

*République Algérienne Démocratique et Populaire*

*الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية*

*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche  
Scientifique*



*وزارة التعليم العالي والبحث العلمي*

*Université Saad Dahleb Blida -1-*

*Faculté de Médecine*

*Département de Pharmacie*



*Thèse pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie*

*Intitulé*

**Intérêt du dosage de la vitamine D chez les patients suivis  
au niveau du centre anti cancer Blida**

*Session : Juillet 2021*

*Présenté et soutenu par :*

*M<sup>elle</sup> Hassam Hania & Fassi Samah*

*Encadrés par : Professeur Bouchedoub.Y chef de service du  
laboratoire du centre anti cancer de Blida*

*Devant le Jury :*

*Président : Dr Meherhera.S Maitre assistante en Biochimie*

*médicale à l'université Saad Dahleb de Blida*

*Examineur : Dr Hamel.H Maitre assistante en Hemobiologie à*

*l'université Saad Dahleb de Blida*

*Année universitaire : 2020-2021*

# Remerciement

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu, le tout puissant de nous avoir donné le courage, la patience et la force pour réaliser ce travail.*

*Nous exprimons particulièrement les grands remerciements au **Pr Bouchedoub Youcef**, qui a encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instants. Nous le remercions pour sa disponibilité malgré ses charges académiques et professionnelles, son encouragement et ses efforts afin de nous aider, de nous conseiller et de nous orienter. Nous lui exprimons notre profond respect et nos chaleureuses gratitude.*

*Ainsi que tous les **membres du personnel du laboratoire** du centre anti cancer qui ont mis tous en œuvre afin que notre stage s'accomplir dans les meilleures conditions possibles.*

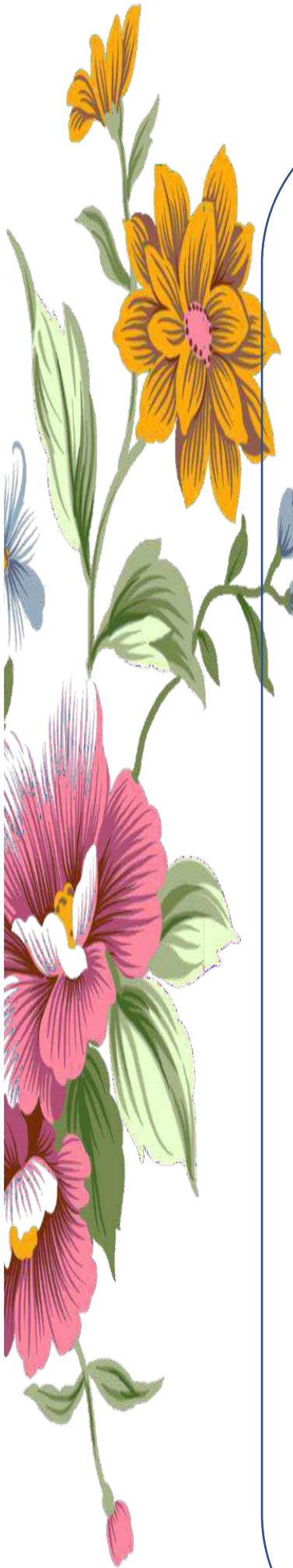
*Nos sincères considérations et remerciements sont également exprimés aux membres du jury :*

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

***Dr Hamel.H**, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner ce travail et d'apporter ses critiques enrichissantes, veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.*

*Nous présentons aussi nos vifs remerciements à tous nos enseignants qui ont participé à enrichir notre formation, par leurs orientations et conseils et à celui qui a veillé au bon déroulement de notre cursus.*

*Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.*



# Dédicace

*En tout premier lieu, je remercie Allah, le très miséricordieux qui m'a inspiré, qui m'a guidé dans le bon chemin et m'a donné la volonté et le courage afin d'accomplir cet humble travail.*

*C'est avec profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail à tous ceux qui sont chers :*

## ***A mes chers parents***

*Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour et de l'affection dont ils ne cessent de me combler, ce travail est le fruit de leur conseils judicieux, leurs encouragements et sacrifices.*

*Merci mes chers parents, qu'ALLAH vous bénisse et vous accorde une longue et heureuse vie, j'espère qu'un jour, je pourrais leur rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi.*

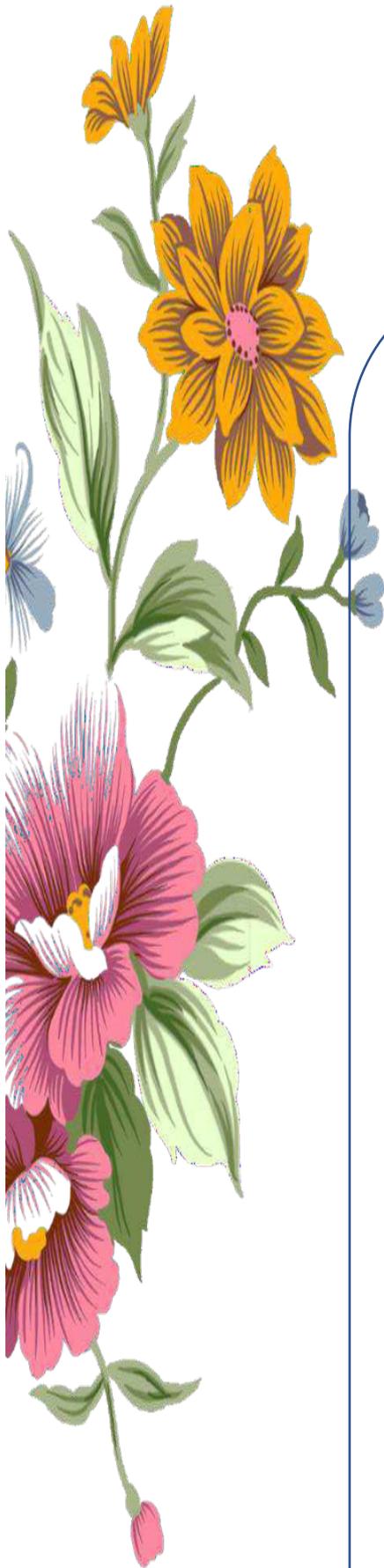
## ***A mes chers frères Haytham et Walid***

*Pour leur amour et leur soutien inestimable, que dieu les protège et leur offre une vie pleine de joie, de bonheur et de réussite.*

## ***A tous mes professeurs***

*Qui m'ont enseigné, puisse ce modeste travail vous exprimer ma profonde reconnaissance, mon respect et mon admiration sans limite à votre égard.*

***Hania***



# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail avec sincérité, fierté et joie :*

*À mon père, Je te remercie pour tout ce que tu as fait et que tu feras pour moi, pour ton soutien inconditionnel. Je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Que Dieu tout puissant te garde et te procure santé pour que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin et celui de mes frères.*

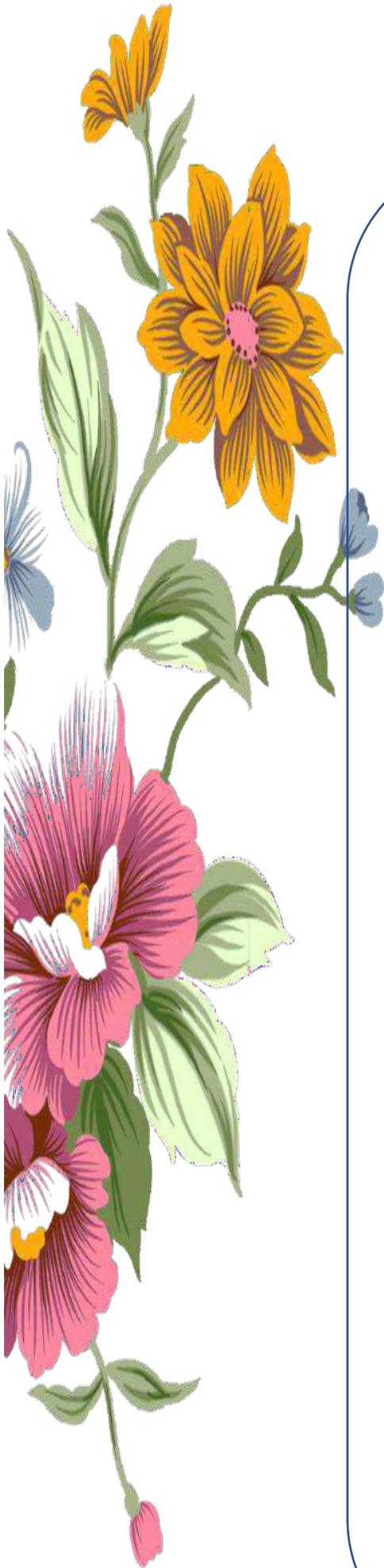
*À ma mère, À celle qui m'a donné la vie. Je reconnais tout le soutien, le courage et l'amour qui tu m'as donné et qui représente pour moi le pilier de tous mes efforts. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Que Dieu le tout puissant te préserve, te protège de tout mal, Afin que je puisse te combler à mon tour.*

*A mes frères, Pour toute l'ambiance dont vous m'avez entouré, Pour toute la complicité et l'entente qui nous unit, je vous dédie ce travail ; Puisse Dieu exhausser tous vos vœux. Je ne peux que vous souhaitiez de la réussite et du bonheur dans votre vie.*

*A ma chère tante Houria, À la sœur que je n'ai pas eue, À la jeune femme drôle, gentille, et sage que tu es, Merci pour ton amitié chère, pour ton soutien, ton écoute et ton grand cœur. Que Dieu te protège et te procure joie et bonheur.*

*A la mémoire de ma grand-mère que Dieu l'accueille dans son vaste paradis, je n'oublierai jamais sa bonté.*

**Samah**



## Résumé

La vitamine D a été considérée depuis plusieurs décennies comme un acteur important dans le métabolisme osseux, mais de nombreuses études récentes ont mis en évidence un rôle extra-osseux de la vitamine D.

L'hypovitaminose D est un sujet attirant de plus en plus l'attention des médecins et des chercheurs et constitue un véritable problème de santé publique touchant toutes les tranches de la population et y associer à une augmentation du risque de développement de différentes pathologies.

L'objectif principal de notre étude est d'estimer l'intérêt de dosage de la vitamine D ainsi qu'identifier les facteurs de risque potentiels de l'hypovitaminose D. Nous avons mené une étude prospective portant sur 180 sujets qui se sont présentés au niveau du laboratoire du centre anti cancer Blida durant une période de trois mois (du mois de Février au mois de Mai 2021) pour un dosage de la vitamine D. Nous avons également dosé la concentration sérique du calcium, phosphore et la PTH. Les patients étaient repartis selon l'âge, le sexe et les différents facteurs de risque de l'hypovitaminose D.

La concentration moyenne de la 25 hydroxyle vitamine D chez notre population était de  $23,1 \pm 15,8$  ng/ml. Une forte prévalence de l'hypovitaminose D (un taux  $<30$  ng/ml) a été observée chez 66,7% des patients de notre population dont 56,1% sont de sexe féminin.

Cependant, la plupart des patients de notre étude avaient présenté un tableau clinique avec plusieurs antécédents pathologiques dont on a observé une relation entre le déficit en vitamine D et le diabète ( $P=0,01$ ), l'ostéoporose ( $P=0,004$ ) et le cancer ( $P=0,001$ ). Alors que, pour les autres paramètres dosés (une calcémie et une phosphatémie normales ont été observées, respectivement chez 31,7% et 45% des patients). Notre étude nous a permis de mettre en évidence plusieurs facteurs de risque d'hypovitaminose D : le sexe féminin, l'âge, le mode de vestimentaire, l'exposition aux rayons solaires et l'utilisation des crèmes antisolaire.

L'hypovitaminose D est une anomalie très fréquente, elle s'accompagne d'une panoplie de manifestations cliniques non spécifiques. La carence en vitamine D est à l'origine de l'apparition de plusieurs pathologies d'où l'intérêt d'instaurer une stratégie de dépistage et de supplémentation notamment chez les sujets à risque.

**Mots clés :** vitamine D, prévalence, hypovitaminose D, carence, facteur de risque.

## Abstract

Vitamin D has been considered for several decades as an important player in bone metabolism, but many recent studies have shown an extra bony role of vitamin D.

Hypovitaminosis D is a subject that is increasingly attracting the attention of doctors and researchers and it is a real public health problem affecting all segments of the population and associated with an increased risk of development of different pathologies.

The main objective of our study is to estimate the value of vitamin D assay and to identify the potential risk factors for hypovitaminosis D. We conducted a prospective study of 180 subjects that presented themselves at the laboratory level of the center anti-cancer Blida during a period of three months (from February to May 2021) for a determination of vitamin D. We also measured the serum concentration of calcium, phosphorus and PTH. Patients were divided according to age, sex and the different risk factors for hypovitaminosis D.

The average concentration of 25 hydroxyl vitamin D in our population was  $23.1 \pm 15.8$  ng/ml. A high prevalence of hypovitaminosis D (a rate of  $<30$  ng/ml) was observed in 66.7% of patients in our population of which 56.1% are female.

However, most of the patients in our study presented a clinical table with several pathological histories, with a relationship between vitamin D deficiency and diabetes ( $P=0.01$ ), osteoporosis ( $P=0.004$ ) and cancer ( $P=0.001$ ). For the other assayed parameters (normal calcemia and phosphatemia were observed in 31.7% and 45% of patients, respectively). Our study allowed us to identify several risk factors for hypovitaminosis D: female sex, age, clothing, sun exposure and the use of antisolar creams.

Hypovitaminosis D is a very common abnormality, it is accompanied by a variety of non-specific clinical manifestations. Vitamin D deficiency is at the origin of the appearance of several pathologies, hence the interest of introducing a strategy of screening and supplementation especially in subjects at risk.

**Keywords:** vitamin D, prevalence, hypovitaminosis D, deficiency, risk factor.

## ملخص

تم اعتبار فيتامين د لعقود عديدة كعامل مهم في استقلاب العظام، ولكن العديد من الدراسات الحديثة أظهرت وجود دور اضافي لفيتامين د منفصل عن العظام.

نقص الفيتامين د موضوع يجذب اهتمام الأطباء والباحثين بشكل متزايد وهو مشكلة صحية عامة تؤثر على جميع شرائح المجتمع وترتبط بزيادة خطر الإصابة بأمراض مختلفة.

أجرينا دراسة محتملة شملت 180 شخصا قدموا لمخبر مركز مكافحة مرض السرطان خلال فترة ثلاثة أشهر (من شهر فيفري إلى شهر ماي 2021) لقياس فيتامين د. كما قمنا بقياس تركيز كل من الكالسيوم، الفوسفور وال PTH. حيث تم تقسيم المرضى حسب العمر والجنس وعوامل المختلفة المؤدية لخطر الإصابة بنقص الفيتامين د.

كان متوسط تركيز 25 هيدروكسيل فيتامين د لدى الاشخاص الذين أجريت عليهم الدراسة 23.1 نانوجرام/مل. وقد لوحظ ارتفاع معدل انتشار نقص الفيتامين د عند 66.7% من المرضى اقلهم اناث بنسبة 56.1%.

في حين أن أغلب المرضى في دراستنا شخصوا بمجموعة من الامراض، لاحظنا وجود علاقة بين نقص فيتامين د وداء السكري ( $P = 0.01$ ) ، هشاشة العظام ( $P = 0.004$ ) ، والسرطان ( $P = 0.001$ ) . كما لوحظت قيم عادية لكل من الكالسيوم والفوسفور بنسبة 31.7% و 45% على التوالي.

لقد سمحت لنا دراستنا بتحديد عدة عوامل التي تؤدي الى خطر نقص الفيتامين د: الجنس الأنثوي، العمر، الملابس، التعرض لأشعة الشمس واستخدام الكريمات الواقية من الشمس.

نقص الفيتامين د مشكل شائع جدا، ويصاحبه مجموعة متنوعة من الاعراض السريرية الغير المحددة. إن نقص فيتامين د مصدر لظهور العديد من الأمراض، وبالتالي من المستحسن ادخال استراتيجيات الكشف الطبي والمكملات العلاجية خاصة بالنسبة للأشخاص المعرضين للخطر.

**الكلمات الرئيسية:** فيتامين د، الانتشار، نقص فيتامين د، عامل الخطر.

# Table des matières

INTRODUCTION :	1
----------------	---

## PARTIE 1 : RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

<b>1 GENERALITES SUR LA VITAMINE D :</b>	<b>4</b>
--	----------

1.1 HISTORIQUE :	4
1.2 DEFINITION :	4
1.3 FORMES DE LA VITAMINE D :	5
1.4 SOURCES DE LA VITAMINE D :	6
1.5 BESOINS EN VITAMINE D :	7
1.6 TRANSPORT DE LA VITAMINE D DANS L'ORGANISME :	8
1.7 METABOLISME ET REGULATION :	8
1.7.1 BIOSYNTHESE :	8
1.7.2 CATABOLISME :	9
1.7.3 REGULATION DU METABOLISME :	10
1.8 STOCKAGE ET DEMI VIE :	12
1.9 MECANISME D'ACTION :	13
1.9.1 ACTIONS GENOMIQUES :	13
1.9.2 ACTIONS NON GENOMIQUES :	14
1.10 ROLE PHYSIOLOGIQUE DE LA VITAMINE D :	15
1.10.1 EFFETS CLASSIQUES :	15
1.10.2 EFFETS NON CLASSIQUES :	18
1.11 LIEN ENTRE LA VITAMINE D ET LA PARATHORMONE (PTH) :	25

<b>2 METHODES DE DOSAGE DE LA VITAMINE D :</b>	<b>27</b>
--	-----------

2.1 FORME A DOSER :	27
2.2 CARACTERISTIQUES DU DOSAGE :	27
2.3 TECHNIQUES DE DOSAGE :	27
2.4 VALEURS DE REFERENCES :	28

<b>3 VARIATION DU TAUX DE LA VITAMINE D :</b>	<b>30</b>
---	-----------

3.1 HYPOVITAMINOSE D :	30
3.1.1 CAUSES DE L'HYPOVITAMINOSE D :	30
3.1.2 CONSEQUENCES DE L'HYPOVITAMINOSE D :	35
3.1.3 PRISE EN CHARGE DE L'HYPOVITAMINOSE D :	46
3.2 HYPERVITAMINOSE D :	47
3.2.1 CAUSES DE L'HYPERVITAMINOSE :	47
3.2.2 CONSEQUENCES DE L'HYPERVITAMINOSE :	47
3.2.3 TOXICITE DE LA VITAMINE D :	48
3.2.4 TRAITEMENT DE L'HYPERVITAMINOSE D :	48



## PARTIE 2 : PARTIE PRATIQUE

<b>4</b>	<b>MATERIEL ET METHODES :</b>	<b>50</b>
4.1	TYPE DE L'ETUDE :	50
4.2	DUREE ET LIEU DE L'ETUDE :	50
4.3	POPULATION ETUDIEE :	50
4.4	CRITERES D'INCLUSION :	50
4.5	PHASE PRES-ANALYTIQUE :	50
4.5.1	FICHE DE RENSEIGNEMENT :	50
4.5.2	PRELEVEMENTS SANGUINS :	50
4.5.3	MATERIEL CONSOMMABLE :	51
4.5.4	REACTIFS :	51
4.6	PHASE ANALYTIQUE :	51
4.6.1	DOSAGE SERIQUE DE 25(OH) D :	51
4.6.2	DOSAGE SERIQUE DE LA PARATHORMONE :	54
4.6.3	DOSAGE SERIQUE DU CALCIUM ET PHOSPHORE :	55
4.7	ANALYSE STATISTIQUE :	56
<b>5</b>	<b>RESULTATS :</b>	<b>58</b>
5.1	ÉTUDE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION ETUDIEE :	58
5.1.1	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LE SEXE :	58
5.1.2	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LES TRANCHES D'AGES :	58
5.1.3	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON L'ORIGINE :	59
5.1.4	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LE SERVICE DE CONSULTATION :	60
5.1.5	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON L'EXPOSITION AUX RAYONS SOLAIRES :	60
5.1.6	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON L'APPORT ALIMENTAIRE EN VITAMINE D :	61
5.1.7	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LES ANTECEDENTS PATHOLOGIQUES :	61
5.1.8	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LES SIGNES CLINIQUES :	62
5.1.9	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LA PRISE DU TRAITEMENT VITAMINIQUE D :	62
5.1.10	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LA CONCENTRATION SERIQUE EN VITAMINE D :	62
5.1.11	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LE BILAN PHOSPHOCALCIQUE :	64
5.1.12	REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SELON LE TAUX SERIQUE EN PTH :	66
5.2	ÉTUDE ANALYTIQUE DU STATUT VITAMINIQUE D :	67
5.2.1	LES FACTEURS DE RISQUE DU DEFICIT EN VITAMINE D :	67
5.2.2	LES CONSEQUENCES DU DEFICIT EN VITAMINE D :	72
5.2.3	STATUT VITAMINIQUE D ET LE BILAN PHOSPHOCALCIQUE :	79
5.2.4	STATUT VITAMINIQUE D ET LA PTH :	81
<b>6</b>	<b>DISCUSSION :</b>	<b>82</b>
	<b>CONCLUSION :</b>	<b>91</b>

**PERSPECTIVES : .....92**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES : .....94**

**ANNEXES : .....106**

## Liste de figures

<b>Figure 1</b> : Structure de la vitamine D2 et D3. <sup>14</sup> .....	5
<b>Figure 2</b> : Représentation schématique du métabolisme de la vitamine D. <sup>31</sup> .....	10
<b>Figure 3</b> : Régulation du métabolisme de la vitamine D <sub>3</sub> par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires. <sup>24</sup> .....	12
<b>Figure 4</b> : Les actions génomiques et non génomiques de la vitamine D. <sup>46</sup> .....	14
<b>Figure 5</b> : Effet du calcitriol sur l'absorption digestive du calcium et phosphore. <sup>49</sup> .....	16
<b>Figure 6</b> : Effet du calcitriol sur la réabsorption rénale du calcium et phosphore. <sup>49</sup> .....	16
<b>Figure 7</b> : Action de la 1,25(OH) <sub>2</sub> D sur le système RANK/RANK-L/OPG régulant la genèse ostéoclastique. <sup>50</sup> .....	17
<b>Figure 8</b> : Effets de la vitamine D sur le système immunitaire. <sup>52</sup> .....	20
<b>Figure 9</b> : Effet immuno-modulateur de 1,25(OH) <sub>2</sub> D sur les cellules du système immunitaire. <sup>71</sup> .....	22
<b>Figure 10</b> : Rôle de la vitamine D dans la régulation de l'immunité innée et adaptative. <sup>52</sup> ..	23
<b>Figure 11</b> : Rôle anti infectieux de vitamine D. <sup>52</sup> .....	24
<b>Figure 12</b> : Lien entre vitamine D et PTH dans le métabolisme phosphocalcique. <sup>77</sup> .....	26
<b>Figure 13</b> : Techniques de dosage de la vitamine D. <sup>81</sup> .....	28
<b>Figure 14</b> : Influence de la latitude et la position de la terre aux solstices d'hiver et d'été sur absorption des rayonnements solaires. <sup>93</sup> .....	30
<b>Figure 15</b> : Représentation de latitude sur le territoire algérien. <sup>98</sup> .....	31
<b>Figure 16</b> : Vitamine D et le rachitisme. <sup>110</sup> .....	36
<b>Figure 17</b> : Différences structurales entre un os normal, ostéomalacique et ostéoporotique. <sup>113</sup> .....	37
<b>Figure 18</b> : Les déformations observées dans l'ostéoporose. <sup>116</sup> .....	38
<b>Figure 19</b> : analyseur COBAS e411. ....	52
<b>Figure 20</b> : Principe de la technologie d'électro-chimiluminescence. <sup>4</sup> .....	53
<b>Figure 21</b> : Principe du dosage de la 25(OH)D par une méthode de compétition. <sup>3</sup> .....	54
<b>Figure 22</b> : Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	58
<b>Figure 23</b> : Répartition de la population étudiée par tranche d'âge. ....	59
<b>Figure 24</b> : Répartition de la population étudiée selon le service de consultation. ....	60
<b>Figure 25</b> : Répartition de la population étudiée selon la concentration sérique en 25(OH)D. ....	63
<b>Figure 26</b> : Répartition de la population étudiée selon le taux sérique en calcium .....	64
<b>Figure 27</b> : Répartition de la population étudiée selon le taux sérique en phosphore. ....	65
<b>Figure 28</b> : Répartition de la population étudiée selon le taux sérique en PTH. ....	66
<b>Figure 29</b> : Taux de la vitamine D selon le sexe. ....	67
<b>Figure 30</b> : Taux de la vitamine D selon les tranches d'âges. ....	68
<b>Figure 31</b> : Taux de la vitamine D et exposition aux rayons solaires.....	69
<b>Figure 32</b> : Statut vitaminique D et apport alimentaire en vitamine D. ....	70
<b>Figure 33</b> : Statut vitaminique D et le traitement en vitamine D. ....	71
<b>Figure 34</b> : Statut vitaminique D et taux sérique en calcium. ....	79
<b>Figure 35</b> : Statut vitaminique D et taux sérique en phosphore. ....	80
<b>Figure 36</b> : Statut vitaminique D et le taux sérique en PTH.....	81

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> La teneur en vitamine D chez les aliments les plus riche. <sup>20</sup> .....	7
<b>Tableau II:</b> Apports nutritionnels journaliers conseillés en vitamine D pour la population française. <sup>24</sup> .....	8
<b>Tableau III:</b> Principaux sites de stockage de la vitamine D. <sup>37</sup> .....	13
<b>Tableau IV:</b> Les valeurs de références proposées par GRIO. <sup>89</sup> .....	29
<b>Tableau V:</b> Les trousse des réactifs et les principes analytiques des différents paramètres étudiés. ....	51
<b>Tableau VI :</b> Répartition de la population étudiée selon le sexe.....	58
<b>Tableau VII :</b> profil des 180 patients par tranche d'âge. ....	58
<b>Tableau VIII:</b> Répartition de la population étudiée selon l'origine.....	59
<b>Tableau IX:</b> Répartition de la population étudiée selon l'exposition aux rayons solaires. ....	60
<b>Tableau X:</b> Répartition de la population étudiée selon l'apport alimentaire en vitamine D..	61
<b>Tableau XI:</b> Répartition de la population étudiée selon les antécédents pathologiques. ....	61
<b>Tableau XII:</b> Répartition de la population étudiée selon les signes cliniques : .....	62
<b>Tableau XIII:</b> Répartition de la population étudiée selon la prise du traitement vitaminique D. ....	62
<b>Tableau XIV:</b> Répartition de la population étudiée selon la concentration sérique en 25(OH)D : .....	63
<b>Tableau XV:</b> Répartition de la population étudiée selon le taux sérique en calcium.....	64
<b>Tableau XVI:</b> Répartition de la population étudiée selon le taux sérique en phosphore. ....	65
<b>Tableau XVII:</b> Classification des 20 patients selon le taux sérique en PTH. ....	66
<b>Tableau XVIII:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le sexe..	67
<b>Tableau XIX:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'âge. ....	68
<b>Tableau XX:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'exposition aux rayons solaires. ....	69
<b>Tableau XXI:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique et l'apport alimentaire en vitamine D. ....	70
<b>Tableau XXII:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le traitement en vitamine D. ....	71
<b>Tableau XXIII:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'HTA....	72
<b>Tableau XXIV:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le diabète. ....	72
<b>Tableau XXV:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le PR.....	72
<b>Tableau XXVI :</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'ostéoporose. ....	73
<b>Tableau XXVII:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'ostéomalacie.....	73
<b>Tableau XXVIII:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et la maladie thyroïdienne. ....	74
<b>Tableau XXIX:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'asthme. 74	
<b>Tableau XXX:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'anémie. . 74	

<b>Tableau XXXI:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le rachitisme.	75
<b>Tableau XXXII:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le cancer.	75
<b>Tableau XXXIII :</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'asthénie.	76
<b>Tableau XXXIV:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les douleurs ostéo-articulaires.	76
<b>Tableau XXXV :</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'atteinte musculaire.	77
<b>Tableau XXXVI :</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et la chute de cheveux.	77
<b>Tableau XXXVII:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les vertiges.	78
<b>Tableau XXXVIII :</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les céphalées.	78
<b>Tableau XXXIX:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le taux sérique en calcium.	79
<b>Tableau XL:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le taux sérique en phosphore.	80
<b>Tableau XLI:</b> Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le taux sérique en PTH.	81

## Abréviation

**1, 25 (OH) 2 D** : 1,25-Dihydroxyvitamine D.  
**1,24,25 (OH) 3 D** : 1,24, 25-Trihydroxyvitamine D.  
**25 (OH) D** : 25 Hydroxy Vitamine D.  
**24,25 (OH) D** :24,25 Hydroxy Vitamine D.  
**7-DHC** : 7-Déhydrocholésterol.

### A

**AC** : Anticorps.  
**ACE2** : L'enzyme De Conversion De L'angiotensine 2.  
**AG** : Antigène.  
**AIT** : Accident Ischémique Transitoire.  
**ANC** : Apport Nutritionnelle Conseillée.  
**ANSES** : Agence Nationale De Sécurité Sanitaire De L'alimentation De L'environnement Et du Travail.  
**AOMI** : L'artériopathie Oblitérant Des Membres Inférieurs.  
**APN** : Peptide Natri-Urétique.  
**ATP** : Acide Adénosine-Tri Phosphorique.  
**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral.

### B

**BCL2** : Lymphome A Cellules B.

### C

**CDK** : Les Kinases Dépendantes Des Cyclines.  
**CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité  
**CRP** : protéine c réactive.  
**CYP24A1**: Cytochrome P450 Family 24 Subfamily A Member 1.  
**CYP27A1**: Cytochrome P450 27A1.  
**CYP27B1**: Cytochrome P450 27B1.

### D

**DBP** : Vitamin D Binding Protein.  
**DG** : Diabète Gestationnel.

### E

**ECL**: Electro Chemiluminescence.  
**ERP57**: Endoplasmic Reticulum Resident Protein 57.

### F

**FGF-23**: Fibroblast Growth Factor 23.

### G

**GDNF** : Le Facteur Neurotrophique Dérivé De La Glie.  
**GLUT4** : Le Transporteur De Glucose Insulinodépendants 4.  
**GRP58**: Glucose Regulated Protein 58.

### H

**HAQ**: Health Assessment Questionnaire.  
**HNF4 A** : Le Facteur Nucléaire Alpha 4 Des Hépatocytes A.

### I

**IGF 1** : Facteur De Croissance 1 Ressemblant A L'insuline.  
**IL 37** : Interleukin 37

**ILT3** : Immunoglobulin Like Transcrip 3.  
**IMC** : Indice De Masse Corporelle.  
**INF $\gamma$**  : L'interféron Gamma.  
**INOS** : Inductible Nitric Oxide Synthase.

## L

**LDL** : Les Lipoprotéines De Basse Densité.  
**LEAD** : Lupus Érythémateux Aigu Disséminé  
**LXR** : Liver X Receptor.

## M

**MA** : Maladie d'Alzheimer.  
**MAP** : Mitogen Activated Protein.  
**MARRS** : Membrane Association Rapid Response Steroid Binding Protein.  
**M-DC** : Les Cellules Dendritiques Myéloïdes.  
**MICI** : Les Maladies Inflammatoires Chroniques De L'intestin.

## N

**NCX1** : Échangeur Calcium/ Phosphore De Type 1.  
**NF KB**: Nuclear Factor-Kappa B.  
**NGF**: Nerve Growth Factor.  
**NPT2**: Co-Transporteur Sodium / Phosphates 2.

## O

**O-CPC** : O-Crésolphtaléine Complexon.  
**OMS** : Organisation Mondiale De La Santé.  
**OPG** : L'ostéoprotégérine.

## P

**PDIA3** : Protein Disulfide Isomerase Family A Member 3.  
**PDL1** : Programmed Death-Ligand 1.  
**PE** : Pré- Éclampsie.  
**PKC** : Protein Kinase C.  
**PMCA1b** : Plasma Membrane Ca<sup>2+</sup> Atpase  
**PPAR** : Le Récepteur Activé Par Les Proliférateurs De Peroxysomes.  
**PR**: Polyarthrite Rhumatoïde.  
**PTH**: Parathormone.  
**PTH R** : Récepteur De La Parathormone.  
**PXR**: Pregnane X Receptor.

## R

**RANK**: Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B.  
**RANK L**: Receptor Activator of Nuclear Factor- Kappa B Ligand.  
**RCIU** : Le Retard De Croissance Intra-Utérin.  
**RXR** : Récepteur De L'acide Rétinoïque.

## S

**SA** : Semaines D'aménorrhée.  
**SEP** : Sclérose En Plaque.  
**SHP** : Small Heterodimer Partner.  
**SPF** : Facteur De Protection Solaire.  
**SRA** : Le Système Rénine-Angiotensine.

## T

**TA** : Température Ambiante.  
**TCR** : Récepteurs D'antigène Des Lymphocytes T.

**TGF B** : Facteur De Croissance Transformant B

**TLR** : Récepteur Toll-Like.

**TNF A** : Facteur De Nécrose Tumorale A

**TPA**: Tri-Propylamine.

**TRPV5**: Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 5.

**TRPV6**: Transient Receptor Potential Vanilloid Subfamily Member 6.

V

**VDR** : Récepteur De La Vitamine D.

**VDRE** : Élément De Réponse A La Vitamine D.

**VEGF** : Facteur De Croissance Endothéliale Vasculaire.

U

**UVB** : Ultra-Violet B.



## Introduction

La vitamine D ou calciférol, appelée aussi la vitamine de soleil dont le nom chimique est 1,25-dihydroxyvitamine D, considérée comme l'une des sources essentielles de bien-être de notre organisme.<sup>1</sup>

Elle existe sous deux formes : la vitamine D2 ou ergocalciférol et la vitamine D3 ou cholécalciférol. <sup>2</sup>

La vitamine D3 est la seule vitamine pouvant être autoproduite par notre organisme et ne se trouve qu'en quantité infinitésimale dans notre alimentation (poissons gras, foie, viande œufs) qui n'apporte que 100 à 200 UI de cette vitamine par jour, soit seulement 10 à 20 % des besoins. <sup>3</sup>

La majeure partie est en effet produite grâce au rayonnement du soleil sur la peau. C'est pour cette raison que la vitamine D est considérée comme une sorte d'hormone puisque sa synthèse est possible sous forme de vitamine D3 à partir du 7-déhydrocholéstérol (7-DHC). <sup>4</sup>

La carence en vitamine D touche près de 50% de la population mondiale. Cette pandémie peut être attribuer principalement aux facteurs liés à l'environnement (par exemple, la pollution atmosphérique) qui réduisent l'exposition au soleil (les rayons ultraviolets B), ce qui est nécessaire pour la production de vitamine D induite dans la peau. <sup>5</sup>

La prévalence élevée du déficit en vitamine D est un problème de santé publique particulièrement important, qui a des conséquences biologiques et cliniques pouvant aboutir à des signes de rachitisme chez l'enfant et d'ostéomalacie chez l'adulte avec un risque accru de fracture.<sup>6</sup>

Des rôles plus étendus pour la vitamine D, ont été suggérés par la découverte du récepteur de la vitamine D (VDR) dans la plupart des tissus et des cellules du corps, la vitamine D exerce une grande variété de réponses biologiques extra-squelettiques y compris l'inhibition du cancer du sein, du côlon et de la prostate, la progression cellulaire, effets sur le système cardiovasculaire, la protection contre un certain nombre de maladies auto-immunes, y compris la sclérose en plaques et certaines maladies inflammatoires. <sup>7</sup>

Le principal objectif de notre travail est d'estimer l'intérêt de dosage de la vitamine D chez les patients suivi au niveau du centre anti cancer Blida par l'évaluation de la relation entre les changements dans les concentrations du statut vitaminique D et d'autres marqueurs biologiques comme la calcémie, la phosphorémie et la parathormone.

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

# Recherche bibliographique

## *Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D*

### **1 Généralités sur la vitamine D :**

#### **1.1 Historique :**

La découverte de la vitamine D est associée à la prévention et à la guérison du rachitisme.<sup>8</sup> L'histoire de cette découverte remonte aux années 1600, lorsque le Pr Glisson décrivait la situation clinique fréquente du rachitisme avec ses déformations osseuses et son hypotonie chez des enfants de villes industrialisées des pays du nord de l'Europe, admettant que la vie dans les logis sans soleil ainsi que le manque de lait étaient responsables de leur infirmité.<sup>8</sup> Au XIXe siècle en France, Bretonneau et Trousseau démontrent le pouvoir antirachitique de l'huile de foie de morue ; puis dans les années 1900, Palm et Huldschinsky montrent le rôle préventif et curatif des rayons solaires ultraviolets B.<sup>9</sup> En 1924, plusieurs chercheurs ont démontré que le rayonnement ultra-violet (UV) avait la capacité de convertir une substance présente dans la peau en une substance active curative contre le rachitisme, celle-ci était de type vitaminique et ils l'ont dénommé vitamine D.<sup>9</sup>

Ensuite, c'est Adolf Windaus qui isole les deux formes de vitamine D (la D2, puis la D3) et détermine sa structure moléculaire (prix Nobel de chimie en 1928).<sup>9</sup>

La vitamine D est synthétisée pour la première fois en 1952 par le Dr Woodward.<sup>9</sup>

En 1967, Pr Norman découvrit que la vitamine D était convertie par l'organisme en une véritable hormone stéroïde, le calcitriol ou 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub> D).<sup>8</sup> Une année plus tard Pr. Luca isole une substance active sérique : la 25(OH) D, considérée comme reflétant le statut vitaminique D de l'individu et en 1969, Pr Norman découvrit un récepteur nucléaire spécifique de la vitamine D (Vitamin D Receptor (VDR)), présent dans la majorité des tissus et organes.<sup>8</sup> Depuis les années 70, les scientifiques étudient les effets extra-osseux de la vitamine D où elle joue un rôle dans la modulation du système immunitaire, dans la régulation de la prolifération cellulaire.<sup>9</sup>

A la fin des années 1980, les frères Garland, chercheurs américains, signalent le rôle de la carence en vitamine D dans l'apparition de certains cancers.<sup>8 9</sup>

#### **1.2 Définition :**

La vitamine D est un sécostéroïde qui appartient au groupe des vitamines liposolubles, elle recouvre deux composés sécostéroïdes : la vitamine D2 ou ergocalciférol et la vitamine D3 ou cholécalciférol.<sup>2</sup> C'est une prohormone qui n'est pas apportée majoritairement par l'alimentation, mais essentiellement produite sous l'action des rayons ultraviolets au niveau cutané.<sup>2</sup> Elle existe sous deux formes principales : la forme de stockage (25(OH) vitamine D ou calcidiol) et la forme active (1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D ou calcitriol).<sup>10</sup>

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

### 1.3 Formes de la vitamine D :

La vitamine D ou calciférol existe sous deux formes :

- La vitamine D<sub>2</sub> : dérivant d'un stérol végétal nommé ergostérol d'où son nom d'ergocalciférol obtenue par irradiation de l'ergostérol présent dans les végétaux , on peut la retrouver dans le corps humain par le biais de l'alimentation ou d'une supplémentation médicamenteuse.<sup>11</sup>
- La vitamine D<sub>3</sub> : encore appelée cholécalciférol est la vitamine d'origine animale ou humaine synthétisée au niveau de la peau après irradiation solaire du 7-déhydrocholestérol présent dans le derme ou apportée par voie orale. Isolée initialement à partir d'huile de poisson.<sup>12</sup>

Ce sont deux molécules très proches, la principale différence se traduit par la présence d'un groupe méthyl et d'une double liaison sur la vitamine D<sub>2</sub>.<sup>13</sup> (Figure 1)

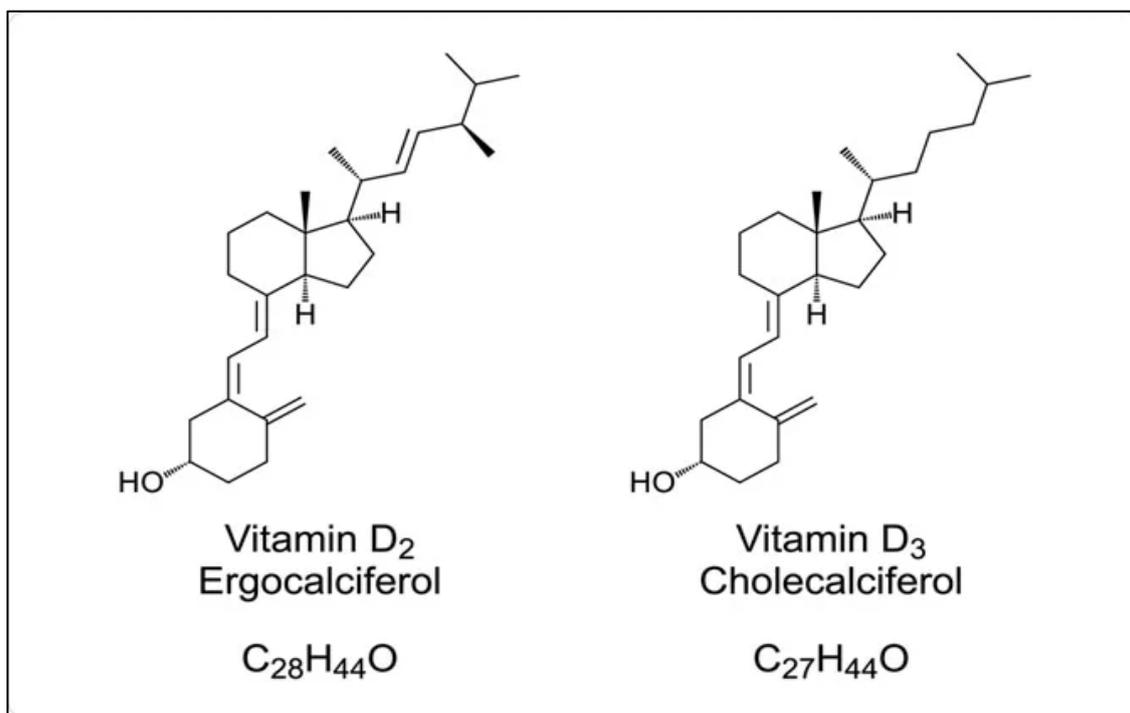


Figure 1 : Structure de la vitamine D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>.<sup>14</sup>

Au niveau biologique, l'action de la vitamine D<sub>3</sub> est plus longue comparativement à celle de la vitamine D<sub>2</sub>. Cette action est en lien avec la demi-vie des deux molécules.<sup>15</sup>

## *Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D*

### **1.4 Sources de la vitamine D :**

#### **Sources exogènes :**

Seulement 10 % à 20 % de la vitamine D proviennent de l'alimentation en dehors de toute supplémentation (ergocalciférol D2 et cholécalciférol D3).<sup>16</sup> (**Tableau I**)

- Cholécalciférol (vitamine D3) est obtenu par la consommation d'aliments d'origine animale. Les aliments les plus riches sont certains poissons (surtout les poissons gras comme la morue saumon, le maquereau et le poisson bleu) le jaune d'œuf, le beurre, le lait, les laitages entiers ainsi les foies d'animaux.<sup>17</sup>
- Ergocalciférol (vitamine D2), est présente en petites quantités dans les aliments d'origine végétale généralement les champignons, le champignon ayant la plus forte concentration en vitamine D2 étant le champignon Shitake séché qui apporte environ 20–25µg (800–1000UI) pour 100g<sup>18</sup>. Ainsi que le cacao et les aliments à base de cacao (le beurre de cacao et le chocolat noir environ 1,90 à 5,48 µg/100g) sont des sources de la vitamine D2.<sup>19</sup>

La vitamine D se présente également sous forme de compléments médicamenteux ou d'aliments enrichis.<sup>18</sup> Différentes spécialités contiennent différentes doses et formes de la vitamine D2 ou de la vitamine D3. Si la nourriture et la synthèse cutanée n'est pas suffisante pour obtenir le bon taux plasmatique de vitamine D, ces suppléments peuvent constituer une autre source de vitamine D, parfois même source principale.<sup>18</sup>

#### **Source endogène :**

80 % à 90 % de la vitamine D chez l'homme (sous forme de vitamine D3) provient de la biosynthèse cutanée à partir d'un précurseur 7-déhydrocholéstérol sous l'influence de rayonnements solaires (UVB ; 290-315 nm).<sup>2</sup> La synthèse cutanée de la vitamine D3 est influencée par un certain nombre de facteurs tels que la latitude, la saison, la pigmentation de la peau, l'utilisation de crème solaire et autres.<sup>2</sup>

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

Tableau I : La teneur en vitamine D chez les aliments les plus riche. <sup>20</sup>

Aliments	Quantité	Teneur en vitamine D (UI)
Huile de foie de morue	15 ml	1400
Saumon frais sauvage	100 g	600-1000
Saumon d'élevage	100 g	100-250
Sardine, hareng, thon en boîte	100 g	224-332
Champignons shiitaké secs	100 g	1600
Bolets/morilles séchés	100 g	130
Margarine	15 ml (1 cuillère à soupe)	65-110
Beurre	100 g	50
Jaune d'œuf	1	40
Yaourt	100 g	89
Fromage à pâte dur (Emmental, Gruyère, Cheddar...)	100 g	44
Parmesan	100 g	28

### 1.5 Besoins en vitamine D :

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) en France a défini les apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine D en considérant que la production endogène cutanée couvre 50 à 70% des besoins quotidiens.

<sup>21</sup> Une simple exposition des mains, des avant-bras et du visage pendant 10 à 15 minutes par jour suffit à satisfaire nos besoins. <sup>22</sup>

Ces ANC sont de 5 µg/j ou 200 UI chez les adultes et les enfants de plus de 3 ans et 10-15 µg/j ou de 400 à 600 UI /j chez la personne âgée. Ces besoins quotidiens sont variables en fonction de l'âge et du vieillissement cutané, de la pigmentation cutanée et de l'ensoleillement. Ils doivent être particulièrement élevée chez les femmes enceintes.<sup>21</sup> (Tableau II)

#### Unités utilisées :

L'unité de mesure de la vitamine D est exprimée en (UI) ou en(µg) dans les médicaments et l'alimentation alors que, en (nmol/L) ou (ng/mL) dans les résultats sanguins. Les équivalences entre les différentes mesures sont : 100 UI = 2,5 µg et 1 nmol/ L = 0,4 ng/ml.<sup>23</sup>

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

**Tableau II:** Apports nutritionnels journaliers conseillés en vitamine D pour la population française.<sup>24</sup>

	UI/J	g/J
<b>Nourrisson</b>	800-1000	20-25
<b>1 à 3 ans</b>	400	10
<b>4 à 12 ans</b>	200	5
<b>13 à 19 ans</b>	200	5
<b>&gt;75 ans</b>	400-600	10-15
<b>Hommes</b>	200	5
<b>Femmes</b>	200	5
<b>Femmes enceintes</b>	400	10

### 1.6 Transport de la vitamine D dans l'organisme :

La vitamine D (D2 ou D3) apportée par l'alimentation ou sous forme médicamenteuse est absorbée dans l'intestin grêle et passe dans le système lymphatique, puis dans la circulation sanguine<sup>8</sup> dans laquelle est transportée par les chylomicrons ou les LDL avant d'être captée par le foie.<sup>2</sup> La vitamine D non captée par le foie et la vitamine D3 produite dans les couches profondes de l'épiderme sont transportées principalement par une protéine liante spécifique, la vitamin D-Binding Protein (ou DBP) et à moindre degré, par l'albumine et les lipoprotéines sériques.<sup>2</sup>

### 1.7 Métabolisme et Régulation :

#### 1.7.1 Biosynthèse :

La vitamine D3 (cholécalférol), forme naturelle de la vitamine D est produite principalement dans les couches profondes de l'épiderme où les rayons solaires Ultra-Violet (UV à 290-315 nm) réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (provitamine D) pour produire la pré-vitamine D3, qui est isomérisée spontanément en cholécalférol (ou vitamine D3) encore inactif et libérée de la membrane plasmique pour rejoindre la circulation sanguine, son activation est catalysée par des CYP localisées dans les cellules hépatiques et rénales.<sup>7</sup>

**Dans un premier temps :** La vitamine D3 synthétisée au niveau cutané ainsi que les vitamines D2 et D3 apportées par l'alimentation, vont être absorbées par l'intestin grêle puis transportées dans le sang par la DBP jusqu'au foie où elle est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25 hydroxy-vitamine D (25(OH)D) dont la concentration sérique représente le statut vitaminique D d'un individu.<sup>25</sup> Cette hydroxylation hépatique se fait sous l'action de plusieurs



## **Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D**

enzymes à cytochromes P450 (plusieurs 25-hydroxylases), principalement le CYP2R1, et plus faiblement le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2.<sup>26</sup> En effet, les individus porteurs d'une mutation du gène de la CYP2R1 possèdent un taux circulant de 25(OH)D anormalement bas.<sup>24</sup>

**Dans une deuxième étape :** la 25(OH)D pénètre dans les cellules du tubule proximal rénal, soit sous sa forme libre (non liée à la DBP), soit associée à la DBP en se liant à une protéine de surface, la mégaline.<sup>24</sup> Grâce à une enzyme : la 1 $\alpha$ -hydroxylase mitochondriale (CYP27B1), la 25(OH)D y est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25 dihydroxyvitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub> D) ou calcitriol.<sup>24</sup>

La 1,25(OH)<sub>2</sub> D ( métabolite actif de la vitamine D ) peut exercer donc des effets endocrines au niveau du rein puis transportée via la circulation jusqu'à ses tissus cibles tels que l'intestin, l'os, les reins et les parathyroïdes .<sup>27</sup> Ainsi elle peut avoir également des effets autocrines, paracrines et intracrines.<sup>24</sup> En effet, de nombreux tissus et types cellulaires (hors du rein) possèdent une 1 $\alpha$ -hydroxylase (CYP27B1) telles que la prostate, le sein, le colon, le poumon, les kératinocytes, les ostéoblastes, les cellules pancréatiques  $\beta$ , les monocytes et les cellules parathyroïdiennes.<sup>2</sup> Dans ce cas, la 25(OH)D internalisée dans ces types cellulaires peut y être hydroxylée en 1,25(OH)<sub>2</sub> D qui y agit localement.<sup>28</sup> De plus, cette 1,25 (OH)<sub>2</sub> D produit localement ne pénètre pas dans la circulation et n'a donc pas d'influence sur le métabolisme phosphocalcique.<sup>8</sup>

### **1.7.2 Catabolisme :**

Les métabolites hydroxylés de la vitamine D sont inactivés par la 24-hydroxylase (CYP24A1). Cette enzyme catalyse la conversion de 25 (OH)D en 24,25 (OH)<sub>2</sub> D et de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D en 1, 24, 25 (OH)<sub>3</sub> D , première étape dans la voie de catabolisme de la vitamine D pour aboutir à une forme inactive : l'acide calcitroïque.<sup>29 2</sup>

Contrairement à CYP27A1 et CYP27B1, localisées principalement dans le foie et le rein respectivement, CYP24A1 est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D active à l'échelle de l'organisme. <sup>27</sup> D'autres enzymes de la famille des cytochromes P450 comme le CYP3A4 peuvent également dégrader le calcitriol dans le foie et l'intestin.<sup>30</sup> L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par voie biliaire dans les selles .<sup>24</sup> **(Figure 2)**

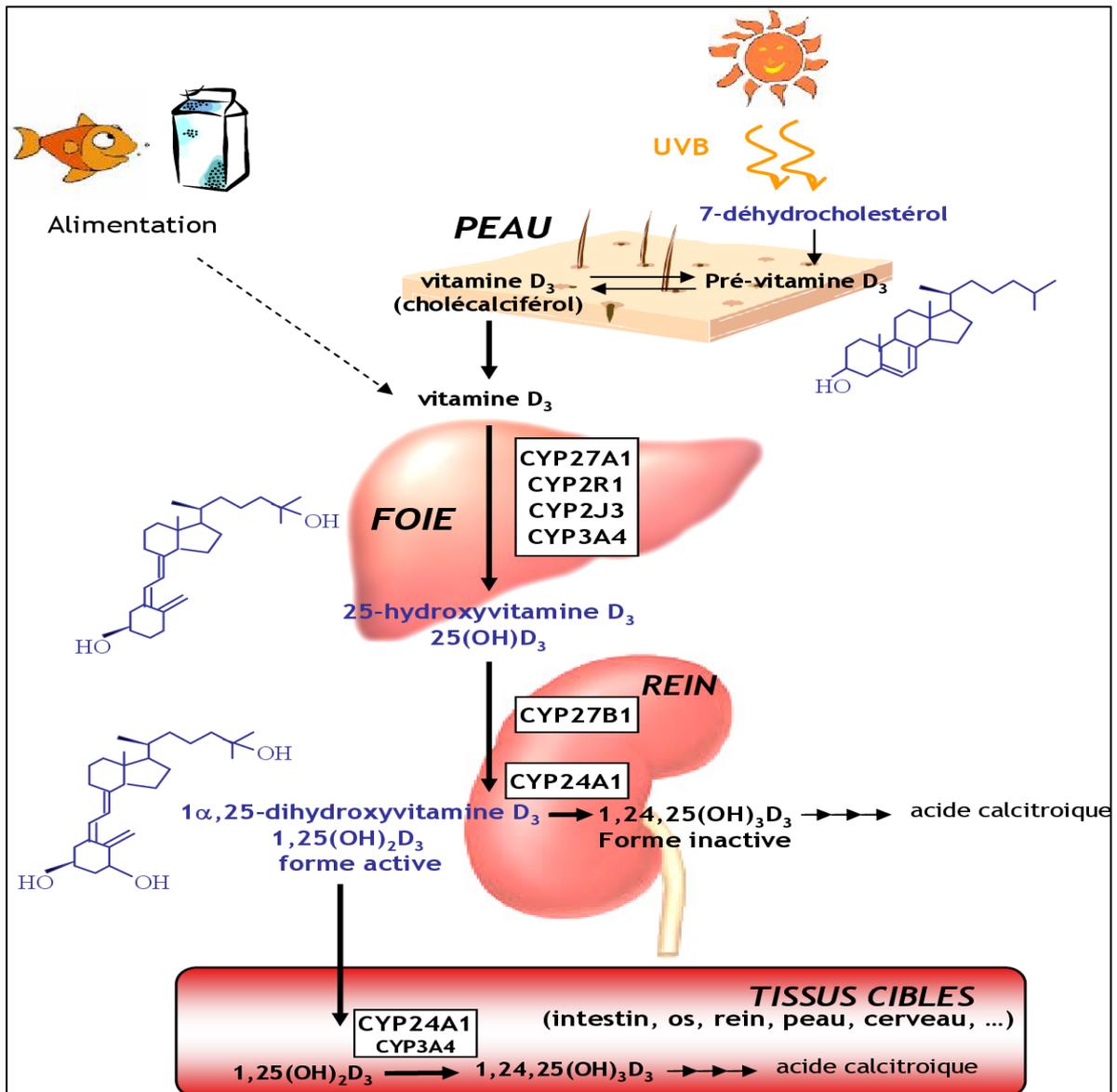


Figure 2: Représentation schématique du métabolisme de la vitamine D.<sup>31</sup>

### 1.7.3 Régulation du métabolisme :

#### 1.7.3.1 Régulation de la synthèse :

##### a) La régulation hépatique :

Au niveau du foie, La concentration de la 25(OH)D est peu régulée, la production du calcidiol est proportionnelle à la quantité de vitamine D ingérée ou synthétisée dans la peau.<sup>24</sup> Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'existence de différentes formes de 25-hydroxylases : le CYP2R1, le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2 .<sup>24</sup> La CYP27A1, impliquée dans la formation de la 25(OH)D, est régulée par **PPAR**  $\alpha$  et  $\gamma$  (peroxisome proliferator activated receptor) dont les ligands sont des acides gras poly-insaturés, **HNF4 $\alpha$**  (hepatocyte nuclear factor) activé par des phosphorylations, **LXR** (liver X receptor), et **SHP** (small heterodimeric partner) récepteur nucléaire qui a une activité de répression transcriptionnelle.<sup>24</sup> (Figure 3)

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

### b) La régulation rénale :

Dans les reins, l'activité du CYP27B1 responsable de la production de 1,25(OH)<sub>2</sub> D est étroitement régulée. Elle est principalement stimulée par : le calcium, le phosphore, la parathormone (PTH), le FGF-23 (fibroblast growth factor 23) et la vitamine D elle-même par un rétrocontrôle négatif pour limiter les risques de toxicité .<sup>25</sup> **(Figure 3)**

- ❖ **L'hormone parathyroïdienne ou parathormone (PTH)** : est le principal régulateur positif de la production de 1,25(OH)<sub>2</sub> D au niveau du rein, elle intervient en augmentant l'activité du promoteur de la CYP27B1.<sup>32</sup> La vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de la PTH en inhibant sa synthèse par les glandes parathyroïdes.<sup>33</sup>
- ❖ **Le calcium et le phosphore** : l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie stimulent l'expression de la 1 $\alpha$  hydroxylase. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibe.<sup>2</sup>
- ❖ **Le FGF-23** : est une hormone présente dans les cellules tubulaires du rein qui régule l'équilibre phosphocalcique, il effectue un rétrocontrôle négatif sur la 1 $\alpha$ -hydroxylase et stimule la synthèse de la 24-hydroxylase . Lorsque la concentration plasmatique en phosphate est élevée, il diminue sa réabsorption rénale.<sup>2</sup>
- ❖ **La vitamine D** : le taux de 1,25(OH)<sub>2</sub> D circulant s'autorégule lui-même. En effet un excès inhibe la production et l'activité de la 1  $\alpha$ -hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase ce qui permet de réduire sa propre concentration. C'est un mécanisme de rétrocontrôle négatif qui permet d'éviter l'intoxication par la vitamine D.<sup>2</sup>
- ❖ **De nombreux autres facteurs** interviennent également dans la régulation de la CYP27B1 comme l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1), l'insuline ou la calcitonine .<sup>24</sup>

### c) La régulation extra-rénale :

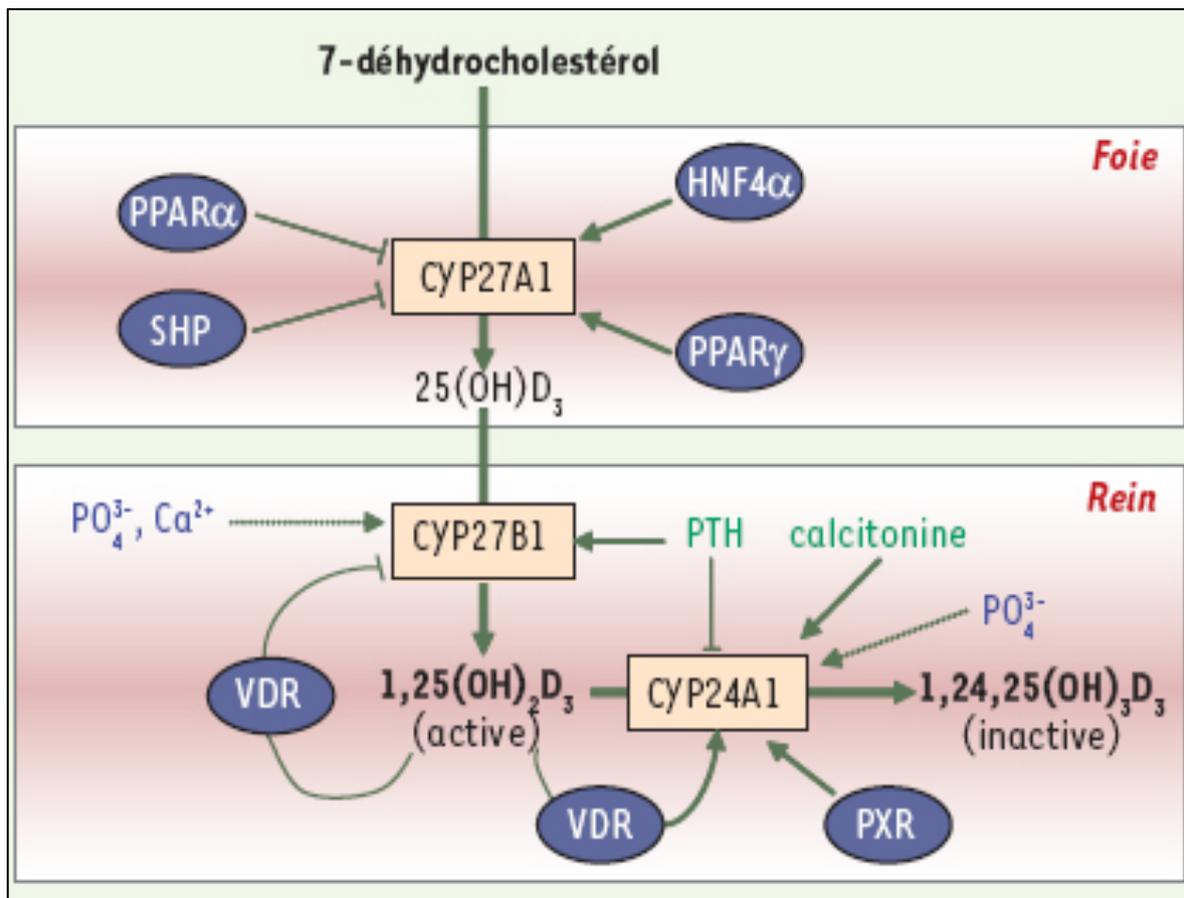
Il est à noter cependant, que l'activité de la 1 $\alpha$  hydroxylase extra-rénale n'est pas régulée, ni par la PTH, ni par le calcium et très peu par la 1,25(OH)<sub>2</sub> D contrairement à la 1 $\alpha$  hydroxylase rénale, ainsi que des facteurs locaux telle que les cytokines ou les facteurs de croissance : le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF $\alpha$ ) et l'interféron gamma (IFN $\gamma$ ) y stimulent la production de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D.<sup>24</sup>

#### 1.7.3.2 Régulation du catabolisme

La dégradation de la vitamine D a lieu essentiellement dans le rein, elle dépend de la régulation de la CYP24A1.<sup>24</sup> Cette dernière est régulée également par les apports phosphatés et par la PTH, qui inhibe l'expression de l'enzyme. Au contraire, la calcitonine et le récepteur nucléaire PXR (pregnane X receptor) induisent son expression.<sup>34</sup> **(Figure 3)**

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

- ❖ **Le VDR** : est un facteur de transcription impliqué dans la régulation des gènes codant pour les enzymes influençant le taux de 1,25(OH)<sub>2</sub>D : il stimule la transcription du gène codant pour la 24-hydroxylase et inhibe l'expression de la 1α-hydroxylase et d'autre récepteur nucléaire le PXR .<sup>2</sup>
- ❖ **Des acteurs du métabolisme phosphocalcique** : le FGF-23, la calcitonine, les phosphates et la 1,25(OH)<sub>2</sub>D stimuleraient l'expression du gène codant pour la 24-hydroxylase. A l'inverse, l'hypophosphatémie diminue la transcription du gène de la 24-hydroxylase ainsi que l'hypercalcémie et la PTH .<sup>35</sup>



**Figure 3:** Régulation du métabolisme de la vitamine D<sub>3</sub> par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires.<sup>24</sup>

### 1.8 Stockage et demi vie :

Contrairement aux autres vitamines liposolubles, la vitamine D n'est pas stockée dans le foie mais majoritairement dans le tissu adipeux et dans les muscles sous forme de 25(OH)D ou circuler dans le plasma fixée à une protéine porteuse, la vitamine D binding protein (DBP).<sup>32</sup> Le plasma constitue également un réservoir quantitativement important de 25(OH)D.<sup>25</sup> Elle est donc mobilisable en cas de diminution des apports qu'ils soient alimentaires ou issus de la synthèse cutanée ( période hivernale par exemple). (**Tableau III**)

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

La demi-vie de la 25 (OH)D est relativement longue 3 à 4 semaines, et la concentration plasmatique moyenne comprise entre 20 et 50 ng/ml (25 à 125 nmol/L).<sup>25</sup> En effet, lorsque les métabolites de la vitamine D sont liés à la DBP, ils semblent être moins accessibles que les formes libres circulantes, ce qui permettrait ainsi de prolonger leur demi-vie plasmatique et de stabiliser leurs concentrations plasmatiques.<sup>36</sup> La demi-vie de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D est très courte (environ 4h) et sa concentration 1000 fois inférieure à celle de la vitamine 25 (OH) D.<sup>25</sup>

**Tableau III:** Principaux sites de stockage de la vitamine D.<sup>37</sup>

Site de stockage	Vitamine (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

### 1.9 Mécanisme d'action :

#### 1.9.1 Actions génomiques :

Font intervenir un récepteur nucléaire spécifique à la vitamine D, le VDR. Ce dernier est exprimé dans quasiment tous les tissus principalement l'os, l'intestin, les reins, les glandes parathyroïdes, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol.<sup>38</sup> En effet, la régulation d'un grand nombre de gènes est sous le contrôle directe ou indirecte de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D induisant des effets sur différentes voies métaboliques tel que : le métabolisme du calcium, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose, et l'angiogenèse.<sup>38</sup>

Au niveau cellulaire, le VDR se situe essentiellement dans le cytoplasme et dans la zone péri-nucléaire, et en quantité moins importante au niveau membranaire.<sup>39</sup>

La fixation de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D qui pénètre dans le cytosol par une simple diffusion ou par un mécanisme actif au VDR entraîne un changement de conformation de ce dernier. Le couple VDR-vitamine D est transporté vers le noyau de la cellule où il s'hétérodimérise avec le récepteur X aux rétinoïdes RXR (retinoid X receptor), cet hétérodimère RXR-VDR en présence de ligand (l'acide rétinoïque 9-cis) va se fixer à l'ADN au niveau des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) contenus dans les régions promotrices de gènes cibles et régule ainsi la transcription de leur ARN messager.<sup>40</sup>

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

Ce phénomène complexe implique le recrutement de protéines nucléaires ou co-régulateurs qui interagissent avec le VDR en facilitant ou en ralentissant la transcription.<sup>39 41</sup>

### 1.9.2 Actions non génomiques :

La vitamine D peut également avoir des actions non génomiques plus rapides (de quelques secondes à quelques minutes) parce qu'ils se produisent au niveau du cytoplasme ou de la membrane plasmique.<sup>42</sup> Dans ce cas, la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D se lie à une protéine de liaison présente dans la membrane des cellules : la Protein disulfide isomerase Family A member 3 (Pdia3), également appelée : ERp57, Glucose-Regulated Protein 58 (GRP58) ou Membrane Association Rapid Response Steroid binding protein (1,25D3-MARRS). La liaison du calcitriol à ces récepteurs membranaires induit une augmentation rapide de l'absorption du calcium dans l'entérocyte.<sup>43</sup> En effet, La fixation et l'activation du récepteur Pdia3 par la 1,25(OH)<sub>2</sub> D conduit à l'activation de plusieurs voies de transduction de signaux telles que : la Protéine Kinase C (PKC) et la Mitogen-Activated Protein kinase (MAP kinase), les phospholipases A2 et C, ainsi que l'ouverture de canaux calciques, à l'origine de cette réponse rapide.<sup>41 42</sup> Ces effets ont été décrits dans de nombreuses cellules comme les kératinocytes, les entérocytes, les cellules musculaires, les ostéoblastes, les chondrocytes, les hépatocytes ou les cellules β du pancréas, mais le caractère ubiquitaire de ce type de régulation n'est pas encore établi.<sup>45</sup> (Figure 4)

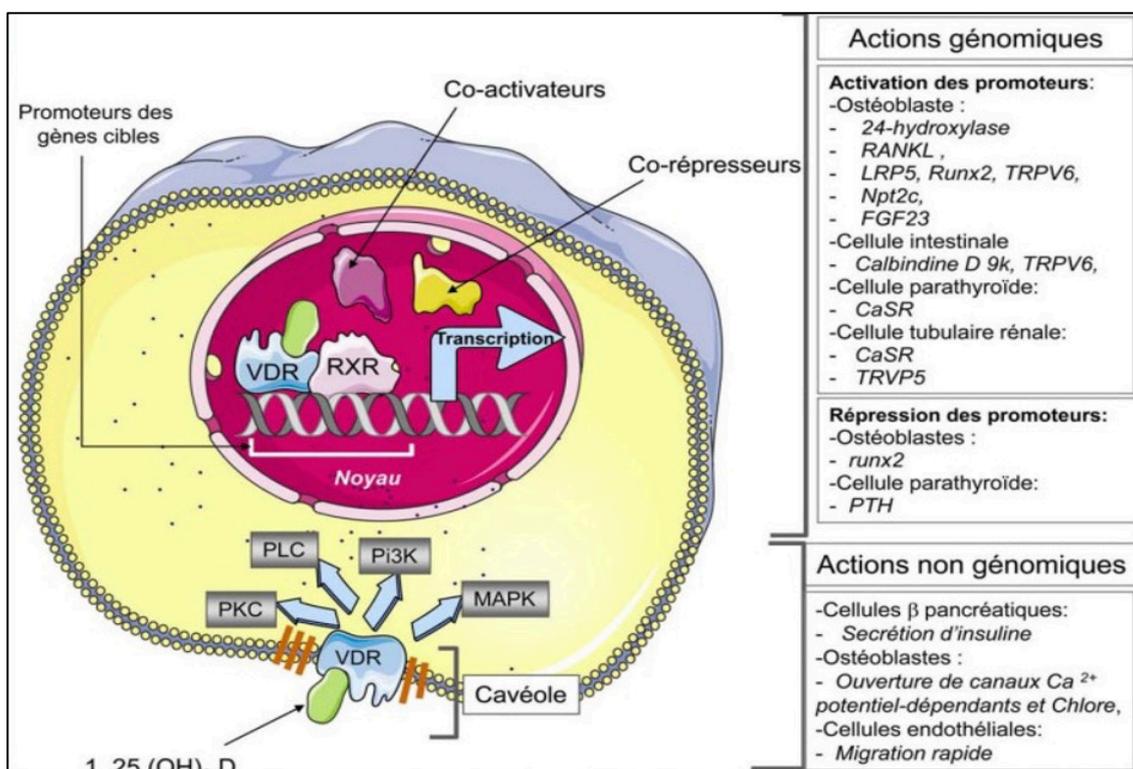


Figure 4 : Les actions génomiques et non génomiques de la vitamine D.<sup>46</sup>

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

### 1.10 Rôle physiologique de la vitamine D :

#### 1.10.1 Effets classiques :

Le rôle le mieux connu de la vitamine D est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique.<sup>24</sup> C'est une hormone hypercalcémiant qui agit essentiellement à trois niveaux :<sup>24</sup>

##### a. Au niveau de l'intestin :

Le calcitriol permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates.<sup>24</sup>

##### ➤ Pour le calcium :

Sur la bordure en brosse des cellules intestinales : la vitamine D augmente la synthèse d'une protéine : le transmembrane receptor potential channel, family V, member 6 (TRPV6). Cette dernière crée un canal calcique permettant un transport transcellulaire actif saturable, contre un gradient de concentration du calcium dans la cellule.<sup>24</sup> Le calcitriol augmente aussi la synthèse de la protéine calbindine-9k qui favorise le transport du calcium contre un gradient de concentration entre les cellules intestinales et le plasma.<sup>24</sup> L'extrusion du calcium dans le plasma à travers la membrane basolatérale se fait par deux transporteurs : le NCX1 et la PMCA1b dont le gène est sous le contrôle du calcitriol.<sup>24</sup>

Au niveau des jonctions serrées et les espaces intercellulaires : l'absorption du calcium se fait par un transport passif non saturable. A ce niveau, le calcitriol augmente la perméabilité du calcium ionisé en stimulant la synthèse et l'expression des claudines qui sont des protéines participant à la formation des canaux calciques paracellulaires.<sup>24</sup>

##### ➤ Pour les ions phosphates :

L'absorption intestinale existe comme pour le calcium, sous forme d'un processus actif saturable et d'un processus passif non saturable paracellulaire (majoritaire), mais cette absorption est moins régulée par rapport au calcium.<sup>47</sup>

Au niveau de la membrane apicale, l'absorption du phosphate implique un co-transporteur sodium/phosphate NPT2b dont l'expression est sous l'influence du calcitriol.<sup>47</sup> **(Figure 5)**

Le calcium et les phosphates sont absorbés de manière passive lorsque les apports sont normaux, tandis que le processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies...) où la concentration plasmatique de 1,25(OH)<sub>2</sub>D est élevée.<sup>47 48</sup>

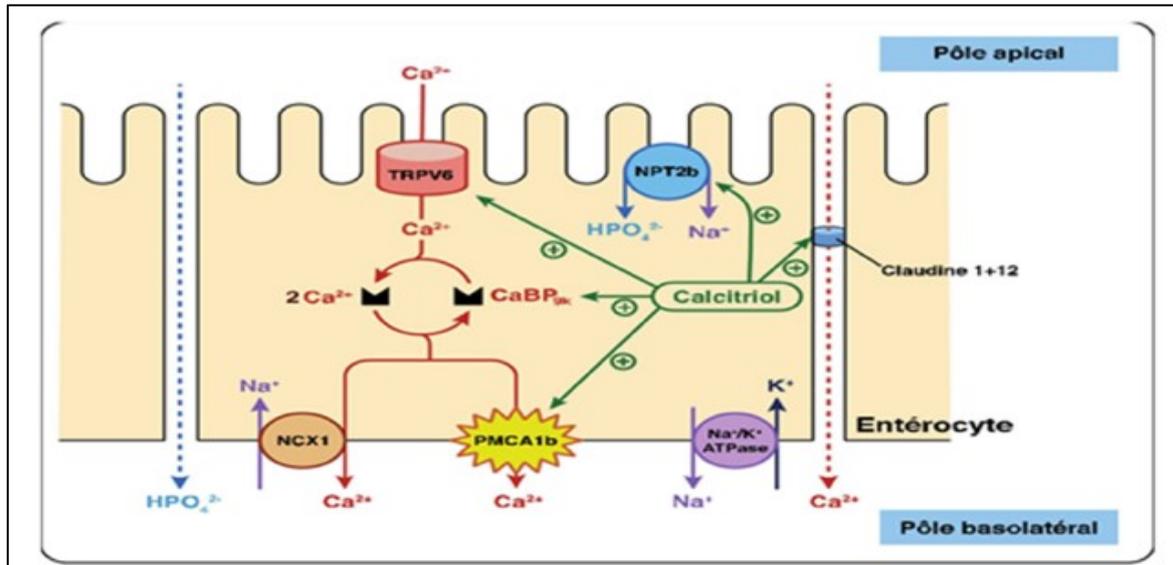


Figure 5 : Effet du calcitriol sur l'absorption digestive du calcium et phosphore.<sup>49</sup>

**b. Au niveau des reins :**

Le calcitriol augmente la réabsorption tubulaire du calcium par voie transcellulaire en trois étapes régulées par la vitamine D :

- Entrée du calcium dans la cellule grâce à un canal calcique apical : le TRPV5 (ou EcaC).<sup>24</sup>
- Transport du calcium à travers le cytoplasme par la Calbindine-D28K (CaBP<sub>28k</sub>).<sup>24</sup>
- Sortie du calcium de la cellule vers l'interstitiel par le NCX1 et la PMCA1b qui est le seul échangeur régulé par le calcitriol.<sup>24</sup> (Figure 6)

La réabsorption du phosphore au niveau proximale se fait en partie grâce à des co-transporteurs sodium/phosphates (NPT2a et NPT2c) exprimés au pôle apical des cellules tubulaires. Leur expression est stimulée par le calcitriol et réduite par la PTH et le FGF23.<sup>38</sup>

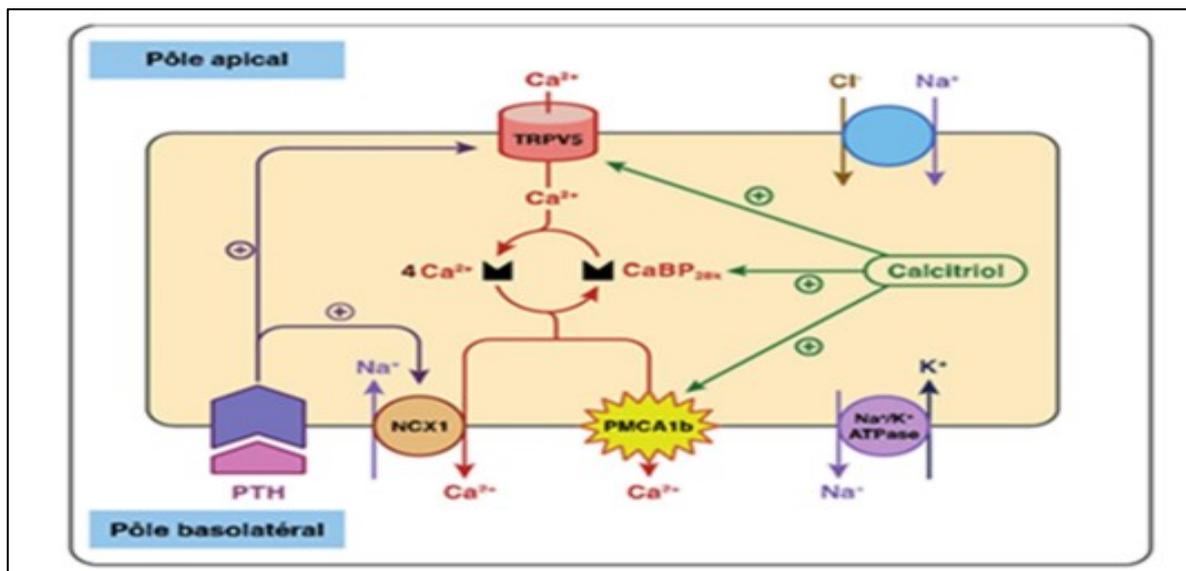


Figure 6 : Effet du calcitriol sur la réabsorption rénale du calcium et phosphore.<sup>49</sup>



## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

### c. Au niveau osseux :

La vitamine D et l'hormone parathyroïdienne (PTH) jouent un rôle important dans la régulation du métabolisme osseux.<sup>48</sup>

A doses physiologiques, l'effet est anabolique et les ostéoblastes sécrètent la matrice osseuse. À doses plus importantes de PTH l'effet est inverse : les ostéoblastes activent la différenciation et la prolifération des ostéoclastes.<sup>49</sup>

L'insuffisance en vitamine D provoque une diminution de l'absorption du calcium intestinal, il s'ensuit une tendance à l'hypocalcémie ce qui provoque une augmentation des concentrations plasmatiques de la PTH favorisant le remodelage osseux.<sup>4</sup> L'action de la vitamine D va porter aussi sur la différenciation et l'activation des progéniteurs hématopoïétiques du stroma médullaire en lignées ostéoclastiques entraînant la résorption osseuse.<sup>4</sup> Le calcitriol stimule l'expression du récepteur RANK par les précurseurs ostéoclastiques, ainsi que l'expression du ligand nucléaire RANKL par les ostéoblastes. La liaison RANK-RANKL active la différenciation et la maturation des précurseurs ostéoclastiques en ostéoclastes.<sup>39</sup> Ces derniers sécrètent des collagénases et de l'acide chlorhydrique qui détruisent le tissu osseux libérant alors le calcium et le phosphore contenus dans l'os vers la circulation sanguine.<sup>49</sup> Le complexe 1,25(OH)<sub>2</sub>D/VDR sur les ostéoblastes inhibe l'expression de l'ostéoprotégérine (OPG) qui est un récepteur soluble qui va se lier au RANKL en bloquant la différenciation des précurseurs ostéoclastiques, donc c'est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse.<sup>39</sup> (Figure 7)

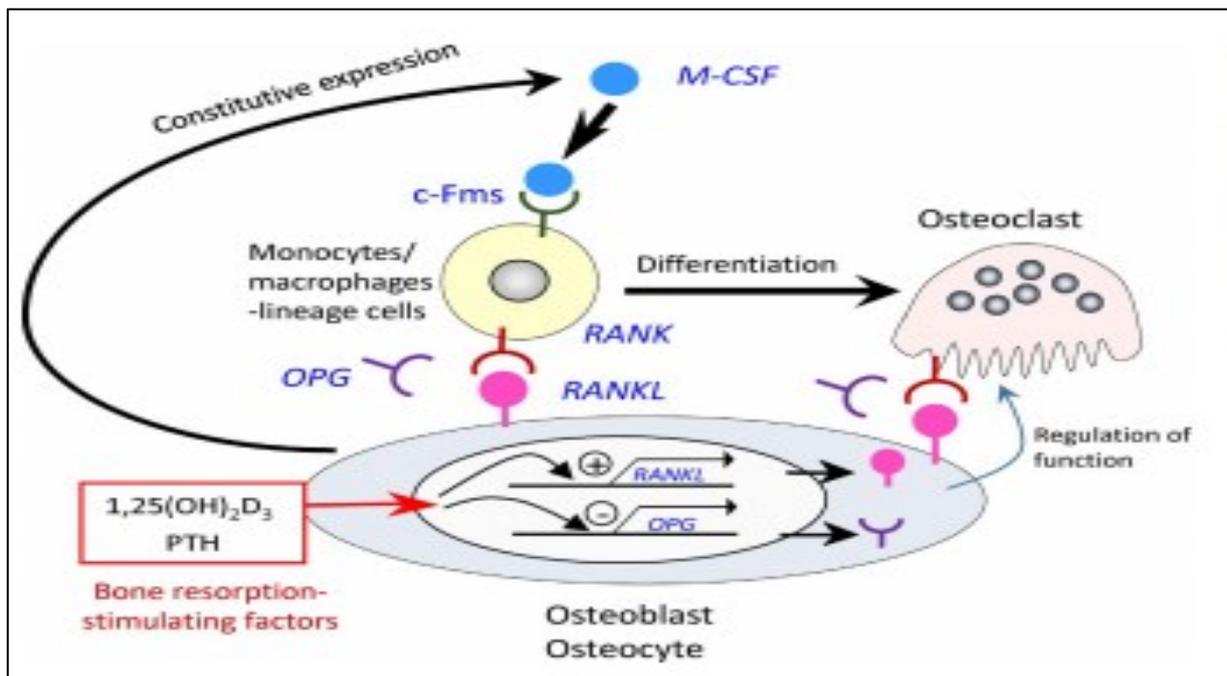


Figure 7 : Action de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D sur le système RANK/RANK-L/OPG régulant la genèse ostéoclastique.<sup>50</sup>

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

### d. Au niveau des glandes parathyroïdes :

La 1,25 (OH)<sub>2</sub> vit D exerce un rétrocontrôle négatif sur les glandes parathyroïdes en inhibant la synthèse et la sécrétion de PTH par les parathyroïdes.<sup>51</sup> Elle exerce également un rétrocontrôle sur la croissance des cellules parathyroïdes.<sup>51</sup>

#### 1.10.2 Effets non classiques :

À côté de son rôle bien établi dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D possède d'autres fonctions physiologiques :<sup>52</sup>

##### a. Au niveau musculaire :

La vitamine D permet le maintien d'une fonction neuromusculaire approuvable qui se traduit par une force musculaire correcte, une bonne marche et un bon équilibre, réduisant le risque de chute.<sup>53</sup>

Cet effet bénéfique de la vitamine D est lié :

D'une part à une action génomique : la 1,25(OH)<sub>2</sub> D se lie aux VDR des cellules musculaires qui induit la synthèse des protéines impliquées dans :<sup>54</sup>

- Le transport intracellulaire du calcium.
- La régulation du métabolisme local des phosphates.
- La prolifération et la différenciation des myoblastes avec augmentation de la surface des fibres musculaires de type IIa.<sup>55</sup>

D'autre part à une action non génomique : par activation de la protéine kinase C favorisant l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire.<sup>47</sup>

##### b. Au niveau du pancréas :

La présence du 1 $\alpha$ -hydroxylase et de VDR au niveau des cellules  $\beta$  pancréatiques suggère effectivement un possible contrôle de troubles glycémiques par la vitamine D via ses effets sur la synthèse et la sécrétion de l'insuline.<sup>56 57</sup>

La vitamine D joue un rôle dans la sensibilité des tissus à l'insuline par :

- Augmentation de l'expression du récepteur à l'insuline.<sup>57</sup>
- Stimulation du transport intracellulaire du glucose par une externalisation plus importante des transporteurs du glucose insulino-dépendants ou (GLUT4).<sup>47</sup>

##### c. Au niveau du système cardio vasculaire :

La vitamine D joue un rôle dans la régulation de la pression artérielle par son action inhibitrice sur le système rénine-angiotensine (SRA) en diminuant l'expression du gène codant pour la rénine, ce qui fait diminuer la tension artérielle.<sup>4</sup>

Elle peut diminuer aussi le risque d'hypertrophie cardiaque par les mécanismes suivants :

## *Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D*

- Contrôle de transcription des gènes impliqués dans la prolifération des cardiomyocytes.<sup>58</sup>
- Répression de la transcription des gènes responsables de synthèse d'APN (peptide natri-urétique).<sup>59</sup>
- Expression réduite du Facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) qui est responsable d'une hypertrophie et fibrose cardiaque.<sup>60</sup>

### **d. Au niveau du système nerveux :**

La vitamine D agit sur la production de certains neurotransmetteurs : l'acétylcholine, les catécholamines, la sérotonine, la dopamine ainsi que l'expression des facteurs de croissances notamment ceux essentiels au fonctionnement des neurones cholinergiques et dopaminergiques, soit respectivement : le NGF et le GDNF.<sup>61</sup>

Le calcitriol possède également un rôle essentiel dans la synaptogenèse, la croissance axonale, et la production d'une enzyme synthétisant de l'acide nitrique dans les états de stress oxydatif : la INOS (Inducible Nitric Oxide Synthase).<sup>4</sup>

### **e. Effet anti tumoral :**

L'effet anti tumoral résulte de la régulation des gènes impliqués dans la prolifération de certaines lignées tumorales qui expriment le VDR, impliquant le mécanisme d'action du calcitriol :<sup>62</sup>

- Il inhibe la prolifération des cellules cancéreuses en stade G1 contenant du VDR par la stimulation de la synthèse de protéines inhibitrices des cyclines kinases dépendantes (CDK), tels que p21 et p27, qui sont considérées comme des agents anticancéreux potentiels.<sup>62</sup>
- Il réduit la production de certains proto-oncogènes (c-myc et c-fos), ce qui montre que la vitamine D peut ralentir la progression des cellules précancéreuses en cellules malignes.<sup>62</sup>
- Il peut favoriser l'apoptose par inhibition de la production de la protéine anti-apoptotique Bcl2.<sup>62</sup>
- Il est susceptible de réduire l'angiogenèse péri-tumorale par l'inhibition de l'expression du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) qui est un contributeur essentiel à l'angiogenèse, par une voie dépendante du facteur nucléaire kappa-B (NF-kB).<sup>63</sup>

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

### f. Au niveau du système immunitaire :

Le rôle principal du système immunitaire est de reconnaître les microorganismes étrangers, de limiter leur dissémination et de les éliminer de notre organisme.<sup>64</sup> Il s'agit d'un système extraordinairement complexe fait intervenir des médiateurs solubles (les cytokines) et un vaste réseau de cellules immunitaires, il se compose de deux lignés de défense : L'immunité innée et l'immunité adaptative.<sup>64</sup>

#### 1. Effet dans la régulation de la réponse immunitaire :

Le calcitriol produit localement par les cellules immunitaires est physiologiquement concentré dans le microenvironnement lymphoïde régulé par des signaux indépendants du métabolisme phosphocalcique.<sup>65</sup> La vitamine D peut moduler les deux bras du système immunitaire : l'immunité innée et l'immunité adaptative par ses effets endocrines, paracrines, et/ou intracrines.<sup>52</sup> (Figure 8)

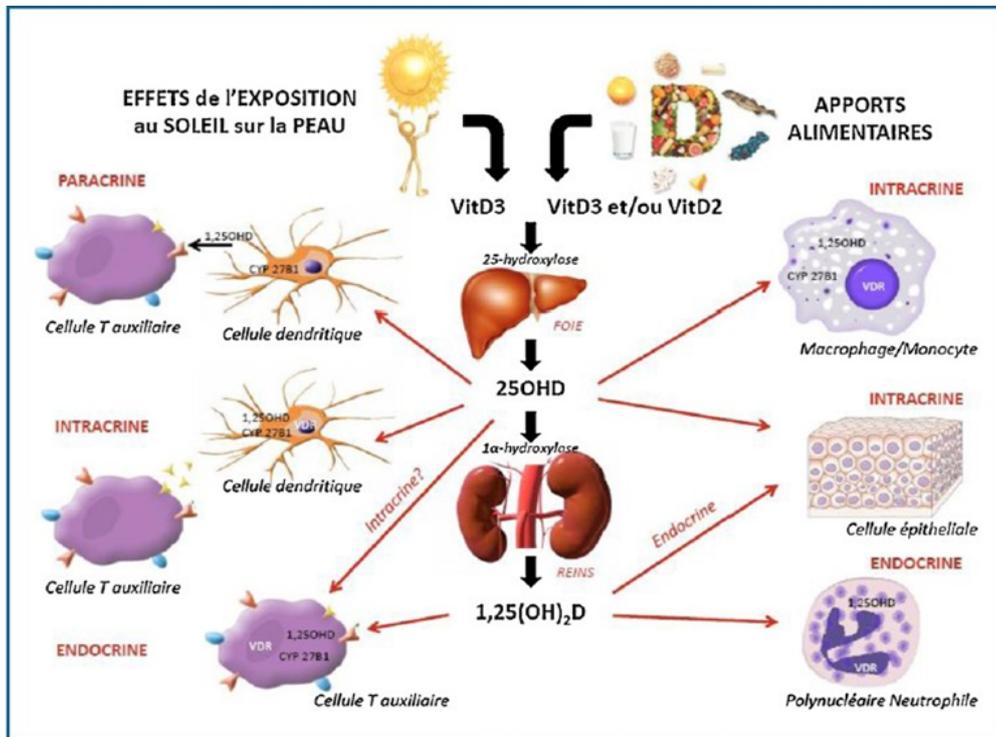


Figure 8: Effets de la vitamine D sur le système immunitaire.<sup>52</sup>

### Régulation de l'immunité innée :

La vitamine D intervient dans la régulation de cette première ligne de défense par ses actions sur les monocytes/ macrophages et les cellules dendritiques.<sup>64</sup>

#### ➤ Effets sur les monocytes et les macrophages :

La signalisation du récepteur de monocyte (TLR2) par un antigène entraîne l'induction transcriptionnelle du récepteur de la vitamine D (VDR) et de la 1 $\alpha$ -hydroxylase (CYP27B1).<sup>66</sup>

Le calcitriol produit va conduire à l'inhibition de l'expression des TLR, afin d'induire une hypo

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

réactivité. Ce rétrocontrôle négatif est utile pour éviter une réponse exagérée et l'induction d'un état inflammatoire. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D induit aussi l'expression de la cathelicidine (LL-37) qui favorise l'autophagie et la formation d'autophagosomes.<sup>26 65</sup>

### ➤ Effets sur les cellules dendritiques :

Elles constituent un groupe hétérogène de cellules composés des cellules dendritiques myéloïdes (M-DC) qui sont des cellules présentatrices d'antigène alors que les cellules dendritiques plasmacytoïdes sont associées aux phénomènes de tolérance immunitaire.<sup>64</sup>

Les M-DC sont des cibles clés du calcitriol, qui module leurs phénotypes. Il leur confère de façon stable et durable un profil tolérogène caractérisé notamment par :

- Une diminution de l'expression du CMH II et des molécules de co-stimulation comme CD40, CD80 et CD86.<sup>52</sup>
- Une augmentation de la production d'IL-10 qui est considérée comme un simple inhibiteur de la différenciation et de la maturation des cellules dendritiques.<sup>52</sup>
- L'expression accrue de la molécule inhibitrice PD-L1 par les cellules dendritiques modulées par le calcitriol, elle induit la différenciation de lymphocytes T naïfs en lymphocytes T régulateurs, tels que les lymphocytes T régulateurs exprimant forkhead box protein 3 (Foxp3), et diminue TLH1 et TLH17.<sup>67</sup>
- Sur-expriment le récepteur inhibiteur ILT3 qui semble impliqué dans l'induction des lymphocytes T régulateurs exprimant Foxp3.<sup>52</sup>
- La diminution de la synthèse d'IL-12 et d'IL-23 par les M-DC sous l'effet du calcitriol aboutit à un blocage de la différenciation en lymphocytes Th1 et Th17, considérés comme des chefs d'orchestre de l'auto-immunité.<sup>52</sup>

### Régulation de l'immunité adaptative :

L'immunité adaptative permet d'arrêter toutes les infections qui auraient échappé à la vigilance de l'immunité innée.<sup>64</sup>

### ➤ Effet sur les lymphocytes T(LT) :

Les cellules T CD4<sup>+</sup> expriment le VDR à une concentration faible, qui augmente 5 fois après leur activation, ce qui permet au calcitriol d'avoir les effets suivants : **(Figure 9)**

- Le calcitriol agit directement sur les cellules T par l'intermédiaire des interleukines : elle augmente la sécrétion des IL anti-inflammatoires 4,10 et diminue la production des IL pro-inflammatoires 2, 12, 17, 3, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ .<sup>68</sup>
- La 1,25(OH)<sub>2</sub>D agit sur les LT indirectement via son action sur les M-DC qui se résume par les effets suivants :

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

- Inhibition de la prolifération des LT.<sup>52</sup>
- Inhibition des réponses pro-inflammatoires Th1 et Th17. Ces actions contribuent à expliquer la capacité de la vitamine D à supprimer les phénomènes d'auto-immunité.<sup>69</sup>
- Enfin, il a été montré que les M-DC exposées au calcitriol entraînent une anergie et induisent l'apoptose des lymphocytes T auto-réactifs.<sup>52</sup>

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D inhibe également la réponse cytotoxique médiée par les cellules T CD8+<sup>70</sup>.

Dans le cadre de l'immunité cellulaire, le calcitriol intervient principalement dans un objectif de régulation de la tolérance donc la régulation de la survenue et la gravité des maladies auto-immunes (qui se traduit par la rupture de la tolérance en soi) en freinant les mécanismes qui pourraient conduire à des réponses excessives :<sup>66</sup>

### ○ Vitamine D et tolérance centrale :

Le calcitriol permet d'une part une délétion clonale des lymphocytes T dont le TCR présente une forte affinité pour les peptides issus d'auto-antigènes présentés par les molécules du CMH, et d'autre part agit sur la différenciation de lymphocytes T régulateurs naturels exprimant Foxp3.<sup>52</sup>

### ○ Vitamine D et tolérance périphérique :

La tolérance périphérique est destinée à contrôler les lymphocytes T auto-réactifs de faible affinité ayant échappé à la sélection thymique. La vitamine D est capable d'induire l'anergie et la délétion clonale des lymphocytes T auto-réactifs.<sup>52</sup>

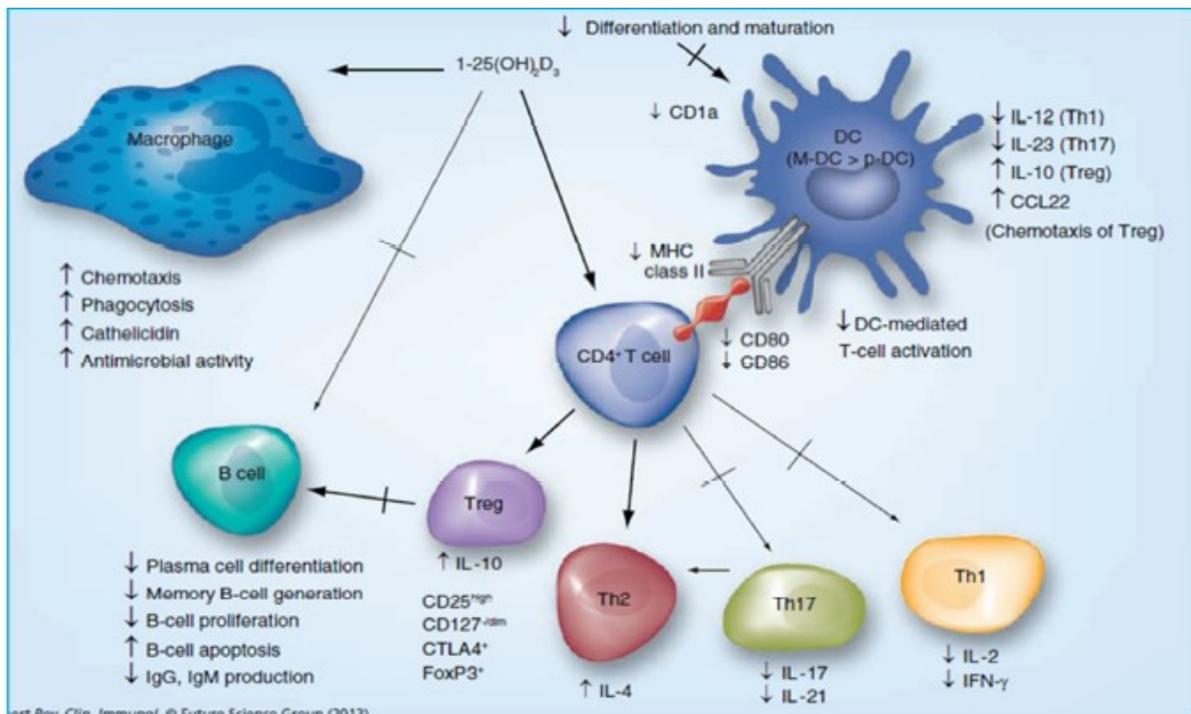


Figure 9 : Effet immuno-modulateur de 1,25(OH)<sub>2</sub>D sur les cellules du système immunitaire.<sup>71</sup>

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

### ➤ Effet sur les lymphocytes B(LB) :

Le calcitriol diminue la prolifération des lymphocytes B activés qui expriment le VDR en induisant leur apoptose et aussi, il inhibe la différenciation plasmocytaire et par conséquent l'inhibition la sécrétion d'IgG et d'IgM, ainsi que la génération de cellules B mémoire.<sup>52</sup> Des effets indirects de la vitamine D sur les lymphocytes B via son action sur les cellules dendritiques et les cellules T CD4<sup>+</sup> sont vraisemblablement également en cause.<sup>52</sup> (Figure 10)

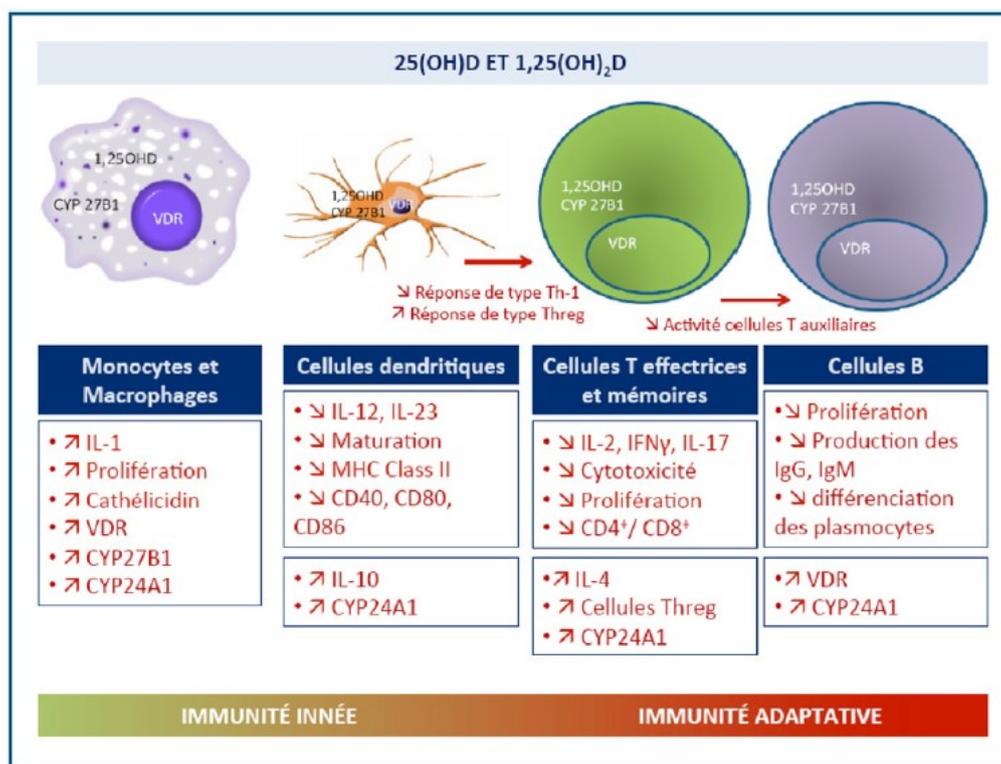


Figure 10 : Rôle de la vitamine D dans la régulation de l'immunité innée et adaptative.<sup>52</sup>

### 2. Effet anti infectieux :

Les macrophages et les monocytes (après sensibilisation par un antigène) peuvent directement utiliser la vitamine D circulante pour induire une réponse antimicrobienne par la production de cathélicidine - hCAP et de bêta-défensine2.<sup>64</sup> (Figure 11)

Les peptides antimicrobiens, dont les trois classes majeures sont les alpha-défensines, les bêta-défensines et les cathélicidines, possèdent :

- Une activité antimicrobienne à large spectre, endommageant rapidement et de façon définitive les membranes lipoprotéiques des pathogènes bactériens tel que *M. tuberculosis* ; *H. pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella bronchoseptica*, *Salmonella* et *Shigella*.<sup>64</sup>
- Une activité antifongique et antiviral, qui est démontré essentiellement avec les effets antigrippaux induits par la vitamine D, peut interagir aussi dans les infections à virus

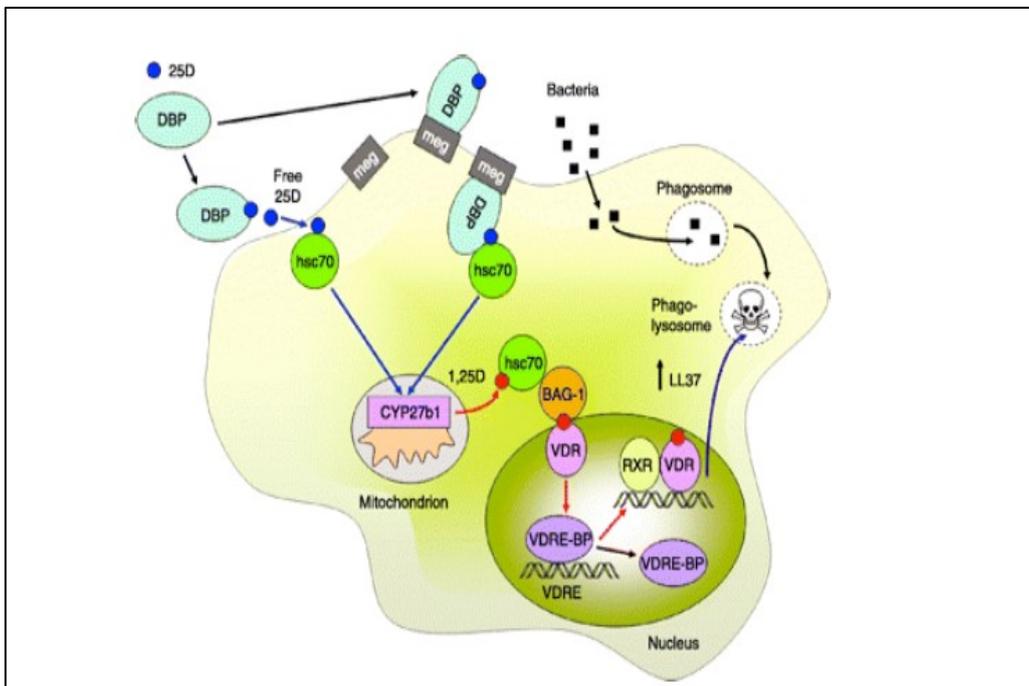
## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

respiratoire syncytial (VRS), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC), COVID-19.<sup>64</sup>

### **COVID-19 :**

Le rôle de la vitamine D a été mis en lumière dans le contexte de la crise sanitaire due au Sars-CoV-2.<sup>72</sup> Le calcitriol exerce des impacts prononcés sur l'axe ACE2 / Angiotensine avec une expression améliorée de l'ACE2 qui est le récepteur de la cellule hôte responsable de la médiation de l'infection par le SRAS-CoV2. L'ACE2 lorsqu'il est activé, libère des cytokines, des cathélicines et des défensines qui sont cruciaux dans la réponse immunitaire innée.<sup>73</sup>

Il a été démontré que la vitamine D module la réponse des macrophages et les leucocytes en les empêchant de libérer trop de cytokines et de chimiokines inflammatoires qui sont à l'origine du syndrome de détresse respiratoire aigu qui caractérise les formes sévères et souvent létales de COVID-19.<sup>72 73</sup>



**Figure 11:** Rôle anti infectieux de vitamine D. <sup>52</sup>

### **g. Effet dans la grossesse :**

La vitamine D joue également un rôle dans la régulation de la transcription des gènes impliqués dans l'implantation du placenta et la tolérance maternelle de l'implantation. De plus, le calcitriol par l'intermédiaire du VDR inhiberait l'expression et la sécrétion d'HCG.<sup>75</sup>

Les réserves en vitamine D du nouveau-né sont d'origine maternelle donc le statut en vitamine D maternel serait un facteur prédictif de densité osseuse des nouveau-nés, ainsi, une carence en vitamine D maternelle peut entraîner une hypocalcémie transitoire à 2 ou 3 semaines de vie.<sup>76</sup>



## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

### 1.11 Lien entre la vitamine D et la parathormone (PTH) :

La PTH et la vitamine D sont deux régulateurs majeurs de l'homéostasie phosphocalcique ainsi que le développement et le maintien de la santé osseuse.<sup>77</sup> Elles forment un cycle de rétroaction étroitement contrôlé principalement au niveau osseux, rénale et intestinal et servent essentiellement à maintenir le calcium sérique dans une fourchette étroite.<sup>77</sup> **(Figure 12)**

#### a. Pour les ions calcium :

En situation d'hypocalcémie ou baisse d'apport alimentaire en calcium, la PTH augmente le calcium sérique par trois mécanismes différents faisant intervenir la vitamine D :

- **Au niveau osseux** : libération du calcium par la stimulation de l'activité ostéoclastique.<sup>77</sup>
  - Une action directe de la PTH en mobilisant le calcium osseux rapidement échangeable présent sur les couches superficielles de l'os vers le milieu extracellulaire, ce processus est très rapide mais de faible capacité, il est différent du remodelage osseux qui est un processus continu et de grande capacité.<sup>77</sup>
  - L'augmentation de la résorption osseuse se fait de manière indirecte : elle stimule la différenciation et la fusion des précurseurs ostéoclastiques<sup>78</sup>, en modulant la sécrétion de RANKL par les ostéoblastes, le rapport d'activité RANKL/OPG augmente sous l'influence de la PTH.<sup>77</sup>

A doses physiologiques, l'effet de la PTH est anabolique et les ostéoblastes sécrètent la matrice osseuse.<sup>79</sup> À doses importantes, l'effet est inverse : les ostéoblastes activent la différenciation et la prolifération des ostéoclastes qui détruisent l'os et permettent la mobilisation du calcium.<sup>79</sup>

- **Au niveau intestinal** : une augmentation de l'absorption alimentaire du calcium par l'intermédiaire du calcitriol qui agira sur les entérocytes, et ceci à travers une action indirecte de la PTH qui stimule la synthèse de la vitamine D.<sup>79</sup>
- **Au niveau rénal** : diminution de l'excrétion du calcium et une diminution concomitante de la réabsorption du phosphate.<sup>80</sup> En parallèle, la PTH est un stimulateur majeur de la synthèse de la vitamine D dans le rein par augmentation de l'activité de la  $1\alpha$ -hydroxylase rénale. Tandis que la vitamine D exerce une rétroaction négative sur la sécrétion de la PTH lorsque le taux de calcémie est élevé par inhibition du gène codant pour la synthèse de PTH.<sup>80</sup>

En situation d'hypercalcémie, c'est le mécanisme inverse qui est mise en jeu.

## Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

### b. Pour les ions phosphates :

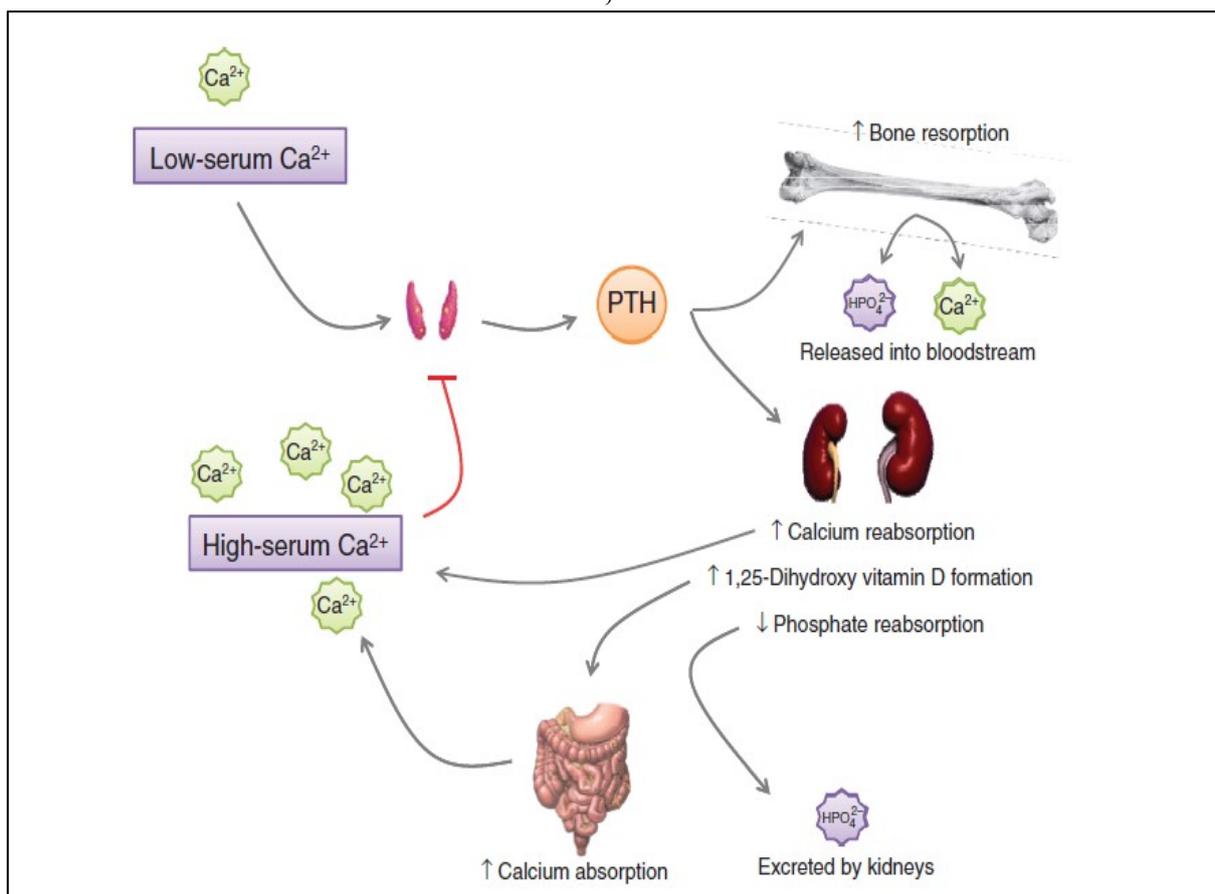
La PTH tendent à diminuer la teneur totale en phosphate de l'organisme par 2 mécanismes :

- **Dans le rein** : la PTH diminue l'expression des co-transporteurs sodium-phosphate NpT2a inhibant ainsi la réabsorption du phosphate filtré par les tubules proximaux.<sup>51</sup>
- **Dans l'intestin** : la PTH peut également diminuer l'absorption du phosphate en diminuant l'expression membranaire de NpT2b.<sup>51</sup>

En cas d'hypophosphatémie, on a une stimulation de synthèse du calcitriol qui tend à augmenter les phosphates plasmatiques par les mécanismes suivants :

- Augmentation de leur absorption intestinale.
- Augmentation de la calcémie (par absorption intestinal) conduit à une diminution de la synthèse de PTH qui va contribuer à une augmentation de la réabsorption rénale des ions phosphate.<sup>51</sup>

En situation d'hyperphosphatémie, c'est le mécanisme inverse qui est mise en jeu.



**Figure 12:** Lien entre vitamine D et PTH dans le métabolisme phosphocalcique.<sup>77</sup>

### **2 Méthodes de dosage de la vitamine D :**

#### **2.1 Forme à doser :**

Compte tenu de sa régulation, le dosage de la 1,25 (OH)<sub>2</sub> D ne permet pas d'évaluer le statut vitaminique D<sup>81</sup> et doit être réservé à des fins de recherche cliniques ou circonstances spéciales.<sup>82</sup> Seul le dosage de la 25 (OH) D permet d'apprécier les stocks de l'organisme.<sup>83</sup> En effet, le calcidiol est le meilleur indicateur car, son taux circulant est stable et sa concentration est 1000 fois supérieure à celle de la 1,25(OH)<sub>2</sub> D.<sup>185</sup> Sa demi-vie est de 3 à 4 semaines comparativement à celle du calcitriol qui n'est que de quelques heures.<sup>24</sup> De plus le taux de calcitriol peut se révéler normal malgré une réelle carence en vitamine D.<sup>2</sup>

#### **2.2 Caractéristiques du dosage :**

Le dosage de la vitamine D est difficile du fait de son caractère faiblement lipophile, de son affinité pour les protéines, de ses faibles concentrations et de l'existence des deux formes structurales similaires 25 (OH) D<sub>3</sub> et 25(OH) D<sub>2</sub>.<sup>24</sup> Aussi Pour la supplémentation des patients, les deux formes de vitamine D sont disponibles sur le marché, la vitamine D<sub>2</sub> et la vitamine D<sub>3</sub>, donc Les kits de dosage doivent pouvoir doser les deux formes de vitamine D sous peine de minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée en vitamine D.<sup>85</sup> Ce dosage peut être pratiqué par des techniques d'immuno-analyse automatisée, par chromatographie liquide à hauteperformance (HPLC) ou par chromatographie liquide couplée à la spectrophotométrie de masse (LC-MS/MS).<sup>86</sup>

La technique de référence (« gold standard ») est aujourd'hui la LC-MS/MS, pour laquelle ont été définis des critères précis de dosage.<sup>87</sup>

#### **2.3 Techniques de dosage :**

Actuellement, deux types de techniques de dosage de la 25(OH)D sont utilisées : Les méthodes immunologiques, les plus pratiqués et les méthodes séparatives.<sup>85</sup>

##### **a. Les méthodes immunologiques :**

Reposent sur une compétition entre la 25(OH)D et un traceur marqué reconnu par un anticorps anti-25(OH)D.<sup>85</sup> Et selon le marqueur utilisé, on distingue : les méthodes radio-immunologiques (RIA) manuelles qui en raison du nombre croissant de demandes ont laissé place à des méthodes automatisées, les méthodes enzymo-immunologiques (ELISA) et les méthodes immunologiques micro-particulaires par chimiluminescence (CMIA) ou par électro-chimiluminescences (ECL).<sup>81</sup> **(Figure 13)**

##### **b. Les méthodes séparatives :**

Reposent sur un processus de séparation physique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) ou spectrométrie de masse.<sup>86</sup>

## Chapitre 2 : Méthodes de dosage de la vitamine D

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.<sup>86</sup> La grande majorité des dosages sont pourtant faits en routine par des techniques d'immuno-analyse automatisée qui ont été développées pour faire face à la demande croissante de dosages de la vitamine D.<sup>88</sup> Une publication récente, qui a évalué cinq tests d'immuno-analyse automatisée mis sur le marché par différents industriels en les comparant au dosage par LCMS/MS, montre cependant un défaut de sensibilité et un manque de reproductibilité de ces techniques.<sup>86</sup> Cela s'explique en partie par le fait que, la vitamine D étant de structure stéroïdienne, une reconnaissance croisée plus ou moins importante d'autres molécules par les anticorps utilisés est possible, ce qui remet en question les résultats de la plupart des études des dix dernières années.<sup>87</sup> (Figure 13)

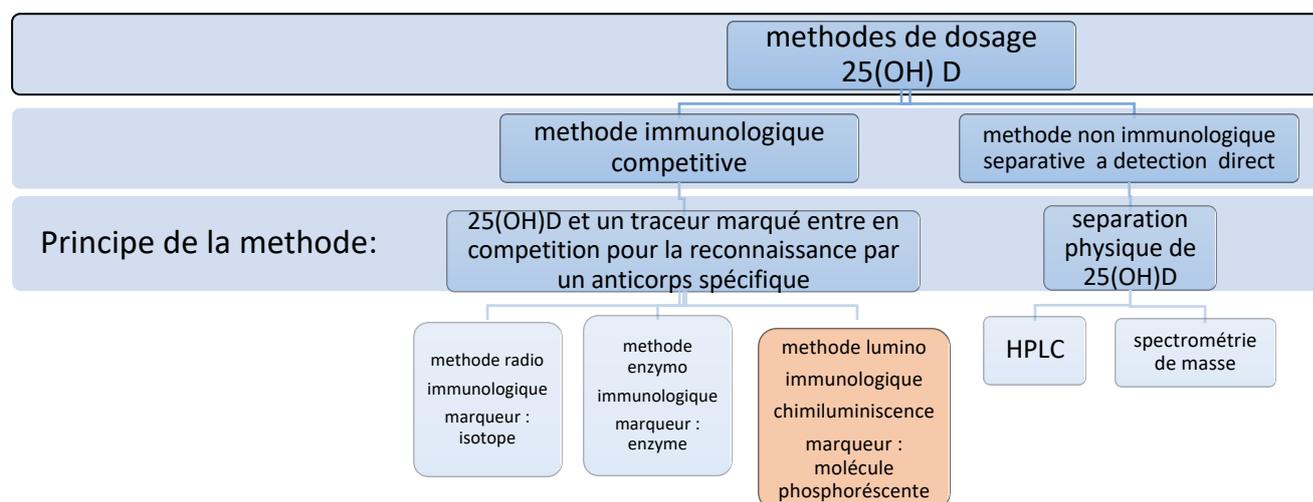


Figure 13: Techniques de dosage de la vitamine D.<sup>81</sup>

### 2.4 Valeurs de références :

Les valeurs recommandées sont établies à partir des vastes études cliniques et d'essais thérapeutiques, on peut basés sur plusieurs critères cliniques et biologiques :<sup>89</sup>

Une concentration de 25(OH)D < 10 ng/ml : correspond à une carence en vitamine D<sup>90</sup> qui peut s'accompagner d'ostéomalacie ou de signes cliniques à type de faiblesse de la racine des cuisses ou bien liés à l'hypocalcémie si la carence est profonde et prolongée.<sup>84</sup>

Une concentration de 10 à 30 ng/ml : correspond à une insuffisance en vitamine D.<sup>90</sup> Seuil en-dessous duquel le manque de vitamine D limite l'absorption du calcium et entraîne une réaction parathyroïdienne secondaire néfaste pour le tissu osseux. A long terme, on observe

## Chapitre 2 : Méthodes de dosage de la vitamine D

l'ostéoporose chez les sujets âgées <sup>84</sup> et également l'augmentation de l'incidence des chutes et des fractures chez le sujet âgé <sup>89</sup>

La valeur seuil est fixée à 30 ng/ml : a été retenu essentiellement parce que les effets bénéfiques de la vitamine D principalement au niveau osseux et musculaires ont été retrouvés pour des valeurs supérieures ou égales à 30 ng/ml. <sup>91</sup> En plus, elle était basée 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'augmenter).<sup>90</sup>

En ce qui concerne la valeur maximale, elle est souvent fixée aux alentours de 70 ng/ml alors qu'on peut observer des cas d'intoxication à la vitamine D faisant état de taux sanguins souvent supérieurs à 150 ng/ml.<sup>91</sup> (**Tableau IV**)

**Tableau IV:** Les valeurs de références proposées par GRIO. <sup>89</sup>

	Taux de 25-(OH)-vitamine D	
	ng/ml	nmol/L
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	10 à < 30	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	> 150	> 375

### 3 Variation du taux de la vitamine D :

#### 3.1 Hypovitaminose D :

L'hypovitaminose D ou insuffisance vitaminique est la diminution du taux sérique de la 25 (OH) D circulant au-dessous de seuil de 30 ng/ml ou 75 nmol/l, on distingue :

- **L'insuffisance**, définie par un taux de 25 (OH) D compris entre 10 et 30 ng/ml (25 à < 75 nmol/l).<sup>25</sup>
- **La carence**, définie par un taux inférieur à 10 ng/ml (25 nmol/l).<sup>25</sup>

#### 3.1.1 Causes de l'hypovitaminose D :

On parle d'hypovitaminose D, lorsque la synthèse endogène dans le corps ou l'apport alimentaire est insuffisant, ou lorsque la vitamine D n'est pas absorbée par l'intestin ainsi que l'absence des transformations nécessaires en calcidiol dans le foie ou en calcitriol dans les reins.<sup>92</sup>

##### 3.1.1.1 Facteurs influençant la synthèse cutanée :

a. Rayonnement UV bas : selon :

- **Latitude, saison et heure de journée :**

Lorsque l'angle zénithal du soleil devient plus oblique, la longueur du trajet du rayonnement augmente, ce qui permet à l'ozone d'absorber une plus grande partie du rayonnement UVB, donc la réduction de la quantité de rayonnement qui atteint la surface de la terre,<sup>93</sup> ce qui explique pourquoi l'exposition au soleil au-dessus et en dessous d'environ 35° en hiver n'entraîne pas de production significative de vitamine D.<sup>93</sup> En effet pendant l'hiver, la rotation de l'axe de la terre augmente l'angle du rayonnement avec le zénith et augmente ainsi la distance parcourue par les rayonnements solaires, ceci explique pourquoi très peu, voire aucune de la vitamine D est produite dans la peau lors d'une exposition au soleil avant 9 heures et après 15 heures.<sup>94</sup> (Figure 14)

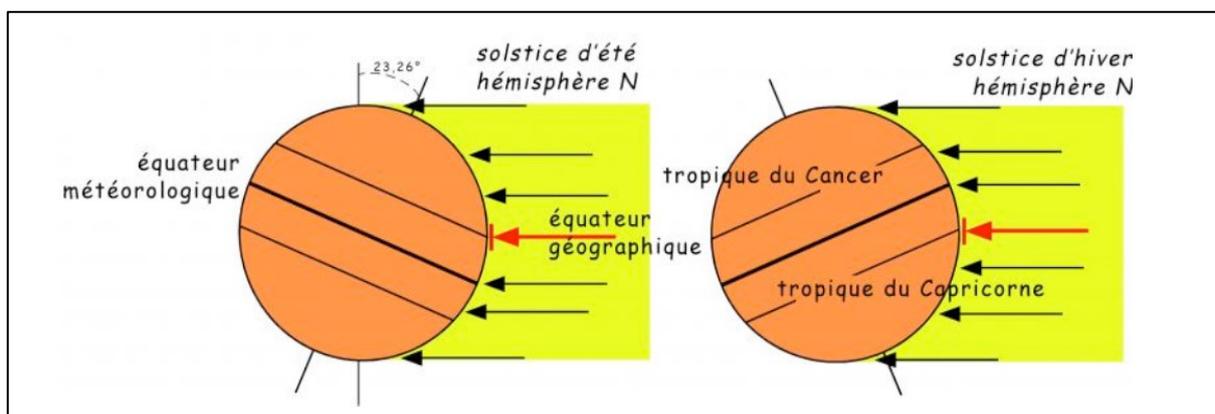


Figure 14 : Influence de la latitude et la position de la terre aux solstices d'hiver et d'été sur absorption des rayonnements solaires.<sup>93</sup>

### Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D

L'intensité de la lumière ultraviolette varie avec la latitude, elle est maximale au niveau de l'équateur, et il s'affaiblit à mesure que la latitude augmente, donc plus le lieu de vie est proche de l'équateur, plus le degré d'exposition aux rayons UVB est élevé, et donc plus la synthèse de cholécalciférol est importante.<sup>95</sup>

#### En l'Algérie :

L'Algérie dispose de l'un des gisements solaires les plus importants du monde. La durée d'insolation sur la quasi-totalité du territoire national dépasse les 2000 heures annuellement et atteint les 3900 heures (hauts plateaux et Sahara).<sup>96</sup>

Et comme l'ensemble du territoire algérien se trouve au Nord du 20ème parallèle (**Figure 15**) cette situation géographique lui conférant un niveau d'ensoleillement très élevé surtout durant l'été, donc la synthèse de la vitamine D est possible durant toute l'année.<sup>97</sup>

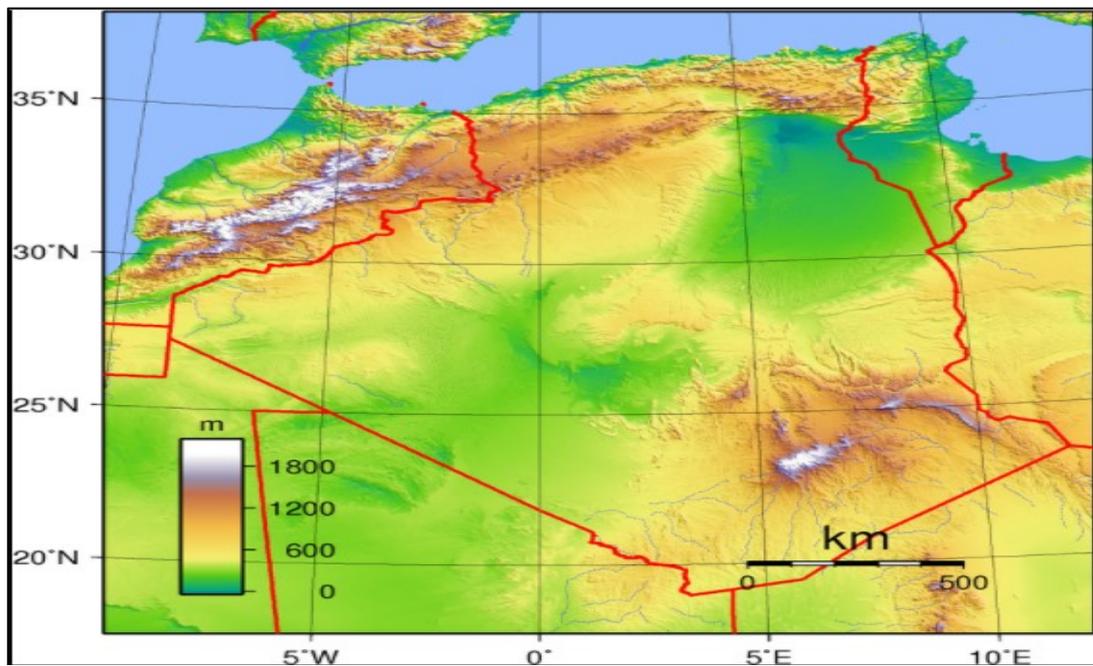


Figure 15 : Représentation de latitude sur le territoire algérien.<sup>98</sup>

#### ➤ L'altitude :

L'altitude affecte également la concentration en vitamine D : l'ensoleillement est plus intense en montagne qu'en plaine car les rayons UVB s'affaiblissent en traversant l'atmosphère.<sup>99</sup>

#### b. Exposition solaire inadéquat :

#### ➤ La pollution de l'environnement et la couverture nuageuse :

Présence d'une couverture nuageuse, quel que soit la saison et le moment de la journée, affecte la synthèse cutanée de la vitamine D en servant de filtre au rayonnement UVB.<sup>95</sup> De même, la pollution atmosphérique réduit le rayonnement solaire et affecte donc la photosynthèse de la vitamine D.<sup>95</sup>

## **Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D**

### ➤ **Écran solaire, vêtements et mode de vie :**

L'application efficace d'un écran solaire avec un facteur de protection solaire (SPF) de 8 blocs réduit la synthèse de la vitamine D jusqu'à 97,5% et un SPF de 15 blocs jusqu'à 99%.<sup>95</sup> Le porté de vêtements longs qui couvrent la plupart du corps en raison des croyances religieuses et culturelles, empêche l'exposition aux rayons solaires.<sup>95</sup> Cela a été démontré dans une étude portant sur la lumière du soleil et le statut de la vitamine D dans deux groupes de femmes turques, le groupe des femmes qui portaient des vêtements ne limitant pas l'exposition au soleil avait des taux de vitamine D normaux par rapport aux femmes qui couvraient la majeure partie ou la totalité de leur peau selon les croyances traditionnelles (Hijab) avaient une carence en vitamine D.<sup>95</sup> Les faibles niveaux d'activité physique et le confinement sont des facteurs de risque de carence en vitamine D.<sup>100</sup>

### ➤ **La lumière artificielle et les bancs solaires :**

La lumière naturelle transmise à travers les vitres des fenêtres n'aide pas dans la synthèse de la vitamine D, car le verre des fenêtres ne transmet pas les rayons UVB de <334 nm.<sup>95</sup> De même, le rayonnement UVB de l'éclairage domestique artificiel est atténué par des dispositifs en plastique, pour réduire le risque d'érythème cutané.<sup>95</sup>

### **3.1.1.2 Facteurs physiologiques :**

#### ➤ **Pigmentation de la peau :**

La pigmentation de la peau est un facteur protecteur contre les coups de soleil mais c'est une cause principale dans la carence en vitamine D car la mélanine produite par les mélanocytes filtre les rayons UVB et sert d'un écran solaire naturel.<sup>99</sup>

Un certain nombre d'études ont examiné la relation entre l'exposition au soleil et les concentrations de la vitamine D chez un individu à la peau claire, une exposition de 10 à 15 minutes par jour du corps entier en été produit entre 10 000 et 25 000 UI de vitamine D.<sup>101</sup>

Alors que les phototypes foncés nécessitent un temps d'exposition prolongé pouvant aller jusqu'à 3 à 5 fois celui d'un phototype clair.<sup>102</sup>

#### ➤ **L'âge :**

Par rapport à une personne jeune, la peau d'une personne âgée contient moins de 7-déhydrocholestérol.<sup>95</sup> À 70 ans, la peau ne contient que 25 % du 7-déhydrocholestérol, donc une capacité réduite de 75 % à fabriquer de la vitamine D3.<sup>101</sup>

#### ➤ **Le sexe :**

Plusieurs études montrent la prédominance féminine dans la carence en vitamine D.<sup>103</sup> La grossesse, la multiparité et l'allaitement entraînent des surconsommations de vitamine D pour assurer la calcification du squelette du bébé, la carence en vitamine D de la mère



### *Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D*

constituée un important facteur de risque de carence en vitamine D chez les nouveau-nés , cette carence peut non seulement s'associe à une hypocalcémie et rachitisme mais également à une petite taille et des malformations dentaires.<sup>103</sup> alors qu'un faible teneur en vitamine D dans le lait humain augmente le risque de carence en vitamine D chez le nourrisson lorsque le lait maternel est la seule source d'alimentation .<sup>29</sup>

#### **3.1.1.3 Facteurs pathologiques :**

##### ➤ **Syndrome de malabsorption :**

Qui a pour conséquence la réduction de l'absorption des graisses, résultant d'une :

- Fibrose.
- Maladie cœliaque : l'absorption de gluten crée une réponse immunitaire anormale au niveau de l'intestin grêle entraînant une réaction inflammatoire qui endommage la paroi de l'intestin (les villosités intestinales sont détruites), ce qui empêche l'absorption de certaines vitamines.
- Maladie de Whipple.
- Maladie de Crohn : c'est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif. L'inflammation crée un épaissement de la paroi du tube digestif diminuant la capacité d'absorption.
- Médicaments qui réduisent l'absorption du cholestérol, et d'autres altère la capacité de l'organisme à absorber la vitamine D.<sup>29</sup>

##### ➤ **Obésité :**

L'obésité va entrainer une séquestration de la vitamine D au niveau du tissu adipeux , diminuant ainsi sa biodisponibilité .<sup>29</sup>Des études montrent que les concentrations de 25(OH) vitamine D les plus basses sont significativement associées à un IMC (Indice de Masse Corporelle) plus élevé .<sup>104</sup>

##### ➤ **Prise médicamenteuse :**

Certains médicaments comme les anticonvulsivants, glucocorticoïdes, HAART (traitement du SIDA), et les médicaments anti-rejets se lient au récepteur des stéroïdes et des xénobiotiques ou le récepteur du pregnane X activent la destruction de la 25-hydroxyvitamine D et de la 1,25-dihydroxyvitamine D en acide calcitroïque inactif.<sup>29</sup>

Les traitements antiépileptiques prolongés et en particulier le phénobarbital sont impliqués, activant le système microsomial hépatocytaire catabolisant le calcitriol et le calcidiol.<sup>8</sup>

##### ➤ **Insuffisance hépatique :**

- Dysfonctionnement léger à modéré entraîne une malabsorption de la vitamine D, mais la production de 25-hydroxyvitamine D est possible.<sup>29</sup>

### *Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D*

- Dysfonctionnement de 90 % ou plus entraîne une incapacité à produire suffisamment de 25-hydroxyvitamine D.<sup>29</sup>

#### ➤ **Syndrome néphrotique :**

Entraîne une perte urinaire importante de la 25-hydroxyvitamine D liée à la protéine de liaison dans l'urine.<sup>29</sup>

#### ➤ **Maladie rénale chronique :**

L'hyperphosphatémie augmente le facteur de croissance des fibroblastes 23, qui diminue l'activité de la 25-hydroxyvitamine D et 1 $\alpha$ -hydroxylase entraînant une diminution de l'excrétion fractionnelle du phosphore et une diminution des taux de la 1,25-dihydroxyvitamine D.<sup>29</sup>

#### **3.1.1.4 Troubles héréditaires :**

- Mutation du gène de 1- $\alpha$  hydroxylase rénale (CYP27B1) entraîne une synthèse rénale réduite ou nulle de la 1,25-dihydroxyvitamine D (rachitisme dépendant de la vitamine D, type 1).<sup>29</sup>
- Rachitisme résistant à la vitamine D (rachitisme dépendant de la vitamine D, type 2) : mutation du gène du récepteur de la vitamine D, entraîne une résistance partielle ou totale à l'action de la 1,25-dihydroxyvitamine D ce qui résulte des taux élevés de 1,25-dihydroxyvitamine D.<sup>29</sup>
- Rachitisme dépendant de la vitamine D de type 3 : surproduction de protéines de liaison aux éléments sensibles aux hormones empêche l'action de la 1,25-dihydroxyvitamine D dans la transcription, provoquant une résistance des cellules cibles et des niveaux élevés de 1,25-dihydroxyvitamine D.<sup>29</sup>
- Rachitisme hypophosphatémique autosomique dominant : mutation du gène du facteur de croissance des fibroblastes 23, empêche ou réduit la dégradation de la vitamine D provoquant une phosphaturie, une diminution de l'absorption intestinale du phosphore, une hypophosphatémie et une diminution de la 25-hydroxyvitamine rénale ce qui entraîne des taux normaux ou faibles de 1,25-dihydroxyvitamine D.<sup>29</sup>
- Rachitisme hypophosphatémique lié à l'X : mutation du gène PHEX, entraîne des taux élevés de facteur de croissance des fibroblastes 23 et de d'autres phosphatonines, provoquant une phosphaturie, une diminution de l'absorption intestinale du phosphore, une hypophosphatémie et une diminution de 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale, ce qui entraîne des taux faibles ou normaux de 1,25-dihydroxyvitamine D.<sup>29</sup>

## *Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D*

### **3.1.1.5 Troubles acquis :**

- Ostéomalacie induite par les tumeurs entraîne la sécrétion du facteur de croissance des fibroblastes 23 et éventuellement d'autres phosphatases, provoque une phosphaturie, une diminution de l'absorption intestinale du phosphore, une hypophosphatémie et une diminution de la 1 $\alpha$ -hydroxylase rénale, ce qui entraîne des taux faibles ou normaux de 1,25-dihydroxyvitamine D.<sup>29</sup>
- Hyperparathyroïdie primaire entraîne une augmentation du métabolisme de calcidiol en calcitriol ce qui provoque la diminution des taux de 25-hydroxyvitamine D et l'augmentation des taux de 1,25-dihydroxyvitamine D qui seront élevés ou normaux.<sup>29</sup>
- Troubles granulomateux, sarcoïdose, tuberculose et autres affections, y compris certains lymphomes entraîne la conversion par les macrophages de la 25-hydroxyvitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D, en diminuant les taux de 25-hydroxyvitamine D et augmentant les taux de 1,25-dihydroxyvitamine D.<sup>29</sup>
- Hyperthyroïdie entraîne un métabolisme accru de la 25-hydroxyvitamine D ce qui résulte la réduction des taux de 25-hydroxyvitamine D. <sup>29</sup>

### **3.1.2 Conséquences de l'hypovitaminose D :**

#### **3.1.2.1 Sur le système osseux :**

Les carences en vitamine D sont réelles lorsque les désordres biologiques suivants sont tous présents et associés à : une hypocalcémie, une hypophosphatémie, une diminution de 25(OH)D, une augmentation de la parathormone plasmatique. <sup>105</sup>

Un déficit profond en vitamine D (<10 ng/ml) peut ainsi avoir pour conséquence des pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation, rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte. <sup>106</sup>Lorsque le déficit en vitamine D est moins profond (10-30 ng/ml), il n'y a pas de troubles de la minéralisation, mais la diminution de l'absorption intestinale du calcium et la tendance hypocalcémique qui s'ensuit, induisent une élévation de la concentration de PTH qui stimule le remodelage osseux et qui, à long terme, contribue à l'ostéoporose du sujet âgé. <sup>107</sup>

#### **a. Rachitisme :**

C'est une maladie des os qui atteint les nourrissons, les enfants, et l'adolescents. Il est caractérisé par un défaut de minéralisation par absence de dépôts de sels du calcium au niveau de la trame protéique de l'os. <sup>108</sup>

Les causes de rachitisme sont multiples : déficit en vitamine D qui est la principale cause du rachitisme, carence d'apport, défaut d'exposition solaire, malabsorption digestive, anomalie du

### Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D

métabolisme de la vitamine D, insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique, troubles de la régulation du phosphate ou du calcium, prise de certains médicaments.<sup>10</sup>

Chez l'enfant, les médecins diagnostiquent le rachitisme par des signes cliniques apparaissant généralement entre l'âge de 3 mois à 2 ans. En effet cette maladie pédiatrique dont les premiers signes de carence sont la fatigue, les crampes, la peau sèche, se manifeste par des déformations osseuses et un retard de croissance, mais aussi par des complications neurologiques (convulsions hypo-calcémiques) et cardiaques (troubles du rythme, cardiomyopathie dilatée).<sup>109</sup> (Figure 16)



Figure 16 : Vitamine D et le rachitisme.<sup>110</sup>

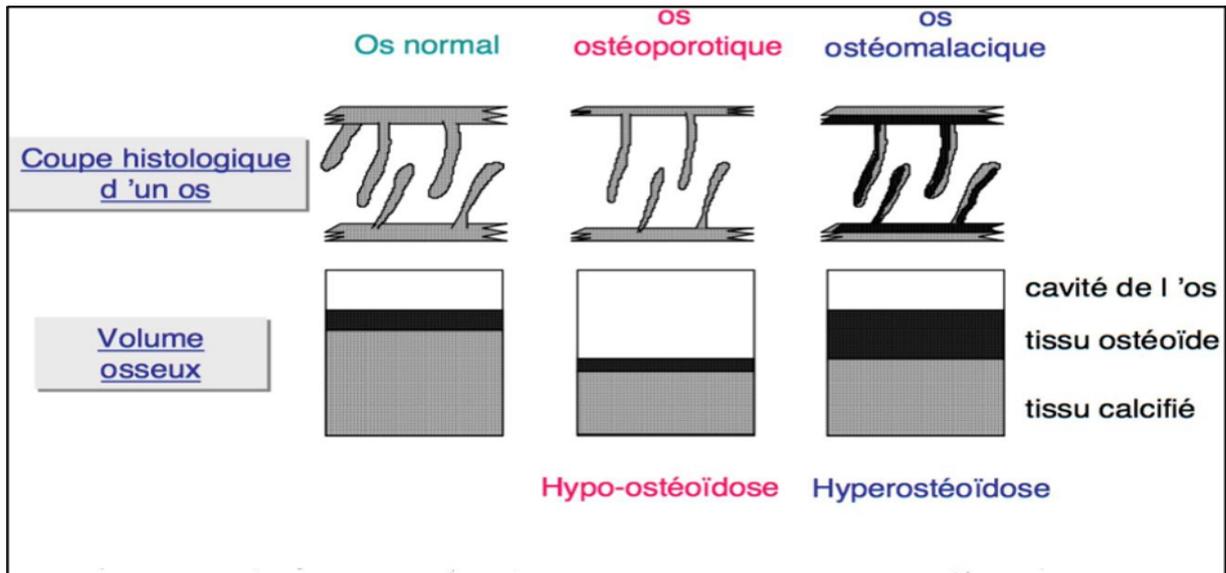
- Dans le monde :

Le rachitisme est un problème important de santé publique dans de nombreux pays émergents, comme le Bangladesh où il touche 8% des enfants. Mais le rachitisme devient de plus en plus fréquent dans les pays occidentaux, il concerne alors principalement les enfants à la peau mate. En effet, le taux d'ensoleillement en Europe ou en Amérique du Nord est insuffisant pour une bonne synthèse en vitamine D des peaux mates c'est-à-dire très riches en mélanine. Mais à l'inverse, on observe aussi le rachitisme dans des régions très ensoleillées telle que le Moyen-Orient parce que les enfants et leur mère ne s'exposent pas au soleil.<sup>111</sup>

- b. Ostéomalacie :**

L'ostéomalacie est une ostéopathie généralisée, essentiellement liée à une carence profonde en vitamine D, caractérisée par un défaut de minéralisation primaire de la matrice osseuse (sur un squelette ayant déjà atteint sa taille adulte). Il y a donc une accumulation anormale de tissu ostéoïde non minéralisé entraînant une fragilité osseuse. Elle diffère radicalement de l'ostéoporose où la trame osseuse est raréfiée, mais la minéralisation normale.<sup>112</sup> (Figure 17)

### Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D



**Figure 17 :** Différences structurales entre un os normal, ostéomalacique et ostéoporotique.<sup>113</sup>

Sur le plan clinique, le diagnostic est basé sur l'apparition de douleurs osseuses diffuses (au niveau dorsal, thoracique, ou pelvien) ainsi qu'une importante fatigue musculaire et plus rarement des déformations osseuses. Les fractures sont rares laissant plutôt la place à des fissures osseuses.<sup>114</sup>

Une étude épidémiologique montre que les immigrants asiatiques en Europe du Nord et leurs descendants sont vulnérable au développement de l'ostéomalacie à cause de la combinaison de pigmentation de la peau et une exposition réduite à la lumière du soleil, elle trouve que les concentrations plasmatiques de 25(OH)D étaient plus faibles chez les personnes âgées et jeunes par rapport aux jeunes blancs. Néanmoins, il peut y avoir un retard considérable dans le diagnostic d'hypovitaminose D chez les immigrants.<sup>115</sup>

En Amérique du Nord où de nombreux aliments de base (lait, yaourts, céréales) sont systématiquement enrichis en vitamine D, l'ostéomalacie est moins fréquente.<sup>115</sup>

#### c. Ostéoporose :

Selon l'OMS, l'ostéoporose est une maladie généralisée du squelette caractérisée par un densité osseuse basse et des altérations de la microarchitecture osseuse, responsable d'une fragilité osseuse exagérée et donc d'un risque élevé de fracture.

Sur le plan clinique, c'est une maladie longtemps asymptomatique dont le diagnostic est souvent tardif. La douleur n'existe qu'en présence de fractures qui font la gravité de la maladie.<sup>112</sup> (Figure 18)

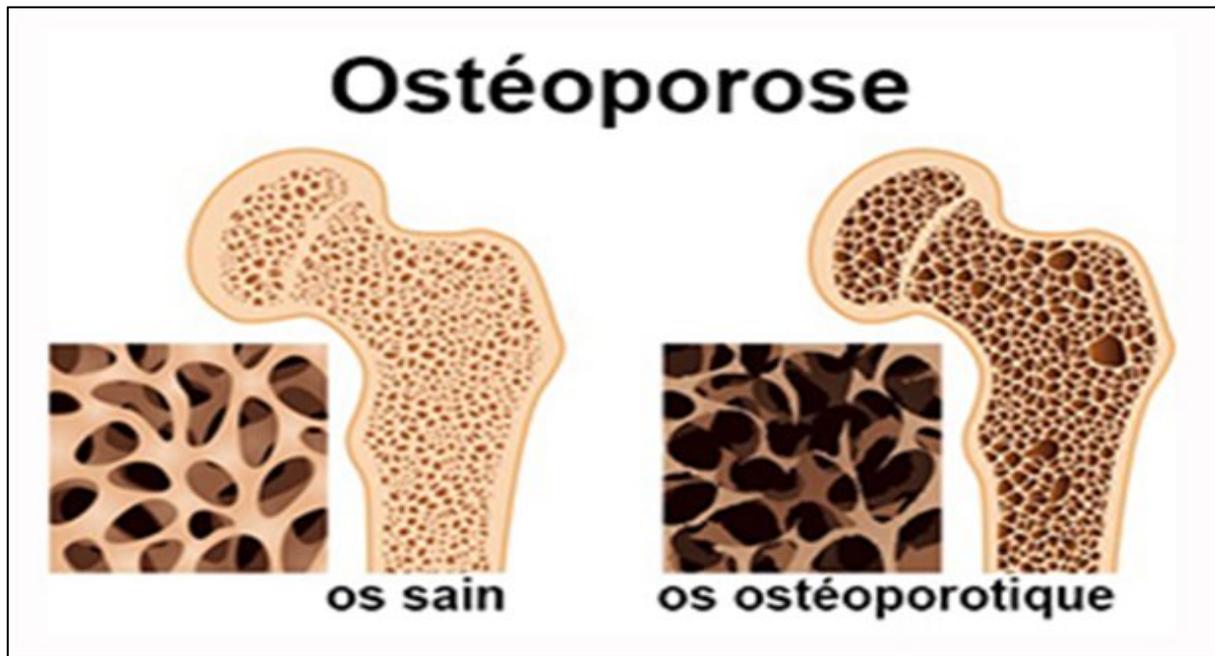


Figure 18: Les déformations observées dans l'ostéoporose.<sup>116</sup>

Une carence en vitamine D, notamment par manque d'ensoleillement en hiver, chez les personnes âgées à mobilité réduite et/ou une carence en calcium due à un apport insuffisant ou à un régime inapproprié (riche en sel, en protéines et/ou en café), favorise la fuite de calcium dans les urines entraînant une déminéralisation osseuse.<sup>117</sup>

### 3.1.2.2 Conséquences extra-osseux :

#### I. Vitamine D et Cancer :

De nombreuses études écologiques sur les potentiels effets de la vitamine D sur certains cancers viennent d'un constat très ancien sur le fait que les populations du nord qui vivent à des latitudes élevées étaient associées à un risque accru de développer certains cancers (côlon, prostate, sein, etc.).<sup>118</sup> Ceci pourrait être expliqué par un défaut de synthèse cutanée de la vitamine D, en raison du faible ensoleillement, comparativement aux populations habitant dans des régions plus ensoleillées. Par ailleurs, quelques équipes de chercheurs ont aussi observé que plus les taux sanguins de vitamine D étaient élevés, plus les risques de cancer étaient faibles : une carence en vitamine D augmente les risques de cancer.<sup>119</sup> Par contre, une exposition excessive aux rayons du soleil augmente les risques de cancer de la peau.<sup>119 120</sup>

#### II. Vitamine D et maladies auto immunes :

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes (diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde) et de faibles apports de vitamine D ou des concentrations basses de 25(OH)D.<sup>118</sup>

### *Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D*

#### ❖ **Polyarthrite rhumatoïde (PR) :**

L'intérêt de la vitamine D dans le PR réside surtout dans l'exposition des lymphocytes T au calcitriol qui favorise la diminution de cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron gamma et l'interleukine 17 présentes dans la "cascade auto-immune" de la PR.<sup>121</sup>

Cette activité est illustrée par plusieurs études notamment celle de Patel et al regroupant 206 patients atteints de PR diagnostiqué moins de 6 mois auparavant. Chez ces patients, plus le taux sérique de vitamine D était bas, plus le nombre d'articulations douloureuses était grand.<sup>122</sup>

#### ❖ **Sclérose en plaque (SEP) :**

Depuis quelques années, de nombreuses études ont été menées pour prouver le lien entre l'hypovitaminose D et SEP. C'est le cas de l'étude SUVIMAX menée en France qui a démontré une relation inverse entre les concentrations sériques de calcidiol et la prévalence de la SEP.<sup>123</sup> Afin de connaître la réelle implication de la vitamine D dans la SEP, une autre étude a été réalisée sur une population comprenant 14 498 patients atteints de SEP et 21 091 personnes saines. Cette étude a démontré un lien de corrélation entre faible taux de vitamine D et possibilité de développer une SEP.<sup>124</sup>

#### ❖ **Lupus Érythémateux Aigu Disséminé (LEAD) :**

Une étude interventionnelle randomisée montre une diminution significative de l'activité de la maladie chez les patients atteints de lupus traités par vitamine D. Cette étude regroupe 267 personnes chez qui on a administré 2 000 UI de calcitriol par jour pendant une période de douze mois. Grâce à ce traitement, dans le groupe supplémenté, le taux moyen de vitamine D est passé de 19,8 ng/ml à 28,7 ng/ml. Après 1 an, il est conclu que la vitamine D améliore les marqueurs inflammatoires de la maladie et de surcroît permet une diminution de la mortalité chez ces patients.<sup>125</sup>

#### ❖ **Diabète de type 1 :**

Quelques études observationnelles suggèrent que le développement d'un diabète de type I peut être accru par une faible consommation de vitamine D chez les enfants porteurs d'un gène de sensibilisation pour ce type de diabète.<sup>126</sup> Une de ces études menée en Laponie (région à faible ensoleillement) sur près de 10000 enfants révèle un risque amoindri de 78% de développer un diabète avant 30 ans chez ceux ayant bénéficié d'une prise quotidienne de 2000 UI de vitamine D pendant leur première année.<sup>127</sup> D'un point de vue physiopathologique, cela peut s'expliquer notamment par le fait que la vitamine D stimule l'expression du récepteur à

### **Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D**

l'insuline, le transport de glucose en réponse à l'insuline et améliore la sensibilité post prandiale à l'insuline chez les sujets susceptibles de présenter une insulino-résistance.<sup>128 29</sup>

#### **III. Vitamine D et maladies infectieuses :**

De nombreux travaux expérimentaux montrent que la vitamine D intervient dans la réponse immunitaire, notamment vis-à-vis des agents infectieux.<sup>129</sup>

##### **❖ Tuberculose :**

Liu et al ont étudié le sérum des populations noires, afro-américaines et caucasiennes, ce qui a révélé des différences significatives dans la production de la vitamine D. Ainsi, dans le sérum des sujets afro-américains (dont la grande sensibilité à la tuberculose est connue), la 25(OH) D est retrouvée en concentration réduite et on n'observe aucune induction de l'ARN messager de la cathélicidine (un peptide aux propriétés antimicrobiennes qui exerce une action microbicide contre les formes intracellulaires de *Mycobacterium tuberculosis*).<sup>130</sup> En revanche, en activant les TLR (Toll-like receptor) des globules blancs, les chercheurs ont induit la production de cathélicidine, en quantité cependant moins importante que celle présente dans les sérums caucasiens. Ils ont montré que l'activation des récepteurs TLR des macrophages est associée à une augmentation de l'expression du récepteur de la vitamine D et de la production de vitamine D.<sup>130</sup> Ils pensent donc avoir mis en évidence le rôle des récepteurs TLR dans la réponse immunitaire à *Mycobacterium tuberculosis* et la place centrale de la vitamine D dans ce processus. Au final, Ce mécanisme explique en partie la fréquence de la tuberculose chez les sujets ayant des concentrations basses de 25(OH) D et le fait qu'une supplémentation en vitamine D restaure la production de cathélicidine.<sup>131</sup>

##### **❖ Grippe :**

En 2005, lors d'une épidémie de grippe qui sévissait en Californie, Dr Cannelle a constaté que certains patients de son hôpital n'étaient pas atteints par le virus, contrairement à d'autres patients. Il s'est alors aperçut que la seule différence entre les deux groupes de patients était que dans le groupe qui n'était pas affecté par l'épidémie, les patients prenaient une dose quotidienne de 2 000 UI de vitamine D.<sup>132</sup> Mitsuyoshi Urashima et al de l'université Jikei (Tokyo) ont mené une étude de décembre 2008 à mars 2009 sur 334 enfants. Ces enfants ont été répartis au hasard en 2 groupes, l'un recevant un supplément de 1 200 UI de vitamine D et l'autre, un placebo. Les résultats ont montré que les enfants recevant un complément de vitamine D avaient un risque diminué de 42% d'attraper l'influenza A (ce qui se compare bien à l'efficacité du vaccin contre la grippe saisonnière estimée entre 25 et 60%).<sup>133</sup>



## *Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D*

### ❖ Covid-19 :

Quelques études récentes évaluent l'intérêt de la vitamine D dans la réduction de la mortalité ou de la sévérité de la Covid-19.<sup>72</sup> Plusieurs travaux ont notamment observé une forte corrélation entre les niveaux de vitamine D et la fameuse « tempête de cytokine » observée chez les patients atteints de formes sévères de Covid-19. Parmi ces publications, celle réalisée aux USA(Chicago) par Lee Smith qui a essayé d'identifier les liens statistiques entre la carence en vitamine D et les formes graves de Covid-19 en consultant les données épidémiologiques de différents pays fortement touchés par l'épidémie de Coronavirus SARS-CoV2 (Chine, France, Allemagne, Italie, Iran, Corée du Sud, Espagne, Suisse, Royaume-Uni et les États-Unis). Il ressort de cette analyse statistique que les patients qui n'étaient pas carencés en vitamine D présentaient un risque de 14,6 % de développer une forme grave de Covid-19 alors que pour les patients carencés en Vitamine D, ce risque était de 29,6 %, soit une augmentation de 15 % statistiquement significative, ces patients avaient deux fois plus de risques de décès que les personnes qui ne sont pas carencées.<sup>134</sup>

### **IV. Vitamine D et maladies cardiovasculaires :**

Selon une réflexion menée à la Charles Drew université de Los Angeles, le déficit en vitamine D serait à l'origine de risques accrus de pathologies cardiovasculaires dont celui de développer une hypertension artérielle ou également une hypertrophie myocardique.<sup>135</sup>

### ❖ HTA :

Comme vu précédemment, la vitamine D agit au niveau du SRAA en diminuant la production d'aldostérone. Cette hormone est très importante dans la régulation de la pression artérielle par l'intermédiaire des échanges hydrosodés. Par conséquent, une hypovitaminose D tend à augmenter la pression artérielle. De plus, une méta-analyse de 2013 a mis en évidence la diminution du risque d'hypertension artérielle si le taux de vitamine D est assez élevé. Or l'HTA est un facteur de risque cardiovasculaire non négligeable. Dans cette méta-analyse, sept études qui suivaient le taux de vitamine D chez les patients pendant presque 14 ans ont été analysées. Sur 283 537 patients, 33 800 ont déclaré une HTA. Les patients avec le taux sérique de vitamine D le plus élevé voyaient leur risque de développer une HTA diminuer de 30 % et chaque augmentation de 10 ng/ml de vitamine D sérique diminuait ce risque de près de 12 %.<sup>103</sup>

### ❖ Autres risques cardiovasculaires :

Le déficit en vitamine D est un facteur de risque cardio-vasculaire direct, une étude américaine menée en 2008 montrait que pour les sujets carencés en vitamine D, le risque relatif

### *Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D*

de développer un premier évènement cardio vasculaire (AVC, AIT, angor, infarctus, AOMI) était augmenté de 62%.<sup>136</sup>

La vitamine D aurait aussi une implication indirecte dans le risque cardiovasculaire, en agissant sur :

- L'athérosclérose : la vitamine D diminuerait l'inflammation et la calcification des artères.<sup>137</sup>
- Le diabète de type 2 : la carence en vitamine D diminue la production d'insuline, augmente la résistance à l'insuline et est associée au syndrome métabolique.<sup>57</sup>

Li YC mentionne plusieurs études suggérant que la vitamine D est cardio-néphroprotectrice. Certaines d'entre elles révèlent que la supplémentation en vitamine D réduit significativement la protéinurie de patients souffrant de maladies rénales chroniques. D'autres encore suggèrent qu'elle retarde l'apparition de complications rénales chez le sujet diabétique.<sup>138</sup>

#### **V. Vitamine D et Grossesse :**

De nombreuses études ont rapporté un lien entre la concentration en 25(OH)D pendant la grossesse et le risque de développer certaines complications: pré-éclampsie (PE), diabète gestationnel (DG), césarienne, vaginose bactérienne, prématurité, RCIU (retard de croissance intra-utérin) pour le fœtus.<sup>79</sup> Une étude publiée en 2007 portant sur un plus grand nombre de cas rapporte un risque de PE plus important. Dans cet essai, 1198 primipares ont été étudiées, 4,9 % ont développé un PE. Une concentration sérique en 25(OH)D < 37,5 nmol/L avant 22 SA, était associée à un risque cinq fois plus élevé de développer un PE par rapport à un taux supérieur à 75 nmol/L. Récemment, une étude observationnelle est venue renforcer cette hypothèse. Baker et al., en utilisant une étude cas-témoin, ont montré qu'un déficit en vitamine D en milieu de gestation était associé à un risque augmenté de PE sévère.<sup>76</sup>

Une étude iranienne (741 femmes enceintes) et une autre australienne (307 femmes enceintes) ont mis en évidence une association inverse entre la concentration sérique de 25(OH)D mesurée en milieu de grossesse et la prévalence du diabète gestationnel dépisté de façon concomitante. Une autre étude de cohorte a montré qu'une concentration en 25(OH)D < 73,5 nmol/L était associée à une augmentation du risque de diabète gestationnel.<sup>76</sup>

#### **VI. Vitamine D et maladies musculaires :**

Compte tenu de la présence de VDR dans les cellules musculaires, des études sont intéressées par l'impact de la vitamine D sur la fonction musculaire, le risque de chutes et son implication éventuel dans les douleurs musculo-squelettiques.<sup>139</sup>

## *Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D*

### ❖ **Fonction et douleurs musculaires :**

Des études réalisées à partir de biopsies musculaires, ont montré que l'expression des VDR musculaires diminuait avec l'âge sans qu'il ait été observé de relation entre cette baisse et les taux de vitamine D.<sup>140</sup> Une étude transversale, réalisée chez 4 100 patients ambulatoires âgés de plus de 60 ans, objective une diminution de la fonction musculaire (vitesse de déplacement et capacité à se lever d'un fauteuil sans l'aide des mains) chez les sujets dont le taux sérique de vitamine D est inférieur à 40 ng/ml (100 nmol/L).<sup>4</sup> D'autres études prospectives révèlent que l'action de la vitamine D passe plus par une action sur les troubles de l'équilibre et de la posture que par un effet sur la force musculaire elle-même.<sup>141</sup>

### ❖ **Sarcopénie et le risque de chute :**

La conséquence principale d'une insuffisance en vitamine D sur la fonction musculaire est l'augmentation du risque de chute. Une méta-analyse réalisée à partir de 6 études rassemblant 1 237 patientes conclut que la vitamine D permet de diminuer de 22% le risque de chute.<sup>141 142</sup> Une autre étude dans une population institutionnalisée comparant un groupe placebo à plusieurs groupes recevant respectivement 200, 400, 600 et 800UI de vitamine D a révélé une diminution significative du nombre de chutes de 60% chez les patients bénéficiant de 800UI par jour de vitamine D. Ces études confirment que l'effet de la vitamine D sur la réduction du risque de chute est observé à partir d'une dose de 800 unités/jour.<sup>128</sup>

## **VII. Vitamine D et maladies inflammatoires :**

### ❖ **Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :**

Les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) regroupent la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique, deux maladies qui se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif (ulcérations).

Un lien physiopathologique entre carence en vitamine D et génétique de la maladie de Crohn a été récemment proposé. Une revue de la littérature confirme que chez les enfants souffrant de MICI, il existe une prévalence élevée de l'hypovitaminose D. Les auteurs conseillent de doser le taux de 25 (OH)D au moment du diagnostic et tous les 6 mois, et surtout pendant les mois d'hiver dans les latitudes nord.<sup>143</sup> Une étude algérienne réalisée par Belhocine et al, chez 110 sujets âgés de plus de 15 ans atteints de MICI, a retrouvé une hypocalcémie chez 30 patients. L'hypovitaminose D est présente dans 88% des cas.<sup>144</sup>

### ❖ **Arthrose :**

C'est une maladie chronique de l'articulation caractérisée par une dégradation du cartilage, des remaniements constants de l'os sous-chondral, la production d'ostéophytes et une

### **Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D**

inflammation intermittente de la membrane synoviale. Les choanocytes, cellules qui composent le tissu cartilagineux, possèdent à leur surface des VDR. C'est ainsi qu'en cas de déficit en vitamine D, une destruction progressive du cartilage peut être observée.<sup>112</sup>

L'arthrose touche principalement les personnes âgées avec une prévalence qui augmente avec l'âge : 50 % après 65 ans ; 85 % après 75 ans.

Jusqu'à la cinquantaine, les hommes et les femmes sont touchés de façon égale. Passé cet âge, les femmes sont toujours plus concernées sans doute suite à une imprégnation hormonale protectrice décroissante dont est responsable la ménopause.<sup>112</sup>

#### **❖ Asthme :**

Un déficit précoce en vitamine D serait associé à un risque augmenté d'asthme.<sup>145</sup> Les enfants, nés de mères ayant présenté une carence en vitamine D pendant la grossesse, sont à risque accru de développer une maladie des bronches de type bronchiolite ou asthme du nourrisson.<sup>146</sup> Chez les enfants asthmatiques, la 25(OH) D est négativement corrélée à la concentration plasmatique en Immunoglobuline E (IgE) et au nombre d'aéroallergènes positifs (déterminés par le prick-test). De plus, chez ces enfants, il existe une association entre une 25(OH) D basse et des besoins, plus élevés, en corticoïdes inhalés.<sup>146 147</sup>

Brehm et al. ont mis en évidence que l'augmentation de la fréquence des exacerbations serait associée à une carence en vitamine D chez l'enfant asthmatique.<sup>148</sup>

### **VIII. Vitamine D et maladies neurologiques :**

D'une façon similaire à d'autres neurostéroïdes, les métabolites de la vitamine D sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique. De plus VDR, CYP27B1 et CYP24A1 sont présents au niveau du cerveau (neurones, cellules gliales ...).<sup>149</sup> On peut donc supposer que le déficit en vitamine D a un intérêt dans la genèse de certaines pathologies neurologiques (comme la maladie d'Alzheimer, l'atteinte cognitive globale chez la personne âgée, la maladie de Parkinson) ou psychiatriques (dépression, schizophrénie).<sup>149</sup>

#### **❖ Maladie d'Alzheimer :**

C'est une maladie neurodégénérative qui se caractérise par une détérioration progressive des fonctions cognitives avec un retentissement significatif sur les activités sociales du malade mais aussi de son entourage proche.<sup>61</sup> Dans la MA, les travaux ont été tout d'abord consolidés par des constatations expérimentales montrant que la vitamine D a un effet potentiellement neuroprotecteur vis-à-vis de cette maladie en augmentant la clairance du peptide b-amyloïde (protéine néfaste pour le système nerveux).<sup>150</sup> Une importante étude française ayant observé 498 personnes durant sept ans a montré que l'apport alimentaire

### *Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D*

quotidien en vitamine D est associé à un risque moindre de la maladie d'Alzheimer, de même des concentrations plus basses de 25(OH)D sont observées chez des patients atteints d'Alzheimer.<sup>151</sup>

#### ❖ **Maladie de Parkinson :**

C'est une maladie neurologique chronique touchant le système nerveux central et responsable de troubles moteurs à évolution progressive, pourrait résulter d'une insuffisance en vitamine D qui entraînerait une perte de neurones dopaminergiques dans le cerveau.<sup>152</sup>

Il a été montré que la vitamine D augmente le taux du facteur neurotrophique GDNF dans la substance noire et le striatum, et protège les neurones dopaminergiques de la mort cellulaire lorsqu'ils sont exposés à des molécules toxiques chez l'animal. Dès 1997, une prévalence élevée de déficit en vitamine D et d'ostéopénie était notée dans la maladie de Parkinson.<sup>152</sup> D'autres travaux ont ensuite montré que le taux bas de vitamine D expose à développer la maladie. Cependant, aucune donnée ne permet aujourd'hui de dire que la vitamine D peut ralentir l'évolution de la maladie.<sup>149</sup>

#### ❖ **Épilepsie :**

C'est une maladie neurologique qui se traduit par une activité électrique anormale du cerveau. Elle touche surtout les enfants, les adolescents et les personnes âgées à des degrés divers.<sup>153</sup> Il existe une forte prévalence d'hypovitaminose D chez les enfants australiens atteints d'épilepsie et des convulsions peuvent révéler un rachitisme congénital.<sup>154 155</sup> 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.<sup>156</sup> La déficience en vitamine D pourrait donc avoir un rôle dans la physiopathologie de l'épilepsie<sup>157</sup> et sa correction pourrait améliorer l'efficacité des traitements épileptiques classiques.<sup>158</sup>

#### ❖ **Dépression :**

C'est une pathologie multifactorielle, dont la physiologie est encore peu connue et qui toucherait près de 840 millions d'individus dans le monde. Des récepteurs de la vitamine D sont situés à plusieurs endroits du cerveau, notamment au niveau du cortex cingulaire et de l'hippocampe, lesquels sont impliqués dans la physiopathologie de la dépression.<sup>159</sup>

Une méta-analyse réalisée en 2013 par Anglin RE et al., regroupant plus de 30000 patients suggère une association entre une concentration sérique de vitamine D basse et la survenue d'une dépression.<sup>159</sup> Une autre étude a montré qu'il existe une corrélation inverse entre les taux de 25(OH)D et le risque de dépression qui pourrait être associée à un état inflammatoire du cerveau, dans lequel un des facteurs de risque serait l'hypovitaminose D.<sup>160</sup>

## *Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D*

### ❖ **Schizophrénie :**

C'est un ensemble de troubles mentaux souvent mal compris qui se caractérise par des déficiences cognitives et des troubles de la perception, pouvant conduire à des hallucinations et des délires.<sup>161</sup> Des chercheurs de l'université du Queensland viennent cependant de développer une hypothèse selon eux, la schizophrénie pourrait trouver une de ses racines dans le développement embryonnaire. Ils se fondent pour cela sur le fait qu'une carence en vitamine D à la naissance engendrerait un risque accru de schizophrénie à l'âge adulte.<sup>162</sup>

En effet, en comparant les niveaux de vitamine D néonataux de 2 602 personnes nées entre 1981 et 2000 et divisées en deux groupes : l'un regroupant les individus sains, l'autre des malades diagnostiqués schizophrènes, les chercheurs ont constaté qu'une carence néonatale en vitamine D accroît de 44 % les risques de développer une schizophrénie ensuite.<sup>161</sup>

### **3.1.3 Prise en charge de l'hypovitaminose D :**

#### ❖ **Traitement préventif :**

Selon les dernières recommandations proposées par les sociétés savantes (GRIO, IOF...), des doses comprises entre 800 et 1000 UI/j doivent être prises pour atteindre des taux optimaux de vitamine D. Ces apports semblent être sous-estimés, en particulier en période hivernale.<sup>163</sup> Par ailleurs, on peut souligner qu'il ne s'agit pas réellement d'apports nutritionnels puisque l'alimentation apporte très peu de vitamine D. L'exposition au soleil permet d'apporter et de mettre en place des réserves suffisantes en vitamine D. Une durée d'exposition des membres allant de 5 à 30 minutes, entre 09 h et 15 h, deux fois par semaine, est jugée adéquate.<sup>164</sup> En effet une exposition de 15 minutes apporte environ 10.000 UI de vit D chez les patients à peau claire et permet, à raison d'une à deux fois par semaine, de maintenir un taux normal de 25 (OH) vitamine D.<sup>165</sup>

#### ❖ **Traitement médicamenteux de l'hypovitaminose D :**

Le traitement permet de corriger le déficit en vitamine D et atteindre un taux plasmatique de vitamine D à 30 ng/ml. Il est adapté selon le taux plasmatique de 25(OH) D totale (D2 +D3) :

- Lorsque la concentration plasmatique de vitamine D totale est inférieure à 10 ng/ml (< 25 nmol/l), la prescription est de 4 ampoules de 100.000 UI de vitamine D3 par voie orale tous les 15 jours pendant 2 mois, ou alors 200.000 UI une fois par mois pendant 2 mois.
- Lorsque le taux plasmatique de vitamine D totale est compris entre 10 et 20 ng/ml (25 et 50 nmol/l), le traitement consiste à donner 3 ampoules de 100.000 UI tous les 15 jours.

## *Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D*

- Pour une concentration plasmatique de vitamine D totale supérieure ou égale à 20 ng/ml, la prescription est basée sur 2 ampoules de 100.000 UI à 15 jours d'intervalle soit 200.000 UI une fois par mois.

Un deuxième dosage de vitamine D totale est réalisé trois mois après la fin du traitement afin de s'assurer que le déficit en vitamine D a été corrigé.<sup>89 85</sup>

### **3.2 Hypervitaminose D :**

L'hypervitaminose D est un excès de vitamine D dans l'organisme, définie par une concentration de 25(OH)D entre 125 nmol/l et 375 nmol/l (50 à 150 ng/ml).<sup>4</sup> Elle ne peut être pas le fait d'une exposition excessive aux UVB solaires, du fait d'une autorégulation cutanée, la pré-vitamine D<sub>3</sub> et la vitamine D<sub>3</sub> sont transformées en dérivés inactifs. Par contre, par voie orale, l'absorption intestinale de la vitamine D n'étant pas limitée, et la 25 hydroxylation hépatique n'étant pas régulée par un processus homéostatique par conséquent de très fortes concentrations de 25(OH)D peuvent être atteintes.<sup>166</sup>

#### **3.2.1 Causes de l'hypervitaminose :**

L'hypervitaminose D est habituellement causée par la prise excessive de suppléments de vitamine D (additif alimentaire ou médicament). Il faut savoir que c'est un fait rare, pouvant se traduire par une hypercalcémie, cette dernière apparaît seulement lorsque les concentrations de 25(OH)D sont au-dessus de 375–500 nmol/L.<sup>167</sup>

Les cas d'hypervitaminose sont très rares en dehors des pathologies caractérisées par une production non contrôlée de 1,25(OH)<sub>2</sub>D comme les granulomatoses. Dans ce cas, les patients ont dans leurs macrophages une production extrarénale excessive de calcitriol. Il existe aussi une hypersensibilité génétique provenant d'une inactivation du gène CYP24A1, empêchant la dégradation de la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D en acide calcitroïque. Une production excessive de calcitriol est réalisée par les macrophages en réponse à l'interféron gamma.<sup>166</sup>

#### **3.2.2 Conséquences de l'hypervitaminose :**

La symptomatologie de l'intoxication à la vitamine D est en relation avec la surcharge en calcium qu'elle provoque. En effet, Cette hypervitaminose D se traduit le plus souvent au niveau biologique par :

- Une augmentation du calcium sanguin (hypercalcémie).
- Une augmentation du calcium urinaire (hypercalciurie).
- Une augmentation du taux de phosphate sanguin (hyperphosphatémie).
- Une diminution du taux de phosphate urinaire (hypophosphaturie).

C'est d'ailleurs l'hypercalcémie qui, entraînant une hypoparathyroïdie réflexe, mène ainsi à une perte de calcium dans les urines qui peut entraîner des atteintes rénales (lithiases et

### **Chapitre 3 : Variation du taux de la vitamine D**

néphrocalcinoses). Les signes cliniques de l'hypervitaminose D sont donc ceux de l'hypercalcémie qui se caractérise par une anorexie, des nausées, une polyurie, une constipation, de la fatigue, une perte de poids, des céphalées, une hypercalciurie, une dépression, des calcifications rénales et vasculaires, de l'hypertension et l'anémie.<sup>168 126</sup>

#### **3.2.3 Toxicité de la vitamine D :**

L'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare , les dernières recommandations du GRIO font état d'une possible intoxication pour des valeurs de concentrations sériques en vitamine D supérieures à 150 ng/ml (soit 375 nmol/L).<sup>89</sup> Il n'existe pas de données sur la tolérance d'administration de vitamine D pendant de nombreuses années (au-delà de 5 ans).

Plusieurs études réalisées sur des personnes grandement exposées à l'irradiation solaire (pêcheurs, surfeurs) ont révélé que de fortes concentrations en vitamine D (entre 100 et 200 ng/mL) sont sans conséquence sur la calcémie ou la calciurie .<sup>29</sup> Une série de 15 cas d'intoxication à la vitamine D (hypercalcémie symptomatique) a été répertoriée en Inde, en 2012. Cela concernait des personnes âgées (âge moyen : 76 ans), ayant reçu des injections intramusculaires de fortes doses de vitamine D (400000 à 600000 UI) de façon empirique et dont les concentrations sériques en vitamine D oscillaient entre 103 et 164 ng/mL .<sup>169</sup>

#### **3.2.4 Traitement de l'hypervitaminose D :**

Le traitement de l'intoxication à la vitamine D consiste simplement en l'arrêt de toute supplémentation exogène de vitamine D et d'apport calciques. En cas d'hypercalcémie sévère, il s'associe une réhydratation et même un traitement avec furosémide pour faciliter l'élimination urinaire du calcium, sans augmenter sa concentration dans les urines. On peut faire appel à d'autres médicaments comme la prednisone, le kétoconazole ou la calcitonine, voire dans les hypercalcémies majeures (> 4 mmol/L) aux biphosphonates pour bloquer la résorption minérale osseuse.<sup>166</sup>Après l'arrêt des apports en vitamine D les effets toxiques peuvent se manifester durant deux mois puisqu'elle a été stockée dans les tissus musculaire et adipeux.<sup>170</sup>



# Matériel Et Méthodes

## *Chapitre 4 : Matériel et méthodes*

**L'objectif de notre étude :** est d'estimer l'intérêt de dosage de la vitamine D chez les patients suivis au niveau du centre anti cancer Blida, ainsi que de rechercher les facteurs de risque, les éventuels symptômes et de prédire les conséquences du déficit en vitamine D.

### **4 Matériel et méthodes :**

#### **4.1 Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude prospective descriptive porté sur l'interrogatoire et le dosage des différents paramètres (25(OH)D, Ca<sup>2+</sup>, Phosphore, PTH) réalisé au niveau du laboratoire du centre anti cancer.

#### **4.2 Durée et lieu de l'étude :**

Les inclusions des patients ont été réalisé au niveau du laboratoire du centre anti cancer Blida sur une période de 3 mois de 22 Février 2021 jusqu'au 5 mai 2021.

#### **4.3 Population étudiée :**

Notre étude cible des patients de différentes tranches d'âges, répartis entre les deux sexes, dont l'objectif principale est le dosage de la vitamine D et qui répondent aux critères suivants :

#### **4.4 Critères d'inclusion :**

Sont inclus indifféremment les femmes, les hommes, de tout âge, avec ou sans pathologie, ayant consulté au niveau du centre anti cancer ou autres services et dont la consultation a mené à une prescription de dosage de 25(OH)D.

#### **4.5 Phase prés-analytique :**

##### **4.5.1 Fiche de renseignement :**

C'est l'outil par laquelle on a collecté les données des patients. (**Annexe1**)

##### **4.5.2 Prélèvements sanguins :**

Ils ont été effectués par ponction veineuse à jeun, le matin, dans des tubes secs ou des tubes héparinés, les échantillons sanguins ainsi prélevés ont été rapidement acheminés au laboratoire et centrifugés pendant 15 minutes à 3000 tours/min dans **la centrifugeuse MEGAFUGE16 (Annexe 2)**. Par la suite, le plasma ou le sérum est pipeté et transvasé dans un tube sec ou un eppendorf préalablement étiqueté au nom du malade et analysé.

Le dosage de la vitamine D (25(OH)D) peut être réalisé soit avec du sérum (tube sec), soit du plasma (tube hépariné), prélevé le matin à jeun. En pratique, on préconise l'utilisation du sérum. Il n'y a pas des conditions particulières pour la conservation des échantillons prélevés, vue que la 25(OH)D est extrêmement stable dans le sérum. On pratique, il est recommandé :

- Pour les dosages réalisés dans la même journée : l'échantillon (décanté) peut rester à température ambiante ou de préférence au réfrigérateur si la TA dépasse 25°C.

## Chapitre 4 : Matériel et méthodes

- Pour les dosages effectués au-delà de 24h, les prélèvements doivent être aliquotés et conservés à - 20°C.<sup>190 191</sup>

### 4.5.3 Matériel consommable :

- Micropipettes : 500 µL 1000 µL
- Embouts
- Tubes secs : 5 ml
- Tubes héparines : 5 ml
- Eppendorfs
- Compresses stériles.

### 4.5.4 Réactifs :

Les noms des trousse des réactifs (**Annexe 3**) ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés dans ce travail sont répertoriés dans le tableau suivant :

**Tableau V:** Les trousse des réactifs et les principes analytiques des différents paramètres étudiés.

Paramètre a dosé	<b>25(OH)D</b>	<b>PTH</b>	<b>Calcium ionisé</b>	<b>Phosphore</b>
Nom de la trousse	<b>Elecsys vitamin D Total</b>	<b>Elecsys PTH</b>	<b>CA2 Cobas</b>	<b>PHOS2 Cobas</b>
Principe analytique	Méthode compétitive Technique ECL	Méthode sandwich Technique ECL	Photométrie d'absorbance	Méthode classique au phosphomolibdate modifiée
Automate utilisé	<b>Cobas e411</b>	<b>Cobas e411</b>	<b>Cobas INTEGRA400plus</b>	<b>Cobas INTEGRA400plus</b>

## 4.6 Phase analytique :

### 4.6.1 Dosage sérique de 25(OH) D :

Le dosage de la 25(OH)D totale est réalisé sur l'analyseur **Cobas e411 (Figure 19)** (basé sur un test d'électro chimiluminescence (ECL). Le test dure en moyenne 27 minutes pour 30 échantillons.<sup>172</sup>

ECL est une technologie de détection très sensible de Roche pour les immuno-essais hétérogènes, associés à des résultats précis et fiables.<sup>172</sup> Le principe est basé sur une réaction de chimiluminescence qui entraîne l'émission de lumière qui est précédée par une réaction électrochimique.<sup>172</sup>



Figure 19 : analyseur COBAS e411.

Le test se déroule selon les étapes suivantes :<sup>172</sup>

Deux anticorps (AC) sont ajoutés dans la cuvette réactionnelle contenant l'échantillon du patient. Le 1er AC est marqué à la biotine tandis que le 2eme est marqué au ruthénium.<sup>172</sup> Le choix du ruthénium comme marqueur luminescent s'explique car il a un pouvoir de régénération lui permettant de libérer 20 fois plus de photons qu'une réaction de chimiluminescence classique.<sup>172</sup>

Ces deux AC sont hautement spécifiques aux sites de liaison de l'AG ciblé.<sup>172</sup> Selon l'analyte à doser on peut utiliser plusieurs méthodes pour la fixation des AC :

- Les méthodes compétitives.
- Les méthodes en sandwich.

Des microbilles tapissées à la streptavidine sont ajoutées à la solution, il s'établit une forte liaison biotine streptavidine qui permet au complexe réactionnel de se fixer sur la cellule de mesure où se déclenche la réaction d'électro-chimiluminescence après ajout de tri-propylamine (TPA).<sup>172</sup> Une différence de potentiel déclenche la réaction d'ECL par excitation de ruthénium et TPA qui joue un rôle de réducteur permet au  $Ru^{3+}$  de retourner à son état de bases avec l'émission de la lumière. Cette émission est détectée par un photomultiplicateur. Lorsque le

## Chapitre 4 : Matériel et méthodes

processus d'ECL est terminé, l'intensité de la lumière est proportionnelle à la concentration de l'analyte ciblé.<sup>173</sup> (Figure 20)

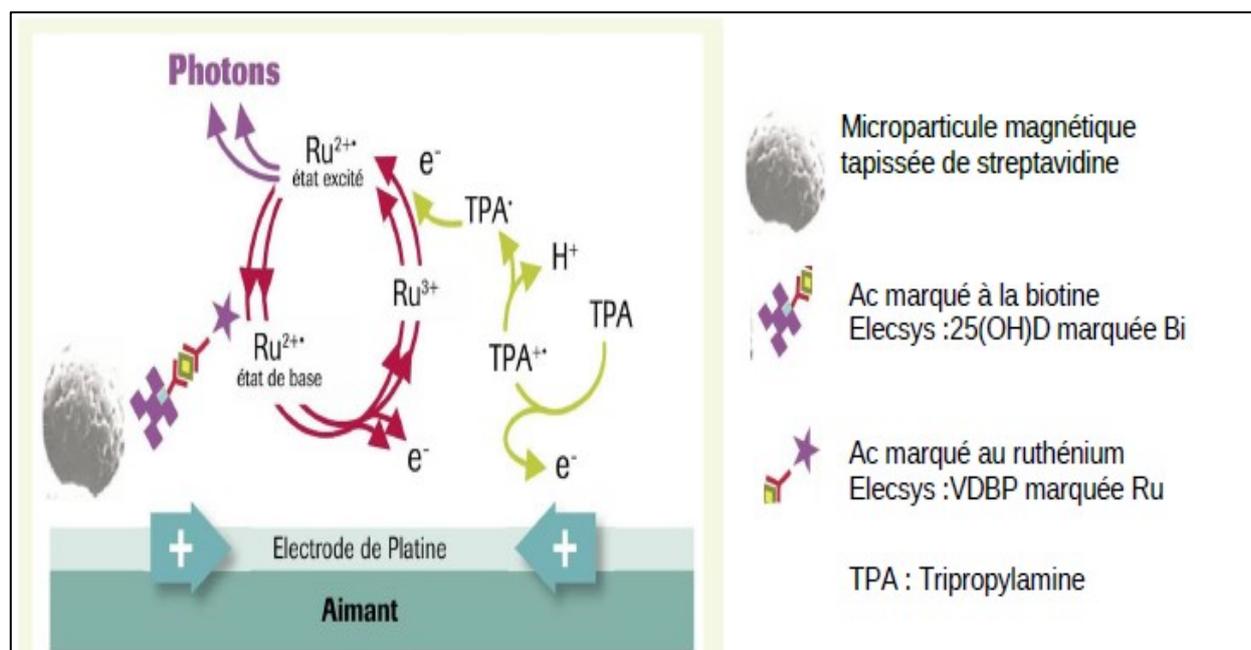


Figure 20: Principe de la technologie d'électro-chimiluminescence.<sup>173</sup>

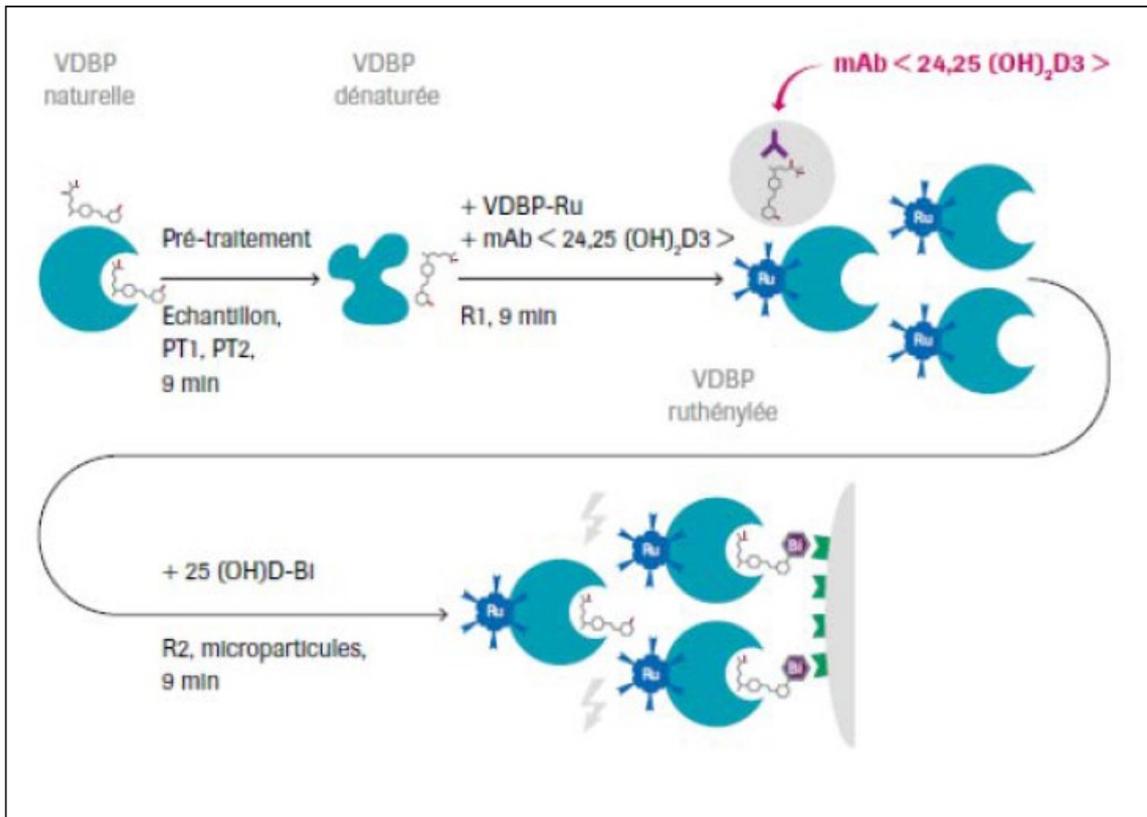
### ❖ Principe du test :

Le test est basé sur la compétitivité entre la 25(OH)D du prélèvement et une 25(OH)D marquée à la biotine afin de se fixer sur une DBP recombinée.<sup>172</sup>

1. La première étape consiste à dénaturer la DBP et la dissocier de la 25(OH)D, ceci se fait par incubation dans 20  $\mu$ L de l'échantillon, deux agents de prétraitement : le dithiothréitol (pH = 5,5 , 1g/L) et le sodium hydro-acide (28 g/L).<sup>172</sup>
2. Incubation de la DBP recombinée marquée au ruthénium dans chaque échantillon prétraité, un complexe entre 25(OH)D et DBP marquée se forme. Dans cette étape l'ajout d'un anticorps monoclonal spécifique est nécessaire, ce dernier se lie à la 24,25(OH)<sub>2</sub> D du sérum, pour bloquer toute réaction croisée.<sup>172</sup>
3. La 25(OH)D marquée à la biotine sera ajoutée, cette dernière rentre donc en compétition et occupe les sites libres de DBP marquée au ruthénium. Durant cette étape, il aura lieu l'ajout de microbilles tapissées de streptavidine à forte affinité avec la biotine. Ainsi tout complexe attaché à la 25(OH)D biotinylée se trouve fixée sur ces microparticules.<sup>172</sup>
4. Le mélange réactionnel va être acheminé dans la cellule de mesure ou les microparticules couplées au complexe seront capturés par magnétisme et déposés sur la surface de l'électrode.<sup>172</sup> L'application d'une tension électrique sur ce dernier déclenche une réaction d'électro chimiluminescence, qui est mesurée par un

## Chapitre 4 : Matériel et méthodes

photomultiplicateur. L'intensité du signal est équivalente à la concentration de l'analyte. La lecture des résultats est fournie à l'aide d'une courbe d'étalonnage générée par les codes à barres du réactif **Elecsys vitamin D total**.<sup>174</sup> (Figure 21)



**Figure 21:** Principe du dosage de la 25(OH)D par une méthode de compétition.<sup>172</sup>

### 4.6.2 Dosage sérique de La parathormone :

La PTH est une hormone fragile (très labile) à demi-vie courte qui se dégrade en fragments interférants dans les dosages.<sup>175</sup> Il est recommandé d'effectuer le prélèvement le matin (généralement avant 10h du matin) à jeun. En pratique, on recommande l'utilisation de tube sec pour le dosage de la PTH, car il permet le dosage simultané du calcium ainsi que d'autres paramètres nécessaires dans le cadre du suivi des patients.<sup>175 176</sup>

Le dosage est réalisé par l'analyseur **Cobas e411** (basé sur la technique d'électrochimiluminescence). La durée de cycle analytique de 30 échantillons est de 18 minutes.<sup>174</sup>

#### ❖ Principe du test :

Le dosage de la « PTH intacte » correspondent aux méthodes immunométriques à deux sites.<sup>176</sup> C'est un dosage non compétitif, dont le principe est la double reconnaissance (sandwich) de la PTH sérique ou plasmatique par deux anticorps réactionnels : l'un appelé « anticorps de capture » qui est fixé sur un support solide, tandis que l'autre appelé « anticorps traceur » qui porte un marqueur (chimiluminescent).<sup>176</sup>

## Chapitre 4 : Matériel et méthodes

1. La première étape consiste de mis en sandwich le PTH de l'échantillon en présence d'un anticorps monoclonal ANTI-PTH biotinylé et un autre anticorps monoclonal marqué au ruthénium.<sup>176</sup>
2. Des microparticules tapissées de straptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle, le complexe immun est fixé à la phase solide par liaison straptavidine –biotine.<sup>176</sup>
3. Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure. Les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant et la fraction libre est éliminée par le passage de PROCELL ou PROCELL M, une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesuré par un photomultiplicateur.<sup>176</sup>
4. Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration.<sup>176</sup> Celle-ci est générée spécifiquement pour l'analyseur utilisé par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans l'étiquette code-barres ou le code-barres du réactif **Elecsys PTH**.<sup>176</sup>

❖ **Valeurs de références** : 6 – 50 pg/ml.

### 4.6.3 Dosage sérique du calcium et phosphore :

Le dosage du calcium et phosphore est effectué par l'analyseur **Cobas Integra 400 plus**.

C'est un automate de chimie clinique et d'immunologie en phase homogène d'une cadence de 400 tests/heure (**Annexe 5**), cet analyseur possède quatre principes de mesure :<sup>177</sup>

- Polarisation par fluorescence.
- Photométrie d'absorbance
- Potentiométrie sélective aux ions
- Turbidimétrie.

#### a. Dosage du calcium :

Le calcium est dosé par une méthode colorimétrique avec l'o-crésolphtaléine-complexon (O-CPC). Les ions calcium réagissent avec l'o-CPC en milieu alcalin pour former un complexe coloré violet.<sup>178</sup> L'addition de 8-hydroxyquinoléine permet d'éviter les interférences du magnésium et du fer.<sup>178</sup>

L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en calcium. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.<sup>178</sup>

❖ **Valeurs de références** : 84-102 mg/L.

#### b. Dosage du phosphore :

Le phosphore est dosé par la méthode colorimétrique au point final.<sup>178</sup> La formation de phosphomolybdate d'ammonium, suivie d'une réduction avec formation de bleu de molybdène, est la méthode la plus utilisée pour le dosage du phosphate inorganique.<sup>178</sup> Cette méthode est toutefois confrontée à des problèmes de stabilité des réactifs. La méthode décrite repose sur la réaction du phosphate avec le molybdate d'ammonium avec formation de

## *Chapitre 4 : Matériel et méthodes*

phosphomolybdate d'ammonium, mais n'est pas suivie de réduction. L'addition d'un accélérateur augmente la cinétique de la réaction.<sup>178</sup>

L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration du phosphate inorganique, et l'absorbance est mesurée à 340-659 nm.<sup>178</sup>

❖ **Valeurs de référence :** 27-45 mg/L.

### **4.7 Analyse statistique :**

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel « SPSS » version 28.0.0.0 (190).

**Dans un premier temps**, nous avons réalisé une étude descriptive de la population à l'aide des moyennes et des médianes pour les variables quantitatives et des fréquences pour les variables qualitatives. Cette analyse descriptive s'est attachée à décrire notre population d'étude en fonction de l'origine des patients, de la répartition des classes d'âge, du sexe, du service de consultation, les antécédents pathologiques, les signes cliniques, de leur exposition aux rayons solaires, de leur régime alimentaire en vitamine D, de leur prise de traitement vitaminique D et de leur statut vitaminique D.

**Dans un deuxième temps**, une étude analytique a été réalisée afin de déterminer quels pouvaient être les facteurs influençant les variations du taux de 25(OH) vitamine D des patients inclus, ainsi que les conséquences du déficit en vitamine D. Un test de Chi-2 a été réalisé pour comparer les fréquences observées, afin d'étudier les facteurs intervenant significativement ou non dans les variations de taux de 25(OH) vitamine D, ainsi que les conséquences d'hypovitaminose D.

Un risque alpha de 5% et un seuil de significativité de p-value =0,05 ont été définis pour chaque test statistique.

Une différence avec un  $p < 0,05$  était considérée comme significative.



# Résultats Et Discussion

## 5 Résultats :

### 5.1 Étude descriptive de la population étudiée :

#### 5.1.1 Répartition de la population étudiée selon le sexe :

Tableau VI : Répartition de la population étudiée selon le sexe.

Sexe	Nombre de patients	( % )
Féminin	144	80
Masculin	36	20
Total	180	100

Notre population de 180 patients a été répartie en 144 femmes (80%) et 36 hommes (20%). On note une prédominance féminine avec un sex ratio en femme de 0,25.

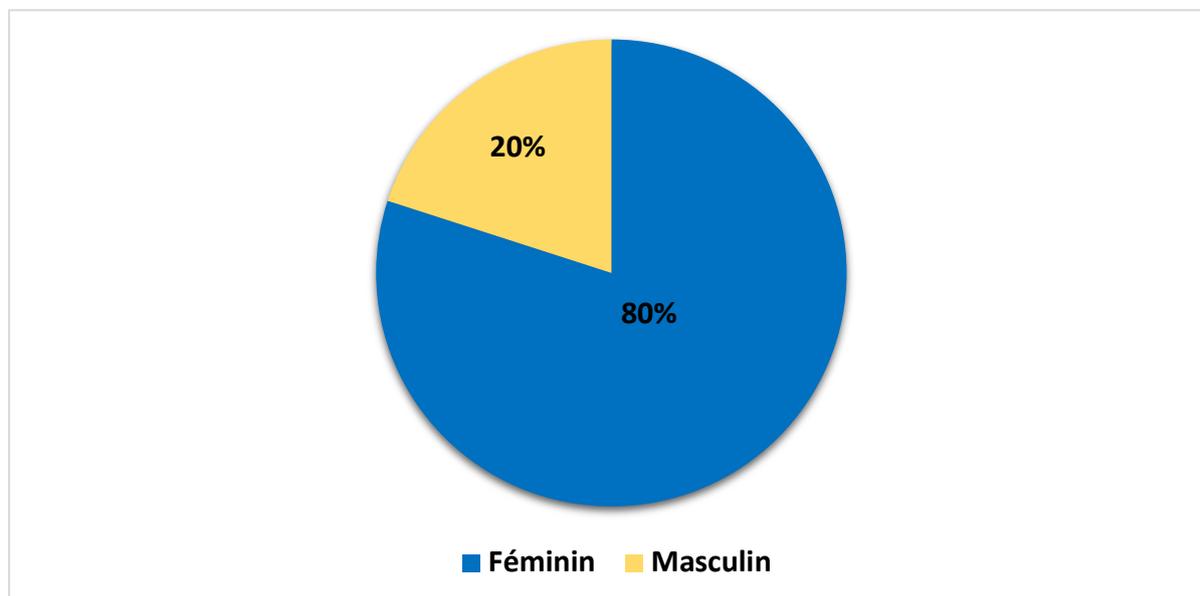


Figure 22: Répartition de la population étudiée selon le sexe.

#### 5.1.2 Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âges :

Les sujets étaient répartis en 05 groupes en fonction de leur âge :

Tableau VII : profil des 180 patients par tranche d'âge.

Age	Nombre de patients	( % )
]0-20]	15	8,3
]20-40]	75	41,7
]40-60]	77	42,8
]60-80]	12	6,7
>80	1	0,6
Total	180	100

## Chapitre 5 : Résultats

L'âge moyen de notre population était de  $40.24 \pm 15,14$  ans.

L'âge minimum des patients était de 6 ans et l'âge maximum était 91 ans.

La majorité de nos patients ont un âge compris entre 20-40 ans (41,7%) et entre 40-60 ans (42,8%) contre une minorité (0,6%) dont l'âge est >80 ans.

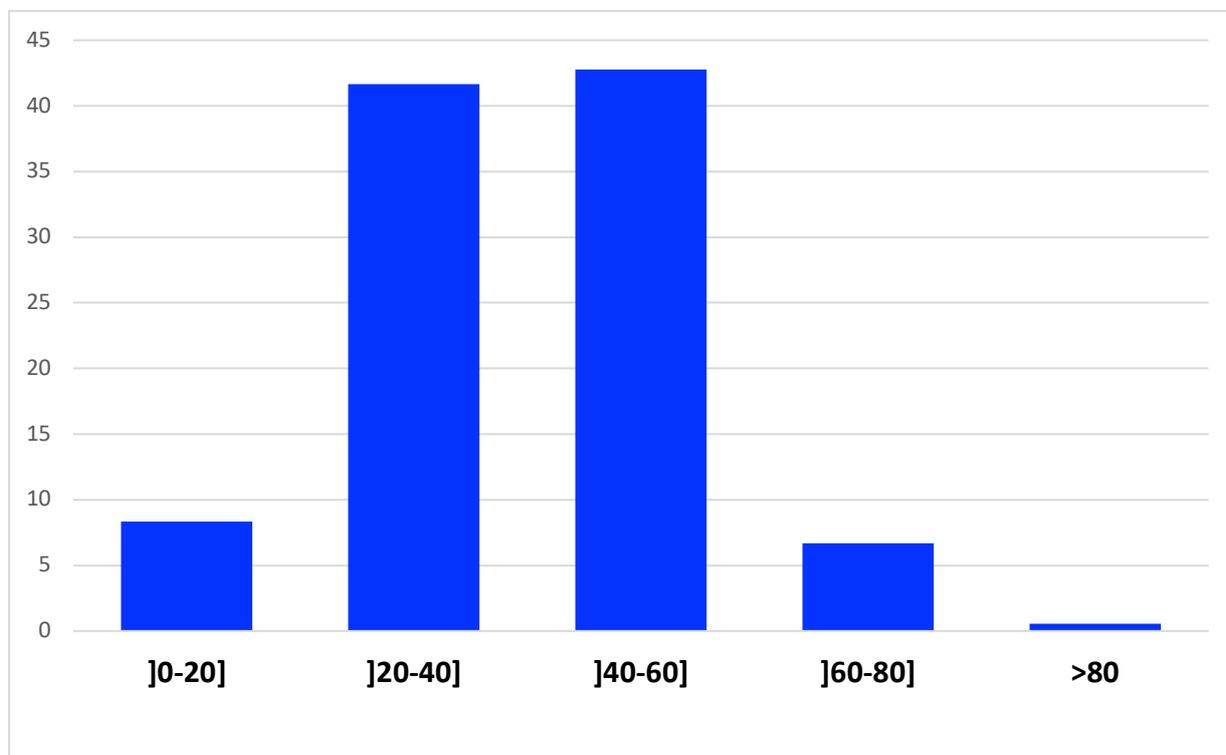


Figure 23 : Répartition de la population étudiée par tranche d'âge.

### 5.1.3 Répartition de la population étudiée selon l'origine :

Nous avons effectué notre étude au niveau du laboratoire du centre anti cancer, wilaya de Blida.

Tableau VIII: Répartition de la population étudiée selon l'origine.

Origine	Nombre de patients	( % )
Blida	143	79,4
Alger	19	10,6
Médéa	6	3,3
Ain Defla	5	2,8
Tipaza	4	2,2
Constantine	1	0,6
Sétif	1	0,6
Djelfa	1	0,6
Total	180	100

## Chapitre 5 : Résultats

La répartition de notre population est majoritaire sur la wilaya de Blida (143 patients) soit (79,4%) par rapport à d'autres wilaya.

### 5.1.4 Répartition de la population étudiée selon le service de consultation :

La plupart de nos patients (37,8%) provenaient du service d'hématologie suivis par les patients externe (au centre anti cancer).

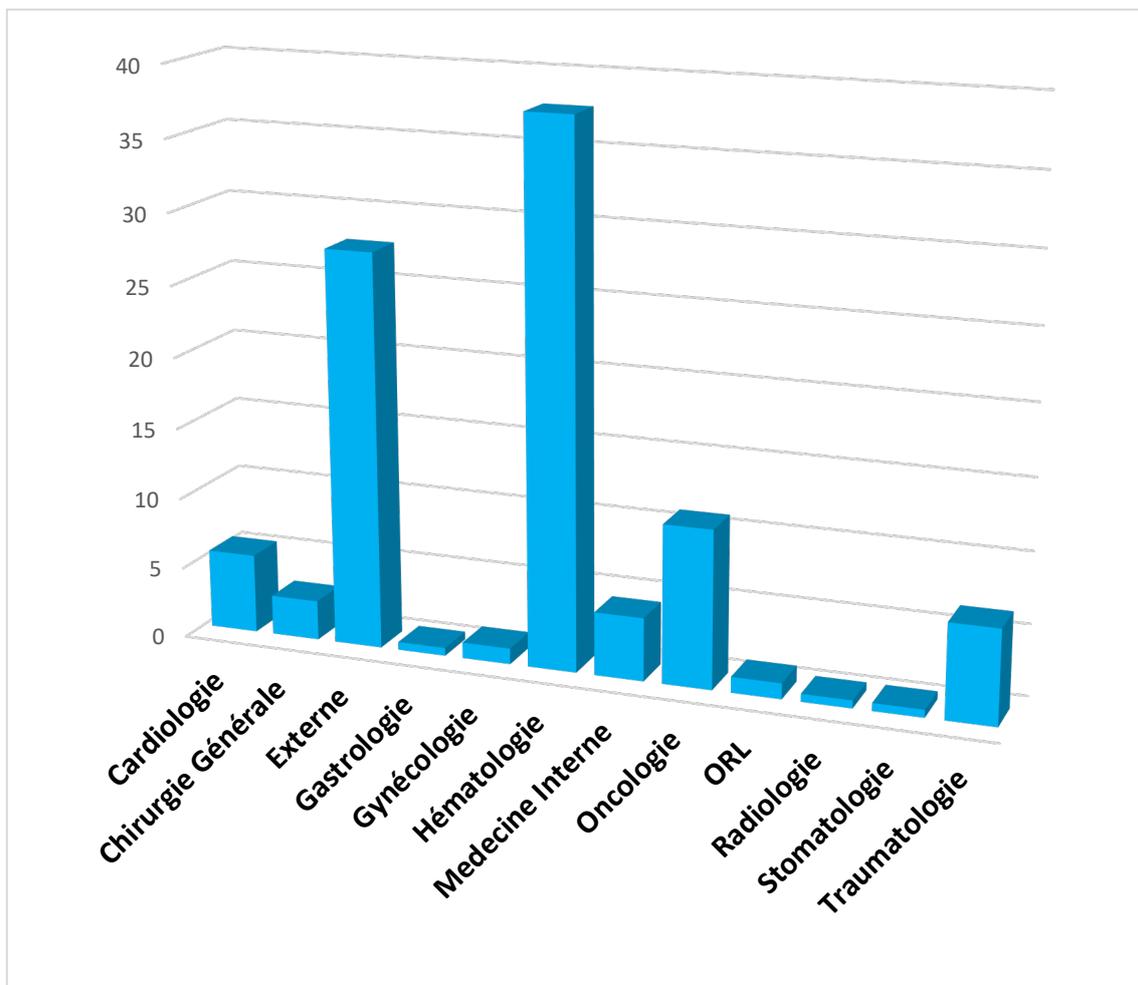


Figure 24: Répartition de la population étudiée selon le service de consultation.

### 5.1.5 Répartition de la population étudiée selon l'exposition aux rayons solaires :

Tableau IX: Répartition de la population étudiée selon l'exposition aux rayons solaires.

Exposition aux rayons solaires	Nombre des patients	( % )
Peu exposé	76	42,2
Exposition normale	97	53,9
Très exposé	7	3,9
Total	180	100

## Chapitre 5 : Résultats

Presque la moitié de notre population 42,2% déclarent qu'ils sont peu exposés aux rayons solaires, en restant soit à domicile ou au milieu du travail, alors que 53,9% des patients ont une exposition normale et 3,9% des patients restant, passent trop de temps à l'extérieur.

### 5.1.6 Répartition de la population étudiée selon l'apport alimentaire en vitamine D :

**Tableau X:** Répartition de la population étudiée selon l'apport alimentaire en vitamine D.

Apport alimentaire en vitamine D	Nombre des patients	( % )
Riche en vitamine D	116	64,4
Pauvre en vitamine D	64	35,6
Total	180	100

La plupart de nos patients 64,4% possèdent un régime alimentaire riche en vitamine D, en consommant les produits laitiers, les œufs et les poissons, par contre 35,6% des patients restant, ont un régime alimentaire pauvre en vitamine D.

### 5.1.7 Répartition de la population étudiée selon les antécédents pathologiques :

**Tableau XI:** Répartition de la population étudiée selon les antécédents pathologiques.

Pathologies	Nombres des patients malades	( % )
HTA	30	16,7
Diabète	19	10,6
Polyarthrite rhumatoïde	22	12,2
Ostéoporose	9	5
Ostéomalacie	5	2,8
Maladie thyroïdienne	17	9,4
Asthme	8	4,4
Anémie	24	13,3
Rachitisme	1	0,6
Cancer	10	5,6
Total	145	80,6

Parmi les 180 patients qui ont fait l'objet de l'étude, 145 patients (soit 80,6%) présentaient des antécédents pathologiques pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine D, avec prédominance de l'HTA (16,7%) suivis par l'anémie (13,3%).

## Chapitre 5 : Résultats

### 5.1.8 Répartition de la population étudiée selon les signes cliniques :

Notre population présentait les signes cliniques suivants :

**Tableau XII:** Répartition de la population étudiée selon les signes cliniques :

Signes cliniques	Nombre des patients avec des signes cliniques	( % )
Asthénie	109	60,6
Douleurs ostéo-articulaires	76	42,2
Atteinte musculaire	54	30
Chute des cheveux	26	14,4
Vertiges	19	10,6
Céphalées	16	8,9

Plus que la moitié des patients de notre population 60,6% souffrent d'une asthénie suivie par 42,2% des patients se plaignent de douleurs ostéo-articulaires et 30% des patients se rapportent d'une atteinte musculaire par rapport aux autres signes cliniques.

### 5.1.9 Répartition de la population étudiée selon la prise du traitement vitaminique D :

**Tableau XIII:** Répartition de la population étudiée selon la prise du traitement vitaminique D.

Traitement vitamine D	Nombre des patients	( % )
Sous traitement	29	16,1
Sans traitement	151	83,9
Total	180	100

Parmi les 180 patients qui ont fait l'objet de l'étude, 29 patients ont reçu un traitement en vitamine D (16,1%) **avant d'effectuer le dosage sérique du 25(OH)D.**

### 5.1.10 Répartition de la population étudiée selon la concentration sérique en vitamine D :

Dans notre étude, la concentration minimale du 25(OH)D était 3,73 ng/ml et la concentration maximale était >70 ng/ml (>175 nmol/l).

La moyenne des taux de vitamine D est de  $23,1 \pm 15,8$  ng /ml.

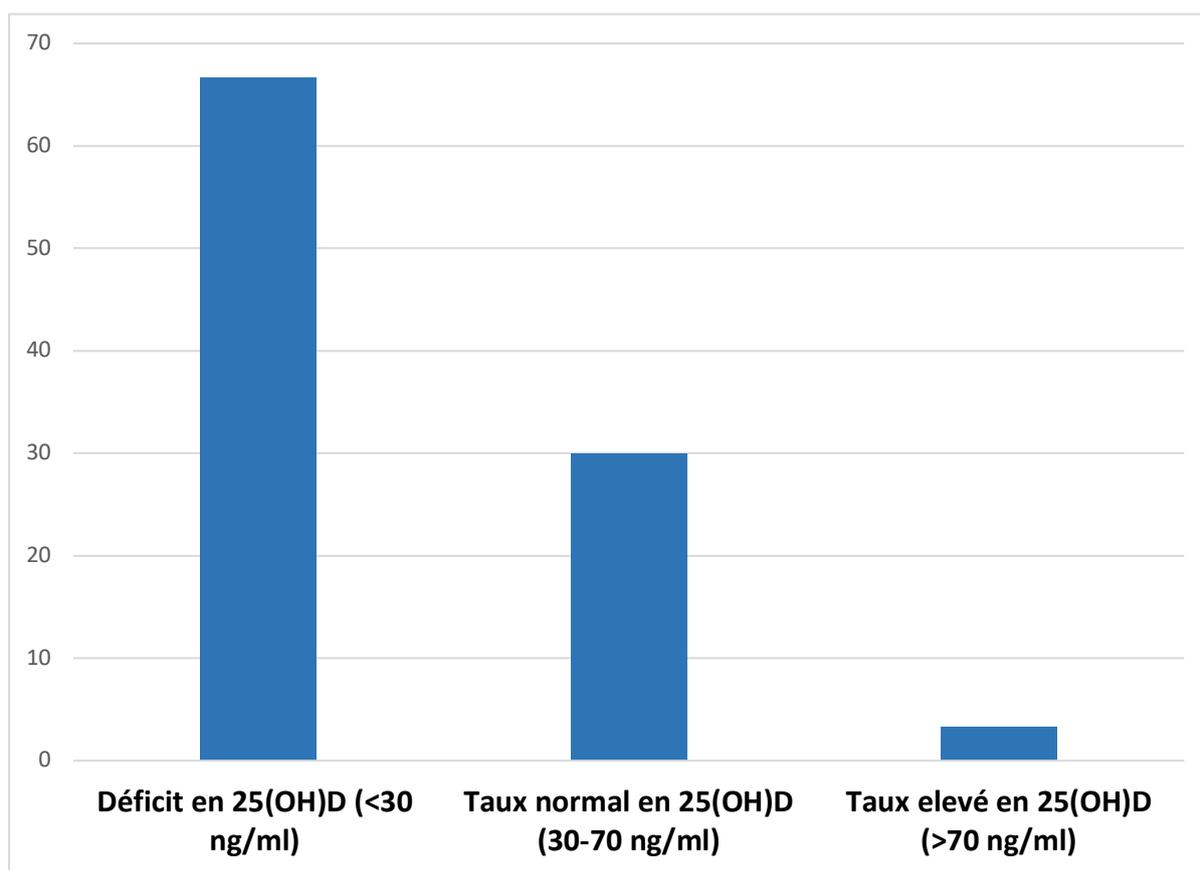
**NB :** les patients ayant un taux élevé de 25(OH)D sérique ont déjà pris des suppléments vitaminique D, donc ils ont effectué ce dosage suite à un traitement à base de vitamine D.

## Chapitre 5 : Résultats

**Tableau XIV:** Répartition de la population étudiée selon la concentration sérique en 25(OH)D :

Concentration en 25(OH)D (ng/ml)	Nombre des patients	( % )
Déficit en 25(OH)D (<30 ng/ml)	120	66,7
Taux normal en 25(OH)D (30-70 ng/ml)	54	30
Taux élevé en 25(OH)D (>70 ng/ml)	6	3,3
Total	180	100

La majorité de notre population présentait un déficit en vitamine D (120 patients) soit 66,7%.



**Figure 25:** Répartition de la population étudiée selon la concentration sérique en 25(OH)D.

## Chapitre 5 : Résultats

### 5.1.11 Répartition de la population étudiée selon le bilan phosphocalcique : 5.1.11.1 Selon la concentration sérique en calcium :

Tableau XV: Répartition de la population étudiée selon le taux sérique en calcium.

Calcémie (Mg/l)	Nombre des patients	( % )
Hypocalcémie ( < 84 Mg/l)	72	40
Calcémie normale (84-102 Mg/l)	88	48,9
Hypercalcémie ( > 102 Mg/l)	20	11,1
<b>Total</b>	<b>180</b>	<b>100</b>

La moyenne des taux de calcium est de  $90,5 \pm 12,6$  mg/l.

La majorité de notre population présentait une calcémie normale 48,9%.

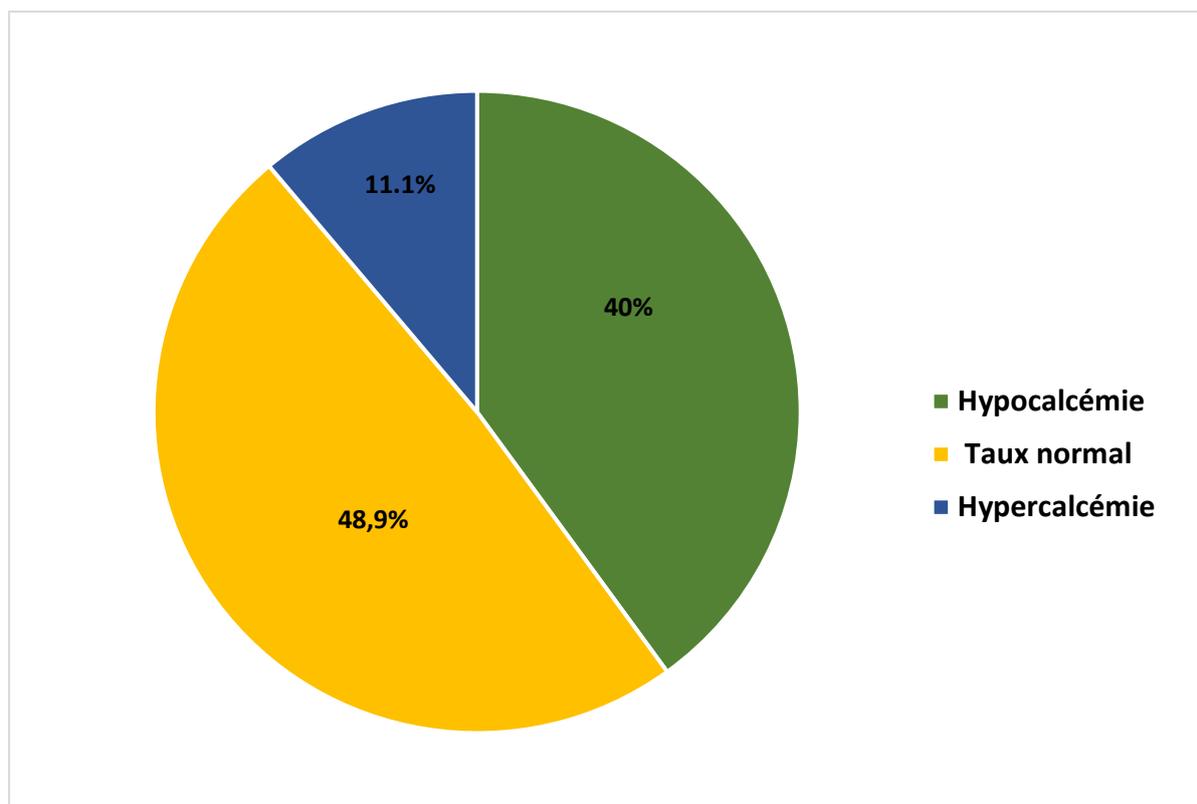


Figure 26: Répartition de la population étudiée selon le taux sérique en calcium



## Chapitre 5 : Résultats

### 5.1.11.2 Selon la concentration sérique en phosphore :

Tableau XVI: Répartition de la population étudiée selon le taux sérique en phosphore.

Phosphorémie (Mg/l)	Nombre des patients	( % )
Hypophosphorémie (< 27 Mg/l)	8	4,4
Phosphorémie normale (27-45 Mg/l)	118	65,6
Hyperphosphorémie (> 45 Mg/l)	20	30
Total	180	100

La moyenne des taux en phosphore est de  $40,7 \pm 10,9$  mg/l.

La majorité de notre population présentait une phosphorémie normale 65,6%.

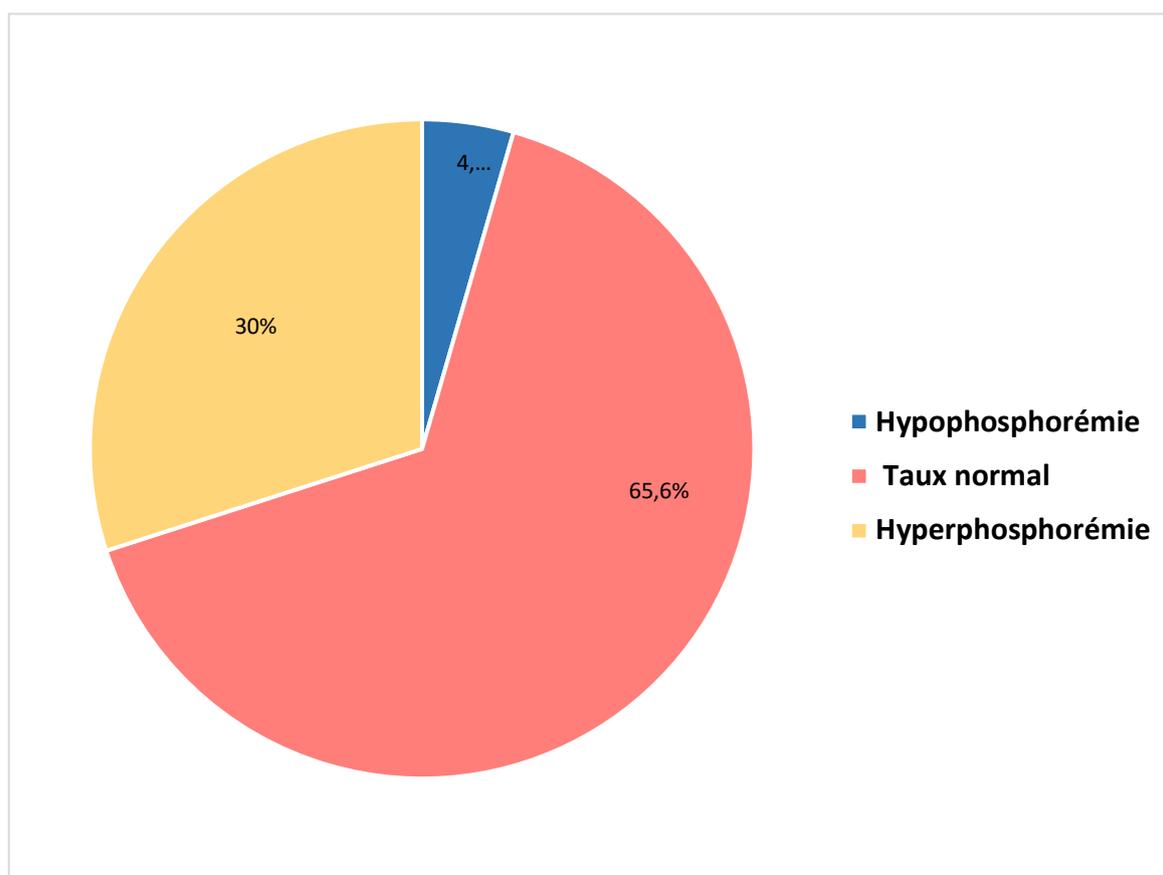


Figure 27: Répartition de la population étudiée selon le taux sérique en phosphore.

## Chapitre 5 : Résultats

### 5.1.12 Répartition de la population étudiée selon le taux sérique en PTH :

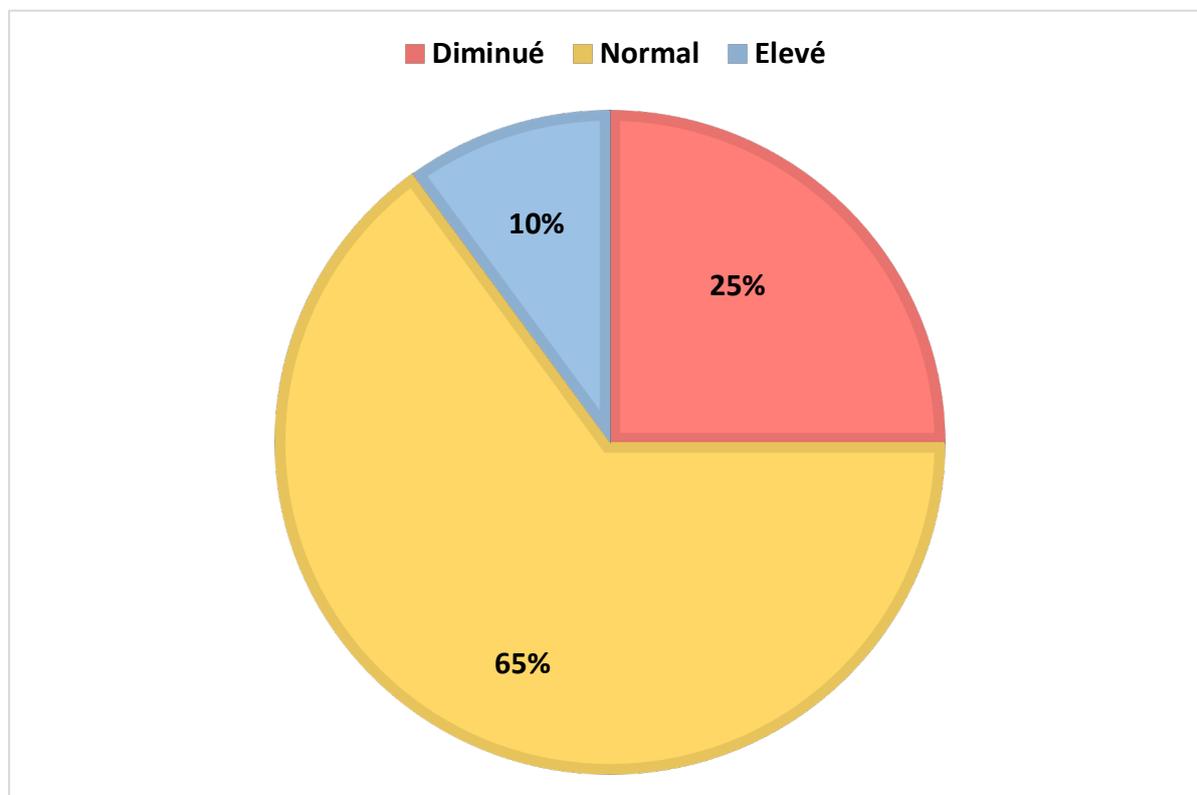
Le dosage de la PTH a été effectué chez **20 patients seulement** de notre population dont 10 patients présentaient un déficit en 25(OH)D et les 10 autres patients avaient un taux normal en 25(OH)D.

**Tableau XVII:** Classification des 20 patients selon le taux sérique en PTH.

Taux sérique en PTH (Pg/ml)	Nombre des patients	( % )
Diminué (<6 pg/ml)	5	25
Normal (6-50 pg/ml)	13	65
Élevé (>50 pg/ml)	2	10
<b>Total (20 patients)</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

La moyenne des taux en PTH est de  $15,7 \pm 17,6$  pg/ml.

La majorité de des 20 patients présentait un taux normal en PTH 65%.



**Figure 28:** Répartition de la population étudiée selon le taux sérique en PTH.

## Chapitre 5 : Résultats

### 5.2 Étude analytique du statut vitaminique D :

Cette analyse permet de préciser la relation entre le statut de la vitamine D et les différentes variables qualitatives ou quantitatives de notre population.

#### 5.2.1 Les Facteurs de risque du déficit en vitamine D :

##### 5.2.1.1 Selon le sexe :

Tableau XVIII: Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le sexe.

Statut vitaminique D		Déficit (< 30 ng/ml)	Normal (30-70 ng/ml)	Élevé (>70 ng/ml)	Total
Sexe					
Féminin	Effectif	101	40	3	144
	(%)	56,1	22,2	1,7	80
Masculin	Effectif	19	14	3	36
	(%)	10,6	7,8	1,7	20
Total	Effectif	120	54	6	180
	(%)	66,7	30	3,3	100

(P =0,02).

Une relation significative avec un (P=0,02) a été retrouvée entre le taux de 25(OH)D et le sexe. Les femmes ont un déficit en 25(OH)D plus important, respectivement de 56,1% par rapport aux hommes 10,6%.

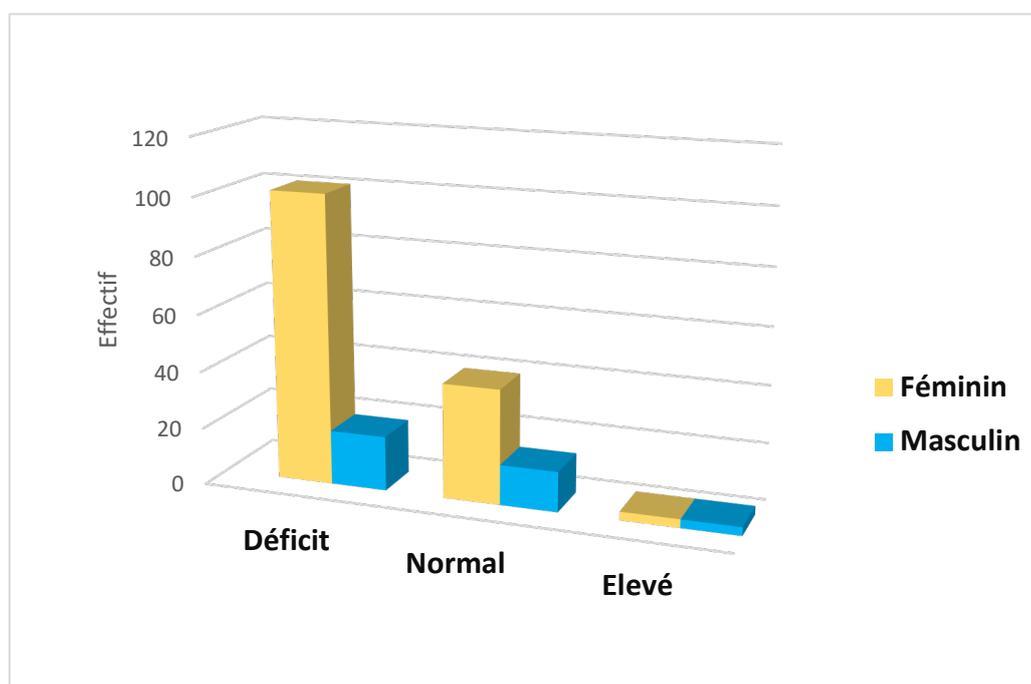


Figure 29: Taux de la vitamine D selon le sexe.

## Chapitre 5 : Résultats

### 5.2.1.2 Selon l'âge :

Tableau XIX: Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'âge.

Statut vitaminique D		Déficit (< 30 ng/ml)	Normal (30-70 ng/ml)	Élevé (>70 ng/ml)	Total
Tranches d'âges					
]0-20]	Effectif	11	4	0	15
	(%)	6,1	2,2	0	8,3
]20-40]	Effectif	57	17	1	75
	(%)	31,7	9,4	0,6	41,5
]40-60]	Effectif	51	23	3	77
	(%)	28,3	12,8	1,7	42,8
]60-80]	Effectif	1	9	2	12
	(%)	0,6	5	1,1	6,7
>80	Effectif	0	1	0	1
	(%)	0	0,6	0	0,6
Total	Effectif	120	54	6	180
	(%)	66,7	30	3,3	100

( $P < 0,01$ ).

Une relation significative avec un ( $P < 0,01$ ) a été retrouvée entre le taux de 25(OH)D et l'âge.

Les tranches d'âges ]20-40] ans et ]40-60] sont les plus touchées par le déficit en 25(OH)D.

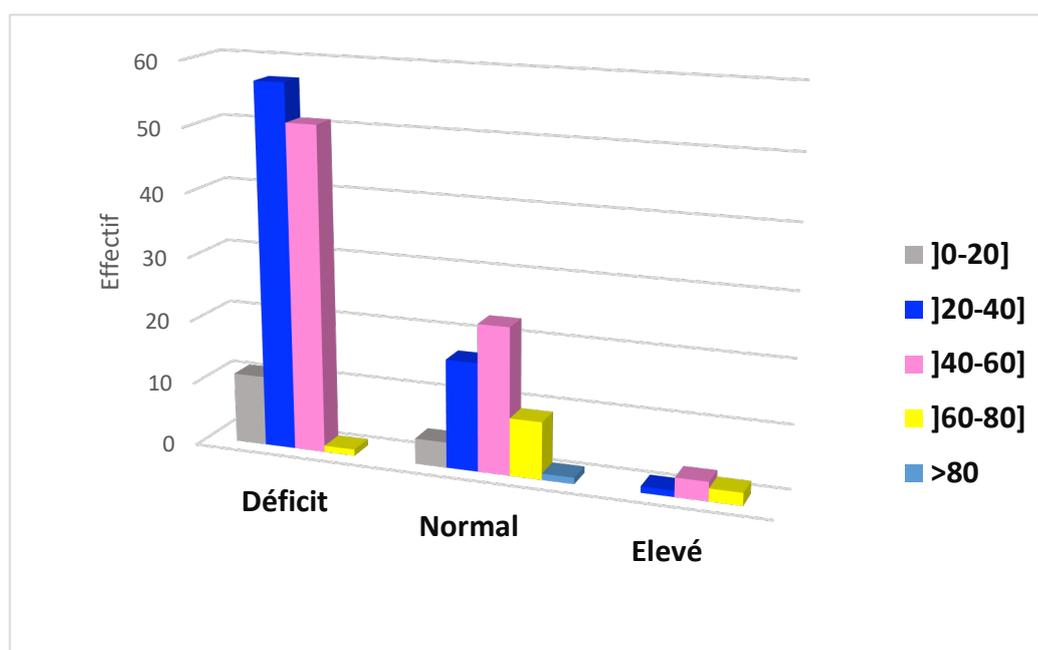


Figure 30: Taux de la vitamine D selon les tranches d'âges.

## Chapitre 5 : Résultats

### 5.2.1.3 Selon l'exposition aux rayons solaires :

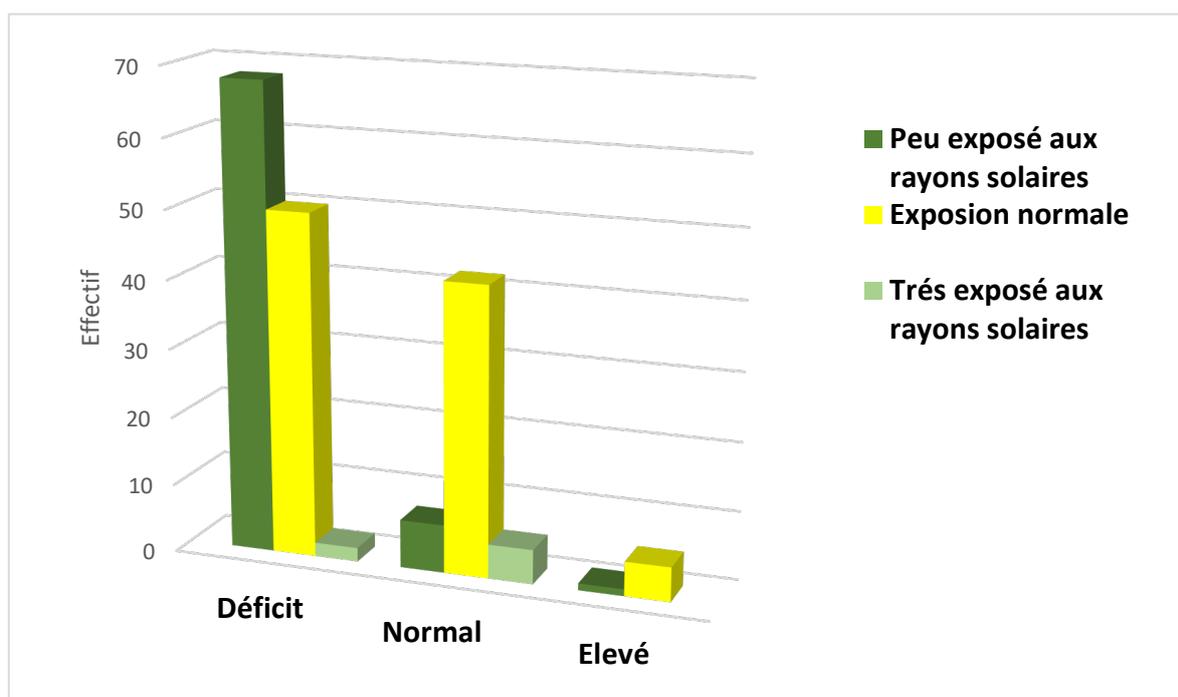
**Tableau XX:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'exposition aux rayons solaires.

Statut vitaminique D		Déficit (< 30 ng/ml)	Normal (30-70 ng/ml)	Élevé (>70 ng/ml)	Total
Exposition aux rayons solaires					
Peu exposé	Effectif	68	7	1	76
	(%)	37,8	3,9	0,6	42,2
Exposition normale	Effectif	50	42	5	97
	(%)	27,8	23,3	2,8	53,9
Très exposé	Effectif	2	5	0	7
	(%)	1,1	2,8	0	3,9
Total	Effectif	120	54	6	180
	(%)	66,7	30	3,3	100

**(P<0,01).**

Le déficit en 25(OH)D augmente de façon significative (P<0,01) lorsque l'exposition aux rayons solaires diminue.

Elle passe de 37,8% chez les patients peu exposés à 27,8% patients à exposition normale, puis 1,1% chez les patients très exposés.



**Figure 31:** Taux de la vitamine D et exposition aux rayons solaires.

## Chapitre 5 : Résultats

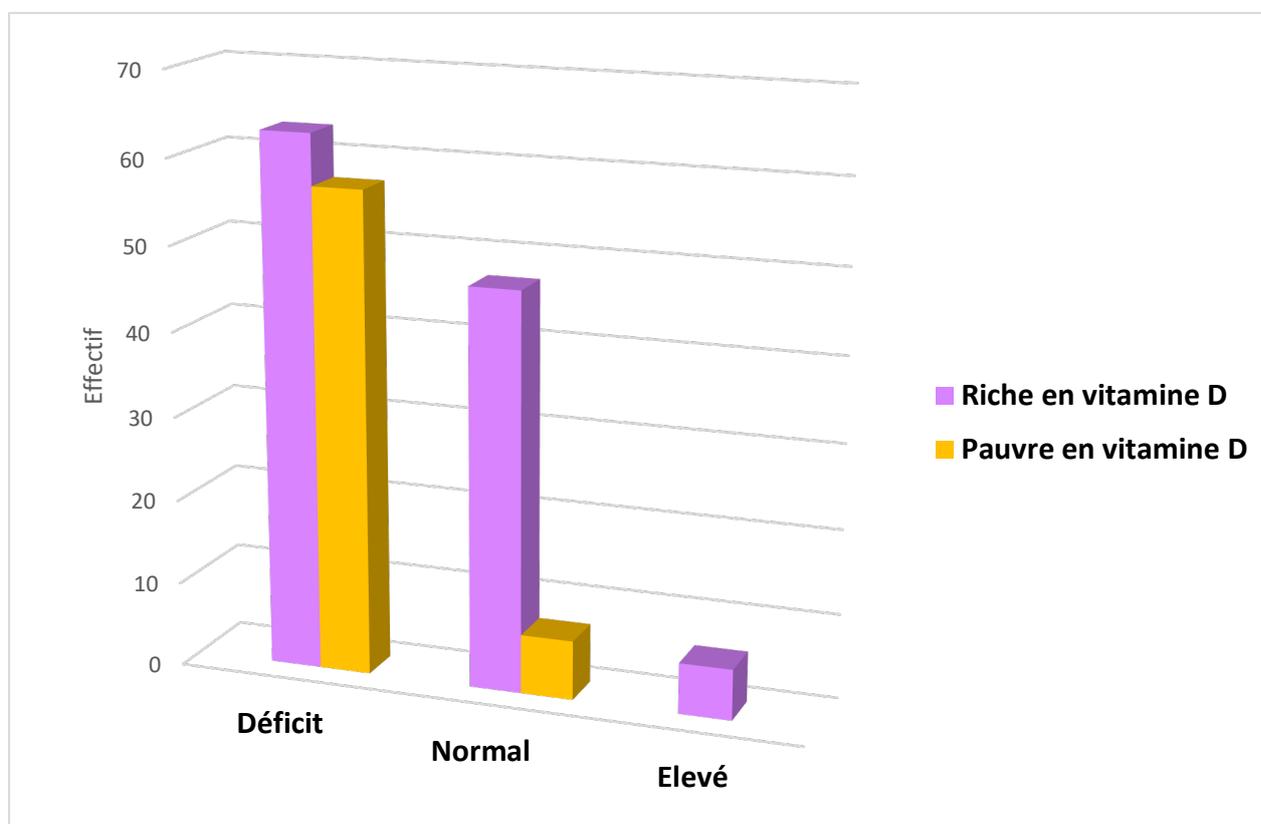
### 5.2.1.4 Selon l'apport alimentaire en vitamine D :

**Tableau XXI:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique et l'apport alimentaire en vitamine D.

Statut vitaminique D		Déficit (< 30 ng/ml)	Normal (30-70 ng/ml)	Élevé (>70 ng/ml)	Total
Apport alimentaire					
Riche en vitamine D	Effectif	63	47	6	116
	(%)	35	26,1	3,3	64,4
Pauvre en vitamine D	Effectif	57	7	0	64
	(%)	31,7	3,9	0	35,6
Total	Effectif	120	54	6	180
	(%)	66,7	30	3,3	100

(P=0,12).

Il n'existe pas de relation entre le régime alimentaire en vitamine D et le statut vitaminique D chez la population étudiée. Le déficit en vitamine D est élevé quel que soit les apports alimentaires quotidiens en vitamine D (P=0,12).



**Figure 32:** Statut vitaminique D et apport alimentaire en vitamine D.

## Chapitre 5 : Résultats

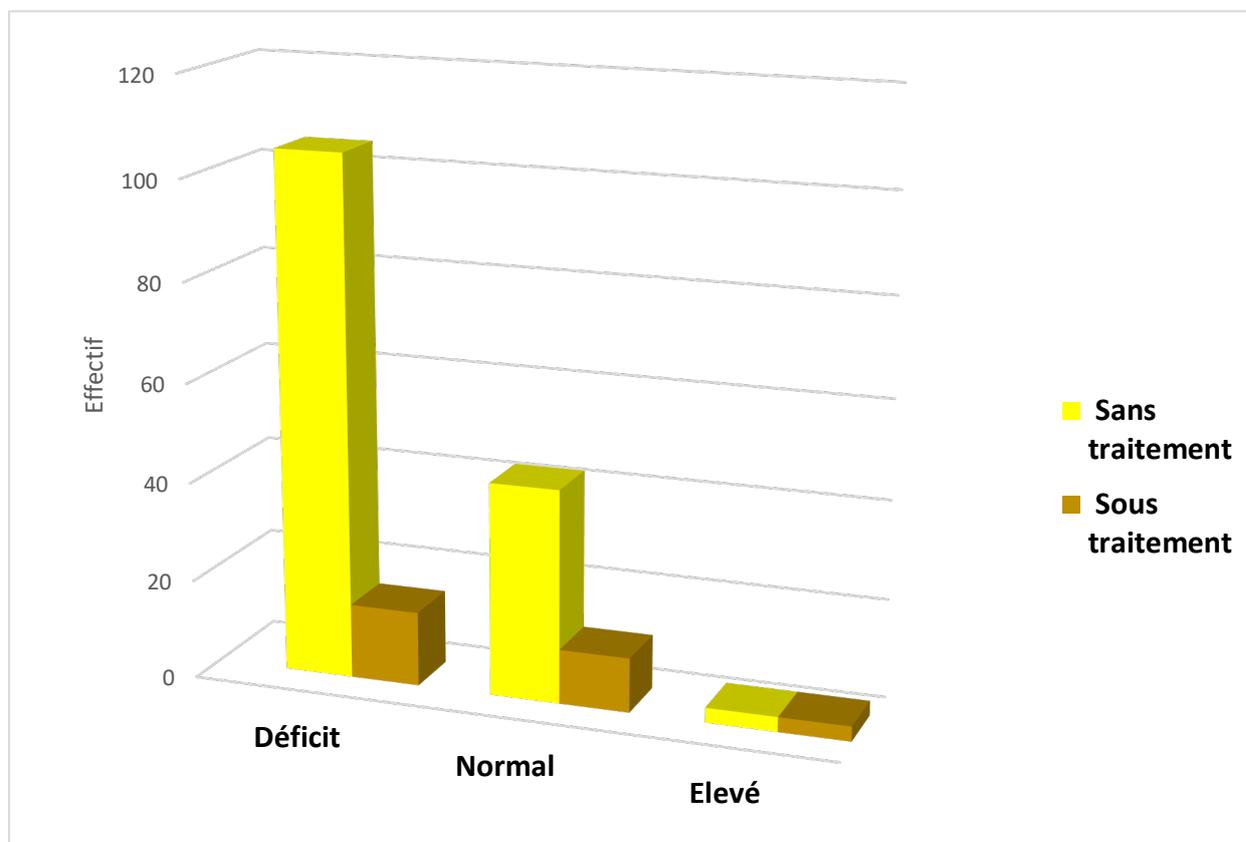
### 5.2.1.5 Selon la prise du traitement vitaminique D :

**Tableau XXII:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le traitement en vitamine D.

Statut vitaminique D		Déficit ( $< 30$ ng/ml)	Normal (30-70 ng/ml)	Élevé ( $>70$ ng/ml)	Total
Traitement vitaminique D					
Sans traitement	Effectif	105	43	3	151
	(%)	58,3	23,9	1,7	83,9
Sous traitement	Effectif	15	11	3	29
	(%)	8,3	6,1	1,7	16,1
Total	Effectif	120	54	6	180
	(%)	66,7	30	3,3	100

( $P=0,018$ ).

Une relation significative est retrouvée entre le traitement en vitamine D et le statut vitaminique D dans la population étudiée ( $P=0,018$ ), le déficit en vitamine D est élevé chez les patients qui ne prennent pas de traitement en vitamine D.



**Figure 33:** Statut vitaminique D et le traitement en vitamine D.

## Chapitre 5 : Résultats

### 5.2.2 Les conséquences du déficit en vitamine D :

#### 5.2.2.1 Selon les antécédents pathologiques :

##### ❖ HTA :

**Tableau XXIII:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'HTA.

Déficit		HTA		
		Oui	Non	Total
Oui	Effectif	17	103	120
	(%)	9,4	57,2	66,7
Non	Effectif	13	47	60
	(%)	7,2	26,1	33,3
Total	Effectif	30	150	180
	(%)	16,7	83,3	100

**(P=0,203)**

Il n'existe pas de relation entre l'HTA et le statut vitaminique D chez la population étudiée.

57,2% des patients présentant un déficit en vitamine D ne sont pas hypertendus (P=0,203).

##### ❖ Diabète :

**Tableau XXIV:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le diabète.

Déficit		Diabète		
		Oui	Non	Total
Oui	Effectif	8	112	120
	(%)	4,4	62,2	66,7
Non	Effectif	11	49	60
	(%)	6,1	27,2	33,3
Total	Effectif	19	161	180
	(%)	10,6	89,4	100

**(P=0,016)**

Il existe une relation entre le diabète et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 4,4%

des patients présentant un déficit en vitamine D ont un diabète (P=0,016).

##### ❖ Polyarthrite rhumatoïde :

**Tableau XXV:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le PR.

Déficit		Polyarthrite Rhumatoïde		
		Oui	Non	Total
Oui	Effectif	17	103	120
	(%)	9,4	57,2	66,7
Non	Effectif	5	55	60
	(%)	2,8	30,6	33,3
Total	Effectif	22	158	180
	(%)	12,2	87,8	100



## Chapitre 5 : Résultats

**(P=0,260)**

Il n'existe pas de relation entre le PR et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 57,2% des patients présentaient un déficit en vitamine D n'ont pas de PR (P=0,260).

### ❖ Ostéoporose :

**Tableau XXVI :** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'ostéoporose.

		Ostéoporose		Total
		Oui	Non	
Déficit				
Oui	Effectif	2	118	120
	(%)	1,1	65,6	66,7
Non	Effectif	7	53	60
	(%)	3,9	29,4	33,3
Total	Effectif	9	171	180
	(%)	5	95	100

**(P=0,004)**

Il existe une relation entre l'ostéoporose et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 1,1% des patients présentaient un déficit en vitamine D souffrent d'une ostéoporose (P=0,004).

### ❖ Ostéomalacie :

**Tableau XXVII:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'ostéomalacie.

		Ostéomalacie		Total
		Oui	Non	
Déficit				
Oui	Effectif	4	116	120
	(%)	2,2	64,4	66,7
Non	Effectif	1	59	60
	(%)	0,6	32,8	33,3
Total	Effectif	5	175	180
	(%)	2,8	97,2	100

**(P=0,521)**

Il n'existe pas de relation entre l'ostéomalacie et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 64,4% des patients présentaient un déficit en vitamine D n'ont pas d'ostéomalacie (P=0,521).

## Chapitre 5 : Résultats

### ❖ Maladie thyroïdienne :

**Tableau XXVIII:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et la maladie thyroïdienne.

		Maladie Thyroïdienne		Total
		Oui	Non	
Déficit				
Oui	Effectif	12	108	120
	(%)	6,6	60	66,7
Non	Effectif	5	55	60
	(%)	2,8	30,6	33,3
Total	Effectif	17	163	180
	(%)	9,4	90,6	100

**(P=0,399)**

Il n'existe pas de relation entre la maladie thyroïdienne et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 60% des patients présentaient un déficit en vitamine D n'ont pas de maladie thyroïdienne (P=0,399).

### ❖ Asthme :

**Tableau XXIX:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'asthme.

		Asthme		Total
		Oui	Non	
Déficit				
Oui	Effectif	5	115	120
	(%)	2,8	63,9	66,7
Non	Effectif	3	57	60
	(%)	1,7	31,7	33,3
Total	Effectif	8	172	180
	(%)	4,4	95,6	100

**(P=0,798)**

Il n'existe pas de relation entre l'asthme et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 63,9% des patients présentaient un déficit en vitamine D n'ont pas d'asthme (P=0,798).

### ❖ Anémie :

**Tableau XXX:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'anémie.

		Anémie		Total
		Oui	Non	
Déficit				
Oui	Effectif	20	100	120
	(%)	11,1	55,6	66,7
Non	Effectif	4	56	60
	(%)	2,2	31,1	33,3
Total	Effectif	24	156	180
	(%)	13,3	86,7	100

## Chapitre 5 : Résultats

**(P=0,063)**

Il n'existe pas de relation entre l'anémie et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 55,6% des patients présentaient un déficit en vitamine D n'ont pas d'anémie (P=0,063).

### ❖ Rachitisme :

**Tableau XXXI:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le rachitisme.

		Rachitisme		Total
		Oui	Non	
Déficit				
Oui	Effectif	1	119	120
	(%)	0,6	66,1	66,7
Non	Effectif	0	60	60
	(%)	0	33,3	33,3
Total	Effectif	1	179	180
	(%)	0,6	99,4	100

**(P=0,478)**

Il n'existe pas de relation entre le rachitisme et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 66,1% des patients présentaient un déficit en vitamine D n'ont pas de rachitisme (P=0,478).

### ❖ Cancer :

**Tableau XXXII:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le cancer.

		Cancer		Total
		Oui	Non	
Déficit				
Oui	Effectif	2	118	120
	(%)	1,2	65,6	66,7
Non	Effectif	8	52	60
	(%)	4,4	28,9	33,3
Total	Effectif	10	170	180
	(%)	5,6	94,4	100

**(P=0,001)**

Il existe une relation entre le cancer et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 1,2 % des patients présentaient un déficit en vitamine D ont de cancer (P=0,001).

## Chapitre 5 : Résultats

### 5.2.2.2 Selon les signes cliniques :

#### ❖ Asthénie :

**Tableau XXXIII :** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'asthénie.

		Asthénie		
		Oui	Non	Total
Déficit				
Oui	Effectif	76	44	120
	(%)	42,2	24,4	66,7
Non	Effectif	33	27	60
	(%)	18,3	15	33,3
Total	Effectif	109	71	180
	(%)	60,6	39,4	100

**(P=0,02)**

Il existe une relation entre l'asthénie et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 42,2% de la population cible présentant un déficit en vitamine D ont une fatigue intense avec ou sans effort physique remarquable au cours de la journée et presque la plupart des sujets affirment que la fatigue présente le premier motif de consultation médicale (P=0,02).

#### ❖ Douleurs ostéo-articulaires :

**Tableau XXXIV :** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les douleurs ostéo-articulaires.

		Douleurs Ostéo-articulaires		
		Oui	Non	Total
Déficit				
Oui	Effectif	53	67	120
	(%)	29,5	37,2	66,7
Non	Effectif	23	37	60
	(%)	12,8	20,5	33,3
Total	Effectif	76	104	180
	(%)	42,3	57,7	100

**(P=0,506)**

Il n'existe pas de relation entre les douleurs ostéo-articulaires et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 29,5% des patients présentant un déficit en vitamine D rapportent des douleurs osseuses des membres inférieurs en général, des douleurs dorsales et aussi des douleurs articulaires (P=0,506).

## Chapitre 5 : Résultats

### ❖ Atteinte musculaire :

**Tableau XXXV :** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et l'atteinte musculaire.

		Atteinte Musculaire		Total
		Oui	Non	
Déficit				
Oui	Effectif	36	84	120
	(%)	20	46,7	66,7
Non	Effectif	18	42	60
	(%)	10	23,3	33,3
Total	Effectif	54	126	180
	(%)	30	70	100

**(P=0,114)**

Il n'existe pas de relation entre l'atteinte musculaire et le statut vitaminique D chez la population étudiée. Les douleurs musculaires présentent les symptômes de carence en 3ème degré après la fatigue et les douleurs osseuses. 20 % des patients présentaient un déficit en vitamine D ont des douleurs musculaires accompagnées dans la majorité des cas de douleurs osseuses et une asthénie (P=0,114).

### ❖ Chute de cheveux :

**Tableau XXXVI :** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et la chute de cheveux.

		Chute de cheveux		Total
		Oui	Non	
Déficit				
Oui	Effectif	23	97	120
	(%)	12,8	53,9	66,7
Non	Effectif	3	57	60
	(%)	1,7	31,7	33,3
Total	Effectif	26	154	180
	(%)	14,4	85,6	100

**(P=0,011)**

Il existe une relation entre la chute de cheveux et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 12,8 % des patients présentaient un déficit en vitamine D (généralement les femmes) souffrent d'une chute de cheveux (P=0,011).

## Chapitre 5 : Résultats

### ❖ Vertiges :

**Tableau XXXVII:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les vertiges.

		Vertiges		
		Oui	Non	Total
Déficit				
Oui	Effectif	12	108	120
	(%)	6,7	60	66,7
Non	Effectif	7	53	60
	(%)	3,9	29,4	33,3
Total	Effectif	19	161	180
	(%)	10,6	89,4	100

**(P=0,732)**

Il n'existe pas de relation entre les vertiges et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 60% des patients présentant un déficit en vitamine D n'ont pas de vertiges (P=0,732).

### ❖ Céphalées :

**Tableau XXXVIII :** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les céphalées.

		Céphalées		
		Oui	Non	Total
Déficit				
Oui	Effectif	12	108	120
	(%)	6,7	60	66,7
Non	Effectif	4	56	60
	(%)	2,2	31,1	33,3
Total	Effectif	16	164	180
	(%)	8,9	91,1	100

**(P=0,459)**

Il n'existe pas de relation entre les céphalées et le statut vitaminique D chez la population étudiée. 60% des patients présentant un déficit en vitamine D n'ont pas de céphalées (P=0,459).

## Chapitre 5 : Résultats

### 5.2.3 Statut vitaminique D et le bilan phosphocalcique :

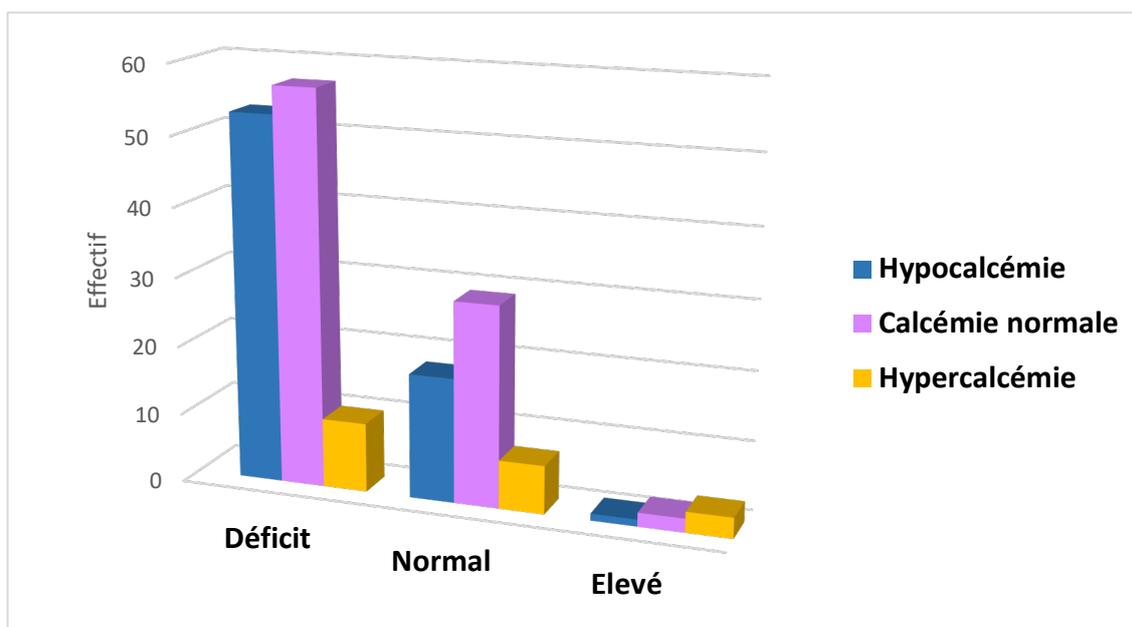
#### 5.2.3.1 Selon le taux sérique en calcium :

**Tableau XXXIX:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le taux sérique en calcium.

Statut vitaminique D		Déficit (< 30 ng/ml)	Normal (30-70 ng/ml)	Élevé (>70 ng/ml)	Total
Calcémie					
Hypocalcémie (< 84mg/l)	Effectif	53	18	1	72
	(%)	29,4	10	0,6	40
Calcémie normale (84-102 mg/l)	Effectif	57	29	2	88
	(%)	31,7	16,1	1,1	48,9
Hypercalcémie (>102 mg/l)	Effectif	10	7	3	20
	(%)	5,6	3,9	1,7	11,1
Total	Effectif	120	54	6	180
	(%)	66,7	30	3,3	100

**(P=0,012).**

Parmi les 66,7% qui ont un déficit en vitamine D, on constate 31,7% ont une calcémie normale, et 29,4% ont une hypocalcémie, alors qu'une minorité de 5,6% ont une hypercalcémie. Il existe une relation significative entre le taux sérique en calcium et le statut vitaminique D (P=0,012).



**Figure 34:** Statut vitaminique D et taux sérique en calcium.

## Chapitre 5 : Résultats

### 5.2.3.2 Selon le taux sérique en phosphore :

Tableau XL: Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le taux sérique en phosphore.

Statut vitaminique D		Déficit (< 30 ng/ml)	Normal (30-70 ng/ml)	Élevé (>70 ng/ml)	Total
Phosphorémie					
Hypophosphorémie (<27 mg/l)	Effectif	7	1	0	8
	(%)	3,9	0,6	0	4,4
Phosphorémie normale (27-45 mg/l)	Effectif	81	33	4	118
	(%)	45	18,3	2,2	65,6
Hyperphosphorémie (>45mg/l)	Effectif	32	20	2	54
	(%)	17,8	11,1	1,1	30
Total	Effectif	120	54	6	180
	(%)	66,7	30	3,3	100

(P=0,115).

Il n'existe pas de relation entre le taux sérique en phosphore et le statut vitaminique D (P=0,115).

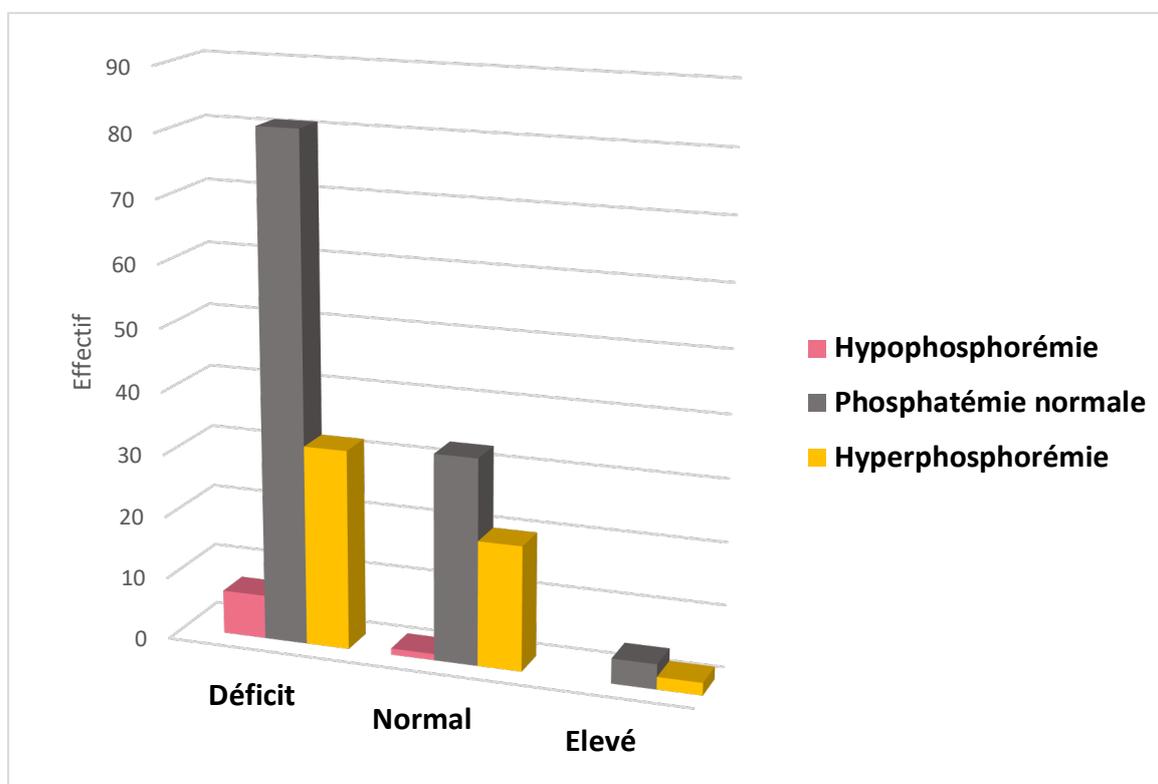


Figure 35: Statut vitaminique D et taux sérique en phosphore.



## Chapitre 5 : Résultats

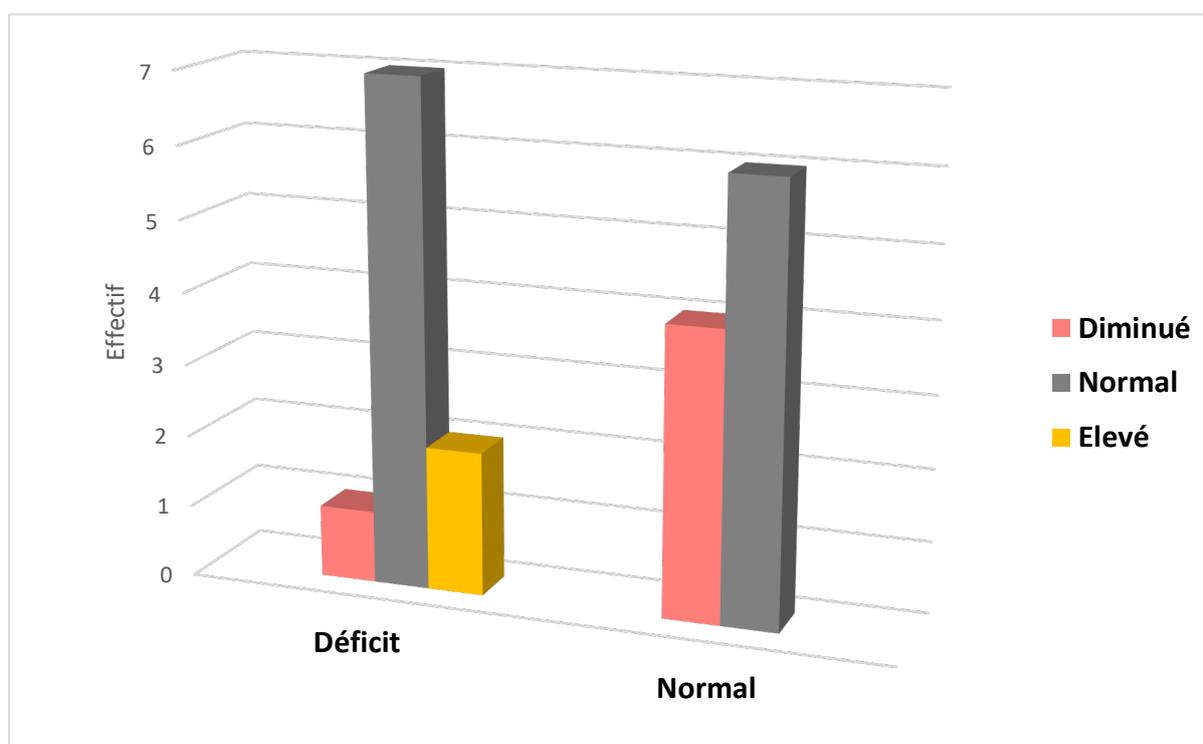
### 5.2.4 Statut vitaminique D et la PTH :

**Tableau XLI:** Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le taux sérique en PTH.

Statut vitaminique D		Déficit (< 30 ng/ml)	Normal (30-70 ng/ml)	Total
Taux sérique en PTH				
Diminué (<6 pg/ml)	Effectif	1	4	5
	(%)	5	20	25
Normal (6-50 pg/ml)	Effectif	7	6	13
	(%)	35	30	65
Élevé (> 50 pg/ml)	Effectif	2	0	2
	(%)	10	0	10
Total	Effectif	10	10	20
	(%)	50	50	100

**(P=0,054)**

Il n'existe pas une relation entre le statut vitaminique D et le taux sérique en PTH (P=0,054). On constate que la plupart de nos patients présente un taux sérique en PTH normal quel que soit leur statut vitaminique D.



**Figure 36:** Statut vitaminique D et le taux sérique en PTH.

## *Chapitre 6 : Discussion*

### **6 Discussion :**

Actuellement, on observe une augmentation de la prévalence d'hypovitamine D à l'échelle mondiale, ce qui nous a permis de penser à l'objectif principal de notre étude qui est l'appréciation de l'intérêt de dosage de la 25(OH)D chez les patients suivis au niveau du laboratoire du centre anti cancer par l'évaluation de la relation entre le statut vitaminique D et les facteurs de risque potentiels conduisant au déficit en vitamine D.

Nous commençons notre discussion en mettant en avant les principales limites de notre étude :

- La taille moyenne de notre échantillon (180 patients).
- La durée de 3 mois (du 22 Février jusqu'au 5 Mai 2021).
- Le manque de réactifs de dosage.
- Le coût de l'analyse sanguine de la vitamine D et de la PTH est exorbitant. En effet, le prix unitaire (TVA comprise) de la vitamine D est de 1909,33 DA et celui de la PTH est de 736,44 DA.

Il n'existe en effet que peu d'études qui traitent de ce sujet en Algérie.

#### **6.1 Statut vitaminique D de la population étudiée :**

En absence d'une définition standard du statut vitaminique D, les valeurs de références utilisées dans notre étude sont :

- Un taux inférieur à 30 ng/ml définit un déficit en vitamine D.
- Un taux entre 30 et 70 ng/ml représente une concentration normale.
- Un taux sérique supérieur à 70 ng/ml indique un taux élevé en vitamine D.<sup>179</sup>

Les résultats de notre étude montrent une forte prédominance du déficit en vitamine D dans notre population constituée de 180 patients dont 120 sujets (soit 66,7%) ont un taux sérique de 25(OH)D inférieur à 30 ng/ml. Si l'on se réfère à ce seuil, la majorité des individus de notre échantillon est en hypovitaminose D. Il faut souligner que la plupart des sujets ayant présenté une concentration sérique normale de la vitamine D sont des patients qui ont effectué le dosage après un traitement à base de vitamine D donc même ces patients avaient déjà présenté un déficit en vitamine D avant toute action curative.

Une enquête nationale coréenne sur la nutrition et les examens de santé, qui présente un échantillon nettement plus important que le nôtre, révèle un état de prévalence particulièrement élevée de carence en 25(OH)D (< 30 ng/ml) chez près de 60% des Coréens adultes (65,9% des hommes et 77,7% des femmes).<sup>180</sup>

## **Chapitre 6 : Discussion**

Les preuves de forte prévalence d'hypovitaminose ne manquent pas également en France. Ainsi, l'étude de Su. Vi. Max concernant 1579 femmes et hommes de 35 à 60 ans retrouve une concentration inférieure à 75 nmol/l (30 ng/ml) chez 78 % des personnes examinées.<sup>181</sup>

Il existe des obstacles qui rendent difficiles les comparaisons des résultats des différentes études. Les spécificités climato-géographiques des pays (latitude, altitude et ensoleillement), l'absence de technique standardisée de dosage de la vitamine D et l'absence de consensus sur la définition du statut de la vitamine D. Néanmoins, des rapprochements peuvent être dégagés entre nos résultats et ceux des données de la littérature.<sup>182</sup>

### **6.2 Les facteurs influençant le statut vitaminique D :**

Dans la plupart des études à travers le monde, la situation géographique et plus précisément la latitude est considérée comme un facteur de risque potentiel.<sup>94</sup> Dans notre étude ce facteur a été exclu car la situation géographique de notre pays lui confère un niveau d'ensoleillement très élevé surtout durant l'été.<sup>96</sup>

Plusieurs facteurs individuels (l'âge, sexe) peut influencer les taux sériques de la 25(OH)D auxquels s'ajoutent d'autres facteurs telle que la durée d'exposition aux rayons solaires , ainsi que l'augmentation de l'utilisation de crèmes solaires, liée à l'application des consignes de photo protection en prévention des cancers cutanés,<sup>29</sup> les habitudes vestimentaires sont à prendre en considération.<sup>183</sup>

#### **6.2.1 Statut vitaminique D et sexe :**

La prédominance féminine dans notre étude est nette. Dans notre population d'étude, la prévalence de l'hypovitaminose D était de 56,1 % chez les femmes par contre chez les hommes était de 10,6%. En effet, le sexe féminin pourrait être considéré comme un facteur de risque important d'hypovitaminose D. ces résultats sont en accord avec les résultats d'une étude turque qui a également montré une prévalence plus élevée d'hypovitaminose D chez les femmes.<sup>184</sup> En plus, une étude réalisée par Mansour à Djeddah (Arabie Saoudite), a mis en évidence la survenue du déficit en vitamine D chez les femmes (56,86%) que chez les hommes (43,14%).<sup>185</sup> De plus chez les femmes, la grossesse, l'allaitement, la multiparité, la ménopause, sont des facteurs de risque supplémentaires d'hypovitaminose D.<sup>182</sup> Par ailleurs, il existe peu d'études qui vérifient le statut vitaminique D chez les hommes.<sup>186</sup> Une étude belge retrouve seulement 0,7 % de patients masculins âgés de 65 ans ou plus qui sont épargnés par la carence.<sup>187</sup>

#### **6.2.2 Statut vitaminique D et l'âge :**

Dans notre travail, l'hypovitaminose D n'est pas fortement liée à l'âge. La plus forte prévalence de l'hypovitaminose D est observée chez le groupe dont l'âge est compris entre 20

## **Chapitre 6 : Discussion**

et 40 ans (31,7%), constitué majoritairement de femmes, cela on l'explique par les aspects socioculturels principalement le port de vêtements très couverts qui limitent voire empêchent la synthèse cutanée de la vitamine D, suivie respectivement par le groupe dont l'âge est compris entre 40 et 60 ans (28,3%). Nos résultats sont en désaccord avec les résultats de l'étude Allali et Al., pour lesquels un âge supérieur à 55 ans était un facteur déterminant d'hypovitaminose D.<sup>188</sup> En effet, le vieillissement est associé à une diminution de la concentration de 7-déhydroholéstérol.<sup>4</sup> Une personne âgée possède environ 25 % moins de 7-déhydrocholestérol qu'une autre plus jeune, ce qui réduit sa capacité à synthétiser la vitamine D à partir des rayons solaires. Lorsqu'elle est exposée à la même quantité de rayons solaires, une personne de 70 ans produit environ 75 % moins de vitamine D qu'une de 20 ans .<sup>189</sup>

### **6.2.3 Statut vitaminique D et exposition aux rayons solaires :**

L'exposition solaire dépend de la saison, la durée et le moment de la journée et cela est influencé par le mode de vie comme : la durée passée à l'extérieur du domicile ou du milieu du travail, la pigmentation de la peau et le style vestimentaire.<sup>5</sup>

Dans notre étude, On a trouvé que les sujets peu exposés aux rayons solaires sont les plus touchés par le déficit en vitamine D 37,8%.

Les prélèvements sont déroulés principalement entre février et Mai, entre la saison hivernale et printanière. (Période de l'année où le taux d'ensoleillement est faible, ce qui a pu participer à l'abaissement du taux sérique de la vitamine D). Ces observations rejoignent ce que plusieurs auteurs ont montré dans leurs études en donnant l'exemple de l'étude de Djennane qui confirme les variations saisonnières sur la vitamine D. Il a retrouvé une prévalence de l'hypovitaminose D plus élevée en hiver (41,42%) qu'en été (29,89%).<sup>23</sup>

En 2013, une étude comparant les taux de vitamine D entre des femmes voilées nées en Somali et des femmes d'origine suédoise non voilées a mis en évidence que les suédoises avaient une concentration de vitamine D de 49,5 nmol/L. La concentration pour les somaliennes n'a pas pu être calculée car 1/3 des femmes avaient des taux indétectables. 90% des somaliennes présentaient une carence en vitamine D (<25 nmol/L). En comparaison, 10% des suédoises avaient une carence et 54% une insuffisance. Seulement 6% des suédoises présentaient des concentrations supérieures à 75 nmol/L.<sup>190</sup>

Cependant, Holick et son équipe<sup>191</sup> ont constaté qu'exposer les bras et les jambes pendant 5 à 30 minutes entre 9 heures et 15 heures, 3 à 4 fois par semaine, était synonyme d'une exposition adéquate, et serait équivalent à l'ingestion approximative de 20000 UI de vitamine D. Contrairement à l'étude de Allali et al<sup>188</sup> pour qui un temps d'exposition solaire inférieur à 30 minutes par jour apparaissait comme un facteur de risque d'hypovitaminose D.<sup>191</sup>

## **Chapitre 6 : Discussion**

Dans une étude chez 90 femmes qui ont une peau noire et blanche, âgées de 20 à 40 ans, Harris et al, ont montré que les femmes noires avaient une concentration en vitamine D plus basse, avec les mêmes variations saisonnières. Lucas et Ponsonby, ont montré, que les personnes avec la peau très foncée nécessitaient une exposition 6 fois plus longue que les personnes avec peau claire pour produire la même quantité de vitamine D.<sup>192</sup>

### **6.2.4 Statut vitaminique D et apport alimentaire :**

Notre étude révèle l'absence de relation entre le statut vitaminique D et la consommation d'alimentation riche en vitamine D, des apports très faibles en vitamine D sont retrouvés chez 31,7 % des patients carencés. Ceci montre que l'alimentation n'est pas la source principale de la vitamine D et cette étude confirme notre résultat : Aux États-Unis, Canada et dans les pays scandinaves, un programme d'enrichissement des produits du quotidien en vitamine D, que ce soit du lait ou dérivés, est en cours. Les différentes méta-analyses publiées ont montré que malgré cette supplémentation, le taux de vitamine D reste insuffisant pour maintenir un taux > 30 ng/ml.<sup>193 194</sup>

### **6.2.5 Statut vitaminique D et traitement en vitamine D :**

Les résultats de notre travail montrent une relation entre la supplémentation en vitamine D et la concentration de la 25(OH)D. Le déficit en vitamine D chez les patients n'ayant jamais pris des suppléments vitaminiques est de 58,5 % et chez les patients supplémentés le déficit est de 8,3%. Ce fait a été démontré par plusieurs études. En effet, Trang et al, ont démontré la capacité des deux formes D2 et de D3 à élever la concentration de 25(OH)D dans le sérum. Cependant, l'augmentation a été de 70% supérieure avec la D3 qu'avec la D2.<sup>195</sup> L'efficacité du traitement vitaminique diffère d'un sujet à l'autre cela est dû à plusieurs facteurs comme le respect du protocole de la supplémentation (les posologies, les rythmes des prises ou les délais), certaines situations cliniques telles que l'obésité, les pathologies chroniques.<sup>196</sup>

## **6.3 Les conséquences d'hypovitaminose D :**

### **6.3.1 Statut vitaminique D et les antécédents pathologiques :**

#### **6.3.1.1 Hypovitaminose D et le rachitisme :**

Une carence en vitamine D traduit le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte.<sup>110</sup> Dans notre travail, on n'a pas trouvé de relation entre le rachitisme et le statut vitaminique D. 66,1% des patients présentaient un déficit en vitamine D n'ont pas de rachitisme. Nos résultats sont en désaccord avec les résultats de l'étude menée par Benmekhbi (1984 - 1986) à Constantine, a objectivé que 19% de nourrissons, âgés entre 0 et 18 mois, présentaient des signes cliniques, biologiques et radiologiques de rachitisme.<sup>182</sup> En 1987,

## **Chapitre 6 : Discussion**

l'Institut National de la Santé Publique réalise une enquête nationale qui retrouve une prévalence de 10% de rachitisme.<sup>182</sup> L'existence du programme national de prévention contre le rachitisme ainsi que, les modifications des habitudes alimentaires et l'enrichissement des aliments (ex : produits laitiers) ont permis une disparition progressive de cette pathologie.<sup>182</sup>

### **6.3.1.2 Hypovitaminose D et le diabète :**

Dans notre étude, on a trouvé une relation entre le taux de la vitamine D sérique et le diabète, le déficit en vitamine D a été présent chez 4,4% des patients diabétiques et ce fait a été démontré par plusieurs études. En effet MITRI *et al* en 2011 ont réalisé une méta-analyse montrant que des apports en vitamine D supérieurs à 500 UI par jour réduisaient le risque de diabète de type 2 de 13% par rapport aux apports inférieurs à 200 UI par jour.<sup>197</sup> Un taux de 25(OH)D > 25 ng/mL était associé à un risque de développer un diabète plus faible de 43% par rapport à des taux de 25(OH)D < 14ng/mL.<sup>197</sup> Une complémentation en vitamine D chez des patients diabétiques de type 2 améliore la sensibilité à l'insuline et contribue à une meilleure gestion de la maladie.<sup>24</sup> Une étude américaine, parue dans l'édition de janvier 2012 de la revue *Journal of Clinical Endocrinology et Metabolism*, montre que les enfants obèses, disposant de faibles taux de vitamine D, voient leur résistance à l'insuline augmenter, signe annonciateur du diabète sucré.<sup>197</sup> Il existerait des liens entre l'hypovitaminose D et augmentation des risques de diabète de type 1, Une étude réalisée en Suède a montré qu'une complémentation en vitamine D chez des enfants diminuait le risque de diabète.<sup>198</sup>

### **6.3.1.3 Hypovitaminose D et l'ostéoporose :**

Notre étude a démontré une relation entre le taux de la 25(OH)D et l'ostéoporose, la carence en vitamine D était présent chez 1,1% des patients ostéoporotiques. L'hypothèse que la vitamine D joue un rôle essentiel dans la physiopathogenèse de plusieurs maladies a été renforcée lorsque des chercheurs rapportèrent une association inverse entre la concentration circulante de la 25(OH)D et l'incidence de l'ostéoporose. Par ailleurs, de telles associations ne permettaient pas de conclure quant à la réalité d'une relation de cause à effet entre le statut vitaminique D et l'ostéoporose.<sup>199</sup>

### **6.3.1.4 Hypovitaminose D et l'HTA :**

Dans notre travail, on a observé qu'il n'existe pas de relation entre le taux de la 25(OH)D et l'HTA. Par ailleurs, 9,4% des patients hypertendus de notre étude ont un déficit en vitamine D, en effet notre résultat n'est pas concordant avec d'autres études qui ont montré qu'une exposition aux rayons UVB, durant 3 mois, pendant laquelle les concentrations en vitamine D sont passées de 58 à 121 nmol/L pouvait réduire significativement la pression artérielle des personnes hypertendues.<sup>128</sup>

## **Chapitre 6 : Discussion**

Une autre étude d'intervention, chez 148 femmes âgées présentant une carence en vitamine D, a montré que la prise de vitamine D réduit de 9% la pression artérielle systolique. Dans cette étude, les patientes étaient supplémentées par 800 UI de vitamine D3 pendant 8 semaines. La moyenne des concentrations de 25(OH)D est passée de 10,2 ng/ml à 25,9ng/ml.<sup>200</sup> L'information sur ces valeurs de 25(OH)D est très importante car l'effet bénéfique de la vitamine D sur la pression artérielle pourrait n'être observé que chez les sujets carencés, ce qui explique pourquoi certaines études d'intervention plus larges, chez des sujets peu ou pas carencés, supplémentés par des doses ne faisant pas varier significativement la concentration de 25(OH)D, ne montrent pas de résultats significatifs.<sup>201</sup>

### **6.3.1.5 Hypovitaminose D et le Polyarthrite rhumatoïde :**

A travers notre étude, les résultats statistiques obtenus montrent qu'il n'existe pas de relation entre le statut vitaminique D et le PR. 57,2% des patients présentaient un déficit en vitamine D n'ont pas de PR. Nos résultats ne sont pas concordants avec les autres études, car notre étude n'est pas spécifiée seulement par les malades souffrant de PR. Il ressort de plusieurs études qu'un statut vitaminique D correct, avec des taux sériques élevés en vitamine D peut réduire le risque de survenue des maladies auto-immunes tel que le lupus et la polyarthrite rhumatoïde.<sup>122</sup> Baykal dans une étude portant sur 55 PR retrouve un statut de déficit sévère en vitamine D à un pourcentage élevé de 72 % des cas, ce résultat pourrait être du à la prise au long cours par patients d'antalgiques et des anti-inflammatoires perturbant ainsi la fonction des enzymes hépatiques avec un impact négatif sur le métabolisme de la vitamine D ajoutant à cela la faible activité physique et la non supplémentation en vitamine D de ces PR.<sup>202</sup>

### **6.3.1.6 Hypovitaminose D et le cancer :**

Notre étude a montré une relation entre le cancer et le statut vitaminique D, 1,2 % des patients présentaient un déficit en vitamine D ont de cancer. Ces résultats ne sont pas concluants à cause de manque d'effectifs cancéreux. Plusieurs études ont été démontré que le calcitriol potentialise l'action anti-tumorale de certains médicaments, tels que les analogues du platine, les taxanes et les agents intercalants.<sup>203</sup> Le calcitriol facilite par exemple l'apoptose des cellules traitées par le cisplatine dans les carcinomes basocellulaires, donc elle existe un lien entre la vitamine D et le cancer, ces résultats ne sont pas similaires aux notre, ceci peut être due au manque d'effectifs cancéreux. Dans une autre étude, la HAS constate que les données de littérature suggèrent une relation négative entre les concentrations en 25(OH)D et le risque de cancer colorectal.<sup>204</sup> Les données concernant les autres cancers ne permettent pas de conclure en l'existence d'une relation avec la vitamine D.<sup>203</sup>

## **Chapitre 6 : Discussion**

### **6.3.1.7 Hypovitaminose D et L'asthme :**

De faibles taux de vitamine D dans le sang sont associés à un risque accru de crise d'asthme chez les enfants et les adultes asthmatiques.<sup>205</sup> Plusieurs essais cliniques ont été menés afin de déterminer si la vitamine D pourrait prévenir les crises d'asthme et améliorer le contrôle des symptômes de l'asthme.<sup>205</sup> Cependant, dans notre travail, on n'a pas trouvé une relation entre l'asthme et le statut vitaminique D. 63,9% des patients présentaient un déficit en vitamine D n'ont pas d'asthme. Par contre, Majak et al. ont montré qu'une supplémentation en vitamine D, chez l'enfant et l'adolescent asthmatiques, pourrait diminuer la fréquence des exacerbations des crises.<sup>182</sup> D'autres études sont nécessaires afin d'évaluer l'efficacité de la supplémentation en vitamine D pour l'amélioration clinique de l'asthme. Ainsi, elle permet de réduire la nécessité de l'utilisation des corticoïdes.<sup>206</sup>

### **6.3.2 Statut vitaminique D et les signes cliniques :**

#### **6.3.2.1 Hypovitaminose D et les douleurs ostéo-articulaires :**

Nous avons noté, une forte prévalence de l'hypovitaminose D chez les sujets qui se plaignaient des douleurs osseuses. 29,5% des patients présentaient un déficit en vitamine D rapportent des douleurs osseuses des membres inférieurs en général, des douleurs dorsales et aussi des douleurs articulaires. L'étude de Erkal et al, renforce notre résultat, ils ont observé une forte prévalence de l'hypovitaminose D chez les sujets survenue de douleurs généralisées, musculaires et osseuses, étiquetées comme fibromyalgie.<sup>182</sup>

#### **6.3.2.2 Hypovitaminose D et chute de cheveux :**

L'étude réalisé chez notre population a montré une relation entre le statut vitaminique D et le chute de cheveux. 12,8% des patients carencés en vitamine D présentant chute de cheveux (les femmes sont les plus touchés). Les dernières découvertes autour de la vitamine D mettent en évidence un lien entre la carence en vitamine D et chute de cheveux. En effet, les follicules pileux présentent des "VDR qui sont impliqués dans le renouvellement des cheveux.<sup>207</sup> Lorsque la vitamine D vient à manquer, le follicule s'affaiblit et le cheveu ne repousse plus, les expériences qui ont été menées sur des souris montrent qu'une supplémentation en vitamine D synthétique fait repousser le poil rapidement.<sup>207</sup>

#### **6.3.2.3 Hypovitaminose D et l'asthénie :**

Dans notre étude, on a trouvé une relation entre le statut vitaminique D et l'asthénie. Cette dernière est observée chez la majorité de notre population. 42,2% de la population cible présentent un déficit en vitamine D ont une fatigue intense avec ou sans effort physique remarquable au cours de la journée. Une étude de 50 cas dans la région de Chorban et Hbira a montré que les patients traités par une supplémentation vitaminique D avaient une



## **Chapitre 6 : Discussion**

amélioration de la symptomatologie initiale (fatigue intense) après 3 mois de traitement et que tout patient qui consulte pour un syndrome douloureux musculo-squelettique non spécifique ou une asthénie inexplicée doit bénéficier d'un dosage de la vitamine D et d'un traitement adapté.<sup>208</sup>

### **6.3.2.4 Hypovitaminose D et l'atteinte musculaire :**

Au sein de notre population, 20% des patients ayant un taux de vitamine D < 30 ng/ml présentent des douleurs musculo-squelettiques. Dans l'étude VESTAL, l'absence de relation entre ces douleurs et le degré de carence était démontrée. Ces résultats peuvent être expliqués par la non spécificité des symptômes de l'hypovitaminose D, mais aussi par l'intitulé de notre objectif. Par ailleurs, la notion d'ancienneté de la carence n'a pas été prise en compte, et le motif des consultations n'étaient pas centré sur les douleurs musculaires, d'autre part les symptômes d'hypovitaminose D apparaissent sur plusieurs mois.<sup>209</sup>

En effet, l'étude de Torrente et Jara a montré que le diagnostic d'hypovitaminose D devrait être évoqué devant tout syndrome douloureux musculo-squelettique non étiqueté, évoluant depuis plusieurs mois ; d'autant plus qu'il s'agit d'hommes ayant des facteurs de risque sus cités.<sup>210</sup>

### **6.4 Statut vitaminique D et le bilan phosphocalcique :**

On sait que la vitamine D joue un rôle crucial dans l'homéostasie phosphocalcique, toute diminution du taux sérique du calcitriol induit une diminution de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore.<sup>200</sup> Cependant les résultats des dosages de ces paramètres de notre étude montrent des concentrations sériques normales de phosphore chez la majorité des sujets même ceux ayant une carence en vitamine D, d'une autre part, on note la présence d'une relation entre le taux sérique en calcium et le statut vitaminique D. Parmi les 66,7% qui ont un déficit en vitamine D, on constate 29,4% ont une hypocalcémie.

L'insuffisance en vitamine D va engendrer la diminution de l'absorption intestinale du calcium et une hypocalcémie, en réponse à cette hypocalcémie la parathyroïde libère dans le sang de grandes quantités de PTH qui mobilise le calcium et le phosphore de l'os pour maintenir le taux de ces paramètres à une concentration normale.<sup>29</sup> Plusieurs études ont montré que les examens biologiques de routine, comme la calcémie, la phosphorémie et les phosphatases alcalines (un marqueur de la résorption osseuse) n'étaient pas de bons marqueurs prédictifs d'hypovitaminose D.<sup>211</sup> Peacey et al, en 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

## ***Chapitre 6 : Discussion***

29%. Seulement 6% des patients avaient des résultats anormaux pour ces 3 examens.<sup>182</sup>

L'évaluation du statut vitaminique devrait comprendre au moins un dosage de la PTH ce qui n'est pas réalisé en routine.<sup>182</sup>

### **6.5 Statut vitaminique D et la PTH :**

Les résultats de notre étude montre qu'il n'existe pas de relation entre le statut vitaminique D et le taux sérique en PTH. On constate que la plupart de nos patients présente un taux sérique en PTH normal quel que soit leur statut vitaminique D et ceci peut être due au manque d'effectifs (le dosage de la PTH a été effectué chez 20 patients seulement à cause du manque du réactif).

Nos résultats sont en désaccord avec les résultats de l'étude SUVIMAX, Chapuy montre que 78 nmol/l est la valeur de la 25(OH)D en dessous de laquelle la PTH sérique commence à augmenter.<sup>212</sup> Ainsi l'étude VESTAL retrouvait une hyperparathyroïdie chez 64% des femmes ayant un taux de vitamine D < 30 nmol/l.<sup>213</sup>

Une autre étude a trouvé également une relation négative et significative entre les taux sériques de la 25(OH)D maternelle et ceux de la PTH. Près de 76% des sujets présentant une hyperparathyroïdie sont en hypovitaminose D.<sup>211</sup>

## Conclusion

Les connaissances sur la vitamine D ont progressé ces dernières années comme en témoigne le nombre très important de publications récentes sur le sujet. De nombreuses études ont suggéré des relations épidémiologiques entre les faibles concentrations sériques en 25 hydroxy vitamine D et l'augmentation des risques de diverses 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. La constatation d'une carence en vitamine D, dans un pays ensoleillé comme le nôtre, laisse supposer que probablement plusieurs facteurs potentiels interviennent.

Selon notre étude, la prévalence de l'hypovitaminose D retrouvée chez 180 sujets de la population de la wilaya de Blida était de 66,7 %. Les chiffres sont effrayants et les résultats de notre étude révèlent qu'une grande partie de la population est déficiente et nécessite donc une supplémentation vitaminique pour atteindre des niveaux normaux, afin d'améliorer les symptômes cliniques et de corriger l'hypovitaminose D.

Cette prévalence augmentée implique que l'hypovitaminose D peut être considérée comme un problème de santé publique. Plusieurs facteurs de risque d'hypovitaminose D ont été identifiés : le sexe féminin, l'âge, le mode de vestimentaire, l'exposition aux rayons solaires et l'utilisation des crèmes antisolaires.

Sur la base de ces données, les scientifiques 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 la carence en vitamine D, tout bilan biologique de routine doit contenir un dosage de la 25(OH) D.

Enfin, notre travail mériterait d'être poursuivi par une étude comportant un plus grand échantillon sur une durée plus longue afin de pouvoir évaluer l'impact de la correction de ce déficit vitaminique.

## Perspectives :

Les résultats de notre étude révèlent que l'insuffisance en 25(OH)D (<30 ng/ml) est très fréquente chez notre population ce qui nous permettent certaines réflexions :

- Le développement d'une méthode de dosage standardisée de la 25(OH) D est nécessaire afin d'harmoniser les résultats : Il est important de noter que nous avons utilisé la technique d'électro chimiluminescence récemment mise sur le marché. Cependant, il est bien connu que le développement d'un test pour le dosage de la 25(OH) D n'est pas facile à cause de l'existence de (au moins) deux formes moléculaires de 25(OH)D, de la nature fortement hydrophobe des molécules à mesurer et enfin des multiples tests 25(OH) D qui ne sont pas parfaitement standardisés, ce qui réduit l'efficacité de la comparaison entre le niveau de vitamine D chez les populations. Cela devrait s'améliorer grâce à l'existence d'une méthode de référence pour la mesure du taux de 25(OH) D.
- Standardiser et unifier le seuil plasmatique optimal en vitamine D totale, en se basant sur les variations physiologiques, pathologiques et environnementaux.
- Réévaluation des apports journaliers en vitamine D en tenant compte de l'âge et du sexe, quel que soit la saison.
- L'enrichissement des produits alimentaires en vitamine D et en calcium sont destinés aux enfants et adolescents pour prévenir la carence en vitamine D.
- Apporter une grande attention au statut vitaminique D de la population Algérienne par :
  - Des campagnes d'informations nationales.
  - L'enseignement de l'hypovitaminose D dans le cursus médical.
  - L'organisation de séminaires de formation médicale continue postuniversitaires.
- Des enquêtes régionales et nationales sont recommandées pour une bonne évaluation et une approche plus large pour aider dans la gestion de ce problème de santé.

Cette thèse suggère aussi que la mesure de la vitamine D puisse apporter des bénéfices dans le cadre de l'évaluation ou de la prévention de la santé. Tandis que l'hypovitaminose D présente des éventuels effets néfastes qu'on les retrouve dans plusieurs pathologies (cardiovasculaires, diabète, cancer, lupus érythémateux ... etc.). Aux vues de ces résultats, il serait intéressant de :

- Déterminer les facteurs influençant le statut vitaminique D dans la même population (paramètres liés à la composition corporelle, au niveau d'activité physique, aux apports nutritionnels, au sommeil et au style de vie).
- Effectuer des études à plus grande échelle, multicentrique et sur une plus longue durée

soit menée, avec des critères de sélection appropriés, afin d'avoir une idée plus précise de l'importance de l'hypovitaminose D et ses effets sur les différentes pathologies et sur l'incidence de cancer et les maladies auto immunes.

- Faire des recherches génétiques (statut sur les récepteurs de la vitamine D).

En attendant à titre préventif, il est important de mentionner les effets favorables liés à l'organisation de campagnes d'information et de sensibilisation traitant l'importance de la vitamine D, ses sources alimentaires, l'intérêt de s'exposer au soleil, les bienfaits d'une activité physique régulière pour éviter la sédentarité ainsi qu'une supplémentation en vitamine D chez certains sujets à besoins particuliers.

## Références bibliographiques :

1. La vitamine D3 | Dr. Schweikart. Accessed June 6, 2021. <https://www.vitamed.net/la-vitamine-d3/>
2. Guillaud J-C. *La vitamine D*. Lavoisier; 2015.
3. Garabédian M. *La Vitamine D. Traité Des Maladies Métaboliques Osseuses de l'adulte*. Médecine Sciences Flammarion; 2008.
4. Briot K, Audran M, Cortet B, et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Médicale*. 2009;38(1):43-54. doi:10.1016/j.lpm.2008.08.008
5. Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(2):118-126. doi:10.4103/0976-500X.95506
6. Carence en vitamine D - Troubles de la nutrition. Manuels MSD pour le grand public. Accessed June 6, 2021. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-la-nutrition/vitamines/carence-en-vitamine-d>
7. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev*. 2016;96(1):365-408. doi:10.1152/physrev.00014.2015
8. Mallet E. Vitamine D. *J Pédiatrie Puériculture*. 2014;27(1):29-38. doi:10.1016/j.jpp.2013.10.007
9. vitamed.over-blog.com. Petit historique de la vitamine D. Le blog de vitamed.over-blog.com. Accessed June 22, 2021. <http://vitamed.over-blog.com/pages/Petit-historique-de-la-vitamine-d-4538194.html>
10. Bacchetta J. Rachitismes. *J Pédiatrie Puériculture*. 2017;30(1):20-29. doi:10.1016/j.jpp.2016.11.003
11. Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, et al. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminiq ue D. *Ann Endocrinol*. 2008;69(6):501-510. doi:10.1016/j.ando.2008.07.010
12. Duchadeau C. Vitaminothérapie chez les volailles. Thèse de Doctorat. Published online 2001.
13. Mallet E. Vitamine D. *J Pédiatrie Puériculture*. 2014;27(1):29-38. doi:10.1016/j.jpp.2013.10.007
14. Vasudevan, D.M, Sreekumari, S., et Vaidyanathan, K. *Manuel Des Biochimies Pour Des Étudiants En Médecine*. 7ème ed. Éditeurs médicaux de frères de Jaypee.; 2013.
15. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):491S-499S. doi:10.1093/ajcn/88.2.491S
16. Gominak SC. Vitamin D deficiency changes the intestinal microbiome reducing B vitamin production in the gut. The resulting lack of pantothenic acid adversely affects the immune system, producing a “pro-inflammatory” state associated with atherosclerosis and autoimmunity. *Med Hypotheses*. 2016;94:103-107. doi:10.1016/j.mehy.2016.07.007
17. Power of Vitamin D\_ A Vitamin D Book That Contains The Most Scientific, Useful And Practical Information About Vitamin D - Hormone D ( PDFDrive ).pdf.
18. Navarro-Triviño FJ, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y. Vitamina D y la piel. Una revisión para dermatólogos. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2019;110(4):262-272. doi:10.1016/j.ad.2018.08.006
19. Kühn J, Schröter A, Hartmann BM, Stangl GI. Cocoa and chocolate are sources of vitamin D2. *Food Chem*. 2018;269:318-320. doi:10.1016/j.foodchem.2018.06.098
20. Vitamine D : ses bienfaits sur notre santé ! effinov-nutrition. Published 2019. Accessed June 14, 2021. <https://www.effinov-nutrition.fr/blog/vitamine-d-ses-bienfaits-sur-notre-sante--n69>

21. Vitamine D : pourquoi et comment assurer un apport suffisant ? | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Accessed June 6, 2021. <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d-pourquoi-et-comment-assurer-un-apport-suffisant>
22. Futura la rédaction de. Vitamine D. Futura. Accessed June 6, 2021. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-vitamine-d-6124/>
23. DJENNANE M. Statut de la vitamine D chez les enfants scolarisés âgés entre 5-15 ans dans la daïra de Tizi-Ouzou. Published online 2013.
24. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences*. 2006;22(12):1095-1100. doi:10.1051/medsci/200622121095
25. Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cah Nutr Diététique*. 2014;49(6):245-251. doi:10.1016/j.cnd.2014.07.008
26. Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim Biophys Acta BBA - Proteins Proteomics*. 2011;1814(1):186-199. doi:10.1016/j.bbapap.2010.06.022
27. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences*. 2006;22(12):1095-1100. doi:10.1051/medsci/200622121095
28. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008;29(6):726-776. doi:10.1210/er.2008-0004
29. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi:10.1056/NEJMra070553
30. Zhou C, Assem M, Tay JC, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest*. 2006;116(6):1703-1712. doi:10.1172/JCI27793
31. TISSANDIE E. Etude des effets des radionucléides (uranium et césium 137) sur le métabolisme de la vitamine D chez le rat. Published online 2007. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00718348/file/2007CLF21783.pdf>
32. Laroche M, Nigon D, Gennero I, et al. Le déficit en vitamine D, très fréquent, n'entraîne qu'exceptionnellement une hyperparathyroïdie secondaire chez des sujets sains de la cinquantaine : cohorte de 526 sujets. *Presse Médicale*. 2015;44(7):e283-e290. doi:10.1016/j.lpm.2015.01.012
33. Bacchetta J, Jolivot A, Souberbielle J-C, et al. Parathormone et maladie rénale chronique. *Néphrologie Thérapeutique*. 2007;3(4):133-138. doi:10.1016/j.nephro.2007.04.003
34. Armbrecht HJ, Hodam TL, Boltz MA. Hormonal regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase and 24-hydroxylase gene transcription in opossum kidney cells. *Arch Biochem Biophys*. 2003;409(2):298-304. doi:10.1016/S0003-9861(02)00636-7
35. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 1999;277(2):F157-F175. doi:10.1152/ajprenal.1999.277.2.F157
36. Safadi FF, Thornton P, Magiera H, et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest*. 1999;103(2):239-251. doi:10.1172/JCI5244
37. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LAG. Vitamin D Distribution and Status in the Body. *J Am Coll Nutr*. 2009;28(3):252-256. doi:10.1080/07315724.2009.10719779
38. guilland. *La vitamine D - Jean-Claude Guilland - Medecine Sciences Publications - Grand format - Le Hall du Livre NANCY*.; 2015. Accessed May 30, 2021. <https://halldulivre.com/livre/9782257206145-la-vitamine-d-jean-claude-guilland/>

39. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin d levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116(9):634-639. doi:10.1016/j.amjmed.2003.12.029
40. Rodríguez-Ortiz ME, Canalejo A, Herencia C, et al. Magnesium modulates parathyroid hormone secretion and upregulates parathyroid receptor expression at moderately low calcium concentration. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2014;29(2):282-289. doi:10.1093/ndt/gft400
41. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U.S. adults - Looker - 2013 - Journal of Bone and Mineral Research - Wiley Online Library. Accessed June 14, 2021. <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.1828>
42. Nemere I, Schwartz Z, Pedrozo H, Sylvia VL, Dean DD, Boyan BD. Identification of a Membrane Receptor for 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Which Mediates Rapid Activation of Protein Kinase C. *J Bone Miner Res.* 1998;13(9):1353-1359. doi:10.1359/jbmr.1998.13.9.1353
43. Chen J, Doroudi M, Cheung J, Grozier AL, Schwartz Z, Boyan BD. Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$ . *Cell Signal.* 2013;25(12):2362-2373. doi:10.1016/j.cellsig.2013.07.020
44. SOUBERIELLE ET AL E. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. EM-Consulte. Published 2013. Accessed May 30, 2021. <https://www.em-consulte.com/article/848505/figures/vitamine-d -metabolisme-et-evaluation-des-reserves>
45. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$ : Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):543-559. doi:10.1016/j.beem.2011.05.010
46. Louis-G\_Ste-Marie.pdf. Accessed May 30, 2021. [https://www.inaf.ulaval.ca/fileadmin/fichiers/fichiersSTELA/conference\\_9mars2011/Louis-G\\_Ste-Marie.pdf](https://www.inaf.ulaval.ca/fileadmin/fichiers/fichiersSTELA/conference_9mars2011/Louis-G_Ste-Marie.pdf)
47. Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, et al. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. Published online 2009:9.
48. Coxam V, Davicco M-J, Wittrant Y. Vitamine D et santé osseuse. *OCL.* 2014;21(3):D303. doi:10.1051/ocl/2014008
49. Courbebaisse M, Souberbielle J-C. [Phosphocalcic metabolism: regulation and explorations]. *Nephrol Ther.* 2011;7(2):118-138. doi:10.1016/j.nephro.2010.12.004
50. Nakamichi Y, Udagawa N, Suda T, Takahashi N. Mechanisms involved in bone resorption regulated by vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;177:70-76. doi:10.1016/j.jsbmb.2017.11.005
51. Jacquillet G, Unwin RJ. Physiological regulation of phosphate by vitamin D, parathyroid hormone (PTH) and phosphate (Pi). *Pflug Arch - Eur J Physiol.* 2019;471(1):83-98. doi:10.1007/s00424-018-2231-z
52. Schoindre Y, Terrier B, Kahn J-E, et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. *Rev Médecine Interne.* 2012;33(2):80-86. doi:10.1016/j.revmed.2011.11.009
53. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes | The American Journal of Clinical Nutrition | Oxford Academic. Accessed June 15, 2021. <https://academic.oup.com/ajcn/article/84/1/18/4633029?login=true>
54. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Nuñez M, Oliveri B. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(5):349-354. doi:10.1007/s12603-010-0287-3
55. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev.* 2013;34(1):33-



83. doi:10.1210/er.2012-1012
56. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(3):185-197. doi:10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x
57. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(5):820-825. doi:10.1093/ajcn/79.5.820
58. Clothilde PHILOUZE. Dépistage des altérations précoces de la fonction régionale myocardique par échocardiographie de stress et effet d'une intervention par supplémentation en vitamine D3 dans le diabète de type 2 : approche translationnelle. Published online December 10, 2018.
59. Schwarz N, Nicholls SJ, Psaltis PJ. Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Heart Lung Circ*. 2018;27(8):903-906. doi:10.1016/j.hlc.2018.05.098
60. Pörsti IH. Expanding targets of vitamin D receptor activation: downregulation of several RAS components in the kidney. *Kidney Int*. 2008;74(11):1371-1373. doi:10.1038/ki.2008.424
61. Annweiler C. Vitamine D et maladie d'Alzheimer : d'une curieuse idée à une possibilité de traitement. *Biol Aujourd'hui*. 2014;208(1):89-95. doi:10.1051/jbio/2014005
62. Espié M, Wassermann J, de Kermadec E, Lalloum M, Coussy F. Vitamine D et cancers. *Presse Médicale*. 2013;42(10):1405-1411. doi:10.1016/j.lpm.2013.07.013
63. document.pdf. Accessed June 13, 2021. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01452274/document>
64. Lang P-O. Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quelle est sa place dans les défenses anti-infectieuses ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2013;13(74):71-78. doi:10.1016/j.npg.2012.11.001
65. Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables - PubMed. Accessed June 25, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17923796/>
66. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2001;15(14):2579-2585. doi:10.1096/fj.01-0433rev
67. Unger WWJ, Laban S, Kleijwegt FS, van der Slik AR, Roep BO. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: differential role for PD-L1. *Eur J Immunol*. 2009;39(11):3147-3159. doi:10.1002/eji.200839103
68. Esterle L, Rothenbuhler A, Linglart A. Rôle de la vitamine D et risque de maladies auto-immunes/cancers. *OCL*. 2014;21(3):D309. doi:10.1051/ocl/2013056
69. Shirvani SS, Nouri M, Sakhinia E, et al. The molecular and clinical evidence of vitamin D signaling as a modulator of the immune system: Role in Behçet's disease. *Immunol Lett*. 2019;210:10-19. doi:10.1016/j.imlet.2019.03.017
70. Spach KM, Nashold FE, Dittel BN, Hayes CE. IL-10 signaling is essential for 1,25-dihydroxyvitamin D3-mediated inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2006;177(9):6030-6037. doi:10.4049/jimmunol.177.9.6030
71. Mok CC, Birmingham DJ, Leung HW, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D levels in Chinese patients with systemic lupus erythematosus: relationship with disease activity, vascular risk factors and atherosclerosis. *Rheumatol Oxf Engl*. 2012;51(4):644-652. doi:10.1093/rheumatology/ker212
72. Piraux A. Vitamine D et Covid-19. *Actual Pharm*. 2021;60(605):52-55. doi:10.1016/j.actpha.2021.02.012
73. Vitamine D et Covid-19 | Elsevier Enhanced Reader. doi:10.1016/j.actpha.2021.02.012
74. Drali O. COVID-19 et vitamine D : Quelle relation ? :4.

75. Vitamine D et grossesse\_2011.pdf. Accessed June 21, 2021. [https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/84521/1/Vitamine%20D%20et%20grossesse\\_2011.pdf](https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/84521/1/Vitamine%20D%20et%20grossesse_2011.pdf)
76. Benachi A, Cordier A-G, Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Vitamin D and pregnancy. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. 2013;42(10):1377-1382. doi:10.1016/j.lpm.2013.07.007
77. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. In: Terjung R, ed. *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc.; 2016:561-601. doi:10.1002/cphy.c140071
78. document.pdf. Accessed May 31, 2021. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01452274/document>
79. Catherine HERAUD. La Vitamine D vue à travers le prisme du Marmandais. Published online September 5, 2016.
80. Download Hormones du métabolisme phosphocalcique PTH Vitamine D Calcitonine. Accessed June 24, 2021. <https://slidetodoc.com/download.php?id=3730341>
81. utilite\_clinique\_du\_dosage\_de\_la\_vitamine\_d\_-\_rapport\_devaluation.pdf.
82. Le Goff C, Souberbielle J-C, Delvin E, Cavalier É. Vitamin D measurement: pre-analytical and analytical considerations. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2015;73(1):79-92. doi:10.1684/abc.2014.1002
83. Bakkouri JE, Bahri L, Tayeb Z, et al. Le dosage de la vitamine D en pratique de laboratoire. :4.
84. Rachidi W, Nassar K, Janani S, Mkinsi O. L'HYPOVITAMINOSE D: QUE RETENIR EN PRATIQUE? *Rev Marocaine Santé Publique*. 2017;4(6). Accessed June 11, 2021. <https://revues.imist.ma/index.php/RMSP/article/view/9775>
85. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. *Note Cadrage*. Published online 2013.
86. Fiet J, Giton F, Guéchet J. Application de la spectrométrie de masse en exploration hormonale. *Rev Francoph Lab*. 2011;2011(437):73-86. doi:10.1016/S1773-035X(11)71214-X
87. Le Goff C, Souberbielle J-C, Delvin E, Cavalier E. Vitamin D measurement: Pre-analytical and analytical considerations. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2015;73:79-92. doi:10.1684/abc.2014.1002
88. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application. *Ann Epidemiol*. 2009;19(2):73-78. doi:10.1016/j.annepidem.2007.12.001
89. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *Presse Médicale*. 2011;40(7):673-682. doi:10.1016/j.lpm.2011.04.001
90. Souberbielle J-C. Les dosages des hormones calciotropes : PTH, métabolites de la vitamine D, FGF 23. *Rev Rhum Monogr*. 2012;79(4):221-226. doi:10.1016/j.monrhu.2012.03.001
91. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):1802-1822. doi:10.1210/jc.2011-3045
92. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D3 and Its Synthetic Analogs Inhibit the Spontaneous in Vitro Immunoglobulin Production by SLE-Derived PBMC. *Clin Immunol*. 2001;99(1):82-93. doi:10.1006/clim.2000.4998
93. Benjamin Arnaldos. Etude du statut en vitamine D dans une population féminine incarcérée dans la maison d'arrêt de Lille-Sequedin. Published online April 27, 2016.
94. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):153-165. doi:10.1007/s11154-017-9424-1
95. Saraff V, Shaw N. Sunshine and vitamin D. *Arch Dis Child*. 2016;101(2):190-192.

doi:10.1136/archdischild-2014-307214

96. M. Salmi. Contribution à La Quantification De L'irradiation Solaire Globale En Algérie Et Applications Aux Générateurs Photovoltaïques. Published online 2012.
97. Mlle. Jihane LAFOUISSI. Les EFFETS DU RAYONNEMENT UV sur la santé : ENQUÊTE SUR L'EXPOSITION AU SOLaiL au MarOc.
98. L'algerie géographie carte - carte de la géographie de l'Algérie (Afrique du Nord - Afrique). Accessed September 1, 2021. <http://fr.maps-algeria.com/carte-géographique-de-l'algerie>
99. Webb AR. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):17-25. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.004
100. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et al. Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension. *Hypertension.* 2007;49(5):1063-1069. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087288
101. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(4):1080S-6S. doi:10.1093/ajcn/87.4.1080S
102. Amstutz V, Cornuz J. Vitamine D : actualité et recommandations. *Rev Médicale Suisse.* Published online 2011:7.
103. Boukari PR, Chikhi PS, Arada PZ, Belkaid PR, Yargui PL. Prévalence et évaluation des facteurs de risque de l'hypovitaminose D chez les adolescents scolarisés dans la Daïra de Sidi M'Hamed. :221.
104. Sullivan SS, Rosen CJ, Haltzman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc.* 2005;105(6):971-974. doi:10.1016/j.jada.2005.03.002
105. Monnier L, Colette C. La vitamine D dans les affections métaboliques et cardiovasculaires. Effet réel ou effet de mode ? *Médecine Mal Métaboliques.* 2016;10(3):210-218. doi:10.1016/S1957-2557(16)30052-9
106. Basha B, Rao DS, Han ZH, Parfitt AM. Osteomalacia due to vitamin D depletion: a neglected consequence of intestinal malabsorption. *Am J Med.* 2000;108(4):296-300. doi:10.1016/s0002-9343(99)00460-x
107. De Jaeger C, Cherin P. Vitamine D : effets sur la santé . Recommandations de bon usage. *Médecine Longévité.* 2010;2(4):182-199. doi:10.1016/j.mlong.2010.06.001
108. Edouard T, Linglart A, Salles JP. Vitamine D et rachitisme : débats, consensus et utilisation pratique. *Perfect En Pédiatrie.* 2018;1(1):40-47. doi:10.1016/j.perped.2018.01.004
109. Estrade S, Majorel C, Tahhan N, et al. Rachitisme carenciel sévère du nourrisson : de nouveau d'actualité. *Arch Pédiatrie.* 2017;24(8):737-742. doi:10.1016/j.arcped.2017.05.004
110. La vitamine D et la maladie du rachitisme. Améliorer votre culture générale. Published May 10, 2019. Accessed June 18, 2021. <https://www.sujet24.com/la-vitamine-d-et-la-maladie-du-rachitisme/>
111. Aimée VATAN. LA VITAMINE D : SES PROPRIETES ET SON UTILISATION EN MEDECINE HUMAINE. Published online June 27, 2011.
112. Vianney Richard. VITAMINE D ET NOUVELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES . Published online July 8, 2016.
113. Vital Durand, C. Le Jeune. *Guide pratique des médicaments - MALOINE -*. 34e Edition.; 2015. Accessed June 18, 2021. [http://www.remede.org/librairie-medicale/livre\\_8290\\_271.html](http://www.remede.org/librairie-medicale/livre_8290_271.html)
114. Coxam V, Davicco M, Wittrant Y. Vitamine D et santé osseuse. *Cah Nutr Diététique.* 2014;49(6):260-266. doi:10.1016/j.cnd.2014.07.007
115. Francis RM, Selby PL. Osteomalacia. *Baillière Clin Endocrinol Metab.* 1997;11(1):145-163. doi:10.1016/S0950-351X(97)80569-1
116. Traitement de l'ostéoporose : traitement, définition. Accessed September 1, 2021.

<https://www.docteurlic.com/traitement/traitement-de-l-osteoporose.aspx>

117. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25-OH-D levels and extra-renal 1 $\alpha$ -hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D(3). *Semin Dial.* 2007;20(4):316-324. doi:10.1111/j.1525-139X.2007.00302.x

118. Courbebaisse M, Souberbielle J-C, Prié D, Thervet É. Effets non osseux de la vitamine D. *médecine/sciences.* 2010;26(4):417-421. doi:10.1051/medsci/2010264417

119. Kennedy C, Willemze R, de Gruijl FR, Bouwes Bavinck JN, Bajdik CD. The Influence of Painful Sunburns and Lifetime Sun Exposure on the Risk of Actinic Keratoses, Seborrhic Warts, Melanocytic Nevi, Atypical Nevi, and Skin Cancer. *J Invest Dermatol.* 2003;120(6):1087-1093. doi:10.1046/j.1523-1747.2003.12246.x

120. Wolpowitz D, Gilchrest BA. The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(2):301-317. doi:10.1016/j.jaad.2005.11.1057

121. Jeffery LE, Burke F, Mura M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 Combine to Inhibit T Cell Production of Inflammatory Cytokines and Promote Development of Regulatory T Cells Expressing CTLA-4 and FoxP3. *J Immunol.* 2009;183(9):5458-5467. doi:10.4049/jimmunol.0803217

122. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(7):2143-2149. doi:10.1002/art.22722

123. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain.* 2010;133(7):1869-1888. doi:10.1093/brain/awq147

124. Mokry LE, Ross S, Ahmad OS, et al. Vitamin D and Risk of Multiple Sclerosis: A Mendelian Randomization Study. *PLoS Med.* 2015;12(8):e1001866. doi:10.1371/journal.pmed.1001866

125. Anna Abou-Raya, Suzan Abou-Raya, Madihah Helmii. The Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory and Hemostatic Markers and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Placebo-controlled Trial. *J Rheumatol.* 2018;45(12):1713. doi:10.3899/jrheum.111594.RET1

126. Salle B, Lapillonne A, Duhamel JF, et al. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. *Bull Académie Natl Médecine.* 2012;196(4):1011-1015. doi:10.1016/S0001-4079(19)31761-3

127. Briot. K. Reflexion rhumatologique, Dossier vitamine D N° 128. *Serv Rhumatol Hopital Cochin 75014 Paris.* Published online April 2010.

128. Cavalier E, Souberbielle J-C. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. *Médecine Nucl.* 2009;33(1):7-16. doi:10.1016/j.mednuc.2008.10.001

129. Viard J-P. Vitamine D et pathologie infectieuse : un rôle dans les infections de la mère et de l'enfant ? :4.

130. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science.* 2006;311(5768):1770-1773. doi:10.1126/science.1123933

131. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37(1):113-119. doi:10.1093/ije/dym247

132. La meilleure protection en prévention de la grippe : la vitamine D! Accessed June 20, 2021.

[https://www.masantenaturelle.com/chroniques/conseil/conseil\\_prevention\\_grippe\\_vitamineD.php](https://www.masantenaturelle.com/chroniques/conseil/conseil_prevention_grippe_vitamineD.php)

133. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, Kurihara M, Wada Y, Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr*. 2010;91(5):1255-1260. doi:10.3945/ajcn.2009.29094
134. COVID-19 | USAGov. Accessed June 20, 2021. <https://www.usa.gov/coronavirus>
135. Martins D, Wolf M, Pan D, et al. 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. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1159-1165. doi:10.1001/archinte.167.11.1159
136. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;117(4):503-511. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.706127
137. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertens Dallas Tex 1979*. 2011;57(1):63-69. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160929
138. Li YC. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system: Vitamin D and the Renin-Angiotensin System. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):327-331. doi:10.1002/jcb.10343
139. Selles J, Boland R. Evidence on the participation of the 3',5'-cyclic AMP pathway in the non-genomic action of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 in cardiac muscle. *Mol Cell Endocrinol*. 1991;82(2-3):229-235. doi:10.1016/0303-7207(91)90036-r
140. Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2004;19(2):265-269. doi:10.1359/jbmr.2004.19.2.265
141. Haute Autorité de Santé. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. *Note Cadrage*. Published online 2013.
142. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(16):1999-2006. doi:10.1001/jama.291.16.1999
143. O'Malley T, Heuberger R. Vitamin D status and supplementation in pediatric gastrointestinal disease. *J Spec Pediatr Nurs JSPN*. 2011;16(2):140-150. doi:10.1111/j.1744-6155.2011.00280.x
144. Belhocine K, Yargui L, Mansouri B, Kaddache N, Bouunab N, Kecili L, Layaida K, Gamar L, Boucekkine T et Berkane S [116]. Prévalence de l'ostéoporose dans une population algéroise atteinte de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Journ Francoph Hépatogastroentérologie JFHOD*. Published online 2015.
145. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(10):981-988. doi:10.1002/ppul.21089
146. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin d and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. *Chest*. 2005;128(6):3792-3798. doi:10.1378/chest.128.6.3792
147. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(3):788-795. doi:10.1093/ajcn/85.3.788
148. Brehm JM, Schuemann B, Fuhlbrigge AL, et al. Serum vitamin D levels and severe asthma exacerbations in the Childhood Asthma Management Program study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):52-58.e5. doi:10.1016/j.jaci.2010.03.043
149. Thouvenot É, Camu W. Vitamine D et neurologie. *Presse Médicale*. 2013;42(10):1398-1404. doi:10.1016/j.lpm.2013.07.012
150. Ito S, Ohtsuki S, Nezu Y, Koitabashi Y, Murata S, Terasaki T. 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances cerebral clearance of human amyloid- $\beta$  peptide(1-40) from

- mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS*. 2011;8:20. doi:10.1186/2045-8118-8-20
151. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, et al. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(11):1205-1211. doi:10.1093/gerona/gls107
152. Doctissimo. La vitamine D liée à la maladie de Parkinson ? Doctissimo. Accessed June 20, 2021. <https://www.doctissimo.fr/sante/news/la-vitamine-d-liee-a-la-maladie-de-parkinson>
153. Crise d'épilepsie : personne à risque, traitement de l'épilepsie. <https://www.passeportsante.net/>. Published December 5, 2012. Accessed June 20, 2021. [https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=epilepsie\\_pm](https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=epilepsie_pm)
154. Mantadakis E, Deftereos S, Tsouvala E, Thomaidis S, Chatzimichael A. Seizures as initial manifestation of vitamin D-deficiency rickets in a 5-month-old exclusively breastfed infant. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(6):384-386. doi:10.1016/j.pedneo.2012.08.004
155. Karabel D, Karabel M, Yilmaz AE, Tas T, Karayel M. [An uncommon cause of hypocalcemic convulsion: congenital rickets. Case report]. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(6):e123-125. doi:10.5546/aap.2012.e123
156. Holló A, Clemens Z, Kamondi A, Lakatos P, Szűcs A. Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: a pilot study. *Epilepsy Behav EB*. 2012;24(1):131-133. doi:10.1016/j.yebeh.2012.03.011
157. Holló A, Clemens Z, Lakatos P. Epilepsy and vitamin D. *Int J Neurosci*. 2014;124(6):387-393. doi:10.3109/00207454.2013.847836
158. Karczarewicz E, Czekuć-Kryśkiewicz E, Płudowski P. Effect of vitamin D status on pharmacological treatment efficiency: Impact on cost-effective management in medicine. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):1-6. doi:10.4161/derm.25531
159. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006;296(23):2832-2838. doi:10.1001/jama.296.23.2832
160. Berk M, Williams LJ, Jacka FN, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med*. 2013;11:200. doi:10.1186/1741-7015-11-200
161. La carence en vitamine D à l'origine de la schizophrénie ? Accessed June 20, 2021. <https://www.alternativesante.fr/troubles-psy/une-carence-en-vitamine-d-chez-les-nouveaux-nes-serait-a-l-origine-de-certains-cas-de-schizophrenies>
162. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as a risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res*. 2003;63(1-2):73-78. doi:10.1016/s0920-9964(02)00435-8
163. Abourazzak FE, Khazzani H, Mansouri S, et al. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte. *Rev Maroc Rhum*. 2016;35:3-15.
164. Serraj K, Ismaili Z, Lehraiki M, Bouhafis K, Andrès E. Le déficit et l'insuffisance en vitamine D: spectre clinique et approche pratique. *Médecine Thérapeutique*. 2013;19(3):196-206.
165. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al. Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. *Arch Pédiatrie*. 2012;19(3):316-328. doi:10.1016/j.arcped.2011.12.015
166. Vidailhet M, Mallet É. La vitamine D en pédiatrie. *Presse Médicale*. 2013;42(10):1383-1390. doi:10.1016/j.lpm.2013.06.015
167. rédaction L. Hypervitaminose D: Symptômes et Traitement. *Therapeutes magazine*. Published September 29, 2016. Accessed June 9, 2021.

- <https://therapeutesmagazine.com/hypervitaminose-d/>
168. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-58. doi:10.1210/jc.2010-2704
169. Pandita KK, Razdan S, Kudyar RP, Beigh A, Kuchay S, Banday T. "Excess good can be Dangerous". A case series of iatrogenic symptomatic hypercalcemia due to hypervitaminosis D. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012;9(2):118-120.
170. Chambellan-Tison C, Horen B, Plat-Wilson G, Moulin P, Claudet I. [Severe hypercalcemia due to vitamin D intoxication]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2007;14(11):1328-1332. doi:10.1016/j.arcped.2007.08.005
171. Elder PA, Lewis JG, King RI, Florkowski CM. An anomalous result from gel tubes for vitamin D. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2009;410(1-2):95. doi:10.1016/j.cca.2009.09.037
172. Elecsys® Vitamin D total II. Diagnostics. Accessed June 26, 2021. <https://diagnostics.roche.com/global/en/products/params/elecsys-vitamin-d-total-ii.html>
173. Électrochimiluminescence (ECL). Accessed June 26, 2021. <https://diagnostics.roche.com/ch/fr/products/systems/electrochemiluminescence-ecl-unique-immunoassay-technology.html>
174. Insert.Elecsys Vitamin D total II.07464215500.V5.fr.pdf.
175. González-Casaus ML, González-Parra E, Sánchez-González C, et al. A lower proportion of circulating active parathyroid hormone in peritoneal dialysis does not allow the pth inter-method adjustment proposed for haemodialysis. *Nefrol Publicacion Of Soc Espanola Nefrol.* 2014;34(3):330-340. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12384
176. Insert.Elecsys PTH.11972103500.V27.fr.pdf.
177. Système COBAS INTEGRA T 400 plus. Analyse de routine et spéciale sans compromis - PDF Free Download. Accessed September 8, 2021. <https://docplayer.fr/77674878-Systeme-cobas-integra-t-400-plus-analyse-de-routine-et-speciale-sans-compromis.html>
178. FT-Calcium-phosphate.pdf. Accessed September 8, 2021. [http://www.cscq.ch/SiteCSCQ/FichierPDF\\_FR/FT-Calcium-phosphate.pdf](http://www.cscq.ch/SiteCSCQ/FichierPDF_FR/FT-Calcium-phosphate.pdf)
179. BOUKLI-HACENE AN. Statut de la 25 (OH) D chez les patients atteints de la thyroïdite d'Hashimoto de la wilaya de Tlemcen: Etude cas-témoins.
180. Kang JY, Kim MK, Jung S, Shin J, Choi BY. The cross-sectional relationships of dietary and serum vitamin D with cardiometabolic risk factors: Metabolic components, subclinical atherosclerosis, and arterial stiffness. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2016;32(10):1048-1056.e1. doi:10.1016/j.nut.2016.02.019
181. Vitamine D dans la prise en charge des patients avec ostéoporose : suffisante ou nécessaire ? *Revue Medicale Suisse.* Accessed June 29, 2021. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2007/revue-medicale-suisse-115/vitamine-d-dans-la-prise-en-charge-des-patients-avec-osteoporose-suffisante-ou-necessaire>
182. Docteur Samia SOKHAL Maître-assistante en Pédiatrie. Prévalence et évaluation des facteurs de risque de l'hypovitaminose D chez les adolescents scolarisés dans la Daïra de Sidi M'Hamed. Published online 2015.
183. Shaw NJ. Prevention and treatment of nutritional rickets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016;164:145-147. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.10.014
184. Karagüzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(5):654-660. doi:10.1097/MPG.0000000000000274
185. Mansour MMHK, Alhadidi KM. Vitamin D deficiency in children living in Jeddah, Saudi Arabia. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(2):263-269. doi:10.4103/2230-

8210.93746

186. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293(18):2257-2264. doi:10.1001/jama.293.18.2257
187. Masson E. Déficit en vitamine D chez l'homme âgé vivant à domicile ou en institution en milieu urbain. EM-Consulte. Accessed June 29, 2021. <https://www.em-consulte.com/article/160366>
188. Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;38(6):444-451. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.01.009
189. Muhairi SJ, Mehairi AE, Khouri AA, et al. Vitamin D deficiency among healthy adolescents in Al Ain, United Arab Emirates. *BMC Public Health*. 2013;13:33. doi:10.1186/1471-2458-13-33
190. Kalliokoski P, Bergqvist Y, Löfvander M. Physical performance and 25-hydroxyvitamin D: a cross-sectional study of pregnant Swedish and Somali immigrant women and new mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:237. doi:10.1186/1471-2393-13-237
191. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995;61(3 Suppl):638S-645S. doi:10.1093/ajcn/61.3.638S
192. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D<sub>3</sub>: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D<sub>3</sub> synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(2):373-378. doi:10.1210/jcem-67-2-373
193. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycaemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes*. 2008;57(10):2619-2625. doi:10.2337/db08-0593
194. Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*. 1997;40(3):344-347. doi:10.1007/s001250050685
195. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D<sub>3</sub> increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D<sub>2</sub>. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(4):854-858. doi:10.1093/ajcn/68.4.854
196. Lévy Weil F. *La Lettre Du Gynécologue*. n°375.; 2012.
197. Olson ML, Maalouf NM, Oden JD, White PC, Hutchison MR. Vitamin D deficiency in obese children and its relationship to glucose homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):279-285. doi:10.1210/jc.2011-1507
198. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):362-371. doi:10.1093/ajcn/79.3.362
199. McBeth J, Pye SR, O'Neill TW, et al. Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1448-1452. doi:10.1136/ard.2009.116053
200. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(4):1633-1637. doi:10.1210/jcem.86.4.7393
201. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol*. 2013;28(3):205-221. doi:10.1007/s10654-013-9790-2
202. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine



- system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(8):404-412. doi:10.1038/ncprheum0855
203. Firmin N, Lamy P-J, Romieu G, Jacot W. [Vitamin D and breast cancer: physiopathology, biological and clinical implications]. *Bull Cancer (Paris)*. 2014;101(3):266-282. doi:10.1684/bdc.2013.1826
204. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97(1):179-194. doi:10.1016/j.jsbmb.2005.06.018
205. La vitamine D pour prévenir les crises d'asthme. doi:10.1002/14651858.CD011511.pub2
206. Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(2):179-185. doi:10.1097/ACI.0b013e3283507927
207. Chute de cheveux et carence en vitamine D. Pratique.fr. Published January 15, 2014. Accessed June 29, 2021. <https://www.pratique.fr/chute-cheveux-carence-vitamine.html>
208. Ayedi A, Charfi N, Ghribi W, et al. Douleurs musculo-squelettiques diffuses et hypovitaminose D. À propos de 50 cas dans la région de Chorbane et Hbira. *Ann Endocrinol*. 2016;77(4):444-445. doi:10.1016/j.ando.2016.07.563
209. Musculoskeletal pain in female asylum seekers and hypovitaminosis D3 - PubMed. Accessed July 8, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15258072/>
210. de Torrenté de la Jara G, Pécoud A, Favrat B. Female asylum seekers with musculoskeletal pain: the importance of diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *BMC Fam Pract*. 2006;7:4. doi:10.1186/1471-2296-7-4
211. Leccia M-T. Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 2013;140(3):176-182. doi:10.1016/j.annder.2012.12.003
212. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 1997;7(5):439-443. doi:10.1007/s001980050030
213. Masson E. La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale. EM-Consulte. Accessed July 8, 2021. <https://www.em-consulte.com/article/160367/la-carence-en-vitamine-d-chez-la-femme-de-18-a-49->

## Annexes :

Annexe 1 : Fiche de renseignements.

Etablissement Hospitalier Spécialisé en Lutte contre le Cancer (C.A.C). BLIDA  
Service Laboratoire Central  
Chef de service : Pr Bouchedoub

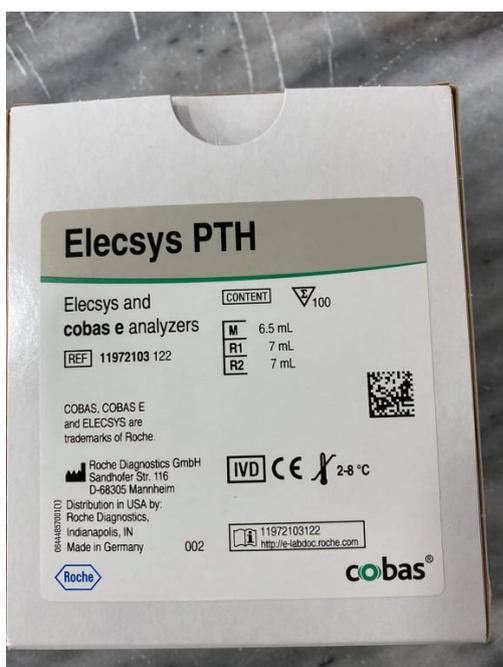
### Fiche de renseignements pour le dosage de la vitamine D

- ✓ Nom :.....
- ✓ Prénom : .....
- ✓ Age : .....
- ✓ Sexe : .....
- ✓ Service : .....
- ✓ Profession : .....
- ✓ Origine : .....
- ✓ N° téléphone : .....
- ✓ Email : .....
- ✓ Adresse : .....
- ✓ Pathologie suspectée ou confirmée :.....
- ✓ Autres maladies associés : .....
- ✓ Renseignements cliniques : .....
- ✓ Renseignements radiologiques : .....
- ✓ Traitement en cours / Duré de traitement :
  - Médical : .....
  - Chirurgical : .....
  - Radiologique : .....
- ✓ Antécédents familiaux :.....
- ✓ Situations physiologiques particulières :
  - Grossesse / nombre de grossesse : .....
  - Allaitement
  - Ménopause
  - Tabagisme
  - Prise d'alcool
- ✓ Transfusion / Date de dernière transfusion : .....
- ✓ Habitudes alimentaires : .....
- ✓ Exposition aux rayons solaires : .....
- ✓ Paramètres à doser :
  - Vitamine D: .....
  - PTH: .....
  - Autres: .....
  - Phosphore: .....
  - Calcium : .....

**Annexe 2 : centrifugeuse MEGAFUGE16**



### Annexe 3 : réactifs utilisés dans l'étude.



### Annexe 4 : mode opératoire de Cobas e411

- Après avoir allumé l'appareil Cobas e411, nous vérifions que les quantités de réactifs, l'eau distillée disponible sont suffisantes pour assurer l'analyse du nombre d'échantillons de la journée, ainsi que le conteneur de déchets liquide et solide est vide.
- Mettre les réactifs au niveau de la cuvette destinée à contenir le mélange réactionnel.
- Lecture des réactifs.
- Pipeter 100 µl de sérum ou plasma dans les eppendrofs.
- Mettre les eppendrofs à analyser au niveau des puits destinés pour les analyses des

échantillons.

- Indiquer pour chaque épendorf le type d'analyse qui doit être réalisé (dosage de la vitamine D dans notre cas).
- Les autres étapes de l'analyse sont réalisées automatiquement par l'appareil. Elle est constituée d'une succession de cycles d'aspiration/ refoulement du milieu réactionnel.

**Annexe 5 : Analyseur cobas INTEGRA400plus.**

