

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTÉ DE MÉDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**STATUT DE LA VITAMINE D CHEZ LA POPULATION
TLEMCEMIENNE DE JUILLET 2020 À MARS 2021.**

Présenté par :

FARES Raouida

FARESSI Wafaâ

Soutenu le 30/09/2021

Le Jury

Président :

Dr BOUKLI HACENE Mohamed Nassim

Maitre assistant en pharmacie clinique

Membres :

Dr BAOUCH Ahmed

Maitre assistant en biochimie

Dr BENMANSOUR Madani

Maitre assistant en parasitologie

Encadreur

Dr KLOUCHE Yacine

Maitre assistatnt en biochimie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{ قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ }
(البقرة : 32)

{ وَمَا أَوْتِينَا مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا }
(الإسراء : 32)

{ وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا }
(طه : 114)

صدق الله العظيم

Remerciements

Avant tout, on remercie dieu le tout puissant de nous avoir accordé la force, la volonté et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer toute nos reconnaissances Monsieur Docteur KLOUCHE Yacine Maitre-assistant en biochimie CHU-Tlemcen de nous avoir encadrés, orientés et conseillés ainsi pour sa disponibilité, ses judicieux conseils et sa patience à répondre à nos innombrables questions.

Nous remercions Dr BOUKLI HACENE Mohamed Nassim de l'honneur qu'il nous fait d'avoir accepté de présider notre jury, nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury :

Dr BAOUCH Ahmed, Maitre assistant en biochimie

Dr BENMANSOUR Madani, Maitre assistant en parasitologie

Pour leur présence et d'avoir accepté d'examiner ce travail ainsi que pour les remarques qu'ils nous adresseront lors de cette soutenance afin de l'améliorer.

Nous n'oublions pas les personnels du Laboratoire de Biochimie qui nous ont aidés.

Nos sincères gratitude à tous les enseignants du département de pharmacie d'avoir partagé leur connaissance avec nous tout au long du cursus afin de nous donner une formation de qualité.

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce travail,

A Ma très chère mère Hamza Cherif Rafika

Source inépuisable de tendresse et de sacrifice qui fait tout pour ma réussite. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me consoler quand il fallait. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce travail en signe de ma vive reconnaissance et mon profond estime. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

A Mon cher père Mokhtar

En exprimant ma gratitude pour sa confiance, son soutien moral et matériel. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Que Dieu te procure bonne santé et te protège.

A Ma sœur Wafa et mon frère Imad

Pour leur motivation, encouragements permanents, et leur soutien moral.

A ma nièce Yasmine

Tes petites mains, ton envie de parcourir le monde, ton enthousiasme, tes sourires, tes yeux brillants sont incomparables. Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille. Je t'aime

A mes tantes spécialement Radia ainsi que mes cousins et cousines

Qui se sont toujours intéressés à mes études et qui m'ont toujours encouragé.

A ma binôme Wafaâ avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler et à mes ami(e)s, Meriem, Wafa, Hicham, Abdeladim que je remercie pour leur sincère amitié et confiance, et à qui je dois ma reconnaissance et mon attachement.

Et de façon particulière Nezha, merci beaucoup pour ton aide immense et tes précieux conseils tout au long du cursus.

Raouida



Dédicace

Je dédie ce travail,

A Mon très cher père Youcef

De tous les pères, tu es le meilleur. Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et perfectionnisme. Tu m'as toujours soutenue et m'as toujours dit « je savais que tu allais y arriver!» Merci d'avoir cru en moi. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Aucune dédicace ne saurait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon profond amour. Puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé et bonheur.

A Ma très chère mère Taouli Samira

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

A Mes sœurs Aïcha et Fatima Zohra et mes frères Khalil et Yahia qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

A Mes chers grands parents

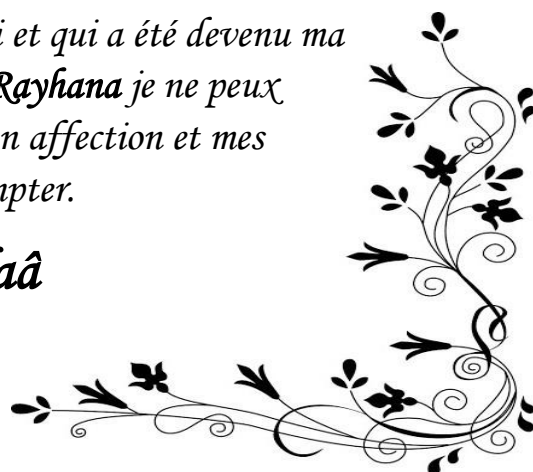
Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A mes oncles et tantes ainsi que mes cousins et cousines

Je profite de la présente occasion pour vous remercier pour tout le soutien, la sympathie, les conseils et les motivations que vous m'accordez.

A ma collègue Raouida qui a partagé ce travail avec moi et qui a été devenu ma meilleure amie et à mes amies Halima, Hakima, Ritaj, Rayhana je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs sur qui je peux compter.

Wafaâ



Liste des abréviations

1,25(OH)₂D	1,25 dihydroxyvitamine D.	Da	Dalton.
25(OH)D	25 hydroxyvitamine D.	EDTA	Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique.
7-DHC	7-déhydrocholesterol.	FGF	Fibroblast Growth Factor.
7-DHCR	7-déhydrocholesterol réductase.	FGFR1	Fibroblast Growth Factor Receptor 1.
AA	Acide Aminés.	FGF 23	Fibroblast Growth Factor 23.
ADH1	Autosomal Dominant Hypocalcemia type 1	FHH1	Familial Hypocalciuric Hypercalcaemia type1.
ADN	Acide Désoxyribonucléique.	g	gramme.
ADP	Adénosine Diphosphate.	GABA	Gamma-Aminobutyric Acid.
AJR	Apport Journalier Recommandé.	GH	Growth Hormone
AMPc	Adénosine Monophosphate Cyclique.	g/j	gramme par jour.
ANC	Apport Nutritionnel Conseillé.	g/L	gramme par Litre.
ANR	Apport Nutritionnel Recommandé.	h	heure.
ARNm	Acide Ribonucléique messenger.	HAART	Highly Active AntiRetroviral Therapy.
ATP	Adénosine Triphosphate.	HNF4α	Hepatic Nuclear Factor 4 α .
AZS	Angle Zénithal Solaire.	IBD	Inflammatorybowel Diseases.
BBM	Brush Border Membrane.	IGF	Insulin Growth Factor.
BCG	Bromocresol Green.	IGFBP	Insulin Growth Factor Binding Protein.
BHE	Barrière Hémato- Encéphalique.	IGF-1	Insulin-Like Growth Factor-1.
BMP	Bone Morphogenetic Protein.	IL-1	Interleukine 1.
C	Carbone.	IL-6	Interleukine 6.
Ca	Calcium.	IL-10	Interleukine 10.
CaSR	Calcium-Sensing Receptor.	IMC	Indice de Masse Corporelle.
Ca_v1.3	voltage-dependent Calcium channel.	j	jour.
CB9k	Calbindine9K.	KDa	Kilo Dalton.
CB28K	Calbindine28K.	Kg	kilogramme.
CD	Collecting Duct.	Kg/m²	kilogramme par mètre carré.
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide.	L	Litre.
Cldns	Claudines.	L/24 h	Litre par 24 heures.
CNT	Connecting Tubule.	m²	mètre carré.
COVID-19	COronavirus VIRus Disease 2019.	M	Mole par litre.
CYP	Cytochrome P450.	MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1.
Da	Dalton.	M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor.
DCT	Distal Convolutes Tubule.	MEC	Matrice Extracellulaire.
dL	décilitre.	Mg	Magnésium.
		mg	milligramme.

mg /dL	milligramme par décilitre.	PTH1-R	Parathyroid Hormone1-Receptor.
mg/j	milligramme par jour.	PXR	Pregnane X Receptor.
mg/L	milligramme par Litre.	RAMP	Receptor Activity-Modifying Protein.
mg/24 h	milligramme par 24 heures.	RANK	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B.
mL	millilitre.	RANKL	Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand.
mmol	milli mole.	RCPG	G-Protein Coupled Receptor.
mmol/L	milli molle par Litre.	SEP	Sclérose En Plaque (MS)
NCX-1	Na ⁺ /Ca ²⁺ -exchanger.	SHP	Small Heterodimer Partner.
ng	nanogramme.	SNC	Système Nerveux Central
ng/mL	nano gramme par millilitre.	SPF	Sun Protecion Factor.
nm	nanomètre.	T1DM	Type 1 Diabetes Mellitus.
nmol	nanomole.	T2DM	Type 2 Diabetes Millitus.
nmol/L	nanomole par Litre.	TAL	Thick Ascending Limb of Henle's loop.
NPT	cotransporteur sodium/phosphate.	TJ	Tight Junctions.
NPT2a	cotransporteur sodium/phosphate 2a.	TGFβ	Transforming Growth Factor β.
NPT2b	cotransporteur sodium/phosphate 2b.	TLR 2	Toll-Like Receptor 2.
NPT2c	cotransporteur sodium/phosphate 2c.	TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α.
NSHPT	Neonatal Severe Hyperparathyroidism.	TRPV5	Transient Receptor Potential Vanilloid 5.
OC	Ostéocalcine.	TRPV6	Transient Receptor Potential Vanilloid 6.
OPG	Osteoprotegerin.	UI	Unité Internationale.
P	Phosphore.	UI/j	Unité Internationale par jour.
PAL	Phosphatase Alcaline.	UV	Ultraviolet.
pH	potentiel Hydrogène.	UVA	Ultraviolet A.
PHPT	Primary Hyperparathyroidism.	UVB	Ultraviolet B.
PI3K	Phosphatidylinositol-3-Kinase.	UVC	Ultraviolet C.
PCK	Protéine Kinase C.	VDBP	Vitamin D Binding Protein.
PLC	Phospholipase C.	VDR	Vitamin D Receptor.
PMCA1b	Plasma Membrane Ca ²⁺ -ATPase subtype 1b.	VDRE	Vitamin D response Element.
PO₄	Phosphate.	Vit D	Vitamine D.
PPARα	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α.	Vit D2	Vitamine D2.
PPARγ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ.	Vit D3	Vitamine D3.
PR	Polyarthrite Rhumatoïde (RA).	µg	microgramme.
PsA	Psoriatic Arthritis.		
PT	Proximal Tubule.		
PTH	Parathormone.		
PTHrP	Parathyroid Hormone-related Protein.		

Liste des figures

Figure 1 : Spectre de la lumière ultraviolette et sa pénétration dans la peau en fonction de la longueur d'onde.	4
Figure 2 : Structure des vitamines D2 et D3.	5
Figure 3 : Métabolisme de la vitamine D.	7
Figure 4 : Niveau de protection contre les UVB par facteur de protection solaire (SPF).....	10
Figure 5 : L'angle du zénith solaire est l'angle entre la verticale locale et le faisceau solaire direct.	11
Figure 6 : L'inégalité du rayonnement ultraviolet solaire dans le monde.	12
Figure 7 : Equilibre normal du calcium.	20
Figure 8 : Représentation schématique de l'absorption intestinale du Ca^{2+}	22
Figure 9 : Manipulation du calcium rénal.	23
Figure 10 : Le récepteur de détection du calcium.	24
Figure 11 : Approche diagnostique de l'hypocalcémie.	26
Figure 12 : Approche diagnostique de l'hypercalcémie.	27
Figure 13 : Absorption intestinale du phosphate.....	30
Figure 14 : Transport transcellulaire du phosphate dans le tubule proximal.	31
Figure 15 : Séquence primaire de l'hormone parathyroïdienne.	32
Figure 16 : Rôle du CaSR dans l'homéostasie du Ca^{2+} extracellulaire.	33
Figure 17 : Effet de la vitamine D sur la sécrétion de PTH.	34
Figure 18 : Signalisation du FGF23 dans la cellule parathyroïde.	35
Figure 19 : Schéma de l'homéostasie du Calcium.....	35
Figure 20 : L'hormone parathyroïdienne stimule la résorption osseuse en régulant l'expression des cytokines pro- et anti-ostéoclastogènes dans les cellules de la lignée ostéoblastique.	36
Figure 21 : Rôle de la chimiokine MCP-1.	37
Figure 22 : Les domaines du VDR.....	38
Figure 23 : Mécanisme d'action moléculaire de la vitamine D.....	39
Figure 24 : Les 2 voies de la 25(OH)D.	40
Figure 25 : Effets d'un bilan calcique négatif sur l'os et contribution de l'expression du VDR dans les ostéoblastes.	41
Figure 26 : Schéma intégratif du métabolisme phosphocalcique.....	42
Figure 27 : Actions du VDR rénal.	42

Figure 28 : Niveaux moyens de vitamine D par pays par rapport aux cas de COVID-19 et à la mortalité/1 million de population.	47
Figure 29 : Activation par la 1,25(OH) ₂ D ₃ (1,25D) de la signalisation cellulaire génomique et non génomique (réponse rapide).	48
Figure 30 : Régulation du métabolisme de la vitamine D ₃ par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires.	49
Figure 31 : Résumé des maladies et troubles associés à la carence en vitamine D.	50
Figure 32 : Le développement du rachitisme, de l'ostéomalacie et l'ostéoporose.	51
Figure 33 : L'histologie d'un os normal, ostéoporose, rachitisme/ostéomalacie.	52
Figure 34 : Relations entre PXR et VDR influençant l'homéostasie de la vitamine D et la bonne minéralisation des os.	54
Figure 35 : Séquence d'acides aminés primaires de la calcitonine humaine.	55
Figure 36 : Inhibition de l'activité des ostéoclastes par les peptides de la famille de la calcitonine.	56
Figure 37 : Effets des estrogènes sur les cellules osseuses.	57
Figure 38 : Répartition entre os trabéculaire et os cortical selon le site osseux.	60
Figure 39 : Régulation de la formation des ostéoclastes.	61
Figure 40 : L'ostéoclaste et la résorption osseuse.	62
Figure 41 : Les différentes phases du remodelage osseux.	63
Figure 42 : Prise de sang par ponction veineuse.	66
Figure 43 : Centrifugeuse Human HuMax 14K [®]	67
Figure 44 : Prélèvement sanguin avant et après centrifugation.	67
Figure 45 : Automate Siemens Dimension EXL 200 [®]	68
Figure 46 : Automate IMMULITE 2000 XPI [®]	69
Figure 47 : Automate Siemens Advia 1800 [®]	71
Figure 48 : Répartition de la population par tranche d'âge.	73
Figure 49 : Répartition de la population selon le sexe.	74
Figure 50 : Répartition de la population par tranche d'âge selon le sexe.	74
Figure 51 : Répartition de la population selon l'IMC.	75
Figure 52 : Répartition de la population par IMC et sexe.	76
Figure 53 : Répartition de la population selon la couleur de peau.	76
Figure 54 : Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire.	77
Figure 55 : Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire et le sexe.	77
Figure 56 : Répartition de la population selon la protection solaire.	78

Figure 57 : Répartition de la population selon la protection solaire et le sexe.	78
Figure 58 : Répartition de la population selon le port de voile.	79
Figure 59 : Répartition de la population selon les taux de la vitamine D.	79
Figure 60 : Répartition de la population selon les taux du calcium.	80
Figure 61 : Répartition de la population selon les taux du phosphore.	81
Figure 62 : Répartition de la population selon les taux de la PTH.	81
Figure 63 : Répartition de la population selon les taux d'urée.	82
Figure 64 : Répartition des taux de la créatinine chez les hommes.	82
Figure 65 : Répartition des taux de la créatinine chez les femmes.	83
Figure 66 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge.	84
Figure 67 : Répartition de la population selon la vitamine D et le sexe.	84
Figure 68 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge chez les hommes.	85
Figure 69 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge chez les femmes.	85
Figure 70 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'IMC.	86
Figure 71 : Répartition de la population selon la vitamine D et la couleur de peau.	86
Figure 72 : Répartition de la population selon la vitamine D et la durée d'exposition solaire.	87
Figure 73 : Répartition de la population selon la vitamine D et la protection solaire.....	87
Figure 74 : Répartition de la population selon la vitamine D et le port de voile.	88

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les principales sources alimentaires de vitamine D (1 µg = 40 UI).....	5
Tableau 2 : Statut de la vitamine D défini par les taux sériques de 25(OH)D.....	8
Tableau 3 : Sources alimentaires du calcium.....	18
Tableau 4 : Apport nutritionnel recommandé en calcium (USDA : United States Department of Agriculture).....	19
Tableau 5 : Médicaments qui affectent le calcium.	28
Tableau 6 : Principaux aliments riches en phosphore.....	29
Tableau 7 : Niveau moyen de vit D, cas de COVID-19/1 M et décès causés par COVID-19.	46
Tableau 8 : Spécialités médicamenteuses à base de la vitamine D.....	53
Tableau 9 : Médicaments qui activent le récepteur du pregnane-X.....	53
Tableau 10 : Marqueurs du remodelage osseux.....	64
Tableau 11 : Paramètre biochimique et son automate correspondant.....	68
Tableau 12 : Les normes des paramètres.	71
Tableau 13 : Bilan biologique de la population étudiée.	83
Tableau 14 : Coefficient de corrélation de Pearson entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et les autres paramètres.....	89
Tableau 15 : Comparaison des moyennes de la vitamine D.	89

Table des matières

Liste des abréviations	I
Liste des figures	III
Liste des tableaux	VI
Table des matières	VII
Introduction	1

Synthèse bibliographique

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D	3
I.1 Origine et synthèse de la vitamine D	3
I.2 Structure de la vitamine D	4
I.3 Les apports	5
I.4 Les besoins	6
I.5 Métabolisme de la vitamine D	6
I.6 Stockage	7
I.7 Catabolisme	7
I.8 Forme de dosage	8
I.9 Hypovitaminose D	8
I.10 Les causes d'une carence en vitamine D	9
I.11 Variations physiologiques de la vitamine D	15
I.12 Epidémiologie du déficit en Vitamine D	16
Chapitre 2 : Généralités sur le calcium	18
II.1 Les apports	18
II.2 Les besoins	18
II.3 Homéostasie calcique	19
II.4 Répartition	20
II.5 Métabolisme	21
II.5.1 Absorption intestinale	21
II.5.2 Réabsorption rénale	22
II.5.3 Elimination fécale	23
II.6 Récepteur de détection du calcium	23
II.7 Rôle	25
II.8 Les variations pathologiques	25
II.9 Les interactions médicamenteuses	28
II.10 Les suppléments du calcium	28

Chapitre 3 : Généralités sur le phosphore	29
III.1 Les apports	29
III.2 Les besoins	29
III.3 Répartition.....	29
III.4 Métabolisme.....	29
III.4.1 Absorption intestinale.....	29
III.4.2 Réabsorption rénale	30
III.4.3 Élimination fécale.....	31
III.5 Rôle.....	31
Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique	32
IV.1 Parathormone	32
IV.1.1 Structure.....	32
IV.1.2 Régulation de la synthèse et de la sécrétion	32
IV.1.3 Effets physiologiques	35
IV.2 Vitamine D	38
IV.2.1 Le récepteur de la vitamine D.....	38
IV.2.2 Effets physiologiques	38
IV.2.2.1 Effets génomiques.....	39
IV.2.2.1.1 Effets génomiques classiques	40
a) Au niveau de l'os.....	40
b) Au niveau du rein.....	42
c) Au niveau intestinal.....	43
IV.2.2.1.2 Effets génomiques non classiques	43
a) Effets musculaires.....	43
b) Diabète.....	43
c) Cancers.....	43
d) Système nerveux.....	44
e) Système cardiovasculaire.....	44
f) Système immunitaire.....	45
g) Anti-infectieux.....	45
h) La peau.....	47
IV.2.2.2 Effets non génomiques.....	47
IV.2.3 Régulation du métabolisme	48
IV.2.4 Risques associés à l'hypovitaminose D.....	49
IV.2.4.1 Rachitisme et ostéomalacie.....	50

IV.2.4.2	Ostéoporose.....	51
IV.2.4.3	Traitement de la carence en vitamine D	52
IV.2.5	Toxicité.....	52
IV.2.6	Les aspects pharmaceutiques de la vitamine D	53
IV.2.7	Moment de prise de la vitamine D.....	53
IV.2.8	Les interactions médicamenteuses.....	53
IV.3	Calcitonine.....	54
IV.4	Autres hormones.....	56
Chapitre 5	Généralités sur l'os	60
V.1	Structure de l'os.....	60
V.2	Rôle de l'os.....	61
V.3	Le remodelage osseux physiologique.....	61
V.4	Déséquilibres du remodelage osseux et ostéoporose.....	64
Etude pratique		
I.	Objectifs de l'étude	65
I.1	Objectifs principaux	65
I.2	Objectifs secondaires	65
II.	Matériel et méthodes	65
II.1	Cadre de l'étude.....	65
II.2	Population de l'étude	65
II.2.1	Critères d'inclusion.....	65
II.2.2	Critères d'exclusion.....	65
II.3	Recueil des données.....	65
II.4	Phase pré-analytique.....	66
II.4.1	Préparation des individus pour le prélèvement.....	66
II.4.2	Préparations des échantillons.....	66
II.5	Phase analytique	67
II.5.1	Méthodes de dosage.....	68
II.5.1.1	Vitamine D.....	68
II.5.1.2	PTH.....	69
II.5.1.3	Phosphore inorganique.....	69
II.5.1.4	Calcium	70
II.5.1.5	Albumine.....	70
II.5.1.6	Urée.....	70
II.5.1.7	Créatinine	71
II.6	Traitement et analyse de données	72

III. Résultats	73
III.1 Analyse descriptive de la population étudiée.....	73
III.1.1 Répartition de la population par tranche d'âge.....	73
III.1.2 Répartition de la population selon le sexe	74
III.1.3 Répartition de la population par tranche d'âge selon le sexe	74
III.1.4 Répartition de la population selon l'IMC	75
III.1.5 Répartition de la population selon l'IMC et le sexe	76
III.1.6 Répartition de la population selon la couleur de peau.....	76
III.1.7 Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire.....	77
III.1.8 Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire et le sexe....	77
III.1.9 Répartition de la population selon la protection solaire	78
III.1.10 Répartition de la population selon la protection solaire et le sexe	78
III.1.11 Répartition de la population selon le port de voile.....	79
III.1.12 Répartition de la population selon les paramètres biologiques	79
III.1.12.1 Vitamine D	79
III.1.12.2 Calcium.....	80
III.1.12.3 Phosphore	81
III.1.12.4 PTH.....	81
III.1.12.5 Urée	82
III.1.12.6 Créatinine.....	82
III.1.13 Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge	84
III.1.14 Répartition de la population selon la vitamine D et le sexe	84
III.1.15 Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge et le sexe	85
III.1.16 Répartition de la population selon la vitamine D et l'IMC	86
III.1.17 Répartition de la population selon la vitamine D et la couleur de peau	86
III.1.18 Répartition de la population selon la vitamine D et la durée d'exposition solaire....	87
III.1.19 Répartition de la population selon la vitamine D et la protection solaire.....	87
III.1.20 Répartition de la population selon la vitamine D et le port de voile	88
III.2 Etude de la relation entre la vitamine D et les autres paramètres	89
IV. Discussion	91
Limites de l'étude, recommandations et perspectives.....	99
Conclusion.....	100
Références bibliographiques	101
Annexe	117
Résumé.....	120

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Introduction

La vitamine D (vit D) appartient au groupe des vitamines liposolubles (ADEK) provenant à la fois de l'apport alimentaire et de la synthèse endogène **(1, 2)**.

La vit D, qui n'est pas stricto sensu une vitamine, mais une pro-hormone puisque sa synthèse est possible dans l'épiderme à partir du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) sous l'action des rayonnements ultraviolets B (UVB) **(3, 4)**. Cette voie constitue la principale source du vit D, elle couvre 80 à 90 % des besoins humains **(1, 5)**. En termes de structure et de mode d'action, la vit D est similaire aux hormones stéroïdes classiques **(6)**.

En complément de son rôle central dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et la minéralisation osseuse, il y a eu ces dernières années un intérêt particulier pour les capacités régulatrices de la vit D dans d'autres facettes de la santé humaine en particulier **(7, 8)**: la fonction musculaire, l'homéostasie cardiovasculaire, la réponse immunitaire et la fonction nerveuse **(9)**. Ces nombreux effets potentiels non classiques sont suggérés par la quasi-ubiquité du récepteur de la vit D (VDR) **(10)**.

L'évaluation du statut vitaminiq ue D constitue un bon marqueur de l'état de santé osseuse et générale **(11)**. Elle peut être aisément réalisée par le dosage de la 25 hydroxyvitamine D (25(OH)D) sérique qui constitue la principale forme de réserve de la vit D **(12, 13)**.

La carence en vit D est désormais reconnue comme une pandémie mondiale **(14)**. On estime aujourd'hui que plus d'un milliard de personnes présenteraient une déficience ou insuffisance en vit D **(15)**. Hors, bien que les taux circulants en 25(OH)D varient en fonction du lieu géographique, de la culture et de la législation en vigueur dans le pays considéré (réglementation sur l'enrichissement alimentaire), une déficience est très largement répandue chez toutes les personnes, quel que soit l'âge, le sexe ou le statut social **(16, 17)**.

Le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte sont les manifestations classiques d'une carence profonde en vit D. Cependant, ces dernières années plusieurs études ont suggéré des relations épidémiologiques entre les faibles concentrations sériques en 25(OH)D et l'augmentation du risque de diverses pathologies, comme la sclérose en plaques, le diabète, certains cancers (du sein ou du colon), les pathologies cardiovasculaires, la tuberculose et les infections respiratoires **(18-20)**.

INTRODUCTION

L'insuffisance en vit D constitue un problème majeur de santé publique à l'échelle planétaire et l'Algérie ne fait pas exception à cet égard. Bien qu'elle soit un pays très ensoleillé, une forte prévalence d'hypovitaminose D touchant toutes les tranches d'âge est observable **(21-24)**.

En Algérie, le statut en vit D étant peu décrit **(24)**. Nous ne disposons pas de données nationales, peu d'études épidémiologiques ont été réalisées et sont insuffisantes pour déterminer la prévalence de l'hypovitaminose D à l'échelle nationale **(25, 26)**. Et au regard qu'une carence chronique en vit D peut entraîner des conséquences néfastes graves **(27)** il nous a paru pertinent et nécessaire d'évaluer cette prévalence au sein d'une population habitant dans une ville urbaine ensoleillée (wilaya de Tlemcen).

Le message actuel est de prendre en compte la fréquence du déficit en vit D, tant dans la population générale que plus spécifiquement chez les patients à risque d'ostéoporose **(3)** et cela nécessite la mise en œuvre des lignes directrices efficaces, des conseils sur l'exposition au soleil sans danger, une supplémentation orale quotidienne adéquate fourni par les médecins qui sont au cœur de cette problématique par une action ciblée de prévention, et l'enrichissement des aliments en vit D **(1, 28)**.

L'objectif principal de la présente étude est d'évaluer le statut en vit D au sein de la population de Tlemcen, ainsi qu'à estimer la prévalence de la carence et cela a été effectué par le dosage de la 25(OH) D sérique ainsi que d'autres marqueurs biologiques comme la parathormone (PTH), la calcémie, la phosphorémie, l'albuminémie, la créatininémie et l'urémie.

Les objectifs secondaires consistent à identifier les facteurs de risques potentiels et étudier la relation entre l'hypovitaminose D et les différents paramètres cliniques et biologiques. Cette étude permet aussi de disposer une base de données qui serviront à d'autres futures études nationales, voire même internationales.

Synthèse bibliographique

Chapitre 1 :
Généralités sur la vitamine D

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

I. Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

I.1 Origine et synthèse de la vitamine D

Quand on parle de la vit D, on considère indifféremment la vit D3 ou cholécalciférol, d'origine humaine ou animale, et la vit D2 ou ergocalciférol d'origine végétale (29). Elle a une origine exogène par l'alimentation et une origine endogène, par synthèse cutanée qui constitue la principale source de vit D (1) sous l'effet des UVB (290-315 nm) il y a conversion du 7-DHC en pré-vitamine D3 qui sous l'influence de la température (optimale à 37°C), est ensuite isomérisée en vit D3. Ces deux étapes sont non enzymatiques. La production de 7-DHC est cependant enzymatique. Le 7-DHC est produit dans la peau par la voie de Kandutsch–Russell. Cette voie entraîne la production du cholestérol par l'enzyme 7-DHC réductase (7-DHCR) ou de vit D par les rayonnements UVB (30, 31). En situation d'exposition intense à un ensoleillement important, l'excès de pré-vitamine D3 formé est transformé en composé inactif sous l'effet de la chaleur (31) pour éviter une production excessive de vit D (32).

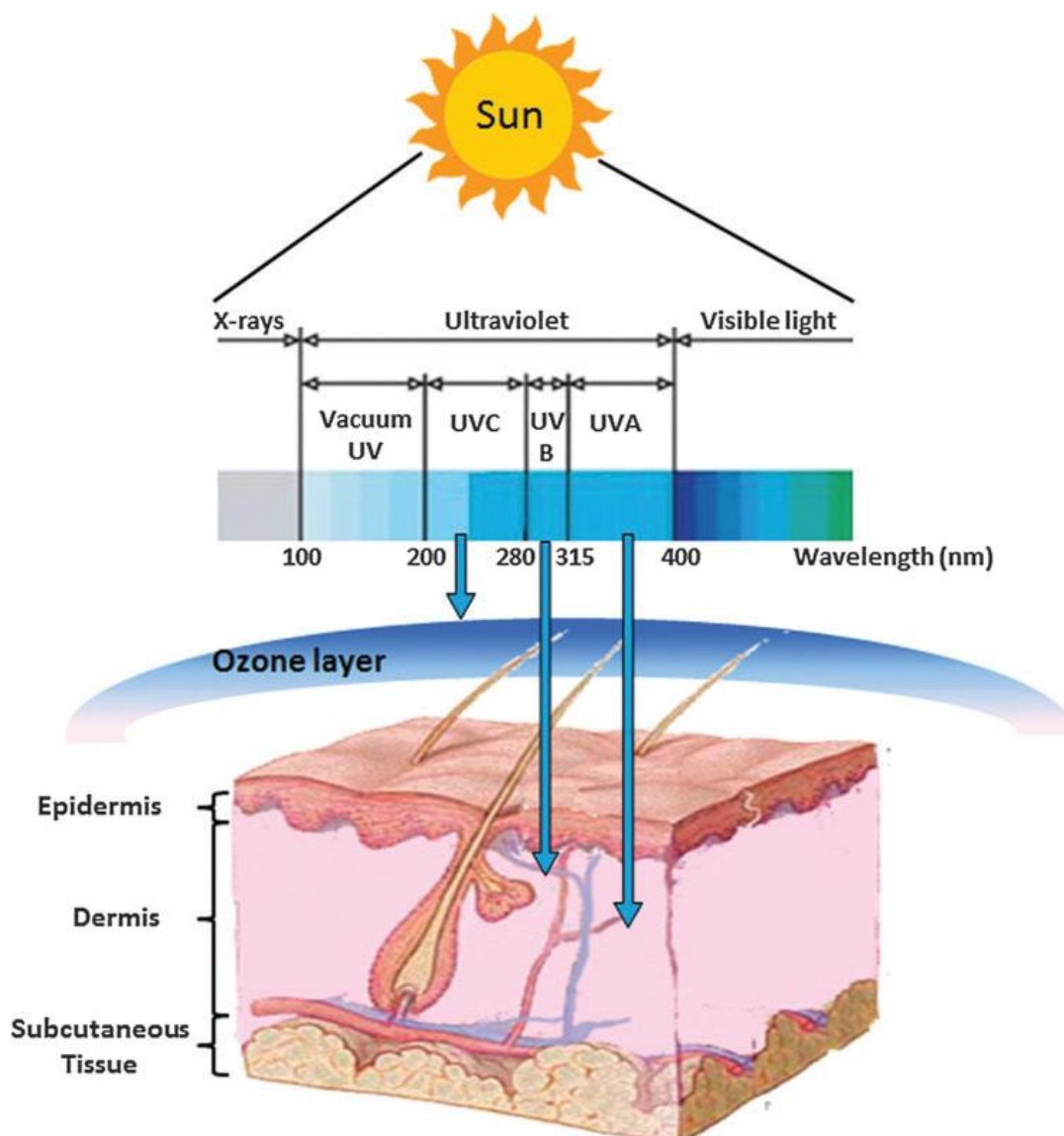


Figure 1 : Spectre de la lumière ultraviolette et sa pénétration dans la peau en fonction de la longueur d'onde (33).

Les UVC hautement énergétiques sont presque entièrement bloqués par la couche d'ozone. La profondeur de pénétration à travers les couches de l'épiderme augmente avec la longueur d'onde, car les longueurs d'onde plus courtes, très énergétiques, sont davantage diffusées et absorbées. Par conséquent, les UVB atteignent principalement l'épiderme, tandis que les UVA, moins énergétiques, affectent également les couches cutanées du derme (33).

I.2 Structure de la vitamine D

La vit D, un sécostéroïde liposoluble, se présente sous deux formes : vit D2 et vit D3. Ces formes ne diffèrent que dans la chaîne latérale, où la vit D2 a une double liaison entre C22 et C23, et un groupe méthyle à C24, contrairement à la vit D3 (30).

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

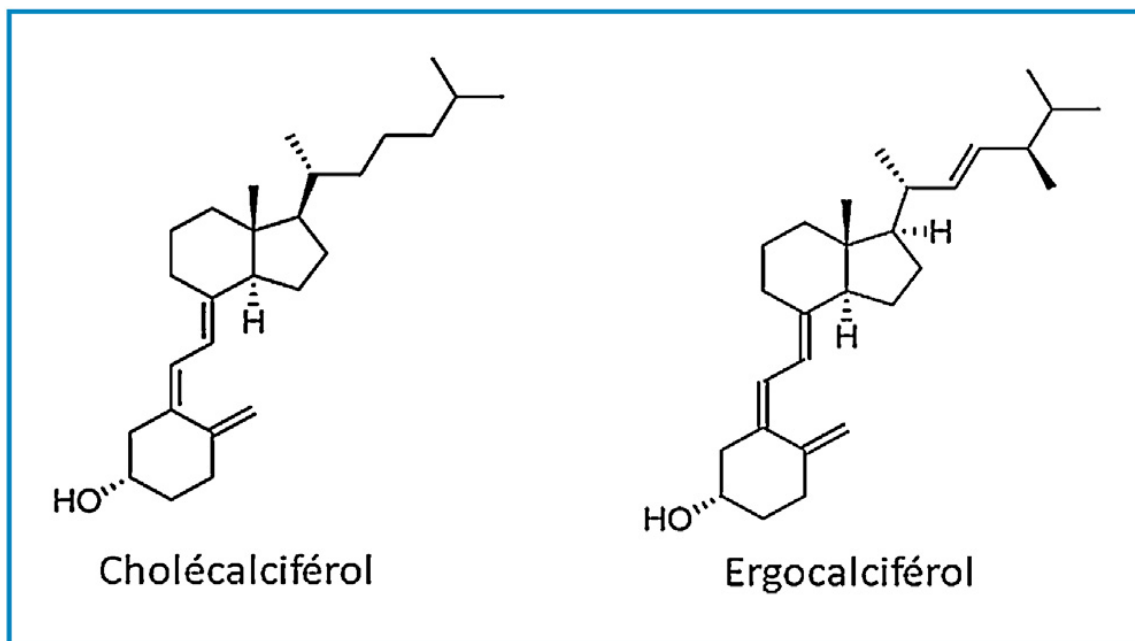


Figure 2 : Structure des vitamines D2 et D3 (34).

I.3 Les apports

I.3.1 Sources alimentaires de la vitamine D

Tableau 1 : Les principales sources alimentaires de vitamine D (1 µg = 40 UI) (29).

Aliment	Teneur en µg pour 100 g ou 100 mL	
Vitamine D2	- Les sources alimentaires de vitamine D2 sont très peu nombreuses. Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. - Le «champion du monde» est le champignon Shitake séché	20–25
Vitamine D3	- Huile de foie de morue - Saumon, hareng, ou thon sauvage - Sardines à l'huile en boîte - Jaune d'œuf - Foie de veau - Laitages ou céréales enrichis en vitamine D	500 15–25 7,5 2–3 0,5 1,25

I.3.2 Recommandations d'exposition solaire

Une exposition excessive de la peau au soleil entraînant des érythèmes et des brûlures cutanées est associée à un risque accru de cancer de la peau et de photo-vieillesse. Bien qu'il ne soit pas déraisonnable de promouvoir les activités de plein air et d'encourager

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

l'exposition directe du visage au soleil, les bras sans écran solaire pendant 10-15 minutes, au moins deux fois par semaine selon le type de peau (32).

I.4 Les besoins

En France, les apports journaliers recommandés (AJR) sont toujours de 200 UI/j et les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour les adultes sont de 400 UI/j au-dessous de 70 ans et 600 UI/j au-dessus (29).

I.5 Métabolisme de la vitamine D

Après transport dans la circulation sanguine, liée aux chylomicrons ou à la vitamin D-binding protein (VDBP), la vit D est captée au niveau hépatique et hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25(OH)D ou calcidiol dont la demi-vie est relativement longue (3 à 4 semaines) (34) et sa concentration sérique représente le statut vitaminique D d'un individu (29). Cette hydroxylation peut être assurée par plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450 parmi lesquels le CYP2R1, le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2. Cependant, le CYP2R1 semble être l'enzyme clé, après cette première hydroxylation la 25(OH)D circule dans le sang, majoritairement liée à la VDBP (34) et est de nouveau hydroxylée sous l'action d'une enzyme, la 1 α -hydroxylase, pour former la 1,25 dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D dont la demi-vie est courte (environ quatre heures). Cette seconde hydroxylation se fait classiquement dans les cellules du tubule proximal rénal. Le complexe 25(OH)D-VDBP est filtré par le glomérule puis réabsorbé dans les cellules proximales grâce à la mégaline, une protéine de surface qui lie la VDBP et participe à son internalisation. L'importance de ce mécanisme est illustré par les souris dont le gène de la mégaline a été invalidé et qui ne peuvent pas réabsorber la 25(OH)D et développent un rachitisme (10). Cette hydroxylation en position 1 est assurée par CYP27B1, fortement exprimé au niveau du rein (34).

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

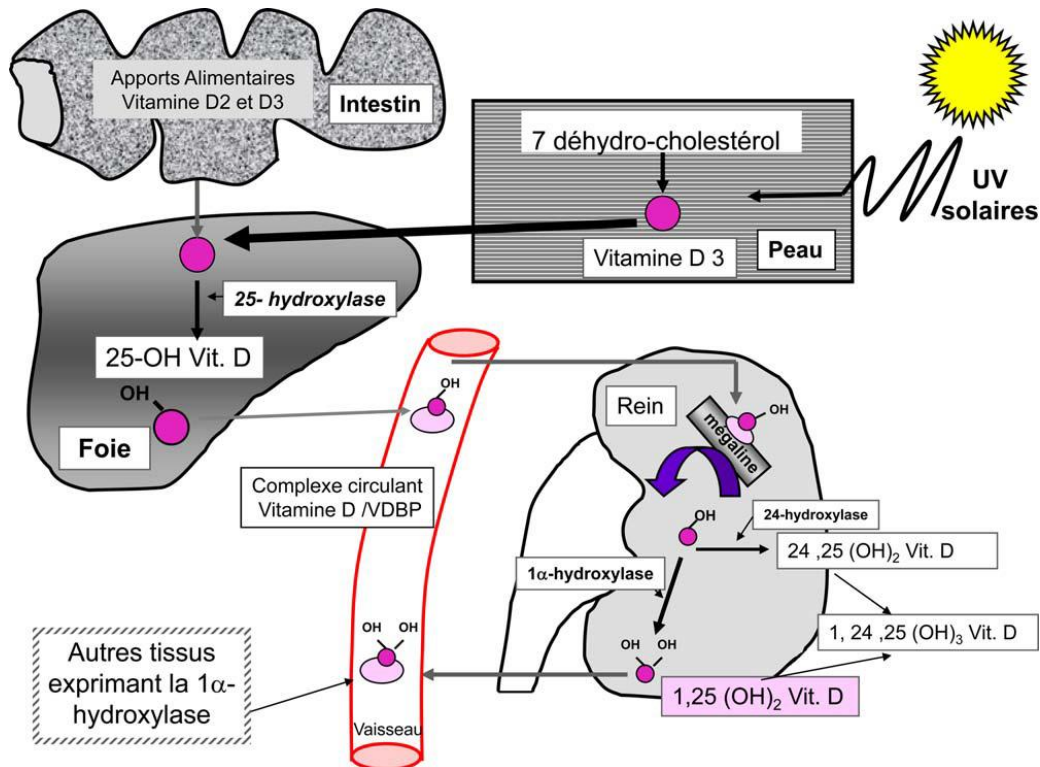


Figure 3 : Métabolisme de la vitamine D (35).

La 1α -hydroxylase est presque exclusivement exprimée dans le rein. Cependant, des activités de la 1α -hydroxylase ont été observées dans certains tissus extrarénals, notamment dans les cellules inflammatoires de la lignée monocyte/macrophage. Dans la sarcoidose, la 1α -hydroxylase des macrophages provoque une surproduction de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, ce qui entraîne une hypercalcémie (36).

I.6 Stockage

la forme de stockage $25(\text{OH})\text{D}_3$ ou calcidiol (37) est stockée au niveau du foie, du muscle et du tissu adipeux (4).

I.7 Catabolisme

Le catabolisme de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ plasmatique est assuré par la CYP24A1 (ou 24-hydroxylase) qui dégrade la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ plasmatique en $1,24,25$,trihydroxyvitamine D.

C'est la première étape de la dégradation de la vit D qui aboutira à l'acide calcitroïque, forme inactive de la vit D (38). Contrairement à CYP27A1 et CYP27B1, localisées principalement dans le foie et le rein respectivement (39), La CYP24A1 est localisée de façon ubiquitaire dans les cellules cibles de la vit D permettant une régulation à l'échelle de l'organisme. Cette

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

CYP24A1 est également capable d'hydroxyler la 25(OH)D en 24,25(OH)₂D, diminuant d'autant la possibilité de transformer la 25(OH)D en sa forme active (38).

La perte du catabolisme périphérique des métabolites de la vit D chez les patients présentant une mutation inactivatrice de CYP24A1, comme les sujets atteints d'hypercalcémie idiopathique familiale, est responsable de taux élevés et prolongés de 1,25(OH)₂D après une charge en vit D native (40).

I.8 Forme de dosage

C'est la 25(OH)D représentant le stock en vit D apportés par la synthèse cutanée et les apports alimentaires qui doit être dosée pour savoir si le patient a ou non une carence en vit D (31, 41).

Bien que la 1,25(OH)₂D soit la forme active de vit D, elle ne doit pas être mesurée pour déterminer le statut en vit D. En effet, en cas d'insuffisance en vit D, la 1,25(OH)₂D peut être normale, voire élevée car le déficit stimule la PTH et donc la 1 α -hydroxylase. On peut donc aboutir à la situation paradoxale d'un sujet ayant un taux élevé de forme active de vit D et un taux bas de 25(OH)D (41).

Les indications du dosage du 1,25(OH)₂D dans des situations très particulières classiquement la recherche d'une synthèse endogène excessive dans le bilan d'hypercalcémie (sarcoïdose, tuberculose, lymphomes et autres granulomatoses, recherche d'une étiologie à une hypercalcémie associée à une PTH basse) (42, 43).

I.9 Hypovitaminose D

Le déficit en vit D est un désordre fréquent associé à plusieurs facteurs de risque dont les études épidémiologiques permettent de les identifier (sujets âgés, surpoids, sujets à peau pigmentée, port de vêtements couvrants, très peu d'activités en extérieur) permettant de cibler les sujets ou les patients qui bénéficieront particulièrement d'une supplémentation en vit D (44, 45).

Tableau 2 : Statut de la vitamine D défini par les taux sériques de 25(OH)D (46-48).

Taux sériques de 25(OH)D	Statut de la vitamine D
< 10 ng/mL (25 nmol/L)	déficit profond (ou carence)
< 20 ng/mL (50 nmol/L)	déficit
Entre 21 et 29 ng/ml (52.5–72.5 nmol/l)	Insuffisance
≥ 30 ng/ml (75 nmol/l)	Suffisance
> 150 ng/mL	intoxication

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

I.10 Les causes d'une carence en vitamine D

I.10.1 Réduction de la synthèse cutanée

La photosynthèse cutanée par les UVB assurant 90% de l'apport en vit D, tous les facteurs s'y opposant vont obérer cet apport (49) :

I.10.1.1 L'âge :

La concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge, une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vit D à travers la peau qu'un sujet âgé de 20 ans (34).

I.10.1.2 La pigmentation de la peau :

La mélanine (pigment de la peau) constitue un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de la vit D. Ainsi, la prévalence de l'insuffisance en vit D est plus importante chez les sujets de peau noire (34).

I.10.1.3 Les habitudes vestimentaires :

Vêtements enveloppants liés au froid ainsi le port de voile qui diminuent la surface cutanée exposée aux UVB (50, 51).

I.10.1.4 L'exposition au soleil durant la pratique sportive :

Ait un impact sur le statut en vit D des sportifs. En effet, les athlètes pratiquant des sports d'intérieur ou en salle (natation, gymnastique, basket-ball...) seraient plus carencés (94% d'entre eux avec des taux inférieurs à 30 ng/mL) que ceux qui s'entraînent en extérieur dans les régions ensoleillées (football...) (48 à 84% d'entre eux avec des taux inférieurs à 30 ng/mL) (52).

I.10.1.5 La sédentarité :

Conduisant à une moindre exposition au soleil (34).

I.10.1.6 L'utilisation de crèmes solaires :

Liée à l'application des consignes de photoprotection en prévention des cancers cutanés (34).

Les écrans solaires sont conçus pour absorber efficacement le rayonnement dans la gamme des UVB, un SPF (Sun Protection Factor) de 30 en absorbe 97,5%. La conséquence non intentionnelle est que ce rayonnement est également responsable de la production cutanée de vit D. Par conséquent, un SPF de 30, correctement appliqué, réduit la capacité de la peau à produire de la vit D de 97,5% (53). Ce qui conduit à la prévalence de l'insuffisance en vit D

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

paradoxalement plus élevée dans les pays où l'ensoleillement est important du fait d'une forte protection solaire (34).

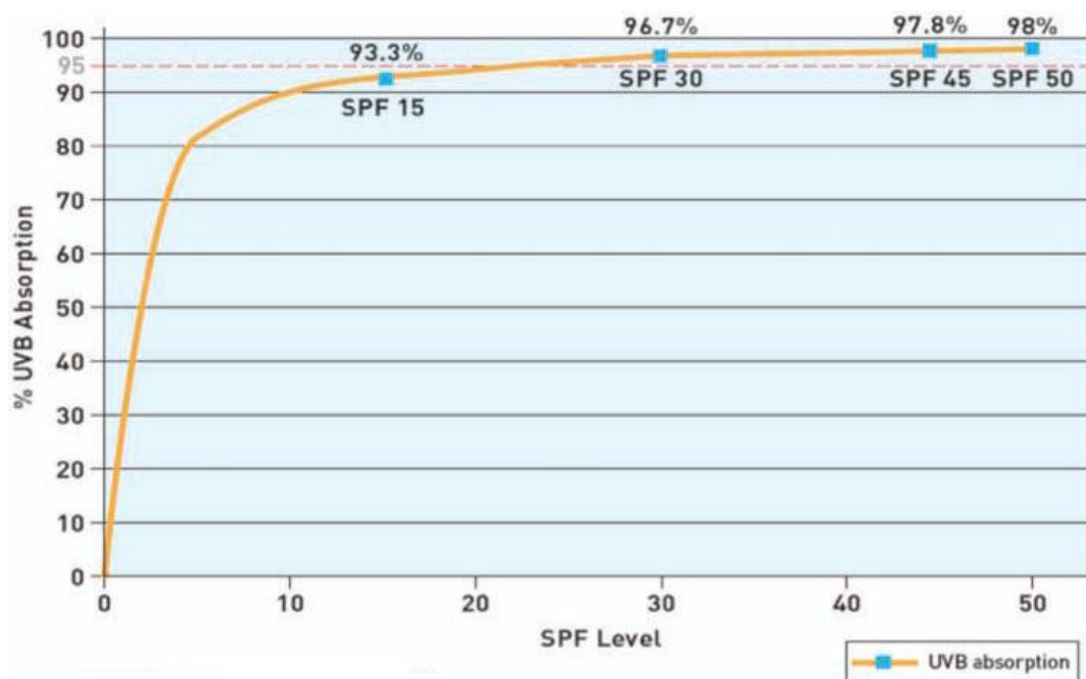


Figure 4 : Niveau de protection contre les UVB par facteur de protection solaire (SPF) (54).

1.10.1.7 La pollution atmosphérique :

En bloquant une partie du rayonnement UVB participe aussi à la réduction de la synthèse de vit D (34).

1.10.1.8 La saison :

En général, les rayons UV peuvent être représentés en fonction de l'angle zénithal solaire (AZS) plutôt que du temps. AZS est l'angle entre la verticale locale (zénith) et la position du soleil à un moment donné (55).

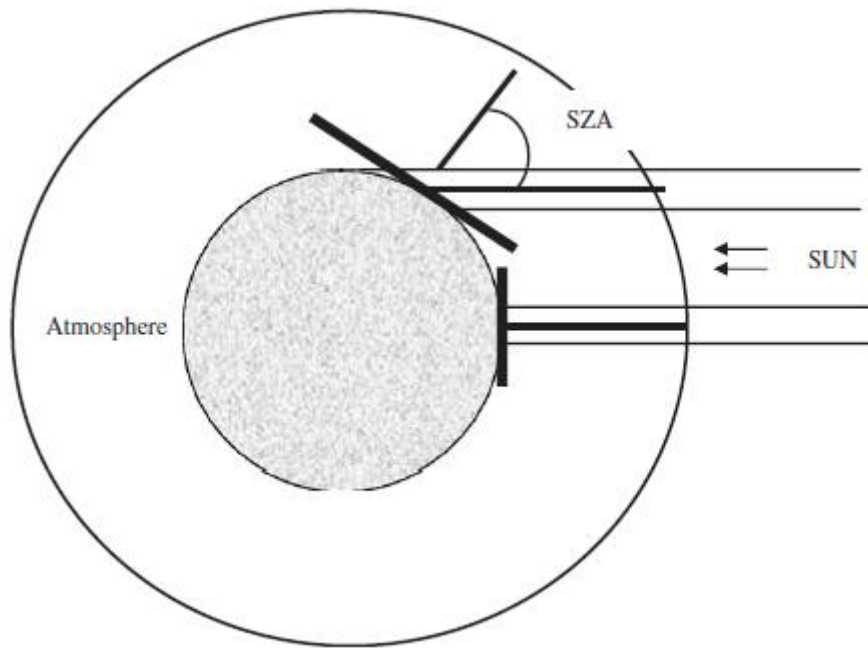


Figure 5 : L'angle du zénith solaire est l'angle entre la verticale locale et le faisceau solaire direct (56).

La modification des AZS au cours d'une journée a un impact majeur sur les niveaux d'UV de surface. De même, au cours d'une année, des changements des AZS se produisent en raison de l'orbite elliptique de la terre autour du soleil (55).

En été, les AZS sont plus petits (le soleil est plus haut dans le ciel, ce qui entraîne des niveaux de rayons UV plus élevés) que l'hiver où les AZS sont plus grands (le soleil est plus à l'horizon, ce qui entraîne des niveaux de rayons UV plus faibles) (55).

1.10.1.9 L'Ozone :

L'ozone (O_3) est créé lorsque des atomes d'oxygène libres dans l'atmosphère (créés lorsque l'oxygène diatomique (O_2) est séparé par des UV de courte longueur d'onde) se combinent avec des molécules d' O_2 existantes. Ces molécules d' O_3 absorbent les UV (principalement les UVB) lorsqu'ils traversent la couche d'ozone (55).

1.10.1.10 L'heure de la journée :

L'heure de la journée a une influence importante sur les niveaux de rayons UV du soleil à la surface. Tôt le matin et tard l'après-midi (AZS plus grand), la longueur du trajet que le rayonnement UV doit parcourir dans l'atmosphère est plus longue qu'à midi, et rencontrera donc plus d'ozone et d'autres particules, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption ainsi une diminution des quantités d'UV atteignant la surface de la planète (55).

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

1.10.1.11 La latitude :

À l'équateur, AZS est le plus petit, ce qui entraîne des niveaux d'UV plus élevés. En s'éloignant de l'équateur vers les pôles l'AZS augmente, ce qui se traduit par une augmentation de la longueur de trajet nécessaire au passage du rayonnement. Cela crée des niveaux élevés de diffusion et d'absorption, entraînant une diminution des niveaux de rayons UV (55).

Les UVB n'atteignent le sol et la peau que lorsque le soleil est suffisamment haut dans le ciel pour que les UVB pénètrent toutes les couches de l'atmosphère. Ainsi, une vaste partie de l'hémisphère nord - comprenant presque toute l'Europe et une grande partie de l'Amérique du Nord et de l'ancienne Union soviétique - ainsi que quelques pays de l'hémisphère sud - sont concernés. Dans tous ces pays, l'exposition au soleil n'inclut les UVB que pendant ces créneaux horaires relativement réduits du jour et de l'année. Ces régions correspondent à celles où l'on observe la plus forte prévalence de la sclérose en plaques. En revanche, les régions subtropicales et tropicales, où 80% de la population mondiale vit, dispose d'un ensoleillement suffisant pour fournir la principale source de vit D naturelle presque toute l'année (5).

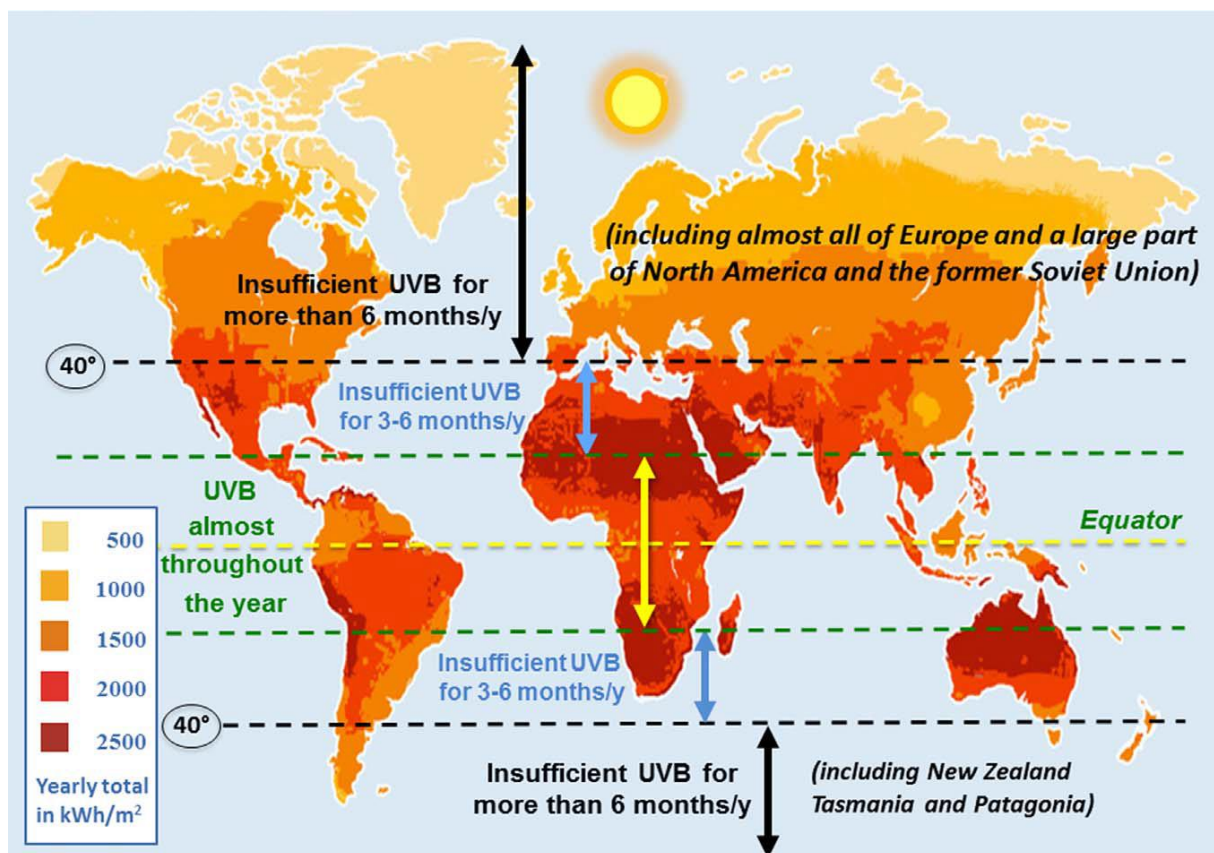


Figure 6 : L'inégalité du rayonnement ultraviolet solaire dans le monde (5).

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

I.10.1.12 L'altitude :

L'altitude à laquelle les mesures sont effectuées peut affecter la quantité d'UV observée. À haute altitude, le rayonnement UV traverse moins l'atmosphère et a donc moins de chances d'interagir avec les aérosols, l'O₃ et d'autres particules (55).

C'est pourquoi, pendant l'hiver et en début de matinée et en fin d'après-midi, il y a peu ou pas de synthèse de la vit D₃ (57).

I.10.2 Diminution de la biodisponibilité

I.10.2.1 L'obésité :

IMC > 30 kg/m² (4). Il a été montré que le tissu adipeux stockait la 25(OH)D, et donc, en diminuait sa biodisponibilité (58).

I.10.2.2 La malabsorption :

La mucoviscidose (59), la maladie cœliaque, la maladie de Whipple, la maladie de Crohn, les médicaments qui réduisent l'absorption du cholestérol (60) (Cholestyramine (4)) affectent la capacité de l'organisme à absorber la vit D (60).

Les statines réduisent les concentrations de cholestérol sérique en inhibant l'enzyme de synthèse du cholestérol, l'HMG Co-A réductase. La vit D est dérivée du cholestérol, donc en diminuant la synthèse du cholestérol, les statines pourraient également réduire la synthèse de la vit D (61).

I.10.2.3 L'allaitement maternel :

Faible teneur en vit D dans le lait maternel ce qui augmente le risque de carence en vit D chez le nourrisson lorsque le lait maternel est la seule source d'alimentation (60).

I.10.3 Diminution de l'hydroxylation en 25 de la vitamine D

I.10.3.1 L'hépatopathie sévère :

Défaut de la 25 hydroxylation de la vit D (62).

I.10.3.2 L'isoniazide :

Inhibiteur connu de l'activité de l'enzyme CYP3A4, des études antérieures ont montré que le taux sérique de la 25(OH)D était significativement réduit chez les hommes normaux traités à l'isoniazide. la réduction de la 25(OH)D a également été associée à une diminution de la 1,25(OH)₂D sérique indiquant que l'isoniazide a également inhibé l'activité du CYP27B1 (63).

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

I.10.3.3 La cimétidine :

Est un inhibiteur du métabolisme microsomal des médicaments, et on pourrait donc s'attendre à ce que cet agent inhibe la vit D 25-hydroxylase hépatique, une enzyme dépendante du cytochrome P450. Des études animales ont montré une diminution dose-dépendante de l'activité de la 25-hydroxylase en présence de concentrations croissantes de cimétidine (64).

I.10.4 Diminution de l'hydroxylation en 1 de la vitamine D

I.10.4.1 L'insuffisance rénale :

Dès une filtration glomérulaire inférieure à 50 mL/min (50), l'accumulation du phosphate (PO_4) à l'intérieur de l'épithélium tubulaire exerçant une action d'inhibition sur la 1α -hydroxylase (35).

I.10.4.2 Le ketonazole :

Un inhibiteur non spécifique des enzymes P450, réduit les niveaux de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en inhibant la 1α -hydroxylase, l'enzyme responsable de sa production. Il a été utilisée avec succès dans le traitement des patients atteints d'hypercalcémie avec sarcoïdose et les taux élevés de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (65).

I.10.5 Augmentation des pertes urinaires de $25(\text{OH})\text{D}$

Fuite rénale de vit D associée à sa protéine de transport (VDBP) (62).

I.10.6 Un catabolisme accru

Rifampicine (50), anticonvulsivants, glucocorticoïdes, HAART (traitement du SIDA) : liaison au récepteurs des stéroïdes et des xénobiotiques ou au PXR (Pregnane X Receptor) ce qui active la destruction de la $25(\text{OH})\text{D}$ et de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ en acide calcitroïque inactif (60).

I.10.7 Les troubles acquis

Troubles granulomateux, sarcoïdose, tuberculose et autres affections, y compris certains lymphomes où il y'a conversion par les macrophages de la $25(\text{OH})\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, donc diminution du taux de $25(\text{OH})\text{D}$ et augmentation du taux de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (60).

I.10.8 Les troubles héréditaires

Notons par ailleurs que la génétique influence le statut vitaminique D de manière significative. Les polymorphismes des gènes 7DHCR, CYP2R1, CYP24A1 et Gc (le gène codant pour la VDBP) ont une influence sur la concentration circulante de $25(\text{OH})\text{D}$ (66).

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

a) Rachitisme vitamino-résistant de type 1 :

Normal à la naissance, le nourrisson développe un rachitisme très précoce et très sévère. La 25(OH)D est normale (mais elle peut être abaissée), alors que la 1,25(OH)₂D est très abaissée, voire nulle, et ceci en l'absence de pathologie rénale. L'absence de réponse biologique au traitement confirme le diagnostic. Rare, transmise de façon récessive autosomique, la maladie est due au défaut d'activité de la 1 α -hydroxylase rénale (CYP27B1). Alors que des doses considérables de vit D (1 à 7 mg/j) étaient autre fois nécessaires, des doses très faibles de 0,3 à 3 mg/j de 1,25(OH)₂D ou de 1 α -hydroxylase suffisent pour guérir la maladie, sous réserve que le traitement ne soit jamais interrompu (49).

b) Rachitisme vitamino-résistant de type 2 :

Le diagnostic est confirmé par des taux très élevés de 1,25(OH)₂D et l'absence de réponse au traitement. La maladie, extrêmement rare, est due à une anomalie génétique des récepteurs à la vit D, récessive autosomique (49).

I.11 Variations physiologiques de la vitamine D

En général, le statut en vit D est négativement lié à l'âge. Les personnes âgées présentent un risque accru d'insuffisance de vit D en raison de la capacité réduite de la peau âgée à synthétiser la vit D (67).

Dans plusieurs petites études, les taux plasmatiques de 1,25(OH)₂D ont été multipliés par 2 au début de la grossesse, par rapport aux valeurs d'avant la grossesse, on atteint un maximum au cours du troisième trimestre, et reviennent à la normale ou en dessous de la normale pendant la lactation. Les taux plasmatiques de 25(OH)D ne changent pas, sauf si l'apport ou la synthèse change (68).

L'augmentation de la synthèse de 1,25(OH)₂D dépend de l'accélération de la 1-hydroxylation (CYP27B1 (69)) dans les reins maternels (68). L'expression du CYP27B1 et du VDR dans les composants maternels et fœtaux du placenta favorise la synthèse extra-rénale de la 1,25(OH)₂D pendant la grossesse (69).

La carence en vit D chez les femmes enceintes est associée à une augmentation du risque de prééclampsie, de diabète gestationnel, et de césarienne. Les conséquences chez le nouveau-né sont un petit poids de naissance, un risque d'hypocalcémie néonatale, de rachitisme néonatal, et de développer un diabète de type 1 (70).

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

I.12 Epidémiologie du déficit en Vitamine D

L'insuffisance en vit D est une problématique mondiale, touchant toutes les tranches d'âge. Sa prévalence varie selon les seuils retenus pour définir le statut de carence ou d'insuffisance (71).

❖ En Algérie

Une étude prospective transversale menée sur une période de 4 mois à Alger.

– G1 : sujets jeunes de 18 à 30 ans, 85% présentent une carence en vit D.

– G2 : sujets âgés de 40 à 80 ans, 93,75% présentent une carence en vit D (72).

❖ Dans les autres pays

En Maroc, une enquête descriptive au niveau du centre hospitalier Ibn Sina de Rabat (CHIS). En effet 76,6% des patients souffraient d'insuffisance en vit D, 12,3% de carence en vit D (73).

En Tunisie, une étude descriptive transversale a été menée en 2002 dans une zone urbaine Ariana. La prévalence de l'hypovitaminose D était de 47,6% (74).

Bien que bénéficiant d'un ensoleillement maximal, les pays du Moyen-Orient et d'Afrique sont pourvoyeurs d'un grand nombre de cas de rachitisme et de carence profonde. Ceci s'explique par le port de vêtements couvrants, une peau plus sombre et l'absence de supplémentation des nourrissons nourris au lait maternel pour les pays africains. Dans ces pays, les jeunes enfants, mais aussi les adolescents, sont particulièrement carencés (70% en Iran et 80% en Arabie Saoudite ont un taux de 25(OH)D inférieur à 10 ng/mL) (75).

En Turquie, une étude descriptive rétrospective a été réalisée en examinant les données des patients qui ont été admis à l'hôpital d'éducation et de recherche de l'université des sciences de la santé de Konya en 2016 a donné les résultats suivants (76).

Concentration de 25(OH)D	Prévalence
< 30 ng/mL	94,47%
< 20 ng/mL	76,25%
< 10 ng/mL	32,20%

Chapitre 1 : Généralités sur la vitamine D

En France, il n'y a que deux études qui apportent des données sur le statut vitaminiq ue D de la population générale française adulte, l'étude SUVIMAX et, plus récemment, l'étude ENNS 2006-2007 qui ont donné les résultats suivants (66).

	L'étude ENNS	L'étude SUVIMAX
Concentration de 25(OH)D		
< 30 ng/mL	80,1%	83,9%
< 20 ng/mL	42,5%	57,7%
< 10 ng/mL	4,8%	14,8%

Aux États-Unis, les études National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 20 289 prélèvements ont été effectués entre 2000 et 2004, et 18 158 entre 1988 et 1994. Il est apparu que les concentrations moyennes avaient significativement baissé entre 1988 et 2004 (passant de 30 ng/mL en moyenne à 24 ng/mL). Les auteurs attribuent cette baisse à l'augmentation de l'IMC, à une protection accrue vis-à-vis du soleil, à une réduction de la consommation de lait (enrichi en vit D) et à une diminution globale de l'activité de plein air (75).

Au Canada, une étude réalisée chez des adultes sains à Calgary, une de ces villes les plus ensoleillées, a montré qu'à la fin de l'hiver, 39% d'entre eux ont un taux inférieur à 20 ng/mL et 86% un taux inférieur à 32 ng/mL (75).

Un essai mené en Argentine chez des sujets sains a révélé un taux de 25(OH)D moyen de 20 ng/mL au Nord et de 14 ng/mL au Sud (75).

En Australie comme en Nouvelle-Zélande, les différents âges de la population semblent concernés par l'hypovitaminose D avec des taux particulièrement bas chez les sujets âgés (75).

Chapitre 2 :
Généralités sur le calcium

Chapitre 2 : Généralités sur le calcium

II. Chapitre 2 : Généralités sur le calcium

Le calcium (Ca) est un micronutriment du groupe des minéraux qui devrait toujours faire partie de notre alimentation. C'est l'élément minéral le plus abondant dans notre corps, car il constitue une partie importante du squelette et des dents. Le Ca représente environ 2% du poids corporel en chiffres absolus 1200 g (1,2 kg) (77).

II.1 Les apports

Comme le corps humain n'est pas capable de synthétiser les minéraux, le Ca doit être inclus dans l'alimentation à des niveaux appropriés (78). Une grande variété d'aliments est nécessaire pour respecter les recommandations diététiques. Cela renforce le fait que la consommation d'un seul aliment ou groupe d'aliments ne permet pas d'atteindre l'équilibre alimentaire (79).

Tableau 3 : Sources alimentaires du calcium (80, 81).

Aliments	Teneur en mg du Ca pour 100 portions comestibles.
Lait et produits laitiers :	
Lait de vache, lait de chèvre, caillé (de vache)	120-210
Fromage, lait écrémé en poudre et lait entier en poudre	790 -1370
Poissons	320-650
Noix et oléagineux :	
Noix de coco sèche, amande, graines de moutarde et graines de tournesol	130-490
Chocolat (noir/au lait)	50/200
Graines de cumin	1080
Légumes :	
Secs : lentilles, fève, haricot blanc	20-60
Verts : haricot vert, épinards, cresson	40-160
Fruits :	
mûre, orange, figue	30-90
secs : raisin, pruneau, abricot, datte, figue	40-160

❖ Eaux minérales riches en calcium et métabolisme osseux :

La directive 2009/54/CE a classé les eaux minérales naturelles en fonction de leur teneur en minéraux, en indiquant "Eau avec Ca" si la teneur en Ca est >150 mg/L. Les eaux minérales riches en Ca pourraient donc être recommandées pour fournir à la fois une source de Ca alimentaire et une hydratation adéquate, tout en étant dépourvues de calories (82).

II.2 Les besoins

Les besoins alimentaires en Ca sont déterminés par le besoin de développement et d'entretien des os, qui varient tout au long de la vie (83). L'apport nutritionnel recommandé (ANR) en Ca

Chapitre 2 : Généralités sur le calcium

varie entre 700 et 1200 mg/j étant plus élevé pendant l'enfance et l'adolescence, la grossesse et l'allaitement, et chez les personnes âgées (82).

Tableau 4 : Apport nutritionnel recommandé en calcium (USDA : United States Department of Agriculture) (82).

Groupe d'âge	ANR/AS * (mg/j)
Nourrissons	
0 à 6 mois	* 200
6 à 12 mois	* 260
Enfants	
1 à 3 ans	700
4 à 8 ans	1000
Hommes/Femmes	
9-13 ans	1300
14-18 ans	1300
19-30 ans	1000
31-50 ans	1000
51-70 ans (hommes)	1000
51-70 ans (femmes)	1200
>70 ans	1200
Grossesse/allaitement	
14-18 ans	1300
19-50 ans	1000

*Pour les nourrissons de 0 à 6 mois et de 6 à 12 mois, il s'agit des Apports Suffisants (AS).

II.3 Homéostasie calcique

L'homéostasie du Ca désigne le processus par lequel le corps humain maintient systématiquement les niveaux du Ca sérique dans une fourchette très étroite (9-10 mg/dL) par l'absorption intestinale du Ca, la réabsorption rénale et le dépôt de Ca dans les os (84).

Chapitre 2 : Généralités sur le calcium

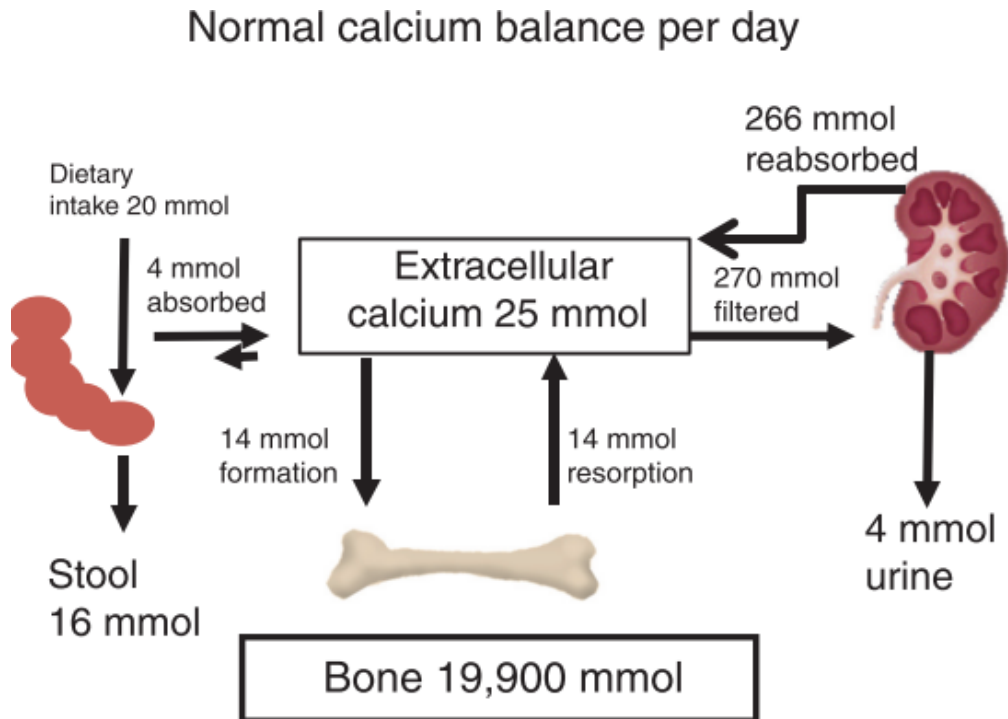


Figure 7 : Equilibre normal du calcium (85).

Ces processus sont régulés par des facteurs locaux et circulants. Les deux principales hormones qui influencent l'homéostasie du Ca sont la PTH et le calcitriol. D'autres facteurs sont le PO_4 , la 25(OH)D, la calcitonine, le récepteur de détection du calcium (CaSR), le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23), le peptide lié à la PTH (PTHrP) (86).

II.4 Répartition

Le corps adulte contient environ 1 kg de Ca, dont 99% sont situés dans la phase minérale des os et 1% dans le sang, le liquide extracellulaire et les tissus mous (87).

II.4.1 Dans le sang

Le Ca dans le sang est en partie (45%) lié aux protéines, en particulier à l'albumine, de manière dépendante du pH, et en partie (10%) complexé à des anions tels que le PO_4 et le citrate. Environ 45% circule sous forme de fraction libre ou ionisée et constitue la partie biologiquement active du Ca sanguin total (87).

II.4.2 Dans les cellules

La concentration de Ca dans le cytoplasme cellulaire est d'environ 10^{-6} M, tandis que la concentration de Ca dans le liquide extracellulaire est d'environ 10^{-3} M. Cela crée un gradient de concentration de 1000 fois à travers la membrane plasmique qui favorise l'entrée du Ca dans la cellule (87).

Chapitre 2 : Généralités sur le calcium

II.4.3 Dans les os

L'os est le principal réservoir de Ca dans l'organisme. La majorité du Ca du squelette se trouve dans la phase minérale de l'os sous forme d'hydroxyapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Ce cristal joue un rôle essentiel dans les propriétés mécaniques de portance de l'os et sert de source de Ca pour soutenir une variété de systèmes biologiques dépendant du Ca et pour maintenir le Ca ionisé du sang dans la plage normale (87).

II.5 Métabolisme

Le métabolisme du Ca est principalement régulé par l'intestin, les reins, les os et les glandes parathyroïdes. En raison de leur travail coordonné, la concentration sérique de Ca est maintenue dans une fourchette étroite (88).

II.5.1 Absorption intestinale

Un maximum de 30% du Ca ingéré peut être absorbé par voie entérale (89).

L'absorption intestinale du Ca se fait par deux voies : une transcellulaire et l'autre paracellulaire (90).

La voie transcellulaire comprend 3 étapes : l'entrée du Ca^{2+} à travers les membranes de la bordure en brosse (BBM) des entérocytes par les canaux calciques épithéliaux : TRPV6, TRPV5, $\text{Ca}_v1.3$. Le déplacement du Ca^{2+} de la BBM vers les membranes basolatérales par une liaison aux protéines à haute affinité calbindine 9K(CB9K), et l'extrusion du Ca^{2+} dans le sang. La pompe Ca-ATPase sous type 1b de la membrane plasmique (PMCA1b) et l'échangeur sodium calcium (NCX1) sont principalement impliqués dans la sortie du Ca^{2+} des entérocytes (91). Il s'agit d'une voie dépendante de l'énergie par laquelle le Ca peut se déplacer contre un gradient de concentration (92). La faible consommation habituelle du Ca régule positivement la voie de transport saturable, un processus médié par une production rénale accrue de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (93).

La voie paracellulaire : le mouvement du Ca^{2+} à travers les jonctions serrées est un processus passif qui dépend de la concentration et du gradient électrique à travers l'épithélium. Ce transport est non saturable et se produit principalement dans le jéjunum et l'iléon dans des conditions d'apport suffisant ou élevé de Ca (88).

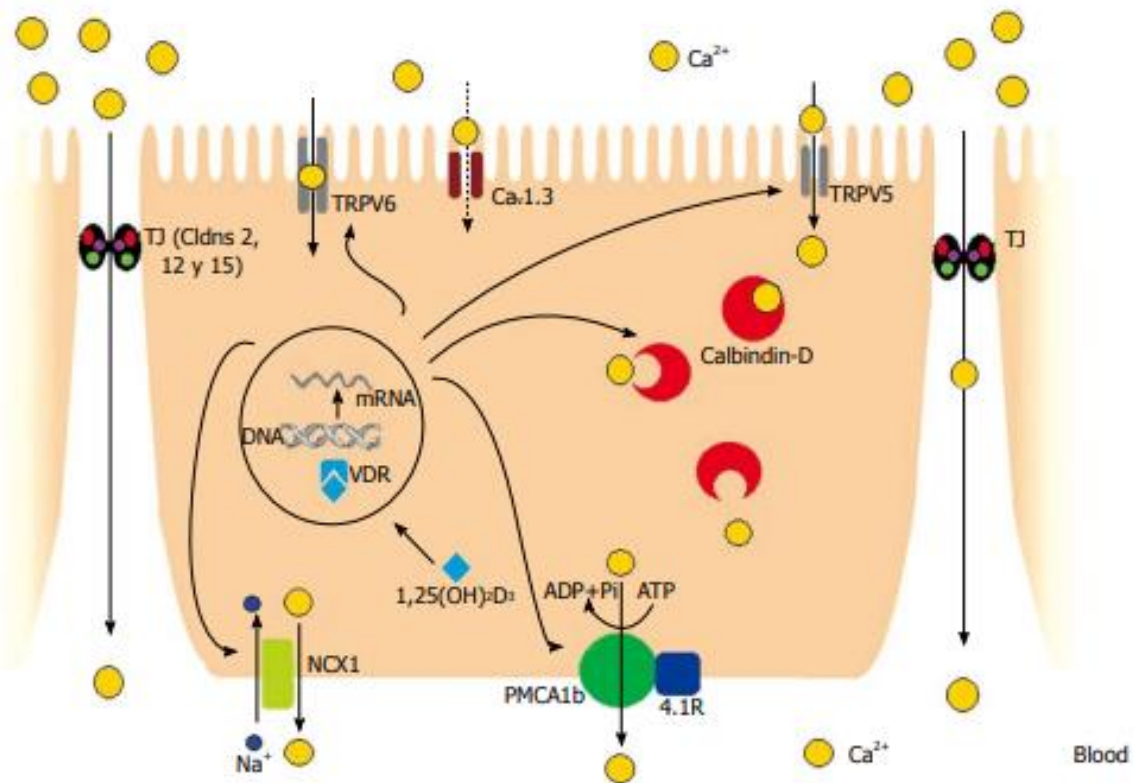


Figure 8 : Représentation schématique de l'absorption intestinale du Ca^{2+} (91).

II.5.2 Réabsorption rénale

Chez les humains qui ont un débit de filtration glomérulaire de 170 L/24 h, environ 10 g/j de Ca est filtré. La quantité du Ca excrétée dans l'urine est généralement comprise entre 100 et 200 mg/24 h, par conséquent, 98% à 99% de la charge filtrée du Ca est réabsorbée par les tubules rénaux (94). Comme dans l'intestin, la réabsorption rénale peut se faire par des voies paracellulaires et transcellulaires. La plupart du Ca filtré, environ 70% dans le tubule proximal et 20% dans le membre épais ascendant est réabsorbé par la voie paracellulaire (95). Le transport transcellulaire actif du Ca se produit aussi bien dans le tubule contourné distal que dans le tubule communicant (96). Le Ca entre depuis la lumière par les canaux calciques TRPV5 en descendant les gradients électrochimiques. Dans les cellules, le Ca se lie à la calbindine28K (CB28K) et est transporté vers la membrane basolatérale où il est activement réabsorbé par l'échangeur NCX1 et/ou la PMCA1b (85).

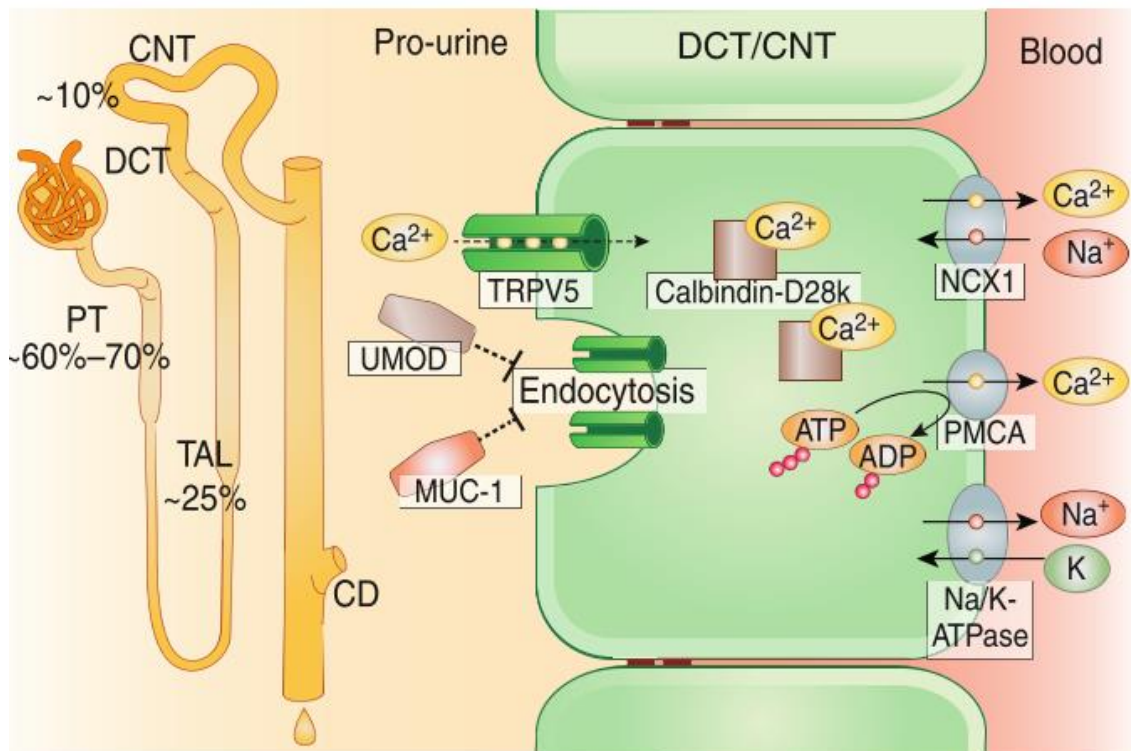


Figure 9 : Manipulation du calcium rénal (97).

II.5.3 Elimination fécale

Le Ca non absorbé est excrété dans les fèces en formant des complexes avec les acides biliaries, les acides gras libres, l'acide oxalique et l'acide phytique (98).

La perte fécale est de 75% du Ca absorbé (99).

II.6 Récepteur de détection du calcium

II.6.1 Structure générale

Le gène du CaSR humain a été cartographié sur le chromosome 3q13 par hybridation in situ en fluorescence et analyses de liaison (100).

Le CaSR est un récepteur couplé à une protéine G qui appartient à la famille C (RCPG) (101) possédant 1085 acides aminés (AA) (102) avec trois régions structurales clairement différentes (103) :

- Une extrémité N-terminale qui est le domaine extracellulaire de la protéine et il contient un certain nombre de résidus acides impliqués dans la liaison au Ca.
- Un domaine transmembranaire constitué de 07 hélices typiques de la superfamille des RCPG.
- Un grand domaine cytosolique carboxyle terminal (103).

Chapitre 2 : Généralités sur le calcium

Le CaSR joue un rôle central dans la régulation de l'homéostasie du Ca extracellulaire (104). Il est exprimé de manière ubiquitaire, mais surtout dans la glande parathyroïde (105), les cellules C de la thyroïde et les reins. L'activation du CaSR par une augmentation du Ca^{2+} inhibe la sécrétion du PTH, stimule celle de la calcitonine et favorise l'excrétion urinaire de Ca^{2+} (104).

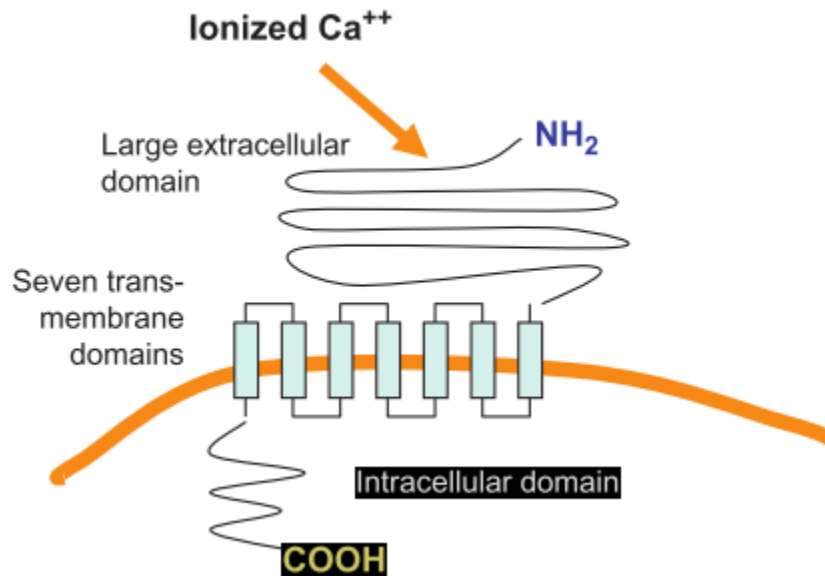


Figure 10 : Le récepteur de détection du calcium (106).

II.6.2 Troubles associés aux mutations du récepteur de détection du calcium

Plus de 230 mutations germinales différentes du CaSR (107).

Ces mutations peuvent entraîner une perte de la fonction du CaSR et donner lieu à des troubles hypercalcémiques tels que l'hypercalcémie hypocalciurique familiale de type 1 (FHH1), l'hyperparathyroïdie néonatale sévère (NSHPT) et l'hyperparathyroïdie primaire à l'âge adulte (PHPT), ou entraîner un gain de fonction qui est associé à des troubles hypocalcémiques tels que l'hypocalcémie autosomique dominante de type 1 (ADH1) et le syndrome de Bartter de type V (108).

II.6.2.1 Hypercalcémie hypocalciurique familiale de type 1

L'atteinte génétique est une mutation inactivatrice du CaSR (109).

La FHH1 est caractérisée par une hypercalcémie légère à modérée ; des taux sériques de PTH normaux (chez ~80% des patients) ou légèrement élevés (chez ~20% des patients) et une faible excrétion urinaire de Ca (108).

Chapitre 2 : Généralités sur le calcium

II.6.2.2 Hyperparathyroïdie primaire sévère néonatale

La NSHPT est une maladie rare dans laquelle les nourrissons atteints présentent une hypercalcémie marquée (110), des concentrations de PTH sérique 5 à 10 fois plus élevées, une hypertrophie marquée des glandes parathyroïdes (108), une déminéralisation osseuse et un retard de croissance (111), et qui peut être fatale si elle n'est pas traitée (110). Une parathyroïdectomie est généralement nécessaire pour traiter la NSHPT (108).

II.6.2.3 Hyperparathyroïdie primaire

Elle entraîne une hypercalcémie symptomatique dans l'enfance ou au début de l'âge adulte, qui nécessite un traitement par parathyroïdectomie (108).

II.6.2.4 Hypocalcémie autosomique dominante de type 1 et syndrome de Bartter de type

V

Les patients atteints de l'ADH1 présentent une hypocalcémie, une hyperphosphatémie, une hypercalciurie et des taux de PTH souvent détectables, mais inadéquatement bas (112).

le syndrome de Bartter de type V se caractérise par une alcalose hypokaliémique, une perte de sel rénal et un hyperaldostérone hyperrénal (108).

II.7 Rôle

Le Ca est un nutriment essentiel au bon fonctionnement du corps humain, en particulier pour la santé osseuse. Il participe à de nombreux processus vitaux comme la contraction musculaire, la conduction nerveuse, les sécrétions hormonales et digestives, la coagulation sanguine mais aussi comme cofacteur pour un certain nombre d'enzymes. Le Ca contribue aussi à une pléiotropie de fonctions cellulaires (croissance, prolifération, apoptose) (81).

II.8 Les variations pathologiques

II.8.1 Hypocalcémie

L'hypocalcémie est définie par un taux de Ca total sérique $< 2,12$ mmol/L (8,5 mg/dL) (113).

II.8.1.1 Les signes cliniques

Les manifestations cliniques apparaissent généralement avec des valeurs $< 7,2$ mg/dL, bien que certains patients puissent rester asymptomatiques avec des taux beaucoup plus bas (114).

Les signes courants d'hypocalcémie sont (115) : les crampes musculaires, les paresthésies (116), les spasmes carpopédiés, des arythmies cardiaques mises en évidence par un intervalle QT prolongé (106) crises, agitation, hypersensibilité et désorientation (115). Elle peut également entraîner l'ostéoporose et ses effets associés, notamment la détérioration des os et un risque accru de fractures (116).

Chapitre 2 : Généralités sur le calcium

II.8.1.2 Diagnostic

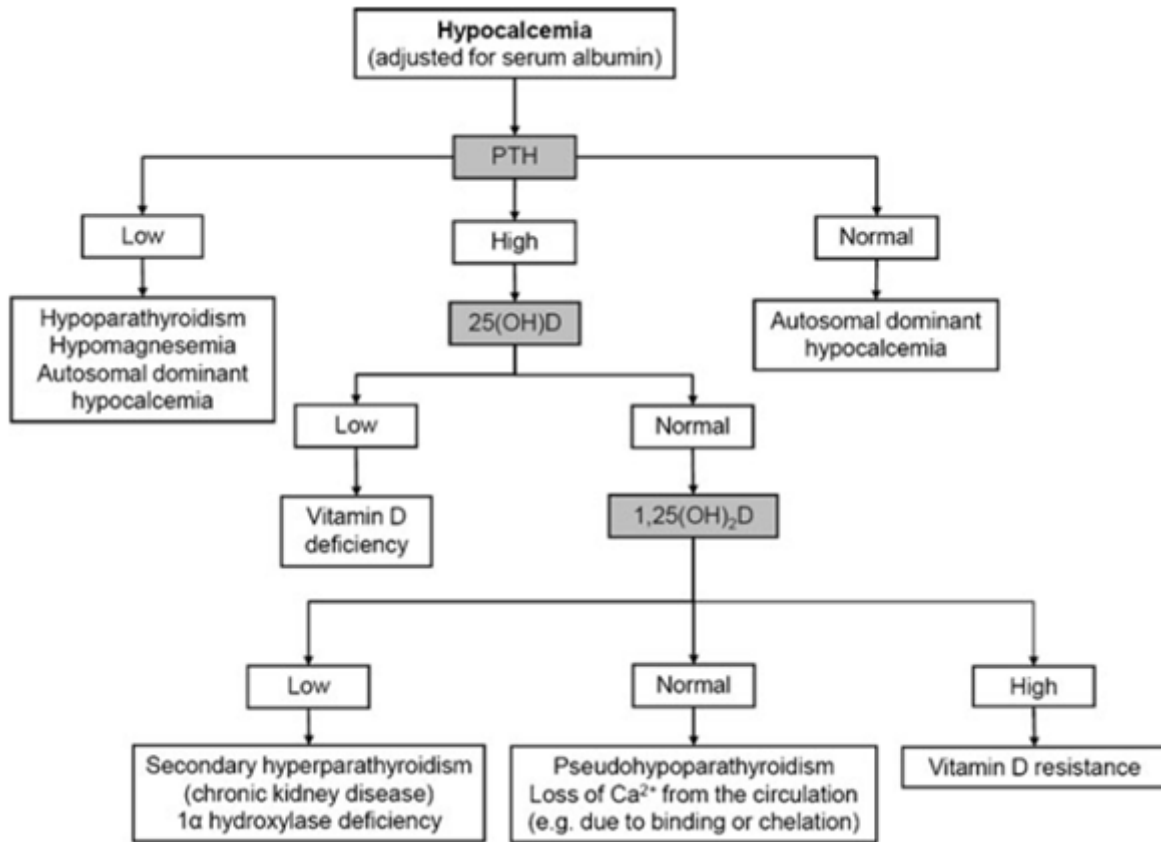


Figure 11 : Approche diagnostique de l'hypocalcémie (117).

II.8.1.3 Traitement

Si les patients ne présentent pas de symptômes, ils doivent être réalimentés en Ca par voie orale, généralement sous la forme de carbonate de Ca (118).

Les deux solutions de Ca les plus couramment utilisées en intraveineuse sont le chlorure de Ca à 10% et le gluconate de Ca à 10% (119).

La déplétion en magnésium (Mg) est répandue chez les patients des unités de soins intensifs et constitue une cause fréquente d'hypocalcémie. Par conséquent, l'hypomagnésémie doit également être traitée (119).

La carence en vit D est traitée par l'ergocalciférol ou le cholécalciférol ; la posologie dépend en partie de l'étiologie sous-jacente, les troubles malabsorptifs nécessitant des doses beaucoup plus importantes à long terme (119).

Chapitre 2 : Généralités sur le calcium

II.8.2 Hypercalcémie

L'hypercalcémie est définie comme une concentration de Ca sérique $> 2,60$ mmol/L (120) (10,6 mg/dL) (86).

II.8.2.1 Signes cliniques

Les signes de l'hypercalcémie peuvent aller de pair avec son degré de gravité, comme suit :

a) Léger : Ca sérique $< 12,0$ mg/dL elle se présente généralement de manière asymptomatique (86).

b) Modérée : Ca sérique 12,0-14,0 mg/dL. La présentation peut inclure la fatigue, le malaise, l'anorexie, une capacité de concentration mentale altérée, la constipation, la polyurie, la polydipsie (86).

c) Grave : Ca sérique $> 14,0$ mg/dL La présentation peut inclure, en plus de ce qui précède, des nausées, des vomissements, une déshydratation, une pancréatite, des ulcères gastriques, des arythmies, un arrêt cardiaque, une altération des capacités mentales, un coma, la mort (86).

II.8.2.2 Diagnostic

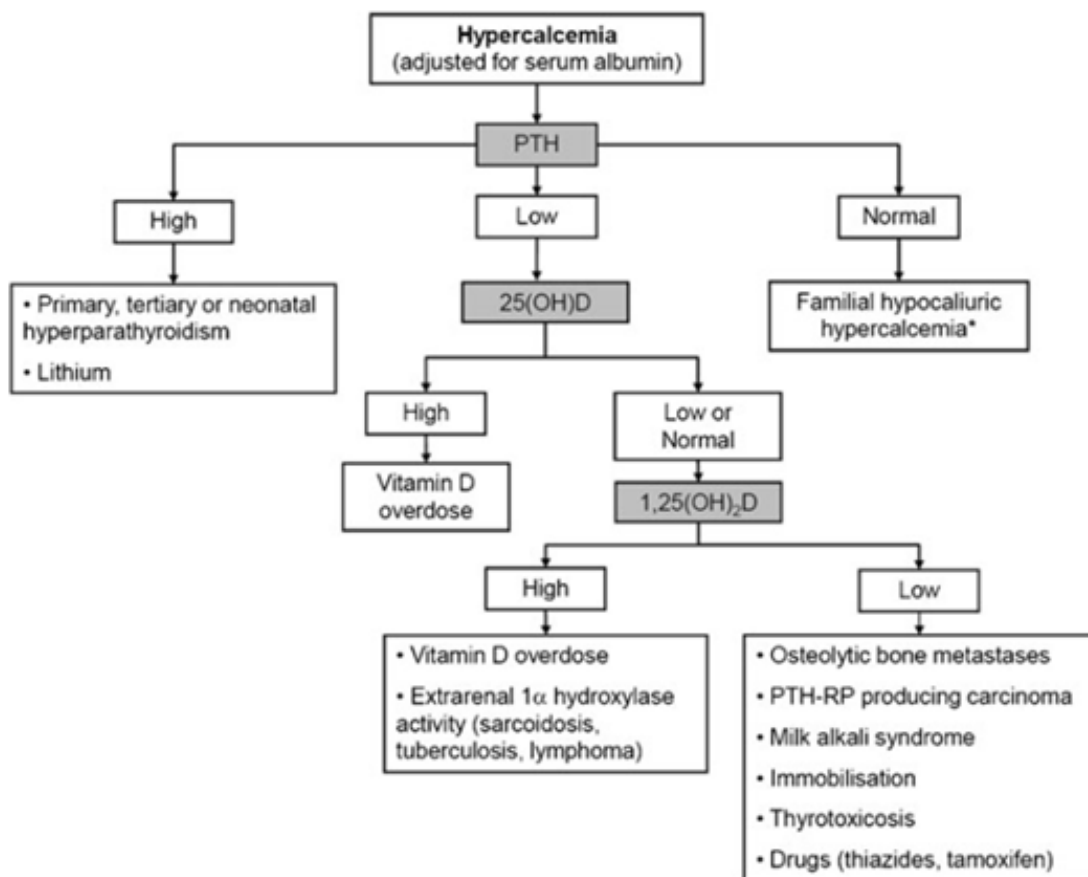


Figure 12 : Approche diagnostique de l'hypercalcémie (117).

Chapitre 2 : Généralités sur le calcium

II.8.2.3 Traitement

Le traitement dépend de la gravité et de la cause de l'hypercalcémie, ainsi que de l'état du patient (121).

Les patients asymptomatiques peuvent ne nécessiter qu'un suivi et des examens complémentaires (121).

Les bisphosphonates (pamidronate et acide zolédronique) agissent pour réduire le Ca en inhibant l'activité des ostéoclastes dans l'os (121).

Le dénosumab est un nouveau médicament antirésorptif actuellement autorisé uniquement pour l'ostéoporose mais utilisé à titre expérimental dans l'hypercalcémie sévère (121).

II.9 Les interactions médicamenteuses

Tableau 5 : Médicaments qui affectent le calcium (122).

Effet	Médicament	Mécanisme
Augmentation du calcium	Bicarbonate	Mécanismes multiples
	Calcitriol	1,25 Dihydroxyvitamine D
	Hydrochlorothiazide	Résorption rénale
	Lithium	Hormone parathyroïdienne
Diminution du calcium	Bisphosphonates	Résorption osseuse
	Calcitonine	Résorption osseuse
	Cinacalcet	Hormone parathyroïdienne
	Furosémide	Résorption rénale
	Glucocorticoïdes	Mécanismes multiples
Réponse variable	Estrogènes	Mécanismes multiples

II.10 Les suppléments du calcium

La supplémentation en Ca est couramment utilisée pour la prévention et le traitement de l'ostéoporose (80) et les fractures osseuses, en particulier chez les femmes ménopausées et les personnes âgées (123).

Il existe plusieurs sels de Ca disponibles sur le marché mondial. De nombreuses formulations de suppléments de Ca contiennent des ingrédients supplémentaires tels que la vitamine K et/ou le Mg (80). Elle peuvent également contenir de la vit D, qui aide l'organisme à absorber le Ca (124).

Les formes les plus courantes de Ca disponibles sont le carbonate de Ca et le citrate de Ca. Les autres formes de Ca sont le lactate, le gluconate et l'hydroxyapatite (80).

Chapitre 3 :
Généralités sur le phosphore

Chapitre 3 : Généralités sur le phosphore

III. Chapitre 3 : Généralités sur le phosphore

III.1 Les apports

Le PO_4 est présent en forte concentration dans de nombreux aliments, notamment les produits laitiers, la viande et les légumes (125).

Tableau 6 : Principaux aliments riches en phosphore (126).

Aliments	Teneur en mg pour 100 g ou 100 mL
Produits laitiers :	
Lait	90
Yaourt	120–160
Fromage (gruyère)	500
Végétaux et dérivés :	
Poudre cacao	666
Pomme de terre	120
Pâtes	80
Pain blanc	100
Protéines animales :	
Viandes	250
Foie	400
Poisson	150–250
Œuf	100 mg/unité

III.2 Les besoins

Selon le Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine (Etats Unis), les apports nutritionnels quotidiens recommandés en phosphore (P) sont de 700 mg/j chez un adulte sain. Chez l'enfant et la femme enceinte, une augmentation des apports jusqu'à 1250 mg/j a été suggérée (127).

III.3 Répartition

85% du P est stocké dans les os et les dents sous forme de sel d'hydroxyapatite, 14% du P se situe dans le compartiment intracellulaire et 1% dans le compartiment extracellulaire (127).

Le P peut se trouver sous deux formes : une forme organique (constituant des phospholipides, comme la phosphatidylcholine) qui sont des composants structurels des membranes cellulaires et des protéines, il peut également se trouver sous forme inorganique, essentiellement sous forme libre et correspondant à la forme dosée dans le plasma (127).

III.4 Métabolisme

III.4.1 Absorption intestinale

Environ 70% des PO_4 ingérés sont absorbés (128).

Chapitre 3 : Généralités sur le phosphore

Comme pour le Ca, l'absorption intestinale du PO_4 se fait par un processus passif non saturable, prépondérant quand les apports du PO_4 sont normaux et par un processus actif saturable (lorsque la concentration du PO_4 intraluminal est inférieure à 1 mmol/L environ), impliquant un cotransporteur sodium/phosphate 2b (NPT2b), dont l'expression à la membrane apicale des entérocytes est stimulée par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ et des apports faibles en PO_4 (129).

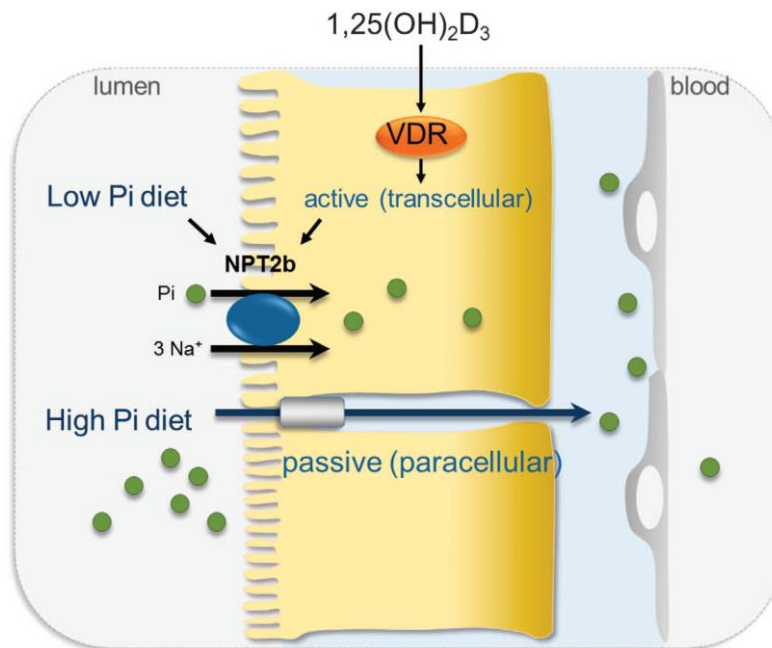


Figure 13 : Absorption intestinale du phosphate (130).

III.4.2 Réabsorption rénale

Le PO_4 étant relativement abondant dans l'alimentation, l'organisme doit pouvoir l'éliminer. Ce rôle revient notamment au rein, l'élimination digestive étant plus faible et non régulée. Plus de 90% des PO_4 circulants sont filtrés au niveau du glomérule, le rein équilibre donc le bilan des PO_4 en réabsorbant plus ou moins les PO_4 filtrés.

Cette réabsorption a essentiellement lieu dans le tubule proximal par un processus actif impliquant plusieurs cotransporteurs sodium-phosphate exprimés au pôle apical des cellules tubulaires. Deux types sont exprimés principalement dans le rein et sont responsables de fuites rénales des PO_4 lorsqu'ils sont mutés chez l'homme : NPT2a et NPT2c (128).

Chapitre 3 : Généralités sur le phosphore

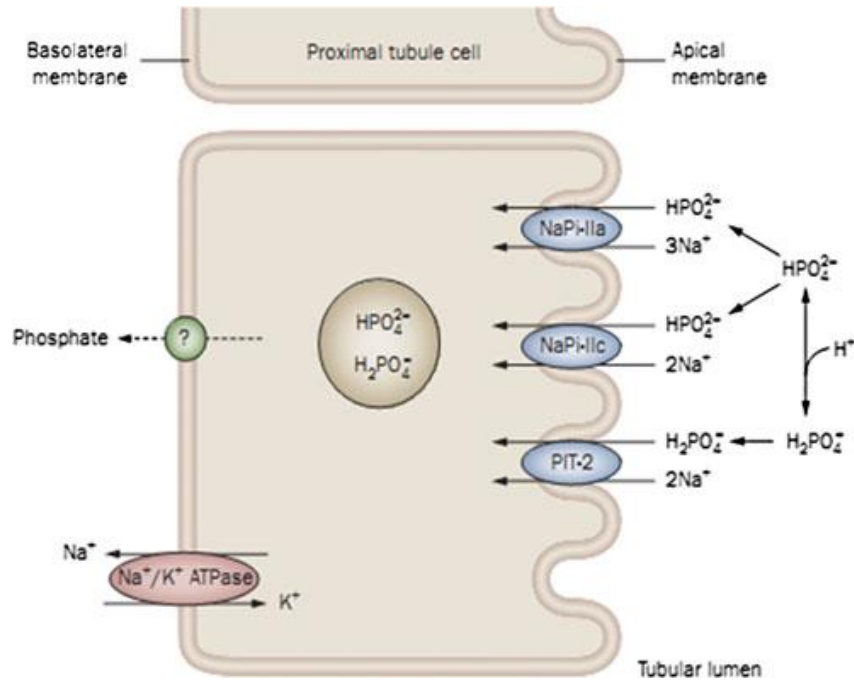


Figure 14 : Transport transcellulaire du phosphate dans le tubule proximal (131).

III.4.3 Elimination fécale

Environ 30% des PO_4 ingérés sont éliminés dans les selles (128).

III.5 Rôle

Le PO_4 dans le tissu osseux : il est présent sous forme de cristaux d'hydroxyapatite associant calcium et ions phosphates $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. Ce contenu minéral osseux joue un rôle essentiel dans la solidité des os (128).

Le PO_4 des tissus mous : est présent dans les membranes cellulaires et dans le cytosol où il forme les liaisons pyrophosphates de haute énergie de l'adénosine triphosphate (ATP) et contribue à la signalisation par phénomène de phosphorylation des protéines. Au sein du noyau, les PO_4 participent à la structuration et à la stabilisation des acides nucléiques (126).

Le PO_4 extracellulaire : les PO_4 se comportent comme un système tampon présent sous deux formes à pH physiologique : 20% sous forme acide, monovalente (H_2PO_4^-), et 80% sous forme bivalente (HPO_4^{2-}), accepteuse de protons si le pH diminue (126).

Chapitre 4 :
Régulation du métabolisme
phosphocalcique

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

IV. Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

IV.1 Parathormone

IV.1.1 Structure

Le gène de PTH humaine est localisé sur le bras court du chromosome 11 (132).

La PTH est une protéine non glycosylée à chaîne unique (133, 134) sécrétée par les glandes parathyroïdes en réponse à des diminutions relatives du Ca (135). Elle est synthétisée sous la forme d'un grand polypeptide (pré-pro PTH) contenant 115 AA qui subit deux clivages protéolytiques successifs pour donner la PTH de 84 AA, la principale forme de l'hormone stockée (136) dans les granules (137). Parmi les 84 AA, seuls 34 AA terminaux sont nécessaires à la pleine activité de l'hormone (138).

Son ligand est le PTH-1R (Parathyroid Hormone1-Receptor), un récepteur couplé à une protéine G exprimé principalement dans les reins et les os (139).

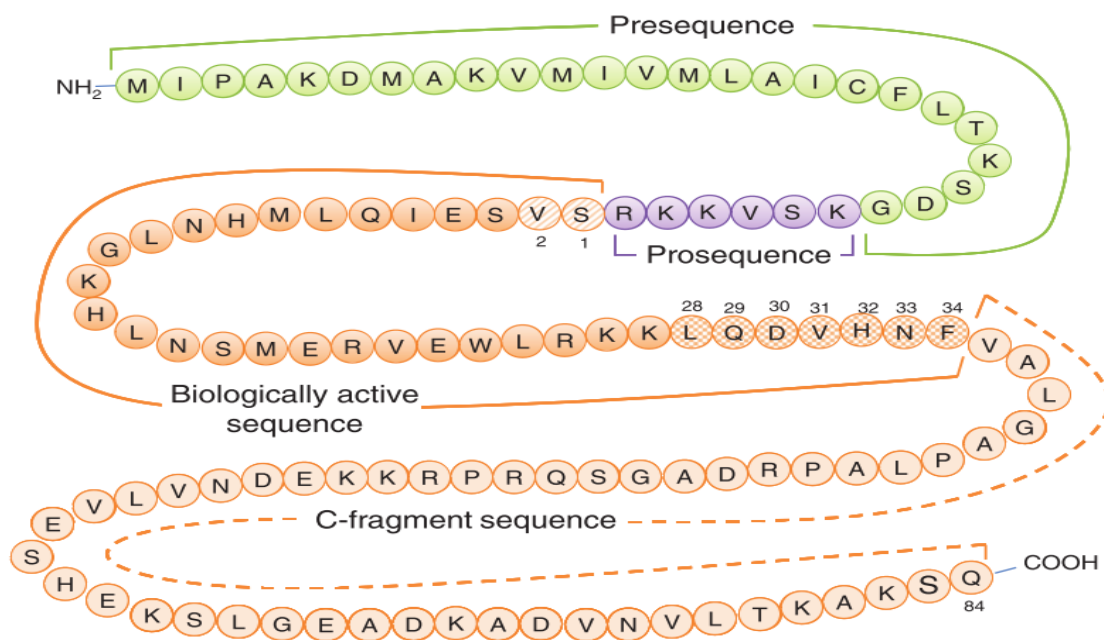


Figure 15 : Séquence primaire de l'hormone parathyroïdienne (140).

IV.1.2 Régulation de la synthèse et de la sécrétion

IV.1.2.1 Régulation par le calcium

La sécrétion de PTH est étroitement régulée par les changements du Ca extracellulaire via un mécanisme de rétroaction négative qui est principalement médiée par le CaSR (141). Lorsque la calcémie ionisée s'élève, le CaSR est activé, ce qui induit la dégradation de la PTH dans les vésicules de stockage et la sécrétion par les parathyroïdes de fragments inactifs, ne contenant pas les AA de la partie N-terminale de la PTH. Au contraire, une diminution de la calcémie

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

ionisée entraîne une inactivation du CaSR et une stimulation de la sécrétion de PTH intacte, qui va agir sur trois organes cibles : l'os, le rein et l'intestin, afin de maintenir la calcémie stable dans un intervalle de normalité très étroit (2,20 - 2,60 mmol/L) (129, 142).

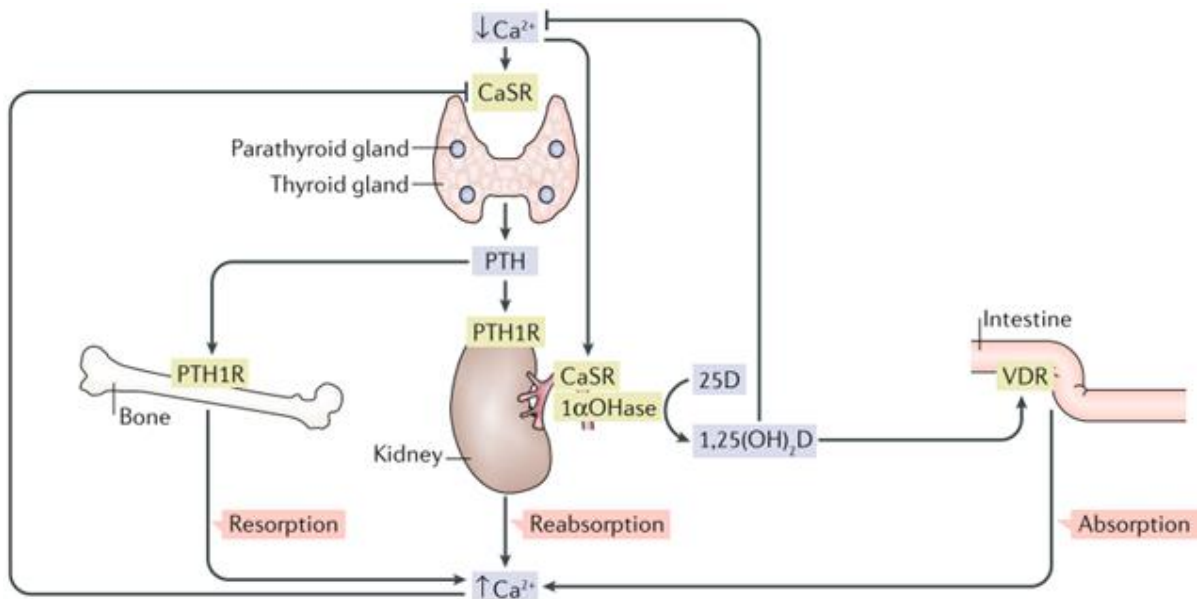


Figure 16 : Rôle du CaSR dans l'homéostasie du Ca^{2+} extracellulaire (143).

IV.1.2.2 Régulation par le magnésium

Après le Ca^{2+} , le cation divalent physiologiquement le plus important activateur du CaSR est le Mg^{2+} . L'hypermagnésémie supprime la sécrétion de PTH mais son effet suppressif est deux à trois fois moins puissant que celui du Ca et elle peut entraîner une hypoparathyroïdie (144, 145). En cas d'hypomagnésémie modérée, la PTH augmente. En revanche, une grave déplétion en Mg^{2+} entrave la sécrétion de PTH et son action phosphaturique (146, 147).

IV.1.2.3 Régulation par le phosphore

L'hyperphosphatémie, un autre facteur qui augmente la sécrétion de PTH et la stabilité de son ARNm par des mécanismes moléculaires non encore définis, elle est également moins puissante que le CaSR, puisque la suppression de la PTH peut se produire en augmentant le Ca sérique dans le cadre d'une hyperphosphatémie (148, 149).

IV.1.2.4 Régulation par la vitamine D

L'autre régulateur principal de la sécrétion de PTH est la 1,25(OH) $_2$ D $_3$. Il est inversement associé aux concentrations sériques de PTH. Dans les glandes parathyroïdes, la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ revient directement pour inhiber la transcription, la sécrétion de la PTH et la prolifération cellulaire (144, 150).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

La vit D régule en outre l'expression du CaSR pour modifier indirectement la sécrétion du PTH (151). Elle augmente le transport transépithélial de Ca au niveau des cellules intestinales, l'élévation du Ca active le CaSR ce qui inhibe la sécrétion du PTH (152).

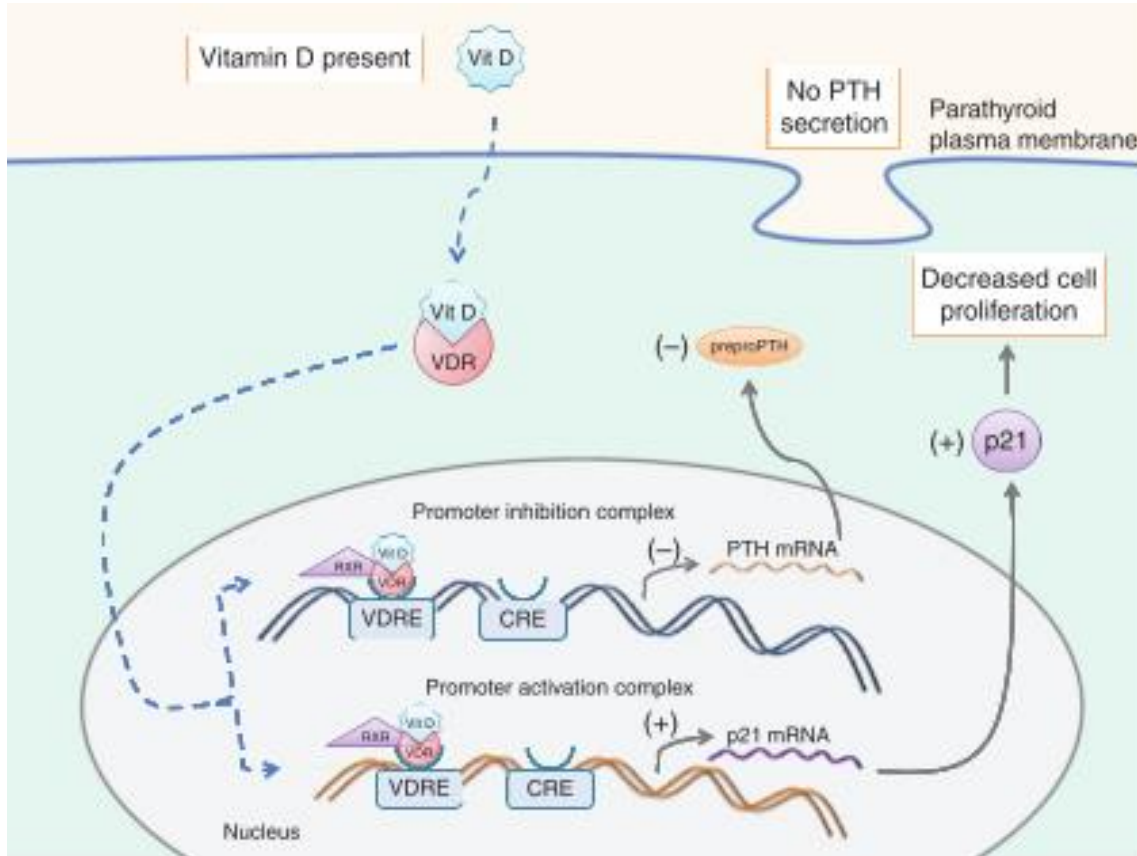


Figure 17 : Effet de la vitamine D sur la sécrétion de PTH (140).

IV.1.2.5 Régulation par le FGF23

Dans les cellules parathyroïdiennes, le FGF23 inhibe directement la synthèse de la PTH (144). Il agit sur son récepteur, klotho-récepteur 1c du FGF (FGFR1c), pour provoquer une baisse des niveaux d'ARNm de la PTH (153).

En provoquant l'excrétion du P, le FGF23 induit indirectement une réduction de la libération de PTH, en plus de son action inhibitrice directe possible sur l'activité sécrétoire des parathyroïdes (144). Dans cet organe, et contrairement à ce qui est observé dans le rein, le FGF23 stimule l'expression de la 1 α -hydroxylase (154) ce qui augmente localement la vit D et pourrait donc accentuer l'effet inhibiteur sur la synthèse du PTH (155).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

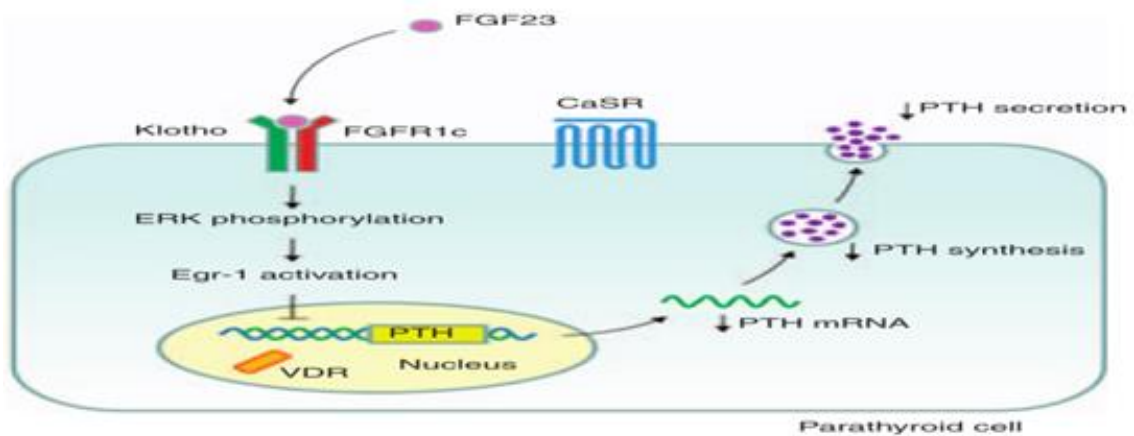


Figure 18 : Signalisation du FGF23 dans la cellule parathyroïde (156).

IV.1.3 Effets physiologiques

La PTH contribue à l'équilibre phosphocalcique en tant que principal régulateur endocrine (157), c'est une hormone hypercalcémiante hypophosphatémiante (158).

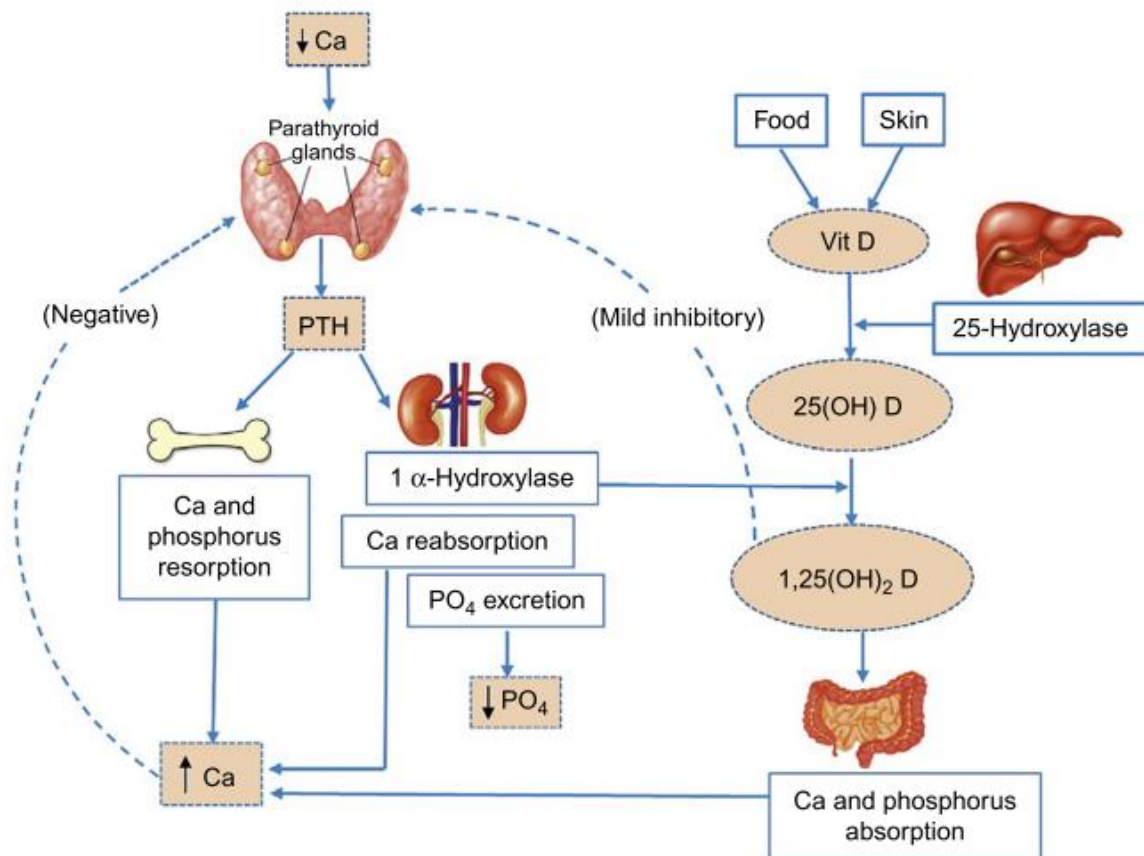


Figure 19 : Schéma de l'homéostasie du Calcium (99).

IV.1.3.1 Au niveau de l'os

La PTH exerce sur l'os un effet catabolique via (158):

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

a) Le système OPG-RANKL-RANK :

La voie OPG-RANKL-RANK joue un rôle essentiel dans la résorption osseuse induite par la PTH (159).

La PTH régule dans les cellules de la lignée ostéoblastique et dans les ostéocytes, l'expression du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B ligand (RANKL) et d'une cytokine l'ostéoprotégérine (OPG), et régule ainsi l'ostéoclastogenèse (159, 160).

Le RANKL se lie au récepteur activateur du facteur nucléaire kappa B (RANK) à la fois sur la surface des précurseurs hématopoïétiques des ostéoclastes, favorisant ainsi leur différenciation et leur survie, et dans les ostéoclastes complètement formés, stimulant leur activités (159).

L'OPG inhibe la résorption osseuse induite par le RANKL en se liant au RANK et en empêchant ainsi son accès au récepteur. L'ostéoclastogenèse est alors modulée par l'équilibre entre la concentration de RANKL et d'OPG (159).

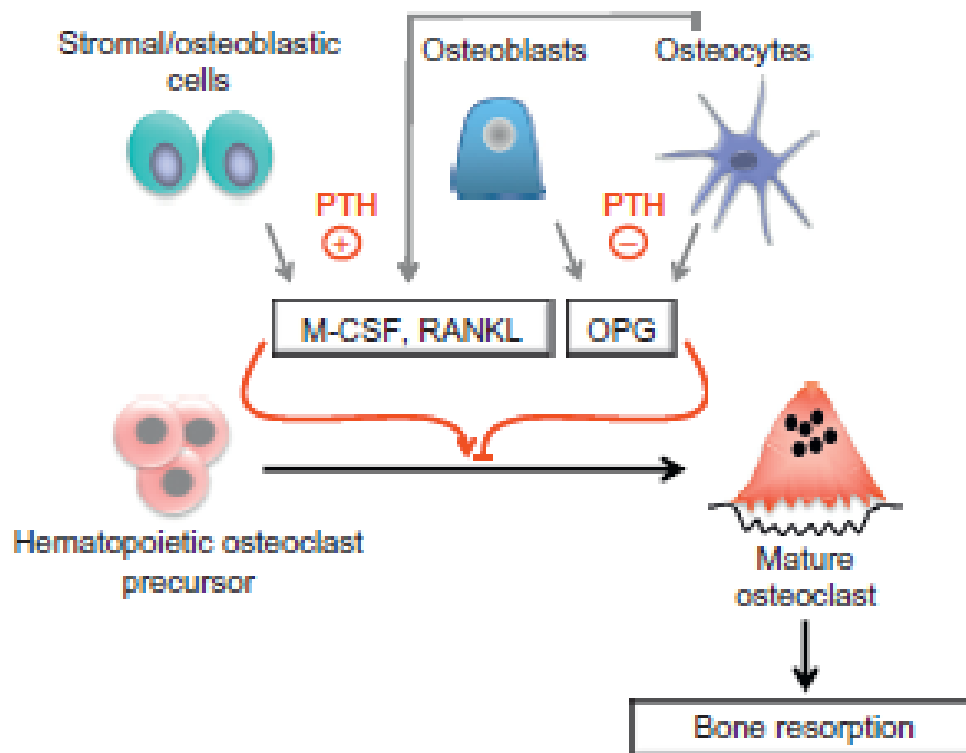


Figure 20 : L'hormone parathyroïdienne stimule la résorption osseuse en régulant l'expression des cytokines pro- et anti-ostéoclastogènes dans les cellules de la lignée ostéoblastique (161).

b) La protéine-1 chimioattractante des monocytes :

La protéine-1 chimioattractante des monocytes (MCP-1) est une chimiokine puissante pour les monocytes et les macrophages, c'est un second médiateur de la résorption osseuse induite

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

par la PTH. La MCP-1 favorise la résorption osseuse en augmentant la chimioattraction des pré-ostéoclastes et l'ostéoclastogénèse induite par le RANKL (159).

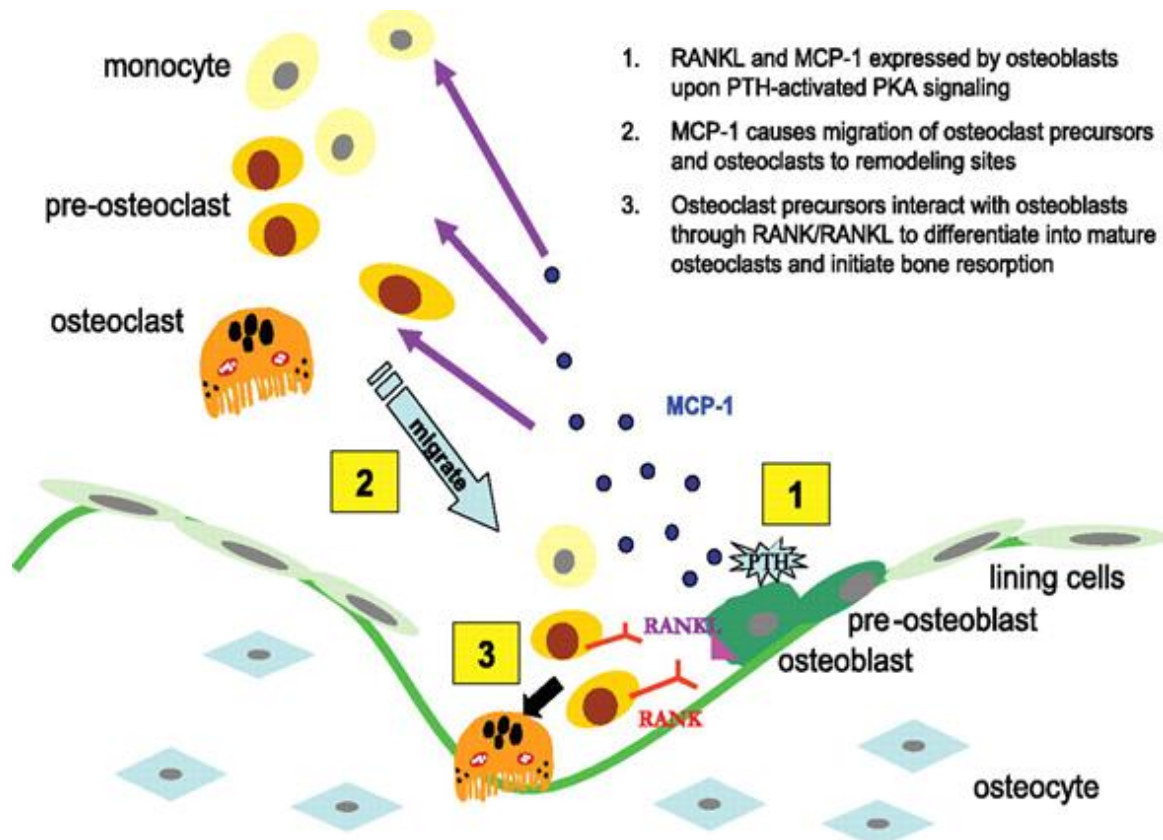


Figure 21 : Rôle de la chimiokine MCP-1 (162).

IV.1.3.2 Au niveau du rein

Dans le rein, la PTH exerce des effets sur le métabolisme minéral via le PTH1-R. Dans le tubule proximal, la signalisation de la PTH entraîne deux actions : une augmentation de la synthèse de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et une diminution de la réabsorption du PO_4 . Dans le néphron distal, un des principaux effets nets de la PTH est de stimuler la réabsorption du Ca (163).

a) Contrôle de la synthèse du $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ vit D :

La PTH augmente la production rénale de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (132). La parathyroïdectomie diminue la synthèse de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, alors que l'administration de PTH augmente l'activité de la 1α -hydroxylase rénale. L'augmentation de la synthèse de CYP27B1, le gène de la 1α -hydroxylase, résulte d'une expression régulée spécifique aux reins, dont le promoteur est rapidement induit en réponse à la PTH. La PTH favorise non seulement la synthèse de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ mais contrôle également sa dégradation. Elle réduit l'activité de la 24-hydroxylase dans les cellules des tubules proximaux (164).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

b) Contrôle de la réabsorption du phosphate :

La deuxième action physiologique distincte de la PTH dans le tubule proximal est d'augmenter l'excrétion urinaire de PO_4 . La PTH et le FGF-23 inhibent tous les deux de façon aiguë la réabsorption du PO_4 rénal dans le tubule proximal en réduisant les niveaux de surface et l'activité de NPT2a et NPT2c (163).

c) Contrôle de la réabsorption du calcium dans les tubules distaux :

La PTH induit puissamment l'entrée apicale du Ca par les canaux calciques TRPV5 dans les cellules des tubules contournés distaux (164).

IV.1.3.3 Au niveau intestinal

La PTH stimule la synthèse et l'activité de la 1α -hydroxylase, qui catalyse la transformation de la 25(OH)D en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dans les cellules du tubule proximal. Dans l'intestin, la vit D augmente l'absorption intestinale du Ca et du PO_4 par des mécanismes actifs favorisant les flux ioniques du Ca, PO_4 aux pôles basal et apical cellulaires (158).

IV.2 Vitamine D

IV.2.1 Le récepteur de la vitamine D

IV.2.1.1 Structure

Le gène du VDR est situé sur le bras long du chromosome 12 (165).

Le VDR appartient aux récepteurs nucléaires activés par des ligaments pour les facteurs de transcription. C'est une phosphoprotéine d'un poids moléculaire de 50 kiloDalton (kDa), dont la structure ressemble aux récepteurs des stéroïdes, de la thyroïde et des rétinoïdes (166). La structure de VDR comporte un domaine N-terminal, un domaine de liaison à l'ADN conservé, une région charnière flexible et un domaine de liaison au ligand conservé (167).

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ est le ligand naturel du VDR (167).



Figure 22 : Les domaines du VDR (168).

IV.2.2 Effets physiologiques

La vit D et ses analogues exercent leurs effets à la fois par des voies génomiques et non génomiques (169). La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ interagit avec le VDR situé dans le noyau cellulaire pour générer des effets génomiques ou dans les cavéoles de la membrane plasmique pour produire des effets non génomiques (réponses rapides) (169).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

IV.2.2.1 Effets génomiques

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sécrétée par le rein est transportée par la circulation sanguine jusqu'aux cellules-cibles, y pénètre puis se lie à son récepteur cytosolique le VDR présent dans de nombreux tissus. Le complexe hormone-récepteur migre alors jusqu'au noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide cis-rétinoïque (RXR) (158). Le complexe RXR-VDR- $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ se lie à l'ADN en des sites appelés éléments de réponse à la vit D (VDRE), proches de gènes dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée, ce qui régule la synthèse de nombreuses protéines (170). Cet effet inducteur ou répresseur est un processus complexe qui implique le recrutement de coactivateurs ou de corepresseurs lors de la fixation du ligand au VDR (34).

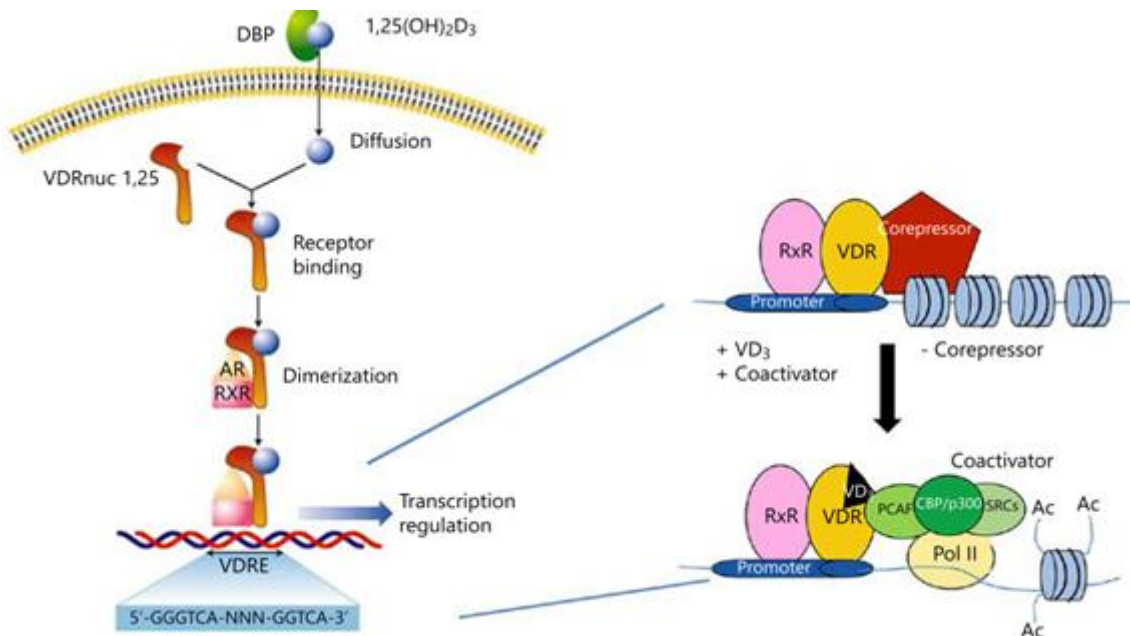


Figure 23 : Mécanisme d'action moléculaire de la vitamine D (171).

Le calcitriol produit par le rein a une action endocrine phosphocalcique. Il est toutefois bien démontré que plusieurs tissus (129) notamment les cellules de la peau, du sein, du côlon, de la prostate, du poumon et diverses cellules du système immunitaire (172) expriment le VDR, la 1α -hydroxylase et la 24 -hydroxylase (29) et qu'ils sont ainsi capables de convertir la $25(\text{OH})\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (129) qui ne ressort pas de la cellule et y agit localement, l'excès étant métabolisé en produit inactif (173). Il ne s'agit donc plus d'une action endocrine, mais d'une action autocrine ou paracrine non phosphocalcique (129) qui est la base des effets génomiques non classiques de la vit D par opposition aux effets classiques endocrines (29).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

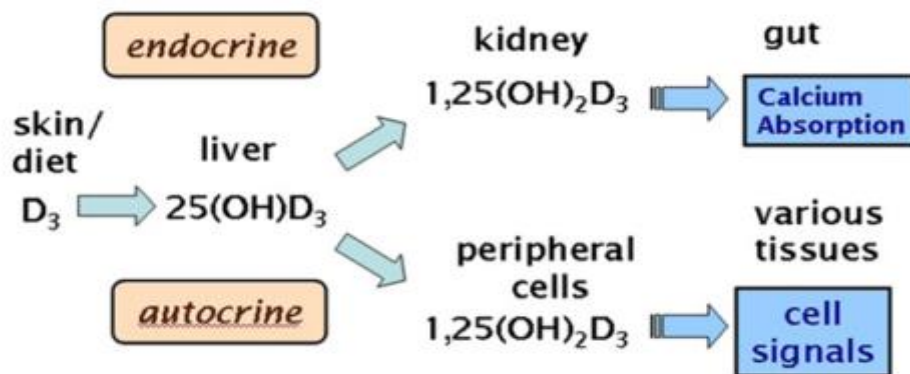


Figure 24 : Les 2 voies de la $25(OH)D$ (172).

IV.2.2.1.1 Effets génomiques classiques

La vit D est considérée comme étant hypercalcémiant et hyperphosphorémiant (174).

a) Au niveau de l'os

Le calcitriol favorise la formation et la croissance osseuse en stimulant la différenciation des chondrocytes et en augmentant les taux du Ca et du PO_4 sériques (171).

Lorsque les taux du Ca sérique diminuent, l'activation du calcitriol par la PTH entraîne la formation et la différenciation des ostéoclastes médiée par le VDR. Cette activation induit la mobilisation du Ca de l'os en stimulant la sécrétion du RANKL qui est responsable de l'ostéoclastogénèse et de la résorption osseuse (171).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

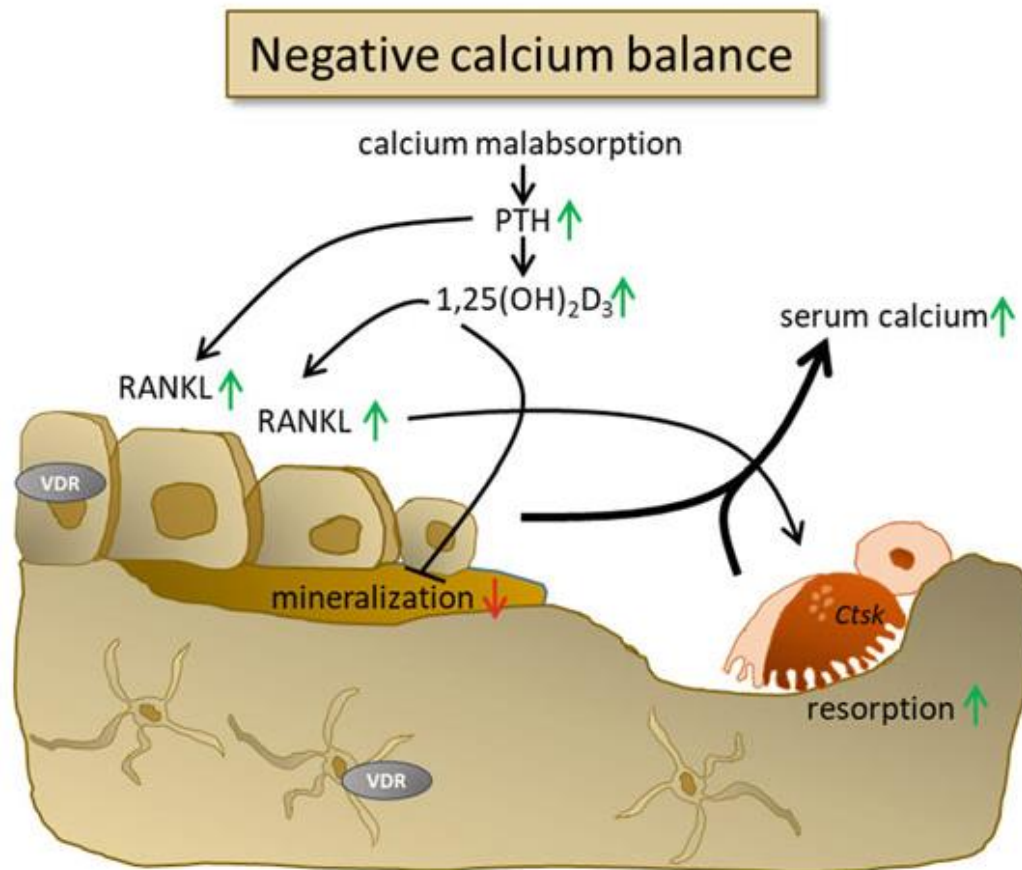


Figure 25 : Effets d'un bilan calcique négatif sur l'os et contribution de l'expression du VDR dans les ostéoblastes (175).

En outre, elle inhibe directement la production de PTH et induit celle du FGF23 dans les ostéocytes dans le cadre de boucles de rétroaction négative visant à maintenir la concentration du Ca et du PO₄ sériques dans une plage physiologique. Dans l'ensemble, la vit D forme un système endocrinien avec la PTH et le FGF23 pour jouer un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie du Ca et du PO₄ ainsi que dans la croissance et la minéralisation osseuse (176).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

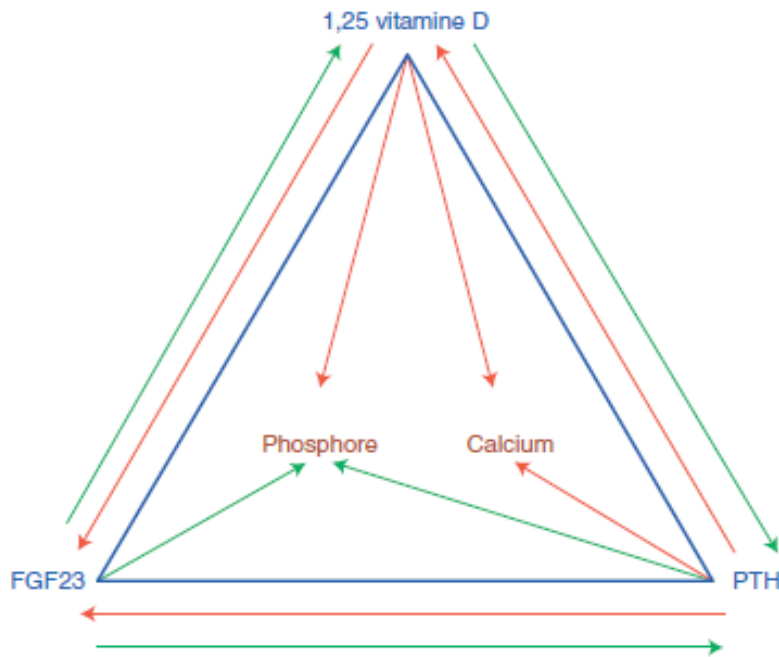


Figure 26 : Schéma intégratif du métabolisme phosphocalcique (177).

b) Au niveau du rein

Au niveau du tubule distal, le calcitriol stimule l'expression de TRPV5, de la CB28K et de NCX1, ce qui favorise la réabsorption du Ca (129).

La vit D agit directement sur le tubule proximal par l'intermédiaire du VDR pour stimuler la réabsorption du PO_4 par l'induction de NPT2a et NPT2c (178).

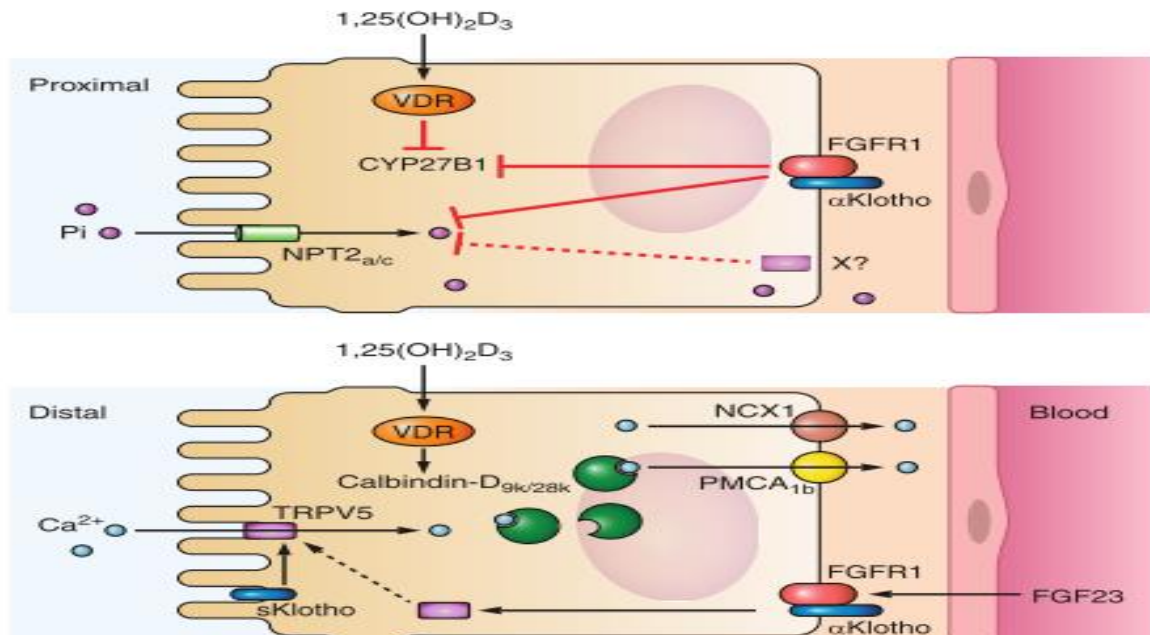


Figure 27 : Actions du VDR rénal (179).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

c) Au niveau intestinal

Le rôle le mieux connu de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du Ca et du P. Dans la cellule intestinale, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ induit la synthèse de la protéine TRPV6, de la CB9K et de la NPT2b (180) permettant ainsi un environnement phosphocalcique favorable à la minéralisation osseuse (129).

IV.2.2.1.2 Effets génomiques non classiques

a) Effets musculaires

Le VDR est ubiquitaire et présent dans les cellules musculaires, sur lesquelles la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ peut exercer à la fois un effet génomique (augmentation de la surface des fibres musculaires de type 2) et non génomique (181) (une activation de la protéine kinase C (PKC) qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire) (182).

Les premières études d'observation ont retrouvé une relation forte entre les taux sériques bas de $25(\text{OH})\text{D}$ et la présence d'une sarcopénie (183).

Une supplémentation en vit D améliore les performances musculaires des sujets âgés carencés et réduit le risque relatif de chutes ce qui explique en partie la diminution du risque de fractures périphériques (12).

b) Diabète

La cellule β -pancréatique exprime le VDR et possède une activité 1α -hydroxylase. En régulant les flux calciques transmembranaires, la vit D contribue à moduler la sécrétion et la sensibilité à l'insuline (11). Ceci explique qu'en cas de carence en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ une résistance à l'insuline peut s'installer (16).

La vit D intervient ainsi dans les diabètes de type 1 et de type 2. Elle semble agir comme un agent immunosuppresseur, réduisant dans cette maladie supposée auto-immune la prolifération anormale de lymphocytes et la production des cytokines (médiateurs de l'inflammation) au niveau du pancréas (184).

c) Cancers

Il est acquis que de très nombreuses cellules cancéreuses expriment le VDR et en particulier celles du mélanome, du carcinome mammaire, de la leucémie myéloïde chronique, de l'adénocarcinome colique, utérin, prostatique, vésical (185). Les mécanismes par lesquels la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ peut empêcher le développement tumoral sont nombreux et spécifiques aux cellules. Ils comprennent l'inhibition de la prolifération par le blocage d'éléments du cycle

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

cellulaire ou l'interférence avec la signalisation des facteurs de croissance, l'induction de l'apoptose, la stimulation de la réparation des dommages à l'ADN (186). La vit D peut également réduire (185) la néoangiogénèse et le risque de dissémination des métastases (187). L'une des études les plus importantes a montré qu'une concentration accrue de l'ergocalciférol de 25 nmol/L conférait une réduction de 17% du risque de cancer total (188).

d) Système nerveux

Les métabolites de la vit D traversent naturellement la barrière hémato-encéphalique (BHE), ce qui leur donne accès aux cellules neuronales et gliales. Par conséquent, un certain nombre de rôles pour la vit D ont été observés dans divers troubles neurologiques et neuromusculaires (189). Les actions de la vit D dans le cerveau impliquent la modulation de la neurogenèse dans la région de l'hippocampe et la synthèse et la libération de neuromédiateurs, tels que la dopamine, l'acide γ -aminobutyrique (GABA) et la sérotonine (190).

Il a également été suggéré que la microglie du système nerveux central (SNC) puisse générer du calcitriol in situ, ce qui pourrait constituer une réponse anti tumorale (171).

La vit D a un rôle neuroprotecteur vis-à-vis des neurones qui dégénèrent dans la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer (191).

❖ La sclérose en plaques :

La sclérose en plaques (SEP) est la plus fréquente des pathologies inflammatoires auto-immunes démyélinisantes du SNC (192). Elle représente la première cause d'handicap neurologique non traumatique du sujet jeune (193). L'apparition de plaques démyélinisées est associée à un infiltrat de cellules immunitaires essentiellement composé de macrophages et de lymphocytes (194).

L'ensemble des données épidémiologiques suggère que l'insuffisance en vit D est un facteur de risque d'exacerbation de la maladie : les patients avec un taux de vit D < 20 ng/mL avaient une progression plus importante du volume des lésions en radiologie (195). Une étude a montré qu'un apport d'au moins 400 UI /j de vit D était associé à une diminution du risque de développer une SEP de 41% (196).

e) Système cardiovasculaire

Le VDR et CYP27B1 sont présents dans les myocytes cardiaques, les muscles lisses vasculaires et les cellules endothéliales (197).

La vit D exerce ses effets cardiovasculaires en réduisant l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (48) ce qui lui confère des propriétés anti-hypertensives (59).

Elle exerce un effet anti hypertrophique et module les performances contractiles des cardiomyocytes (198).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

La vit D est connue pour ses effets anti-inflammatoires par la régulation négative de l'interleukine-6 (IL-6) (pro-inflammatoire) et la régulation positive de l'interleukine-10 (IL-10) (anti-inflammatoire). Elle supprime la calcification vasculaire et prévient le développement des plaques d'athérome en inhibant la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires (199).

f) Système immunitaire

La 1,25(OH)₂D₃ a d'importantes fonctions immuno-modulatrices, à savoir le renforcement du système immunitaire inné et l'inhibition des réponses immunitaires adaptatives (171).

La majorité des cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T et B et les cellules présentatrices d'antigènes telles que les cellules dendritiques et les macrophages, expriment le VDR et la 1 α -hydroxylase (200) et la plupart d'entre elles sont capables de produire le calcitriol en réponse à un certain nombre de facteurs pro-inflammatoires comme le lipopolysaccharide bactérien et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) (171).

Le calcitriol réduit la prolifération lymphocytaire (182) et la production de certaines cytokines pro-inflammatoires (201) et peut atténuer ou même prévenir différentes maladies auto-immunes (182). Elle module également la sécrétion des anticorps par les lymphocytes B, favorise la différenciation des macrophages et bloque celle des cellules dendritiques (41).

❖ Polyarthrite rhumatoïde :

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une pathologie inflammatoire chronique (202) auto-immune (203) touchant les articulations, provoquant des déformations douloureuses et un handicap fonctionnel sévère (202).

La prévalence de la carence en vit D est plus élevée chez les patients atteints de PR que dans la population générale (204).

La supplémentation en 1,25(OH)₂D₃ prévient le développement de l'arthrite et arrête sa progression (205). Il a été démontré que la vit D réduit l'inflammation et atténue les maladies auto-immunes (206). Par conséquent, le maintien d'un statut normal en vit D est une étape importante dans le traitement des comorbidités de la PR (2).

g) Anti-infectieux

La modulation de l'immunité innée suggère des propriétés anti-infectieuses de la vit D (207).

Les macrophages ou les monocytes exposés à un agent infectieux surexpriment le Toll-like receptor 2 (TLR2), le VDR et la 1- α hydroxylase (208). Lorsque la concentration extracellulaire de 25(OH)D est suffisante, les cellules vont former la 1,25(OH)₂D qui va induire la synthèse de protéines telles que (209) les β -défensines et les cathélicidines qui possèdent une activité anti-microbienne à large spectre, endommageant rapidement et d'une

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

manière définitive les membranes lipoprotéiques des pathogènes bactériens, viraux et fongiques (210).

La carence en vit D, plus fréquente durant l'hiver pourrait participer au caractère saisonnier des infections grippales. L'analyse a posteriori d'un essai randomisé a suggéré que l'administration de 2000 UI/j de vit D réduit la fréquence des infections respiratoires (211).

❖ Vitamine D et COVID-19 :

Dans un travail récent, basé uniquement sur les pays européens afin de limiter les biais de confusion (latitude, etc.). Pour vérifier l'hypothèse selon laquelle il existe une association potentielle entre les taux moyens de vit D pour 20 pays européens et les cas de COVID-19/1 million de population et la mortalité causés par cette maladie/1 million de population (212).

Tableau 7 : Niveau moyen de vit D, cas de COVID-19/1 M et décès causés par COVID-19 (212).

Pays	Moyenne 25(OH)D nmol/L	cas de COVID-19/1 million	mortalité causée par cette maladie/1 million
Islande	57	4736	18
Norvège	65	1123	19
Suède	73.5	834	68
Finlande	67.7	449	7
Danemark	65	933	38
Royaume-Uni	47.4	895	105
Irlande	56.4	1230	48
Pays-Bas	59.5	1199	131
Belgique	49.3	2019	193
Allemagne	50.1	1309	25
France	60	1671	167
Suisse	46	2686	103
Italie	50	2306	292
Espagne	42.5	3137	314
Estonie	51	893	18
Tchéquie	62.5	488	9
Slovaquie	81.5	125	0.4
Hongrie	60.6	93	6
Turquie	51.8	453	10
Portugal	39	1289	37

Il a été observé une corrélation négative entre les niveaux moyens de vit D et le nombre de cas de COVID-19 et le nombre de décès causés par COVID-19 dans chaque pays (212). Les niveaux de vit D sont très bas dans la population âgée, qui était également la plus vulnérable face au COVID-19 (212).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

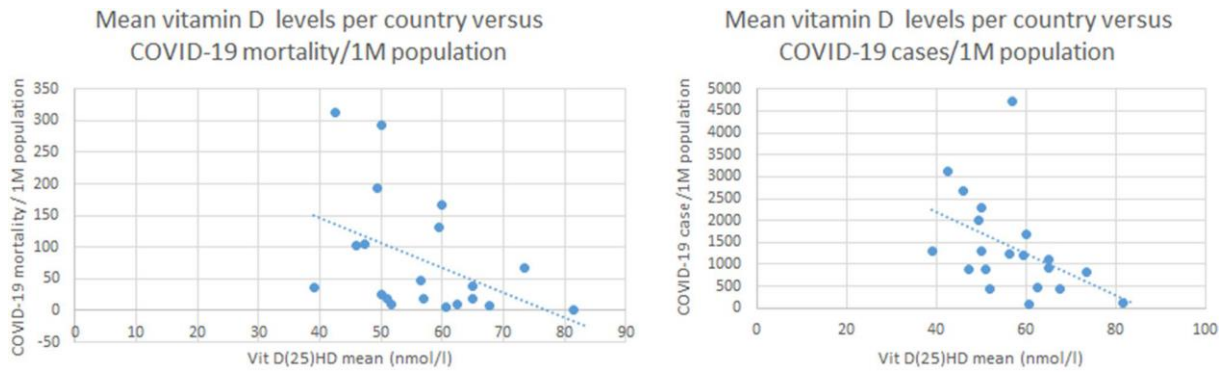


Figure 28 : Niveaux moyens de vitamine D par pays par rapport aux cas de COVID-19 et à la mortalité/1 million de population (212).

La vit D interviendrait dans le risque infectieux pour ses effets sur l'immunité en entraînant la synthèse de peptides antimicrobiens, en particulier la cathélicidine. Les peptides antimicrobiens vont contribuer à détruire l'agent infectieux dans les infections bactériennes et réduire le risque des infections de la grippe et possiblement au virus causant la COVID-19 (213).

La supplémentation en vit D pourrait donc réduire le risque de survenue et de gravité de l'infection de la COVID-19. La gestion de la pandémie de coronavirus, encourage donc à s'assurer que la population à risque de COVID-19 (personnes âgées, sujets atteints de diabète, personne souffrant d'asthme modéré à sévère, personnes immunodéprimées, personnes souffrantes d'obésité) ne souffre pas de déficit en vit D (213).

Pour le traitement des personnes infectées par COVID-19, des doses élevées de vit D3 pourraient être utiles. Des essais contrôlés randomisés et de vastes études de population devraient être menés pour évaluer ces recommandations (214).

h) La peau

Le VDR est abondamment exprimé dans la peau (215). De nombreuses études ont montré un effet dose-dépendant de la vit D sur la prolifération et la différenciation des kératinocytes (216). A des doses physiologiques la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ favorise la prolifération et à des concentrations supraphysiologiques ($\geq 10^{-8}$ M), la vit D et ses analogues exercent des effets iatrogènes et antiprolifératifs différents sur les kératinocytes et possèdent également d'importantes propriétés anti-inflammatoires (179, 217).

IV.2.2.2 Effets non génomiques

La signalisation non génomique est rapide, ne dépend pas de la transcription et peut affecter indirectement la transcription par le biais d'une interaction croisée avec d'autres voies de

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

signalisation. Les effets non génomiques commencent à la membrane plasmique et impliquent un récepteur membranaire non classique et un nouveau récepteur pour la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ appelé $1,25\text{D}_3\text{-MARRS}$ (membrane-associated rapid response steroid-binding). La liaison de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ à la membrane plasmique peut entraîner l'activation d'un ou plusieurs systèmes de seconds messagers., notamment la phospholipase C (PLC), la PKC, les RCPG ou la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). Il existe un certain nombre de résultats possibles, notamment l'ouverture des canaux calciques ou chlorure dépendant du voltage (**169**). L'effet non génomique le mieux connu du calcitriol est la stimulation de l'absorption intestinale du Ca (**218**) mais des effets similaires ont été observés dans un certain nombre d'autres cellules, notamment les chondrocytes, les ostéoblastes, les kératinocytes et les fibroblastes (**219**).

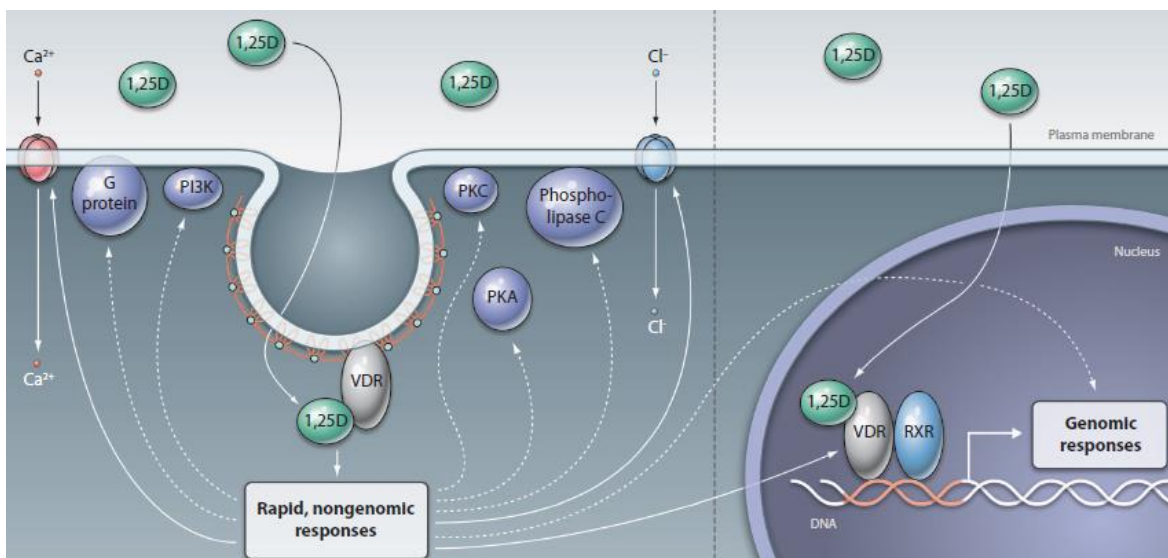


Figure 29 : Activation par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($1,25\text{D}$) de la signalisation cellulaire génomique et non génomique (réponse rapide) (**220**).

IV.2.3 Régulation du métabolisme

La régulation du calcitriol dépend de l'équilibre entre les activités de la 1α -hydroxylase et 24 -hydroxylase (**171**).

IV.2.3.1 Régulation de la synthèse

a) Au niveau du foie :

La vit D est hydroxylée en position 25 par l'enzyme 25-hydroxylase pour former la $25(\text{OH})\text{D}$. Cette hydroxylation (**180**) est peu régulée. En effet, plus la quantité de vit D produite ou ingérée est grande, plus la synthèse de $25(\text{OH})\text{D}$ est importante. Dans le foie, le CYP27A1 est modulée à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires. On peut citer PPAR α et γ dont les ligands sont des acides gras poly-insaturés, HNF4 α activé par des

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

phosphorylations et SHP, un récepteur nucléaire ayant une activité de répression transcriptionnelle (221).

b) Au niveau du rein :

La 1α -hydroxylase rénale est étroitement régulée principalement par trois hormones : PTH, FGF23 et la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ elle-même. La PTH stimule alors que le FGF23 et la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibent le CYP27B1. Un taux élevé du Ca supprime le CYP27B1 principalement par la suppression de la PTH, un apport accru en PO_4 inhibe le CYP27B1 en stimulant le FGF23, bien que ces ions puissent avoir des effets directs sur le CYP27B1 rénal par eux-mêmes. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ limite l'activité du CYP27B1 en inhibant la PTH et en augmentant la production du FGF23 (222). De nombreux autres facteurs tel que l'Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1), l'insuline, la calcitonine interviennent également dans la régulation de la CYP27B1 (221).

IV.2.3.2 Régulation du catabolisme

La régulation du CYP24A1 est l'inverse de celle du CYP27B1 dans le rein. Il est fortement induit par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et sert souvent de marqueur de la réponse à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dans cette cellule. La PTH atténue l'induction du CYP24A1 par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, du moins en partie, en accroissant la dégradation de l'ARNm du CYP24A1. Le FGF23 augmente l'expression du CYP24A1 dans les reins (222).

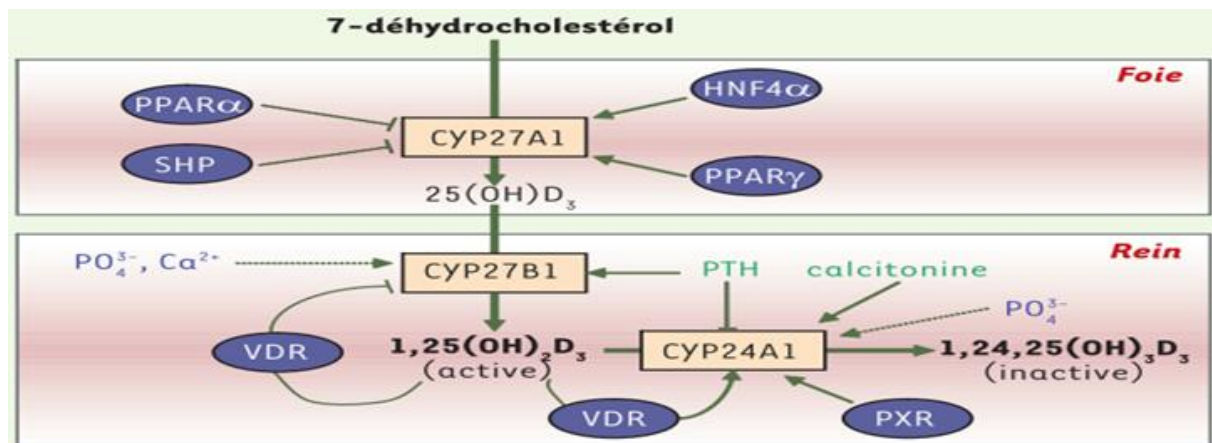


Figure 30 : Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires (221).

IV.2.4 Risques associés à l'hypovitaminose D

Comme le VDR est présent dans presque toutes les cellules du corps (223) la carence en vit D entraîne une variété de manifestations squelettiques et extrasquelettiques (224). Les signes et les symptômes sont souvent non spécifiques jusqu'à ce que les os soient touchés (188).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

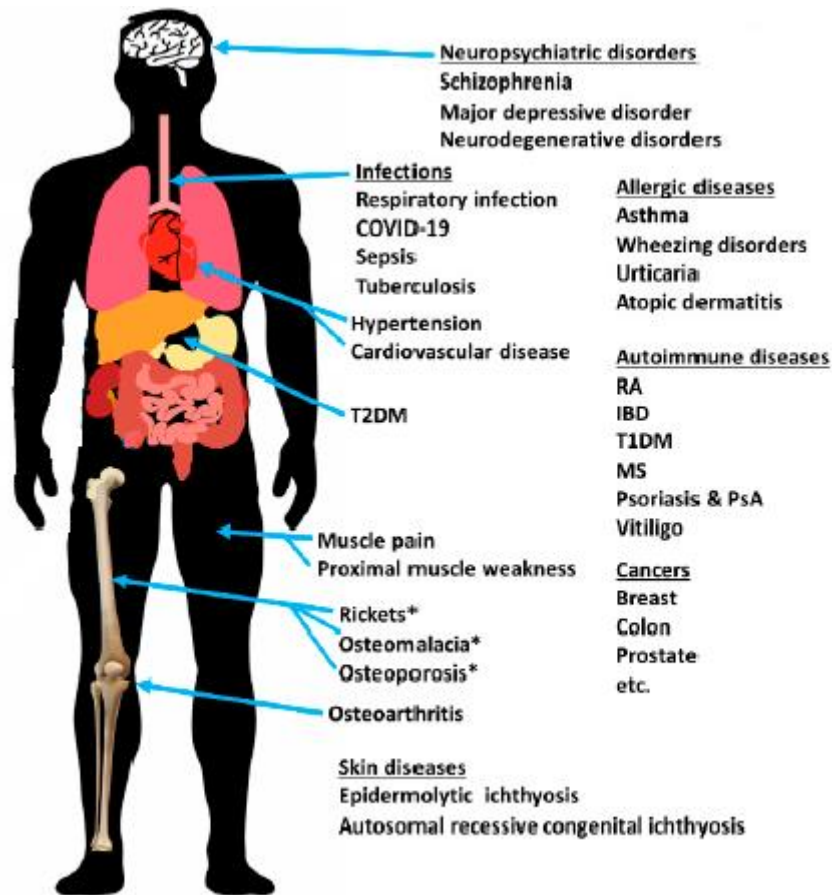


Figure 31 : Résumé des maladies et troubles associés à la carence en vitamine D (225).

IV.2.4.1 Rachitisme et ostéomalacie

Le rachitisme est la conséquence clinique d'une minéralisation déficiente dans tout le squelette en croissance, tandis que l'ostéomalacie est le résultat d'une minéralisation déficiente du squelette survenant après la fusion des plaques épiphysaires chez l'adulte (176).

La cause la plus fréquente est la déficience sévère et prolongée en vit D (62).

Dans un état de carence en vit D seuls 10 à 15% du Ca alimentaire et 50 à 60% du P sont absorbés. La PTH conserve le Ca en augmentant sa réabsorption dans les tubules contournés proximaux et distaux. Elle renforce l'expression du RANKL sur les ostéoblastes pour accroître la production d'ostéoclastes matures afin de mobiliser les réserves de Ca du squelette (226).

L'ostéomalacie était absente chez tous les individus ayant un taux de 25(OH)D >30 ng/mL, ce qui suggère qu'il s'agit du niveau sérique minimum pour le maintien de la santé osseuse (14).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

IV.2.4.2 Ostéoporose

L'ostéoporose est une maladie diffuse du squelette, caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une détérioration de la microarchitecture de l'os. Il existe un déséquilibre entre la formation de la matrice réalisée par les ostéoblastes et la résorption assurée par les ostéoclastes. Cette pathologie augmente considérablement le risque de fractures (227).

Une carence/insuffisance en vit D de longue durée est un facteur de risque d'ostéoporose. Lorsque le taux sérique de 25(OH)D est < 30 ng/mL, il y a une diminution de l'absorption intestinale du Ca, ce qui entraîne une diminution du Ca ionisé sérique et une hyperparathyroïdie secondaire comme mécanisme compensatoire. Un taux sérique élevé de PTH induit la différenciation et l'activation des ostéoclastes ce qui entraîne une augmentation de la résorption osseuse (176).

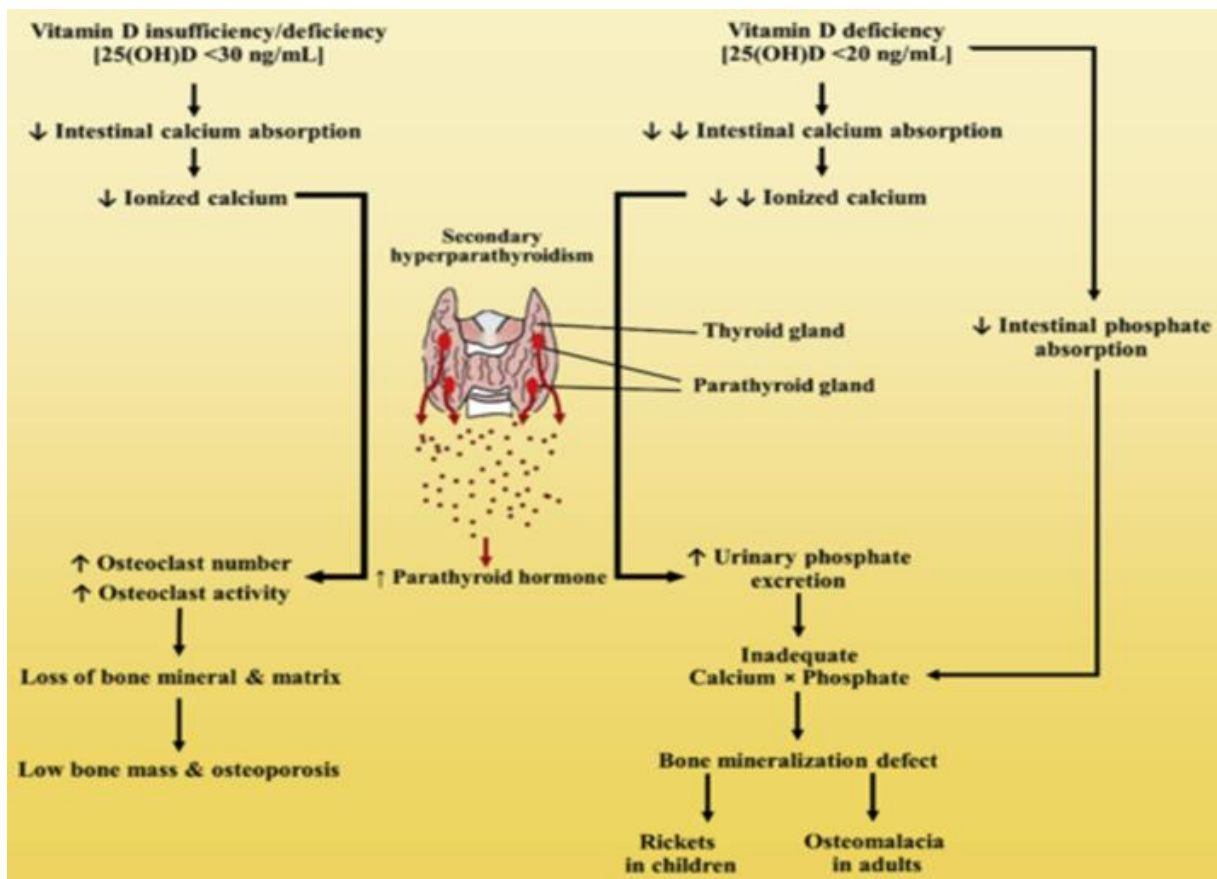


Figure 32 : Le développement du rachitisme, de l'ostéomalacie et l'ostéoporose (176).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

La manifestation histologique et les anomalies microstructurelles de la carence/insuffisance en vit D (176):



Figure 33 : L'histologie d'un os normal, ostéoporose, rachitisme/ostéomalacie (176).

IV.2.4.3 Traitement de la carence en vitamine D

Le traitement d'un déficit en vit D fait appel à deux étapes distinctes : la correction du déficit, puis le maintien d'un statut vitaminique optimal. Il s'agit des situations pour lesquelles la valeur sérique de 25(OH)D a été mesurée et jugée insuffisante. La première étape est un traitement d'attaque visant à atteindre une concentration au moins égale à celle recommandée par les experts (30 ng/mL). Une fois le déficit nutritionnel corrigé, le traitement d'entretien vise à pérenniser la concentration au-dessus du seuil retenu, la posologie est autour d'une dose moyenne de 800 à 1200 UI/j. Cette stratégie passe nécessairement par l'utilisation de substituts pharmaceutiques de la vit D (42, 71).

IV.2.5 Toxicité

L'intoxication à la vit D est extrêmement rare (228). Elle résulte généralement d'une utilisation inappropriée des préparations pharmaceutiques de vit D (229).

Elle se caractérise par une hypercalcémie, une hypercalciurie et une hyperphosphatémie qui sont responsables de calcifications des tissus mous et vasculaires et de néphrolithiase à long terme. Les concentrations sériques de 25(OH)D sont généralement élevés (>150 ng/mL ou 374 nmol/L) chez les personnes souffrant d'une intoxication à la vit D (230, 231).

Il n'y a pas de risque de toxicité lié à la synthèse cutanée de la vit D (autorégulation) (180).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

IV.2.6 Les aspects pharmaceutiques de la vitamine D

Tableau 8 : Spécialités médicamenteuses à base de la vitamine D (232-235).

	Spécialité	Présentation
Médicaments à base de la vitamine D uniquement	- Un-alpha [®] (alphacalcidol)	- Capsules : 0,25, 1 µg
	- Dédroyl [®] (calcifédiol)	- Solution buvable : 15 mg/100 mL (1 goutte = 5µg)
	- Daivonex [®] (calcipotriol)	- Crème
	- Vitamine D3 Bon [®] (cholécalférol D3)	- Ampoules : 200000 UI
Association de calcium et de vitamine D	- Frubiose vitamine D	- Ampoules : 1000/5000 UI
	- Calcidose vitamine D	- Sachet : 4 mg
	- Ideos	- Comprimés : 400 UI

IV.2.7 Moment de prise de la vitamine D

La vit D est liposoluble, il peut sembler évident que c'est la graisse composant d'un repas qui améliore son absorption, en stimulant la sécrétion de bile et en favorisant la formation de micelles (236).

L'absorption de la vit D3 d'un supplément est en moyenne 32% plus élevée lorsque le supplément est pris avec un repas contenant une quantité de graisse que lorsqu'il est pris avec un repas sans graisse (236).

IV.2.8 Les interactions médicamenteuses

Le PXR est un récepteur nucléaire impliqué dans la régulation du métabolisme des xénobiotiques et des médicaments (221). Il est activé par de nombreux médicaments et il contrôle, par ailleurs, l'expression des enzymes et transporteurs ayant un impact direct sur la biodisponibilité, l'efficacité ou la toxicité de nombreuses molécules thérapeutiques (237).

Tableau 9 : Médicaments qui activent le récepteur du pregnane-X (238).

Ligands du PXR	Exemples
Antiépileptiques	Phénytoïne, Carbamazépine
Médicaments antinéoplasiques	Cyclophosphamide, Taxol, Tamoxifène
Antibiotiques	Clotrimazole, Rifampicine
Agents anti-inflammatoires	Dexaméthasone
Antihypertenseurs	Nifédipine, Spironolactone
Médicaments antirétroviraux	Ritononavir, Saquinavir
Médicaments endocriniens	Acétate de cyprotérone
Médicaments à base de plantes	Millepertuis (Hyperforine)

Par ailleurs, l'activation de PXR par certains médicaments semble perturber l'activité biologique de certaines hormones, dont la vit D3. En effet, de nombreuses observations

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

cliniques montrent un lien entre la prise prolongée de phénobarbital ou de rifampicine et l'apparition d'ostéomalacie chez des patients (237).

L'activation du PXR qui se substituerait au VDR permettrait l'induction du gène codant CYP24A1 enzyme clé du catabolisme du vit D grâce à son interaction avec les séquences VDRE. Ainsi, les médicaments antiépileptiques ou anticonvulsifs, activateurs de PXR, de même que les corticostéroïdes, peuvent conduire à une carence en vit D. Lorsque ce type de médicament est prescrit à long terme, comme c'est le cas pour les personnes épileptiques ou souffrant d'arthrite, un apport supplémentaire en vit D peut s'avérer nécessaire (221, 237).

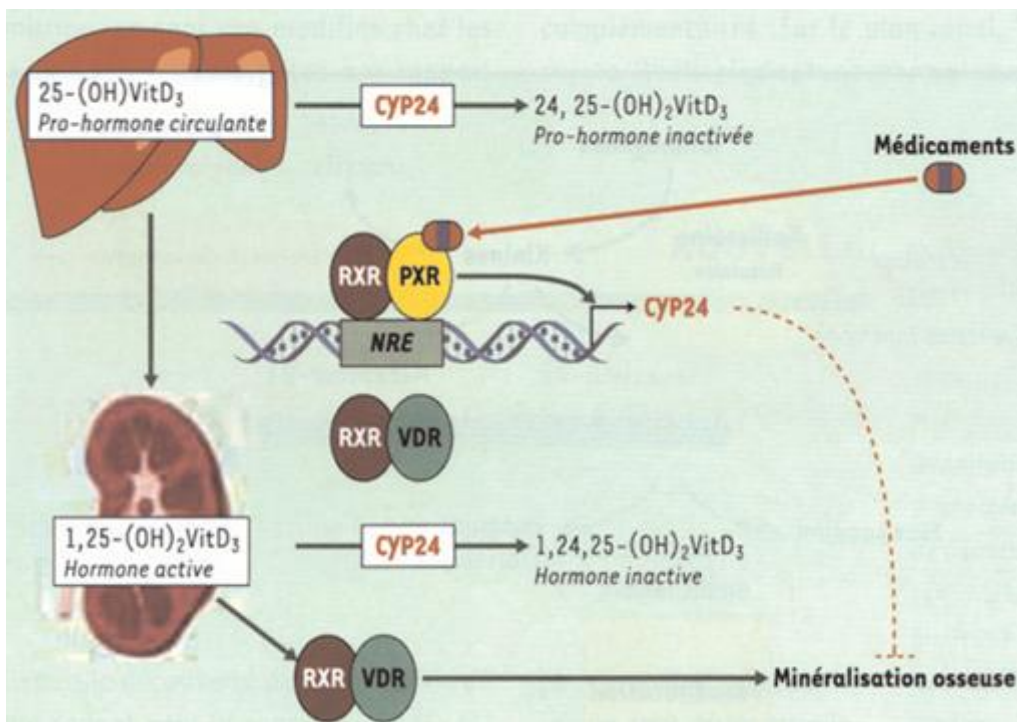


Figure 34 : Relations entre PXR et VDR influençant l'homéostasie de la vitamine D et la bonne minéralisation des os (237).

IV.3 Calcitonine

IV.3.1 Généralités

Au fil des années, plusieurs peptides ayant une similarité structurale avec la calcitonine ont été découverts et reconnus comme la "famille de la calcitonine", qui comprend les calcitonin gene-related peptides (αCGRP and βCGRP), l'amyline, l'adrénomédulline et l'adrénomédulline 2. La calcitonine elle-même se lie au récepteur de la calcitonine, un RCPG à sept domaines membranaires, tandis que tous les autres membres de la famille ont besoin d'hétérodimères de récepteurs qui inclut un RCPG et une protéine modifiant l'activité du récepteur (RAMP) (239).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

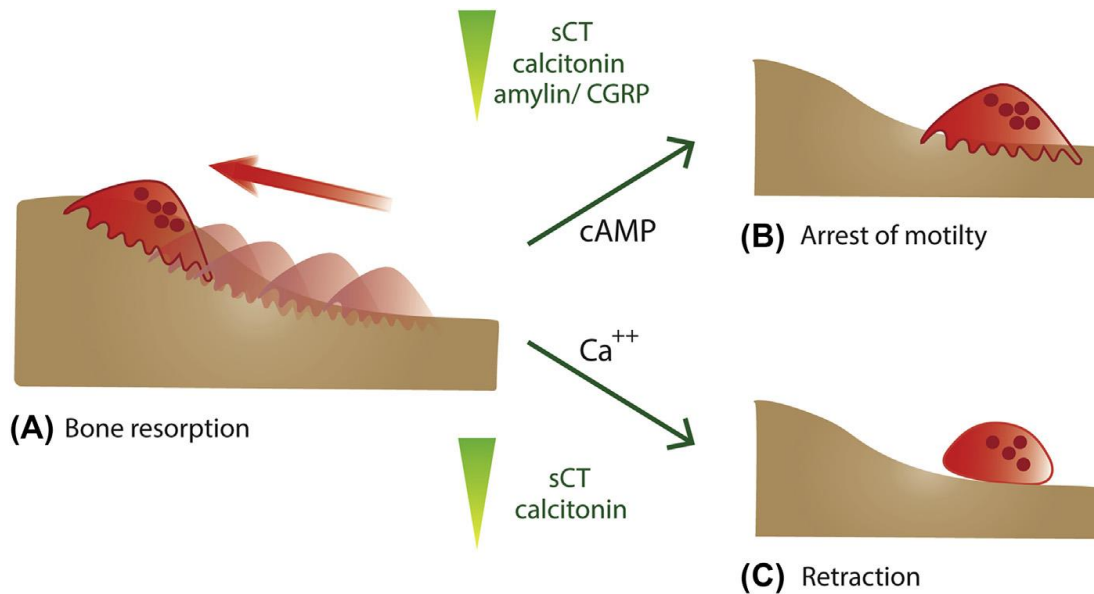


Figure 36 : Inhibition de l'activité des ostéoclastes par les peptides de la famille de la calcitonine (239).

(A) Résorption active par ostéoclaste attaché à la surface de l'os (239).

(B) La calcitonine, le CGRP, et l'amyline arrêtent le mouvement des ostéoclastes à la surface de l'os par un mécanisme AMPc dépendant (239).

(C) La calcitonine induit la rétraction des pseudopodes des ostéoclastes de la surface osseuse, un effet qui est médié par la signalisation intracellulaire du Ca (239, 240).

IV.3.4.2 Au niveau du rein

La calcitonine augmente l'excrétion urinaire du Ca (242) et réduit la réabsorption du PO₄ (243).

IV.3.5 Régulation de la sécrétion

La calcitonine est sécrétée en réponse à une augmentation du Ca sérique (239).

IV.4 Autres hormones

❖ Oestrogènes :

Les œstrogènes régulent à la fois les activités des ostéoclastes et des ostéoblastes, ce qui conduit ensuite à l'inhibition du remodelage osseux, la diminution de la résorption osseuse et le maintien de la formation osseuse (244).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

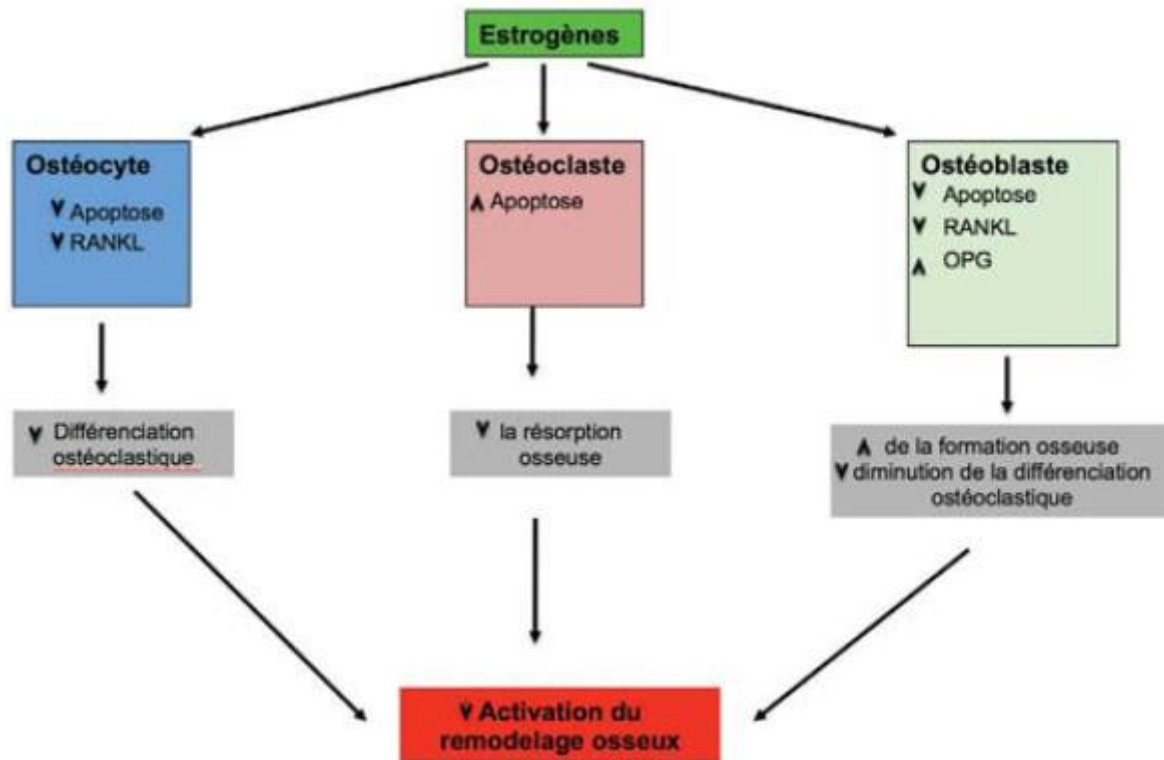


Figure 37 : Effets des estrogènes sur les cellules osseuses (245).

Les estrogènes exercent un effet globalement phosphaturiant qui disparaît à la ménopause et qui est restauré par une substitution en estradiol. Ils stimulent l'absorption intestinale du Ca mais également sa réabsorption tubulaire distale (126).

En situation de carence oestrogénique post-ménopausique, on note une modification du ratio RANKL/OPG au profit d'une nette augmentation de la différenciation ostéoclastique, associée à une baisse de la formation osseuse. C'est cette dérégulation de l'activation du remodelage osseux qui sera à l'origine d'une perte osseuse plus ou moins importante (245) et accroît le risque de fractures (246).

❖ Androgènes :

L'aromatase, présente dans les chondrocytes, convertit les androgènes en oestrogènes qui sont directement responsables de la soudure des cartilages de conjugaison au cours de la puberté tardive. Les androgènes entraînent la différenciation et la prolifération des pré-ostéoblastes. Ils permettent leur maturation et inhibent leur apoptose. Ils ont un rôle important dans la minéralisation osseuse en modulant l'expression du gène de l'ostéocalcine (OC) (247).

Les androgènes, et plus particulièrement la testostérone, exercent un effet modulateur hormonal (augmentation parallèle de la calcitonine et de la PTH) modéré, sans impact apparent sur les concentrations circulantes du Ca et du PO₄ (126).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

❖ Ostéocalcine :

L'OC est l'une des protéines non collagéniques les plus abondantes de l'os. Il s'agit d'un peptide constitué de 49 AA, synthétisé et sécrété par les ostéoblastes. Les groupements acides de l'OC carboxylée se lient au Ca osseux avec une forte affinité (248) et participe à la minéralisation de l'ostéoïde (249).

❖ Hormones thyroïdiennes :

Les hormones thyroïdiennes ont des effets sur les activités des ostéoblastes et des ostéoclastes et sont indispensables à l'homéostasie minérale osseuse, à la croissance normale du squelette et au maintien de la masse osseuse (244). Une concentration physiologique des hormones thyroïdiennes ne modifie pas l'équilibre phosphocalcique. Les hyperthyroïdies augmentent la résorption osseuse nette, libérant du Ca et du PO_4 osseux ce qui génère une hypercalciurie modeste et détermine un bilan calcique négatif (126).

❖ Hormone de croissance :

L'hormone de croissance (GH) est une hormone peptidique sécrétée par l'hypophyse sous le contrôle de l'hypothalamus. Il a été signalé que la GH stimule la prolifération des ostéoblastes et la production du collagène, soit directement et/ou indirectement en augmentant la synthèse d'IGF-1 et de protéine de liaison à l'IGF (IGFBP) (244).

La GH augmente la réabsorption rénale du PO_4 en modulant l'expression des NPT (250). Il peut favoriser l'absorption intestinale du Ca, qui se produirait indirectement par l'activation du CYP27B1 rénal et l'augmentation de la concentration sérique de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (88).

❖ Facteur de croissance de type insuline-1 :

La fonction principale de l'IGF-1 dans la matrice osseuse est de maintenir l'homéostasie du squelette pendant le remodelage osseux. Il régule l'expression du RANKL et du RANK, et facilite l'interaction physiologique normale entre l'ostéoblaste et l'ostéoclaste (244). En stimulant la réabsorption tubulaire du P et la synthèse rénale de calcitriol, l'IGF-1 conduit à une absorption intestinale plus élevée du Ca et du P, contribuant ainsi à assurer un environnement approprié pour la minéralisation du tissu osseux (251).

❖ Facteur de croissance des fibroblastes 23 :

Le FGF23 est une protéine de 251 AA qui est synthétisée et sécrétée par les cellules osseuses, principalement les ostéocytes, mais aussi les ostéoblastes (252) en réponse à l'hyperphosphatémie et à la vit D (253).

Il agit par l'intermédiaire d'un récepteur pour lequel la présence d'une protéine nommée Klotho est nécessaire. Le FGF23 inhibe l'expression à la membrane apicale des cellules tubulaires proximales NPT2a et NPT2c et diminue ainsi la réabsorption rénale du PO_4 (129).

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

Son action phosphaturiante est synergique avec celle du PTH (126). Il diminue également l'absorption intestinale du PO_4 en raison de son effet inhibiteur sur la production de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (254).

Chapitre 5 :
Généralités sur l'os

V. Chapitre 5 : Généralités sur l'os

V.1 Structure de l'os

V.1.1 Os cortical et os trabéculaire

Le tissu osseux se compose sur le plan anatomique de l'os cortical qui compose l'essentiel de la diaphyse des os longs et de l'os trabéculaire encore appelé os spongieux (245).

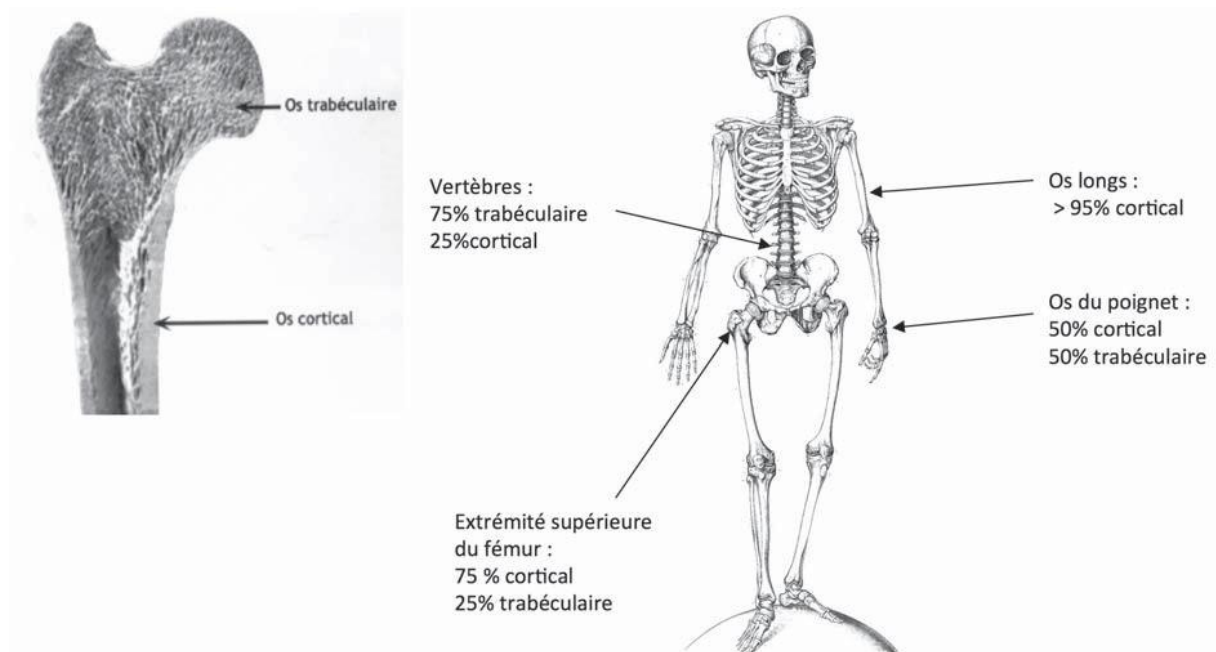


Figure 38 : Répartition entre os trabéculaire et os cortical selon le site osseux (245).

V.1.2 La matrice extracellulaire osseuse

Comporte une phase organique et une phase minérale qui confère à l'os sa dureté. La partie organique est constituée principalement de fibres de collagène de type I, mais aussi de protéines non collagéniques : l'OC, l'ostéonectine et l'ostéopontine qui ont un rôle dans la minéralisation. Des cytokines et des facteurs de croissance sont également présents dans la MEC (matrice extracellulaire) et sont relargués lors de la phase de résorption osseuse. Il existe des facteurs stimulants de la synthèse osseuse comme les fibroblast growth factor (FGF), transforming growth factor beta (TGF β), insulin growth factor (IGF), bone morphogenetic protein (BMP) et des facteurs inhibiteurs comme l'interleukine 1 (IL-1) et le TNF- α . La partie minérale de la MEC est principalement constituée de cristaux d'hydroxyapatite (255).

V.1.3 Les cellules présentes dans le tissu osseux

Il existe 2 types de cellules : les cellules ostéoformatrices, ostéoblastes, ostéocytes et cellules bordantes, qui sont issues de la lignée des cellules souches mésenchymateuses pluripotentes,

Chapitre 5 : Généralités sur l'os

les cellules ostéorésorbantes, ostéoclastes, qui sont issues de la lignée hématopoïétique monocyttaire (255).

V.2 Rôle de l'os

L'os est un tissu complexe qui possède 3 principales fonctions : une fonction mécanique de soutien du corps et de protection des organes, une fonction métabolique de régulation de l'homéostasie des minéraux, en particulier du Ca et du P et une fonction hématopoïétique avec la formation des cellules sanguines (255).

V.3 Le remodelage osseux physiologique

Le tissu osseux est en constant renouvellement pour maintenir l'homéostasie phosphocalcique et la cicatrisation des fractures (255).

V.3.1 Les phases du remodelage osseux

Il y'a 4 phases : la phase d'activation des précurseurs ostéoclastiques, la phase de résorption osseuse, la phase d'inversion, la phase de formation osseuse. La régulation du remodelage osseux est sous le contrôle de nombreux facteurs de type hormones, vit D, facteurs locaux. Le système RANK-L/RANK/OPG est au centre du système de régulation du remodelage. RANK est situé dans la membrane des précurseurs ostéoclastiques (255), RANK-L est exprimé par les ostéoblastes, les cellules stromales de la moelle osseuse et il est présent dans la circulation sous forme de molécule soluble (256), OPG est sécrétée par les ostéoblastes. La liaison RANK-L/RANK active la voie de l'ostéoclastogénèse, alors que la liaison RANK-L/OPG active celle de l'ostéoblastogénèse, en bloquant la différenciation des ostéoclastes et en favorisant leur apoptose (255).

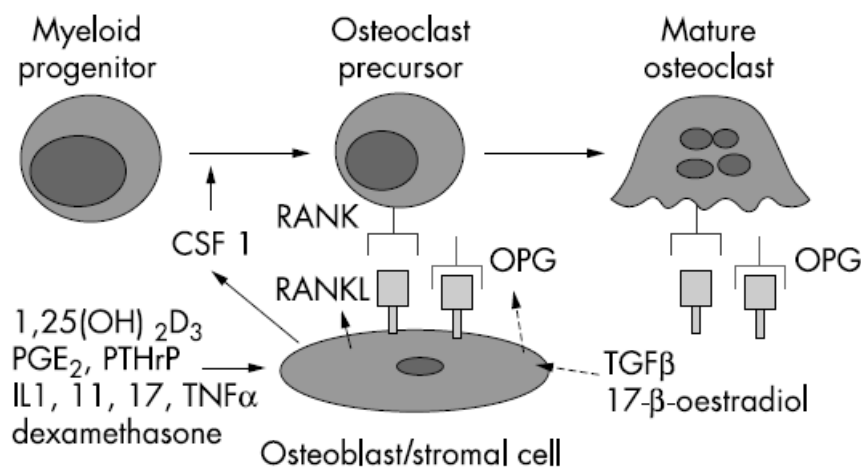


Figure 39 : Régulation de la formation des ostéoclastes (257).

Chapitre 5 : Généralités sur l'os

V.3.1.1 Phase d'activation

Les principaux facteurs ostéorésorbants sont PTH, la vit D à forte dose, les prostaglandines E2, le TNF- α , IL-1. Ils favorisent l'expression du RANK-L ainsi que la liaison RANK/RANK-L, c'est à dire la différenciation des ostéoclastes. Cela est possible en présence du macrophage colony stimulating factor (M-CSF) sécrété par les ostéoblastes en réponse à la vit D et à la PTH (255).

V.3.1.2 Phase de résorption

Une fois l'ostéoclast fixé sur la travée osseuse, la 1^{ère} étape consiste en la dissolution de la phase minérale par acidification du compartiment de résorption, par l'intermédiaire de pompes H⁺-ATPase situées au niveau de la bordure en brosse des ostéoclastes. La 2^{ème} étape consiste en la dégradation de la partie organique de la MEC sous l'action d'enzymes protéolytiques : phosphatases acides, métalloprotéinases et cathepsines (255).

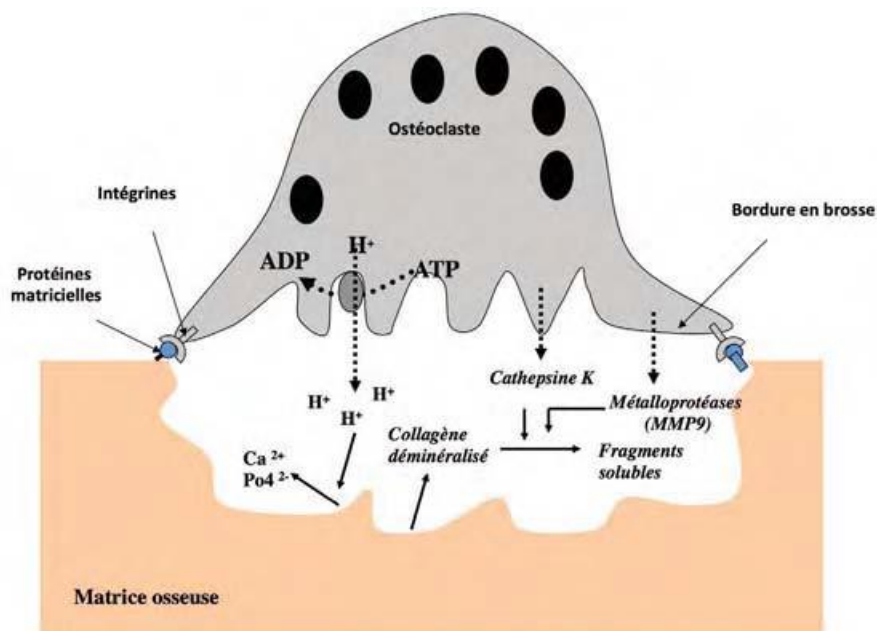


Figure 40 : L'ostéoclaste et la résorption osseuse (245).

V.3.1.3 Phase d'inversion

Les facteurs de croissance et cytokines libérés lors de la résorption vont favoriser la sécrétion d'OPG qui empêche la liaison RANK/RANK-L et c'est ainsi que la voie d'ostéoblastogénèse devient prépondérante parallèlement à la mort par apoptose des ostéoclastes (255).

V.3.1.4 Phase formation du tissu

La dernière phase commence avec la prolifération et l'activation des ostéoblastes. La vit D à dose physiologique, les hormones sexuelles, ainsi que les facteurs de croissance libérés dans la MEC stimulent la synthèse par les ostéoblastes d'un tissu ostéoïde non minéralisé. La

Chapitre 5 : Généralités sur l'os

minéralisation se fait dans un second temps par dépôts de cristaux d'hydroxyapatite en régulant les concentrations locales en Ca et en PO_4 , par action de la phosphatase alcaline (PAL). Au total, pour permettre une bonne croissance osseuse, il est nécessaire d'avoir des ostéoblastes normaux en nombre et en qualité, ainsi qu'une synthèse de collagène normale, des apports protidiques, minéraux, vitaminiques et hormonaux adaptés avec absence de réaction inflammatoire. Tout évènement interférant à un de ces niveaux peut modifier le remodelage osseux et favoriser l'apparition d'une ostéoporose (255).

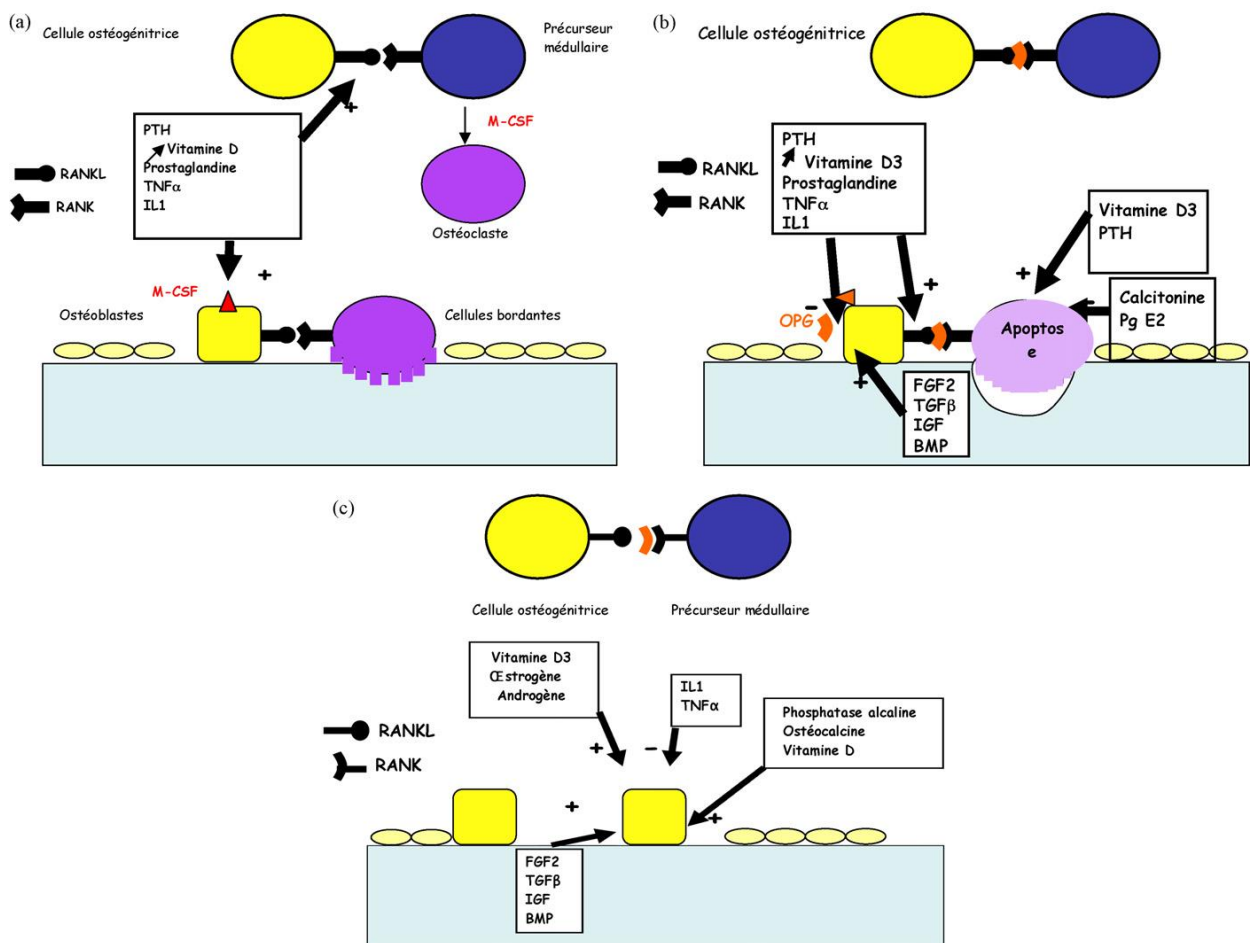


Figure 41 : Les différentes phases du remodelage osseux (255).

(a): la phase d'activation; (b): la phase d'inversion; (c): la phase formation du tissu

Chapitre 5 : Généralités sur l'os

V.3.2 Les marqueurs du remodelage osseux

Tableau 10 : Marqueurs du remodelage osseux (258).

Marqueurs de formation	Marqueurs de résorption
Sérum	Sérum
Ostéocalcine (OC)	Télopeptide de liaison C-terminal du collagène de type I sérique (CTXs)
Phosphatase alcaline totale (PA)	Isoenzyme sérique 5b de la phosphatase acide résistante à l'acide tartrique (TRACP5b)
Phosphatase alcaline osseuse (PAO)	
Propeptide C-terminal du collagène de type I (PICP)	
Propeptide N-terminal du collagène de type I (PINP)	
	Urine
	Pyridinoline totale urinaire (PYD)
	Pyridinoline libre urinaire (f-PYD)
	Déoxypyridinoline libre urinaire (f-DPD)
	Télopeptide de liaison N-terminal du collagène de type I urinaire (NTXu)
	Télopeptide C-terminal de liaison du collagène de type I urinaire (CTXu)

V.4 Déséquilibres du remodelage osseux et ostéoporose

L'ostéoporose correspond à une diminution de la masse d'un tissu osseux normalement minéralisé (contrairement à ce que l'on observe dans l'ostéomalacie ou le rachitisme, qui est un défaut de minéralisation de la trame protéique et qui aboutit à l'accumulation de tissu ostéoïde) dans une ou plusieurs pièces squelettiques. Elle est en rapport avec une insuffisance de formation de la matrice protéique, incapable de compenser une destruction osseuse physiologique ou pathologique, c'est à dire exagérée (255).

Étude pratique

Étude pratique

I. Objectifs de l'étude

I.1 Objectifs principaux

- Evaluer le statut de la vitamine D chez la population tlemcenienne.
- Proposer un intervalle de vitamine D chez la population locale.

I.2 Objectifs secondaires

- Explorer le statut de la vitamine D.
- Réaliser un bilan phosphocalcique aux patients.
- Déterminer les étiologies du déficit en vitamine D.

II. Matériel et méthodes

II.1 Cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective allant de juillet 2020 à novembre 2020 et prospective de décembre 2020 à mars 2021 concernant le statut vitaminique D chez la population tlemcenienne réalisé au sein du Laboratoire de Biochimie CHU TIDJANI DAMERDJI de Tlemcen.

II.2 Population de l'étude

L'étude a été portée sur un échantillon de 277 patients de la population générale de Tlemcen pris au hasard. Leur consentement a été obtenu avant leur participation.

II.2.1 Critères d'inclusion

Patients ayant bénéficié d'un bilan phosphocalcique.

II.2.2 Critères d'exclusion

Ne sont pas inclus les sujets qui :

Sont sous supplémentation en vitamine D.

Habitent hors Tlemcen.

II.3 Recueil des données

Les patients recrutés venaient au service de biochimie, informés trois jours avant de respecter les conditions de jeûne (8 à 12 heures). Le jour du rendez-vous un certain nombre de questions a été posé aux patients selon un questionnaire auto conçu (annexe I) qui nous renseigne sur les informations suivantes :

Identification du patient (nom, prénom, âge, sexe, profession)

Activité physique.

Étude pratique

Couleur de peau, utilisation des crèmes solaires ou non avec l'indice de protection solaire, fréquence d'exposition au soleil par jour.

Port du voile.

Données anthropométriques du patient : (poids, taille) afin de calculer son IMC défini par la formule suivante : $IMC = [Poids (kg) / Taille^2 (m^2)]$.

Données cliniques :

Les antécédents personnels (pathologies et/ou traitements associées)

Les antécédents chirurgicaux

S'il s'agit d'une femme sous contraception orale ou ménopausée.

II.4 Phase pré-analytique

II.4.1 Préparation des individus pour le prélèvement

Préparer le matériel de ponction.

Vérifier les conditions de jeûne.

Vérification systématique de l'identité du patient avant le prélèvement.

II.4.2 Préparations des échantillons

Le prélèvement sanguin a été réalisé le matin à jeun au niveau du pli du coude sur des tubes héparinés sur lesquels a été mentionné le nom et prénom des patients. Les prélèvements hémolysés ont été écartés.



Figure 42 : Prise de sang par ponction veineuse.

Les tubes ont été ensuite traités dans une centrifugeuse de type Human HuMax 14K[®] pendant 5 minutes avec une vitesse de 4000 tours/minute.

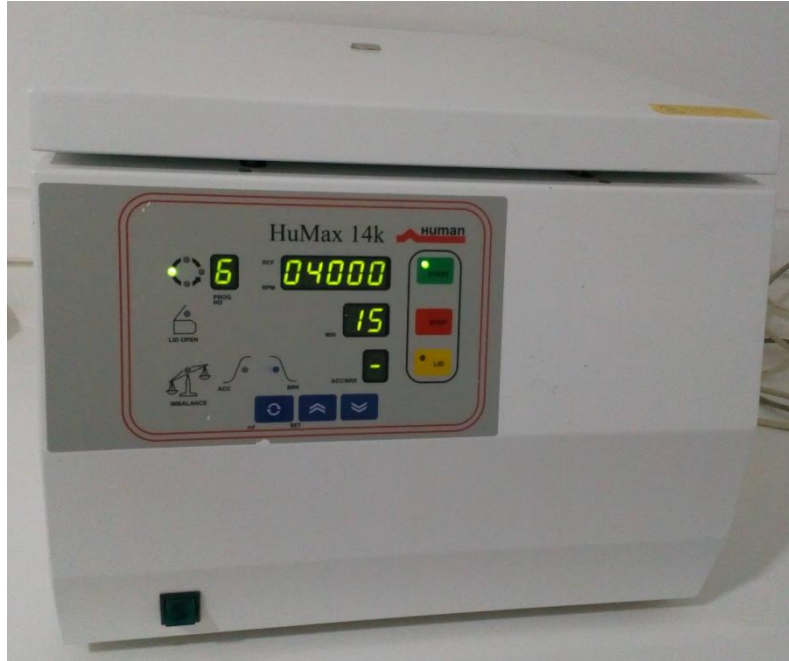


Figure 43 : Centrifugeuse Human HuMax 14K®.

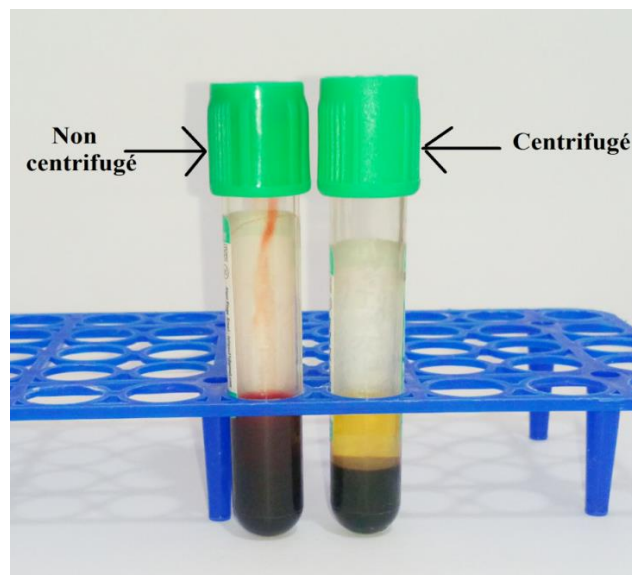


Figure 44 : Prélèvement sanguin avant et après centrifugation.

II.5 Phase analytique

Avant de traiter les échantillons, les automates ont été étalonnés en utilisant les différents calibreurs spécifiques pour chaque paramètre biochimique fournis dans les kits de tests.

Étude pratique

Les paramètres étudiés sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 11 : Paramètre biochimique et son automate correspondant.

Siemens Dimension EXL 200®	Vitamine D				
Siemens Immulite 2000 XPi®	PTH				
Siemens Advia 1800®	Calcium	Phosphore	Albumine	Urée	Créatinine

II.5.1 Méthodes de dosage

II.5.1.1 Vitamine D

Le dosage de la vit D totale est un immunodosage chimiluminescent compétitif homogène basé sur la technologie LOCI. Il a été effectué sur l'automate Siemens Dimension EXL 200®. Le test mesure la concentration totale de la 25(OH)D, qui comprend à la fois la 25(OH)D2 et la 25(OH)D3, dans le plasma. Les réactifs du test LOCI Vitamin D Total comprennent un réactif de libération, un anticorps monoclonal biotinylé et deux réactifs sous forme de billes synthétiques (Annexe II).



Figure 45 : Automate Siemens Dimension EXL 200®.

II.5.1.2 PTH

Selon la méthode PTH intacte dite de 2^e génération :

Un dosage chimiluminescent immunométrique (type sandwich), utilisant un couple d'anticorps monoclonaux, l'un reconnaissant la séquence N terminale, l'autre reconnaissant la séquence C terminale. Sa détermination a été réalisée sur automate IMMULITE 2000 XPi[®] (Annexe III).



Figure 46 : Automate IMMULITE 2000 XPi[®].

II.5.1.3 Phosphore inorganique

Selon la méthode UV :

En milieu acide, les ions phosphate forment avec le molybdate d'ammonium un complexe phospho-molybdique. L'absorbance mesurée à 340 nm, est proportionnelle à la concentration en ions phosphate dans le spécimen. Ce dosage a été effectué sur automate Siemens Advia 1800[®].



Étude pratique

II.5.1.4 Calcium

Selon la méthode Arsenazo III :

A pH légèrement acide et en présence d'ions calcium, le métallochromogène Arsenazo III forme un complexe coloré, dont l'absorbance mesurée à 650 nm (640-660) est proportionnelle à la concentration en calcium dans le spécimen. Sa détermination a été réalisée sur automate Siemens Advia 1800®.

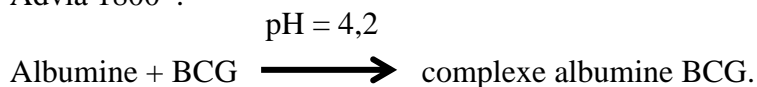


Les tubes contenant des agents chélateur (citrate, l'oxalate ou l'EDTA) ne doivent pas être utilisés.

II.5.1.5 Albumine

Selon la méthode BCG :

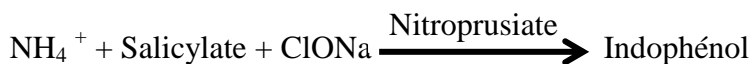
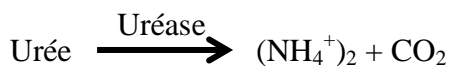
En milieu tamponné à pH 4,2 le vert de bromocrésol se combine à l'albumine pour former un complexe coloré dont l'absorbance mesurée à 630 nm (620-640) est proportionnelle à la concentration en albumine dans le spécimen. Ce test a été effectué sur automate Siemens Advia 1800®.



II.5.1.6 Urée

Selon une méthode colorimétrique enzymatique à l'uréase :

Elle est basée sur l'action spécifique de l'uréase qui hydrolyse l'urée en ions ammonium et carbonate. Les ions ammonium forment ensuite avec le chlore et le salicylate un complexe coloré bleu-vert. L'intensité de la coloration mesurée à 600 nm est proportionnelle à la concentration en urée dans le spécimen.



Étude pratique

II.5.1.7 Créatinine

Selon une réaction colorimétrique (réaction de Jaffé) :

En milieu alcalin, la créatinine forme avec l'acide picrique un complexe jaune orangé. La vitesse de formation de la coloration mesurée à 490 nm (490-510) est proportionnelle à la concentration en créatinine dans l'échantillon.

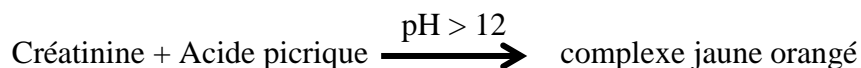


Figure 47 : Automate Siemens Advia 1800®.

Tableau 12 : Les normes des paramètres.

Paramètres	Normes (Adulte)	Normes (Enfant)
PTH	15-60 ng/mL	
Phosphore	22-45 mg/L	44-55 mg/L
Calcium	85-105 mg/L	88-108 mg/L
Albumine	30-45 g/L	38-54 g/L
Urée	0,15-0,45 g/L	
Créatinine	H : 6-13 mg/L F : 5-12 mg/L	1-4 mg/L

❖ **N.B :**

La correction de la calcémie a été faite en fonction du taux de protéines ou de l'albumine, selon les formules de Parfitt **(259)**:

Calcium corrigé (mg/L) = Calcium mesuré [mg/L] + 0,8 [(40 - Albumine [g/L])].

Calcium corrigé (mmol/L) = Calcium mesuré (mmol/L) + 0,020 (40 – albumine (g/L)) **(260)**.

II.6 Traitement et analyse de données

Les données recueillies ont été saisies sur le Microsoft Excel 2013. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS statistics 23.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne \pm écart type et les variables qualitatives en fréquence ou en pourcentage (%).

Les tests statistiques utilisés étaient :

Test de corrélation de Pearson.

Test T de student.

La valeur de $p \leq 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Résultats

III. Résultats

III.1 Analyse descriptive de la population étudiée

L'étude a été portée sur un échantillon de 277 patients de la population générale de Tlemcen.

III.1.1 Répartition de la population par tranche d'âge

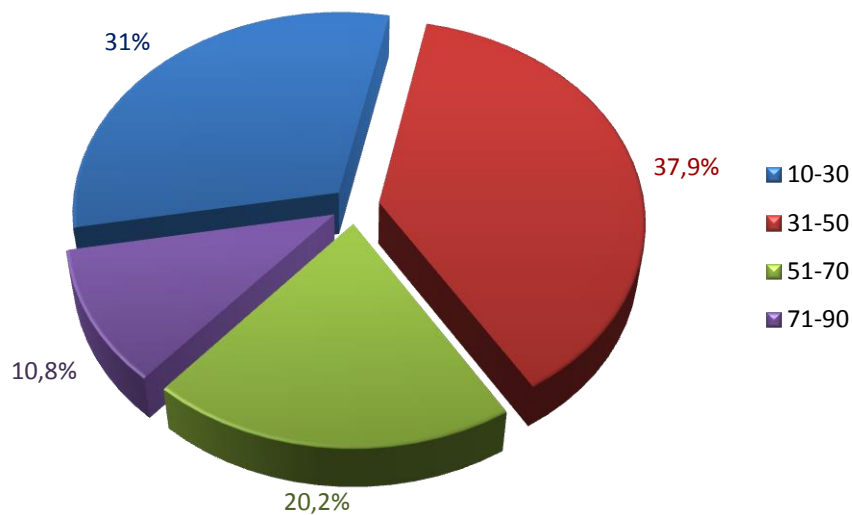


Figure 48 : Répartition de la population par tranche d'âge.

L'âge moyen de notre population était de : $42,99 \pm 17,72$ allant de 16 ans à 82 ans.

Nous avons réparti la population en 4 tranches d'âge.

Les tranches d'âge comprises entre 31-50 ans et 10-30 ans sont les plus représentées dans notre série avec un pourcentage de 37,9% et 31% respectivement.

III.1.2 Répartition de la population selon le sexe

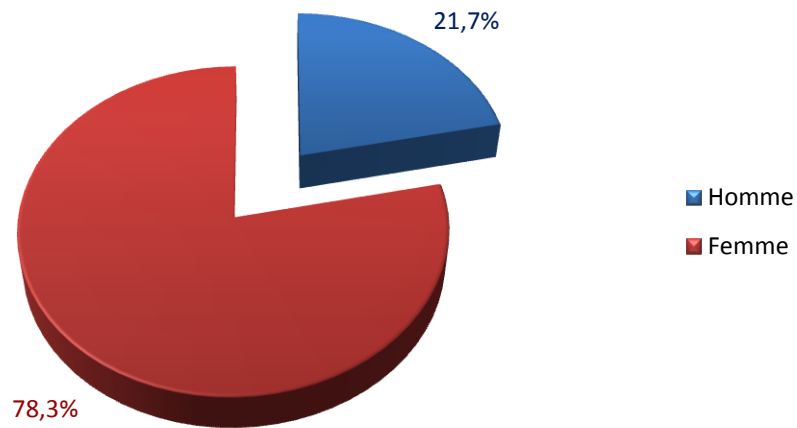


Figure 49 : Répartition de la population selon le sexe.

Dans notre étude la prédominance était féminine (78,3% des femmes contre 21,7% des hommes) avec un sexe ratio H/F de 0,28.

III.1.3 Répartition de la population par tranche d'âge selon le sexe

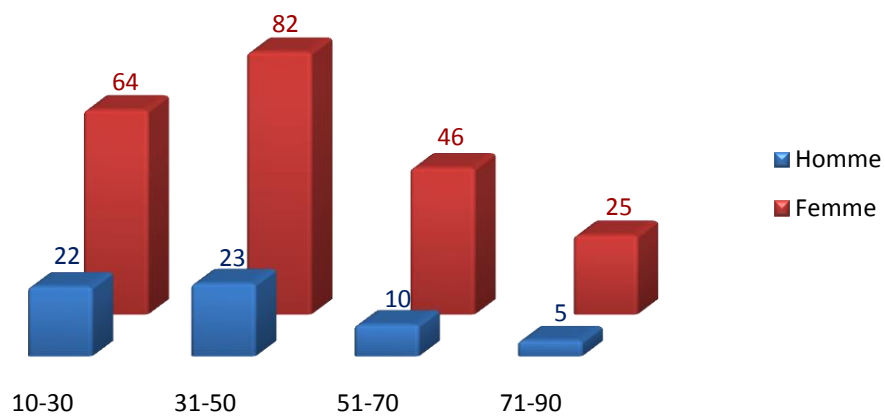


Figure 50 : Répartition de la population par tranche d'âge selon le sexe.

Les tranches d'âge les plus touchées étaient respectivement de 31-50 ans et 10-30 ans chez les hommes et de 31-50 ans chez les femmes.

III.1.4 Répartition de la population selon l'IMC

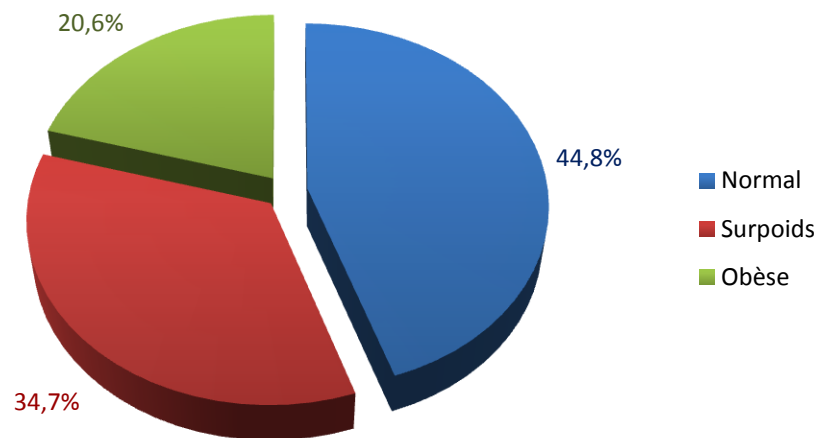


Figure 51 : Répartition de la population selon l'IMC.

Nous avons utilisés les intervalles d'IMC suivant :

< 25 Kg/m²: Normal, 25-30 Kg/m²: Surpoids, > 30 Kg/m²: Obèse.

L'IMC moyen de notre population était de 26,36 ± 4,02 Kg/m² avec un minimum de 16 Kg/m² et un maximum de 33 Kg/m².

Nous avons constaté que la majorité de nos patients présentaient une corpulence normale soit 44,8%, seuls 34,7% étaient en surpoids et 20,6% présentaient une obésité.

Résultats

III.1.5 Répartition de la population selon l'IMC et le sexe

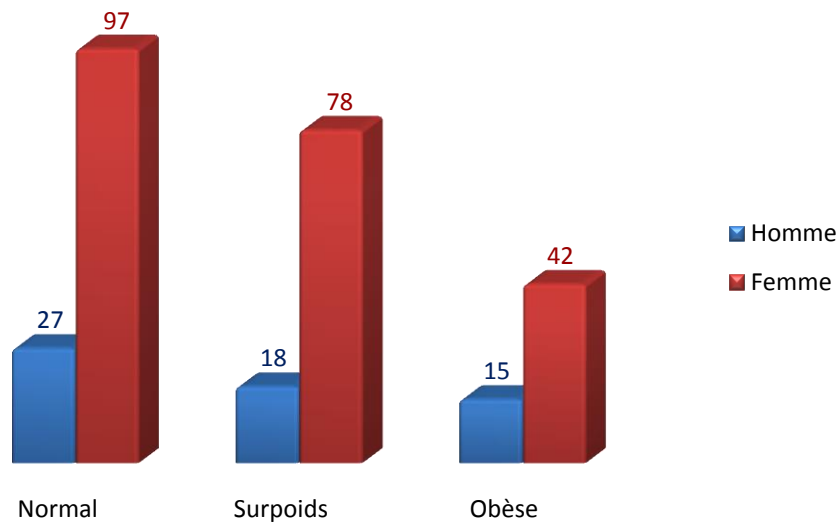


Figure 52 : Répartition de la population par IMC et sexe.

Dans la corpulence normale et le surpoids la prédominance était féminine avec des fréquences de 97 et 78 respectivement.

III.1.6 Répartition de la population selon la couleur de peau

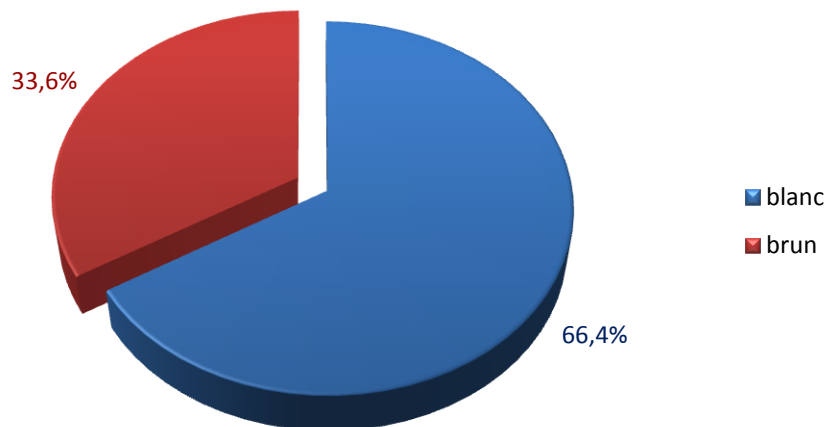


Figure 53 : Répartition de la population selon la couleur de peau.

Il ressort que la majorité des sujets de notre population (66,4%) étaient blanc et le reste (33,6%) était brun.

Résultats

III.1.7 Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire

La durée quotidienne d'exposition solaire a été quantifiée comme suit :

< 30 minutes : faible, 30-60 minutes : moyen, > 60 : fort.

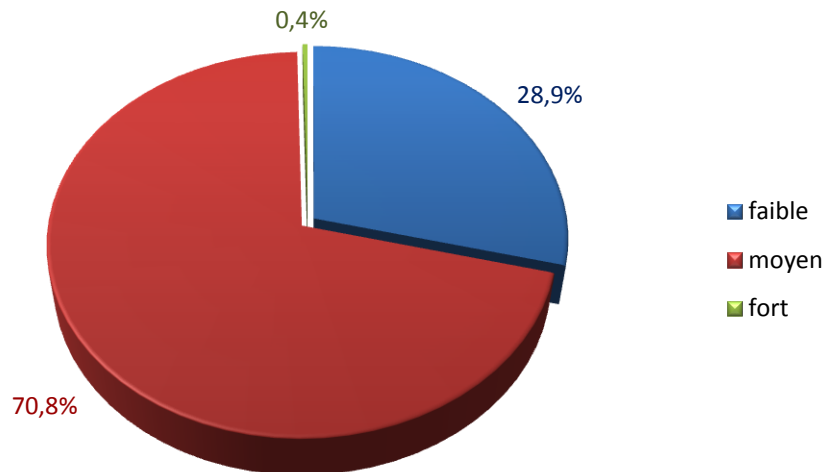


Figure 54 : Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire.

70,8% de notre population étaient moyennement exposé au soleil, 28,9% l'étaient faiblement, 0,4% l'étaient fortement.

III.1.8 Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire et le sexe

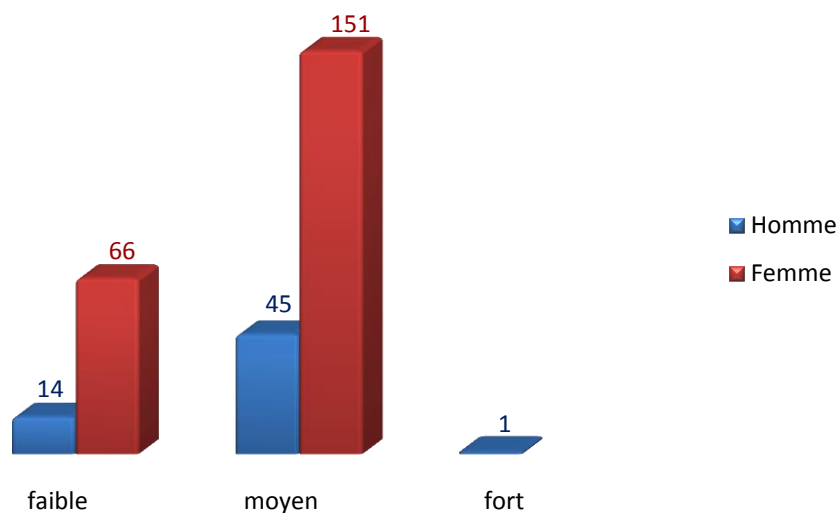


Figure 55 : Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire et le sexe.

Résultats

Les sujets moyennement exposés au soleil étaient dominant que ça soit chez les femmes ou les hommes avec des fréquences de 151 et 45 respectivement.

III.1.9 Répartition de la population selon la protection solaire

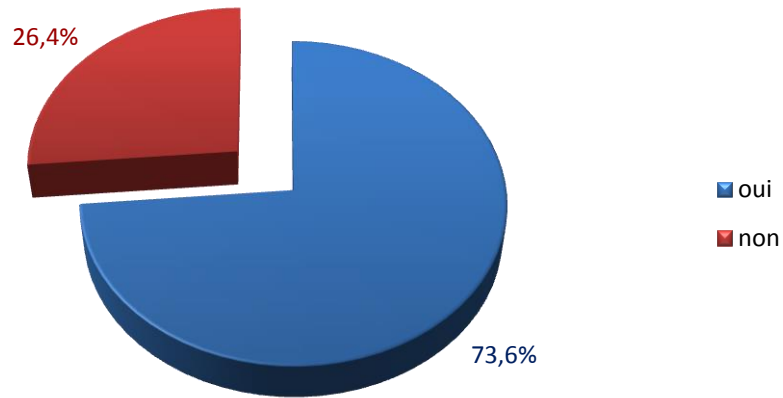


Figure 56 : Répartition de la population selon la protection solaire.

La majorité de notre population (73,6%) était protégée du soleil en appliquant un écran solaire tandis que 26,4% ne l'étaient pas.

III.1.10 Répartition de la population selon la protection solaire et le sexe

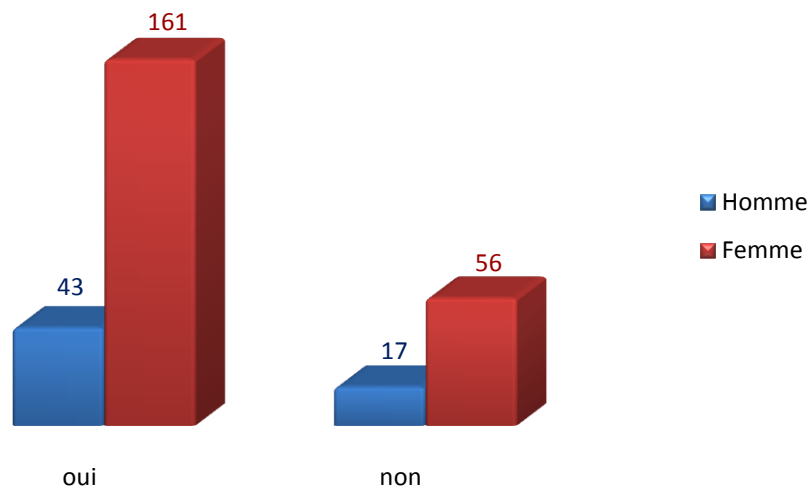


Figure 57 : Répartition de la population selon la protection solaire et le sexe.

Le taux de protection du soleil était élevé chez les femmes ainsi que chez les hommes avec des fréquences de 161 et 43 respectivement.

Résultats

III.1.11 Répartition de la population selon le port de voile

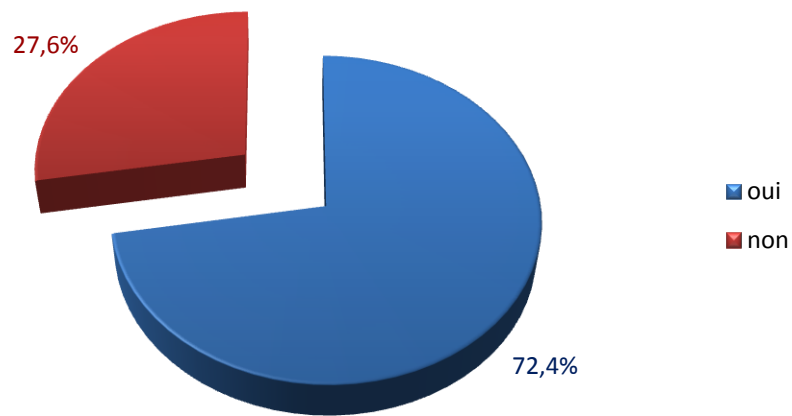


Figure 58 : Répartition de la population selon le port de voile.

La plupart des femmes de notre population étaient voilées avec un pourcentage de 72,4% et le reste de 27,6% ne l'était pas.

III.1.12 Répartition de la population selon les paramètres biologiques

III.1.12.1 Vitamine D

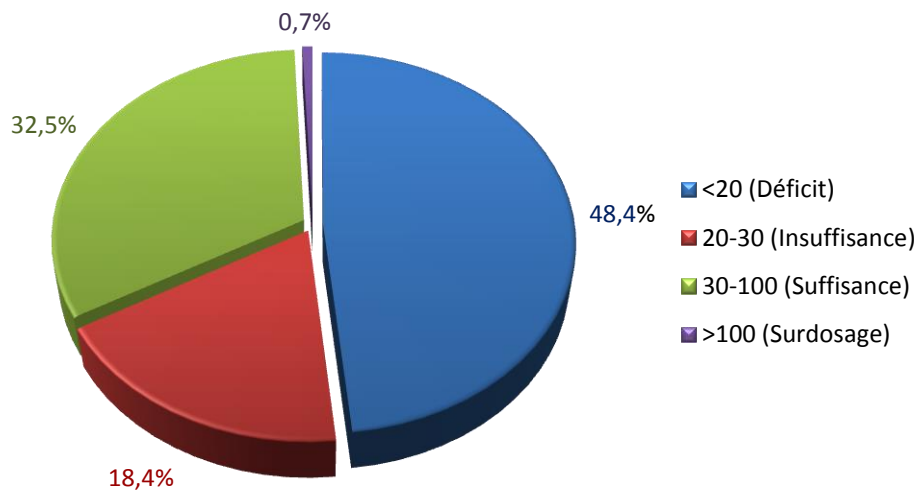


Figure 59 : Répartition de la population selon les taux de la vitamine D.

Le taux moyen de la vitamine D dans notre population était de $24,63 \pm 20,08$ ng/mL avec deux extrêmes de 0,9 ng/mL et 150,70 ng/mL.

Résultats

La majorité de la population avait un déficit en vitamine D avec un pourcentage de 48,4%, 18,4% avaient une insuffisance, 32,5% présentaient une suffisance et uniquement 0,7% avaient un surdosage en vitamine D.

III.1.12.2 Calcium

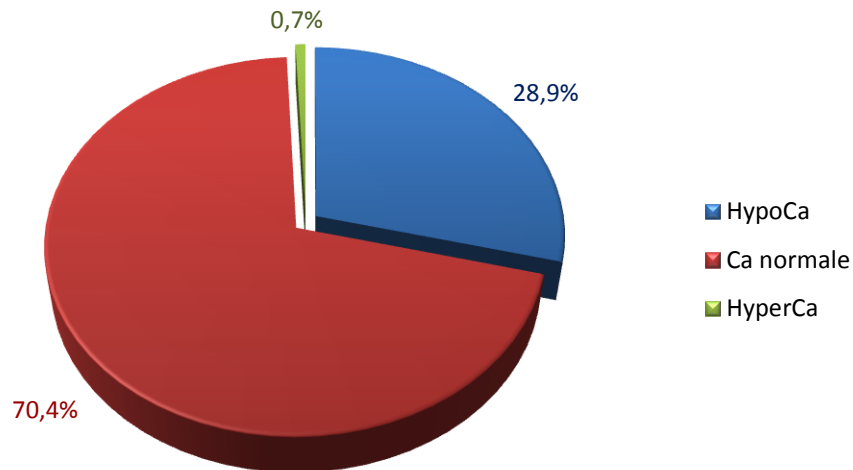


Figure 60 : Répartition de la population selon les taux du calcium.

70,4% de notre population avaient une calcémie normale, 28,9% avaient une hypocalcémie et uniquement 0,7% avaient une hypercalcémie.

III.1.12.3 Phosphore

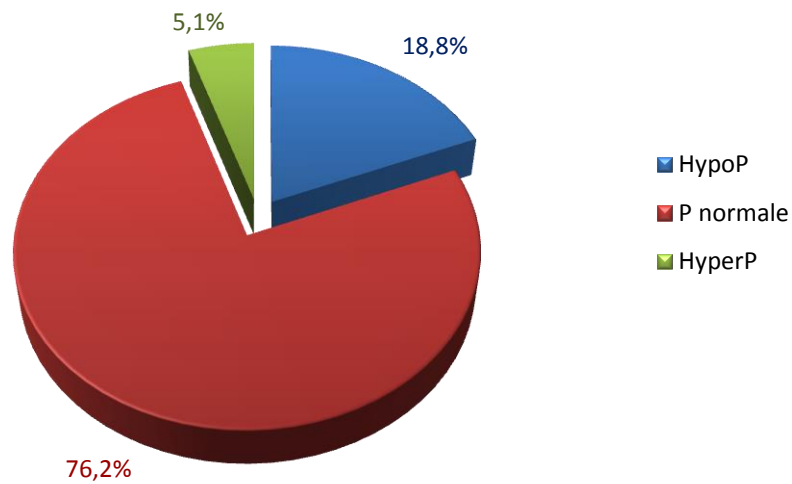


Figure 61 : Répartition de la population selon les taux du phosphore.

La phosphorémie était normale chez 76,2% des sujets, basse chez 18,8% et élevée chez 5,1%.

III.1.12.4 PTH

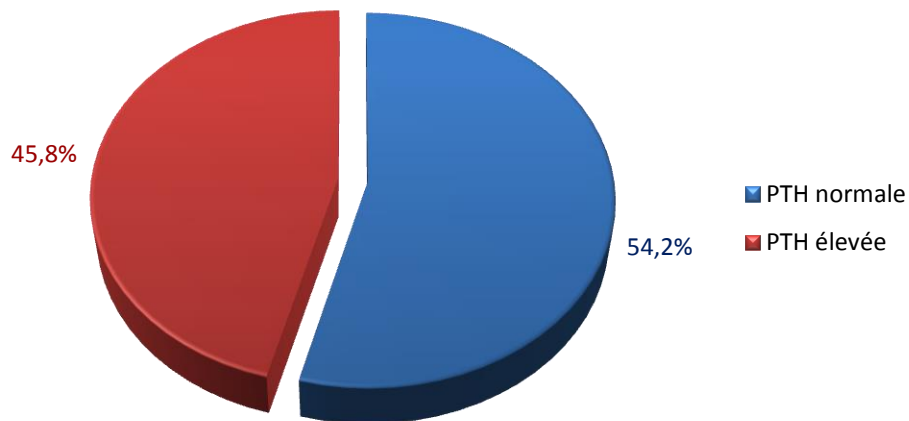


Figure 62 : Répartition de la population selon les taux de la PTH.

54,2% de notre population avaient une PTH normale et 45,8% avaient une PTH élevée.

III.1.12.5 Urée

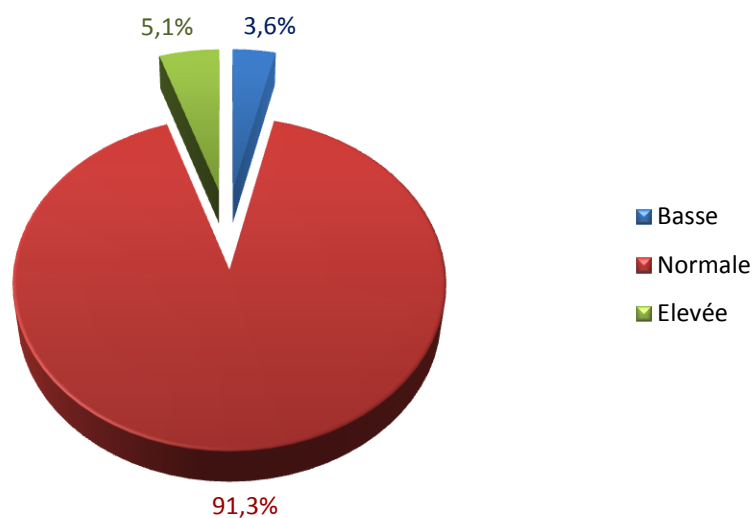


Figure 63 : Répartition de la population selon les taux d'urée.

91,3% des patients avaient une concentration d'urée normale.

III.1.12.6 Créatinine

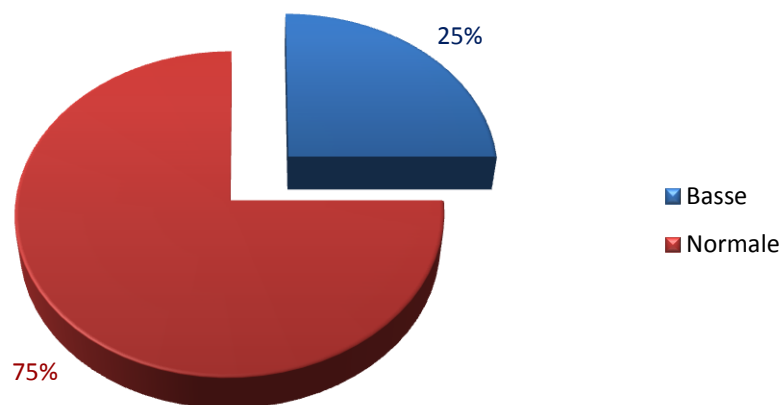


Figure 64 : Répartition des taux de la créatinine chez les hommes.

75% des hommes avaient un taux de créatinine normal.

Résultats

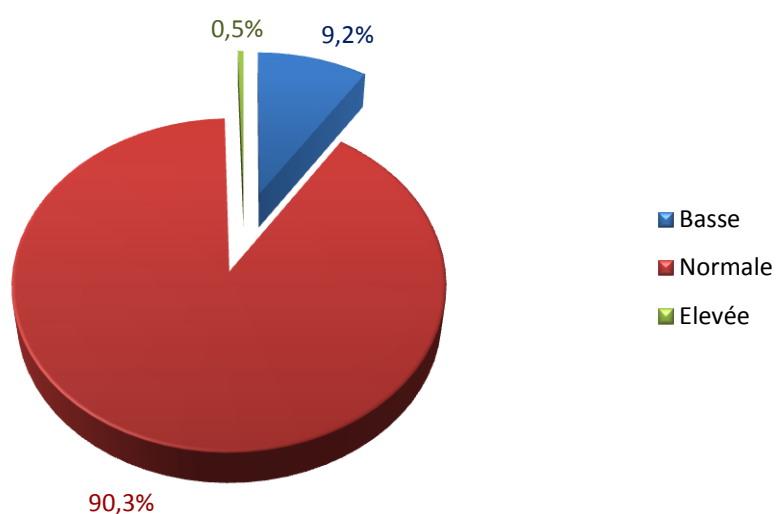


Figure 65 : Répartition des taux de la créatinine chez les femmes.

90,3% des femmes avaient un taux de créatinine normal, 9,2% avaient un taux bas et 0,5% avaient un taux élevé.

Tableau 13 : Bilan biologique de la population étudiée.

	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
Vitamine D	0,90	150,70	24,63	20,08
Calcium	75	106	88,12	5,10
Ca corrigée	69,40	108,20	88,78	6,09
Phosphore	16	81	30,26	8,91
PTH	22	147	60,72	26,43
Urée	0,11	0,98	0,29	0,10
Créatinine	4,10	12,20	7,64	1,67
Albumine	19	50	39,17	4,07

Résultats

III.1.13 Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge

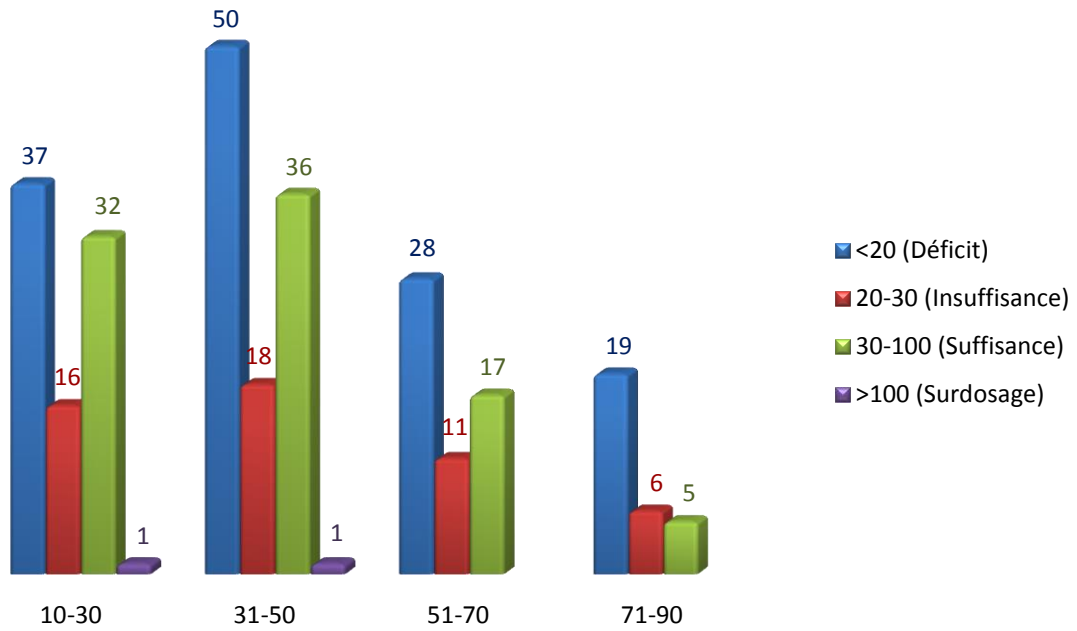


Figure 66 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge.

Le déficit et l'insuffisance en vitamine D étaient plus élevés dans les deux tranches d'âge 10-30 ans et 31-50 ans.

III.1.14 Répartition de la population selon la vitamine D et le sexe

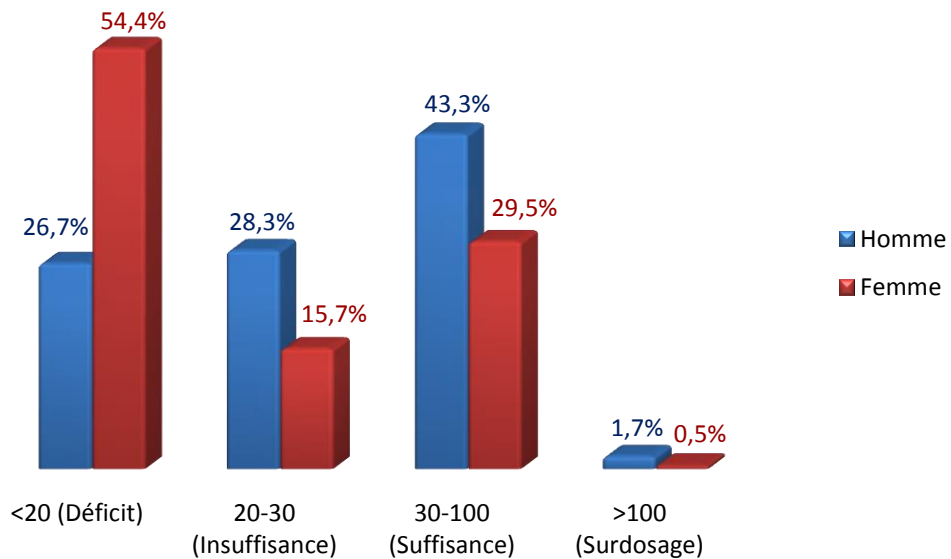


Figure 67 : Répartition de la population selon la vitamine D et le sexe.

Résultats

La plupart des femmes présentaient un déficit en vitamine D (54,4%) tandis que 43,3% des hommes avaient un statut normal en vitamine D.

III.1.15 Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge et le sexe

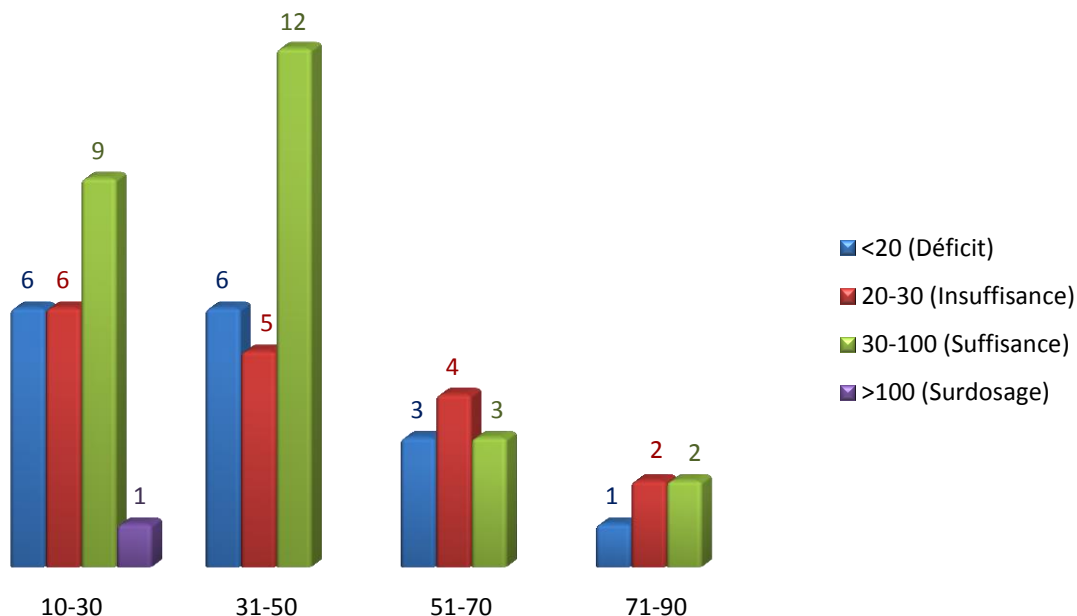


Figure 68 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge chez les hommes.

La plupart des hommes présentaient une suffisance en vitamine D dans les groupes de 10-30 ans et 31-50 ans.

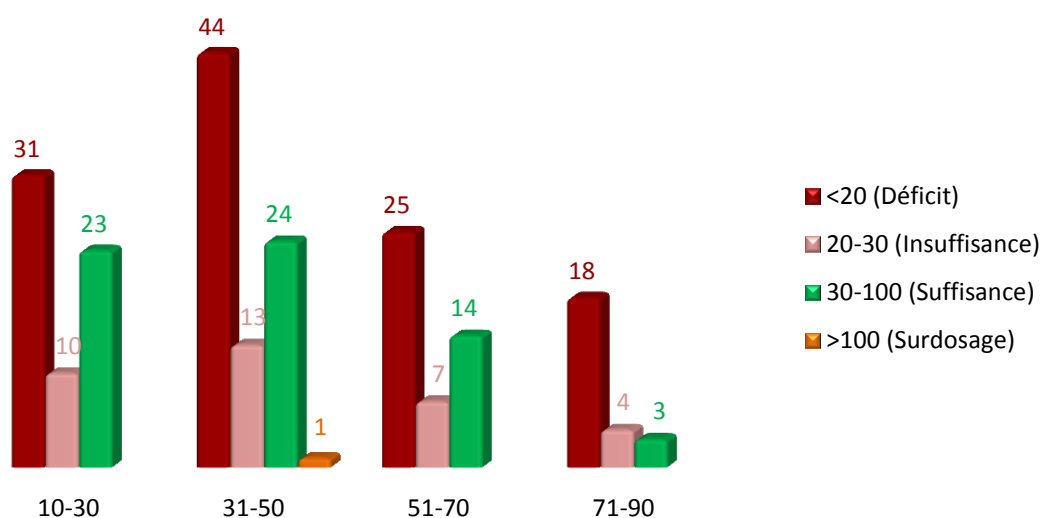


Figure 69 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge chez les femmes.

La plupart des femmes présentaient un déficit en vitamine D dans le groupe de 31-50 ans.

Résultats

III.1.16 Répartition de la population selon la vitamine D et l'IMC

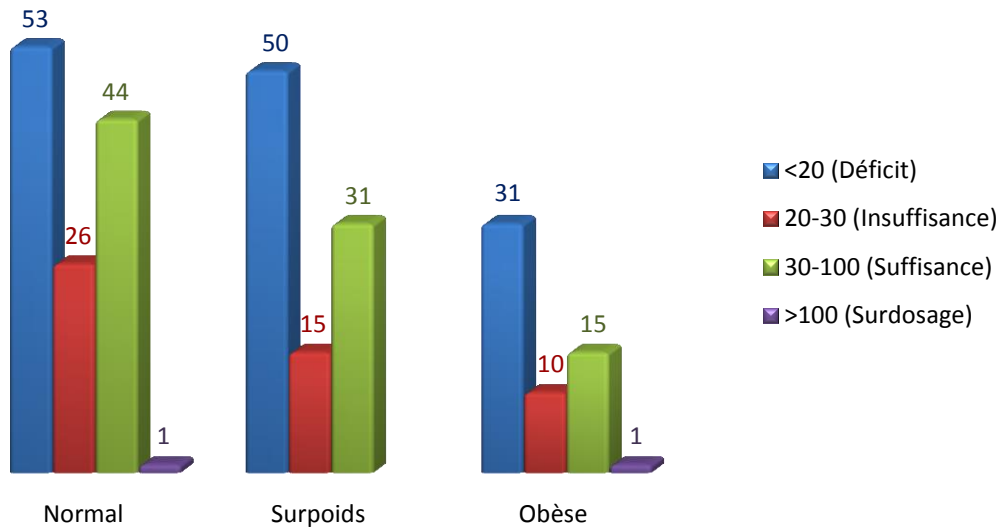


Figure 70 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'IMC.

Le déficit en vitamine D était plus remarquable chez les sujets qui ont une corpulence normale et en surpoids.

III.1.17 Répartition de la population selon la vitamine D et la couleur de peau

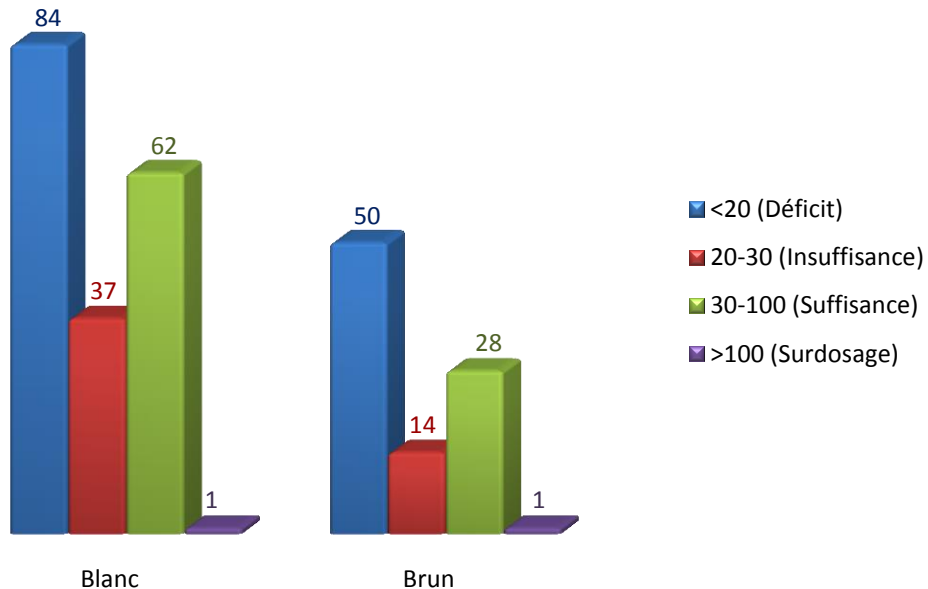


Figure 71 : Répartition de la population selon la vitamine D et la couleur de peau.

Résultats

Les sujets blancs présentaient un déficit en vitamine D plus élevé que les sujets bruns avec des fréquences de 84 et 50 respectivement.

III.1.18 Répartition de la population selon la vitamine D et la durée d'exposition solaire

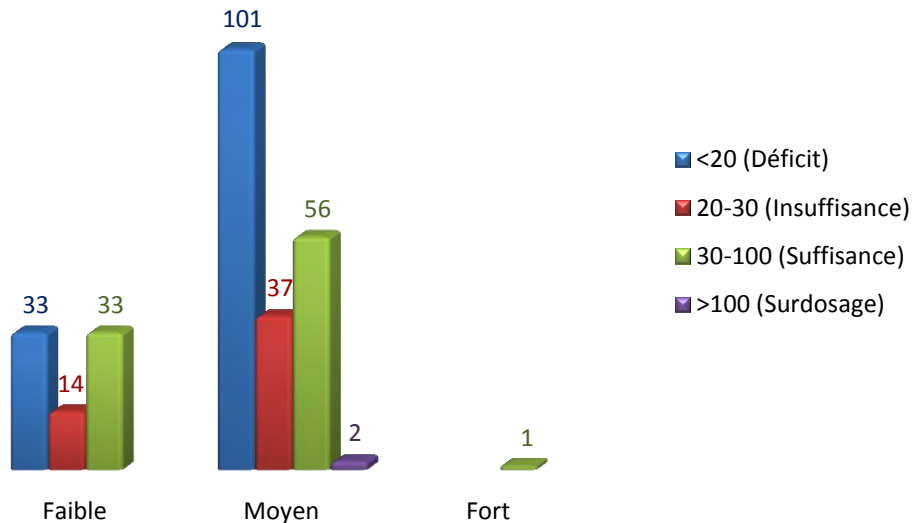


Figure 72 : Répartition de la population selon la vitamine D et la durée d'exposition solaire.

Le déficit en vitamine D est élevé chez les sujets moyennement exposés au soleil.

III.1.19 Répartition de la population selon la vitamine D et la protection solaire

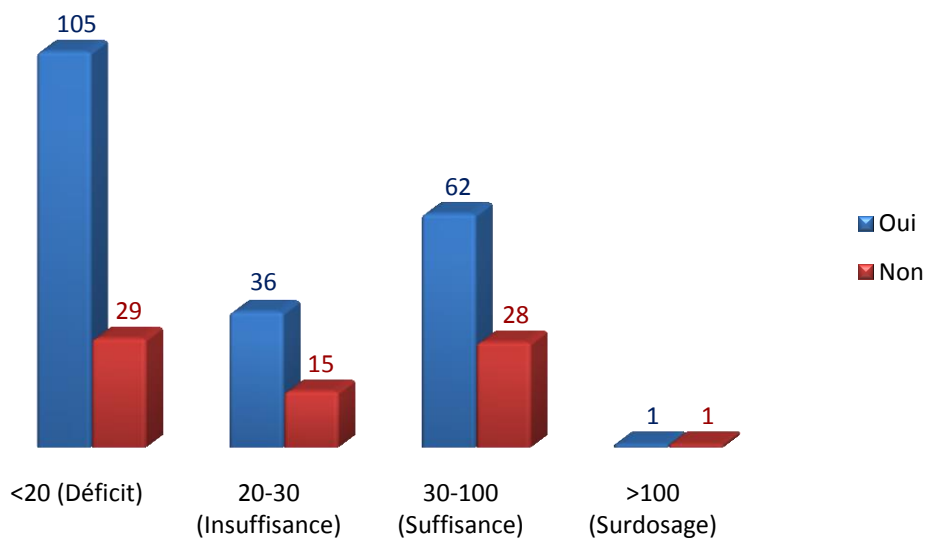


Figure 73 : Répartition de la population selon la vitamine D et la protection solaire.

Résultats

Le déficit et l'insuffisance en vitamine D étaient plus observés chez les sujets protégés du soleil.

III.1.20 Répartition de la population selon la vitamine D et le port de voile

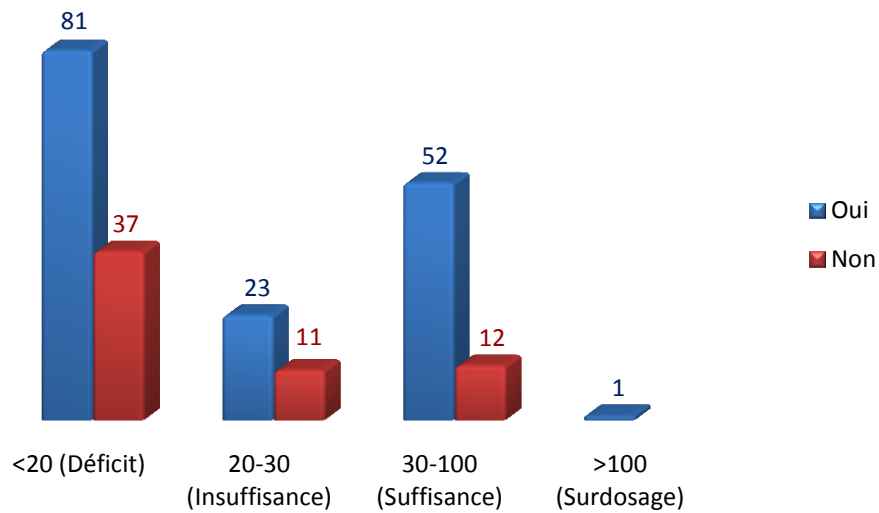


Figure 74 : Répartition de la population selon la vitamine D et le port de voile.

La plupart des femmes voilées présentaient un déficit en vitamine D.

Résultats

III.2 Etude de la relation entre la vitamine D et les autres paramètres

Tableau 14 : Coefficient de corrélation de Pearson entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et les autres paramètres.

	Vitamine D	
Age	10-30 ans	P = 0,434
	31-50 ans	P = 0,889
	51-70 ans	P = 0,265
	71-90 ans	P = 0,814
IMC	<25 Kg/m ²	P = 0,829
	25-30 Kg/m ²	P = 0,623
	> 30 Kg/m ²	P = 0,921
Exposition solaire	P = 0,447	
Calcium	P = 0,000	
Phosphore	P = 0,000	
PTH	P = 0,000	
Urée	P = 0,038	
Créatinine	P = 0,562	
Albumine	P = 0,956	

La corrélation n'était pas significative entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et l'âge, l'IMC, l'exposition solaire, la créatinine et l'albumine. Cependant elle était significative avec le calcium, le phosphore, la PTH et l'urée.

Tableau 15 : Comparaison des moyennes de la vitamine D.

	Moyenne de la vitamine D ± écart type	P
Sexe	Homme	0,003
	Femme	
Couleur de peau	Blanc	0,623
	Brun	
Protection solaire	Protégé	0,194
	Non protégé	
Port de voile	Voilée	0,174
	Non voilée	

Résultats

La différence des moyennes de la vitamine D était significative uniquement entre les hommes et les femmes. Tandis qu'elle n'était pas significative entre les blancs et les bruns, les protégés et les non protégés, les femmes voilées et les non voilées.

Discussion

Discussion

IV. Discussion

A la lumière des données qui proviennent des études épidémiologiques concordantes ayant démontré l'implication de l'hypovitaminose D dans plusieurs pathologies et au vu du nombre élevé des patients présentant un déficit en vitamine D, il nous a paru judicieux d'envisager une étude épidémiologique sur le statut de la vitamine D chez la population de Tlemcen.

La présente étude vise à estimer la fréquence de la carence en vit D et de rechercher les facteurs de risque potentiels d'une hypovitaminose D chez 277 patients âgés de 16 à 82 ans réalisé au sein du Laboratoire de Biochimie CHU TIDJANI DAMERDJI de Tlemcen.

Les seuils retenus dans cette étude pour définir un taux normal, une insuffisance ou une carence en vitamine D sont respectivement de 30-100 ng/mL, 20-30 ng/mL et un taux < 20 ng/mL. Ces concentrations seuils se rapprochent de celles établies par «American Endocrine Society» (261). Il est important de noter que la définition d'un taux optimal à atteindre ne semble pas encore complètement consensuelle (262, 263). La plupart des experts considèrent que les concentrations de 25(OH) D < 20 ng/mL sont associées à une mauvaise santé osseuse (264).

Une fréquence importante de l'hypovitaminose D a été notée dans notre population, touchant la majorité des sujets inclus (66,8%), malgré le niveau d'ensoleillement très important caractérisant la période et la région de l'étude.

La population de notre étude se répartit comme suit: 48,4% des patients présentaient un déficit en vitamine D, 18,4% avaient une insuffisance, un statut optimal souhaitable n'est observé que chez 32,5% et uniquement 0,7% avaient un surdosage en vitamine D. Le taux moyen de 25(OH)D de notre population était de 24,63 ± 20,08 ng/mL.

Comparer ces résultats aux autres études a été difficile, car la définition des niveaux de carence variait selon les auteurs ainsi que les tranches d'âges différaient d'une étude à l'autre nous avons donc pris les études qui contenaient les moyennes de vitamine D et nous avons sélectionné celles dont les définitions du statut en vitamine D et les tranches d'âges se rapprochaient des nôtres pour rendre les études comparables.

Cette situation de carence en vitamine D n'est toutefois pas propre à l'Algérie. En effet, plusieurs études, dans des régions fortement ensoleillées, présentent la même tendance que la nôtre et rapportent une prévalence très importante de la carence en vitamine D. C'est le cas des pays voisins, ayant les mêmes conditions climatiques que l'Algérie.

Discussion

En Tunisie, une enquête descriptive transversale a été réalisée sur 389 sujets de 20-60 ans, La prévalence de l'hypovitaminose D était de 47,6 % avec une moyenne de vitamine D de l'ordre de 15 ng/mL (74).

Ces résultats sont similaires à ceux de Moukal et al qui ont évalué le statut de la vitamine D chez 495 patients de la région de Souss Massa au Maroc. Ils ont retrouvé un déficit en vitamine D chez 50,51% de la population d'étude avec une moyenne basse de $15,92 \pm 8,04$ ng/mL (265).

En Égypte, les études menées ces dernières années ont révélé une forte prévalence de l'hypovitaminose D (266). Elbassiony et al dans une cohorte de 150 patients ont retrouvé 52,7% avaient un déficit en vitamine D avec un taux moyen de $28,7 \pm 9,6$ ng/mL (267).

Une étude d'observation a été menée auprès de 377 sujets (141 hommes et 236 femmes) dans l'ouest de la Libye, sur une période de six mois allant du premier mars 2019 au 30 août 2019. La prévalence de la carence en vitamine D était de 64,99% parmi la population avec une prévalence encore plus élevée chez les femmes que chez les hommes (268).

Une étude a été réalisée en Nigeria sur des sujets âgés de 18 à 72 ans. La concentration moyenne de 25(OH)D dans le sérum des 29 femmes était de $23,7 \pm 1,4$ ng/mL et était statistiquement différente de la valeur moyenne de $31,9 \pm 1,6$ ng/mL pour les 22 sujets masculins (269).

216 résultats d'un hôpital en Afrique du Sud ont été analysés rétrospectivement par D. Haarburger et al. Une carence en vitamine D a été défini par une valeur de 25(OH)D inférieure à 18 ng/mL et a été constatée dans 41% des échantillons (270).

Nos résultats sont en accord aussi avec ceux rapportés par un grand nombre d'études dans différents pays du monde.

En Arabie Saoudite, une étude transversale a été menée sur 488 sujets leurs âges variaient de 18 à 72 ans. La prévalence de l'hypovitaminose D était de 51,7%. Le taux sérique de 25(OH)D était de $28,57 \pm 13,15$ ng/mL (271).

Une étude transversale a été menée en Syrie sur 372 volontaires âgés de 18 à 62 ans. La carence en vitamine D était très répandue 90,1 % avec une moyenne de $9,8 \pm 6,7$ ng/mL (272).

Discussion

En Turquie, plusieurs publications retrouvent dans toutes les régions du pays une forte prévalence de déficit en vitamine D. Une étude a révélé une prévalence assez élevée de carence en vitamine D (74,9 %) et d'insuffisance (13,8 %). Le taux sérique moyen de vitamine D était de $16,9 \pm 13,09$ ng/mL dans l'ensemble de la population (273).

Une étude menée par V. Carnevale et al. au sud sur 90 volontaires du sud de l'Italie (32 hommes et 58 femmes préménopausées) a donné une moyenne de 25(OH)D : $17,08 \pm 6,08$ ng/mL en hiver et $33,6 \pm 9$ ng/mL en été (274).

Une étude a été réalisée sur des sujets âgés de 20-83 ans dans deux cohortes l'une dans le nord (Asturies) et l'autre dans le sud (Pizarra) de l'Espagne par I González-Molero et al. a montré que les valeurs de la 25-hydroxyvitamine D étaient significativement plus basses dans l'étude de Pizarra que dans celle des Asturies ($22,75 \pm 6,23$ ng/mL contre $23,75 \pm 7,17$ ng/mL ; $P=0,01$) et que si la valeur de référence de 20 ng/mL est utilisé, 33,9% de la population espagnole est à risque de carence en vitamine D (275).

Une étude réalisée sur une population adulte (≥ 18 ans) portugaise par C. Duarte et al. a montré que la concentration sérique moyenne de 25(OH)D était de $16,86 \pm 6,84$ ng/mL et que près de la moitié des sujets avaient un taux de 25(OH)D inférieur à 20 ng/mL, et 21,2 % avaient un taux ≤ 10 ng/mL. Des niveaux toxiques (> 150 ng/mL) n'ont pas été observés (276).

L'Étude nationale nutrition santé (ENNS), réalisée en 2006-2007, menée auprès d'hommes et de femmes adultes français âgés de 18-74 ans a révélé un taux sérique moyen de 25(OH)D de 23 ng/mL dont 42,5% présentaient un déficit en vit D (<20 ng/mL) (277, 278).

Un total de 54 volontaires sains âgés de 25 à 80 ans et vivant dans une zone suburbaine d'une ville du sud-ouest de l'Allemagne ont été inclus dans la présente étude. le taux moyen de la vitamine D était de 26.24 ng/mL (279).

C. Nälsén et al ont mené une étude en Suède auprès des adultes âgés de 18 à 80 ans leur résultats ont montré que 18 % des adultes pendant l'été et 40 % des adultes pendant l'hiver avaient des concentrations de 25(OH)D inférieures à 20 ng/mL (280).

T. Karonova et al ont inclus des résidents de la Russie âgés de 7 à 75 ans et ont classé le statut en vitamine D selon les critères de l'Endocrine Society (2011). Les résultats ont montré un taux sérique moyen de 25(OH)D de $21,92 \pm 0,28$ ng/mL chez les adultes et de $18,72 \pm 0,64$

Discussion

ng/mL chez les enfants/adolescents avec une carence en vitamine D chez 45,7% de la population étudiée, une insuffisance en vitamine D chez 37,5% et une suffisance en vitamine D chez seulement 16,8% **(281)**.

Aux États-Unis, le statut en vit D a été étudié dans le cadre de l'enquête nationale sur la santé et la nutrition (NHANES) 2001-2006. Le taux sérique moyen de 25(OH)D était de 22,08 ng/mL la prévalence de la carence en vit D était de 32% **(282, 283)**.

Une étude transversale portant sur 528 sujets mexicains a été réalisée entre juillet 2010 et mars 2011. Dans 43,6% de l'échantillon, les taux de vitamine D étaient inférieurs à 20 ng/mL **(284)**.

M. Eloi et al, sur une base de données des résultats de laboratoire des sujets brésiliens âgés de 2 à 95 ans et en utilisant une valeur seuil de suffisance en vitamine D (30 ng/mL, recommandé par l'Endocrine Society), ont observé que la grande majorité des patients (70,7%) étaient déficients en vitamine D (< 20 ng/mL) ou insuffisants (< 30 ng/mL) **(285)**.

En Inde, des concentrations sériques de 25(OH)D généralement faibles ont été signalées **(286)**. Une étude en Delhi a rapporté que les valeurs moyennes de 25(OH)D de tous les sujets étaient de $14,56 \pm 9$ ng/mL. Les hommes avaient des valeurs significativement plus élevées que les femmes **(287)**.

380 sujets en Malaisie ont été échantillonnés pour évaluer leur statut en vitamine D. Leur âge moyen était de $48,5 \pm 5,2$ ans et la moyenne de 25(OH)D pour les hommes et les femmes était de $22,48 \pm 7,56$ ng/mL et $14,48 \pm 5,36$ ng/mL respectivement **(288)**.

T. K. Gill et al. ont réalisé une étude à Adélaïde en Australie et ont trouvé que le niveau moyen de sérum 25(OH)D était de 27,68 ng/mL avec 22,7% de la population ayant un niveau de sérum 25(OH)D inférieur à 20 ng/mL **(289)**.

Un certain nombre de facteurs peuvent avoir contribué à la prévalence élevée de la carence en vitamine D comprenant l'âge avancé, le sexe féminin, l'application d'un écran solaire, une pigmentation plus foncée de la peau, une exposition moindre au soleil **(290, 291)**.

En ce qui concerne l'âge, le déficit et l'insuffisance en vitamine D étaient plus élevés dans les deux tranches d'âge 10-30 ans et 31-50 ans, on pourrait expliquer que ça ne le soit pas chez les sujets âgés du fait que ces deux tranches soient prépondérantes dans notre population.

Discussion

Dans notre étude la corrélation entre les taux de la vitamine D et l'âge n'était pas significative.

Dans une étude réalisée par K. Yang et al. en chine sur des participants âgés de 18 à 87 ans les taux de vitamine D étaient significativement plus faibles dans le groupe d'âge ≥ 60 ans que dans les groupes d'âge 18-44 et 45-59 ans ($p=0,001$) **(292)**.

Même dans l'étude de I González-Molero et al. menée en Espagne les résultats ont montré qu'avec l'augmentation de l'âge, la concentration de 25-hydroxyvitamine D a diminué ($P<0.0001$) **(275)**.

Contrairement à ces résultats Abdulkareem O. Alsuwaida et al. ont montré dans une étude sur 488 sujets âgés de 18 à 72 ans à Riyadh, en Arabie Saoudite une corrélation positive entre les niveaux de la vitamine D et l'âge. Le taux de vitamine D sérique était plus élevé avec l'augmentation de l'âge chez tous les sujets ($r=0,18$; $p<0,001$) **(271)**.

Dans notre étude, c'est les femmes qui étaient touché par l'hypovitaminose D, la concentration plasmatique moyenne en 25(OH)D était significativement plus élevée, chez le sexe masculin.

Un résultat similaire a été obtenu dans l'étude de Xiaoning Yan et al. menée en Chine sur 302 participants (176 hommes et 126 femmes), le sexe était significativement associé au statut en vitamine D ($p<0.01$). Le taux de 25(OH)D des femmes ($15,36 \pm 4,95$ ng/mL) était nettement inférieur à celui des hommes ($17,4 \pm 7,15$ ng/mL) ($p<0,01$) **(293)**.

À l'inverse les résultats de M. S. Vallejo et al, à Santiago en Chili ont montré que les hommes avaient des taux de vitamine D plus faibles que les femmes ($20,9 \pm 9,5$ contre $23,3 \pm 9,3$ ng/ml, respectivement ; $p < 0,005$) ce qui montre que les femmes ne sont pas plus susceptibles de présenter une carence en vitamine D que les hommes **(294)**.

Le déficit en vitamine D était plus observé chez les sujets de corpulence normale et en surpoids sans l'être chez les obèses ceci pourrait s'expliquer du fait que dans notre étude il n'y avait pas de corrélation entre le taux sérique en vitamine D et l'IMC.

Contrairement à nos résultats, des études récentes ont montré que l'obésité est associée à une carence en vit D **(295)** c'est le cas d'une étude réalisée par Jolliffe et al sur un échantillon de 297 sujets dont la moyenne d'âge était de $48,7 \pm 14,4$ ans **(296)** et une autre étude, menée par Ravindra et al sur une population de 287 sujets avec différentes tranches d'âge **(297)**.

Discussion

Cependant, d'autres travaux n'ont montré aucune association significative entre l'IMC et le taux plasmatique de vit D (298, 299).

Le déficit en vitamine D était plus observé chez les sujets blancs que les sujets bruns et ceci pourrait s'expliquer du fait que la plupart de notre population soit de peau blanche.

Dans notre étude il n'y avait pas de différence significative entre la moyenne de la vitamine D chez les blancs et les bruns.

Même dans l'étude de Correia Aline et al. il n'y avait pas de signification statistique ($p=0,158$) entre les taux sériques moyens de 25(OH)D des personnes ayant une peau très claire (type I) et celles ayant une peau foncée (type VI) (300).

Alors que dans une étude menée auprès de 219 femmes (117 femmes afro-américaines et 102 femmes blanches) les taux sériques de 25(OH)D étaient significativement plus faibles chez les femmes noires que chez les femmes blanches (10,92 ng/mL contre 20,96 ng/mL ; $P<0,001$) (300).

Concernant l'exposition solaire le déficit en vitamine D était plus remarqué chez les sujets moyennement exposé au soleil que chez les faiblement exposé cela peut être dû à la méconnaissance des patients de classer leurs durée d'exposition solaire quotidienne en minutes dans l'intervalle faible ou moyen et du fait de la variation de la puissance des rayonnements solaires en fonction des saisons.

Dans notre échantillon aucune relation entre l'exposition solaire et le statut vitaminique D n'a pu être mise en évidence.

Toutefois nos résultats s'opposent à l'étude réalisé en Afrique de Sud par Pettifor et al qui ont montré que la synthèse cutanée de la vitamine D était d'autant plus importante que l'on se rapproche de l'équateur, région du globe où l'ensoleillement est plus important (301). De même, L-Kindi a trouvé une corrélation entre les niveaux de 25(OH)D sériques et le manque d'exposition au soleil ($p < 0,001$) (302).

De plus, une étude a montré que l'exposition sous une véranda de 30 min/jour pendant 4 semaines permettait d'augmenter les concentrations de vitamine D de 7,4 ng/mL comparativement à ceux qui étaient exposés 0 ou 15 min/j (41).

Les sujets protégés présentaient un déficit puis une suffisance en vitamine D au lieu d'un déficit puis une insuffisance et on pourrait expliquer cela du fait que probablement ces sujets

Discussion

ayant une suffisance aient mentionné qu'ils soient protégés du soleil alors qu'ils n'appliquaient pas l'écran solaire quotidiennement.

Il ressort dans notre étude que la plupart de la population étudiée (73,6%) avoue appliquer des crèmes solaires lors des sorties quotidiennes. Cependant, nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative avec le taux de vitamine D, l'étude VESTAL (303) rapporte le même constat.

Ces résultats sont aussi en accord avec l'absence d'influence de la crème solaire sur les valeurs de 25(OH)D trouvée en Australie (304).

Cependant, des études anciennes de Matsuoka et al. avaient montré que l'application régulière d'écran solaire chez 20 volontaires diminuaient significativement les taux de vitamine D (305).

En effet, Kimlin et al trouvent les taux de 25(OH)D les plus élevés chez les sujets jeunes qui utilisent le plus régulièrement des produits de protection solaire (probablement parce qu'ils s'exposent plus au soleil) (306).

Les femmes voilées présentaient un déficit puis une suffisance en vitamine D au lieu d'un déficit puis une insuffisance on pourrait expliquer cela du fait que il n'y a pas de corrélation entre la vitamine D et le port de voile dans notre étude.

Cependant dans une enquête prospective réalisé sur des femmes marocaines âgées de 21 à 65 ans portant le voile, 100% des patientes ont présenté un déficit variable en vitamine D allant de l'insuffisance à la carence (de 6,1 à 24 ng/mL) (307).

Des résultats similaires aux données qui proviennent d'une étude qui a montré que les femmes portant le voile (visage et mains non couverts) ont moins de 25(OH)D dans le plasma (11,2 ng/mL) en Jordanie (308, 309).

Aussi, une étude descriptive en Tunisie a révélé l'existence d'une corrélation significative entre le port de voile et l'insuffisance en vitamine D ($p < 0.001$) (298) les femmes voilées présentaient un taux sérique moyen de 25(OH)D inférieur à celui des femmes non voilées (14,28 contre 17 ng/mL) (286).

En utilisant un échantillon de 217 jeunes femmes libanaises, Gannagé et al ont montré que le port du voile était un facteur indépendant contribuant à la carence en vitamine D. Les taux de 25(OH)D étaient significativement plus faibles chez les femmes voilées que chez les femmes non voilées ($5,12 \pm 3,57$ ng/ml contre $9,80 \pm 6,46$ ng/ml, respectivement ; $p < 0,001$) (310). La forte prévalence de l'hypovitaminose D constitue un problème de santé publique

Discussion

particulièrement important qu'il faudrait adresser avec une politique de prévention visant à encourager l'exposition au soleil.

Nos résultats confirment l'hypothèse qu'à Tlemcen qui malgré son ensoleillement permanent ne fait pas l'exception.

Cette carence était indépendante des différents facteurs étudiés sauf le sexe. Ceci pose la problématique de suggérer un nouvel intervalle de définition du statut de la vitamine D pour la population tlemcenienne surtout que ce dernier ne fait pas actuellement l'objet d'un consensus.

L'intervalle de référence de la population locale que nous avons proposé est le suivant :

21,3 – 86,7 ng/mL.

Limites de l'étude, recommandations et perspectives

Limites de l'étude, recommandations et perspectives

❖ Les limites de l'étude

L'absence des données épidémiologiques sur les taux de vitamine D chez la population algérienne en général et de la région de Tlemcen en particulier pour faire une comparaison avec nos résultats.

Les données manquantes des taux de la vitamine D de certains patients qu'on avait recruté vu la pénurie du réactif de la vitamine D.

Une autre limite provient de la difficulté à trouver le personnel qui réalise les prélèvements sanguins aux patients qu'on avait recruté.

❖ Perspectives et recommandations

Comme perspectives d'application des résultats de notre étude, nous proposons les actions suivantes :

- 1- Nous aimerions bien qu'une étude dans le même thème soit réalisée en utilisant l'intervalle du statut de la vitamine D que nous avons proposé.
- 2- Evaluer la prévalence de l'hypovitaminose D dans d'autres régions de l'Algérie serait aussi intéressant.
- 3- Evaluer le retentissement du déficit en vitamine D au long cours sur le plan osseux et métabolique.
- 4- Proposer d'autres études randomisées avec deux groupes l'un bénéficiant d'une supplémentation en vitamine D et l'autre un placebo. L'étude permettra de mieux comparer le retentissement du déficit en vitamine D sur la santé publique.
- 5- Evaluer des apports journaliers en vitamine D chez la population algérienne et la mise en œuvre d'une politique d'enrichissement des aliments.
- 6- La mise en place dans tous les établissements de la santé, des programmes de sensibilisation afin d'informer les médecins et les habitants de la nécessité d'un apport suffisant en vitamine D.
- 7- L'organisation des séminaires de formation médicale continue postuniversitaires pour accroître les connaissances de la population sur cette épidémie répandue qui constitue un problème majeur de santé publique.

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Au-delà d'un rôle bien démontré dans le métabolisme ostéomusculaire, la vitamine D semble être un paramètre important de santé en général. De nombreuses données épidémiologiques corroborées par un rationnel théorique suggèrent qu'un déficit en vitamine D, particulièrement fréquent dans la population générale, pourrait constituer un facteur de risque du diabète, de maladies cardiovasculaires et immunitaires.

Le déficit en vitamine D est un problème fréquent et sous-diagnostiqué, évaluer les taux de celle-ci chez la population algérienne serait un sujet d'actualité.

Notre étude a permis de mettre en évidence une prévalence élevée et alarmante d'hypovitaminose D chez la population de Tlemcen quel que soit la saison.

Cette carence en vitamine D existe malgré une situation géographique qui permet un ensoleillement important au cours de l'année (latitude à 36°, 2000 heures d'ensoleillement/an en moyenne). Pour cela nous avons proposé un nouvel intervalle de définition du statut de la vitamine D pour la population tlemcenienne surtout que ce dernier ne fait pas actuellement l'objet d'un consensus.

Le déficit en vitamine D était plus prononcé chez les femmes ce qui confirme que le sexe est l'un des facteurs affectant la synthèse de la vitamine D. Cette prévalence augmentée implique que l'hypovitaminose D peut être considérée comme un problème majeur de santé publique dans notre pays car toutes les tranches d'âge étaient concernées.

Sur la base de ces résultats, les experts pourraient réfléchir à l'intérêt du dosage de la vitamine D, d'une supplémentation systématique chez tous les sujets présentant une subcarence et l'enrichissement des aliments en vitamine D à l'échelle nationale afin de maintenir un statut vitaminique adéquat.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. **Belaid S, Martin A, Schott A-M, Laville M, Le Goaziou M-F.** La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale. *La Presse Médicale.* 2008;37(2):201-6.
2. **Bellan M, Sainaghi PP, Pirisi M.** Role of vitamin D in rheumatoid arthritis. *Ultraviolet Light in Human Health, Diseases and Environment.* 2017:155-68.
3. **Audran M, Briot K.** Analyse critique du déficit en vitamine D. *Revue du rhumatisme.* 2010;77(2):139-43.
4. **Lang P-O.** Supplémentation en vitamine D: pourquoi? Comment? Qui? Et avec quoi? *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie.* 2013;13(74):63-70.
5. **Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle J-C.** Vitamin D and multiple sclerosis: an update. *Multiple sclerosis and related disorders.* 2017;14:35-45.
6. **Gallieni M, Cozzolino M, Fallabrino G, Pasho S, Olivi L, Brancaccio D.** Vitamin D: physiology and pathophysiology. *The International journal of artificial organs.* 2009;32(2):87-94.
7. **Lang P-O.** Le rôle immunomodulateur de la vitamine D: quelle est sa place dans les défenses anti-infectieuses? *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie.* 2013;13(74):71-8.
8. **Guilland J-C.** La vitamine D (Coll. Professions santé): Lavoisier; 2015.
9. **Gröber U, Kisters K.** Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermato-endocrinology.* 2012;4(2):158-66.
10. **Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M.** Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale.* 2013;42(10):1343-50.
11. **Schlienger J-L, Luca F, Griffon C.** Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2010;4(5):558-62.
12. **Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al., editors.** Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Annales d'endocrinologie;* 2008: Elsevier.
13. **Constans T, Mondon K, Annweiler C, Hommet C.** Vitamine D et cognition chez le sujet âgé. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement.* 2010;8(4):255-62.
14. **Wacker M, Holick MF.** Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1):111-48.
15. **Millet P, Landel V, Virard I, Morello M, Féron F.** Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 2014;49(6):279-93.
16. **Coxam V, Davicco M-J, Wittrant Y.** Vitamine D et santé osseuse. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 2014;49(6):260-6.
17. **Ciebiera M, Wojtyła C, Łukaszuk K, Zgliczyńska M, Zaręba K, Rawski W, et al.** The role of vitamin D in perinatology. An up-to-date review. *Archives of Medical Science: AMS.* 2021;17(4):992.
18. **Pearce SH, Cheetham TD.** Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *Bmj.* 2010;340.
19. **Dutau G, Lavaud F.** Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Revue Française d'Allergologie.* 2012;52:S10-S8.
20. **van Schoor N, Lips P.** Worldwide vitamin D status. *Vitamin D.* 2018:15-40.
21. **Louiza D, Sidali R, DJERMOUN A.** Relation entre le statut en vitamine D et les niveaux plasmatiques du magnésium et de la parathormone chez des sujets jeunes adultes en bonne santé dans la région de Blida (Algérie). *Nutrition & Santé.* 2020;9(2):87-95.

Références bibliographiques

22. **Drali O, Arab M, Lamdjadani N, Guechi Z, Berrah H.** Vitamin D status in preschool children in Algeria. *Archives de Pédiatrie.* 2021;28(3):215-21.
23. **Chentli F, Azzoug S, Meskine D, El Gradechi A.** Gender discrimination for women with diabetes mellitus in Algeria. *Indian journal of endocrinology and metabolism.* 2014;18(6):804.
24. **Oussedik-Lehtihet S, Haouichat C, Hammoumraoui N, Ducros E, Gouhier-Kodas C, Lancrenon S, et al.** Hypovitaminosis D and its associated factors in North Algerian postmenopausal women: results of a cross-sectional study. *Journal of nutrition and metabolism.* 2017;2017.
25. **DRALI O, ARAB M, MOUBRI M, LAMDJADANI N, CHERIFI M, BERRAH H, et al.** EVALUATION du STATUT vITAMINIQUE dE L'ENFANT EN pLEINE sAISON ESTIVALE.
26. **Karim AI, MOUBRI M.** Impact de la vitamine D sur quelques maladies cutanées majeures. *journal algérien de médecine.* 2018;26(4):10-4.
27. **Holick MF.** Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry.* 2003;88(2):296-307.
28. **Wimalawansa S.** Causes, benefits and consequences of vitamin D deficiency. *J Community Med Health Res.* 2019;2:1.
29. **Souberbielle J-C.** Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 2013;48(2):63-74.
30. **Bikle D, Christakos S.** New aspects of vitamin D metabolism and action - addressing the skin as source and target. *Nature reviews Endocrinology.* 2020;16(4):234-52.
31. **Gaillard O, Desbène C.** Caractéristiques immunoanalytiques des vitamines D (formes 25 (OH) D et 1, 25 (OH) 2D). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 2013;28(1):84-90.
32. **Saraff V, Shaw N.** Sunshine and vitamin D. *Archives of disease in childhood.* 2016;101(2):190-2.
33. **Gupta A, Avci P, Dai T, Huang Y-Y, Hamblin MR.** Ultraviolet radiation in wound care: sterilization and stimulation. *Advances in wound care.* 2013;2(8):422-37.
34. **Landrier J-F.** Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 2014;49(6):245-51.
35. **Jean G, Lafage-Proust M-H, Massy ZA, Drüeke TB.** La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique. *Néphrologie & thérapeutique.* 2009;5(6):520-32.
36. **Monkawa T, Yoshida T, Hayashi M, Saruta T.** Identification of 25-hydroxyvitamin D3 1 α -hydroxylase gene expression in macrophages. *Kidney international.* 2000;58(2):559-68.
37. **Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P.** Vitamine D: un acteur majeur en santé? *Archives de pédiatrie.* 2010;17(12):1687-95.
38. **Esterle L, Rothenbuhler A, Linglart A.** Rôle de la vitamine D et risque de maladies auto-immunes/cancers. *OCL.* 2014;21(3):D309.
39. **Barry EL, Rees JR, Peacock JL, Mott LA, Amos CI, Bostick RM, et al.** Genetic variants in CYP2R1, CYP24A1, and VDR modify the efficacy of vitamin D3 supplementation for increasing serum 25-hydroxyvitamin D levels in a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(10):E2133-E7.
40. **Seidowsky A, Villain C, Vilaine E, Baudoin R, Tabarin A, Kottler M-L, et al.** Hypercalcémie par mutation inactivatrice du CYP24A1. Étude d'un cas et revue de la littérature. *Néphrologie & Thérapeutique.* 2017;13(3):146-53.
41. **Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al.** Vitamine D: effet osseux et extra-osseux; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale.* 2009;38(1):43-54.

Références bibliographiques

42. **Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauvain J-B, Thomas T.** La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. *Presse Med.* 2011;40(7/8):673-82.
43. **Jean G, Chazot C.** La vitamine D et l'insuffisance rénale chronique: les douze points essentiels. *Médecine Nucléaire.* 2015;39(5):420-5.
44. **Souberbielle J-C.** Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement.* 2016;14(1):7-15.
45. **Laamouri R, Derbal S, Cherif Y, Dahmene FB, Abdallah M, editors.** Le déficit en vitamine D dans un service de médecine interne. *Annales d'Endocrinologie;* 2020: Elsevier.
46. **Souberbielle J-C.** Les dosages des hormones calciotropes: PTH, métabolites de la vitamine D, FGF 23. *Revue du rhumatisme monographies.* 2012;79(4):221-6.
47. **Chirita-Emandi A, Socolov D, Haivas C, Calapiş A, Gheorghiu C, Puiu M.** Vitamin D status: a different story in the very young versus the very old Romanian patients. *PloS one.* 2015;10(5):e0128010.
48. **Mozos I, Marginean O.** Links between vitamin D deficiency and cardiovascular diseases. *BioMed research international.* 2015;2015.
49. **Vidailhet M, Mallet É.** La vitamine D en pédiatrie. *La Presse Médicale.* 2013;42(10):1383-90.
50. **Cheseaux M, Muselle A, Gravier B.** Symptômes dépressifs et douleurs diffuses chez un détenu: penser au déficit en vitamine D. *La Presse Médicale.* 2013;42(12):1565-71.
51. **Goetz P.** Phytothérapie de l'ostéoporose. *Phytothérapie.* 2008;6(1):33-8.
52. **Lafleur M, Serra J-M, Nguyen S, Depiesse F, Edouard P.** Vitamine D et sports. *Journal de Traumatologie du sport.* 2016;33(2):110-3.
53. **Kockott D, Herzog B, Reichrath J, Keane K, Holick MF.** New approach to develop optimized sunscreens that enable cutaneous vitamin D formation with minimal erythema risk. *PloS one.* 2016;11(1):e0145509.
54. **Wilson BD, Moon S, Armstrong F.** Comprehensive review of ultraviolet radiation and the current status on sunscreens. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology.* 2012;5(9):18.
55. **Kimlin MG.** Geographic location and vitamin D synthesis. *Molecular aspects of medicine.* 2008;29(6):453-61.
56. **Webb AR.** Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Progress in biophysics and molecular biology.* 2006;92(1):17-25.
57. **Holick MF, Chen TC.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition.* 2008;87(4):1080S-6S.
58. **Fugain P, Jacquot A.** Hypovitaminose D pendant la grossesse: prévalence et facteurs de risque. Étude prospective observationnelle au CHRU de Montpellier. *La Revue Sage-Femme.* 2015;14(3):85-93.
59. **Souberbielle J-C.** Metabolism and effects of vitamin D. Definition of vitamin D deficiency. *Biologie aujourd'hui.* 2014;208(1):55-68.
60. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine.* 2007;357(3):266-81.
61. **Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM.** Drug–vitamin D interactions: a systematic review of the literature. *Nutrition in Clinical Practice.* 2013;28(2):194-208.
62. **Audran M, Chappard D.** Rachitismes et ostéomalacies à l'âge adulte. *Revue du rhumatisme monographies.* 2012;79(4):248-52.

Références bibliographiques

63. **Gupta RP, Hollis BW, Patel SB, Patrick KS, Bell NH.** CYP3A4 is a human microsomal vitamin D 25-hydroxylase. *Journal of bone and mineral research.* 2004;19(4):680-8.
64. **Emkey GR, Epstein S.** Drug and Hormone Effects on Vitamin D Metabolism. *Vitamin D: Elsevier;* 2018. p. 331-74.
65. **Dinour D, Beckerman P, Ganon L, Tordjman K, Eisenstein Z, Holtzman EJ.** Loss-of-function mutations of CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, cause long-standing hypercalciuric nephrolithiasis and nephrocalcinosis. *The Journal of urology.* 2013;190(2):552-7.
66. **Souberbielle J-C.** Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cahiers de nutrition et de diététique.* 2014;49(6):252-9.
67. **Laktasic-Zerjavic N, Korsic M, Crncevic-Orlic Z, Kovac Z, Polasek O, Soldo-Juresa D.** Vitamin D status, dependence on age, and seasonal variations in the concentration of vitamin D in Croatian postmenopausal women initially screened for osteoporosis. *Clinical rheumatology.* 2010;29(8):861-7.
68. **Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C.** Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2010;202(5):429. e1-. e9.
69. **Liu N, Hewison M.** Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Archives of biochemistry and biophysics.* 2012;523(1):37-47.
70. **Bui T, Christin-Maitre S, editors.** Vitamin D and pregnancy. *Annales D'endocrinologie;* 2011.
71. **Personne V, Partouche H, Souberbielle J-C.** Insuffisance et déficit en vitamine D: épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *La Presse Médicale.* 2013;42(10):1334-42.
72. **Himeur M, Beggah S, Ourdja BA, Azziez S, Griene L, editors.** La population algéroise et la vitamine D. *Annales d'Endocrinologie;* 2015: Elsevier.
73. **Handor N, Elalami S, Bouabdellah M, Srfi A, Esselmani H, Benchekroun L, et al.** Dosage de la 25 OH vitamine D: expérience du laboratoire central de biochimie clinique du Centre Hospitalier Ibn Sina. *The Pan African Medical Journal.* 2014;17.
74. **Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, et al.** Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporosis International.* 2005;16(2):180-3.
75. **Personne V, Partouche H, Souberbielle J-C.** Vitamin D insufficiency and deficiency: epidemiology, measurement, prevention and treatment. *Presse medicale (Paris, France: 1983).* 2013;42(10):1334-42.
76. **Solak I, Cihan FG, Mercan S, Kethuda T, Eryilmaz MA.** Evaluation of 25-hydroxyvitamin D levels in central Anatolia, Turkey. *BioMed research international.* 2018;2018.
77. **Martínez de Victoria E.** [Calcium, essential for health]. *Nutricion hospitalaria.* 2016;33(Suppl 4):341.
78. **Vatanparast H, Islam N, Patil RP, Shafiee M, Whiting SJ.** Calcium Intake from Food and Supplemental Sources Decreased in the Canadian Population from 2004 to 2015. *The Journal of nutrition.* 2020;150(4):833-41.
79. **Beto JA.** The role of calcium in human aging. *Clinical nutrition research.* 2015;4(1):1.
80. **Trailokya A, Srivastava A, Bhole M, Zalte N.** Calcium and calcium salts. *Journal of The Association of Physicians of India.* 2017;65(2):100-3.
81. **Esterle L.** Calcium et santé osseuse chez l'enfant et l'adolescent. *Journal de pédiatrie et de puériculture.* 2010;23(2):65-9.

Références bibliographiques

82. **Vannucci L, Fossi C, Quattrini S, Guasti L, Pampaloni B, Gronchi G, et al.** Calcium intake in bone health: a focus on calcium-rich mineral waters. *Nutrients*. 2018;10(12):1930.
83. **Flynn A.** The role of dietary calcium in bone health. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62(4):851-8.
84. **Cao S, Cladis DP, Weaver CM.** Use of Calcium Isotopic Tracers To Determine Factors That Perturb Calcium Metabolism. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2020;68(46):12886-92.
85. **Moe SM.** Calcium Homeostasis in Health and in Kidney Disease. *Comprehensive Physiology*. 2016;6(4):1781-800.
86. **Auron A, Alon US.** Hypercalcemia: a consultant's approach. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2018;33(9):1475-88.
87. **Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C.** Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Frontiers of hormone research*. 2018;50:1-13.
88. **Areco V, Rivoira MA, Rodriguez V, Marchionatti AM, Carpentieri A, de Talamoni NT.** Dietary and pharmacological compounds altering intestinal calcium absorption in humans and animals. *Nutrition research reviews*. 2015;28(2):83-99.
89. **Müller M.** Störungen des Kalziumhaushalts. *AINS-Anästhesiologie· Intensivmedizin· Notfallmedizin· Schmerztherapie*. 2018;53(07/08):516-28.
90. **Prieto S.** Control del metabolismo del calcio, fósforo y magnesio. *HUMANA*. 2005:964.
91. **de Barboza GD, Guizzardi S, de Talamoni NT.** Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2015;21(23):7142.
92. **Fleet JC, Schoch RD.** Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium and phosphate absorption by vitamin D. *Vitamin D: Elsevier*; 2011. p. 349-62.
93. **Fleet JC, Schoch RD.** Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2010;47(4):181-95.
94. **Blaine J, Chonchol M, Levi M.** Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2015;10(7):1257-72.
95. **Beggs MR, Alexander RT.** Intestinal absorption and renal reabsorption of calcium throughout postnatal development. *Experimental Biology and Medicine*. 2017;242(8):840-9.
96. **DiMeglio LA, Imel EA.** Calcium and phosphate: hormonal regulation and metabolism. *Basic and applied bone biology*. 2019:257-82.
97. **van der Wijst J, van Goor MK, Schreuder MF, Hoenderop JG.** TRPV5 in renal tubular calcium handling and its potential relevance for nephrolithiasis. *Kidney international*. 2019;96(6):1283-91.
98. **Rovira RF.** La leche y los productos lácteos: fuentes dietéticas de calcio. *Nutricion hospitalaria*. 2015;31(2):1-9.
99. **Song L.** Calcium and Bone Metabolism Indices. *Advances in clinical chemistry*. 2017;82:1-46.
100. **Leach K, Hannan FM, Josephs TM, Keller AN, Møller TC, Ward DT, et al.** International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CVIII. Calcium-Sensing Receptor Nomenclature, Pharmacology, and Function. *Pharmacological reviews*. 2020;72(3):558-604.
101. **Conigrave AD, Ward DT.** Calcium-sensing receptor (CaSR): pharmacological properties and signaling pathways. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2013;27(3):315-31.

Références bibliographiques

102. **Torres PU.** Comment l'hormone parathyroïdienne (PTH) régule-t-elle la calcémie? Particularités du patient avec maladie rénale chronique. *Néphrologie & Thérapeutique*. 2013;2(9):125-8.
103. **Díaz-Soto G, Rocher A, García-Rodríguez C, Núñez L, Villalobos C.** The Calcium-Sensing Receptor in Health and Disease. International review of cell and molecular biology. 2016;327:321-69.
104. **Hu J, Spiegel AM.** Structure and function of the human calcium-sensing receptor: insights from natural and engineered mutations and allosteric modulators. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2007;11(5):908-22.
105. **Vahe C, Benomar K, Espiard S, Coppin L, Jannin A, Odou M-F, et al.** Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):1-9.
106. **Winter WE, Pelletier JPR, Harris NS.** Calcium biology and disorders. *Contemporary Practice in Clinical Chemistry: Elsevier*; 2020. p. 791-820.
107. **Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV.** Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *Journal of molecular endocrinology*. 2016;57(3):R127-42.
108. **Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV.** Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *Journal of molecular endocrinology*. 2016;57(3):R127.
109. **Cormier C.** Hypercalcémie génétique. *Revue du Rhumatisme*. 2019;86(2):162-9.
110. **Gorvin CM.** Molecular and clinical insights from studies of calcium-sensing receptor mutations. *Journal of molecular endocrinology*. 2019;63(2):R1-r16.
111. **Varghese J, Rich T, Jimenez C.** Benign familial hypocalciuric hypercalcemia. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2011;17 Suppl 1:13-7.
112. **Bove-Fenderson E, Mannstadt M.** Hypocalcemic disorders. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2018;32(5):639-56.
113. **Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, et al.** Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine*. 2020:1-11.
114. **Yeste D, Carrascosa A.** Patología del metabolismo del calcio. *Vall d'Hebron Barcelonao Protoc diagn ter pediater*. 2011;1:177-92.
115. **de Brito Galvão JF, Schenck PA, Chew DJ.** A Quick Reference on Hypocalcemia. *The Veterinary clinics of North America Small animal practice*. 2017;47(2):249-56.
116. **Brown LL, Cohen BE, Edwards E, Gustin CE, Noreen Z.** Physiological need for calcium, iron, and folic acid for women of various subpopulations during pregnancy and beyond. *Journal of Women's Health*. 2021;30(2):207-11.
117. **Hoorn EJ, Zietse R.** Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. *Pediatric Nephrology*. 2013;28(8):1195-206.
118. **Moe SM.** Disorders involving calcium, phosphorus, and magnesium. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2008;35(2):215-37.
119. **Kelly A, Levine MA.** Hypocalcemia in the critically ill patient. *Journal of intensive care medicine*. 2013;28(3):166-77.
120. **Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV.** Hypercalcemic Disorders in Children. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2017;32(11):2157-70.
121. **Carrick AI, Costner HB.** Rapid Fire: Hypercalcemia. *Emergency medicine clinics of North America*. 2018;36(3):549-55.
122. **Ruppe MD.** Medications that affect calcium. *Endocrine Practice*. 2011;17:26-30.

Références bibliographiques

123. **Chrysant SG, Chrysant GS.** Controversy regarding the association of high calcium intake and increased risk for cardiovascular disease. Wiley Online Library; 2014.
124. **Miller GD, Jarvis JK, McBean LD.** The importance of meeting calcium needs with foods. *Journal of the American College of Nutrition.* 2001;20(2):168S-85S.
125. **Manghat P, Sodi R, Swaminathan R.** Phosphate homeostasis and disorders. *Annals of clinical biochemistry.* 2014;51(6):631-56.
126. **Vallet M, Tack I.** Physiologie du calcium et des phosphates. *Revue du Rhumatisme monographies.* 2012;79(4):203-9.
127. **Chazot G, Lemoine S, Juillard L.** Modelling of phosphorus transfers during haemodialysis. *Néphrologie & thérapeutique.* 2017;13:S89-S93.
128. **Durand G, Beaudoux J-L.** Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives: Lavoisier; 2011.
129. **Courbebaisse M, Souberbielle J-C.** Equilibre phosphocalcique: régulation et explorations. *Néphrologie & thérapeutique.* 2011;7(2):118-38.
130. **Christakos S, Lieben L, Masuyama R, Carmeliet G.** Vitamin D endocrine system and the intestine. *Bonekey Rep.* 2014;3:496.
131. **Penido MGM, Alon US.** Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatric nephrology.* 2012;27(11):2039-48.
132. **Naveh-Many T, Silver J, Kronenberg HM.** Parathyroid hormone molecular biology. *Principles of Bone Biology: Elsevier;* 2020. p. 575-94.
133. **Wojda SJ, Donahue SW.** Parathyroid hormone for bone regeneration. *Journal of Orthopaedic Research®.* 2018;36(10):2586-94.
134. **Suzuki N.** Parathyroid hormone. *Handbook of Hormones: Elsevier;* 2016. p. 224-e26A-3.
135. **Cianferotti L, Brandi ML.** Sensing Calcium Levels: The Biology of the Parathyroid Cell. *Cellular Endocrinology in Health and Disease: Elsevier;* 2014. p. 41-54.
136. **Cavalier E, Plebani M, Delanaye P, Souberbielle JC.** Considerations in parathyroid hormone testing. *Clinical chemistry and laboratory medicine.* 2015;53(12):1913-9.
137. **Lombardi G, Ziemann E, Banfi G, Corbetta S.** Physical activity-dependent regulation of parathyroid hormone and calcium-phosphorous metabolism. *International Journal of Molecular Sciences.* 2020;21(15):5388.
138. **Shifrin A.** Brief Overview of Calcium, Vitamin D, Parathyroid Hormone Metabolism, and Calcium-Sensing Receptor Function. *Advances in Treatment and Management in Surgical Endocrinology: Elsevier;* 2020. p. 63-70.
139. **Augustine M, Horwitz MJ.** Parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein analogs as therapies for osteoporosis. *Current osteoporosis reports.* 2013;11(4):400-6.
140. **Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E.** PTH and Vitamin D. *Comprehensive Physiology.* 2016;6(2):561-601.
141. **Villardaga J-P, Friedman PA.** Molecular Biology of Parathyroid Hormone. *Textbook of Nephro-Endocrinology: Elsevier;* 2018. p. 523-37.
142. **Fulla Y, Bertagna X, Delbot T, Borderie D, Chaumerliac P, Tissier F, et al.** La parathormone: apport dans la stratégie diagnostique et thérapeutique de l'hyperparathyroïdie primaire. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2009;2009(411):45-56.
143. **Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV.** The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nature Reviews Endocrinology.* 2019;15(1):33-51.
144. **Le Henaff C, Partridge NC.** Parathyroid Hormones. *Hormonal Signaling in Biology and Medicine: Elsevier;* 2020. p. 507-29.

Références bibliographiques

145. **Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M, editors.** Pathophysiology of calcium, phosphorus, and magnesium dysregulation in chronic kidney disease. *Seminars in dialysis*; 2015: Wiley Online Library.
146. **Bacchetta J, Jolivot A, Souberbielle J-C, Charrié A, Guebre F, Chauvet C, et al.** Parathormone et maladie rénale chronique. *Néphrologie & thérapeutique*. 2007;3(4):133-8.
147. **Friedman PA, Goodman WG.** PTH (1–84)/PTH (7–84): a balance of power. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2006;290(5):F975-F84.
148. **Quarles LD.** Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2003;12(4):349-55.
149. **Bergwitz C, Jüppner H.** Regulation of phosphate homeostasis by PTH, vitamin D, and FGF23. *Annual review of medicine*. 2010;61:91-104.
150. **Martin KJ, González EA.** Vitamin D analogues for the management of secondary hyperparathyroidism. *American journal of kidney diseases*. 2001;38(5):S34-S40.
151. **Kumar R, Thompson JR.** The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2011;22(2):216-24.
152. **Espiard S, Vantuyghem M-C, Desailoud R, editors.** Actualisation sur l'hypoparathyroïdie: un peu de théorie, beaucoup de pratique: Update on hypoparathyroidism: a little theory, a lot of practice. *Annales d'Endocrinologie*; 2017: Elsevier.
153. **Silver J, Naveh-Manly T.** Phosphate and the parathyroid. *Kidney international*. 2009;75(9):898-905.
154. **Prié D, Torres PU, Friedlander G.** Un nouveau système de régulation du bilan du phosphate: Fibroblast Growth Factor 23-Klotho. *Néphrologie & thérapeutique*. 2009;5(6):513-9.
155. **Bacchetta J, Cochat P, Salusky I.** FGF23 et Klotho: les nouveaux incontournables du métabolisme phosphocalcique. *Archives de Pédiatrie*. 2011;18(6):686-95.
156. **Komaba H, Fukagawa M.** FGF23–parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease. *Kidney international*. 2010;77(4):292-8.
157. **Massart C, Gauchez A-S.** Caractéristiques immuno-analytiques de la parathormone (PTH). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2012;27(2):79-82.
158. **Massart C, Guggenbuhl P, Souberbielle J-C.** Mode d'action des hormones calcitropes. *Revue du Rhumatisme monographies*. 2012;79(4):210-4.
159. **Silva BC, Bilezikian JP.** Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Current opinion in pharmacology*. 2015;22:41-50.
160. **Aggarwal P, Zavras A.** Parathyroid hormone and its effects on dental tissues. *Oral diseases*. 2012;18(1):48-54.
161. **Bellido T, Gallant KMH.** Hormonal effects on bone cells. *Basic and Applied Bone Biology*; Elsevier; 2014. p. 299-314.
162. **Li X, Qin L, Bergenstock M, Bevelock LM, Novack DV, Partridge NC.** Parathyroid hormone stimulates osteoblastic expression of MCP-1 to recruit and increase the fusion of pre/osteoclasts. *Journal of biological chemistry*. 2007;282(45):33098-106.
163. **Mannstadt M, Wein MN.** The molecular actions of parathyroid hormone/parathyroid hormone–related protein receptor type 1 and their implications. *Principles of Bone Biology*; Elsevier; 2020. p. 1273-91.
164. **Bisello A, Friedman PA.** Parathyroid hormone and parathyroid hormone–related protein actions on bone and kidney. *Principles of Bone Biology*. 2020:645-89.
165. **Khan MI, Bielecka ZF, Najm MZ, Bartnik E, Czarnecki JS, Czarnecka AM, et al.** Vitamin D receptor gene polymorphisms in breast and renal cancer: current state and future approaches. *International journal of oncology*. 2014;44(2):349-63.

Références bibliographiques

166. **Akimbekov NS, Ortoski RA, Razzaque MS.** Effects of sunlight exposure and vitamin D supplementation on HIV patients. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2020;200:105664.
167. **Yang S, Li A, Wang J, Liu J, Han Y, Zhang W, et al.** Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. *Current medicinal chemistry.* 2018;25(27):3256-71.
168. **Mutchie TR, Yu OB, Di Milo ES, Arnold LA.** Alternative binding sites at the vitamin D receptor and their ligands. *Molecular and cellular endocrinology.* 2019;485:1-8.
169. **Vuolo L, Faggiano A, Colao AA.** Vitamin D and cancer. *Frontiers in endocrinology.* 2012;3:58.
170. **Cavalier E, Souberbielle J-C.** La vitamine D: effets «classiques», «non classiques» et évaluation du statut du patient. *Médecine nucléaire.* 2009;33(1):7-16.
171. **Gil Á, Plaza-Diaz J, Mesa MD.** Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of nutrition & metabolism.* 2018;72(2):87-95.
172. **Armas LA, Heaney RP.** Vitamin D: the iceberg nutrient. *Journal of Renal Nutrition.* 2011;21(2):134-9.
173. **Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al.** Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Revue francophone des laboratoires.* 2009;2009(414):31-9.
174. **Cavalier É, Thervet É, Courbebaisse M.** Vitamine D et rein. *La Presse Médicale.* 2013;42(10):1391-7.
175. **Christakos S, Li S, DeLa Cruz J, Verlinden L, Carmeliet G.** Vitamin D and bone. *Bone Regulators and Osteoporosis Therapy.* 2020:47-63.
176. **Charoengam N, Shirvani A, Holick MF.** Vitamin D for skeletal and non-skeletal health: What we should know. *Journal of clinical orthopaedics and trauma.* 2019;10(6):1082-93.
177. **Bacchetta J.** Rachitismes. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 2017;30(1):20-9.
178. **Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh J-C, et al.** Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified tissue international.* 2013;92(2):77-98.
179. **Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G.** Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological reviews.* 2016;96(1):365-408.
180. **De Jaeger C, Chérin P.** Vitamine D: effets sur la santé. *Recommandations de bon usage. Médecine & Longévité.* 2010;2(4):182-99.
181. **Thomas T, Briot K.** Effets osseux et musculaires de la vitamine D. *La Presse Médicale.* 2013;42(10):1351-7.
182. **Courbebaisse M, Souberbielle J-C, Prié D, Thervet É.** Effets non osseux de la vitamine D. *médecine/sciences.* 2010;26(4):417-21.
183. **Lévy-Weil F.** La vitamine D en rhumatologie: des études cliniques à la pratique. *La Lettre du gynécologue.* 2012(375).
184. **Nkembe C-A, Myara J, Helft G, Blacher J.** Vitamine D et risque cardiovasculaire. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2009;3(3):247-50.
185. **Bouvard B, Annweiler C, Sallé A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, et al.** Les effets extra-osseux de la vitamine D: faits, questions et controverses. *Revue du rhumatisme.* 2010;77:A18-A25.
186. **Bikle DD.** Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology.* 2014;21(3):319-29.
187. **DRALI O.** Les effets extra squelettiques de la vitamine D.
188. **Chu MP, Alagiakrishnan K, Sadowski C.** The cure of ageing: vitamin D—magic or myth? *Postgraduate medical journal.* 2010;86(1020):608-16.

Références bibliographiques

189. **Orme RP, Middleditch C, Waite L, Fricker RA.** The role of vitamin D3 in the development and neuroprotection of midbrain dopamine neurons. *Vitamins & Hormones*. 2016;100:273-97.
190. **Caccamo D, Ricca S, Currò M, Ientile R.** Health risks of hypovitaminosis D: a review of new molecular insights. *International journal of molecular sciences*. 2018;19(3):892.
191. **Thouvenot É, Camu W.** Vitamine D et neurologie. *La Presse Médicale*. 2013;42(10):1398-404.
192. **Magy L.** La sclérose en plaques. *Actualités Pharmaceutiques Hospitalières*. 2009;5(19):14-9.
193. **Depaz R, Aboab J, Gout O.** Actualités dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de la sclérose en plaques. *La Revue de médecine interne*. 2013;34(10):628-35.
194. **Salou M, Ngonu AE, Garcia A, Michel L, Laplaud D-A.** Immunité adaptative et physiopathologie de la sclérose en plaques. *La Revue de médecine interne*. 2013;34(8):479-86.
195. **Fayemendy P, Desport JC, Cornu J, Ragi O, Jésus P.** Nutrition et sclérose en plaques: le point de la littérature. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2018;32(1):67-80.
196. **Briot K.** Vitamine D: effets osseux, musculaires et autres.... *Correspondances en MHDN*. 2010;14(6).
197. **Khammissa RAG, Fourie J, Motswaledi MH, Ballyram R, Lemmer J, Feller L.** The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9276380.
198. **Cormier C, Courbebaisse M.** Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire. *La Presse Médicale*. 2013;42(10):1364-70.
199. **Trehan N, Afonso L, Levine DL, Levy PD.** Vitamin D deficiency, supplementation, and cardiovascular health. *Critical pathways in cardiology*. 2017;16(3):109-18.
200. **Lopez A-G, Kerlan V, Desailloud R, editors.** Effets non classiques de la vitamine D: la vitamine D en dehors de l'os. *Annales d'Endocrinologie*; 2020: Elsevier.
201. **Souberbielle J.** Effets classiques et non classiques de la vitamine D. *Correspondances en MHDN*. 2011;15(6):186-90.
202. **David C, Boinet T.** Adapter et expliquer les traitements de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. 2018;57(575):14-7.
203. **Pillon F, Michiels Y.** Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde. *Actualités Pharmaceutiques*. 2013;52(531):1-2.
204. **Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier M-C.** Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):552-7.
205. **Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier M-C.** Vitamine D et inflammation. *Revue du rhumatisme*. 2011;78(2):128-33.
206. **Garcia PM, Moore J, Kahan D, Hong MY.** Effects of vitamin D supplementation on inflammation, colonic cell kinetics, and microbiota in colitis: a review. *Molecules*. 2020;25(10):2300.
207. **Souberbielle J-C.** Le dosage de la 25-hydroxy-vitamine D dans l'ostéoporose: de la physiologie à la pratique. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(446):59-64.
208. **Raynaud-Simon A, Rolland Y, Souberbielle J-C.** Vitamine D chez la personne âgée: pourquoi? Quand? Comment? *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2014;28(2):123-9.
209. **Du Cheyron D, Lucidarme O.** La vitamine D: une nouvelle cible pour les réanimateurs? *Réanimation*. 2011;20(4):327-34.

Références bibliographiques

210. **Schoindre Y, Terrier B, Kahn J-E, Saadoun D, Souberbielle J-C, Benveniste O, et al.** Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux. *La Revue de médecine interne*. 2012;33(2):80-6.
211. **Briot¹ K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al.** VITAMINE D CHEZ L'ADULTE: EFFET OSSEUX ET EXTRA OSSEUX; RECOMMANDATIONS DE BON USAGE VITAMIN D in ADULTHOOD: SKELETAL AND EXTRA SKELETAL EFFECTS; RECOMMENDATIONS FOR GOOD PRACTICE.
212. **Ilie PC, Stefanescu S, Smith L.** The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging clinical and experimental research*. 2020;32(7):1195-8.
213. **Taqarort N, Chadli S.** Vitamine D et risque des infections respiratoires aiguës: grippe et COVID-19. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2020.
214. **Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JL, et al.** Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988.
215. **Haussler MR, Whitfield GK, Kaneko I, Haussler CA, Hsieh D, Hsieh JC, et al.** Molecular mechanisms of vitamin D action. *Calcified tissue international*. 2013;92(2):77-98.
216. **Umar M, Sastry KS, Al Ali F, Al-Khulaifi M, Wang E, Chouchane AI.** Vitamin D and the pathophysiology of inflammatory skin diseases. *Skin pharmacology and physiology*. 2018;31(2):74-86.
217. **Trémezaygues L, Reichrath J.** Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermato-endocrinology*. 2011;3(3):180-6.
218. **Chen J, Tang Z, Slominski AT, Li W, Żmijewski MA, Liu Y, et al.** Vitamin D and its analogs as anticancer and anti-inflammatory agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020:112738.
219. **Bikle DD.** Vitamin D: Newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level. *Journal of the Endocrine Society*. 2020;4(2):bvz038.
220. **Mizwicki MT, Norman AW.** The vitamin D sterol–vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Science signaling*. 2009;2(75):re4-re.
221. **Tissandié E, Guéguen Y, Lobaccaro J-MA, Aigueperse J, Souidi M.** Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences*. 2006;22(12):1095-100.
222. **Bikle DD.** Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry & biology*. 2014;21(3):319-29.
223. **Bouillon R, Carmeliet G.** Vitamin D insufficiency: Definition, diagnosis and management. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2018;32(5):669-84.
224. **Aparna P, Muthathal S, Nongkynrih B, Gupta SK.** Vitamin D deficiency in India. *Journal of family medicine and primary care*. 2018;7(2):324.
225. **Charoengam N, Holick MF.** Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*. 2020;12(7):2097.
226. **Holick MF.** Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2062-72.
227. **Berthélémy S.** Ostéoporose, une maladie du squelette. *Actualités Pharmaceutiques*. 2014;53(539):48-52.
228. **Holick MF.** The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2017;18(2):153-65.

Références bibliographiques

229. **Ank A, Çatlı G, Abacı A, Dizdärer C, Böber E.** Acute vitamin D intoxication possibly due to faulty production of a multivitamin preparation. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology.* 2013;5(2):136.
230. **Hossein-nezhad A, Holick MF.** Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clinic proceedings.* 2013;88(7):720-55.
231. **Abourazzak FE, Khazzani H, Mansouri S, Ou Alla S, Allali F, El Maghraoui A, et al.** Recommandations de la Société Marocaine de rhumatologie sur la vitamine D chez l'adulte. *Rev Maroc Rhum.* 2016;35:3-15.
232. **Mallet E.** Vitamine D. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 2014;27(1):29-38.
233. **Faure S.** Médicaments du métabolisme phosphocalcique. *Actualités Pharmaceutiques.* 2016;55(553):55-9.
234. **Faure S.** Médicaments du psoriasis (1/2). *Actualités pharmaceutiques.* 2014;53(539):57-60.
235. **Mistretta V, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C, Cavalier E.** Vitamine D2 ou vitamine D3? *La Revue de médecine interne.* 2008;29(10):815-20.
236. **Dawson-Hughes B, Harris SS, Lichtenstein AH, Dolnikowski G, Palermo NJ, Rasmussen H.** Dietary fat increases vitamin D-3 absorption. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics.* 2015;115(2):225-30.
237. **Pascussi J-M, Vilarem M-J.** Ostéomalacie consécutive à la prise prolongée de médicaments: Sur la piste de PXR, un récepteur impliqué dans la détoxification. *M/S: médecine sciences.* 2005;21(6-7):582-3.
238. **Gröber U, Kisters K.** Influence of drugs on vitamin D and calcium metabolism. *Dermato-endocrinology.* 2012;4(2):158-66.
239. **Naot D, Musson DS, Cornish J.** Calcitonin peptides. *Principles of Bone Biology: Elsevier;* 2020. p. 789-807.
240. **Cohen R, Becker K, Jullienne A.** Calcitonine et peptides apparentés. *EMC-Endocrinologie.* 2004;1(4):200-13.
241. **Wimalawansa SJ.** Calcitonin: history, physiology, pathophysiology and therapeutic applications. *Osteoporosis in Men: Elsevier;* 2010. p. 653-66.
242. **Shane E, Dinaz I.** Hypercalcemia: pathogenesis, clinical manifestations, differential diagnosis, and management. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 2006;26:176.
243. **Meng QH, Wagar EA.** Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. *Critical reviews in clinical laboratory sciences.* 2015;52(3):107-19.
244. **Siddiqui JA, Partridge NC.** Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology (Bethesda, Md).* 2016;31(3):233-45.
245. **Desoutter J, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S.** Le remodelage osseux normal et pathologique. *Revue francophone des laboratoires.* 2012;2012(446):33-42.
246. **Birkhäuser M, Braendle W, Kuhl H, Mück A, Neulen J, Thaler C.** Recommandations pour le traitement hormonal aux œstrogènes et aux progestatifs chez la femme ménopausée ou au passage de la ménopause. *Journal für Gynäkologische Endokrinologie.* 2010;4(3).
247. **Weryha G, Angelousi A, Diehdiou D, Cuny T.** Androgènes et os. *La Presse Médicale.* 2014;43(2):180-5.
248. **Le Doan V, Marcil V.** Ostéocalcine et métabolisme du glucose-Les leçons des études chez l'homme. *médecine/sciences.* 2017;33(4):417-22.
249. **Mosbah H, Andreelli F.** Os et métabolisme glucidique. *Médecine des Maladies Métaboliques.* 2012;6(4):311-6.
250. **Fukumoto S.** Phosphate metabolism and vitamin D. *BoneKEy reports.* 2014;3.

Références bibliographiques

251. **Rizzoli R.** Produits laitiers et santé osseuse. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2020;14(8):678-84.
252. **de Brito Galvao JF, Nagode LA, Schenck PA, Chew DJ.** Calcitriol, calcidiol, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor-23 interactions in chronic kidney disease. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 2013;23(2):134-62.
253. **Prasad N, Bhadauria D.** Renal phosphate handling: Physiology. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013;17(4):620.
254. **Lederer E.** Regulation of serum phosphate. *The Journal of physiology*. 2014;592(18):3985-95.
255. **Delalande D, Jung C, Labedan I, Lechevalier P, Madre C, Roche S, et al.** Les ostéoporoses juvéniles. *Archives de pédiatrie*. 2008;15(4):420-30.
256. **Schett G, Kiechl S, Redlich K, Oberhollenzer F, Weger S, Egger G, et al.** Soluble RANKL and risk of nontraumatic fracture. *Jama*. 2004;291(9):1108-13.
257. **Jones DH, Kong Y, Penninger J.** Role of RANKL and RANK in bone loss and arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(suppl 2):ii32-ii9.
258. **Chopin F, Biver E, Funck-Brentano T, Bouvard B, Coiffier G, Garnero P, et al.** Intérêt pronostique des marqueurs du remodelage osseux dans la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique. *Revue du rhumatisme*. 2012;79(2):112-7.
259. **Gravanis E, Christou F, Boulat O, Lamy O, editors.** Quand l'hypercalcémie sévère est asymptomatique! *Forum Médical Suisse*; 2020: EMH Media.
260. **Parent X, Javier R-M.** Pièges et contraintes des dosages du calcium, des phosphates et du magnésium. *Revue du rhumatisme monographies*. 2012;79(4):215-20.
261. **Navarro-Triviño F, Arias-Santiago S, Gilaberte-Calzada Y.** Vitamin D and the skin: a review for dermatologists. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2019;110(4):262-72.
262. **Kim J-S.** Factors associated with vitamin D status among Korean female adolescents. *Journal of pediatric nursing*. 2019;44:e79-e83.
263. **LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, Pappas M, Chou R.** Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2015;162(2):109-22.
264. **Garg U.** 25-Hydroxyvitamin D testing: immunoassays versus tandem mass spectrometry. *Clinics in laboratory medicine*. 2018;38(3):439-53.
265. **Moukal A, Izaabel EH, El Farouqi A, Aghrouch M.** EVALUATION DU STATUT EN VITAMINE D ET SA RELATION AVEC LES PARAMETRES ANTHROPOMETRIQUES: CAS DE LA REGION SOUSS MASSA (MAROC). *International Journal of Innovation and Applied Studies*. 2018;24(4):1579-90.
266. **El Maataoui A, Ouzzif Z.** Vitamin D Status in the North African Population: a Review. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2018;16(3):67-73.
267. **Elbassiony SR, Tawhid Z, Ahmad HS, Sabry A.** Serum 25-hydroxy vitamin D levels in Egyptian patients with rheumatoid arthritis: association with disease activity, functional disability and radiological damage. *The Egyptian Rheumatologist*. 2016;38(3):133-9.
268. **Abumhdi AA, Azab AE, Albasha MO.** Evaluation of Vitamin D Status among Populations in Alejelat, Libya. *East African Scholars J Med Sci*. 2019;2(11):666-73.
269. **Glew RH, Crossey MJ, Polanams J, Okolie HI, VanderJagt DJ.** Vitamin D status of seminomadic Fulani men and women. *Journal of the National Medical Association*. 2010;102(6):485-90.

Références bibliographiques

270. **Haarburger D, Hoffman M, Erasmus R, Pillay T.** Relationship between vitamin D, calcium and parathyroid hormone in Cape Town. *Journal of clinical pathology.* 2009;62(6):567-9.
271. **Alsuwadia AO, Farag YM, Al Sayyari AA, Mousa DH, Alhejaili FF, Al-Harbi AS, et al.** Prevalence of vitamin D deficiency in Saudi adults. *Saudi Med J.* 2013;34(8):814-8.
272. **Sayed-Hassan R, Abazid N, Alourfi Z.** Relationship between 25-hydroxyvitamin D concentrations, serum calcium, and parathyroid hormone in apparently healthy Syrian people. *Archives of osteoporosis.* 2014;9(1):1-10.
273. **Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al.** Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. *BMC Public Health.* 2010;10(1):1-7.
274. **Carnevale V, Modoni S, Pileri M, Di Giorgio A, Chiodini I, Minisola S, et al.** Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. *Osteoporosis International.* 2001;12(12):1026-30.
275. **González-Molero I, Morcillo S, Valdés S, Pérez-Valero V, Botas P, Delgado E, et al.** Vitamin D deficiency in Spain: a population-based cohort study. *European journal of clinical nutrition.* 2011;65(3):321-8.
276. **Duarte C, Carvalho H, Rodrigues AM, Dias SS, Marques A, Santiago T, et al.** Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study. *Archives of osteoporosis.* 2020;15(1):1-11.
277. **Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oleko A, Deschamps V, Malon A, et al.** O62 Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007). *Nutrition clinique et métabolisme.* 2011(25):S50-S1.
278. **Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oléko A, Deschamps V, Malon A, et al.** Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007). *BEH.* 2012;16:189-94.
279. **Woitge HW, Knothe A, Witte K, Schmidt-Gayk H, Ziegler R, Lemmer B, et al.** Circannual rhythms and interactions of vitamin D metabolites, parathyroid hormone, and biochemical markers of skeletal homeostasis: a prospective study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2000;15(12):2443-50.
280. **Nälsén C, Becker W, Pearson M, Ridefelt P, Lindroos AK, Kotova N, et al.** Vitamin D status in children and adults in Sweden: dietary intake and 25-hydroxyvitamin D concentrations in children aged 10–12 years and adults aged 18–80 years. *Journal of nutritional science.* 2020;9.
281. **Karonova T, Andreeva A, Nikitina I, Belyaeva O, Mokhova E, Galkina O, et al.** Prevalence of Vitamin D deficiency in the North-West region of Russia: A cross-sectional study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2016;164:230-4.
282. **Ganji V, Zhang X, Tangpricha V.** Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and prevalence estimates of hypovitaminosis D in the US population based on assay-adjusted data. *The Journal of nutrition.* 2012;142(3):498-507.
283. **Choi HS.** Vitamin d status in Korea. *Endocrinology and Metabolism.* 2013;28(1):12-6.
284. **Clark P, Vivanco-Muñoz N, Piña JT, Rivas-Ruiz R, Huitrón G, Chico-Barba G, et al.** High prevalence of hypovitaminosis D in Mexicans aged 14 years and older and its correlation with parathyroid hormone. *Archives of osteoporosis.* 2015;10(1):1-6.
285. **Eloi M, Horvath DV, Szejnfeld VL, Ortega JC, Rocha D, Szejnfeld J, et al.** Vitamin D deficiency and seasonal variation over the years in São Paulo, Brazil. *Osteoporosis International.* 2016;27(12):3449-56.
286. **Lips P.** Worldwide status of vitamin D nutrition. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 2010;121(1-2):297-300.

Références bibliographiques

287. **Goswami R, Kochupillai N, Gupta N, Goswami D, Singh N, Dudha A.** Presence of 25 (OH) D deficiency in a rural North Indian village despite abundant sunshine. *JAPI*. 2008;56:755-7.
288. **Moy FM.** Vitamin D status and its associated factors of free living Malay adults in a tropical country, Malaysia. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2011;104(3):444-8.
289. **Gill TK, Hill CL, Shanahan EM, Taylor AW, Appleton SL, Grant JF, et al.** Vitamin D levels in an Australian population. *BMC public health*. 2014;14(1):1-11.
290. **Bassil D, Rahme M, Hoteit M, Fuleihan GE-H.** Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: prevalence, risk factors and impact on outcomes. *Dermato-endocrinology*. 2013;5(2):274-98.
291. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
292. **Yang K, Liu J, Fu S, Tang X, Ma L, Sun W, et al.** Vitamin D status and correlation with glucose and lipid metabolism in Gansu Province, China. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020;13:1555.
293. **Yan X, Zhang N, Cheng S, Wang Z, Qin Y.** Gender differences in vitamin D status in China. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:7094.
294. **Vallejo M, Blümel J, Arteaga E, Aedo S, Tapia V, Araos A, et al.** Gender differences in the prevalence of vitamin D deficiency in a southern Latin American country: a pilot study. *Climacteric*. 2020;23(4):410-6.
295. **Goldner WS, Stoner JA, Thompson J, Taylor K, Larson L, Erickson J, et al.** Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obesity surgery*. 2008;18(2):145-50.
296. **Jolliffe DA, Kilpin K, MacLaughlin BD, Greiller CL, Hooper RL, Barnes NC, et al.** Prevalence, determinants and clinical correlates of vitamin D deficiency in adults with inhaled corticosteroid-treated asthma in London, UK. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2018;175:88-96.
297. **Ravindra VM, Godzik J, Guan J, Dailey AT, Schmidt MH, Bisson EF, et al.** Prevalence of vitamin D deficiency in patients undergoing elective spine surgery: a cross-sectional analysis. *World neurosurgery*. 2015;83(6):1114-9.
298. **Berriche O, Othmen RB, Sfar H, Boumeftah S, Bhourri S, Amrouche C, et al., editors.** Statut en vitamine D dans une population d'obèses tunisiens. *Annales d'Endocrinologie*; 2015: Elsevier.
299. **Al Amiry A, Shahwan M.** Vitamin D deficiency and associated factors among Ajman University students, United Arab Emirates. *Obesity Medicine*. 2020;17:100176.
300. **Correia A, Azevedo MdS, Gondim F, Bandeira F.** Ethnic aspects of vitamin D deficiency. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2014;58:540-4.
301. **Nguema-Asseko B, Ganga-Zandzou P, Ovono F, Lendoye E, Lemamy G, Akendengue B, et al.** Statut et besoins en vitamine D chez le nourrisson au Gabon. *Archives de pédiatrie*. 2005;12(11):1587-90.
302. **Marwaha RK, Tandon N, Reddy DRH, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al.** Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India-. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(2):477-82.

Références bibliographiques

303. **Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al.** Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009;119(21):2765-71.
304. **Garabédian M, Menn S, Walrant-Debray O, Teinturier C, Delaveyne R, Roden A.** Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. II. Validation d'un abaque décisionnel non invasif prenant en compte l'exposition solaire et les apports exogènes de vitamine D. *Archives de pédiatrie*. 2005;12(4):410-9.
305. **Leccia M-T, editor** Peau, soleil et vitamine D: réalités et controverses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*; 2013: Elsevier.
306. **Kimlin M, Harrison S, Nowak M, Moore M, Brodie A, Lang C.** Does a high UV environment ensure adequate vitamin D status? *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*. 2007;89(2-3):139-47.
307. **Riah L, Naitkhachat A, Lmidmani F, El Fatimi A, Tahiri A, editors.** Déficit en vitamine D chez la femme voilée: enquête dans la région du grand Casablanca. *Annales d'Endocrinologie*; 2014: Elsevier.
308. **Mallah EM, Hamad MF, ElManaseer MA, Qinna NA, Idkaidek NM, Arafat TA, et al.** Plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D among Jordanians: Effect of biological and habitual factors on vitamin D status. *BMC clinical pathology*. 2011;11(1):1-6.
309. **Mishal A.** Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporosis international*. 2001;12(11):931-5.
310. **Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G.** Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *Journal of bone and mineral research*. 2000;15(9):1856-62.

Annexes



Annexe I
République Algérienne Démocratique et Populaire



Questionnaire

Nom :

Prénom :

Patient N° :

1-Sexe : Homme

Femme

2-Age :

3-Taille : m 4-Poids : Kg $IMC=Poids/(Taille)^2=$

5-Exercez-vous une activité physique Oui Non

6-Quel(s) aliment(s) vous ne consommez pas

7-Fréquence d'exposition au soleil par jour :

<15 minutes 15 à 30 minutes 35 à 60 minutes plus de 60 minutes

8-Vous travaillez dans : un bureau à l'extérieur

9-Peau : Blanche Claire Mate Brune Noire

10-Utilisez-vous des crèmes solaire : SPF 15 SPF 30 SPF 50 Non

11-Avez-vous déjà eu une fracture : Oui Non

12-Avez-vous déjà fait une chirurgie

13-Si vous êtes une femme êtes-vous : Voilée Non voilée

14-Si vous êtes une femme est ce que vous êtes en période

De grossesse D'allaitement De ménopause Aucune

15-Avez-vous une de ces pathologies

Diabète Hyperthyroïdie Cancer Insuffisance rénale

Insuffisance hépatique Aucune Autre :

16-Si vous avez un cancer êtes-vous sous chimiothérapie : Oui Non

17-Quel(s) médicament(s) de ces suivant prenez vous :

Ketonazole Hypolipémiant(Statine/Cholestyramine) Vitamine D

Calcium Pilule oestroprogestative Antiépileptique Corticoïde

Antiacide Anticancéreux Aucun Autre, veuillez préciser :

Annexes

Annexe II

Le test dimension EXL Vitamin D Total est un test immunologique chimiluminescent homogène et compétitif basé sur la technologie LOCI. Le test mesure la concentration totale de 25(OH)vitamine D (comprenant à la fois la 25(OH)vitamine D2 et la 25(OH)vitamine D3) dans le plasma.

Le réactif LOCI de la vitamine D totale comprend un réactif de libération, un anticorps monoclonal biotinylé et deux réactifs de billes synthétiques (Chimibeads et Sensibeads). L'échantillon du patient est incubé avec le réactif de libération pour libérer les molécules de 25(OH)vitamine D des protéines de liaison de la vitamine D. Le mélange réactionnel est ensuite incubé avec un anticorps biotinylé pour former un complexe 25(OH)vitamine D/anticorps biotinylé.

Des Chimibeads revêtus d'un analogue de la 25(OH)vitamine D3 et d'un colorant chimiluminescent sont ajoutés pour éliminer l'excès d'anticorps biotinylé libre. Des Sensibeads recouvertes de streptavidine contenant un colorant photosensible sont ajoutées pour lier l'anticorps biotinylé. Il en résulte la formation d'agrégats de l'analogue de Chimibead/anticorps biotinylé/Sensibeads de streptavidine.

L'illumination du mélange réactionnel par la lumière à 680 nm génère de l'oxygène singulet à partir des Sensibeads, qui diffuse dans les Chimibeads et déclenche une réaction de chimiluminescence. Le signal chimiluminescent résultant est mesuré à 612 nm et est inversement proportionnel à la concentration de 25(OH)vitamine D totale dans l'échantillon.

Annexes

Annexe III

Les concentrations de PTH intacte ont été mesurées à l'aide d'un test chimiluminescent en phase solide à deux sites avec marquage enzymatique.

Technique	Génération	Épitope de capture	Épitope de révélation	Marqueur
PTH intacte Immulite (Siemens)	2ème	1 Ac monoclonal anti-44-84 PTH	1 Ac polyclonal anti-1-34 PTH	Phosphatase alcaline

Chaque unité-test contient une bille revêtue d'un anticorps anti-PTH (44–84) polyclonal de chèvre purifié par affinité en chromatographie pour obtenir une spécificité de régions bien établies de la molécule de PTH intacte. Ces anticorps fixés sur la phase solide (bille revêtue) sont spécifiques de la région C-terminale (44–84) et n'ont aucune réaction croisée détectable avec la région N-terminale (1–34). Par contre, l'anticorps marqué par l'enzyme ne reconnaît que la région N-terminale et n'a aucune réaction croisée détectable avec la région C-terminale ou le milieu de la molécule. Ainsi, le dosage nécessite de lier à la fois l'anticorps marqué par l'enzyme et l'anticorps de la phase solide.

Résumé :

Introduction : La vitamine D est une pré-hormone indispensable au maintien d'une bonne santé musculosquelettique, agissant par modification de l'expression de certains gènes, et suspectée depuis peu d'avoir en outre de nombreuses actions extra-osseuses.

La carence en vitamine D est très répandue dans le monde entier, mais sa prévalence ainsi que ses déterminants sont encore inconnues en Algérie.

Objectifs : Cette étude vise à évaluer le statut vitaminique D et de proposer un nouvel intervalle de la vitamine D chez la population tlemcenienne d'une part et d'identifier les facteurs de risque d'hypovitaminose D d'autre part.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective et prospective, intéressant 277 sujets habitant à Tlemcen âgés de 16 à 82 ans, ayant bénéficié d'un bilan phosphocalcique au sein du Laboratoire de Biochimie CHU-Tlemcen, avec des prélèvements réalisés pendant les quatre saisons.

Résultats : La fréquence de l'hypovitaminose D dans notre population était de 66,8%. En effet 48,4% et 18,4% présentaient une carence et une insuffisance en vitamine D respectivement. La concentration moyenne de la vitamine D était de $24,63 \pm 20,08$ ng/mL.

Les facteurs influençant étaient (sexe, calcium, phosphore et PTH). Les autres facteurs (âge, couleur de peau, exposition solaire, protection solaire et port de voile) n'ont pas été significatifs.

Conclusion : Malgré l'ensoleillement permanent à Tlemcen il existe une forte prévalence de l'hypovitaminose D chez la population locale pour cela nous avons proposé un nouvel intervalle de la vitamine D.

Mots clés : vitamine D, carence, insuffisance, PTH, Tlemcen.

Abstract:

Introduction : Vitamin D is an essential pre-hormone for the maintenance of good musculoskeletal health, acting by modifying the expression of certain genes, and recently suspected of having numerous extra-bone actions.

Vitamin D deficiency is very common throughout the world, but its prevalence and determinants are still unknown in Algeria.

Objectives : This study aims to evaluate the vitamin D status and to propose a new interval of vitamin D in the population of Tlemcen on the one hand and to identify the risk factors of hypovitaminosis D on the other hand.

Material and methods : This is a retrospective and prospective descriptive study, involving 277 subjects living in Tlemcen, aged 16 to 82 years, having benefited a phosphocalcic check-up in the Biochemistry Laboratory of CHU-Tlemcen, with samples taken during the four seasons.

Results : The frequency of hypovitaminosis D in our population was 66.8%. In fact, 48.4% and 18.4% had vitamin D deficiency and insufficiency respectively. The mean vitamin D concentration was 24.63 ± 20.08 ng/mL.

The influencing factors were (gender, calcium, phosphorus and PTH). Other factors (age, skin color, sun exposure, sun protection, and veil wearing) were not significant.

Conclusion : Despite the permanent sunshine in Tlemcen there is a high prevalence of hypovitaminosis D in the local population for this we have proposed a new interval of vitamin D.

Keywords : vitamin D, deficiency, insufficiency, PTH, Tlemcen.

المخلص :

المقدمة : فيتامين (د) هو طليعة هرمون ضروري للحفاظ على صحة العضلات والعظام، يعمل من خلال تعديل التعبير عن بعض الجينات وقد اشتبه مؤخرا بامتلاكه أيضا العديد من الوظائف خارج العظام.

يعتبر نقص فيتامين (د) شائعا جدا في جميع أنحاء العالم، لكن انتشاره ومحدداته لا تزال غير معروفة في الجزائر.

الأهداف : تهدف الدراسة إلى تقييم حالة فيتامين (د) واقتراح مجال جديد له عند سكان تلمسان من جهة وتحديد عوامل الخطر لنقصه من جهة أخرى.

المواد والطرق : هذه دراسة وصفية استرجاعية واستطلاعية، شملت 277 شخصا يعيشون في تلمسان تتراوح أعمارهم بين 16 و 82 عاما، الذين استفادوا من فحص الفوسفوكالسيوم في مختبر الكيمياء الحيوية بالمركز الاستشفائي الجامعي تلمسان، مع عينات مأخوذة خلال الفصول الأربعة.

النتائج : كان معدل انتشار نقص فيتامين (د) عند سكاننا 66,8%. في الواقع 48,4% و 18,4% يعانون من قصور ونقص فيتامين (د) على التوالي. كان متوسط تركيز فيتامين (د) $24,63 \pm 20,08$ نانو غرام /مل.

العوامل المؤثرة كانت (الجنس، الكالسيوم، الفوسفور وهرمون الغدة الجنب درقية). العوامل الأخرى (العمر، لون الجلد، التعرض للشمس، الحماية من أشعة الشمس وارتداء الحجاب) لم تكن ذات دلالة.

الخلاصة : على الرغم من أشعة الشمس المستمرة في تلمسان، هناك انتشار كبير لنقص فيتامين (د) بين السكان المحليين، لذلك اقترحنا مجال جديد لفيتامين (د).

الكلمات المفتاحية : فيتامين (د)، قصور، نقص، هرون الغدة الجنب درقية، تلمسان.