary and analysis of published data. *The American journal of clinical nutrition*, 14(6), 342-390.
- [509] **Tucker, K. L. (2009).** Osteoporosis prevention and nutrition. *Current Osteoporosis Reports*, 7(4), 111.
- [510] **Farsinejad-Marj, M., Saneei, P., & Esmailzadeh, A. (2016).** Dietary magnesium intake, bone mineral density and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International*, 27(4), 1389-1399.
- [511] **Aydın, H., Deyneli, O., Yavuz, D., Gözü, H., Mutlu, N., Kaygusuz, I., & Akalın, S. (2010).** Short-term oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in postmenopausal osteoporotic women. *Biological trace element research*, 133(2), 136-143.

- [512] **Agence Nationale d'Intermédiation et de Régulation Foncière. (2018).** Rubrique Monographie Wilaya de BLIDA. <https://visitalgeria.dz/wp-content/uploads/2018/12/blida.pdf> . Consulté le 16/03/2020.
- [513] **Loucif Seiad, N. (2003).** Les ressources en eau et leurs utilisations dans le secteur agricole en Algérie. *Revue H.T.E.*, 125 : 94-101.
- [514] **Climate-Data.org. (2020).** <https://fr.climate-data.org/afrique/algerie/blida-1128/> Consulté le 15/04/2020.
- [515] **Office National des Statistiques ONS. (2008).**
- [516] **Fonseca, V., Tongia, R., El-Hazmi, M., & Abu-Aisha, H. (1984).** Exposure to sunlight and vitamin D deficiency in Saudi Arabian women. *Postgraduate medical journal*, 60(707), 589-591.
- [517] **Song, B. M., Rhee, Y., Kim, C. O., Youm, Y., Kim, K. M., Lee, E. Y., ... & Kim, H. C. (2014).** Urban-rural differences explain the association between serum 25-hydroxyvitamin D level and insulin resistance in Korea. *Nutrients*, 6(12), 5806-5818.
- [518] **Goswami, R., Saha, S., Sreenivas, V., Singh, N., & Lakshmy, R. (2017).** Vitamin D-binding protein, vitamin D status and serum bioavailable 25 (OH) D of young Asian Indian males working in outdoor and indoor environments. *Journal of bone and mineral metabolism*, 35(2), 177-184.
- [519] **Kim, M. Y., Kim, M. J., & Ly, S. Y. (2016).** Vitamin D intake, serum 25OHD, and bone mineral density of Korean adults: Based on the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES, 2011). *Journal of Nutrition and Health*, 49(6), 437-446.
- [520] **Ocké, M. C., Schrijver, J., Obermann-De Boer, G. L., Bloemberg, B. P., Haenen, G. R., & Kromhout, D. (1995).** Stability of blood (pro) vitamins during four years of storage at -20 C: consequences for epidemiologic research. *Journal of clinical epidemiology*, 48(8), 1077-1085.
- [521] **Cavalier, E., Delanaye, P., Carlisi, A., Krzesinski, J. M., & Chapelle, J. P. (2007).** Stability of intact parathyroid hormone in samples from hemodialysis patients. *Kidney international*, 72(3), 370-372.
- [522] **Wallace, A. M., Gibson, S. I. H. A., De La Hunty, A., Lamberg-Allardt, C., & Ashwell, M. (2010).** Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids*, 75(7), 477-488

- [523] **Elsori, D. H., & Hammoud, M. S. (2018).** Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 175, 195-199.
- [524] **Binkley, N., Krueger, D., Cowgill, C. S., Plum, L., Lake, E., Hansen, K. E., ... & Drezner, M. K. (2004).** Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(7), 3152-3157.
- [525] **Bjerg, L. N., Halgreen, J. R., Hansen, S. H., Morris, H. A., & Jørgensen, N. R. (2019).** An evaluation of total 25-hydroxyvitamin D assay standardization: Where are we today? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 190, 224-233.
- [526] **Cavalier, E., Rozet, E., Gadisseur, R., Carlisi, A., Monge, M., Chapelle, J. P., ... & Delanaye, P. (2010).** Measurement uncertainty of 25-OH vitamin D determination with different commercially available kits: impact on the clinical cut offs. *Osteoporosis international*, 21(6), 1047-1051.
- [527] **Pereira-Santos, M., Santos, J. Y. G. D., Carvalho, G. Q., Santos, D. B. D., & Oliveira, A. M. (2019).** Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil. *Critical reviews in food science and nutrition*, 59(13), 2102-2109.
- [528] **Baki, S., El Mghari, G., El Ansari, N., Harkati, I., Tali, A., & Chabaa, L. (2015, September).** Statut de la vitamine de la vitamine D chez les femmes marocaines vivant a Marrakech. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 76, No. 4, p. 490). Elsevier Masson.
- [529] **Nakhaee, S., Yaghoubi, M. A., Zarban, A., Amirabadizadeh, A., Faghihi, V., Javadmoosavi, S. Y., ... & Mehrpour, O. (2019).** Vitamin D deficiency and its associated risk factors in normal adult population of Birjand, Iran. *Clinical nutrition ESPEN*, 32, 113-117.
- [530] **Alkoot, M. J., Boland, F., Brugha, R., & Biesma, R. (2019).** The prevalence and risk factors of vitamin D inadequacy among male athletes in Kuwait: A cross-sectional study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 187, 76-81.

- [531] **Naifar, M., Jerbi, A., Elleuch, M., Turki, M., Fourati, S., Jallouli, D., ... & Ayedi, F. (2016, September).** Valeurs de référence de la vitamine D chez la femme tunisienne en âge de procréation. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 77, No. 4, p. 441). Elsevier Masson.
- [532] **Al Anouti, F., Thomas, J., Abdel-Wareth, L., Rajah, J., Grant, W. B., & Haq, A. (2012).** Vitamin D deficiency and sun avoidance among university students at Abu Dhabi, United Arab Emirates. *Dermato-endocrinology*, 3(4), 235-239.
- [533] **Gannagé-Yared, M. H., Chedid, R., & Halaby, G. (2011).** Vitamin D status in Lebanese university students. *Le Journal medical libanais. The Lebanese medical journal*, 58(4), 191-194.
- [534] **Mansoor, S., Habib, A., Ghani, F., Fatmi, Z., Badruddin, S., Mansoor, S., ... & Jabbar, A. (2010).** Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clinical biochemistry*, 43(18), 1431-1435.
- [535] **Pintado, S. G., Alonso, R. L., Calmarza, P. C., Escobar, R., Conesa, J. L., & Álvarez, S. I. (2019).** Background-aim. *Abstracts/Clinica Chimica Acta*, 493, S619-S639.
- [536] **Gromova, O., Doschanova, A., Lokshin, V., Tuletova, A., Grebennikova, G., Daniyarova, L., ... & Glushkova, N. (2020).** Vitamin D deficiency in Kazakhstan: cross-sectional study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 199, 105565.
- [537] **Karonova, T., Andreeva, A., Nikitina, I., Belyaeva, O., Mokhova, E., Galkina, O., ... & Grineva, E. (2016).** Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 164, 230-234.
- [538] **Lai, K. H., Tan, H. F., Phui, V. E., Chew, K. F., Hii, W. L., Ngu, L. L., ... & Tan, H. C. (2017).** 092 A STUDY ON THE PREVALENCE OF SERUM 25 (OH)-VITAMIN D DEFICIENCY IN PATIENTS ON MAINTENANCE HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS IN SARAWAK GENERAL HOSPITAL. *Kidney International Reports*, 2(4), S31.
- [539] **MacLaughlin, J., & Holick, M. F. (1985).** Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D<sub>3</sub>. *The Journal of clinical investigation*, 76(4), 1536-1538.

- [540] **Holick, M., Matsuoka, L., & Wortsman, J. (1989).** Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet (British edition)*, 2(8671), 1104-1105.
- [541] **Jiang, W., Wu, D. B., Xiao, G. B., Ding, B., & Chen, E. Q. (2020).** An epidemiology survey of vitamin D deficiency and its influencing factors. *Medicina Clínica (English Edition)*, 154(1), 7-12.
- [542] **Vanlint, S. (2013).** Vitamin D and obesity. *Nutrients*, 5(3), 949-956.
- [543] **Wortsman, J., Matsuoka, L. Y., Chen, T. C., Lu, Z., & Holick, M. F. (2000).** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 72(3), 690-693.
- [544] **Martins, D., Wolf, M., Pan, D., Zadshir, A., Tareen, N., Thadhani, R., ... & Norris, K. (2007).** Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of internal medicine*, 167(11), 1159-1165.
- [545] **Pourshahidi, L. K. (2015).** "Vitamin D and obesity: current perspectives and future directions." *Proceedings of the Nutrition Society* 74(2): 115-124.
- [546] **Li, J., Y. Gao, et al. (2019).** "Obesity and Leptin Influence Vitamin D Metabolism and Action in Human Marrow Stromal Cells." *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*: 105564.
- [547] **Jolliffe, D. A., Kilpin, K., MacLaughlin, B. D., Greiller, C. L., Hooper, R. L., Barnes, N. C., ... & Martineau, A. R. (2018).** Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in adults with inhaled corticosteroid-treated asthma in London, UK. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 175, 88-96.
- [548] **Ravindra, V. M., Godzik, J., Guan, J., Dailey, A. T., Schmidt, M. H., Bisson, E. F., ... & Ray, W. Z. (2015).** Prevalence of vitamin D deficiency in patients undergoing elective spine surgery: a cross-sectional analysis. *World neurosurgery*, 83(6), 1114-1119.
- [549] **Berriche, O., Othmen, R. B., Sfar, H., Boumeftah, S., Bhourri, S., Amrouche, C., & Jamoussi, H. (2015, September).** Statut en vitamine D dans une population d'obèses tunisiens. In *Annales d'Endocrinologie* (Vol. 76, No. 4, p. 565). Elsevier Masson.

- [550] **Al Amiry, A., & Shahwan, M. (2020).** Vitamin D deficiency and associated factors among Ajman University students, United Arab Emirates. *Obesity Medicine, 17*, 100176.
- [551] **Correia, A., Azevedo, M. D. S., Gondim, F., & Bandeira, F. (2014).** Ethnic aspects of vitamin D deficiency. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 58*, 540-544.
- [552] **Palacios, C., & Gonzalez, L. (2014).** Is vitamin D deficiency a major global public health problem?. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 144*, 138-145.
- [553] **Webb, A. R., Kazantzidis, A., Kift, R. C., Farrar, M. D., Wilkinson, J., & Rhodes, L. E. (2018).** Colour counts: sunlight and skin type as drivers of vitamin D deficiency at UK latitudes. *Nutrients, 10*(4), 457.
- [554] **Harris, S. S. (2006).** Vitamin D and african americans. *The Journal of nutrition, 136*(4), 1126-1129.
- [555] **Lucas, R. M., & Ponsonby, A. L. (2002).** Ultraviolet radiation and health: friend and foe. *Medical journal of Australia, 177*(11), 594-598.
- [556] **Chen, T. C., Chimeh, F., Lu, Z., Mathieu, J., Person, K. S., Zhang, A., ... & Holick, M. F. (2007).** Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Archives of biochemistry and biophysics, 460*(2), 213-217.
- [557] **Fayet-Moore, F., Brock, K. E., Wright, J., Ridges, L., Small, P., Seibel, M. J., ... & Mason, R. S. (2019).** Determinants of vitamin D status of healthy office workers in Sydney, Australia. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 189*, 127-134.
- [558] **Hakim, O. A., Hart, K., McCabe, P., Berry, J., Francesca, R., Rhodes, L. E., ... & Lanham-New, S. (2016).** Vitamin D production in UK Caucasian and South Asian women following UVR exposure. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 164*, 223-229.
- [559] **Touvier, M., Deschasaux, M., Montourcy, M., Sutton, A., Charnaux, N., Kesse-Guyot, E., ... & Ezzedine, K. (2015).** Determinants of vitamin D status in Caucasian adults: influence of sun exposure, dietary intake, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, and genetic factors. *Journal of Investigative Dermatology, 135*(2), 378-388.
- [560] **Guzikowski, J., Krzyścin, J., Czerwińska, A., & Raszewska, W. (2018).** Adequate vitamin D3 skin synthesis versus erythema risk in the Northern

Hemisphere midlatitudes. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 179, 54-65.

[561] **Holick, M. F. (2008)**. Sunlight, UV-radiation, vitamin D and skin cancer: how much sunlight do we need?. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*, 1-15.

[562] **Shaw, N. J. (2016)**. Prevention and treatment of nutritional rickets. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 164, 145-147.

[563] **Mishal, A. A. (2001)**. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporosis international*, 12(11), 931-935.

[564] **Reed, S. D., Laya, M. B., Melville, J., Ismail, S. Y., Mitchell, C. M., & Ackerman, D. R. (2007)**. Prevalence of vitamin D insufficiency and clinical associations among veiled East African women in Washington State. *Journal of Women's Health*, 16(2), 206-213.

[565] **Elsammak, M. Y., Al-Wossaibi, A. A., Al-Howeish, A., & Alsaeed, J. (2012)**. High prevalence of vitamin D deficiency in the sunny Eastern region of Saudi Arabia: a hospital-based study. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 17(4).

[566] **Riah, L., Cherqaoui, D., Abdelfettah, Y., Lmidmani, F., & Elfatimi, A. (2012)**. Déficit en vitamine D chez la femme marocaine voilée. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, (55), e73.

[567] **Smith, G., Wimalawansa, S. J., Laillou, A., Sophonneary, P., Un, S., Hong, R., ... & Wieringa, F. T. (2016)**. High prevalence of vitamin D deficiency in Cambodian women: a common deficiency in a sunny country. *Nutrients*, 8(5), 290.

[578] **Richter, K., Breitner, S., Webb, A. R., Huth, C., Thorand, B., Kift, R., ... & KORA Study Group. (2014)**. Influence of external, intrinsic and individual behaviour variables on serum 25 (OH) D in a German survey. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 140, 120-129.

[579] **Wai, K. M., Yu, P. K., & Lam, K. S. (2015)**. Reduction of solar UV radiation due to urban high-rise buildings—a coupled modelling study. *PLoS One*, 10(8), e0135562.

[580] **Choi, E. Y. (2012)**. 25 (OH) D status and demographic and lifestyle determinants of 25 (OH) D among Korean adults. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 21(4), 526-535.

- [581] **Hien, V. T. T., Lam, N. T., Skeaff, C. M., Todd, J., McLean, J. M., & Green, T. J. (2012).** Vitamin D status of pregnant and non-pregnant women of reproductive age living in Hanoi City and the Hai Duong province of Vietnam. *Maternal & child nutrition*, 8(4), 533-539.
- [582] **Matz, C. J., Stieb, D. M., Davis, K., Egyed, M., Rose, A., Chou, B., & Brion, O. (2014).** Effects of age, season, gender and urban-rural status on time-activity: Canadian Human Activity Pattern Survey 2 (CHAPS 2). *International journal of environmental research and public health*, 11(2), 2108-2124.
- [583] **Carson, V., Iannotti, R. J., Pickett, W., & Janssen, I. (2011).** Urban and rural differences in sedentary behavior among American and Canadian youth. *Health & place*, 17(4), 920-928.
- [584] **Robinson, T. N., Banda, J. A., Hale, L., Lu, A. S., Fleming-Milici, F., Calvert, S. L., & Wartella, E. (2017).** Screen media exposure and obesity in children and adolescents. *Pediatrics*, 140(Supplement 2), S97-S101.
- [585] **Wilkie, H. J., Standage, M., Gillison, F. B., Cumming, S. P., & Katzmarzyk, P. T. (2018).** The home electronic media environment and parental safety concerns: Relationships with outdoor time after school and over the weekend among 9–11-year-old children. *BMC public health*, 18(1), 456.
- [586] **Voortman, T., van den Hooven, E. H., Heijboer, A. C., Hofman, A., Jaddoe, V. W., & Franco, O. H. (2015).** Vitamin D deficiency in school-age children is associated with sociodemographic and lifestyle factors. *The Journal of nutrition*, 145(4), 791-798.
- [587] **Bryden, J., & Bollman, R. (2000).** Rural employment in industrialised countries\*. *Agricultural Economics*, 22(2), 185-197.
- [588] **Bailey, B. A., Manning, T., & Peiris, A. N. (2012).** The impact of living in rural and urban areas: vitamin D and medical costs in veterans. *The Journal of Rural Health*, 28(4), 356-363.
- [589] **Glass, D., Lens, M., Swaminathan, R., Spector, T. D., & Bataille, V. (2009).** Pigmentation and vitamin D metabolism in Caucasians: low vitamin D serum levels in fair skin types in the UK. *PLoS One*, 4(8), e6477.
- [590] **Griffin, T. P., Wall, D., Blake, L., Griffin, D. G., Robinson, S., Bell, M., ... & O'Shea, P. M. (2020).** Higher risk of vitamin D insufficiency/deficiency for rural than urban dwellers. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 197, 105547.



- [591] **von Hurst, P. R., Stonehouse, W., & Coad, J. (2010).** Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient—a randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 103(4), 549-555.
- [592] **Brock, K. E., Ke, L., Tseng, M., Clemson, L., Koo, F. K., Jang, H., ... & Mason, R. S. (2013).** Vitamin D status is associated with sun exposure, vitamin D and calcium intake, acculturation and attitudes in immigrant East Asian women living in Sydney. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 136, 214-217.
- [593] **Laird, E., O'Halloran, A. M., Carey, D., Healy, M., O'Connor, D., Moore, P., ... & Kenny, R. A. (2018).** The prevalence of vitamin D deficiency and the determinants of 25 (OH) D concentration in older Irish adults: data from The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *The Journals of Gerontology: Series A*, 73(4), 519-525.
- [594] **O'sullivan, F., Laird, E., Kelly, D., van Geffen, J., van Weele, M., McNulty, H., ... & Zgaga, L. (2017).** Ambient UVB dose and sun enjoyment are important predictors of vitamin D status in an older population. *The Journal of nutrition*, 147(5), 858-868.
- [595] **De Rui, M., Toffanello, E. D., Veronese, N., Zambon, S., Bolzetta, F., Sartori, L., ... & Sergi, G. (2014).** Vitamin D deficiency and leisure time activities in the elderly: are all pastimes the same?. *PLoS One*, 9(4), e94805.
- [596] **Alefishat, E., & Farha, R. A. (2016).** Determinants of vitamin D status among Jordanian employees: focus on the night shift effect. *International journal of occupational medicine and environmental health*, 29(5), 859.
- [597] **Khuri-Bulos, N., Lang, R. D., Blevins, M., Kudyba, K., Lawrence, L., Davidson, M., ... & Halasa, N. B. (2014).** Vitamin D deficiency among newborns in Amman, Jordan. *Global journal of health science*, 6(1), 162.
- [598] **Lawlor, D. A., Wills, A. K., Fraser, A., Sayers, A., Fraser, W. D., & Tobias, J. H. (2013).** Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study. *The Lancet*, 381(9884), 2176-2183.
- [599] **Díaz-Gómez, N. M., Mendoza, C., González-González, N. L., Barroso, F., Jiménez-Sosa, A., Domenech, E., ... & Moya, M. (2007).** Maternal smoking and

the vitamin D-parathyroid hormone system during the perinatal period. *The Journal of pediatrics*, 151(6), 618-623.

[600] **Jiang, C. Q., Chan, Y. H., Xu, L., Jin, Y. L., Zhu, T., Zhang, W. S., ... & Lam, T. H. (2016).** Smoking and serum vitamin D in older Chinese people: cross-sectional analysis based on the Guangzhou Biobank Cohort Study. *BMJ open*, 6(6), e010946.

[601] **Chinellato, I., Piazza, M., Sandri, M., Paiola, G., Tezza, G., & Boner, A. L. (2018, May).** Correlation between vitamin D serum levels and passive smoking exposure in children with asthma. In *Allergy & Asthma Proceedings* (Vol. 39, No. 3).

[602] **Manavi, K. R., Alston-Mills, B. P., Thompson, M. P., & Allen, J. C. (2015).** Effect of serum cotinine on vitamin D serum concentrations among american females with different ethnic backgrounds. *Anticancer research*, 35(2), 1211-1218.

[603] **Malesa-Ciećwierz, M., & Usydus, Z. (2015).** Vitamin D: Can fish food-based solutions be used for reduction of vitamin D deficiency in Poland?. *Nutrition*, 31(1), 187-192.

[604] **Forrest, K. Y., & Stuhldreher, W. L. (2011).** Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutrition research*, 31(1), 48-54.

[605] **Korean Statistical Information Service (2018, January 12).** Daily intake of nutrients (standardization). Retrieved from [http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT\\_11702\\_N225](http://kosis.kr/statHtml/statHtml.do?orgId=117&tblId=DT_11702_N225). Consulté le 12.11.2019.

[606] **Okan, F., Okan, S., & Zincir, H. (2020).** Effect of sunlight exposure on vitamin D status of individuals living in a nursing home and their own homes. *Journal of Clinical Densitometry*, 23(1), 21-28.

[607] **Dimakopoulos, I., Magriplis, E., Mitsopoulou, A. V., Karageorgou, D., Bakogianni, I., Micha, R., ... & Roma, E. (2019).** Association of serum vitamin D status with dietary intake and sun exposure in adults. *Clinical nutrition ESPEN*, 34, 23-31.

[608] **Gasparri, C., Perna, S., Spadaccini, D., Alalwan, T., Girometta, C., Infantino, V., & Rondanelli, M. (2019).** Is vitamin D-fortified yogurt a value-added strategy for improving human health? A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of dairy science*, 102(10), 8587-8603.

- [609] **Black, L. J., Seamans, K. M., Cashman, K. D., & Kiely, M. (2012).** An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *The Journal of nutrition*, *142*(6), 1102-1108.
- [610] **Bonjour, J. P., Dontot-Payen, F., Rouy, E., Walrand, S., & Rousseau, B. (2018).** Evolution of Serum 25OHD in Response to Vitamin D3–Fortified Yogurts Consumed by Healthy Menopausal Women: A 6-Month Randomized Controlled Trial Assessing the Interactions between Doses, Baseline Vitamin D Status, and Seasonality. *Journal of the American College of Nutrition*, *37*(1), 34-43.
- [611] **Manios, Y., Moschonis, G., Mavrogianni, C., van den Heuvel, E. G. H. M., Singh-Povel, C. M., Kiely, M., & Cashman, K. D. (2017).** Reduced-fat Gouda-type cheese enriched with vitamin D 3 effectively prevents vitamin D deficiency during winter months in postmenopausal women in Greece. *European journal of nutrition*, *56*(7), 2367-2377.
- [612] **Amouzougan, A., Deygat, A., Trombert, B., Constant, E., Denarié, D., Marotte, H., & Thomas, T. (2015).** Spectacular improvement in vitamin D status in elderly osteoporotic women: 8-year analysis of an osteoporotic population treated in a dedicated fracture liaison service. *Osteoporosis International*, *26*(12), 2869-2875.
- [613] **Salmanpour, V. A., Ibrahim, H. S., Salameh, A. G., Yahya, A. M., & Debal, B. K. (2016).** Vitamin D deficiency: knowledge and practices among the adult population in Sharjah, United Arab Emirates. *Archives of osteoporosis*, *11*(1), 15.
- [614] **Schleicher, R. L., Sternberg, M. R., Lacher, D. A., Sempos, C. T., Looker, A. C., Durazo-Arvizu, R. A., ... & Johnson, C. L. (2016).** The vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D shows recent modest increases. *The American journal of clinical nutrition*, *104*(2), 454-461.
- [615] **Peacey, S. R. (2004).** Routine biochemistry in suspected vitamin D deficiency. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *97*(7), 322-325.
- [616] **Steingrimsdottir, L., Gunnarsson, O., Indridason, O. S., Franzson, L., & Sigurdsson, G. (2005).** Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *Jama*, *294*(18), 2336-2341.
- [617] **Aloia, J. F., Talwar, S. A., Pollack, S., Feuerman, M., & Yeh, J. K. (2006).** Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. *The American journal of clinical nutrition*, *84*(3), 602-609.

- [618] **Priemel, M., von Domarus, C., Klatte, T. O., Kessler, S., Schlie, J., Meier, S., ... & Amling, M. (2010).** Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(2), 305-312.
- [619] **Okazaki, R., Sugimoto, T., Kaji, H., Fujii, Y., Shiraki, M., Inoue, D., ... & Matsumoto, T. (2011).** Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D 3 load in Japanese subjects. *Journal of bone and mineral metabolism*, 29(1), 103-110.
- [620] **Pareek, G., Aguiar, L., Lasser, M., Haleblan, G., & Monchik, J. (2010).** 1323 ELEVATED PARATHYROID HORMONE LEVELS IN NORMOCALCEMIC HYPERCALCIURIC PATIENTS PREDICTS VITAMIN D DEFICIENCY. *The Journal of Urology*, 183(4S), e511-e511.
- [621] **Laroche, M., Nigon, D., Gennero, I., Lassoued, S., Pouilles, J. M., Trémolières, F., ... & Tack, I. (2015).** Vitamin D deficiency prediction by patient questionnaire and secondary hyperparathyroidism in a cohort of 526 healthy subjects in their fifties. *Presse medicale (Paris, France: 1983)*, 44(7-8), e283-90.
- [622] **Wyskida, M., Owczarek, A. J., Chelmecka, E., Szczerbowska, I., Mossakowska, M., Grodzicki, T., ... & Chudek, J. (2019).** Parathyroid hormone response to different vitamin D levels in population-based old and very-old Polish cohorts. *Experimental gerontology*, 127, 110735.
- [623] **Kelishadi, R., Ataei, E., Ardalan, G., Nazemian, M., Tajadini, M., Heshmat, R., ... & Motlagh, M. E. (2014).** Relation ship of serum magnesium and vitamin D levels in a nationally-representative sample of Iranian adolescents: the CASPIAN-III study. *International journal of preventive medicine*, 5(1), 99.
- [624] **Vetter, T., & Lohse, M. J. (2002).** Magnesium and the parathyroid. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 11(4), 403-410.