

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵔⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCEM
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B.
BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



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

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

THÈME :
**STATUT EN VITAMINE D CHEZ LA FEMME AU NIVEAU DU CHU
DE TLEMCEM**

Présenté par :
YOUCEF Hadjira
BELLAHRECHE Nassima

Soutenu le
11 Octobre 2023

Jury

Président :

Dr BOUKLI HACENE Mohamed Nassim

Maitre-assistant en Pharmacie clinique

Membres :

Dr BENAOUA Mohammed

Maitre-assistant en Biophysique

Dr BERRICHI Mustapha

Maitre-assistant en Pharmacie clinique

Encadrant :

Dr BAOUCH Ahmed

Maitre-assistant en Biochimie

Année universitaire : 2022-2023

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 BAOUCH Ahmed** Maitre-assistant en biochimie CHU-Tlemcen de nous avoir encadrés, orientés et conseillés ainsi pour sa disponibilité, et sa gentillesse.

Nous remercions **Dr BOUKLI HACENE Mohamed Nassim** Maitre-assistant en pharmacie clinique 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 BERRICHI Mustapha**, Maitre-assistant en pharmacie clinique. **Dr BENOUDA Mohammed**, Maitre assistant en Biophysique 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 aidées.

Nos sincères gratitudes 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.

A Tonton **Mohamed, Adil , Djalal et Issam** ; Merci pour votre chaleureux accueil, votre générosité et surtout votre patience durant notre cursus .

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

Dédicaces

Je dédie cet humble et modeste travail avec grand amour, sincérité et fierté :

*À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutient, ce lui qui a attendu avec patience les fruits de sa bonne éducation, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir et heureuse. Que dieu tu gardes dans son vaste paradis, à toi mon père **BELLAHRECHE ABDELLAH** ; je te kiffe.*

*À la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, à la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, à ma mère **MAHLIA MALIKA** que j'adore.*

*À mes chers frères **ABDELHAK, MOHAMMED** et mon petit **YAHIA** ; mes piliers, mes premiers supporteurs et ma plus grande force. Merci pour votre présence, votre soutien, pour votre amour inestimable.*

*À ma sœur **HAMIDA** ; merci d'exister dans ma vie, merci d'être l'épaule sur laquelle je peux toujours compter, Merci pour ton écoute et ton positive énergie. Je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites, Que DIEU te protège.*

*À l'âme et à la bénédiction de notre famille, à ma source de paix, à ma sœur **FATIMA** .*

*À mes adorables nièces ; **BASMA SERINE, NORHANE** et mon neveux **MUSTAPHA DIAA EDDINE**. Merci pour toute la joie que vous m'apportez quand vous êtes présents à mes côtés. Pour chaque câlin et chaque tendresse qui m'a redonné le sourire et qui m'a remonté le moral. Vous êtes ma source de bonheur, je vous aime énormément.*

*À ma belle-sœur **HADJIRA** et mon beau-frère **MOHAMMED**. Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements.*

*À ma deuxième famille ; mon oncle **AHMED BENEDDINE**, ma tante **KARIMA**, ma petite **MERJEM**. Je profite de la présente occasion pour vous remercier de tout le soutien, l'amour, la sympathie, les conseils et les motivations que vous m'accordez.*

*À mes chères **SARA, HOUCINE** et **MAISSOUN** ; merci pour votre présence et fierté .*

*À ma meilleur, ma sœur, ma moitié, my home et mon plus grand fan **NEBIA**.*

Et aux personnes qui m'ont toujours aidé et encouragé, qui étaient toujours à mes côtés, et qui m'ont accompagné durant mon chemin d'étude et m'ont partageaient mes souvenir .

*Mes aimables amis : **LOUBNA, HADJER, ROMAISSA, AMINA, HASNA, HAYETE, MANEL, BOUCHRA** et **DJIHAD**.*

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

MERCI d'êtes des sœurs sur qui je peux compter.

A mon binôme YUCEF HADJIRA avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. Merci d'être patiente et coopérante durant cette période .

Et en hommage à mon frère « BELLAHRECHE MUSTAPHA » qui nous a quitté trop tôt. Repose en paix frère.

Et à ceux qui je ne cite pas mais elles sont toujours dans mon cœur.

NASSIMA

*A mon très cher père **Tahar***

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que vous êtes.

Grâce à toi mon père j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime mon père et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

*Ma Chère Maman **Zineb MORSLI.***

Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien.

Affable, honorable, aimable : Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mes adorables sœurs Dr Nourelhouda et Dr Asmaa Hafsa et ma petite Aya.

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. Les mots ne suffisent pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous.

A mes chères frères Mhammed Zakaria et Farouk Abdelbasset

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

A ma collègue Nassima qui a partagé ce travail avec moi ; je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées.

Hadjer

Liste des abréviations

1,25(OH)2D 1,25 dihydroxyvitamine D.	7-DHC 7-déhydrocholesterol.
25(OH)D 25 hydroxyvitamine D.	AA Acide Aminés.
7-DHCR 7-déhydrocholesterol réductase.	ADN Acide Désoxyribonucléique.
ADH1 Autosomal Dominant Hypocalcemia type 1	AJR Apport Journalier Recommandé.
ADP Adénosine Diphosphate.	ANC Apport Nutritionnel Conseillé.
AMPc Adénosine Monophosphate Cyclique.	ARNm Acide Ribonucléique messenger.
ANR Apport Nutritionnel Recommandé.	AZS Angle Zénithal Solaire.
ATP Adénosine Triphosphate.	BCG Bromocresol Green.
BBM Brush Border Membrane.	BMP Bone Morphogenetic Protein.
BHE Barrière Hémato-Encéphalique.	Ca Calcium.
C Carbone.	Cav1.3 voltage-dependent Calcium
CaSR Calcium-Sensing Receptor. channel Peptide.	
CB9k Calbindine9K.	CB28K Calbindine28K.
CD Collecting Duct.	CGRP Calcitonin Gene-Related
Cldns Claudines.	CNT Connecting Tubule.
CYP Cytochrome P450.	
Da Dalton.	DCT Distal Convolutés Tubule.
DI décilitre.	Da Dalton.
EDTA Acide Ethylène Diamine Tétracétique.	FGF Fibroblast Growth Factor.
FGFR1 Fibroblast Growth Factor Receptor 1.	FGF 23 Fibroblast Growth Factor 23.
FHH1 Familial Hypocalcemic Hypercalcaemia type 1.	g gramme.
GABA Gamma-Aminobutyric Acid.	GH Growth Hormone
g/j gramme par jour.	g/L gramme par Litre.
h heure.	HAART Highly Active
AntiRetroviral Therapy.	
HNF4α Hepatic Nuclear Factor 4α.	IBD Inflammatory bowel Diseases.
IGF Insulin Growth Factor. Binding Protein.	IGFBP Insulin Growth Factor
IGF-1 Insulin-Like Growth Factor-1.	
IL-6 Interleukine 6.	IL-1 Interleukine 1.
	IL-10 Interleukine 10.

Liste des abréviations

IMC Indice de Masse Corporelle.	j jour.
KDa Kilo Dalton.	Kg kilogramme.
Kg/m² kilogramme par mètre carré.	L Litre.
L/24 h Litre par 24 heures.	m² mètre carré.
M Mole par litre.	MCP-1 Monocyte Chemoattractant Protein-1.
M-CSF Macrophage Colony Stimulating Factor.	MEC Matrice Extracellulaire.
Mg Magnésium.	mg milligramme.
mg /dL milligramme par décilitre.	mg/j milligramme par jour.
mg/L milligramme par Litre.	mg/24 h milligramme par 24 heures.
mL millilitre.	mmol milli mole.
mmol/L milli molle par Litre.	NCX-1 Na ⁺ /Ca ²⁺ -exchanger.
ng nanogramme.	ng/mL nano gramme par millilitre.
nm nanomètre.	nmol nanomole.
nmol/L nanomole par Litre.	NPT cotransporteur sodium/phosphate.
NPT2a cotransporteur sodium/phosphate 2a.	NPT2b cotransporteur sodium/phosphate 2b.
NPT2c cotransporteur sodium/phosphate 2c.	NSHPT Neonatal Severe Hyperparathyroidism.
OC Ostéocalcine.	OPG Osteoprotegerin.
P Phosphore.	PAL Phosphatase Alcaline.
pH potentiel Hydrogène.	PHPT Primary Hyperparathyroidism.
PI3K Phosphatidylinositol-3-Kinase.	PCK Protéine Kinase C.
PLC Phospholipase C.	PMCA1b Plasma Membrane Ca ²⁺ -ATPase subtype 1b.
PO₄ Phosphate.	PPARα Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α .
PPARγ Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ .	PR Polyarthrite Rhumatoïde (RA).
PsA Psoriatic Arthritis.	PT Proximal Tubule.
PTH Parathormone.	PTHrP Parathyroid Hormone-related Protein.
PTH1-R Parathyroid Hormone1-Receptor.	PXR Pregnane X Receptor.

Liste des abréviations

RAMP Receptor Activity-Modifying Protein.	RANK Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B.
RANKL Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand.	RCPG G-Protein Coupled Receptor.
SEP Sclérose En Plaque (MS)	SHP Small Heterodimer Partner.
SNC Système Nerveux Central	SPF Sun Protection Factor.
T1DM Type 1 Diabetes Mellitus.	T2DM Type 2 Diabetes Mellitus.
TAL Thick Ascending Limb of Henle's loop.	TJ Tight Junctions.
TGFβ Transforming Growth Factor β .	TLR 2 Toll-Like Receptor 2.
TNF-α Tumor Necrosis Factor- α .	TRPV5 Transient Receptor Potential Vanilloid 5.
TRPV6 Transient Receptor Potential Vanilloid 6.	UI Unité Internationale.
UI/j Unité Internationale par jour.	UV Ultraviolet.
UVA Ultraviolet A.	UVB Ultraviolet B.
UVC Ultraviolet C.	VDBP Vitamin D Binding Protein.
VDR Vitamin D Receptor.	VDRE Vitamin D response Element.
Vit D Vitamine D.	Vit D2 Vitamine D2.
Vit D3 Vitamine D3.	μg microgramme.

Liste des figures

Figure 1 : Structure de vitamine D2 et D3	5
Figure 3 : Structure de vitamine D	7
Figure 4 : Structures de dérivés de la vitamine D de type 19-nor substitués à C2.	8
Figure 5 : Les UVB et la synthèse de vitamine D	10
Figure 6 : Métabolisme de la vitamine D.	13
Figure 7 : Les domaines du VDR sur Le gène du VDR sur le bras long du chromosome [18]	12 14
Figure 8 : Immuno-modulation de la vitamine D.	16
Figure 9 : La répartition du rayonnement ultraviolet solaire dans le monde	20
Figure 10 : Principales sources alimentaires de calcium.	26
Figure 11 : Physiologie de l'homéostasie de calcium	27
Figure 12: Absorption intestinal de calcium.	29
Figure 13 : Voies de réabsorption du calcium dans le rein.	30
Figure 14 : Le récepteur de détection du calcium.	31
Figure 16 : Arbre diagnostique face à une hypercalcémie.	34
Figure 17 : Arbre diagnostique face à une hypocalcémie.	35
Figure 18: Aliments contenant de phosphore.	38
Figure 19 : Illustration de la voie d'absorption du phosphate.	39
Figure 20 : Réabsorption tubulaire proximale du Phosphore	40
Figure 21 : Comportement rénal de phosphate [146].	40
Figure 22: La glande thyroïde et les glandes parathyroïdes.	43
Figure 23 : Structure de la parathormone.	44
Figure 24 : Régulation de la sécrétion de la parathormone (PTH) par les ions Ca^{2+} sériques.	45
Figure 25 : La relation entre le phosphore sanguin et la PTH.	45
Figure 26 : Mécanismes de régulation de la PTH.	46
Figure 27 : La signalisation du FGF23 dans les cellules parathyroïdes.	46
Figure 28 : Effets biologiques de la PTH.	47
Figure 29 : Structure primaire de la calcitonine.	48
Figure 30 : Prélèvement sanguin par ponction veineuse.	55
Figure 31 : Centrifugeuse Human HuMax 14K®.	56
Figure 32 : Prélèvement sanguin avant et après une centrifugation.	56

Liste des figures

Figure 33 : Une microplaque d'un test ELISA. _____	58
Figure 34 : La coloration de l'échantillon après l'ajout de solution conjugate. _____	58
Figure 35 : Le changement de la coloration après l'ajout de substrat. _____	59
Figure 36 : Changement de coloration indiquant l'arrêt de réaction. _____	59
Figure 37 : Un lecteur de microplaque. _____	60
Figure 38 : Une microplaque dans un lecteur de microplaque. _____	60
Figure 39 : Résultats de la lecture. _____	60
Figure 40 : Automate Siemens Advia 1800® _____	64
Figure 41 : Répartition selon les tranches d'âge _____	66
Figure 42 : Répartition des patientes selon l'IMC _____	67
Figure 43 : Répartition de la population selon l'activité physique _____	68
Figure 44 : Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire par jour _____	68
Figure 45 : Répartition de la population selon le type de peau _____	69
Figure 46 : Répartition de la population selon l'utilisation des crèmes solaires _____	70
Figure 47 : Répartition de la population selon le port de voile _____	71
Figure 48 : Répartition de la population selon la présentation d'une fracture _____	71
Figure 49 : Répartition de la population selon les antécédents chirurgicaux _____	72
Figure 50 : Répartition de la population selon la consommation des produits laitiers _____	72
Figure 51 : Répartition de la population selon la consommation des produits lipidique _____	73
Figure 52 : Répartition de la population selon la situation familiale _____	74
Figure 53 : Répartition de la population selon l'utilisation des contraceptifs oraux _____	74
Figure 54 : Répartition de la population selon l'état physiologique des patientes _____	75
Figure 55 : Répartition de la population selon les pathologies associées _____	76
Figure 56 : Répartition de la population selon les taux de la vitamine D. _____	78
Figure 57 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge _____	80
Figure 58 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'IMC _____	81
Figure 59 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'activité physique _____	82
Figure 60 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'exposition solaire _____	82
Figure 61 : Répartition de la population selon la vitamine D et le type de peau _____	83
Figure 62 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'utilisation des crèmes solaires _____	83
Figure 63 : Répartition de la population selon la vitamine D et le port de voile _____	84
Figure 64 : Répartition de la population selon la vitamine D et la situation familiale _____	84

Liste des figures

Figure 65 : Répartition de la population selon la vitamine D et les contraceptifs oraux ____ 85

Figure 66: Répartition de la population selon la vitamine D et la période de vie _____ 85

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales sources alimentaires de vitamine D3 _____	6
Tableau 2 : Nomenclature des précurseurs de la vitamine D _____	6
Tableau 3 : Vitamine D et cellules immunitaires. _____	16
Tableau 4 : Statut de la vitamine D défini par les taux sériques de 25(OH)D[56] _____	18
Tableau 5 : Des RNP (Référence Nutritionnelle pour la Population) en calcium (mg/j) [107]27	
Tableau 7 : Effets des œstrogènes sur les cellules osseuses [174]. _____	49
Tableau 8 : Les normes des paramètres. _____	64
Tableau 9 : Répartition de la population selon la présence d'une pathologie _____	77
Tableau 10 : Bilan biologique de la population étudiée. _____	79
Tableau 11 : La relation entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et les autres paramètres. _____	86
Tableau 12 : La relation entre entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et les paramètres biologiques . _____	87
Tableau 13 : La relation entre entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et les pathologies . _____	87
Tableau 14 : La relation entre entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et les patientes qui prendre des suppléments en vitD et Calcium . _____	88

Table des matières

Remerciements	I
Dédicaces	II
Liste des abréviations	V
Liste des figures	VIII
Liste des tableaux	XI
Table des matières	XII
Introduction	1
Chapitre 01 : Généralités sur la vitamine D	3
1. Historique :	4
2. Définition :	4
3. Origine de la vitamine D :	5
4. La chimie de la vitamine D :	6
4.1. Nomenclature :	6
4.2. Structure :	6
4.3. Propriétés chimiques :	7
4.4. Propriétés spectroscopiques d'absorption U.V visible de la vitamine D :	9
5. Métabolisme et régulation :	11
6. Mécanisme d'action :	14
6.1. Effets génomiques :	14
6.2. Effets « non classiques » de la vitamine D :	14
6.2.1. Vitamine D et fonction musculaire :	15
6.2.2. Vitamine D et cancers :	15
6.2.3. Vitamine D et système immunitaire :	15
6.2.4. Vitamine D et auto-immunité :	17
6.2.5. Vitamine D et diabète :	17
6.3. Effets non génomique :	17
7. L'hypovitaminose D :	18
7.1. Définition :	18
7.2. Epidémiologie de l'hypovitaminose D :	18
7.3. Les facteurs de risque de l'hypovitaminose :	19
7.3.1. Localisation géographique :	19
7.3.2. Saison et Les habitudes vestimentaires :	20

Table des matières

7.3.3. L'âge :	20
7.3.4. La pigmentation de la peau :	20
7.3.5. Diminution de la biodisponibilité :	21
7.3.5.1. La malabsorption :	21
7.3.5.2. L'obésité :	21
7.3.5.3. L'allaitement maternel :	21
7.3.6. Diminution de l'hydroxylation en 25 de la vitamine D :	21
7.3.6.1. L'hépatopathie sévère :	21
7.3.6.2. L'isoniazide et cimétidine :	22
7.3.7. Traitements médicamenteux :	22
7.3.7.1. Le ketonazole :	22
7.3.7.2. Pathologies chroniques :	22
7.3.8. Traitement et supplémentation :	23
7.3.9. L'hypervitaminose :	24
Chapitre 2 : Généralités sur le calcium	25
1. Les apports et les besoins :	26
2. Homéostasie calcique :	27
3. Répartition :	28
4. Métabolisme :	29
4.1. Absorption intestinale :	29
4.2. Réabsorption rénale :	29
4.3. Elimination fécale :	30
5. Récepteur de détection du calcium :	31
6. Rôles :	32
7. Les variations pathologiques :	32
7.1. Hypercalcémie :	32
7.2. L'hypocalcémie :	34
8. Les interactions médicamenteuses :	35
9. Les suppléments du calcium :	35
Chapitre 3 : Généralités sur le phosphore	37
1. Les apports :	38
2. Les besoins :	38
3. Répartition :	38

Table des matières

4. Métabolisme :	39
4.1. Absorption intestinale :	39
4.2. Réabsorption rénale :	40
4.3. Elimination fécale :	41
5. Rôles :	41
Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique	42
1. Parathormone :	43
1.1. Anatomie des parathyroïdes :	43
1.2. Structure :	43
1.3. Régulation de la synthèse et de la sécrétion :	44
1.4. Effets physiologiques :	46
1.5. Calcitonine :	47
1.5.1. Effets physiologiques de la calcitonine :	48
1.5.2. Autre hormones :	49
Etude pratique	52
1. Problématique :	53
2. Description de l'étude :	53
2.1. Objectifs de l'étude :	53
2.1.1. Objectif principal :	53
2.1.2. Objectifs secondaires :	53
2.2. Type d'étude :	53
2.3. Calendrier de l'étude :	53
2.4. Lieu de l'étude :	54
2.5. Population étudiée :	54
2.5.1. Les critères d'inclusion :	54
2.5.2. Les critères de non inclusion :	54
2.5.3. Les critères d'exclusion :	54
3. Matériels et méthodes :	54
3.1. Phase pré-analytique :	54
3.1.1. Recueil des données :	54
3.1.2. Préparation des individus :	55
3.1.3. Préparations des échantillons :	55
3.2. Phase analytique :	57

Table des matières

3.2.1. Méthodes de dosage :	57
3.2.1.1. Vitamine D :	57
3.2.1.2. Phosphore inorganique :	61
3.2.1.3. Calcium :	61
3.2.1.4. Magnésium sanguin :	61
3.2.1.5. Cholestérol total :	61
3.2.1.6. Spectrophotométrie utilisant un chromogène non phénolique :	61
3.2.1.7. PTH :	63
3.2.1.8. Albumine :	63
3.2.1.9. Urée :	63
3.2.1.10. Créatinine :	63
4. Résultats :	66
4.1. Analyse descriptive de la population étudiée :	66
4.1.1. Répartition des patientes selon l'âge :	66
4.1.2. Répartition de la population selon l'indice de masse corporelle :	67
4.1.3. Répartition de la population selon l'activité physique :	68
4.1.4. Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire :	68
4.1.5. Répartition de la population selon le type de peau :	69
4.1.6. Répartition de la population selon l'utilisation des crèmes solaires :	70
4.1.7. Répartition de la population selon le port de voile :	71
4.1.8. Répartition de la population selon les antécédents d'une fracture :	71
4.1.9. Répartition de la population selon les antécédents chirurgicaux :	72
4.1.10. Répartition de la population selon la consommation des produits laitiers :	72
4.1.11. Répartition de la population selon la consommation des produits lipidique :	73
4.1.12. Répartition de la population selon la situation familiale :	74
4.1.13. Répartition de la population selon la prise des contraceptifs oraux :	74
4.1.14. Répartition de la population selon l'état physiologique des patientes :	75
4.1.15. Répartition de la population selon les pathologies associées :	76
4.1.16. Répartition de la population selon les paramètres biologiques :	78
4.1.16.1. Vitamine D :	78
4.1.17. Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge :	80
4.1.18. Répartition de la population selon la vitamine D et l'IMC :	81

Table des matières

4.1.19.	Répartition de la population selon la vitamine D et l'activité physique : __	82
4.1.20.	Répartition de la population selon la vitamine D et l'exposition solaire : _	82
4.1.21.	Répartition de la population selon la vitamine D et le type de peau : _____	83
4.1.22.	Répartition de la population selon la vitamine D et l'utilisation des crèmes solaires : 83	
4.1.23.	Répartition de la population selon la vitamine D et le port de voile : _____	84
4.1.24.	Répartition de la population selon la vitamine D et la situation familiale : 84	
4.1.25.	Répartition de la population selon la vitamine D et les contraceptifs oraux : 85	
4.1.26.	Répartition de la population selon la vitamine D et l'état physiologique : _	85
4.1.27.	Répartition de la population selon la vitamine D et les pathologies : _____	86
4.2.	Etude de la relation entre la vitamine D et les autres paramètres biologiques ; pathologies associées ; et la suppléments en Vit D et le calcium : _____	86
5.	Discussion : _____	89
Limites de l'étude, recommandations et perspectives	_____	96
Conclusion	_____	98
Références Bibliographiques	_____	101
Annexes	_____	119

Introduction

Introduction

La vitamine D est une vitamine liposoluble ayant une double origine :

- une origine exogène : à partir aliments riches en vitamine D.
- Origine endogène : synthèse dans l'organisme à partir du cholestérol sous l'action des rayons UV.

Son principal rôle est dans l'homéostasie phosphocalcique.

Une quantité suffisante dans l'organisme en vitamine D est particulièrement nécessaire chez le nourrisson afin d'éviter le rachitisme carenciel mais aussi chez l'adulte pour éviter le développement d'une ostéomalacie.

La carence en vitamine D est reconnue comme une pandémie mondiale[1].

La déficience en vitamine D est largement répandue chez plusieurs personnes quel que soit l'âge , le sexe et le statut social [2] [3] .

En Algérie le statut de vitamine D est peu décrit [4] ; Ce qui nous a poussé à faire cette étude pour explorer particulièrement le statut en vitamine D chez une population féminine venant en consultation au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen .

Chapitre 01 : Généralités sur la vitamine D

1. Historique :

C'est à la fin du XVIIIe siècle qu'a été découvert l'effet antirachitique de l'huile de foie de poisson. Quelques décennies plus tard, ce sont les vertus curatives de l'exposition au soleil qui ont été mises en exergue pour prévenir et guérir le rachitisme, très répandu dans toutes les grandes villes d'Europe septentrionale. Ce n'est qu'au début du XXe siècle qu'un dérivé de l'ergostérol, l'ergocalciférol, secondairement nommé vitamine D2, a été identifié comme le facteur causal du rachitisme par Adolphe Otto Windaus, ce qui lui valut le prix Nobel de chimie en 1928. Des recherches complémentaires aboutirent à la découverte de la vitamine D3, autre composé antirachitique produit par photosynthèse dans la peau à partir du 7-déshydrocholestérol. La découverte de dérivés de la vitamine D, dont le 1,25(OH)2D qui constitue sa forme active agissant sur l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux et surtout, la découverte de récepteurs spécifiques, a donné à la vitamine D un statut de pro-hormone. La mise en évidence de récepteurs dans de nombreux tissus et l'action de vitamine D sur plus de 500 gènes a suggéré un rôle extra-osseux indépendant du métabolisme calcique.

Parce que la vitamine D participe à la régulation du système immunitaire, il a été postulé qu'elle pouvait être utilisée dans la prévention et le traitement du diabète de type 1, mais les essais de supplémentation se sont avérés inefficaces. Par ailleurs, la constatation dans le diabète de type 2 (DT2) d'une diminution des taux de 25(OH)D plasmatique, un ; indicateur médiocre de statut vitaminique[1].

2. Définition :

La vitamine D n'est pas stricto sensu une vitamine ; elle est considérée comme une hormone, d'une part de sa structure qui fait partie des sécostéroïdes et d'autre part de son mode de fonctionnement similaires aux hormones stéroïdes. Elle possède deux origines, l'une alimentaire et l'autre issue de la synthèse cutanée à partir du rayonnement solaire[2].

La vitamine D est une molécule lipophile apportée par l'alimentation (comme les vitamines en général) dont la biosynthèse commence au niveau cutané sous l'effet du rayonnement ultraviolet, et se termine au niveau rénal par l'hydroxylation en position 1, après plusieurs étapes successives. Elle existe sous 2 formes principales : la forme de stockage (25 OH vitamine D3 ou calcidiol) et la forme active (1-25 OH2 vitamine D3 ou calcitriol)[3].

3. Origine de la vitamine D :

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l'alimentation, la vitamine D présente une double origine : exogène, qui correspond à l'apport alimentaire mais aussi endogène, résultant d'une néosynthèse intervenant au niveau de l'épiderme[4]

La vitamine D est présente dans notre alimentation sous deux formes : la vitamine D2 ou ergocalciférol (Fig. 1), produite essentiellement par les végétaux et les champignons et la forme de vitamine D3 ou cholécalciférol (Fig. 1) d'origine animale. Ces deux formes sont liposolubles et relativement stables, notamment à la chaleur.

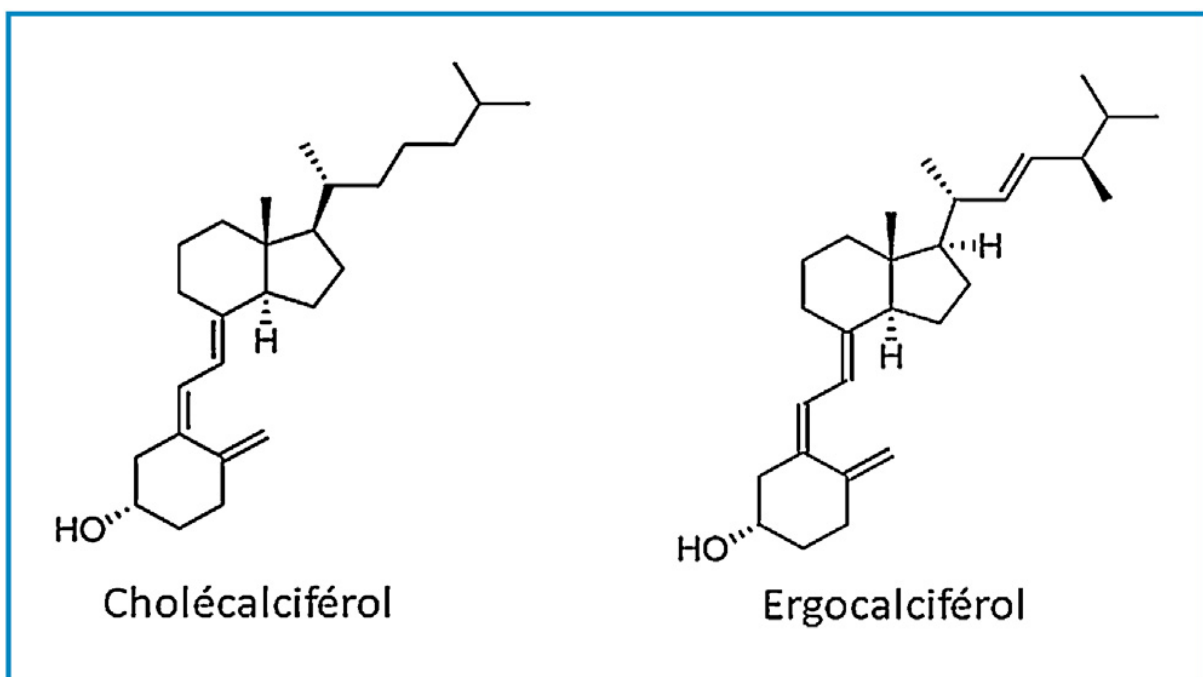


Figure 1 : Structure de vitamine D2 et D3

Les aliments contenant de la vitamine D3 sont peu nombreux. On la trouve essentiellement dans les huiles de foie de poissons, dans certains poissons gras (saumons, sardines, harengs, maquereaux), dans le jaune d'œuf ou encore dans le foie (Tableau 01). La vitamine D3 est également présente en petite quantité naturellement dans le lait, le jus d'orange, le pain ou les céréales, et en plus grande quantité quand ces aliments sont enrichis (dans la limite de 1,25 g/100 g)[5]

Tableau 1 : Principales sources alimentaires de vitamine D3

Aliments	Vitamine D3 ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Vitamine D3 (UI/100 g)
Huile de foie de morue	250	480-800
Saumon, Hareng, Anchois	12-20	320-480
Sardine, Maquereau, Thon	08-12	160-280
Foie de veau	04-07	80-120
Jaune d'œuf	02-03	80-120
Laitages enrichis	1,25	50
Beurre	0,6-1,5	24-60

4. La chimie de la vitamine D :

4.1. Nomenclature :

Tableau 2 : Nomenclature des précurseurs de la vitamine D

Nom commun	Nom clinique	Abréviation
<i>7-Dehydrocholestérol</i>	<i>Provitamine D3</i>	<i>7-DHC</i>
<i>Cholécalciférol</i>	<i>Previtamine D3</i>	<i>Previt D3</i>
<i>Ergocalciférol</i>	<i>Previtamin D2</i>	<i>Previt D2</i>
<i>Calcidiol</i>	<i>25-Hydroxyvitamine D</i>	<i>25-(OH) vit D</i>
<i>Calcitriol</i>	<i>1,25-Dihydroxyvitamine D</i>	<i>1,25-(OH)₂ vit D</i>

4.2. Structure :

La vitamine D est considérée comme une pro-hormone stéroïde plutôt qu'une vitamine du groupe des sécostéroïdes (dérivé du noyau cyclophénantrénique) de par sa structure et ses fonctions [2].

Il existe deux formes de vitamine D. Les deux sont converties en leur principal métabolite actif : la 1,25-dihydroxyvitamine D ou Calcitriol. La vitamine D2 ou ergocalciférol

diffère de la D3 par de petites différences dans la chaîne latérale (figure 3) (un CH₃ et une double liaison supplémentaire)[6]

La Vitamine D2 ou ergocalciférol est la forme végétale de la vitamine D (figure 3) et d'origine exogène uniquement[7]

La Vitamine D3 ou cholécalciférol à deux origines :

- **Origine endogène** : Elle est synthétisée par la peau (couche profonde de l'épiderme) à partir du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) issu du cholestérol[7].
- **Origine exogène** : Elle est retrouvée dans les rares sources alimentaires animales.

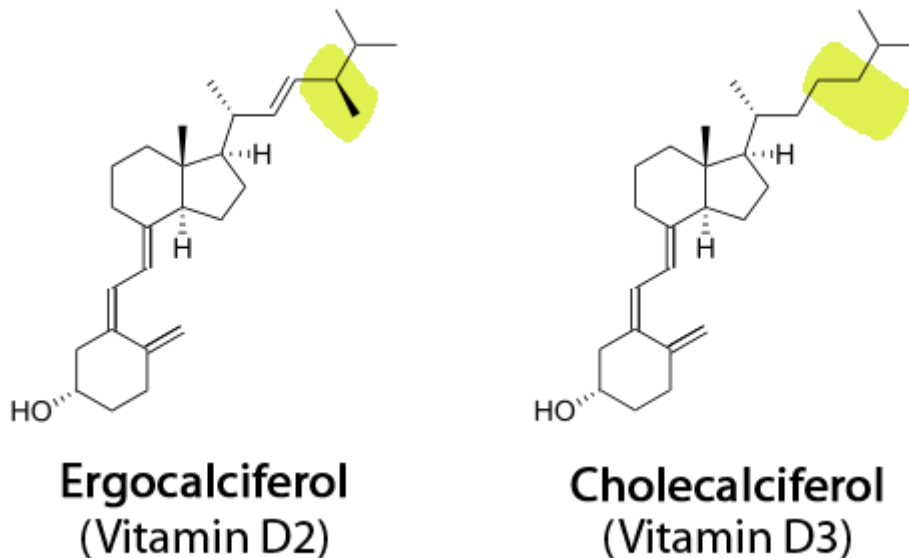


Figure 2 : Structure de vitamine D

4.3. Propriétés chimiques :

La forme active de la vitamine D (D3), 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25D3), est impliquée dans diverses activités physiologiques, y compris le métabolisme du calcium, la différenciation cellulaire et immunomodulation, par liaison au récepteur de la vitamine D (VDR)[8].

Divers dérivés de 1,25D3 ont été synthétisés et leurs relations structure-activité (RAS) ont été étudiés, dans le but de séparer les diverses activités biologiques de 1,25D3 ou réduire les effets secondaires[9], comme l'hypercalcémie. On a constaté que les substituants C2 ont des effets significatifs sur l'affinité de liaison au VDR, ainsi que sur le métabolisme du calcium[10]. Par exemple, un dérivé de ED-71 (C2β-7a')(figure 3) portant un groupe

hydroproxy à C2, montre une activité de formation osseuse comparable à celle de 1,25D3 malgré sa faible affinité de liaison pour VDR.

En outre, les dérivés de type 19-nor ($7b'$) ont été signalés pour montrer une activité hypercalcémique supprimée, tout en conservant la cellule et l'activité inductrice de différenciation[11]. Par conséquent, la synthèse suscite un intérêt considérable et les activités biologiques de dérivés de type 19-nor portant un substituant à C2.

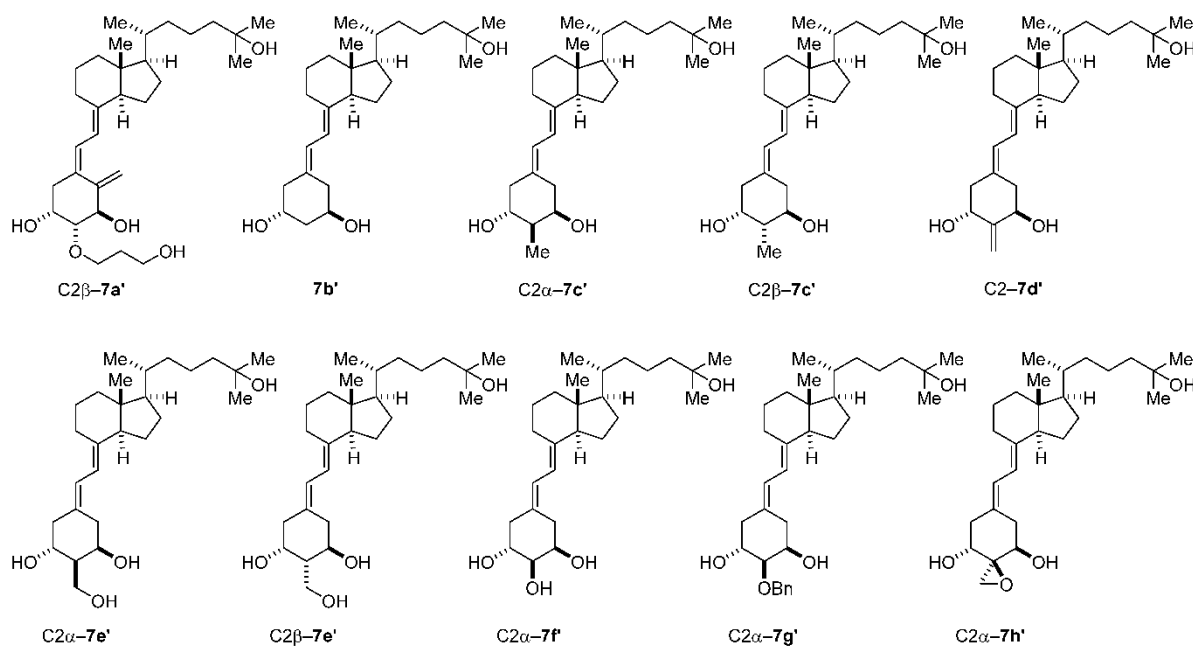


Figure 3 : Structures de dérivés de la vitamine D de type 19-nor substitués à C2.

De nombreux dérivés de type 19-nor substitués C2 avec des liaisons C-C ou des groupes hydroxyles ont déjà été synthétisés. En 1998, Sicinski a fait état d'une synthèse de 19-nor des dérivés de type avec des substituants C2, comme le méthyle (C2-7c), le méthylène (C2-7d) et groupes hydroxy méthyliques (C2-7e') liés par des liaisons C-C et ont constaté que le dérivé α -méthyl substitué présente une forte liaison VDR et une différenciation cellulaire HL-60

activités[12].Le même groupe a également synthétisé de la vitamine D3 de type 19 avec un hydroxyle de 2 α groupe à C2 (C2 α -7f')[13], et a rapporté que son affinité de liaison VDR était d'environ 1/5 de ce de 1,25D3, alors que l'activité induisant la différenciation cellulaire HL-60 était comparable à celle de 1,25D3[14]. Outre les exemples ci-dessus, de nombreux autres dérivés ont été synthétisé, mais peu de dérivés de type 19 avec des substituants alkoxy à C2 ont été rapporté et leurs activités biologiques ont été peu étudiées[15] [16] [17] [18].

Une série de C2-alkoxy-substitué 19-nor type dérivés avec α -benzyloxy ou époxy groupes a été synthétisé et évalué. Dans le cas du dérivé α -benzyloxy-substitué (C2 α -7g'), l'activité de différenciation des cellules HL-60 a été réduite à environ 1/10e de celle de 1,25D3[8]. Le dérivé 2 α -époxy-substitué (C2 α -7h') a montré une faible affinité de liaison VDR, seulement 1/25^e de celui de 1,25D3, et l'affinité du dérivé 2 β était encore plus faible[19]

Dans cette étude, nous avons synthétisé des dérivés 19-nor D3 dérivés d'un méthoxy, benzyloxy, ou groupe de p-nitrophénoxy à C2 par couplage de type Julia, entre un C2-symétrique. Dans la réaction de couplage, nous avons observé effets des substituants à C2, sur la diastéréosélectivité, et ceux-ci les effets sont discutés en termes d'état de transition de cette réaction[14]. Le VDR L'affinité de liaison et l'activité induisant la différenciation cellulaire HL-60 ont été évaluées. Parmi ces composés, le dérivé 2 α -méthoxy substitué s'est révélé 26 fois plus puissant activité inductrice de différenciation cellulaire supérieure à 1,25D3, tandis que son affinité pour le VDR était similaire à celle de 1,25D3 [8].

4.4. Propriétés spectroscopiques d'absorption U.V visible de la vitamine

D :

En plus d'être fournie par l'alimentation, la vitamine D3 peut être synthétisée dans la peau à cause de l'exposition cutanée au soleil source des rayonnent UVB. C'est la principale source chez l'homme (90 %) [20].

La vitamine D3 est synthétisé à partir du 7- DHC, un dérivé du cholestérol, qui sous l'effet des rayonnements UVB de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm se transforme en prévitamineD3. Puis, sous l'effet de la chaleur, elle subit une isomérisation qui la transforme en D3[21].

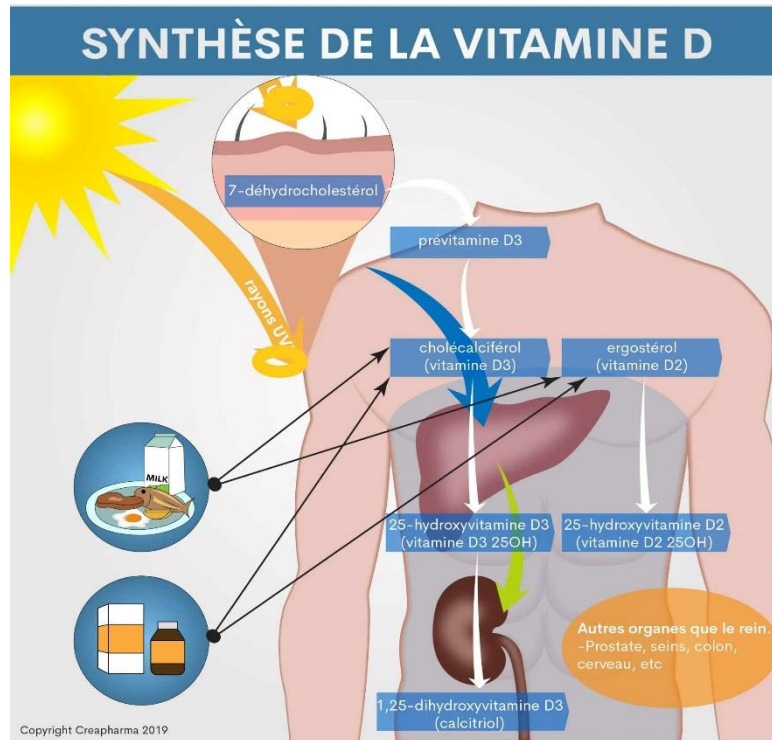


Figure 4 : Les UVB et la synthèse de vitamine D

2.3. Rôles physiologiques :

Longtemps cantonné à son rôle dans le métabolisme phosphocalcique, la vitamine D apparaît aujourd'hui comme une vitamine aux multiples potentialités.

La 1,25(OH)₂D₃ est une hormone hypercalcémiante. Elle agit essentiellement à trois niveaux.

- (1) Intestinal : elle permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates. Deux sites d'action sont reconnus. Sur la bordure en brosse des cellules intestinales, cette hormone augmente la synthèse du transporteur de calcium (CaT1) qui est le mode d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium. Dans les cellules intestinales, elle augmente la synthèse de la protéine calbindine qui favorise le transport du calcium contre un gradient de concentration entre les cellules intestinales et le plasma, entraînant ainsi la diffusion passive des ions phosphates[22] [23].
- (2) Osseux : en réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes[22].

- (3) Rénal : l'hormone augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique (ECaC). Son effet stimulant sur la réabsorption tubulaire des phosphates est secondaire à l'inhibition de la sécrétion de PTH produite par l'hypercalcémie associée à l'administration de vitamine D. Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH[22] [24] [23].

5. Métabolisme et régulation :

La vitamine D d'origine alimentaire est incorporée dans les micelles mixtes et absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle. Ce processus a longtemps été considéré comme exclusivement passif, jusqu'à la mise en évidence de l'implication de transporteurs du cholestérol dans cette absorption. Ainsi, CD36, NPC1L1 et SR-B1 participent également à l'absorption de la vitamine D[25] Après son absorption, le transport plasmatique de la vitamine D alimentaire semble être majoritairement dépendant de son incorporation dans les chylomicrons, au sein desquels la vitamine D est véhiculée jusqu'au foie. Les vitamines D2 et D3 ont un métabolisme sensiblement identique et dépendant des mêmes complexes enzymatiques chez l'Homme. La vitamine D néosynthétisée semble être très majoritairement liée à la *vitamin D binding protein* (VDBP)[26].

La VDBP est une alpha-2-globuline synthétisée par le foie[27]. Cette protéine lie à la fois la vitamine D mais également ses métabolites (25-hydroxyvitamine D et 1,25-dihydroxyvitamine D) et constitue leur principal transporteur plasmatique. Ces différents métabolites sont très majoritairement liés à la VDBP (environ 88 % sous forme liée) dans la circulation sanguine. La VDBP est présente en très large excès molaire par rapport à ses ligands, ce qui pourrait permettre de limiter l'accessibilité des métabolites aux cellules utilisatrices. En effet lorsque les métabolites de la vitamine D sont liés à la VDBP, ils semblent être moins accessibles que les formes libres circulantes, ce qui permettrait ainsi de prolonger leur demi-vie plasmatique et de stabiliser leurs concentrations plasmatiques[28].

La vitamine D est stockée principalement dans les adipocytes et les cellules musculaires à la fois sous forme de vitamine D et de 25(OH)D. Le plasma constitue également un réservoir quantitativement important de 25(OH)D. Les mécanismes gouvernant l'internalisation de la vitamine D dans ces types cellulaires ont très récemment été décrits[29] et feraient intervenir la mégaline[30].

Après transport dans la circulation sanguine, liée aux chylomicrons ou à la VDBP, la vitamine D est captée au niveau hépatique et hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) dont la demi-vie est relativement longue (3 à 4 semaines) et la concentration plasmatique moyenne comprise entre 20 et 50 ng/mL (25 à 125 nmol/L). Cette hydroxylation en position 25 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 [31].

Après cette première hydroxylation, la 25(OH)D circule dans le sang, majoritairement liée à la VDBP. Ce complexe VDBP-25(OH)D est endocyté au niveau des cellules du tubule proximal rénal, après filtration glomérulaire, par une protéine de surface appelée mégaline [32]. Cette protéine fonctionne de concert avec la cubiline, une protéine impliquée dans la séquestration du complexe VDBP-25(OH)D avant internalisation par la mégaline [33].

Une fois dans la cellule, la VDBP est dégradée. Le transport intracellulaire de la 25(OH)D pourrait faire intervenir des transporteurs intracellulaires, les *intra cellular vitamin D binding protein* (IDBP) identifiés chez des primates [34] mais dont l'existence chez l'Homme ou le rongeur n'a à ce jour pas été confirmée. La 25(OH)D est ensuite soit réexcrétée dans la circulation sanguine, soit transloquée à la mitochondrie pour subir une hydroxylation en position 1, aboutissant ainsi à la synthèse du 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol, considérée comme la principale forme active de la vitamine D [33] [22].

Cette hydroxylation en position 1 est assurée par le cytochrome p450 27B1 (CYP27B1), fortement exprimé au niveau du rein [4] [33]. L'activité du CYP27B1 est très étroitement régulée par différents paramètres du métabolisme phosphocalcique. Elle est principalement stimulée par la parathormone (PTH) et une calcémie basse, tandis qu'elle est inhibée par le *fibroblaste growth factor 23* (FGF23) et la concentration circulante de 1,25(OH)₂D, selon un mécanisme classique de rétrocontrôle négatif. La demi-vie de la 1,25(OH)₂D est très courte (environ 4 heures) et sa concentration mille fois inférieure à celle de la vitamine 25(OH)D.

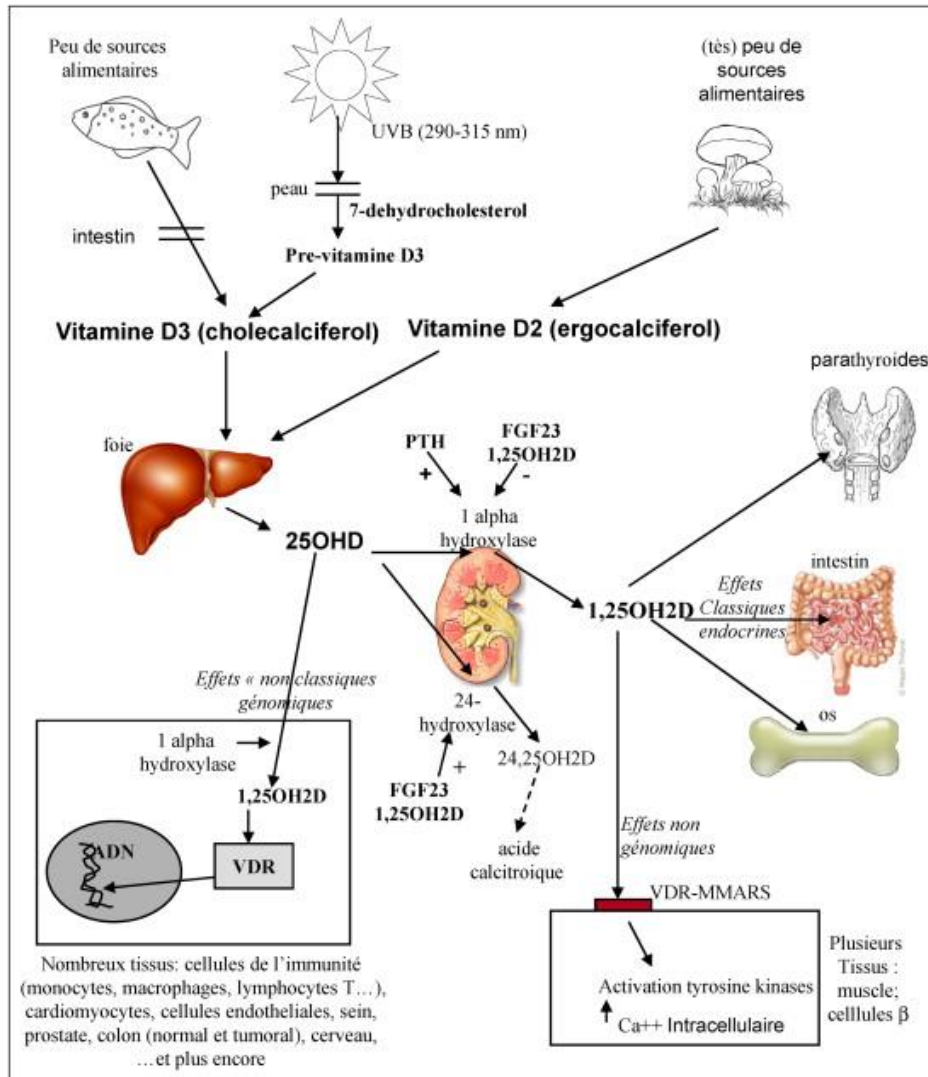


Figure 5 : Métabolisme de la vitamine D.

La 1,25(OH)₂D peut exercer des effets endocrines lorsqu'elle est produite par le rein puis transportée via la circulation jusqu'à ses tissus cibles. Cette 1,25(OH)₂D peut également avoir des effets autocrines, paracrines et intra-crines. En effet, de nombreux tissus et types cellulaires expriment la CYP27B1. C'est notamment le cas des lymphocytes, des macrophages, des adipocytes ou encore des kératinocytes. Dans ce cas, la 25(OH)D internalisée dans ces types cellulaires peut y être hydroxylée en 1,25(OH)₂D₃ qu'y agit localement[35]. Contrairement à la synthèse rénale, la synthèse extra-rénale de 1,25(OH)₂D ne semble pas être régulée par la PTH ou la calcémie[33]. Le métabolisme de la vitamine D est autorégulé via une voie d'inactivation[31]. En effet, le calcitriol induit l'expression de la 24-hydroxylase (CYP24A1) qui convertit la 25(OH)D₃ et la 1,25(OH)₂D₃ en métabolites inactifs (24,25(OH)₂ vitamine D et 1,24,25(OH)₃ vitamine D) transformés ensuite en acide

calcitriol inactif[22] [36]. D'autres enzymes de la famille des cytochromes P450 comme le CYP3A4 peuvent également dégrader le calcitriol dans le foie et l'intestin[37].

6. Mécanisme d'action :

Le métabolite actif de la vitamine D, le 1,25(OH)₂D présente à la fois des effets génomiques et non génomiques [7].

6.1.Effets génomiques :

Bien connus et font intervenir un récepteur spécifique, le vitamin D receptor (VDR), appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires[38] Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires et est donc exprimé dans tous les tissus, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol. La distribution ubiquitaire du VDR permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25(OH)₂D. Ceci se traduit par des effets de la vitamine D sur la régulation de gènes impliqués dans des voies métaboliques aussi variées que le métabolisme du calcium, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose ou encore l'angiogenèse[4]. Dans la cellule, la 1,25(OH)₂D se lie au VDR [7]. Le complexe VDR-1,25(OH)₂D est transloqué au noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque, le rétinoid X receptor (RXR). L'hétérodimère RXR-VDR en présence de ligand se lie à l'ADN en des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), dans les régions promotrices des gènes dont l'expression est ainsi activée ou réprimée. Récemment, il a été mis en évidence, via la régulation génique médiée par le VDR que la vitamine D pouvait avoir des effets épigénétiques[39].

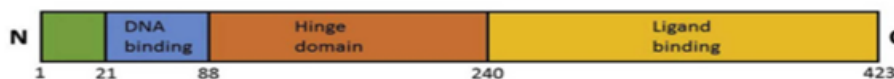


Figure 6 : Les domaines du VDR sur Le gène du VDR sur le bras long du chromosome 12 [18]

6.2.Effets « non classiques » de la vitamine D :

La répartition géographique traditionnelle de l'incidence du rachitisme/ostéomalacie est bien connue. En l'absence de supplémentation, ces pathologies sont plus fréquentes dans les pays recevant un faible ensoleillement. Une répartition géographique similaire a été identifiée

pour un certain nombre de pathologies comme le diabète de type I, la sclérose en plaques ou les cancers de la prostate, du côlon et du sein [40].

6.2.1. Vitamine D et fonction musculaire :

Il est bien connu que le rachitisme/ostéomalacie s'accompagne de douleurs et faiblesse musculaires. Plusieurs études d'observation ont retrouvé une association très significative entre des concentrations sériques basses de 25OHD et une sarcopénie, en particulier chez les sujets âgés et réduisait le risque relatif de chutes (ce qui explique en partie la diminution du risque de fractures périphériques) [41] Le VDR est ubiquitaire et présent dans les cellules musculaires, sur lesquelles la 1,25(OH)₂D peut exercer à la fois un effet génomique (augmentation de la surface des fibres musculaires de type 2) et non génomique (une activation de la protéine kinase C (PKC) qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire) [42] [43].

6.2.2. Vitamine D et cancers :

De très nombreuses études d'observation (études cas-témoin ou études prospectives de cohorte) ont montré que les sujets qui avaient les plus forts apports en vitamine D et/ou les plus fortes concentrations de 25OHD, avaient un risque relatif de cancers (surtout colorectaux mais aussi prostate, pancréas, poumon . . .) [44].

La vitamine D, par l'intermédiaire du VDR, agit sur l'expression de nombreux gènes pouvant avoir un rôle essentiel dans la prolifération tumorale à savoir : les gènes agissant sur la production d'antioxydants et la réparation de l'ADN ; les gènes contrôlant le cycle, la différenciation et la prolifération cellulaires ; les gènes contrôlant l'apoptose et l'angiogenèse [45].

6.2.3. Vitamine D et système immunitaire :

L'interaction avec le système immunitaire est l'un des effets non classiques de la VD le plus récemment démontré. Le VDR et la 1-alpha-hydroxylase sont présents dans les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène. 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) [46] Les macrophages et certaines cellules dendritiques possèdent l'équipement enzymatique nécessaire aux deux étapes d'hydroxylation de la vitamine D native, alors que les lymphocytes T activés et les lymphocytes B n'expriment que la 1a-

hydroxylase. À la différence de l'enzyme rénale, la 1- α -hydroxylase exprimée par les cellules du système immunitaire n'est pas régulée par les paramètres du métabolisme phosphocalcique, mais par des stimuli immunologiques comme l'interféron- γ . Le calcitriol ainsi produit agirait sur le système immunitaire de façon intracrine, autocrine ou paracrine [47].

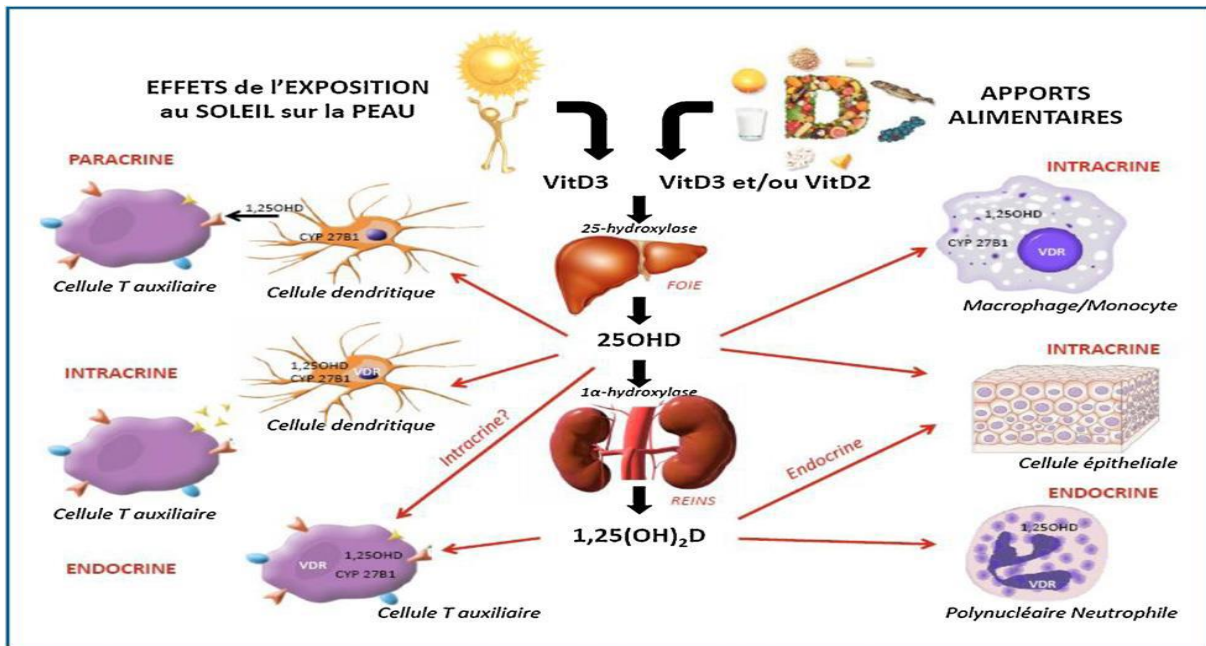


Figure 7 : Immuno-modulation de la vitamine D.

Tableau 3 : Vitamine D et cellules immunitaires.

Cellules cibles	Effets médiés par la 1,25 (OH) D
Cellules présentatrices d'antigènes	Diminution de l'expression CMH II Diminution de l'expression des récepteurs de costimulation CD40, CD80, CD86 Diminution de la maturation des cellules dendritiques Augmentation : IL-10, FoxP3 Diminution : IL-2, IL-17, IL-1, IL-23, TNF- α
Lymphocytes T	Diminution : IFN γ , IL-2, IL-6, IL-17 Augmentation : IL-4, IL-5
Lymphocytes B	Diminution : IgE
Cellules NK	Diminution : IFN γ

6.2.4. Vitamine D et auto-immunité :

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes (diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde) et, soit de faibles apports de vitamine D, soit des concentrations basses de la 25OHD. Ces résultats sont cohérents avec des données expérimentales qui montrent que le calcitriol réduit la prolifération lymphocytaire et la production de certaines cytokines et peut atténuer ou même prévenir différentes maladies auto-immunes dans des modèles murins de sclérose en plaques, de lupus, de polyarthrite rhumatoïde et de DT1. Le mécanisme de ces effets immunorégulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGF *transforming growth factor*- β 1 et d'interleukine-4 (IL4) et nécessite la présence de calcium [48] [49].

6.2.5. Vitamine D et diabète :

La vitamine D est considérée comme un bon marqueur de l'état de santé. Pourtant, la carence ou subcarence en vitamine D semble de plus en plus fréquente dans la population générale. Des données épidémiologiques concordantes ont établi une relation entre le déficit en vitamine D et l'augmentation de la prévalence du diabète de type 1 ou de type 2. Il existe également une association avec l'obésité, le syndrome métabolique et l'hypertension artérielle. Les études de supplémentation en vitamine D n'ont pas mis en évidence de modification de la glycémie, mais suggèrent que la conversion de l'intolérance au glucose en diabète pourrait être retardée. Des études randomisées prospectives sont encore nécessaires pour démontrer l'intérêt d'une telle supplémentation dans la prévention cardio-métabolique [50].

6.3. Effets non génomique :

La vitamine D et ses métabolites sont également responsables d'effets non génomiques. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la protéine disulfide isomérase family A member 3 (Pdia3), également connue sous les noms ERp57, GRP58 et 1,25D3-MARRS[51] Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte, où il participe au captage rapide du calcium[52]. Ce phénomène a également été décrit dans d'autres types cellulaires tels que les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules bêta du pancréas, cependant le caractère ubiquitaire de ce

type de régulation n'est pas encore établi. Le récepteur Pdia3, après fixation et activation par le calcitriol, active de nombreuses voies de transduction du signal parmi lesquelles, les phospholipases C et A2, les MAP kinases, la protéine kinase ainsi que les canaux calciques qui vont être à l'origine des réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes) médiées par ce récepteur en réponse au calcitriol. Il est important de souligner que des travaux très récents ont montré l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide[53]. Ce qui confirme le rôle central de VDR dans la médiation des effets de la vitamine D[4].

7. L'hypovitaminose D :

7.1.Définition :

Une controverse centrale dans la recherche sur la vitamine D est la façon de définir l'hypovitaminose D. Le sérum 25-hydroxyvitamine D est universellement accepté mesure du statut en vitamine D. Cependant, il n'y a pas d'universalité consensus sur ce qui constitue une carence en vitamine D[54]. L'hypovitaminose D est un désordre fréquent associé à plusieurs facteurs de risque permettant de cibler les sujets ou les patients qui bénéficieront particulièrement d'une supplémentation en vit D[55].

Tableau 4 : Statut de la vitamine D défini par les taux sériques de 25(OH)D[56]

Taux sériques de 25(OH)D	Statut de la vitamine D
< 10 ng/mL (25 nmol/L)	Déficit profond
< 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

7.2.Epidémiologie de l'hypovitaminose D :

L'incidence croissante de l'hypovitaminose D au sein de la population et la découverte du pléiotropisme de la vitamine D est à la source du regain d'intérêt envers cette hormone.

L'hypovitaminose D est fréquemment observée en Europe chez les personnes âgées, en particulier dans la population institutionnalisée, mais aussi chez les jeunes adultes en bonne santé. On estime que 40% de la population européenne jeune à un certain degré

d'hypovitaminose D. Étonnamment, il est plus fréquent dans les pays méditerranéens ensoleillés que dans certains pays du nord comme la Norvège. La plus faible incidence observée aux États-Unis est probablement liée à la supplémentation en vitamine D du régime alimentaire américain. L'hypovitaminose D en Afrique et au Moyen-Orient est également un problème important, considérée comme l'une des 5 maladies infantiles les plus répandues dans les pays en développement[57] [58].

En Algérie : peu d'études ont été menées dans ce contexte. Une hypovitaminose D a été retrouvée chez 85% des femmes ménopausées et sa prévalence chez les enfants et adolescents scolarisés âgés de 5 à 15 ans est de 29,89% en été et de 41,42% en hiver[59].

7.3. Les facteurs de risque de l'hypovitaminose :

Les principaux facteurs peuvent être divisés en deux catégories : environnementale ou externe, et personnelle ou intrinsèque à l'individu[60]. Les facteurs externes contrôlent la quantité de rayonnement UV solaire disponible et peuvent être résumés par « où ». Ils comprennent la latitude, la saison, l'heure de la journée, la quantité d'ozone, la quantité de nuages, les aérosols...

Les facteurs personnels (qui et quoi) comprennent le type de peau, l'âge, les vêtements, l'utilisation d'un écran solaire, et parfois un choix de facteurs externes, p. ex., quand exposer une peau non protégée[60].

7.3.1. Localisation géographique :

De nombreuses études ont montré que la latitude du lieu de vie a une influence directe sur le taux sanguin de vitamine D, par le biais d'un ensoleillement de plus forte intensité en montagne qu'en plaine donc: plus le lieu de vie est proche de l'équateur, l'exposition aux UVB est élevée et donc la synthèse de cholécalciférol est importante[61] [62].

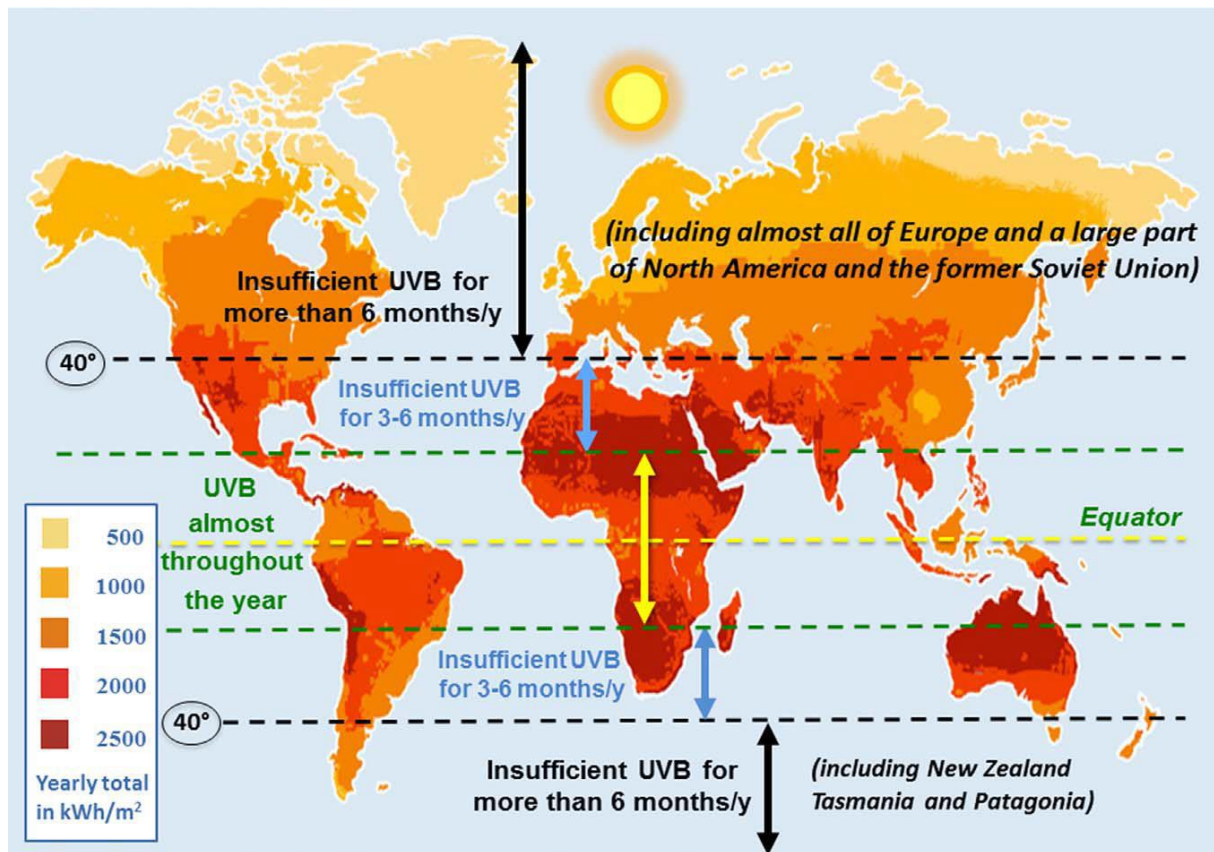


Figure 8 : La répartition du rayonnement ultraviolet solaire dans le monde

7.3.2. Saison et Les habitudes vestimentaires :

De nombreuses études retrouvent un lien entre la saison et la 25OHD. En hiver, le rayonnement solaire est moins important et les vêtements enveloppants liés au froid [63] par conséquent le taux sanguin diminue au cours de cette saison contrairement pendant l'été l'exposition au rayonnement solaire est considérable[60].

7.3.3. L'âge :

Avec l'âge la concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue[4]. Chez les personnes âgées, la capacité à synthétiser de la vitamine D à partir des rayons du soleil est diminuée[35]. Une personne âgée de 20 ans produit 4 fois plus de vit D à travers la peau qu'un sujet âgé de 70 ans. La puberté constitue également une période à risque de carence en vitamine D[64].

7.3.4. La pigmentation de la peau :

Plus la pigmentation de la peau est intense, moins le cholécalciférol est synthétisé, en raison de la mélanine qui constitue un écran solaire naturel. Par conséquent[65], les peaux

noires nécessitent jusqu'à 5 fois plus de temps d'exposition solaire pour une même délivrance de vitamine D par rapport à une peau claire[60].

7.3.5. Diminution de la biodisponibilité :

7.3.5.1. La malabsorption :

Le syndrome de malabsorption et les entéropathies : La mucoviscidose ; la maladie cœliaque, la maladie de Whipple, la maladie de Crohn[66] ainsi que les médicaments qui ont un impact sur l'absorption du cholestérol[36](le Cholestyramine) peuvent affecter la capacité de l'organisme à absorber la vit D[67].

Les concentrations de cholestérol sérique sont réduites par les statines, en inhibant l'HMG CoA réductase l'enzyme de synthèse du cholestérol. La vit D est dérivée du cholestérol, alors en diminuant la synthèse du cholestérol, les statines pourraient également réduire la synthèse de la vit D[67] [33]

7.3.5.2. L'obésité :

La majorité des obèses (98,8 %) présentaient un déficit de vitamine D dont la moitié d'entre eux étaient carencés[68] ; le tissu adipeux stocke la 25(OH)D à cause de cela sa biodisponibilité diminue[69]. Les concentrations de 25OHD les plus basses sont associées à un IMC plus élevé (IMC > 30 kg/m²)[20] [36].

7.3.5.3. L'allaitement maternel :

Le nouveau-né dépend de sa mère à son statut vitaminique D, car la 25OHD traverse aisément la barrière placentaire[70]. Plusieurs articles récents rapporté que les enfants exclusivement nourris au sein sont à risque de déficience en vitamine D après quelques semaines ; en effet, durant les huit premières semaines, le statut vitaminique D du nourrisson, s'il ne reçoit pas de vitamine D, dépend du statut vitaminique D de la mère [70][71] [72].

7.3.6. Diminution de l'hydroxylation en 25 de la vitamine D :

7.3.6.1. L'hépatopathie sévère :

Le rôle de la vitamine D sur l'organisme en général et sur le foie en particulier ; Concernant le foie, la carence est fréquente dans les hépatopathies sévères et un déficit sévère pourrait être impliqué dans l'aggravation de l'état hépatique [73].

7.3.6.2. L'isoniazide et cimétidine :

L'isoniazide inhibe également l'activité de la fonction oxydase mixte hépatique et a été signalé pour abaisser les niveaux circulatoires des métabolites hydroxylés de vitamine D. Comme la vitamine D 25-hydroxylase hépatique est considérée comme une enzyme dépendante du cytochrome P-450. L'administration intrapéritonéale in vivo de 120 mg/kg de cimétidine a réduit l'activité de la vitamine D 25-hydroxylase de 22 %, et la même dose d'activité inhibée par l'isoniazide de 26 %. L'effet du traitement à long terme à la cimétidine sur le métabolisme de la vitamine D nécessite une évaluation plus approfondie[74] [75].

7.3.7. Traitements médicamenteux :

Avec l'utilisation à long terme de certains médicaments, l'absorption de la vitamine D diminue, ce qui peut finir par entraîner un défaut[76]. Cela s'applique, par exemple, à la colestyramine (agent hypolipidémiant), à la néomycine (agent antimicrobien) et à l'orlistat (médicament en surpoids) ... La néomycine augmente également l'excrétion de vitamine D [77] [78] . Il existe également des médicaments qui interfèrent avec le métabolisme de la vitamine D ; Les antiépileptiques inducteurs d'enzymes (comme la carbamazépine, le phénobarbital, la primidone et la phénytoïne) peuvent accélérer le métabolisme de la vitamine D, ce qui peut finir par entraîner une carence en vitamine D. En outre, la consommation d'acide valproïque peut conduire à un niveau réduit de vitamine D[76] [78] [79].

7.3.7.1. Le kétoconazole :

Ketoconazole bloque la biosynthèse des androgènes par inhibition des enzymes P-450 impliquées dans la stéroïdogénèse. Les autres enzymes P-450 bloquées par le kétoconazole comprennent la 25-hydroxyvitamine D3-24-hydroxylase (24-hydroxylase) et la 25-hydroxyvitamine D-1 α -hydroxylase (1 α -hydroxylase)[80] .

En présence de kétoconazole, 24-hydroxylase l'activité est bloquée, et la forme active de la vitamine D est maintenu à des niveaux plus élevés. Cela suggère que le kétoconazole devrait potentialiser l'activité du calcitriol.

À tout le moins, l'état de carence en vitamine D, qui est vraisemblablement induite chez les patients traités avec le kétoconazole, serait atténué par l'ajout de calcitriol[81] [82].

7.3.7.2. Pathologies chroniques :

L'insuffisance vitaminique D est génératrice d'ostéoporose, essentiellement par l'intermédiaire de la réaction parathyroïdienne qui s'en suit [83] [84] [85]. Des données

suggèrent un rôle propre de l'insuffisance ou carence vitaminique D dans la physiopathologie de l'ostéoporose [85]. L'ostéomalacie est plutôt rencontrée dans les carences profondes, mais cette situation n'est finalement pas exceptionnelle, en particulier chez les sujets âgés vivant en institution [36]. La sarcopénie, la baisse des performances musculaires et de la proprioceptivité, l'altération des fonctions cognitives [86] et l'augmentation du risque des chutes sont également l'apanage du sujet âgé et sont associées au déficit en vitamine D [87] [88]. Finalement, l'ostéoporose et l'augmentation des chutes augmentent l'incidence des fractures [36] [89] [90]. La carence en vitamine D serait également associée à la morbi mortalité cardiovasculaire, en particulier l'hypertension artérielle [91] [92] [93], aux infections [94] [95], à l'augmentation d'incidence de certains cancers (sein, côlon) [96] et de certaines pathologies dysimmunitaires. Enfin des données suggèrent que l'insuffisance en vitamine D a une influence sur la mortalité des populations [97] [98] et que l'apport de vitamine D pourrait réduire cette mortalité [98] : une méta-analyse sur plus de 57 000 sujets orientait vers une réduction de mortalité de 7 % avec un traitement variant entre 300 et 2000 UI/j [98].

7.3.8. Traitement et supplémentation :

Dans toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25-(OH)- vitamine D pour une prise en charge adaptée, il est nécessaire de connaître la valeur initiale pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation. Parmi ces situations on peut inclure tous les sujets ayant [38] [99] :

- 1- Une exposition solaire nulle ou quasi nulle**
- 2- Des chutes à répétition**
- 3- Une ostéoporose avérée,**
- 4- Une maladie favorisant l'ostéoporose :** polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, maladie de Cushing, toutes les malabsorptions, les ménopauses précoces et/ou chirurgicales, les aménorrhées prolongées (plus de six mois), conduites addictives (alcoolisme, tabagisme et/ou toxicomanies) [97] [99].
- 5- Des médicaments inducteurs d'ostéoporose :** corticothérapie au long cours (plus de trois mois), anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (barbituriques), les héparines au long cours (plus de trois mois) y compris les HBPM, les anti-aromatases utilisés

dans le traitement du cancer du sein, les analogues de la GnRH (gonadoreline) utilisés essentiellement dans le traitement du cancer de la prostate, de l'endométriose [99].

- 6- **Une pathologie chronique sévère favorisant l'insuffisance et la carence :** hépatopathies, néphropathies, bronchopneumopathies chroniques obstructives, insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, cancers, diabètes, obésité, les maladies auto-immunes [99]. On en rapprochera les femmes enceintes devant accoucher à l'hiver ou au printemps [86] [99].

On recommande l'utilisation de la vitamine D de préférence au cours du repas [33] [71] [99]. S'il est généralement recommandé que les apports en VitD soient assurés en continu sur toute la durée de l'année dans la population âgée[100] [101], une supplémentation intermittente en cholécalciférol est possible compte tenu de sa demi-vie de plusieurs semaines. Ainsi à la place d'un apport quotidien (800 à 1000 UI/jour), un apport hebdomadaire (5600 à 7000 UI/semaine) ou mensuel (24 000 à 30 000 UI/mois) peut être proposé avec un impact sur la concentration en 25(OH)D équivalent[102].

7.3.9. L'hypervitaminose :

L'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare. Elle survient le plus souvent à l'occasion d'une prise accidentelle de fortes doses de vitamine D. Des taux de 25 OH vitamine D à plus de 150 ng/ml (375 nmol/l) peuvent s'accompagner d'une hypocalcémie et d'une hyperphosphatémie. Sensibilité à la vitamine D chez les patients souffrant de granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose et lymphome) avec risque d'hypercalcémie. Néanmoins, il est nécessaire de maintenir chez eux un taux plasmatique de 25 OH vitamine D entre 20 et 30 ng/ml afin de prévenir l'hyperparathyroïdie secondaire à la carence en vitamine D [36]

Chapitre 2 : Généralités sur le calcium

Le calcium est le minéral le plus abondant dans le corps humain. Alors que la majeure partie du calcium du corps est séquestrée dans le squelette, le cation libre et hydraté en solution est un médiateur physiologique clé dans une foule de processus métaboliques et réglementaires[103].

1. Les apports et les besoins :

Les données de base ayant servi à l'évaluation des besoins calciques et des apports nutritionnels conseillés(ANC) ont été largement détaillées[104]. L'alimentation adéquate doit permettre de couvrir les besoins en calcium. Les principales sources alimentaires de calcium sont les produits laitiers, les légumineuses, les fruits à coque, les produits céréaliers, certains légumes-feuilles (choux, blettes, épinards, etc.), les fruits de mer et certaines eaux très riches en calcium (figure8)[105].



Figure 9 : Principales sources alimentaires de calcium.

Le calcium est une composante intégrative importante du corps humain et essentielle pour la santé humaine. Les besoins alimentaires en Ca sont déterminés par les besoins en développement et en entretien osseux, qui varient tout au long de la vie, avec des besoins plus importants pendant les périodes de croissance rapide de l'enfance et de l'adolescence, pendant la grossesse et la lactation, et plus tard dans la vie [106].

Tableau 5 : Des RNP (Référence Nutritionnelle pour la Population) en calcium (mg/j)
[107]

Age / état	RNP
Enfants de 1 à 3 ans	450
Enfants de 4 à 10 ans	800
Adolescents de 11 à 17 ans	1150
Hommes et femmes de 18 à 24 ans	1000
Hommes et femmes de 25 ans et plus	950
Femmes enceintes ou allaitantes	950

2. Homéostasie calcique :

L'homéostasie du calcium est maintenue par des interactions complexes entre les systèmes organiques, principalement l'intestin, les reins et les os afin de maintenir des taux sériques de calcium en bande étroite (9-10 mg/dl) à travers l'absorption intestinale de Ca, la réabsorption rénale et le dépôt de Ca dans les os [108] [109].

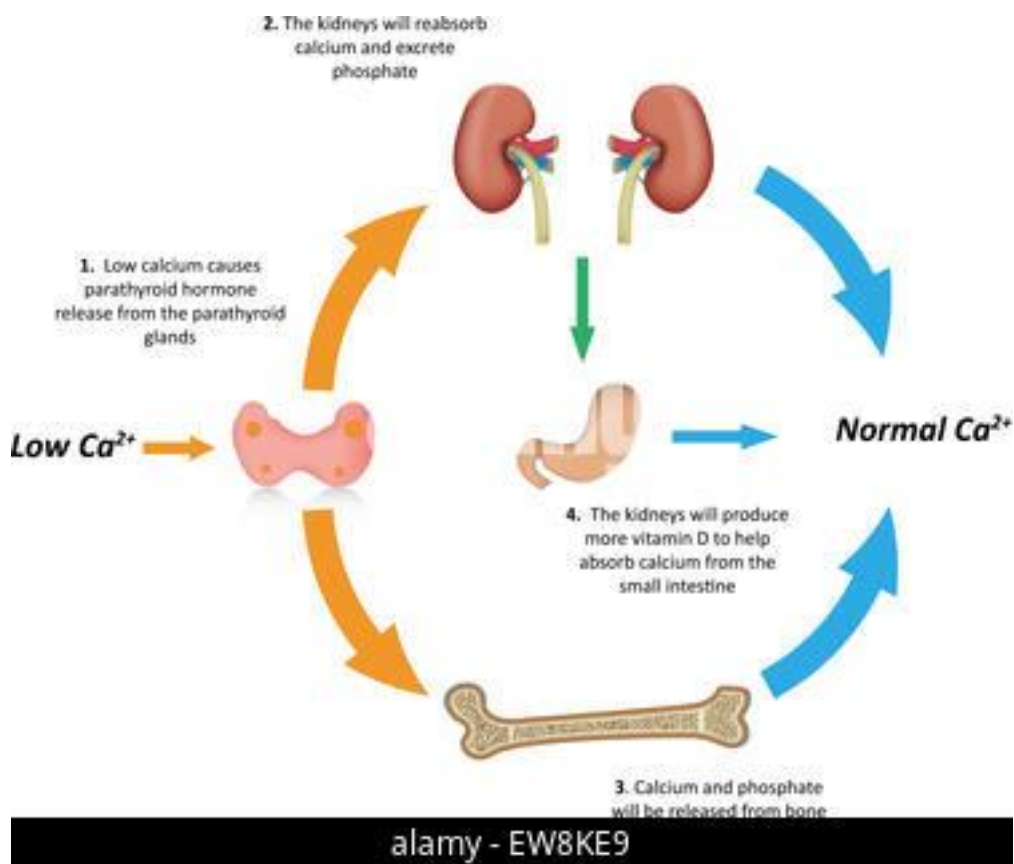


Figure 10 : Physiologie de l'homéostasie de calcium

Ces procédés sont contrôlés au moyen des facteurs locaux et en circulation. La PTH et le calcitriol deux hormones majeures qui influent sur l'homéostasie de calcium [108].

3. Répartition :

Le calcium est le 5ème élément le plus abondant dans le corps dont 99 % résident dans le squelette. Le sang, le liquide extra-cellulaire et les tissus mous s'occupent que 1 % [110].

45% de calcium sanguin est partiellement lié aux protéines plasmatiques particulièrement l'albumine. Cette liaison aux protéines est basée sur le pH et 10 % complexé aux anions comme le phosphate et citrate[111] [108]. Environ de 45% circule comme fraction libre ou ionisée est constitué de la partie biologiquement active du calcium de sang total [108].

Dans le cytoplasme cellulaire ; la concentration des ions Ca^{2+} est d'environ 10^{-6} M, en effet cette dernière dans le liquide extracellulaire est d'environ 10^{-3} M. elle est environ 104 fois inférieure à la concentration ionique de calcium à l'extérieur de la membrane cellulaire. Il est donc clair que la cellule doit avoir des mécanismes pour empêcher le calcium de pénétrer [108] [112].

Le calcium est majoritairement distribué dans le tissu osseux dont La plus grande partie se trouve dans la phase minérale de l'os sous forme d'hydroxyapatite $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ [108]. Ce cristal joue un rôle essentiel dans les propriétés mécaniques de portance de l'os et sert de source de calcium afin de soutenir les systèmes biologiques dépendant de celui-ci et pour maintenir le calcium ionisé du sang dans la fourchette normale[108] [113].

4. Métabolisme :

4.1. Absorption intestinale :

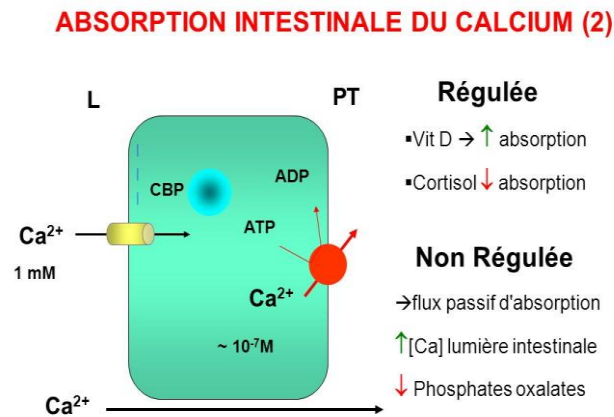


Figure 11: Absorption intestinal de calcium.

L'absorption intestinale du calcium se produit par un mécanisme actif, saturable, transcellulaire ou par un processus passif non saturable qui se produit par des jonctions serrées et des structures dans les espaces intercellulaires et nécessite une concentration élevée en calcium luminal (>2 à 6 mM) [114][104]. Le déplacement de BBM Ca^{2+} vers les membranes basolatérales par la calbindine de liaison protéique de haute affinité 9K (CB9K), et l'extrusion de Ca^{2+} dans le sang ; La pompe calcium-ATPase à membrane plasmique de type 1b (PMCA1b) et l'échangeur de sodium calcique (NCX1) sont principalement impliqués dans la sortie du Ca^{2+} des entérocytes. C une voie dépendante de l'énergie par laquelle le calcium se déplace contre le gradient de concentration [115] La faible consommation habituelle du Ca régule positivement la voie de transport saturable, un processus médié par une production rénale accrue de $1,25(OH)2D$ [114]

Le mouvement du Ca^{2+} à travers les jonctions serrées c'est un processus passif qui dépend de concentration et de gradient électrique à travers l'épithélium. Ce mécanisme est non saturable se produit principalement dans le jéjunum et l'iléon dans des conditions d'apport suffisant ou élevé de calcium ; c'est la voie paracellulaire [116].

4.2. Réabsorption rénale :

La réabsorption rénale peut se faire par des voies paracellulaires et transcellulaires Comme dans l'intestin. La plupart du calcium filtré, environ 70% dans le tubule proximal et 20% dans le membre épais ascendant est réabsorbé par la voie paracellulaire [117]. Le

transport transcellulaire actif du calcium se produit aussi bien dans le tubule contourné distal que dans le tubule communicant. Son entrée depuis la lumière par les canaux calciques TRPV5 en descendant les gradients électrochimiques. Dans les cellules, le calcium se lie à la calbindine28K (CB28K) et transporté vers la membrane basolatérale où il est activement réabsorbé par l'échangeur NCX1 et/ou la PMCA1b [116] [118]

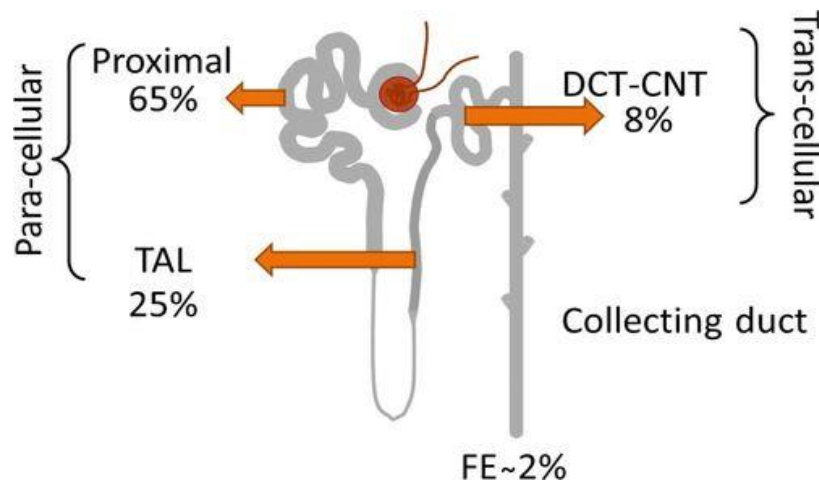


Figure 12 : Voies de réabsorption du calcium dans le rein.

4.3.Élimination fécale :

La majeure partie du calcium absorbé est stockée dans les tissus osseux et l'excès est éliminé par voie fécale, urinaire et par la peau. Chez les adultes avec un apport quotidien d'environ de 1000 mg de calcium l'élimination est estimée à 70 à 80%. Le calcium non absorbé est éliminé dans les selles formant des complexes avec les acides biliaires, les acides gras libres, l'acide oxalique et l'acide phytique [119]. Les pertes subies par la sueur et la peau sont estimées entre 20 et 70 mg/ jour, et peuvent augmenter en cas de chaleur et activité physique intense. La perte fécale est de 75% du calcium absorbé [120] [121].

5. Récepteur de détection du calcium :

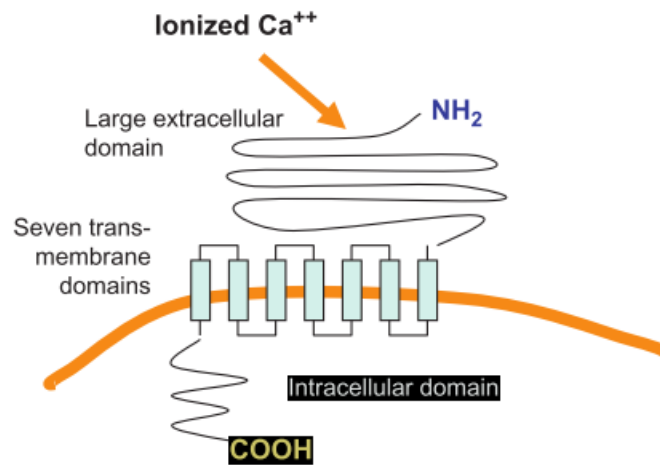


Figure 13 : Le récepteur de détection du calcium.

Le récepteur de détection du calcium CaSR est un récepteur couplé aux protéines G qui présente une identité de séquence de 19 à 25 % aux récepteurs γ -aminobutyrique de type B (GABAB) et au glutamate métabotrope (mGlu). Les trois groupes de récepteurs ont un grand domaine amino-terminal (ATD) [122]. Le gène CaSR humain a été associé au chromosome 3q13 par hybridation in situ dans des essais de fluorescence et de liaison [123].

CaSR a 1085 acides aminés avec trois domaines structuraux nettement différents [124].

- Extrémité N-terminale est le domaine extracellulaire de cette protéine ; il contient un certain nombre de résidus acides impliqués dans la liaison au calcium.
- Un domaine transmembranaire constitué de 07 hélices typiques de la superfamille des RCPG.
- Un grand domaine cytosolique carboxyle terminal [124].

Le CaSR est exprimé de manière ubiquitaire surtout dans la glande parathyroïde ; les cellules C de la thyroïde et les reins. Une activation du CaSR par une augmentation du Ca²⁺ inhibe la sécrétion du PTH, stimule celle de la calcitonine et favorise l'excrétion urinaire du Ca²⁺ [125]. C'est son rôle central dans la régulation de l'homéostasie calcique extracellulaire [126].

6. Rôles :

Le calcium joue un rôle clé dans la santé osseuse, plus particulièrement pendant l'enfance et l'adolescence où la croissance staturale s'accompagne d'une minéralisation accrue de l'os néoformé [127]. Le maintien à l'état stable du calcium ionisé correspond à la fonction d'homéostasie rapide du calcium, cruciale pour la survie car le calcium ionisé contribue à la régulation de l'excitabilité neuromusculaire et à la fonction de coagulation [128]. Le calcium joue un rôle de cofacteur pour un certain nombre d'enzymes ; il participe aussi à une pléiotropie de fonctions cellulaires (croissance, prolifération, apoptose) [129].

7. Les variations pathologiques :

7.1. Hypercalcémie :

De nombreux troubles sont associés à une hypercalcémie. Cependant, il existe un nombre limité de mécanismes contribuant à l'hypercalcémie qui comprend augmentation de la résorption osseuse, augmentation de l'absorption gastro-intestinale du calcium ou diminution des reins excrétion de calcium [130]. L'hypercalcémie est définie comme une concentration de calcium sérique est supérieur à 2,60 mmol/L ou (10,6 mg/dL) [131].

Les causes les plus fréquentes d'hypercalcémie sont l'hyperparathyroïdie et la malignité (environ 90 % des cas). Les causes moins courantes sont les médicaments tel que : thiazides ; vitamine A ou D ; suppléments de calcium, y compris les antiacides ; lithium. Les maladies granulomateuses (p. ex., sarcoïdose). Thyrotoxicose, immobilisation, hypercalcémie familiale et maladie d'Addison [132].

La sémiologie de l'hypercalcémie est très variable selon le degré d'hypercalcémie, la vitesse d'installation (aiguë, chronique) et la pathologie sous-jacente parfois au premier plan. Le diagnostic est souvent difficile [133] .

À ce stade, il faut distinguer deux tableaux cliniques complètement différents :

- L'hypercalcémie **aiguë, souvent mal tolérée cliniquement** (d'autant plus mal que l'installation est brusque et le taux élevé), que l'on rencontrera dans un contexte le plus souvent d'urgence voire de réanimation ;
- L'hypercalcémie chronique, d'installation lente et dont la sémiologie est volontiers fruste même pour des valeurs parfois élevées [133].

L'hypercalcémie aiguë est une urgence médicale avec un risque de décès par troubles du rythme cardiaque [133]. Il faut l'évoquer devant les signes cliniques suivants :

- Fièvre ;
- Troubles de la vigilance, obnubilation pouvant aller jusqu'au coma ;
- Douleurs abdominales pseudo chirurgicales avec vomissements ;
- Déshydratation extracellulaire avec insuffisance rénale aiguë (hypoprotidémie, élévation de l'hématocrite) [133].
- On estime que 40 % des hypercalcémies chroniques sont asymptomatiques et de découverte fortuite sur un ionogramme sanguin fait à titre systématique ou dans le cadre d'un bilan de fragilité osseuse [133].
- Les mesures thérapeutiques choisies pour traiter l'hypercalcémie doivent dépendre du degré d'hypercalcémie, de l'étiologie sous-jacente et des maladies concomitantes qui peuvent compliquer un individu état de santé du patient[132] [133].

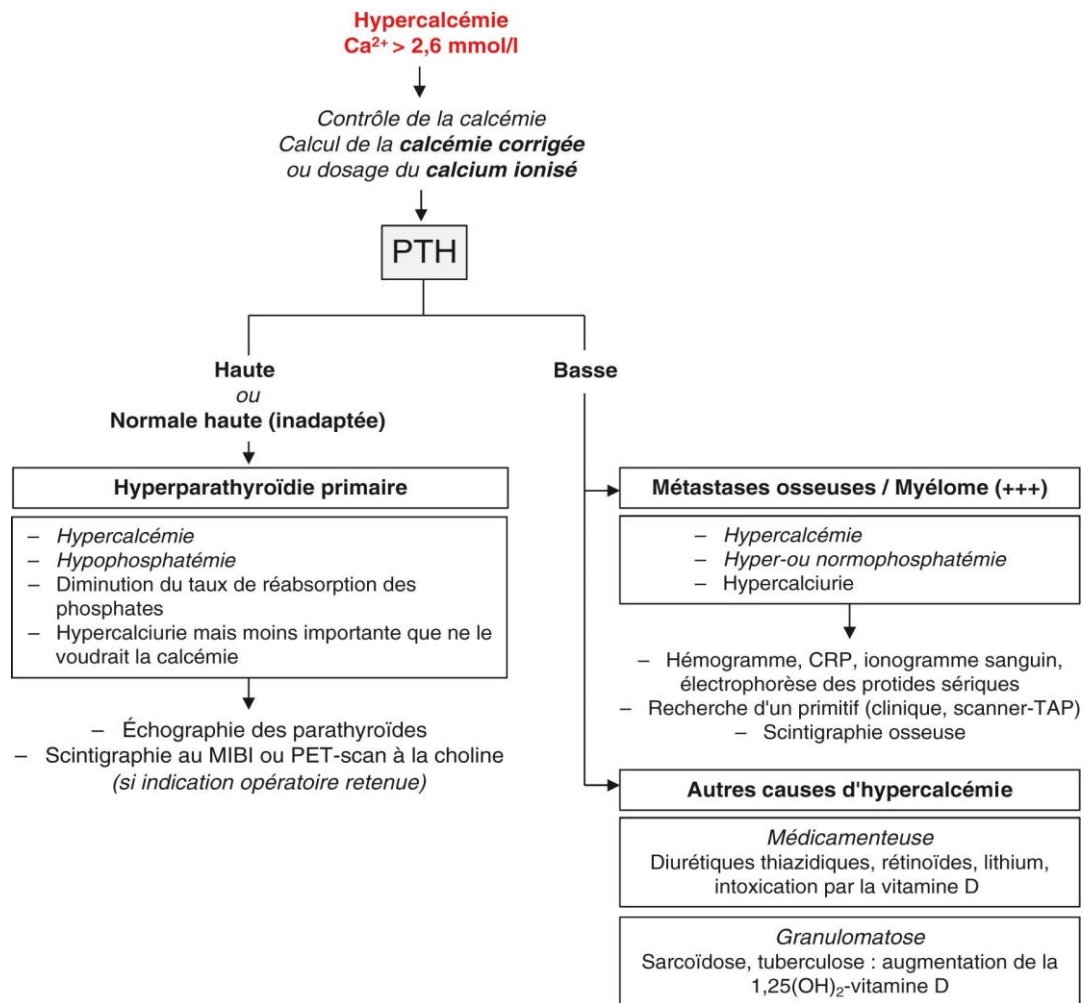


Figure 14 : Arbre diagnostique face à une hypercalcémie.

7.2.L'hypocalcémie :

L'hypocalcémie est définie par : un taux de calcium sérique inférieur à 8 mg/dl / 2,12 mmol/L [134]. les manifestations cliniques de l'hypocalcémie peuvent toucher presque tous les organes et systèmes et aller de conditions asymptomatiques à des conditions menaçantes pour la vie.[134] [135]. Les troubles causant l'hypocalcémie peuvent être divisés en hormone parathyroïde (PTH) et non-PTH médiée ; La cause la plus fréquente d'hypocalcémie est l'hypoparathyroïdie post chirurgicale, tandis qu'une recherche plus complète d'autres causes est nécessaire pour un traitement approprié dans les formes non médiées par la PTH. L'hypocalcémie coexiste fréquemment avec l'hypomagnésémie. Infusion intraveineuse de calcium est essentielle pour augmenter les niveaux de calcium et résoudre ou minimiser les symptômes dans le cadre de l'hypocalcémie aiguë. La supplémentation orale en calcium et/ou en vitamine D est la plus fréquemment utilisée pour traiter l'hypocalcémie chronique. Plus

difficile est le traitement d'hypocalcémie à long terme, en raison de ses complications associées [134].

Figure 15 : Arbre diagnostique face à une hypocalcémie.

8. Les interactions médicamenteuses :

La concentration sérique de calcium est étroitement régulée en raison de l'importance de ce minéral dans les processus de diffusions cellulaires. De nombreux médicaments ont été signalés pour provoquer des changements dans les niveaux de calcium sérique en influençant l'absorption intestinale de calcium, la résorption rénale du calcium et le remodelage osseux ou en modifiant la parathyroïde ou la régulation médiée par la 1,25-dihydroxyvitamine D. Certains médicaments sont utilisés spécifiquement pour modifier le calcium sérique comme intervention thérapeutique. Avec d'autres, les perturbations de calcium sont considérées comme un effet secondaire du traitement [136].

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

9. Les suppléments du calcium :

Le calcium est utilisé pour le traitement et la prévention des faibles taux de calcium et des affections osseuses résultantes, notamment l'ostéoporose (os fragilisés en raison d'une faible densité osseuse), le rachitisme (affection impliquant un ramollissement des os chez les enfants) et l'ostéomalacie (adoucissement des os entraînant des douleurs). Le calcium est également utilisé pour le syndrome prémenstruel (SPM), les crampes de jambe pendant la

grossesse, l'hypertension artérielle au cours de la grossesse (prééclampsie) et la réduction du risque de cancers du côlon et du rectum. Certaines personnes utilisent le calcium pour les complications après pontage intestinal, hypertension artérielle, cholestérol élevé, maladie de Lyme, pour réduire les niveaux élevés de fluorure chez les enfants et pour réduire les niveaux élevés de plomb. Le carbonate de calcium est utilisé comme antiacide pour les « brûlures d'estomac ». Le carbonate de calcium et l'acétate de calcium sont également utilisés pour réduire les niveaux de phosphate chez les personnes souffrant de maladie rénale [137].

- Indigestion. Prendre du carbonate de calcium par voie orale comme antiacide est efficace pour traiter l'indigestion.
- Niveaux élevés de potassium dans le sang (hyperkaliémie). Donner du gluconate de calcium par voie intraveineuse (par voie intraveineuse) peut inverser l'hyperkaliémie, une affection caractérisée par une trop grande quantité de potassium dans le sang.
- Faibles niveaux de calcium dans le sang (hypocalcémie). Prendre du calcium par la bouche est efficace pour traiter et prévenir l'hypocalcémie. En outre, l'administration de calcium par voie intraveineuse (par voie intraveineuse) est efficace pour traiter de très faibles niveaux de calcium.
- Insuffisance rénale. Prendre du carbonate de calcium ou de l'acétate de calcium par voie orale est efficace pour contrôler les taux élevés de phosphate dans le sang chez les personnes souffrant d'insuffisance rénale. Le citrate de calcium n'est pas efficace pour traiter cette affection [137] [138] [139].

Chapitre 3 : Généralités sur le phosphore

1. Les apports :

Le phosphore est un élément minéral. Il se trouve généralement dans les aliments protéinés dont le lait et les produits laitiers (fromages), les graines, les oléagineux, les légumineuses et de petite quantité dans la viande. On le trouve également à moindre mesure dans les légumes et les fruits [140].



Figure 16: Aliments contenant de phosphore.

2. Les besoins :

Le phosphore sous forme de phosphate inorganique ou organique est un composant majeur de tous les tissus et est essentiel pour de nombreuses fonctions dans le corps. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont de 750 mg par jour pour les adultes, 800 pour les enfants ; la femme enceinte et 850 pour la femme allaitante [141].

3. Répartition :

Le phosphore est un élément vital constituant des membranes osseuses et cellulaires et de molécules telles que l'adénosine triphosphate (ATP), le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD), l'adénosine cyclique monophosphate (AMP c) et guanosine monophosphate cyclique (GMPc) ; il est essentiel pour le stockage de l'énergie et le métabolisme et il est important pour la signalisation cellulaire et l'activation des enzymes[141].

85% du phosphore est stocké dans les os et les dents, 14% se trouve dans le compartiment intracellulaire et 1% dans le compartiment extracellulaire. Sel d'hydroxyapatite c'est sa forme de stockage [142]. La forme organique fait partie des phospholipides (phosphatidylcholine) sont des composants structurels des membranes cellulaires et des

protéines tandis que la forme inorganique est essentiellement sous forme libre et correspondant à la forme dosée dans le plasma [142].

4. Métabolisme :

4.1. Absorption intestinale :

L'absorption du phosphate se produit dans le tractus gastro-intestinal par absorption paracellulaire et transport transcellulaire. La voie paracellulaire ne sature pas, elle a une capacité d'absorption significativement plus élevée que celle de la voie transcellulaire. Les preuves indiquent que cette voie est le principal mécanisme d'absorption du phosphate intestinal [143].

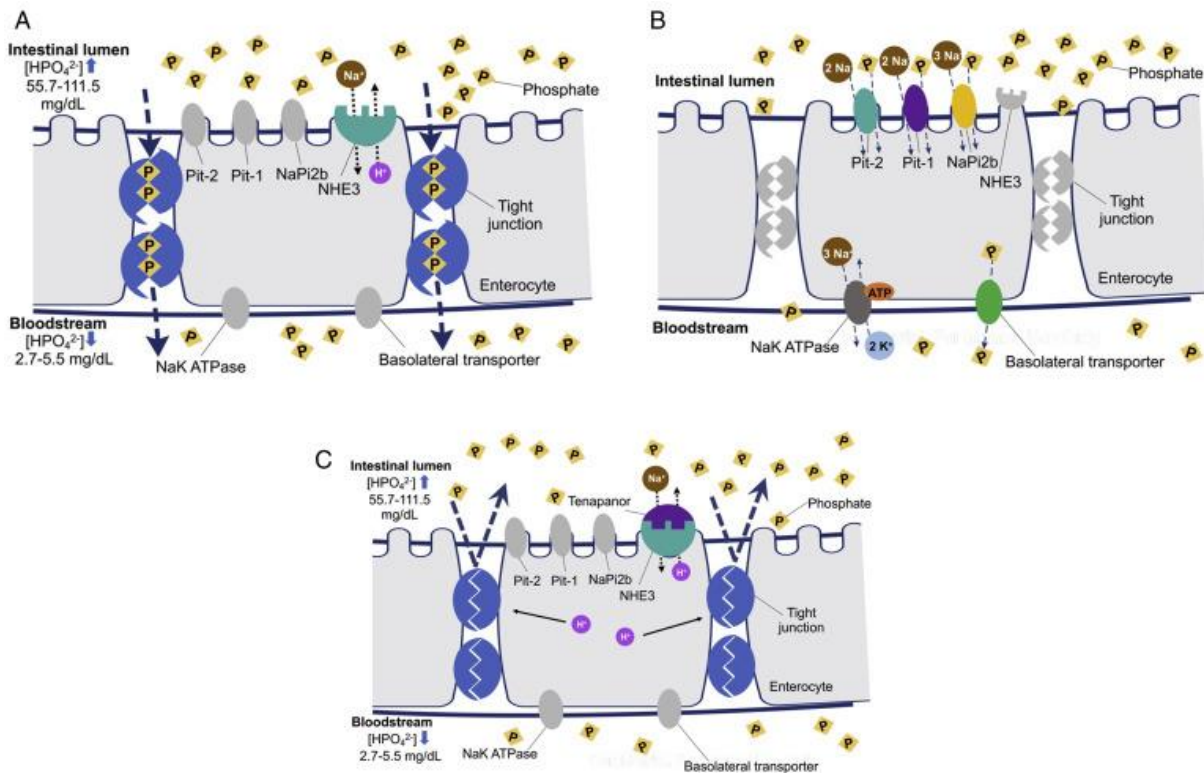


Figure 17 : Illustration de la voie d'absorption du phosphate.

Plus de 70% des PO_4 ingérés sont absorbés [144]. L'absorption intestinale se fait par transport passif et dépend de la concentration du phosphore dans l'intestin et quand les apports de ce dernier sont normaux. Un processus actif saturable (lorsque la concentration du PO_4 intraluminaire 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(OH) $_2$ D et des apports faibles en PO_4 [145].

4.2. Réabsorption rénale :

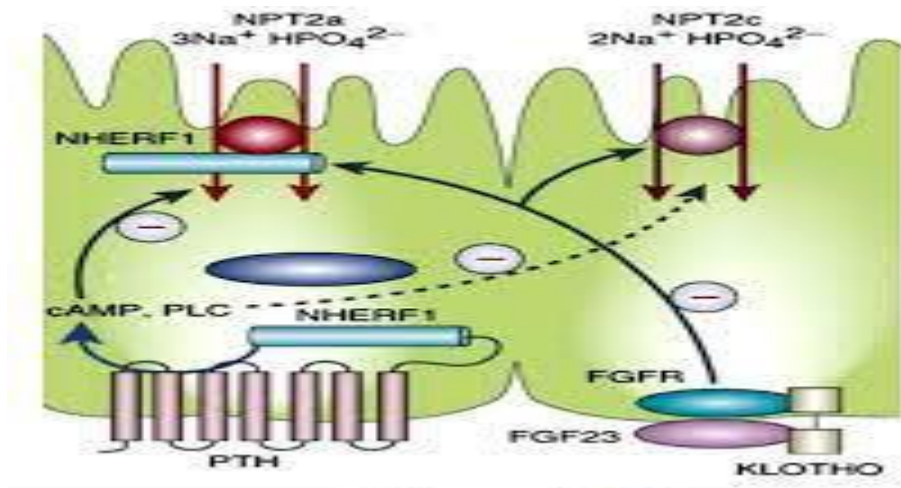


Figure 18 : Réabsorption tubulaire proximale du Phosphore

85 % du phosphate filtré est réabsorbé dans le **tubule proximal**. La réabsorption proximale de phosphate est un phénomène saturable, limité par un seuil appelé le **transport rénal maximal (TmPi)**. Le rapport entre le TmPi et le débit de filtration glomérulaire (TmPi/DFG) définit le **seuil rénal du phosphate** qui permet de déterminer la concentration plasmatique de phosphate au-delà de laquelle l'excrétion rénale de phosphate croît linéairement avec la phosphatémie [146].

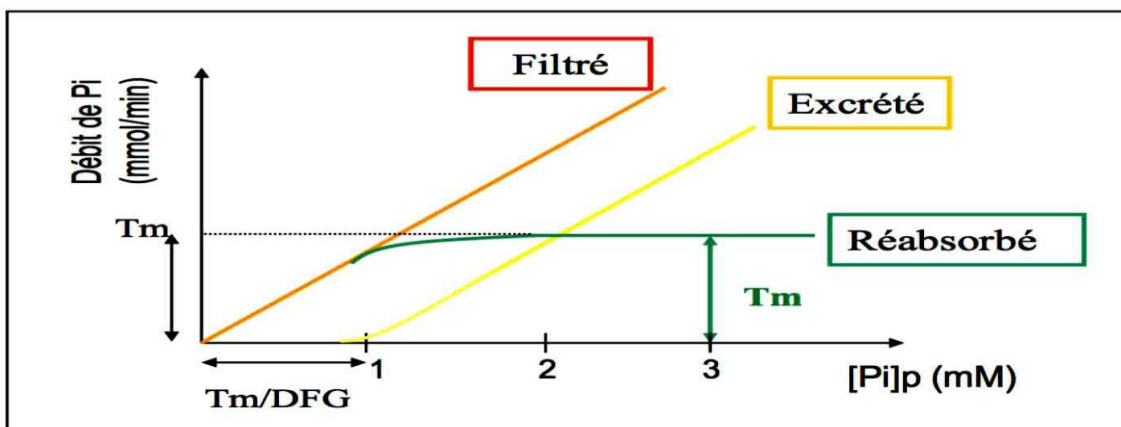


Figure 19 : Comportement rénal de phosphate [146].

La **réabsorption tubulaire rénale** de phosphate est régulée principalement par trois facteurs : l'hormone parathyroïdienne (**PTH**), l'**apport alimentaire** en phosphate et le *Fibroblast Growth Factor*23 (**FGF23**).

- La **PTH** inhibe la réabsorption rénale de phosphate donc **augmente la phosphaturie**. L'action de l'hormone s'explique par une augmentation de l'endocytose des transporteurs apicaux Npt2.

- La diminution de l'**apport alimentaire de phosphate** s'accompagne, en quelques heures, d'une augmentation du transport proximal de phosphate et de l'expression à la membrane apicale du **cotransporteur Npt2**. L'augmentation de l'apport en phosphate produit des variations opposées.
- **FGF23**, d'origine essentiellement osseuse, est un facteur **hypophosphatémiant**. Le FGF23 est phosphaturique car comme la PTH, il provoque rapidement une diminution de l'expression membranaire apicale des cotransporteurs sodium-phosphate Npt2. Le FGF23 diminue l'absorption intestinale du phosphate car il exerce une action inhibitrice sur l'activité 1 α hydroxylase rénale, responsable d'une diminution de synthèse de calcitriol [146].

4.3.Élimination fécale :

PO₄ est éliminé dans l'urine et parfois dans les selles. Environ 30% des phosphates ingérés sont éliminés dans les selles. Sa quantité dans les selles est variable en fonction de la quantité qui n'est pas absorbée à partir des aliments[146].

5. Rôles :

Le remodelage osseux est très important à intégrer dans la réflexion sur le métabolisme du phosphate puisque lors de la résorption osseuse, les phosphates sont transférés de l'os vers le plasma, alors que lors de la formation osseuse vont du plasma vers l'os [147]. Il est présent sous forme de cristaux d'hydroxyapatite associant calcium et ions phosphates [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]. Ce contenu minéral osseux joue un rôle essentiel dans la solidité des os [137] [138].

La place essentielle du phosphate dans la composante minérale dentaire laisse supposer un rôle physiologique déterminant pour les protéines membranaires permettant son entrée dans les cellules dentaires [149].

Le phosphate inorganique est un élément de base des membranes cellulaires, de l'ADN et des protéines. C'est aussi un composant majeur de l'ATP, «la monnaie cellulaire» du transfert de l'énergie [140].

Chapitre 4 : Régulation du métabolisme phosphocalcique

1. Parathormone :

1.1. Anatomie des parathyroïdes :

Les parathyroïdes sont des glandes endocrines légèrement aplaties mais leurs formes peuvent être très variables. Situées dans la région cervicale de part et d'autre de l'axe viscéral, aux bords postéro-internes des lobes thyroïdiens. A l'état normal, elles mesurent de 4 à 6 mm de longueur, 2 à 4 mm de largeur et 1 à 2 mm d'épaisseur. Le poids moyen de toutes les glandes avoisine 120 mg chez l'homme et 142 mg chez la femme. Le poids moyen d'une parathyroïde normale varie entre 25 et 40 mg. Au-delà de 60 mg la glande est considérée comme pathologique [150].

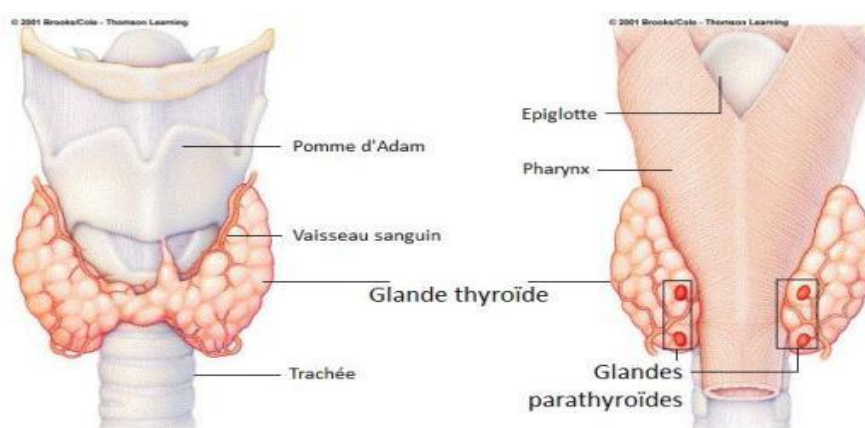


Figure 20: La glande thyroïde et les glandes parathyroïdes.

1.2. Structure :

La parathormone est un peptide de 84 acides aminés d'un poids moléculaire de 9500 daltons codé par un gène situé sur le bras court du chromosome 11, très conservé au cours de l'évolution et synthétisé par la cellule parathyroïdienne [151],[152]. Elle est synthétisée sous forme de pré-pro-PTH par les cellules principales des glandes parathyroïdes qui sont situées normalement au pôle inféro-latéral de la thyroïde. Elles sont au nombre de 4 mais il existe des glandes surnuméraires chez 2 à 5% de la population. Elles mesurent 6 x 4 x 2 mm et pèsent environ 30 à 50 mg. [141] [142]. La préproparathormone subit 2 clivages successifs libérant 2 peptides situés en position amino-terminale : le premier est la proparathormone (pro-PTH), 90 acides aminés, au niveau du réticulum endoplasmique (libération d'un fragment de 25 acides aminés = séquence « pré ») puis le second est la PTH, 84 acides aminés, dans le complexe de Golgi (après libération d'un peptide de 6 acides aminés = séquence « pro »). Une fois sortie de l'appareil de Golgi, la PTH est soit sécrétée immédiatement dans la circulation sanguine, soit stockée dans des granules sécrétoires où elle peut être dégradée (clivée en

fragments C-terminaux) ou simplement accumulée. Son ligand est le PTH-1R (Parathyroid Hormone 1-Receptor), un récepteur couplé à une protéine G exprimé principalement dans les reins et les os [154].

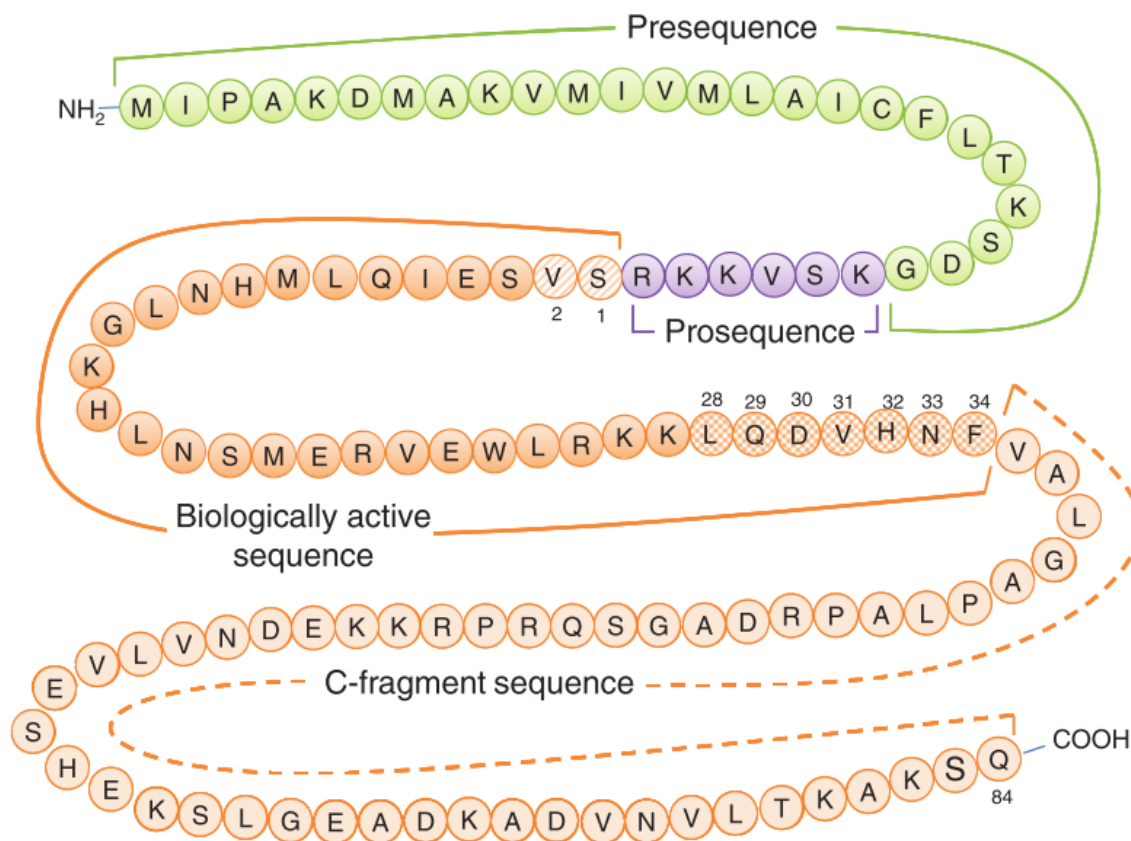


Figure 21 : Structure de la parathormone.

1.3.Régulation de la synthèse et de la sécrétion :

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 . 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 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) [155] [156].

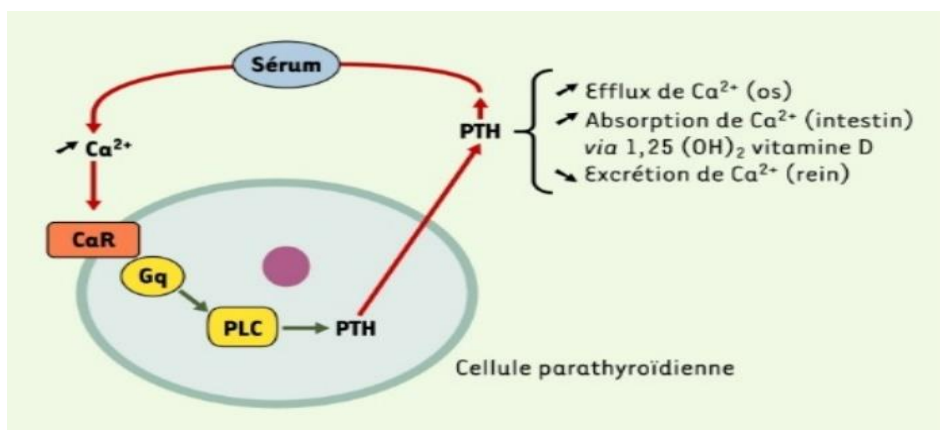


Figure 22 : Régulation de la sécrétion de la parathormone (PTH) par les ions Ca^{2+} sériques.

Par le magnésium :

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 [157] 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 [158].

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

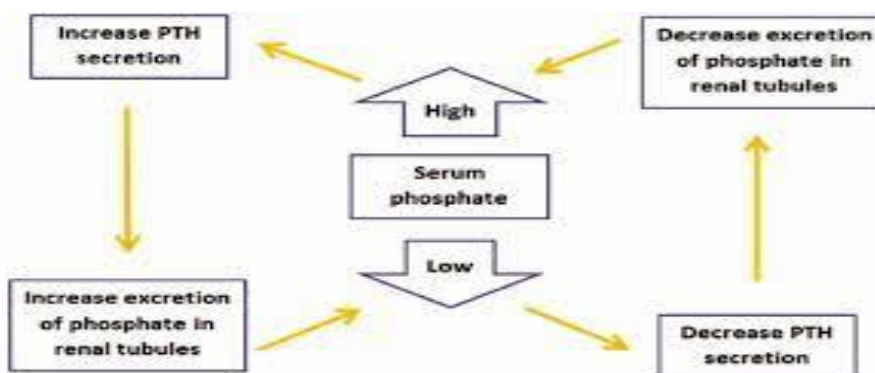


Figure 23 : La relation entre le phosphore sanguin et la PTH.

Par la vitamine D :

L'autre régulateur principal de la sécrétion de PTH est la $1,25(OH)_2D_3$. Il est inversement associé aux concentrations sériques du PTH. Dans les glandes parathyroïdes, la

1,25(OH)₂D₃ revient directement pour inhiber la transcription, la sécrétion de la PTH et la prolifération cellulaire [159]. La vit D régule en outre l'expression du CaSR pour modifier indirectement la sécrétion du PTH. 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 [114] [160].

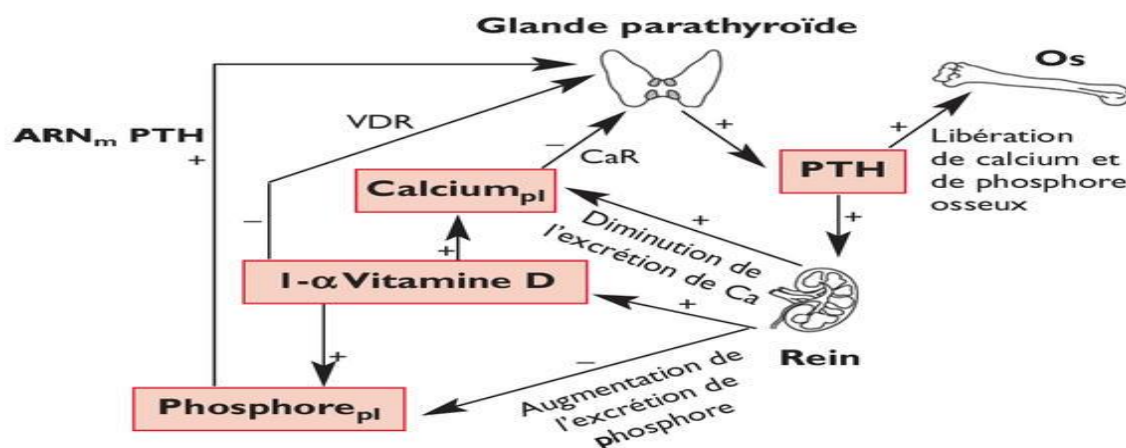


Figure 24 : Mécanismes de régulation de la PTH.

Par le FGF23 :

Le FGF23 agit également au niveau de la parathyroïde (inhibition de la synthèse de PTH) et au niveau de l'os [161]. 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. Dans cet organe, et contrairement à ce qui est observé dans le rein, le FGF23 stimule l'expression de la 1 α -hydroxylase ce qui augmente localement la vit D et pourrait donc accentuer l'effet inhibiteur sur la synthèse du PTH [162].

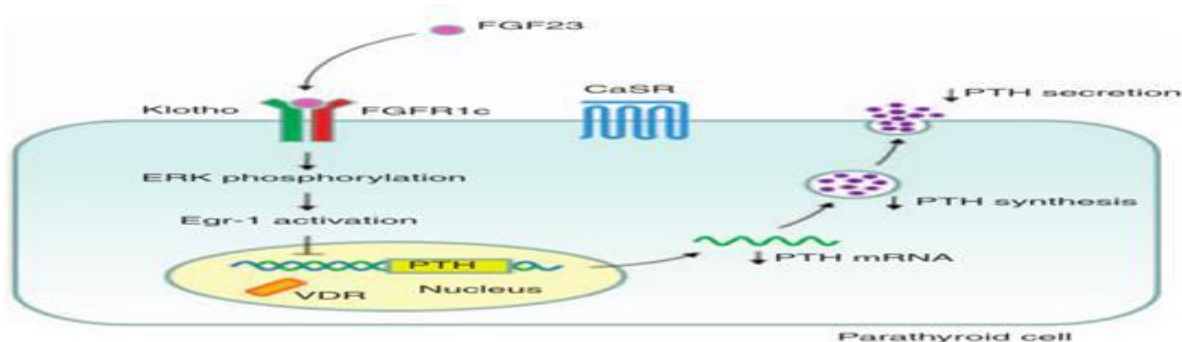


Figure 25 : La signalisation du FGF23 dans les cellules parathyroïdes.

1.4. Effets physiologiques :

La parathormone participe au métabolisme du calcium, du phosphate et des os. Elle agit au niveau de plusieurs organes pour accomplir cette tâche : Au niveau de l'os, la PTH entraîne

la résorption osseuse libérant ainsi du calcium et du phosphate. De plus, la PTH est primordiale pour l'homéostasie osseuse, car elle agit à la fois en augmentant directement l'ostéoblastogénèse et indirectement l'ostéoclastogénèse et la résorption osseuse [163]

Au niveau du rein, la PTH exerce des effets sur le métabolisme minéral via le PTH1-R. la PTH augmente la conversion de la vitamine D inactive 25- (OH)D en sa forme activée, la 1,25(OH)2D dans le tubule proximal. La vitamine D activée potentialise l'effet de la PTH au niveau de l'os et agit également dans l'intestin pour augmenter l'absorption de calcium et de phosphate. La PTH régule également l'excrétion rénale de calcium et de phosphate. En effet, lors d'une diminution de la quantité de calcium sérique, la PTH augmente la réabsorption rénale de calcium dans le néphron distal, diminuant ainsi la calciurie, et favorise l'excrétion de phosphate dans le tubule proximal augmentant ainsi la phosphaturie [164]. Il est à noter que la PTH joue un rôle contradictoire à l'égard du phosphate. D'un côté, la PTH et la 1,25(OH)2D augmentent la libération de phosphate contenu dans les os et la 1,25(OH)2D, induite par la PTH, augmente l'absorption intestinale de phosphate. D'un autre côté, la PTH favorise l'excrétion rénale de phosphate. Souvent, la phosphaturie surpasse l'apport de phosphate provenant des os et des intestins, ce qui résulte à un taux à la limite inférieure de la normale ou nettement inférieur chez les patients qui souffrent d'hyperparathyroïdie [165].

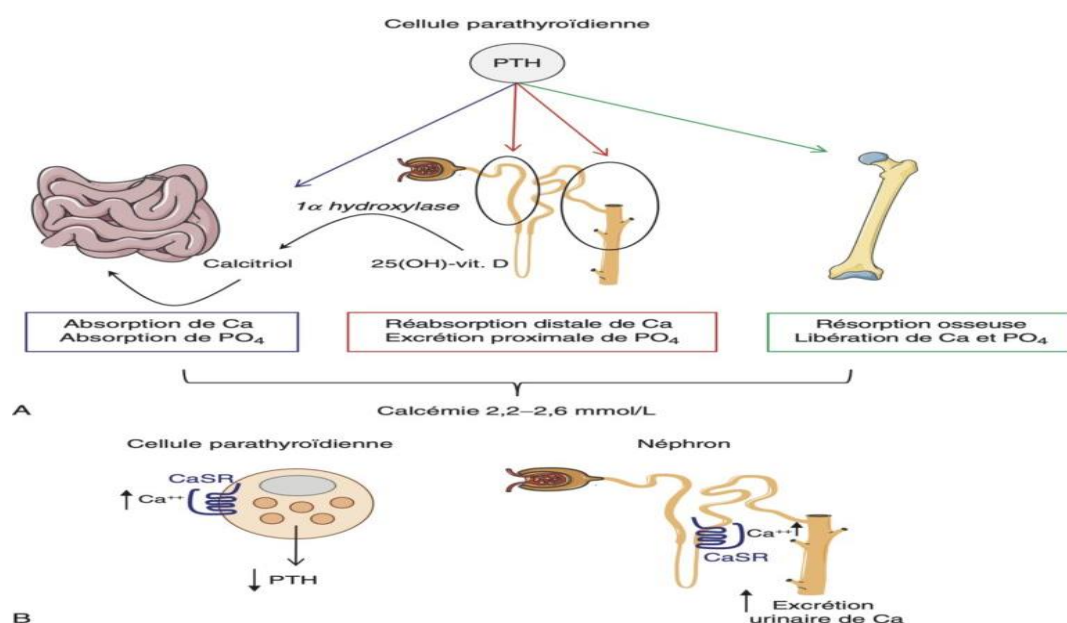


Figure 26 : Effets biologiques de la PTH.

1.5. Calcitonine :

La calcitonine (CT) mature est constituée de 32 AA. Un pont disulfure relie les cystéines en position 1–7 et forme un anneau à la partie N terminale. C'est le gène Calc-1

situé sur le chromosome 11 qui code le précurseur appelé pré-procalcitonine. Ce précurseur donne naissance au peptide signal et à la procalcitonine [PCT 116 AA] [166]. La procalcitonine se clive en kata calcine et CT immature, puis en CT mature ; constituée de 32 AA. Sa masse moléculaire est 3 418 Dalton (Da). [167]. Chez l'homme les plus fortes concentrations de CT sont observées dans les cellules C thyroïdiennes. Ces cellules C peuvent être aussi trouvées dans les parathyroïdes, le thymus, les poumons, l'intestin grêle, la vessie et le foie. La CT mature a une activité biologique sur la calcémie, la phosphatémie, l'os, le système nerveux central, la fonction respiratoire, l'appareil gastro-intestinal, le système reproductif et le rein. La sécrétion de CT est potentiellement régulée par les concentrations plasmatiques de calcium et de gastrine [168] [167].

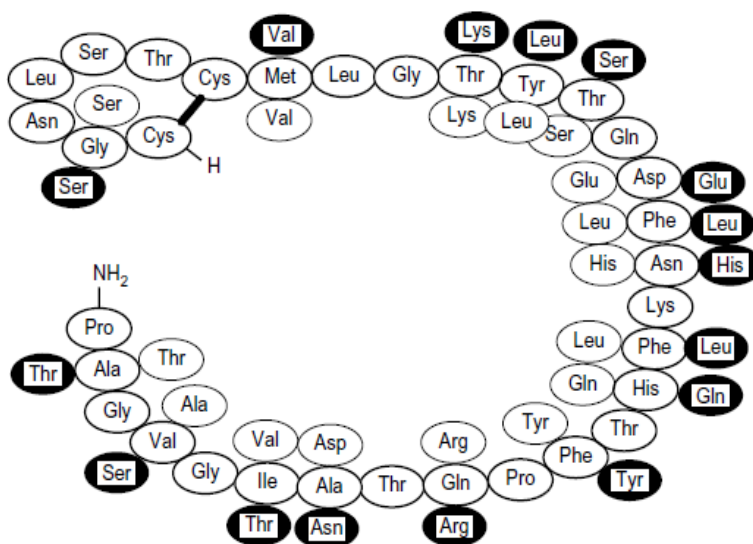


Figure 27 : Structure primaire de la calcitonine.

1.5.1. Effets physiologiques de la calcitonine :

La calcitonine est une hormone calciotrope qui inhibe la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes. En inhibant l'activité des ostéoclastes par l'intermédiaire de ses récepteurs spécifiques [169].

Le rôle physiologique de la calcitonine est partiellement connu, Elle possède une action hypocalcémiant et hypophosphatémiant par augmentation de l'excrétion urinaire du Ca et réduction de la réabsorption du PO₄. Cependant son rôle est minime sur l'homéostasie phosphocalcique [170] [171].

La CT constitue un marqueur biologique du cancer médullaire de la thyroïde (CMT). La prévalence du CMT est faible (proche de 0.4%). Depuis une dizaine d'années, en Europe, ce dosage s'est généralisé en pathologie nodulaire thyroïdienne optimisant la détection précoce

des CMT. Mais la calcitonémie peut être élevée dans d'autres circonstances que le CMT. La prévalence de ces hyperCT non dues à un CMT a été évaluée à 4.5%. Elles sont soit tumorales, soit fonctionnelles liées à une hyperplasie des cellules C. Les principaux facteurs pouvant influencer un taux de CT sérique sont l'insuffisance rénale chronique, l'hypergastrinémie, l'existence d'une autre tumeur endocrine et le tabagisme [172].

La CT mature a également une activité sur le système nerveux central, la fonction respiratoire, l'appareil gastro-intestinal, le système reproductif et le rein. Sa sécrétion est potentiellement régulée par les concentrations plasmatiques de calcium et de gastrine [170].

1.5.2. Autre hormones :

Œstrogènes :

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 [173]. L'illustration la plus spectaculaire de ce dernier effet réside dans certaines conséquences de la ménopause. Celle-ci s'accompagne souvent d'une perte de masse osseuse conduisant à une fragilisation des os et augmentant ainsi les risques de fracture : c'est le symptôme bien connu de l'ostéoporose.

Tableau 6 : Effets des œstrogènes sur les cellules osseuses [174].

Effets de E2 sur les ostéoblastes	Effets d'E2 sur les ostéoclastes
<p>Stimule la prolifération</p> <p>Réduit la réponse AMP cyclique Stimule l'expression de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - phosphatase alcaline - insulin-like growth factor - collagène - transforming growth factor β3 <p>Réduit l'expression de :</p> <ul style="list-style-type: none"> - interleukine-6 - interleukine-1 (HRT) - tumor necrosis factor (HRT) 	<p>Réduit les capacités de résorption</p> <p>Réduit l'expression des gènes lysosomiaux à l'hormone parathyroïdienne</p> <p>Réduit l'expression du complexe Fos-Jun</p>

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). 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 [175].

Hormone de croissance :

L'hormone de croissance (ou somatotrophine, somatotropine ou somatropine), est une hormone polypeptidique sécrétée par les cellules somatotropes de la partie antérieure de l'hypophyse. Elle stimule la croissance et la reproduction des cellules chez les humains [176].

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). La GH augmente la réabsorption rénale du PO₄ en modulant l'expression des NPT. 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(OH)₂D₃ [173] [177].

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. Une concentration physiologique des hormones thyroïdiennes ne modifie pas l'équilibre phosphocalcique. Les hyperthyroïdies augmentent la résorption osseuse nette, libérant du Ca et du PO₄ osseux ce qui génère une hypercalciurie modeste et détermine un bilan calcique négatif [178] [173].

Etude pratique

1. Problématique :

La carence en Vit D constitue un problème de santé publique.

Puisque le statut en Vit D est peu décrit en Algérie et d'après des recherches antérieures, l'hypovitaminose D est remarquable dans le monde entier avec une prédominance féminine.

Donc, nous avons ciblé dans notre modeste travail les femmes qui viennent au CHU de Tlemcen pour faire le dosage de la Vit D au niveau de service de biochimie afin de dévoiler les étiologies de ce problème, en répondant aux questions suivantes :

- Quelles sont les principales causes d'une carence en Vit D chez les femmes qui viennent au service de biochimie-CHU-Tlemcen ?
- Quelle est la relation entre l'hypovitaminose D et certaines pathologies chez les femmes qui viennent au service de biochimie-CHU-Tlemcen ?

2. Description de l'étude :

2.1.Objectifs de l'étude :

Nous avons fixé pour notre étude les objectifs suivants :

2.1.1. Objectif principal :

- Explorer le statut en Vit D chez les femmes qui viennent consulter au CHU-Tlemcen pour faire le dosage de la Vit D au niveau de service de biochimie.

2.1.2. Objectifs secondaires :

- Déterminer les causes du déficit en vitamine D chez les femmes qui viennent consulter au CHU-Tlemcen pour faire le dosage de cette dernière au niveau de service de biochimie.
- Etudier la relation entre l'hypovitaminose D et certaines pathologies chez les femmes qui viennent consulter au CHU-Tlemcen pour faire le dosage de la Vit D au niveau de service de biochimie.

2.2.Type d'étude :

Il s'agit d'une étude prospective descriptive.

2.3.Calendrier de l'étude :

Cette étude a été réalisée durant une période de 06 mois, allant du mois d'Avril 2023 au mois d'Octobre 2023.

2.4.Lieu de l'étude :

Les patientes ont été recrutées au niveau du service de Biochimie du CHU de Tlemcen.

La phase pré-analytique (prélèvements sanguins, ...) et la phase analytique (dosages biochimiques des échantillons) ont été réalisées au niveau du même service.

2.5.Population étudiée :

- L'étude a été portée sur un échantillon de 125 patientes qui ont été prises au hasard de la population féminine qui viennent au CHU-Tlemcen pour faire le dosage de la Vit D au niveau de laboratoire de biochimie.

2.5.1. Les critères d'inclusion :

- Le sexe féminin.
- Les patientes ayant présenté leur consentement à notre étude.
- Les patientes ayant bénéficié d'un dosage de la Vit D.

2.5.2. Les critères de non inclusion :

- Le sexe masculin.
- Les patientes ayant refusé le consentement à notre étude.

2.5.3. Les critères d'exclusion :

- Les patientes non coopérantes.

3. Matériels et méthodes :

3.1.Phase pré-analytique :

3.1.1. Recueil des données :

Les patientes recrutées venaient au service de Biochimie, informées avant de respecter les conditions de jeûne : de 12 heures.

Un certain nombre de questions ont été posées aux patientes le jour du rendez-vous, selon un questionnaire auto conçu (annexe I) ; renseignant sur les informations suivantes : Identification de la patiente (nom, prénom, âge, profession et situation familiale) Activité physique et moyen de transport, Couleur de la peau, utilisation des crèmes solaires ou non

Etude pratique

avec l'indice de protection solaire, fréquence d'exposition au soleil par jour. Port du voile. Fréquence de consommation des produits laitiers et lipidiques.

Données anthropométriques de la patiente : (poids, taille) afin de calculer son IMC défini par la formule suivante : $IMC = [Poids (kg) / Taille^2 (m^2)]$, Si la patiente est sous contraception orale ou pas, ménopausée, allaitante ou en période de grossesse.

Données cliniques : Les antécédents personnels (pathologies et/ou traitements associées) Les antécédents chirurgicaux et d'éventuelles fractures.

3.1.2. Préparation des individus :

- Préparation du matériel de prélèvement.
- Vérification des conditions de jeûn.
- Vérification systématique de l'identité des patientes avant le prélèvement.

3.1.3. Préparations des échantillons :

Le prélèvement sanguin a été réalisé le matin à jeun sur des tubes héparinés, sur lesquels ont été mentionnés le nom et prénom des patients.



Figure 28 : Prélèvement sanguin par ponction veineuse.

Les tubes ont été ensuite centrifugés par une centrifugeuse de type Human HuMax 14K® pendant 5 minutes avec une vitesse de 4000 tours /min.

Etude pratique



Figure 29 : Centrifugeuse Human HuMax 14K®.

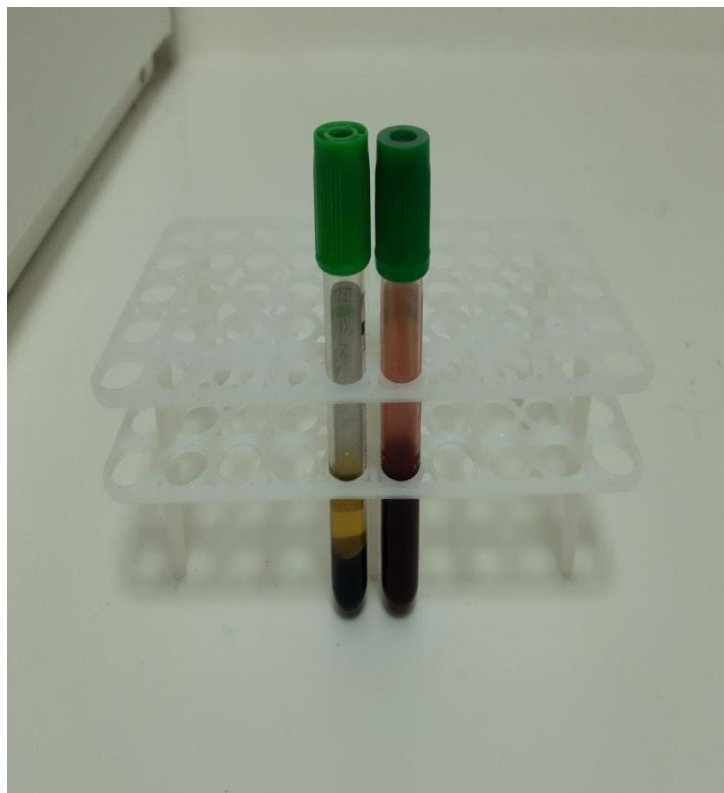


Figure 30 : Prélèvement sanguin avant et après une centrifugation.

3.2.Phase analytique :

Les automates ont été étalonnés par l'utilisations des différents calibreurs spécifiques pour chaque paramètre biochimique fournis dans les kits de tests avant de traiter les échantillons. Ainsi que l'utilisation des différents contrôles tel que Turbidose ; Hematrol et Biorad.

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

Technique ELISA (manuel)	Vitamine D
VIDAS (BIOMERIEUX)	PTH
Siemens Advia 1800	Calcium, Phosphore, Albumine, Urée, Créatinine, cholestérol, triglycéride, magnésium.

3.2.1. Méthodes de dosage :

3.2.1.1. Vitamine D :

Le dosage de la vit D totale est un dosage immun—enzymatique conçu pour la mesure quantitative de la 25-hydroxyvitamine D2 et D3 (25OH-D2 et 25OH-D3) dans du sérum ou du plasma [1].Ce dernier est effectué par la méthode ELISA compétition.

Le principe de méthode de dosage :

La méthode ELISA est basée sur une procédure d'immuno-dosage, une réaction immuno-enzymatique compétitive.

Les microplaques sont recouvertes avec un anticorps monoclonal dirigé contre un antigène spécifique de la molécule 25(OH)vitD.



Figure 31 : Une microplaque d'un test ELISA.

- L'échantillon du patient est incubé avec le réactif de libération dans les puits pour dissocier la 25 hydroxy vitamine D endogène de la protéine de liaison à la vitD (VDBP).
- Le 25(OH)D libre se lie alors à l'anticorps enrobé du puits.
- Après une étape de lavage ; on ajoute de la 25 hydroxy vitamine D marquée à la biotine (enzyme conjugate) et de la streptavidine marquée à la peroxydase (enzyme complexe).
- La biotine-25-OH-vitD ajoutée est en concurrence avec la 25(OH) vitD endogène pour la liaison à l'anticorps enrobé.
- Le complexe lié « biotine-25(OH)vitD » est alors détecté par la Streptavidine-HRP.

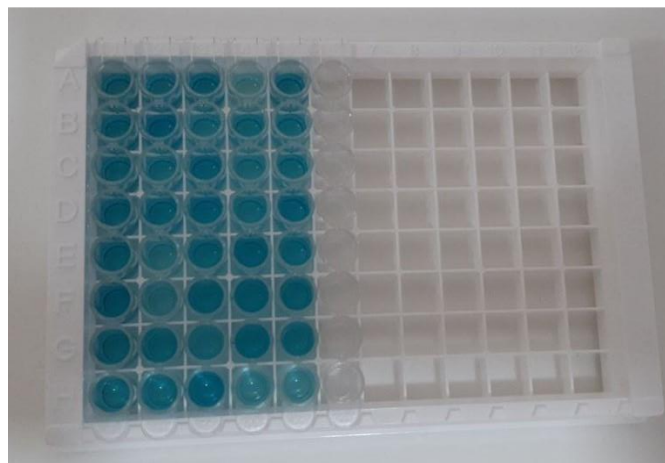


Figure 32 : La coloration de l'échantillon après l'ajout de solution conjugate.

- Après l'incubation, les composants non liés sont lavés.

Etude pratique

- La quantité de complexe biotine-streptavidine liée est inversement proportionnelle à la concentration de vitamineD dans l'échantillon.
- Une solution de substrat est ajoutée ;
- Le développement de la couleur est arrêté après un temps bien défini.

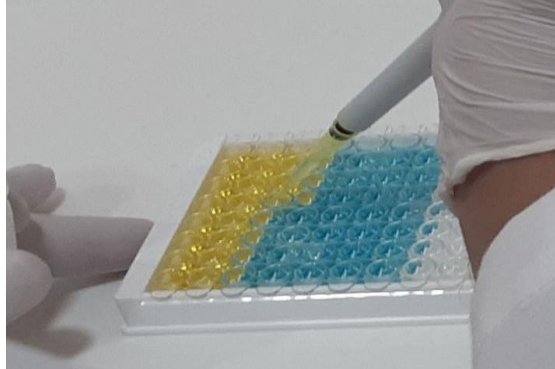


Figure 33 : Le changement de la coloration après l'ajout de substrat.

- L'intensité de la coloration obtenue est inversement proportionnelle à la concentration de vitD dans l'échantillon.

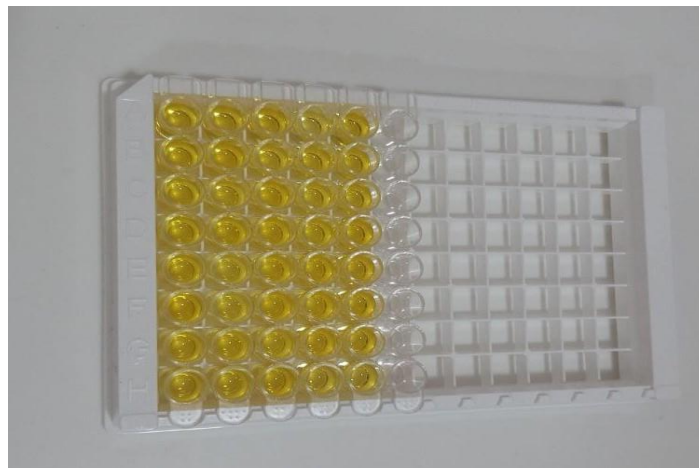


Figure 34 : Changement de coloration indiquant l'arrêt de réaction.

- L'absorbance est mesurée à 450nm avec un lecteur de microplaques d'ELISA.

Etude pratique



Figure 35 : Un lecteur de microplaque.

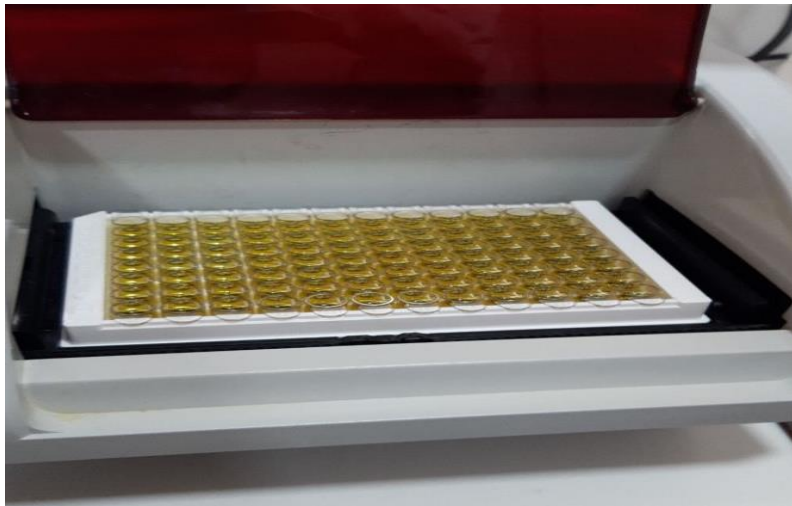


Figure 36 : Une microplaque dans un lecteur de microplaque.

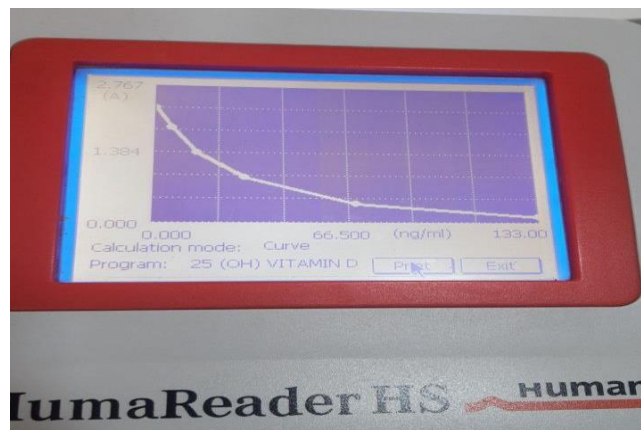
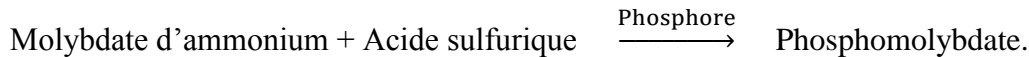


Figure 37 : Résultats de la lecture.

3.2.1.2. 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®.



3.2.1.3. 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.

3.2.1.4. Magnésium sanguin :

→ Les méthodes colorimétriques : sont les plus utilisées en employant comme indicateur Coloré la calmagite (77,9 %) ou le magon (11,4 %). L'EGTA et le cyanure de potassium éliminent les interférences du calcium et des métaux [2] [3].

3.2.1.5. Cholestérol total :

Le cholestérol peut être dosé par de très nombreuses méthodes. Les plus anciennes sont colorimétriques, les plus pratiquées sont enzymatiques. La méthode de référence est chromatographique [4].

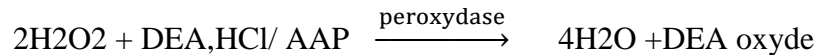
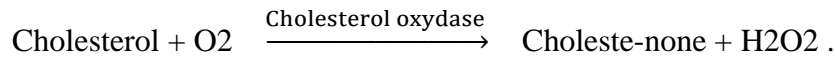
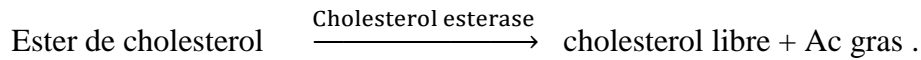
Méthodes utilisant un chromogène non phénolique :

3.2.1.6. Spectrophotométrie utilisant un chromogène non phénolique

- Cette méthode de spectrophotométrie est mise en œuvre exclusivement sur le système Dimension/Vista (Siemens). Elle utilise comme réactif non phénolique le DEA-HCl/AAP qui est oxydé par le peroxyde d'hydrogène issu de l'oxydation du cholestérol.

Etude pratique

- Cette réaction est possible grâce à la présence d'une peroxydase qui produit un chromogène ayant une absorbance à 540 nm.
- L'absorbance mesurée par spectrophotométrie est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol total.



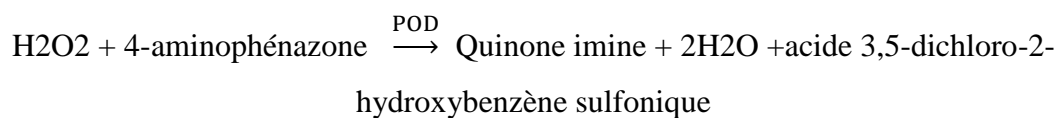
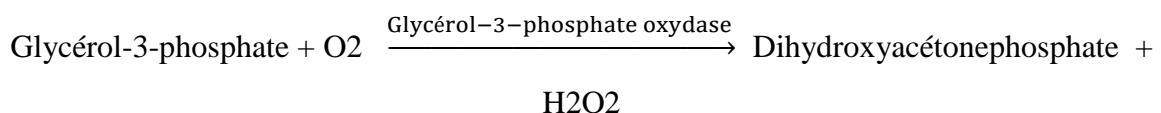
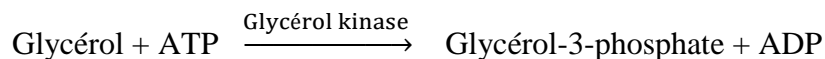
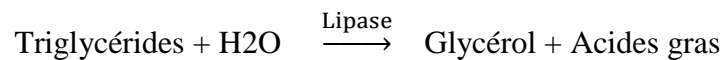
1-1-1- Dosage des triglycérides :

Actuellement, les laboratoires de biologie médicale utilisent trois méthodes pour doser les triglycérides : le dosage enzymatique du glycérol total par spectrophotométrie avec et sans correction du glycérol libre ainsi que le dosage enzymatique du glycérol total par spectrorélectrométrie.

Le principe général de ces méthodes est basé sur l'hydrolyse des triglycérides par des enzymes spécifiques : les lipases.

Le glycérol alors libéré est ensuite phosphorylé par une glycérolkinase afin de former du glycérol-3-phosphate puis oxydé par une glycérol-3-phosphatase oxydase.

Le peroxyde d'hydrogène formé réagit avec un chromogène phénolique et entraîne une coloration rouge de la solution dont l'intensité est directement proportionnelle à la concentration du glycérol total [5] [6].



3.2.1.7. PTH :

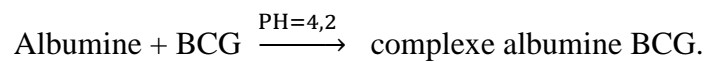
- Elle a été dosée par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay) :
- C'est une technique ELISA avec révélation finale en fluorescence.

3.2.1.8. Albumine :

Selon la méthode au BCG :

Dans un milieu tamponné à pH 4,2, le vert de bromocrésol se lie à l'albumine pour former un complexe coloré, dont l'absorbance mesurée à 630nm (620-640) est proportionnelle à la concentration d'albumine dans l'échantillon.

Le test a été réalisé sur une machine automatique Siemens Advia 1800®.



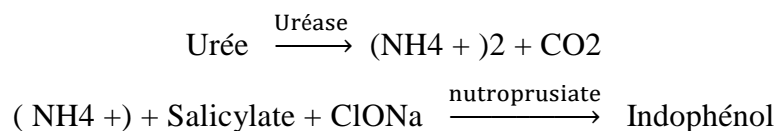
3.2.1.9. Urée :

Selon la méthode colorimétrique enzymatique utilisant l'uréase :

Elle repose sur l'action spécifique de l'uréase, qui hydrolyse l'urée en ions ammonium et en ions carbonate.

Les ions ammonium forment alors un complexe bleu-vert avec le chlore et le salicylate.

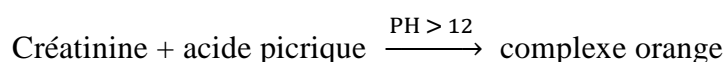
L'intensité de coloration mesurée à 600 nm est proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon.



3.2.1.10. Créatinine :

Selon la réaction colorimétrique (réaction de Jaffé) : En milieu alcalin, la créatinine forme un complexe jaune orangé avec l'acide picrique.

Le taux de formation de couleur mesuré à 490 nm (490-510) est proportionnel à la concentration de créatinine dans l'échantillon.



Etude pratique

	Valeurs Normales
PTH	8,7 - 79,6 pg/ml
Phosphore	2,5 - 5,1 mg/dl
Calcium	85 - 100 mg/l
Albumine	32 - 50 g/l
Urée	0,15 - 0,50 g/l
Créatinine	0,50 - 1,30 mg/dl
Magnésium	1,30 - 2,70 mg/dl
Cholestérol	1,30 - 2 g/l
Triglycéride	0,40 - 1,50 g/l

Tableau 7 : Les normes des paramètres.



Figure 38 : Automate Siemens Advia 1800®

Traitement et analyse de données :

- Les données recueillies ont été saisies sur Microsoft Excel 2016.
- On a réalisé l'analyse statistique à l'aide du logiciel (IBM SPSS statistics 23).
- On a exprimé les variables quantitatives en moyenne \pm écart type alors que les variables qualitatives sont en fréquence ou en pourcentage (%).

Etude pratique

Les tests statistiques utilisés sont :

- Tests du Khi-carrée
- Test de corrélation de Pearson.
- Test d'Anova.

La valeur de $\text{Sig} \leq 0,05$ est statistiquement significative.

4. Résultats :

4.1. Analyse descriptive de la population étudiée :

Notre étude a été faite sur un échantillon de 125 patientes, d'une façon aléatoire au niveau du Laboratoire de Biochimie du CHU de Tlemcen.

4.1.1. Répartition des patientes selon l'âge :

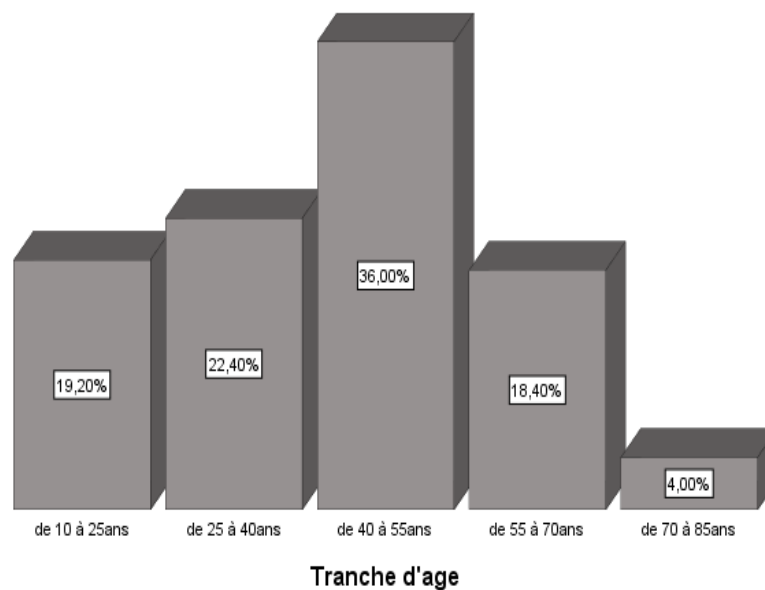


Figure 39 : Répartition selon les tranches d'âge

L'âge moyen de notre population était de : $42,82 \pm 15,90$ allant de 12 ans à 80 ans.

Nous avons réparti les patientes de notre étude en 5 tranches d'âge :

- La tranche d'âge la plus touchée est de 40 à 55 ans avec un pourcentage de 36%

4.1.2. Répartition de la population selon l'indice de masse corporelle :

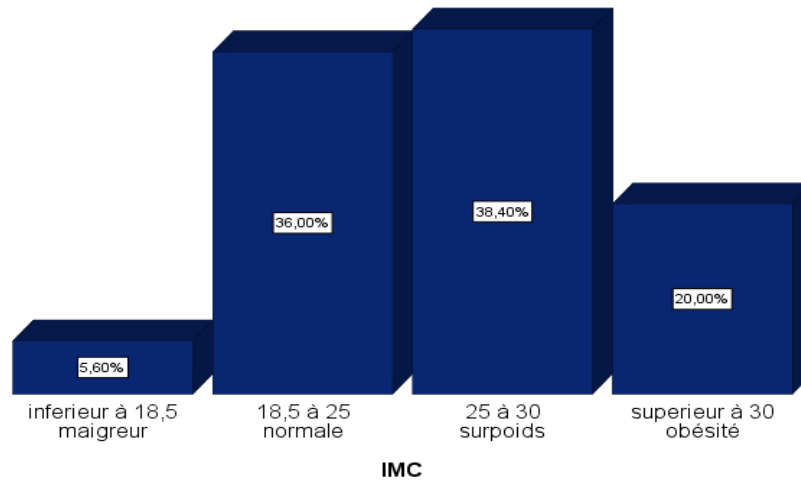


Figure 40 : Répartition des patientes selon l'IMC

L'IMC moyen de notre population était de $25,93 \pm 4,7$ Kg/m² avec un minimum de 16,82 Kg/m² et un maximum de 38,20 Kg/m² .

D'après la figure précédente, on observe que :

- La majorité des cas présentent un surpoids ; soit 38.4%
- Par ordre des fréquences décroissant : 36% des patientes présentent un IMC normal et 20% des cas sont obèses, alors que seulement 5.6% des femmes sont maigres

4.1.3. Répartition de la population selon l'activité physique :

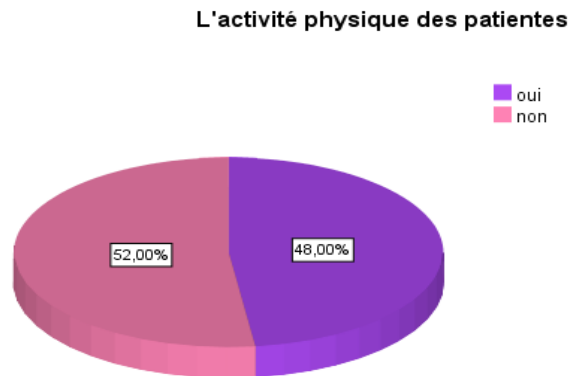


Figure 41 : Répartition de la population selon l'activité physique

- 52% des patientes sont sédentaires, alors que 48% des cas sont actives.

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

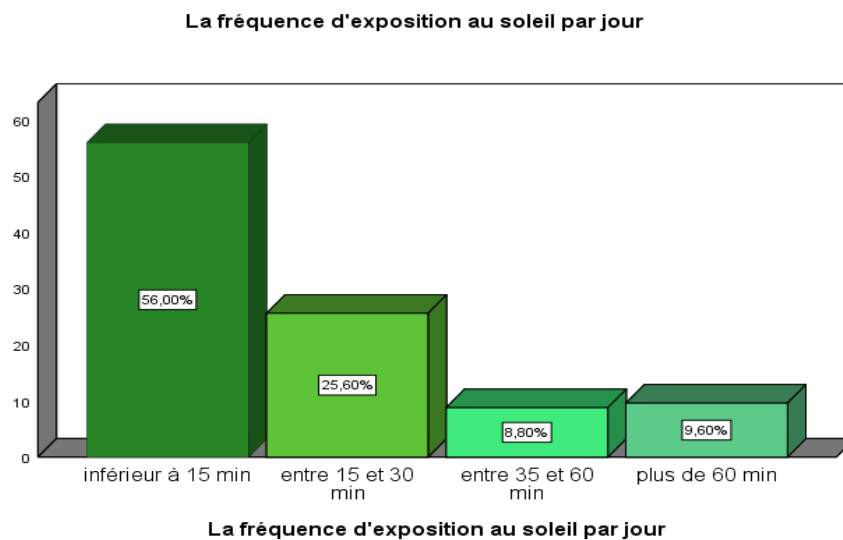


Figure 42 : Répartition de la population selon la durée d'exposition solaire par jour

Etude pratique

- 56% des patientes étaient faiblement exposées au soleil (< 15min), 25.6% étaient exposées de 15 à 30min par jour, alors qu'une exposition moyenne est remarquée chez 8.8%, et seulement 9.6% des femmes ont eu une exposition forte aux rayons solaires.

4.1.5. Répartition de la population selon le type de peau :

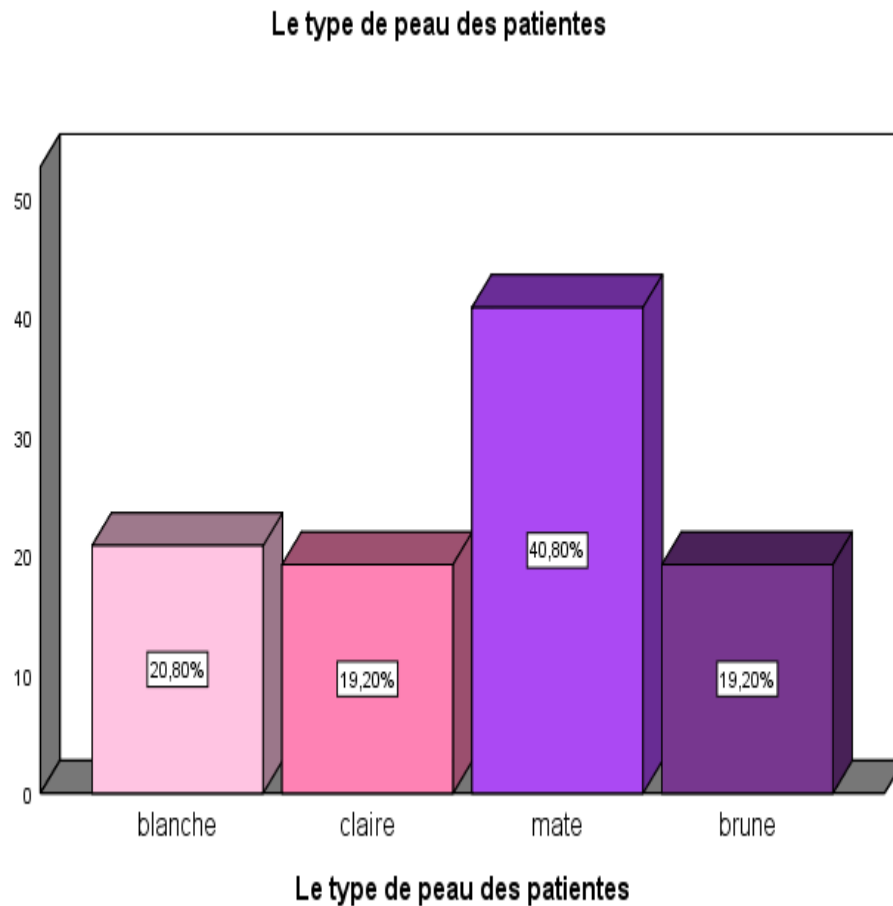
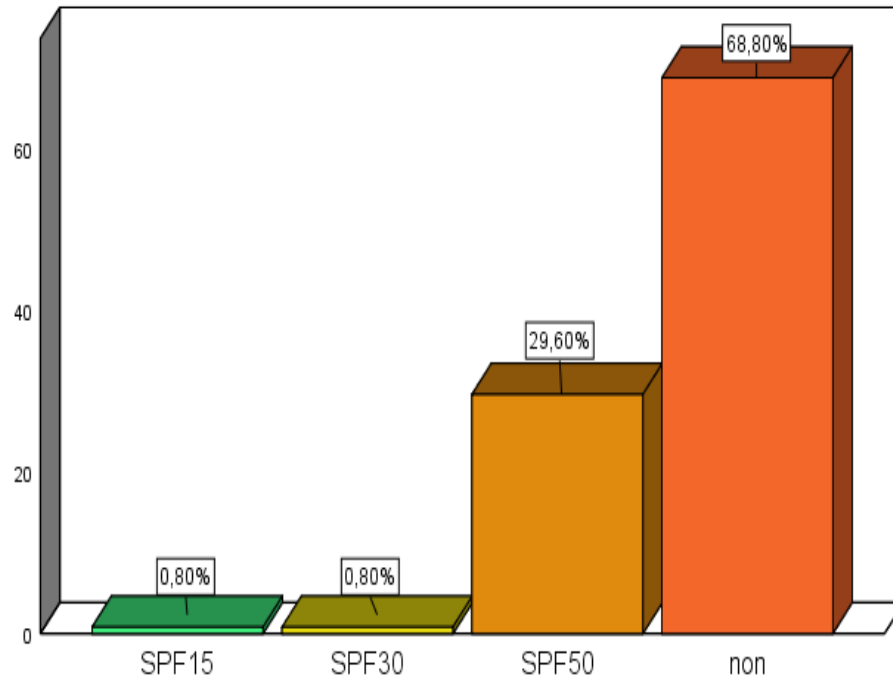


Figure 43: Répartition de la population selon le type de peau

- La majorité des femmes incluses dans notre étude ont une peau mate ; soit 40.8%.
- 20.8% des patientes ont une peau blanche, 19.20% présentent des peaux claires et le même pourcentage est observé chez les femmes brunettes

4.1.6. Répartition de la population selon l'utilisation des crèmes solaires :

L'utilisation des crèmes solaires par les patientes



L'utilisation des crèmes solaires par les patientes

Figure 44 : Répartition de la population selon l'utilisation des crèmes solaires

- Les femmes qui ne protègent pas leurs peaux représentent le taux majeur avec un pourcentage de 68.8%, alors que 29.6% protègent leur peau par des crèmes solaires de SPF 50

4.1.7. Répartition de la population selon le port de voile :

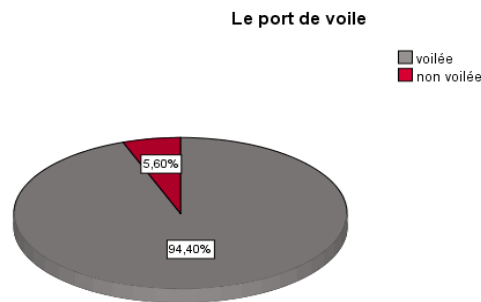


Figure 45 : Répartition de la population selon le port de voile

La plupart des femmes de notre étude sont voilées avec un pourcentage de 94.4%, le reste sont non-voilées

4.1.8. Répartition de la population selon les antécédents d'une fracture :

La présentation d'une fracture chez les patientes

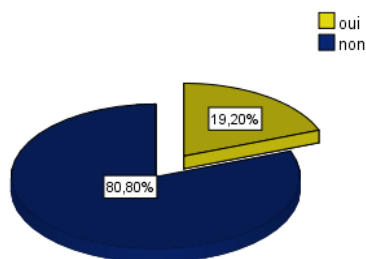


Figure 46 : Répartition de la population selon la présentation d'une fracture

- 80.8% des cas n'ont pas eu des fractures, et les 19.20% restantes ont des antécédents de fracture.

4.1.9. Répartition de la population selon les antécédents chirurgicaux :

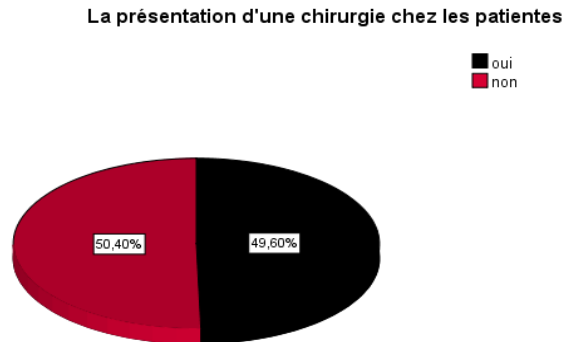


Figure 47 : Répartition de la population selon les antécédents chirurgicaux

- Presque la moitié des cas de notre population ont des antécédents chirurgicaux, avec un pourcentage de 50.4%

4.1.10. Répartition de la population selon la consommation des produits laitiers :

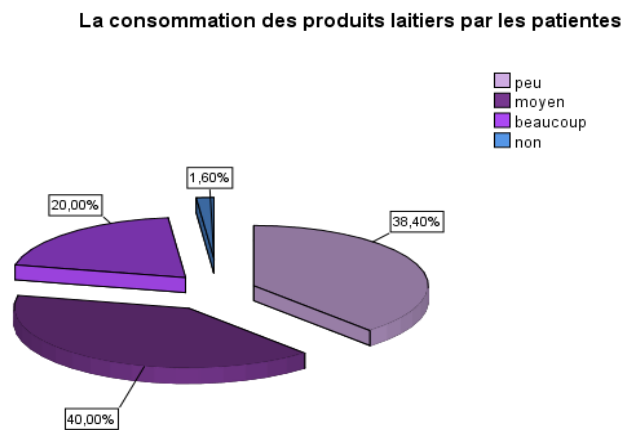


Figure 48 : Répartition de la population selon la consommation des produits laitiers

- La consommation des produits laitiers est moyenne chez 40% de notre population, alors que 38.4% des femmes consomment beaucoup ces produits, et 20% les consomment avec une faible fréquence.

4.1.11. Répartition de la population selon la consommation des produits lipidique :

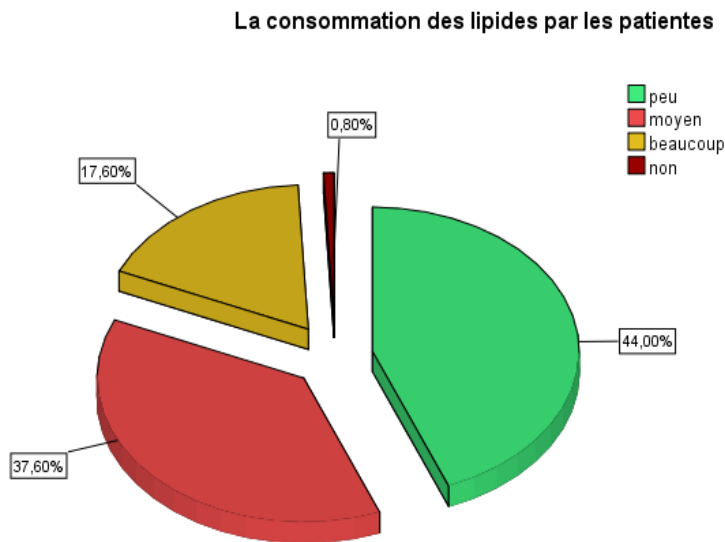


Figure 49 : Répartition de la population selon la consommation des produits lipidique

- La majorité des cas ne consomme pas beaucoup de produits lipidiques (soit 44%), 37.8% ont une consommation moyennes et 17.8% les consomment d'une façon abusée, seulement 0.8% ne les consomment pas

4.1.12. Répartition de la population selon la situation familiale :

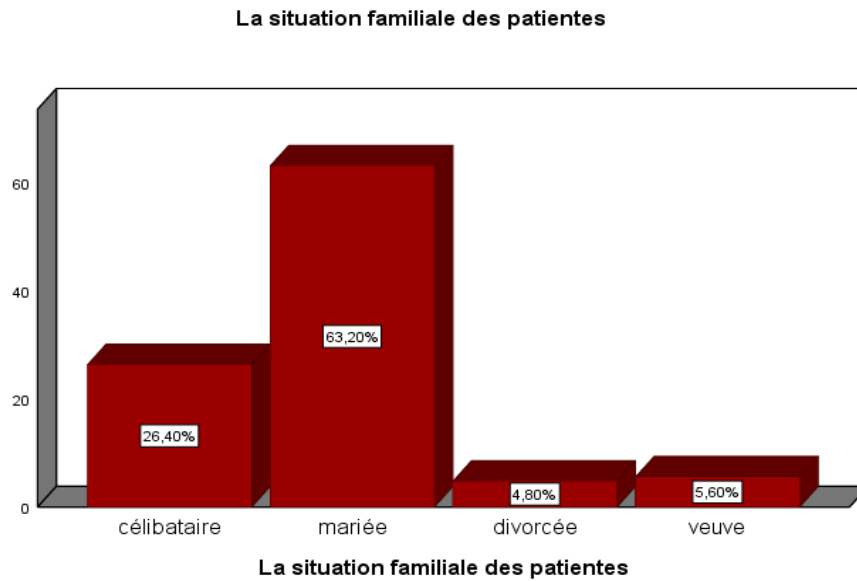


Figure 50 : Répartition de la population selon la situation familiale

- Les femmes mariées représentent la majorité des cas dans notre étude avec un taux de 63.2%, et 26.4% sont célibataires, 5.6% sont des femmes veuves et seulement 4.8% sont des femmes divorcées.

4.1.13. Répartition de la population selon la prise des contraceptifs oraux :

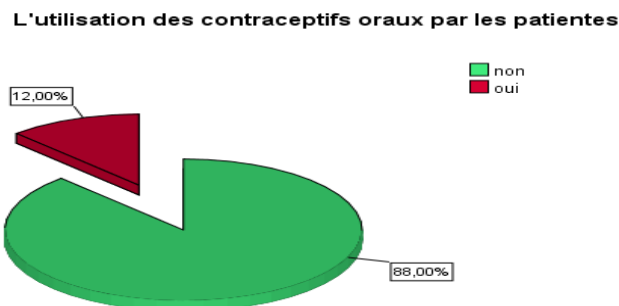


Figure 51 : Répartition de la population selon l'utilisation des contraceptifs oraux

- Un taux majeur de 88% représente les femmes qui n'utilisent pas les contraceptifs oraux, tandis que les femmes sous une contraception orale représentent une minorité.

4.1.14. Répartition de la population selon l'état physiologique des patientes :

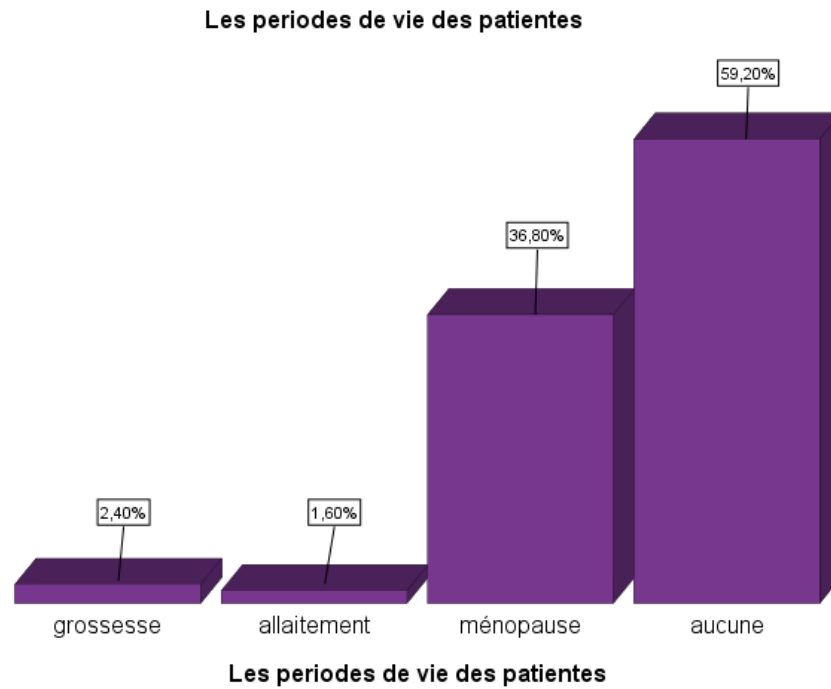


Figure 52 : Répartition de la population selon l'état physiologique des patientes

- Dans notre étude, les patientes sont à leur état physiologique normal, alors que 36.8% des cas sont des femmes ménopausées, 2.4% sont enceintes et seulement 1.6% sont des femmes qui allaitent

4.1.15. Répartition de la population selon les pathologies associées :

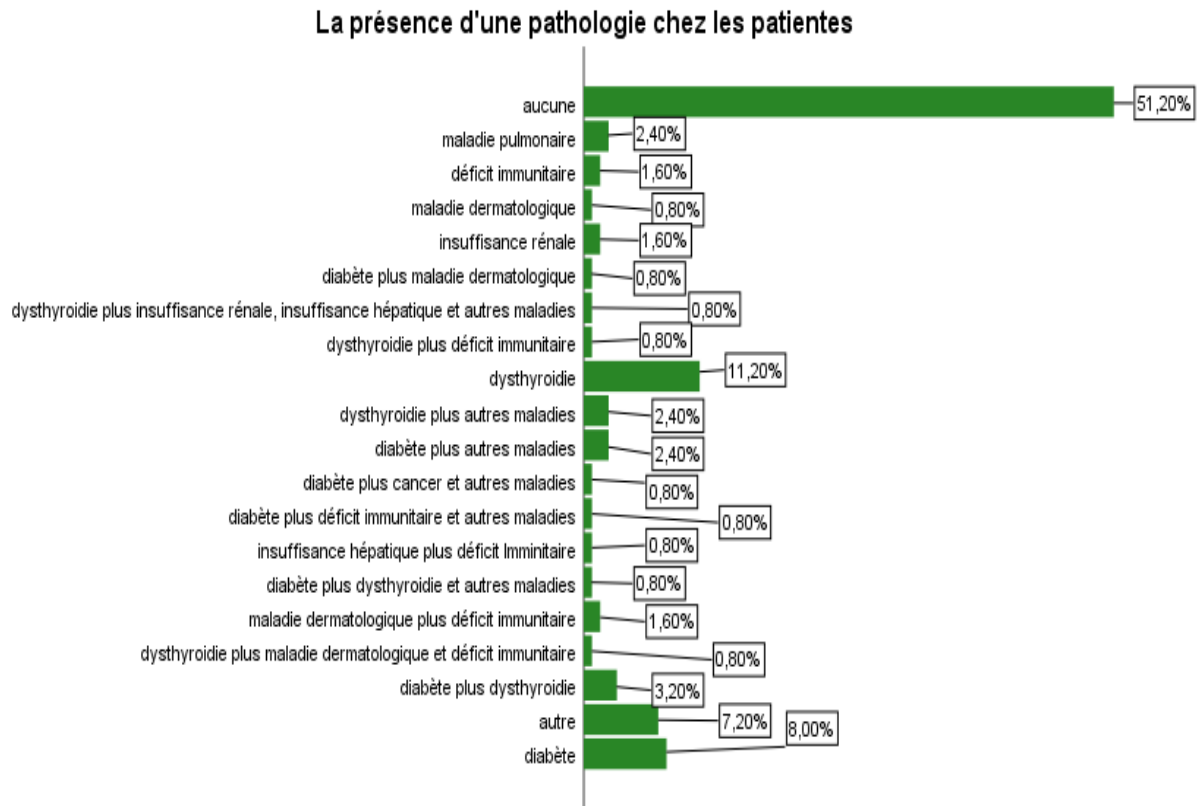


Figure 53 : Répartition de la population selon les pathologies associées

- La majorité des cas n'ont aucune pathologie, avec un pourcentage de 51.2%
- Le reste est partagé en faibles pourcentages par ordre descendant :
- Dysthyroidie soit 11.2%, Diabète soit 8%, autre pathologie soit 7.2%, Diabète associé avec la dysthyroidie présente 3.2%, les maladies pulmonaires ; diabète associé et la dysthyroidie associée ont un taux de 2.4%
- Les patientes souffrent de déficits immunitaires ; les maladies dermatologiques associées aux déficits immunitaires et de l'insuffisance rénale représentent le même pourcentage (soit 1.6%)
- 0.8% des cas souffrent de dysthyroidie associée avec une maladie dermatologique et un déficit immunitaire ; diabète avec une dysthyroidie et autre maladie ; insuffisance hépatique associée d'un déficit immunitaire ; diabète associé d'autre pathologie chez une cancéreuse ; dysthyroidie avec un déficit immunitaire ; maladie dermatologique chez une

Etude pratique

diabétique ; et de l'insuffisance hépatique avec une autre maladie chez un cas insuffisant rénal, et en fin les maladies dermatologiques

Les pathologies les plus fréquentes dans notre échantillon :

On a remarqué dans notre population une prédominance des diabétiques, ainsi que les patientes souffrent de la dysthyroïdie ; maladie dermatologique et un déficit immunitaire, associés à d'autres maladies ou pas.

Alors, on a essayé de faire une analyse plus précise pour ces pathologies ou on prend en compte les effectifs incluant d'autres maladies.

		Diabète	Dysthyroïdie	Maladie dermatologique	Déficit Immunitaire	Aucune
N	Valide	125	125	125	125	125
	Manquant	0	0	0	0	0
Fréquence		20	25	5	8	64
Pourcentage		16%	20%	4%	6,4%	51,2%

Tableau 8 : Répartition de la population selon la présence d'une pathologie

4.1.16. Répartition de la population selon les paramètres biologiques :

4.1.16.1. Vitamine D :

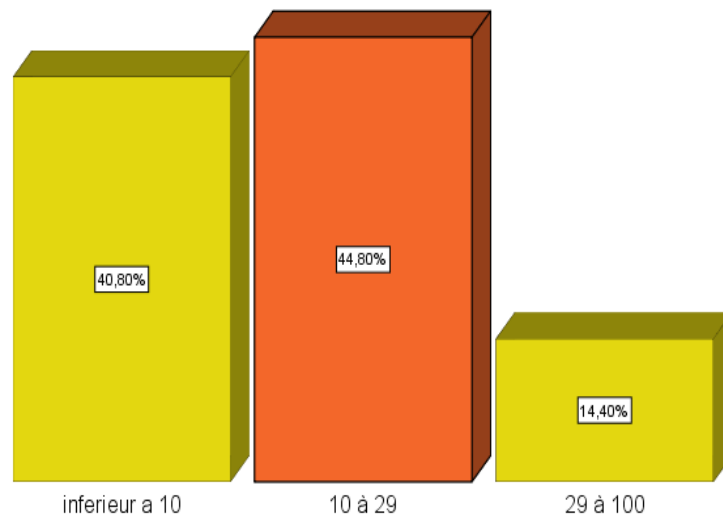


Figure 54: Répartition de la population selon les taux de la vitamine D.

- Dans notre population Le taux moyen de la vitamine D était de $17,26 \pm 14,67$ ng/ml avec deux extrêmes de 1,90 ng/ml et 86,74 ng/ml.
- La majorité de la population ont une insuffisance en vitamine D avec un pourcentage de 44,80% ; 40,80% avaient un carence et 14,40% présentaient un taux suffisant en vitamine D.

Etude pratique

	N		Moyenne	Écart type	Minimum	Maximum
	Valide	Manquant				
Dosage de vitamine D	125	0	17,2612	14,67311	1,90	86,74
Dosage de calcium	119	6	84,4784	9,32420	23,65	101,77
Dosage de phosphore	119	6	3,2017	0,74116	1,00	7,00
Dosage de magnésium	119	6	1,9857	0,34167	1,11	3,62
Dosage de créatinine	119	6	0,7094	0,52592	0,10	6,14
Dosage d'urée	119	6	0,2537	0,08416	0,07	0,74
Dosage de PTH	10	115	33,2700	12,88574	18,50	58,40
Dosage d'albumine	119	6	45,1613	5,50148	19,90	54,70
Dosage de cholestérol	119	6	1,7237	0,40237	0,79	2,72
Dosage de triglycéride	119	6	1,0253	0,55748	0,18	2,79

Tableau 9 : Bilan biologique de la population étudiée.

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

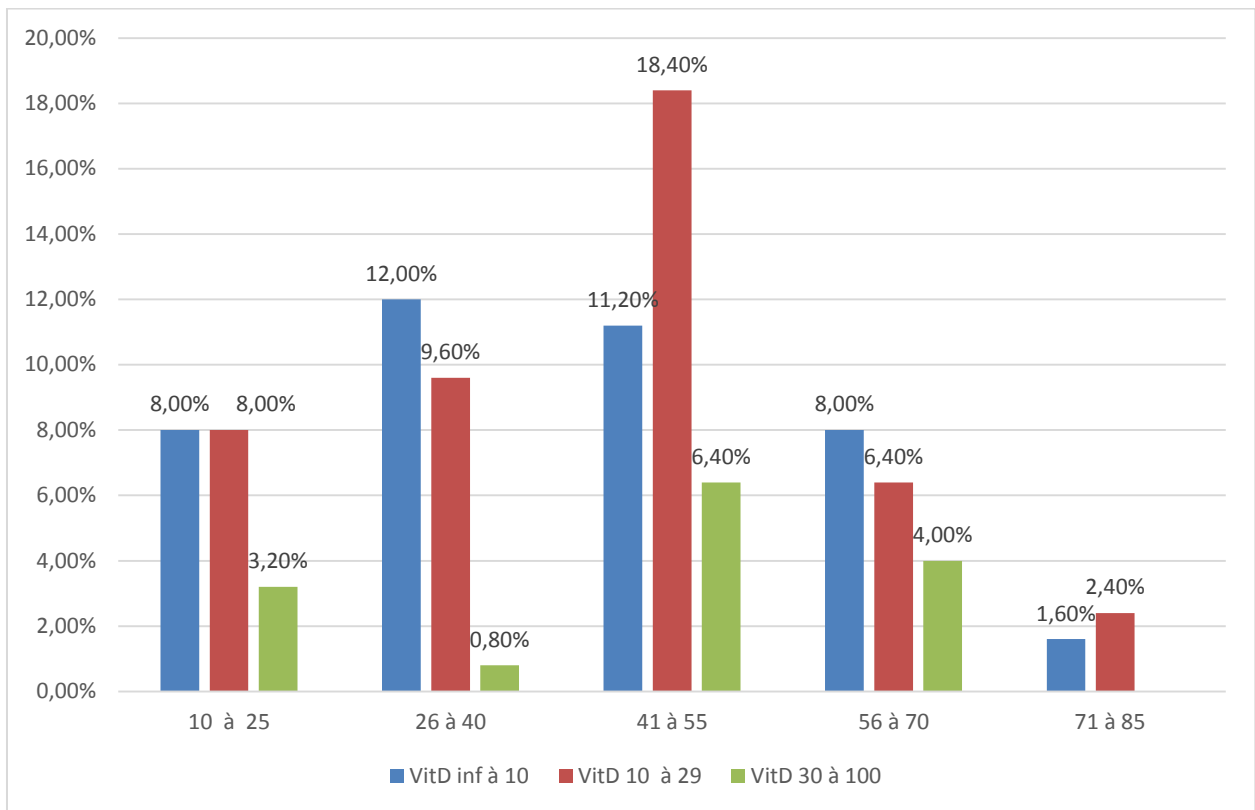


Figure 55 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'âge

- L'insuffisance en vitamine D est plus élevée dans la tranche d'âge de 41 à 55ans
- Le déficit en vitamine D est plus remarquable dans les deux tranches d'âge : 26 à 40 ans (12%) et 41 à 55 ans (11.2%)

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

:

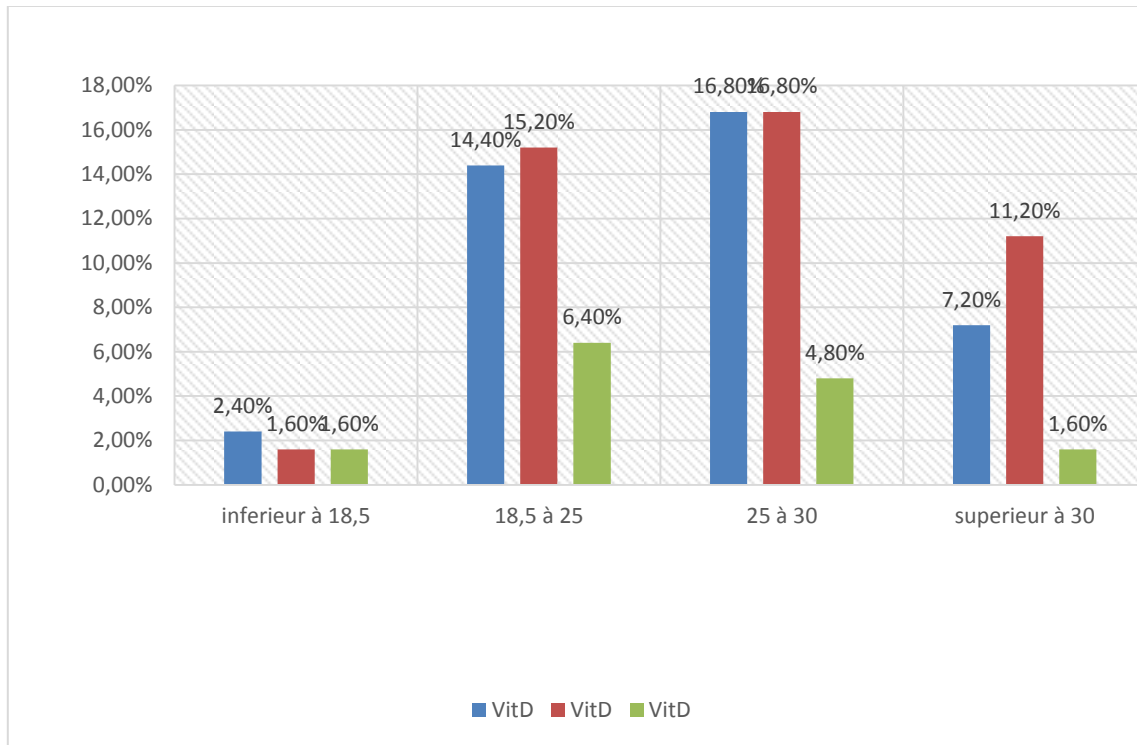


Figure 56 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'IMC

- Le déficit en Vit D est observé chez les sujets en surpoids (16.8%) et les sujets normaux (14.4%)
- L'insuffisance en Vit D est remarquable chez les patientes en surpoids (16.8%) et chez les personnes qui ont une corpulence normale (15.2%)

4.1.19. Répartition de la population selon la vitamine D et l'activité physique :

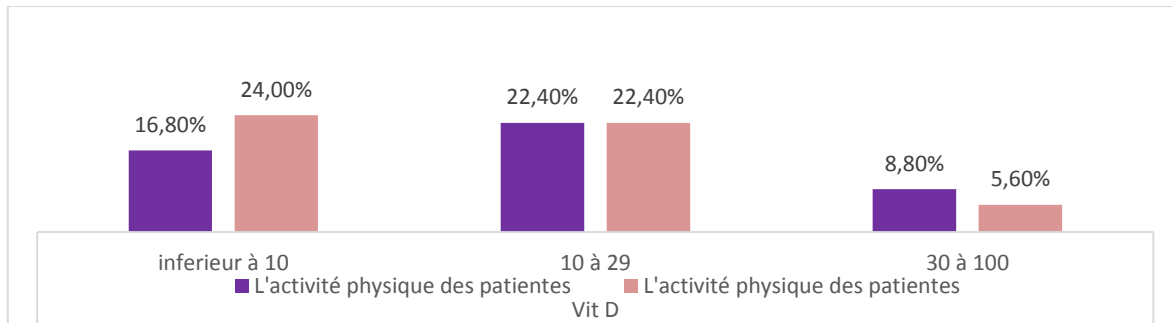


Figure 57 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'activité physique

- Le déficit en vitamine D est observé chez 24% des cas qui ne font pas d'activité physique, alors que l'insuffisance en Vit D est considérable chez les sujets exerçants et les non-exerçants d'activité physique

4.1.20. Répartition de la population selon la vitamine D et l'exposition solaire :

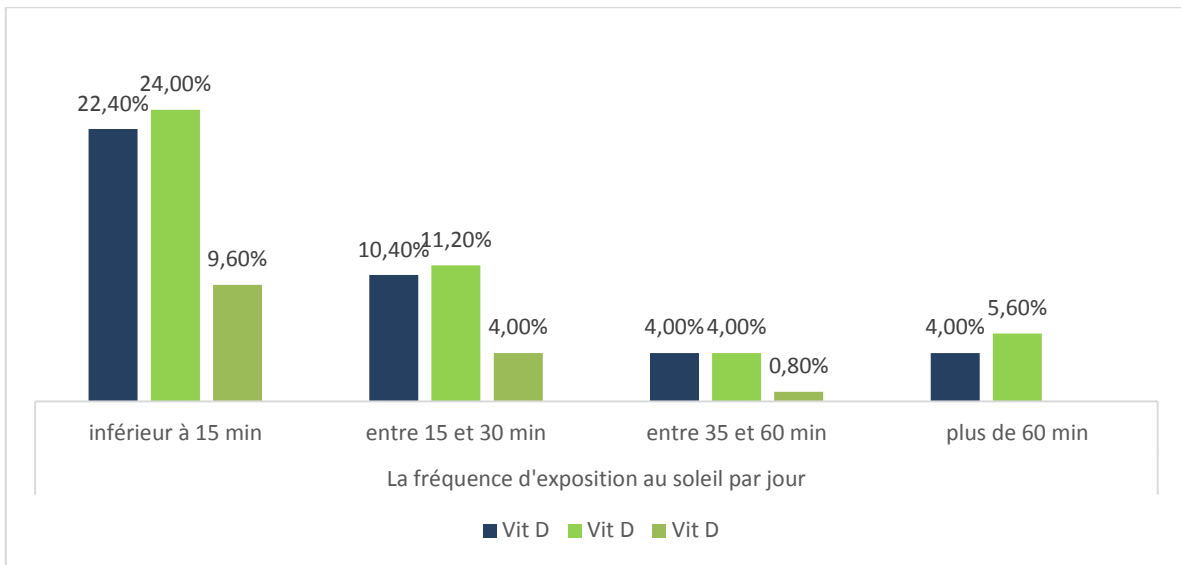


Figure 58 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'exposition solaire

- Le déficit et l'insuffisance en vitamine D est remarquable chez les sujets faiblement exposés aux rayons solaires

4.1.21. Répartition de la population selon la vitamine D et le type de peau :

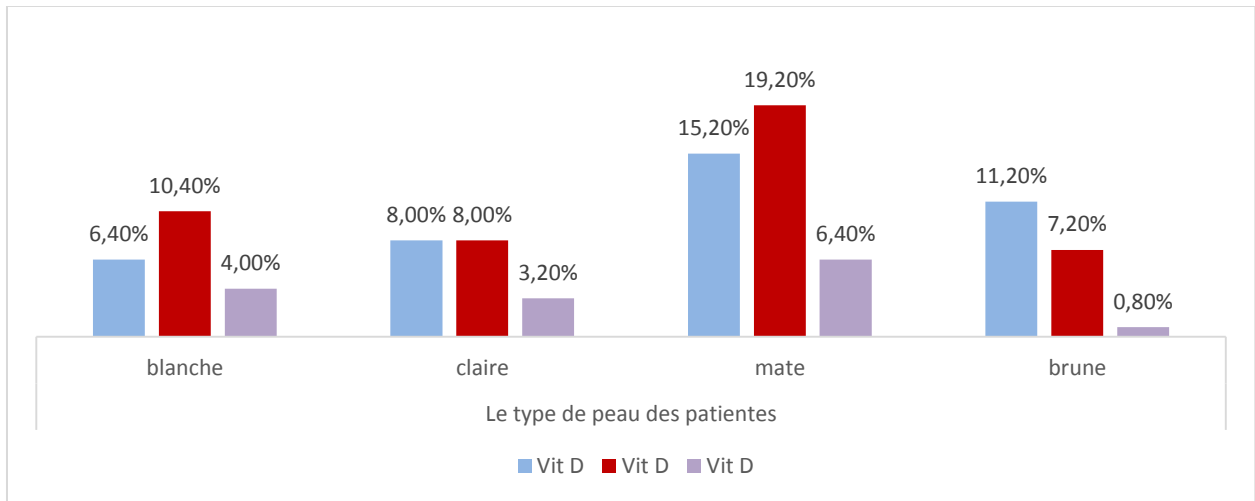


Figure 59 : Répartition de la population selon la vitamine D et le type de peau

- 19.2% des patientes avec une peau mate ont une insuffisance en Vit D, et 15.2% souffrent d'un déficit de cette vitamine

4.1.22. Répartition de la population selon la vitamine D et l'utilisation des crèmes solaires :

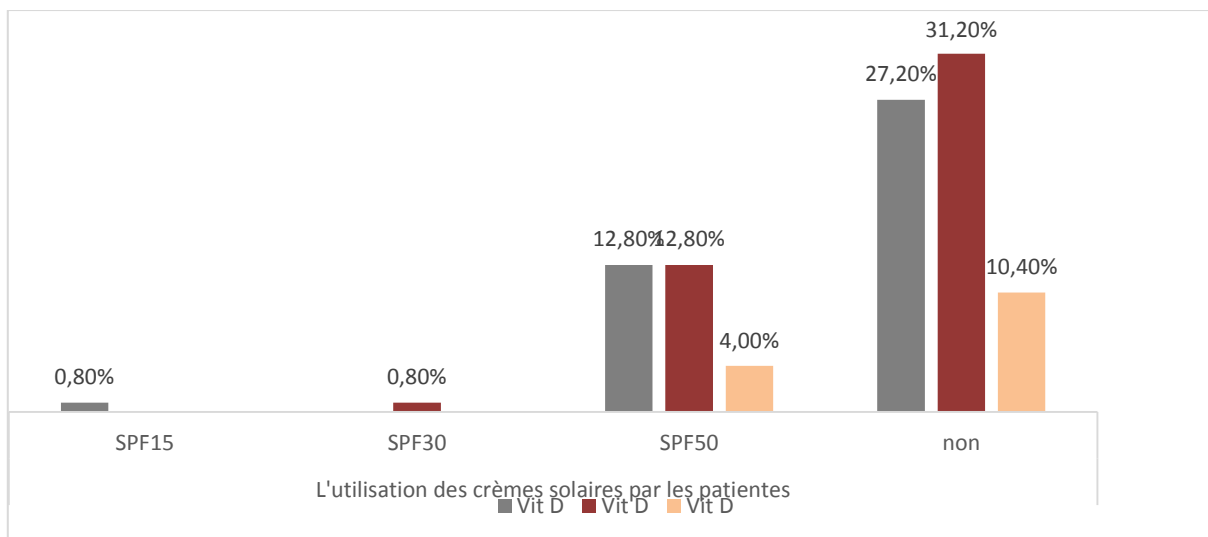


Figure 60 : Répartition de la population selon la vitamine D et l'utilisation des crèmes solaires

- Un taux de 27.2% de déficit et de 31.2% de l'insuffisance en vitamine D sont les plus observés chez les femmes non protégées du soleil.

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

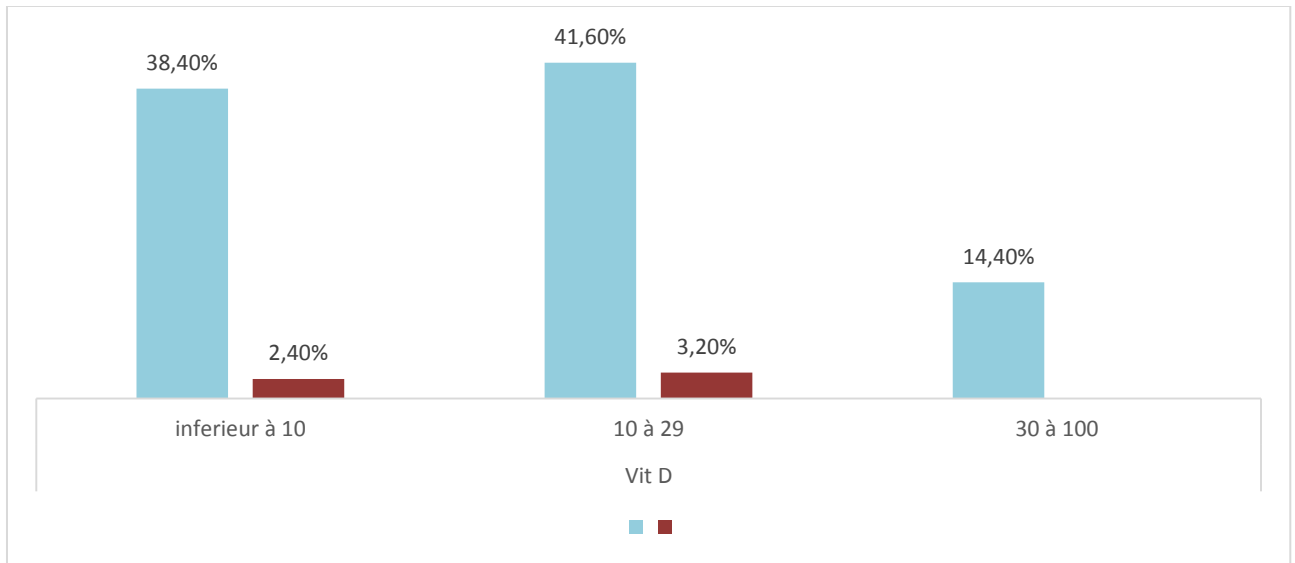


Figure 61 : Répartition de la population selon la vitamine D et le port de voile

- La plupart des femmes voilées présentent un déficit et une insuffisance en vitamine D.

4.1.24. Répartition de la population selon la vitamine D et la situation familiale :

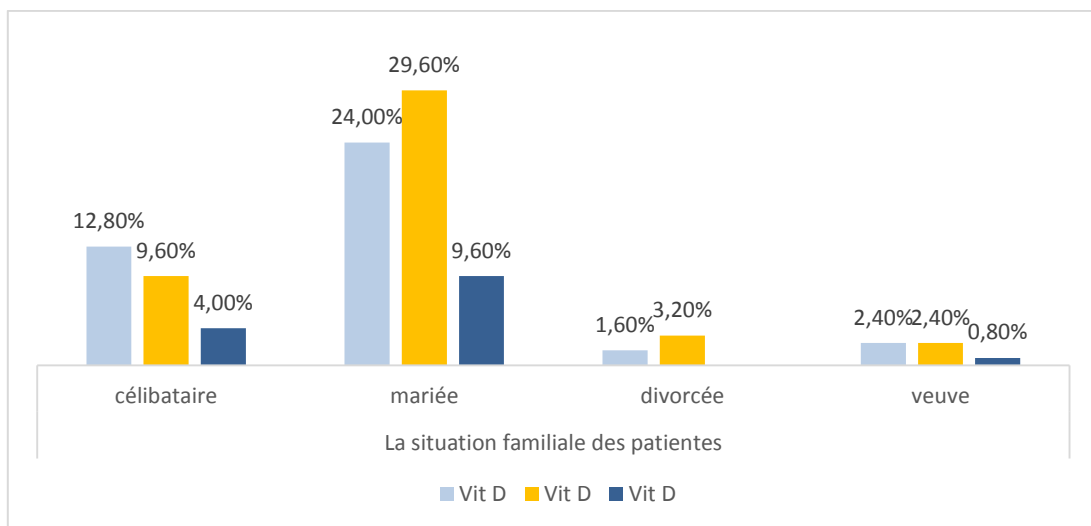


Figure 62 : Répartition de la population selon la vitamine D et la situation familiale

- La majorité des patientes mariées présentent un déficit et une insuffisance accrue en vitamine D

4.1.25. Répartition de la population selon la vitamine D et les contraceptifs oraux :

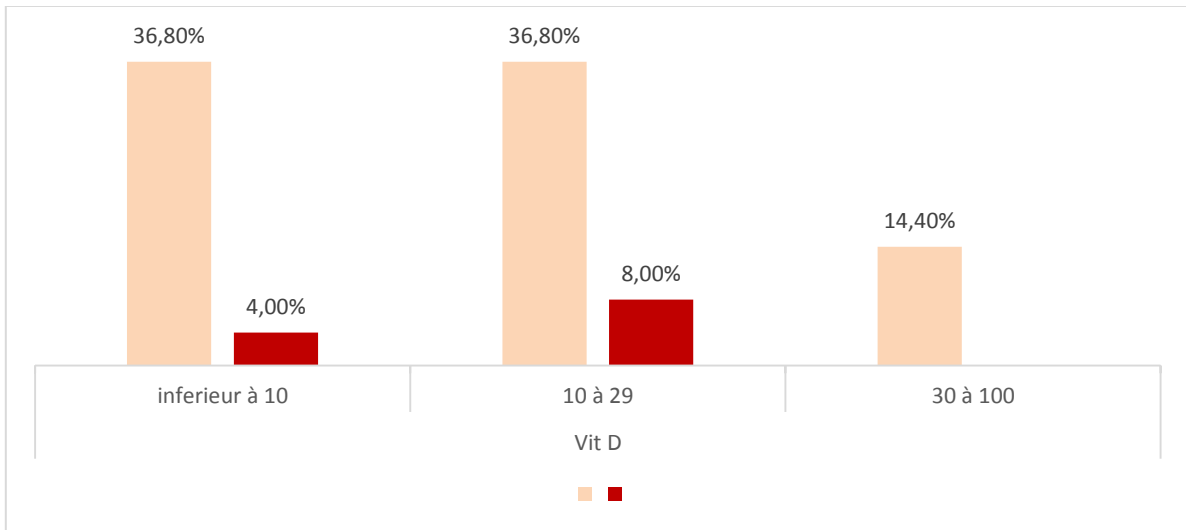


Figure 63 : Répartition de la population selon la vitamine D et les contraceptifs oraux

- Les femmes sous la contraception orale présentent une minorité des cas souffrants de déficit (soit 4%) et de l'insuffisance en Vit D (soit 8%)

4.1.26. Répartition de la population selon la vitamine D et l'état physiologique :

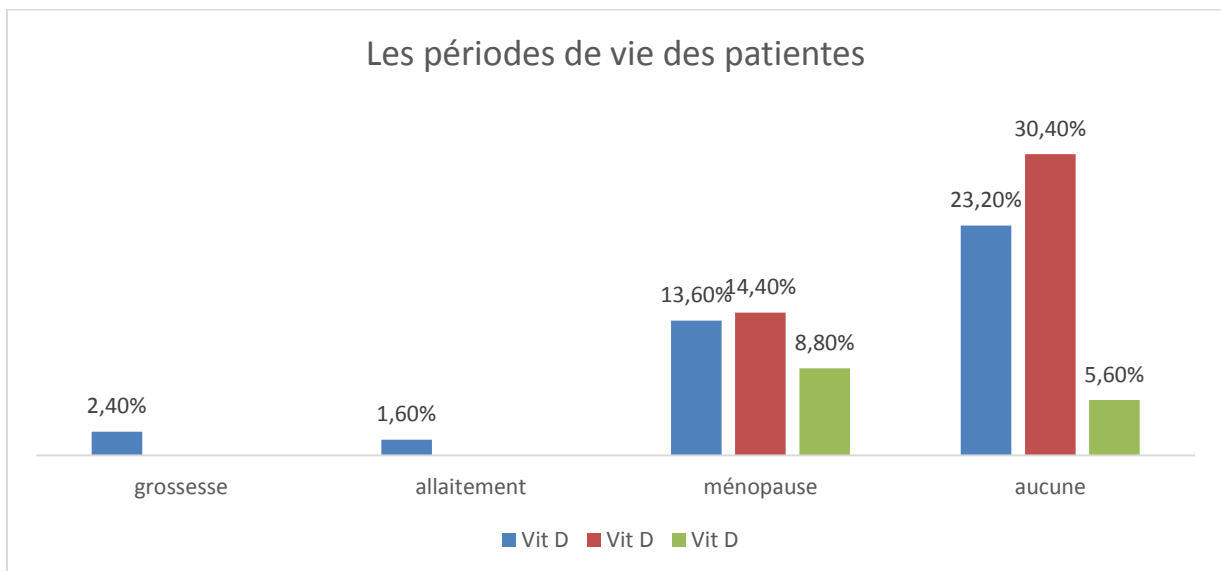


Figure 64: Répartition de la population selon la vitamine D et la période de vie

- La carence en vitamine D est plus remarquable chez les cas dans leur période normale de vie, mais des taux considérables de l'insuffisance (14.4%) et de déficit en vitamine D (13.6%) sont détectés chez les femmes ménopausées.

4.1.27. Répartition de la population selon la vitamine D et les pathologies :

	Vitamine D			
	Inferieur à 10	10 à 29	30 à 100	Totale
Diabète	8,00%	5,60%	2,40%	16,00%
Dysthyroïdie	6,40%	8,80%	4,80%	20,00%
Maladie Dermatologique	0,80%	2,40%	0,80%	4,00%
Déficit Immunitaire	2,40%	2,40%	1,60%	6,40%
AUTRES	5,60%	6,40%	3,20%	15,20%
Aucune maladie	22,4%	22,4%	6,4%	51,2%

- On a trouvé que l'hypovitaminose D est observée chez les patientes qui n'ont aucune maladie. Tandis que le déficit de cette vitamine est remarquable chez les diabétiques (8%), et le taux de l'insuffisance est important chez les sujets souffrant d'une dysthyroïdie.

4.2. Etude de la relation entre la vitamine D et les autres paramètres biologiques ; pathologies associées ; et la supplémentation en Vit D et le calcium :

Tableau 10 : La relation entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et les autres paramètres.

	Vitamine D
Age	Sig = 0,455
IMC	Sig = 0,357
Activité physique	Sig = 0,483
Exposition solaire	Sig = 0,452
Type de peau	Sig = 0,424
Crèmes solaires	Sig = 0,353
Port de voile	Sig = 0,383
Situation familiale	Sig = 0,321
Contraceptifs oraux	Sig = 0,502
Période de vie	Sig = 0,8

Etude pratique

- Il n'y a aucune signification entre les concentrations plasmatiques de la VitD et l'âge, l'IMC, l'activité physique, l'exposition solaire, le Type de peau, les crèmes solaires, la port de voile, la situation familiale, les contraceptifs oraux, Période de vie .

Tableau 11 : La relation entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et les paramètres biologiques .

Vitamine D	
Dosage de calcium	Sig = 0,053
Dosage de phosphore	Sig = 0,119
Dosage de magnésium	Sig = 0,574
Dosage de créatinine	Sig = 0,505
Dosage d'urée	Sig = 0,514
Dosage de PTH	Sig = 0,344
Dosage d'albumine	Sig = 0,293
Dosage de cholestérol	Sig = 0,894
Dosage de triglycéride	Sig = 0,803

- Il n'y a aucune signification entre le vitamine d et le magnésium ; créatinine ; urée ; PTH ; albumine, et surtout avec le cholestérol (P=0,894) et le triglycéride (P=0,803). Cependant le phosphore (P=0,119) et le calcium (P=0,053) sont proche de la signification avec le vitamine D.

Tableau 12 : La relation entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et les pathologies .

	Vitamine D				
	Inferieur à 10	10 à 29	30 à 100	Totale	Sig
Diabète	8,00%	5,60%	2,40%	16,00%	0,603
Dysthyroïdie	6,40%	8,80%	4,80%	20,00%	0,273
Maladie Dermatologique	0,80%	2,40%	0,80%	4,00%	0,627
Déficit Immunitaire	2,40%	2,40%	1,60%	6,40%	0,673
AUTRES	5,60%	6,40%	3,20%	15,20%	0,667
Aucune maladie	22,4%	22,4%	6,4%	51,2%	0,726

Etude pratique

- Il n'y a aucune signification entre les concentrations plasmatiques de la Vit D et le Diabète ; la dysthyroïdie, les maladie ddermatologiques ; déficit Immunitaire et les autres maladie.

Tableau 13 : La relation entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et les patientes qui prendre des suppléments en vitD et Calcium .

		Vitamine D			Total	Sig
		Inferieur à 10	10 à 29	30 à 100	Total	
Supplémentation VitD	Effectif	8	25	14	47	0
	% du total	6,40%	20,00%	11,20%	37,60%	
Supplémentation en Calcium	Effectif	7	9	8	24	0,047
	% du total	5,60%	7,20%	6,40%	19,20%	

- Il y a une signification entre les concentrations plasmatiques de la Vit D et et les patientes sous suppléments de vitamine D et Calcium.

5. Discussion :

A cause de l'absence d'une définition standard du statut en vit D, les valeurs de référence que nous avons utilisé dans notre étude les valeurs établies par le laboratoire de biochimie au niveau du CHU de Tlemcen :

- Un déficit en vitamine D est correspond à un taux inférieur à 10 ng/ml.
- Une insuffisance est définie par un taux sérique de vitamine D compris entre 10 et 29 ng/ml.
- Une concentration normale est correspond à un taux entre 29 et 100 ng/ml.
- Une toxicité potentielle est indiquée par un taux sérique de vitamine D supérieur à 100ng/ml.

Notre présente étude vise à l'estimation de la fréquence de la carence en vitamine D et de la recherche des facteurs de risque potentiels d'une hypovitaminose D chez 125 femmes âgées de 10 à 80 ans, cette dernière est réalisée au sein du Laboratoire de Biochimie CHU de Tlemcen TIDJANI DAMERDJI.

Dans notre population une fréquence importante de l'hypovitaminose D a été notée, touchant la majorité des sujets inclus (**85,6%**).

La répartition de la population de notre étude est comme suit : (**44,80%**) des patients avaient une insuffisance, (**40,80%**) présentaient un déficit en vitamine D et un statut optimal souhaitable n'est observé que chez (**14,40%**). Le taux moyen de 25(OH)D de notre population était de **17,26 ± 14,67 ng/ml**.

La comparaison de ces résultats aux autres études a été difficile, à cause des niveaux de carence qui varie selon les auteurs, ainsi que les tranches d'âges différent d'une étude à l'autre ; donc nous avons pris des études qui contenaient les moyennes de vit D et nous avons sélectionné celles dont les définitions du statut en vitamine D et les tranches d'âges se rapprochaient de nôtre pour rendre les études comparables.

Plusieurs études ont fait 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 ce qui rendre cette situation de carence en vitamine D n'est toutefois pas propre à l'Algérie.

Etude pratique

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 [1].

En Égypte, les études de ces dernières années révèlent une prévalence forte de l'hypovitaminose D [2] Elbassiony et al ; une cohorte de 150 patients ont retrouvé 52,7% avaient un déficit en vit D avec un taux moyen de $28,7 \pm 9,6$ ng/ml [3].

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.

Nos résultats sont en accord aussi avec ceux rapportés par un grand nombre d'études dans différents pays du monde [4].

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[5].

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 (Pizzara) 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 Pizzara 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 [6].

Une étude faite 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 [7].

En ce qui concerne l'âge, le déficit et l'insuffisance en vitamine D étaient plus élevés dans les deux tranches d'âge 26-40 ans et 41-55 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.

Dans notre travail, l'hypovitaminose D n'est pas fortement liée à l'âge car toutes les tranches d'âge sont concernées. La prévalence de l'hypovitaminose D est observée chez le groupe dont l'âge compris entre 40 et 55ans, avec un pourcentage de (36%) cela on l'explique

Etude pratique

par les aspects socioculturels principalement le port de vêtements très couverts qui empêchent la synthèse cutanée de la vitamine D. Suivie respectivement par le groupe dont l'âge est entre 25 et 40 ans (22,40%) et l'âge compris entre 10 et 25 ans (19,20%), après le tranche d'âge de 55 à 70 et enfin on trouve le groupe dont l'âge est supérieur à 70 ans (4%). Donc la corrélation entre les taux de la vitamine D et l'âge n'était pas significative .

Dans l'étude de I González-Molero et al. Qui faite en Espagne ; les résultats montrent que la relation entre concentration de 25-hydroxyvitamine D est l'âge est inversement proportionnel ($P < 0.0001$).

Au cours de la ménopause, la balance calcique diminue et les taux de la parathormone augmentent qui va participer à la réduction des taux sériques de la vit D.

Plusieurs études montrent une forte prévalence de l'hypovitaminose D chez les femmes ménopausées c'est le cas de l'étude réalisée en Algérie sur 546 femmes âgées de 45 ans et plus de la localité de Douera la prévalence de l'hypovitaminose était de 89% [8]

Le déficit en vitamine D était plus observé chez les sujets de corpulence normale, en surpoids et 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.

Plusieurs études montrent que les concentrations de 25 (OH) D les plus basses sont significativement associées à un IMC plus élevé. 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 [9] ; et une autre étude, menée par Ravindra et al sur une population de 287 sujets avec différentes tranches d'âge [10], entretemps, d'autres travaux n'ont montré aucune association significative entre l'IMC et le taux plasmatique de la vitamine D [11] [12].

Les résultats de notre travail montrent que la prévalence de l'hypovitaminose est très forte chez les sujets ayant une exposition solaire inférieure à 15mn .

L'étude réalisée par Fonseca et al., qui ont montré que le taux de vitamine D était corrélé avec le lieu d'habitation : le taux de la vitamine D était plus bas chez les femmes saoudiennes vivant dans un appartement que chez les femmes habitant dans une villa ou en zone rurale. Les auteurs ont interrogé les femmes sur le temps passé en dehors de la maison. La concentration de 25 (OH) D était significativement plus basse chez les femmes qui passaient moins de 30mn/j hors de chez elles [13].

Etude pratique

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. De même, 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 [14].

Dans une enquête prospective sur des femmes marocaines portant le voile; âgées de 21 à 65 ans 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) [15].

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 non voilées ($5,12 \pm 3,57$ ng/ml contre $9,80 \pm 6,46$ ng/ml, respectivement ; $p < 0,001$) [16].

Certaines habitudes vestimentaires comme le port de vêtements couvrants en permanence diminuent voire empêchent la synthèse cutanée de vitamine D.

Dans notre étude, la majorité des femmes qui ont participé à l'enquête sont porteuse de vêtements les couvrant. La prévalence chez ces femmes est de 94,40%. Le faible effectif des femmes non voilées a empêché de faire une comparaison entre les 2 groupes de femmes. Plusieurs études anciennes et récentes montrent que le principal facteur de risque d'hypovitaminose D chez des populations jeunes en bonne santé vivant dans des pays fortement ensoleillés est le port de vêtements couvrants.

En Jordanie une étude a été réalisée par Mishal sur 124 femmes et 22 hommes en bonne santé, recrutés parmi les personnels et étudiants de l'hôpital d'Amman, âgés entre 18 et 45 ans. La norme pour cette étude a été fixée à 30 nmol/l, la déficience sévère étant à 12,5 nmol/l. les femmes ont été réparties en 3 groupes selon leur vêtement : vêtement occidental, hijab (voile qui découvre le visage et les mains) et niqab (qui ne découvre que les yeux). En été, 83,3% des femmes portant le niqab, 54,8% des femmes portant le hijab et 30,8% des femmes habillées à l'occidentale étaient en dessous du seuil de 30 nmol/l. Cette prévalence atteignait 100% pour le seuil à 50 nmol/l [17].

Etude pratique

Les crèmes solaires sont considérées comme des écrans qui absorbent les UVB complètement et bloquent la synthèse cutanée de la vit D [18].

Dans notre étude nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative avec le taux de vit D. des études anciennes de Matsuoka et al. montrent que l'application régulière d'écran solaire chez 20 volontaires diminuait significativement les taux de vit D [19]. Cependant ; l'étude VESTAL, rapporte le même constat que celui de notre étude ,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 [20].

Dans notre étude il n'y avait pas de différence significative entre la moyenne de la vit D chez les femmes qui ont un teint foncé et un teint clair.

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

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 ; $P < 0,001$) [21].

Les sujets souffrant de pathologies chroniques ont une prévalence très élevée de l'hypovitaminose D pouvant interférer avec le métabolisme de la vitamine D [22]. Ainsi que Des médicaments tels que les corticoïdes, certains anticonvulsivants, la rifampicine, vont entraîner la destruction des métabolites de la vitamine D[23].

Au Nord de l'Inde en 2012, une étude de cas prospective a révélé une prévalence de l'hypovitaminose D chez les 72 patients diabétiques du type 2 pour un taux inférieur à 30 ng/ml, âgés <25 ans, nouvellement diagnostiqués et 41 témoins sains appariés selon l'âge et le sexe ont été étudiés et une durée moyenne de diabète de 10 à 15 ans. Une carence en vitamine D a été observée chez 91,1% des sujets diabétiques et 58,5% des sujets témoins en bonne santé. La moyenne de la 25 (OH) D était significativement faible ($7,88 \pm 1,20$ ng / ml) chez les sujets diabétiques versus $16,64 \pm 7,83$ ng / ml chez les témoins. 60% des cas présentaient une carence sévère en vitamine D, comparativement à 8,3% chez les témoins [24].

Etude pratique

La relation entre la vitamine D et les maladies auto-immunes a été discutée dans de nombreuses études observationnelles et les résultats obtenus restent assez ambigus.

Une étude turque est réalisée sur 03 groupes de 540 sujets au total (un groupe de 180 cas HT sous L-thyroxine, un groupe de 180 cas HT nouvellement diagnostiqués et un groupe de 180 témoins), une différence significative ($p < 0.001$) a été retrouvée entre les taux de vit D chez les atteints de thyroïdite d'Hashimoto par rapport au groupe de témoins [25].

Des études fondamentales évoque qu'il existe un rôle direct de la vitamine D aux différentes étapes de la physiopathologie de la dermatite atopique ; Une étude interventionnelle comparative évaluant l'intérêt d'une supplémentation par vit D *versus* placebo, sur la sévérité de la dermatite atopique permet de confirmer l'existence d'une relation physiopathologique direct entre le vit D et la dermatite atopique. L'amélioration de la sévérité de cette dernière après supplémentation en vit D a été rapportée par trois essais contrôlés et randomisés mais portant sur un faible effectif [26].

Dans notre étude on a trouvé aucune signification entre la vitamine D et ces pathologies.

Toutes les femmes qui ont un états physiologiques particuliers (enceintes et allaitantes) ayant participé à l'étude sont touchées par l'hypovitaminose D. la prévalence est donc de 100%.

Les femmes enceintes et allaitantes constituent un groupe à risque d'hypovitaminose D dont 76% entre elles sont déficitaires [27].

Des études démographiques ont confirmé que la prévalence de la carence en vitamine D est importante dans de nombreuses sociétés et particulièrement préoccupante chez les femmes enceintes. La carence en vitamine D pendant la grossesse est associée à un large éventail de résultats défavorables pour la santé maternelle et de la progéniture. À ce jour, les études sur la carence en vitamine D pendant la grossesse se sont concentrées sur des mesures à un ou deux moments isolés. Nous avons examiné à la fois la concentration de 25 hydroxy vitamine D (25OHD) dans le sang de cordon et la gestation et étudié la prévalence et les corrélations de la carence en vitamine D dans une large cohorte ethniquement diversifiée de femmes enceintes et de leurs nourrissons aux Pays-Bas. Les résultats de cette étude montrent que La prévalence de la carence en vitamine D à la mi-gestation était de 26%, tandis que chez les nouveau-nés 46% étaient déficitaires. 21 % des couples mère-enfant présentaient une carence persistante en vitamine D (c.-à-d. une carence dans les échantillons de la mère et du cordon) et 29 % étaient

Étude pratique

déficients en vitamine D dans l'un des deux échantillons seulement. Une carence persistante en vitamine D était fortement associée à une ascendance non européenne et à une naissance printanière [28].

Dans notre populations le pourcentage des femmes enceinte et allaitées est plus bas alors cela ne permet pas de juger notre résultat.

Limites de l'étude, recommandations et perspectives

Les limites de l'étude :

Il manque des données épidémiologiques sur l'incidence de la carence en vitD dans la population algérienne, notamment dans la région de Tlemcen, pour permettre une comparaison avec nos résultats.

- Une autre limite vient de la difficulté de doser la parathormone.
- Le manque des réactifs et matériels.
- Des problèmes avec certains automates qui ont été toujours en panne.

Perspectives et recommandations :

Nous recommandons les actions suivantes :

- 1- Il serait également intéressant d'évaluer la prévalence de la carence en vitamine D dans d'autres régions d'Algérie.
- 2- Évaluer les effets d'une carence à long terme en vitamine D sur les os et le métabolisme.
- 3- Présenter des études randomisées, un groupe bénéficiant d'une supplémentation en vitamine D et l'autre bénéficiant d'un placebo. L'étude permettra de mieux comparer les impacts sur la santé publique d'une carence en vitamine D.
- 4- Évaluer l'apport quotidien en vitamine D de la population algérienne et la mise en œuvre des politiques d'enrichissement alimentaire.
- 5- Mettre en place des programmes de sensibilisation dans tous les établissements de santé pour rappeler les médecins de la nécessité d'un apport adéquat en vitamine D.
- 6- Organiser des séminaires de formation médicale continue post universitaire pour

Conclusion

Conclusion

Les connaissances sur la Vitamine D ont progressé ces dernières années comme en témoigne le nombre important de publications récentes sur le sujet. Ces études épidémiologiques suggèrent que tout déficit ou insuffisance en vitamine D a de nombreuses conséquences, dans plusieurs pathologies principalement osseuses et qui pourrait constituer un facteur de risque du diabète, de maladies cardiovasculaires et de déficits immunitaires. Donc il est important de connaître la prévalence de l'hypovitaminose D.

Ces connaissances sont sous-estimées en Algérie qui semble ne pas échapper à ce problème fréquent de santé.

Notre étude est réalisée sur une population de 125 femmes qui viennent consulter pour le dosage de la vitamine D au niveau de laboratoire de biochimie de CHU-Tlemcen .

La prévalence de l'hypovitaminose D retrouvée chez les patientes était de 85,6 % dont 44,80% sont des sujets en insuffisance et 40,80% en carence en vit D. Cette prévalence augmentée implique que l'hypovitaminose D peut être considérée comme un problème de santé publique, car toutes les tranches d'âge sont concernées. Cette hypovitaminose D est expliquée principalement par le défaut d'ensoleillement bien que la situation géographique de notre pays offre en moyenne 2650h d'ensoleillement par an.

Sur la base de ces résultats, les experts pourraient réfléchir à l'intérêt du dosage de la vitamine D et d'une supplémentation systématique.

Les médecins généralistes auraient un rôle central dans la prévention et la prise en charge de l'insuffisance ou de la carence en vitamine D

Tout bilan biologique de routine doit contenir un dosage de la 25(OH) D.

Des travaux similaires doivent être entrepris dans d'autres régions de notre pays sur un grand effectif pour mieux identifier les facteurs de risque et élaborer un programme de dépistage et la mise en place d'une stratégie de prise en charge par :

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

Conclusion

Il est également intéressant d'avoir des études prospectives sur le bénéfice à court et à long terme de la supplémentation en vitamine D non seulement sur le plan osseux et sur la survenue de nombreuses pathologies.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

- [1] Schlienger JL, Monnier L. Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2019;13:375–83. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(19\)30106-3](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(19)30106-3).
- [2] Schmoldt A, Benthe HF, Haberland G. Digitoxin metabolism by rat liver microsomes. *Biochem Pharmacol* 1975;24:1639–41.
- [3] Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P. Vitamine D : un acteur majeur en santé ? *Archives de Pédiatrie* 2010;17:1687–95. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2010.09.003>.
- [4] Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2014;49:245–51. <https://doi.org/10.1016/j.cnd.2014.07.008>.
- [5] Castetbon K, Lafay L, Volatier J-L, Escalon H, Delamaire C, Chauliac M, et al. Le Programme National Nutrition Santé (PNNS) : bilan des études et résultats observés. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 2011;46:S11–25. [https://doi.org/10.1016/S0007-9960\(11\)70014-1](https://doi.org/10.1016/S0007-9960(11)70014-1).
- [6] Ahmed LHM, Butler AE, Dargham SR, Latif A, Robay A, Chidiac OM, et al. Association of vitamin D2 and D3 with type 2 diabetes complications. *BMC Endocr Disord* 2020;20:65. <https://doi.org/10.1186/s12902-020-00549-w>.
- [7] Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Med Sci (Paris)* 2006;22:1095–100. <https://doi.org/10.1051/medsci/200622121095>.
- [8] Mizumoto Y, Sakamoto R, Nagata A, Sakane S, Kittaka A, Odagi M, et al. Synthesis of C2-Alkoxy-Substituted 19-Nor Vitamin D3 Derivatives: Stereoselectivity and Biological Activity. *Biomolecules* 2022;12:69. <https://doi.org/10.3390/biom12010069>.
- [9] Okano T, Tsugawa N, Masuda S, Takeuchi A, Kobayashi T, Takita Y, et al. Regulatory activities of 2β-(3-hydroxypropoxy)-1α,25-dihydroxyvitamin D3, a novel synthetic vitamin D3 derivative, on calcium metabolism. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1989;163:1444–9. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)91140-6](https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)91140-6).
- [10] Tsurukami H, Nakamura T, Suzuki K, Sato K, Higuchi Y, Nishii Y. A novel synthetic vitamin D analogue, 2?-(3-hydroxypropoxy)1?, 25-dihydroxyvitamin D3 (ED-71), increases bone mass by stimulating the bone formation in normal and ovariectomized rats. *Calcif Tissue Int* 1994;54:142–9. <https://doi.org/10.1007/BF00296065>.
- [11] Mier PD, van den Hurk JJ. Lysosomal hydrolases of the epidermis. 2. Ester hydrolases. *Br J Dermatol* 1975;93:391–8. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1975.tb06512.x>.
- [12] Sicinski RR, Prah J, Smith CM, DeLuca HF. New 1α,25-Dihydroxy-19-norvitamin D₃ Compounds of High Biological Activity: Synthesis and Biological Evaluation of 2-Hydroxymethyl, 2-Methyl, and 2-Methylene Analogues. *J Med Chem* 1998;41:4662–74. <https://doi.org/10.1021/jm9802618>.
- [13] Sánchez-Abella L, Fernández S, Verstuyf A, Verlinden L, Gotor V, Ferrero M. Synthesis, Conformational Analysis, and Biological Evaluation of 19- *nor* -Vitamin D₃

Références Bibliographiques

- Analogues with A-Ring Modifications. *J Med Chem* 2009;52:6158–62.
<https://doi.org/10.1021/jm900711d>.
- [14] Mizumoto Y, Sakamoto R, Nagata A, Sakane S, Kittaka A, Odagi M, et al. Synthesis of C2-Alkoxy-Substituted 19-Nor Vitamin D3 Derivatives: Stereoselectivity and Biological Activity. *Biomolecules* 2022;12:69. <https://doi.org/10.3390/biom12010069>.
- [15] Fernández S, Ferrero M. Strategies for the Synthesis of 19-nor-Vitamin D Analogs. *Pharmaceuticals* 2020;13:159. <https://doi.org/10.3390/ph13080159>.
- [16] Fernández S, Ferrero M. Strategies for the Synthesis of 19-nor-Vitamin D Analogs. *Pharmaceuticals* 2020;13:159. <https://doi.org/10.3390/ph13080159>.
- [17] Saito N, Honzawa S, Kittaka A. Recent Results on A-Ring Modification of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3: Design and Synthesis of VDR-Agonists and Antagonists with High Biological Activity. *CTMC* 2006;6:1273–88.
<https://doi.org/10.2174/156802606777864953>.
- [18] Nadkarni S, Chodynski Michal, Corcoran A, Marcinkowska E, Brown G, Kutner A. Double Point Modified Analogs of Vitamin D as Potent Activators of Vitamin D Receptor. *CPD* 2015;21:1741–63. <https://doi.org/10.2174/1381612821666141205125113>.
- [19] Shimizu M, Iwasaki Y, Shimazaki M, Amano Y, Yamamoto K, Reischl W, et al. New derivatives of 1 α ,25-dihydroxy-19-norvitamin D3 with two substituents at C-2: synthesis and biological activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2005;15:1451–5.
<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.12.090>.
- [20] Lang P-O. Supplémentation en vitamine D : pourquoi ? Comment ? Qui ? Et avec quoi ? *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 2013;13:63–70.
<https://doi.org/10.1016/j.npg.2012.11.002>.
- [21] Moan J, Baturaite Z, Juzeniene A, Porojnicu AC. Vitamin D, sun, sunbeds and health. *Public Health Nutr* 2012;15:711–5. <https://doi.org/10.1017/S1368980011002801>.
- [22] Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E. Vitamin D. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 1999;277:F157–75. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.277.2.F157>.
- [23] Leheste JR, Melsen F, Wellner M, Jansen P, Schlichting U, Renner-Müller I, et al. Hypocalcemia and osteopathy in mice with kidney-specific megalin gene defect. *FASEB j* 2003;17:247–9. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0578fje>.
- [24] Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An Endocytic Pathway Essential for Renal Uptake and Activation of the Steroid 25-(OH) Vitamin D3. *Cell* 1999;96:507–15. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80655-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80655-8).
- [25] Reboul E, Goncalves A, Comera C, Bott R, Nowicki M, Landrier J-F, et al. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: Evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:691–702.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201000553>.

Références Bibliographiques

- [26] Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest* 1993;91:2552–5. <https://doi.org/10.1172/JCI116492>.
- [27] Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YEC. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clinica Chimica Acta* 2006;372:33–42. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.03.011>.
- [28] Safadi FF, Thornton P, Magiera H, Hollis BW, Gentile M, Haddad JG, et al. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J Clin Invest* 1999;103:239–51. <https://doi.org/10.1172/JCI5244>.
- [29] Bland RD, Clarke TL, Harden LB. Rapid infusion of sodium bicarbonate and albumin into high-risk premature infants soon after birth: a controlled, prospective trial. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:263–7. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(76\)90154-x](https://doi.org/10.1016/0002-9378(76)90154-x).
- [30] Abboud M, Puglisi DA, Davies BN, Rybchyn M, Whitehead NP, Brock KE, et al. Evidence for a Specific Uptake and Retention Mechanism for 25-Hydroxyvitamin D (25OHD) in Skeletal Muscle Cells. *Endocrinology* 2013;154:3022–30. <https://doi.org/10.1210/en.2012-2245>.
- [31] Schuster I. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics* 2011;1814:186–99. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2010.06.022>.
- [32] Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J, et al. An Endocytic Pathway Essential for Renal Uptake and Activation of the Steroid 25-(OH) Vitamin D3. *Cell* 1999;96:507–15. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80655-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80655-8).
- [33] Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2005;289:F8–28. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2004>.
- [34] Gacad MA, Chen H, Arbelle JE, LeBon T, Adams JS. Functional Characterization and Purification of an Intracellular Vitamin D-binding Protein in Vitamin D-resistant New World Primate Cells. *Journal of Biological Chemistry* 1997;272:8433–40. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.13.8433>.
- [35] Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, Van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocrine Reviews* 2008;29:726–76. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0004>.
- [36] Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
- [37] Zhou C. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *Journal of Clinical Investigation* 2006;116:1703–12. <https://doi.org/10.1172/JCI27793>.
- [38] Carlberg C, Seuter S. A genomic perspective on vitamin D signaling. *Anticancer Res* 2009;29:3485–93.

Références Bibliographiques

- [39] Makar AB, McMartin KE, Palese M, Tephly TR. Formate assay in body fluids: application in methanol poisoning. *Biochem Med* 1975;13:117–26. [https://doi.org/10.1016/0006-2944\(75\)90147-7](https://doi.org/10.1016/0006-2944(75)90147-7).
- [40] Van Der Mei IAF. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003;327:316–0. <https://doi.org/10.1136/bmj.327.7410.316>.
- [41] Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;88:5766–72. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030604>.
- [42] Chen Y, Liang Y, Guo H, Meng K, Qiu J, Benardot D. Muscle-Related Effect of Whey Protein and Vitamin D3 Supplementation Provided before or after Bedtime in Males Undergoing Resistance Training. *Nutrients* 2022;14:2289. <https://doi.org/10.3390/nu14112289>.
- [43] Capiati DA, Vazquez G, Boland RL. Protein Kinase C α Modulates the Ca²⁺ Influx Phase of the Ca²⁺ Response to 1 α ,25-Dihydroxy-Vitamin-D3 in Skeletal Muscle Cells. *Horm Metab Res* 2001;33:201–6. <https://doi.org/10.1055/s-2001-14950>.
- [44] Garland CedricF, Garland FrankC, Shaw E, Comstock GeorgeW, Helsing KnudJ, Gorham EdwardD. SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D AND COLON CANCER: EIGHT-YEAR PROSPECTIVE STUDY. *The Lancet* 1989;334:1176–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91789-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91789-3).
- [45] Manson JE, Cook NR, Lee I-M, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2019;380:33–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809944>.
- [46] Saggese G, Federico G, Balestri M, Toniolo A. Calcitriol inhibits the PHA-induced production of IL-2 and IFN- γ and the proliferation of human peripheral blood leukocytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecules. *J Endocrinol Invest* 1989;12:329–35. <https://doi.org/10.1007/BF03349999>.
- [47] Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:7861–4. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.15.7861>.
- [48] Schoindre Y, Benveniste O, Costedoat-Chalumeau N. Vitamine D et auto-immunité. *La Presse Médicale* 2013;42:1358–63. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.06.014>.
- [49] Bertolini DL, Araújo PRB, Silva RNC, Duarte AJS, Tzanno-Martins CB. Immunomodulatory effects of vitamin D analog KH1060 on an experimental skin transplantation model. *Transplantation Proceedings* 1999;31:2998–9. [https://doi.org/10.1016/S0041-1345\(99\)00641-7](https://doi.org/10.1016/S0041-1345(99)00641-7).
- [50] Schlienger J-L, Luca F, Griffon C. Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2010;4:558–62. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(10\)70122-X](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(10)70122-X).

Références Bibliographiques

- [51] Turano C, Gaucci E, Grillo C, Chichiarelli S. ERp57/GRP58: A protein with multiple functions. *Cellular and Molecular Biology Letters* 2011;16. <https://doi.org/10.2478/s11658-011-0022-z>.
- [52] Nemere I, Garbi N, Hämmerling GJ, Khanal RC. Intestinal Cell Calcium Uptake and the Targeted Knockout of the 1,25D3-MARRS (Membrane-associated, Rapid Response Steroid-binding) Receptor/PDIA3/Erp57. *Journal of Biological Chemistry* 2010;285:31859–66. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.116954>.
- [53] Chen J, Doroudi M, Cheung J, Grozier AL, Schwartz Z, Boyan BD. Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1 α ,25(OH)₂D₃. *Cellular Signalling* 2013;25:2362–73. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2013.07.020>.
- [54] Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D: Vitamin D assays and defining hypovitaminosis D. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2194–207. <https://doi.org/10.1111/bcp.13652>.
- [55] Hanslik T, Bourrion B. Hypovitaminose D : épidémie ou problème de seuil ? *La Revue de Médecine Interne* 2020;41:721–4. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.10.002>.
- [56] Sempos CT, Heijboer AC, Bikle DD, Bollerslev J, Bouillon R, Brannon PM, et al. Vitamin D assays and the definition of hypovitaminosis D: results from the First International Conference on Controversies in Vitamin D: Vitamin D assays and defining hypovitaminosis D. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:2194–207. <https://doi.org/10.1111/bcp.13652>.
- [57] Mekler LB. On the problem of oncogene of tumour viruses. *Acta Virol* 1975;19:501–8.
- [58] Gannagé-Yared MH, Tohmé A, Halaby G. [Hypovitaminosis D: a major worldwide public health problem]. *Presse Med* 2001;30:653–8.
- [59] Djerdjar L, Ramdane S, Oussadou L. Epidemiology of hypovitaminosis D among apparently healthy young adults in Algeria. *Rev Med Brux* 2022;43:12–9. <https://doi.org/10.30637/2022.21-013>.
- [60] Webb AR. Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 2006;92:17–25. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.004>.
- [61] Feister U, Grewe R. SPECTRAL ALBEDO MEASUREMENTS IN THE UV and VISIBLE REGION OVER DIFFERENT TYPES OF SURFACES. *Photochem Photobiol* 1995;62:736–44. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1995.tb08723.x>.
- [62] Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Archives of Internal Medicine* 2008;168:1629–37. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1629>.
- [63] Cheseaux M, Muselle A, Gravier B. Symptômes dépressifs et douleurs diffuses chez un détenu : penser au déficit en vitamine D. *La Presse Médicale* 2013;42:1565–71. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.01.060>.

Références Bibliographiques

- [64] Duhamel JF, Zeghoud F, Sempé M, Boudailliez B, Odièvre M, Laurans M, et al. Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Étude interventionnelle multicentrique sur les effets biologiques d'un apport répété de 100 000 UI de vitamine D3. *Archives de Pédiatrie* 2000;7:148–53. [https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(00\)88084-7](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(00)88084-7).
- [65] Alemzadeh R, Kichler J, Babar G, Calhoun M. Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season. *Metabolism* 2008;57:183–91. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.08.023>.
- [66] Souberbielle J-C. Métabolisme et effets de la vitamine D, définition du déficit en vitamine D. *Biologie Aujourd'hui* 2014;208:55–68. <https://doi.org/10.1051/jbio/2014006>.
- [67] Robien K, Oppeneer SJ, Kelly JA, Hamilton-Reeves JM. Drug–Vitamin D Interactions: A Systematic Review of the Literature. *Nutr Clin Pract* 2013;28:194–208. <https://doi.org/10.1177/0884533612467824>.
- [68] Berriche O, Othmen RB, Sfar H, Boumeftah S, Bhouri S, Amrouche C, et al. Statut en vitamine D dans une population d'obèses tunisiens. *Annales d'Endocrinologie* 2015;76:565. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.07.899>.
- [69] 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;14:85–93. <https://doi.org/10.1016/j.sagf.2015.04.007>.
- [70] Salle BL, Laborie S, Delvin E, Claris O. vitamines liposolubles et allaitement. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2002;15:454–62. [https://doi.org/10.1016/S0987-7983\(02\)90164-7](https://doi.org/10.1016/S0987-7983(02)90164-7).
- [71] Ahmed I, Atiq M, Iqbal J, Khurshid M, Whittaker P. Vitamin D deficiency rickets in breast-fed infants presenting with hypocalcaemic seizures. *Acta Paediatrica* 1995;84:941–2. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1995.tb13798.x>.
- [72] Specker B. Do North American women need supplemental vitamin D during pregnancy or lactation? *The American Journal of Clinical Nutrition* 1994;59:484S-491S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/59.2.484S>.
- [73] Toulemonde P. Vitamine D et foie. *Hegel* 2015;N° 1:10. <https://doi.org/10.4267/2042/56334>.
- [74] Henry HL. Vitamin D hydroxylases. *J Cell Biochem* 1992;49:4–9. <https://doi.org/10.1002/jcb.240490103>.
- [75] Arimura H. Correlation between molecular size and interferon- inducing activity of poly I:C. *Acta Virol* 1975;19:457–66.
- [76] Pelton R, editor. Drug-induced nutrient depletion handbook. 2nd ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp [u.a.]; 2001.
- [77] Pelton R, editor. Drug-induced nutrient depletion handbook. 2nd ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp [u.a.]; 2001.

Références Bibliographiques

- [78] Gaby A, editor. A-Z guide to drug-herb-vitamin interactions: improve your health and avoid side effects when using common medications and natural supplements together. Rev. and expanded 2nd ed. New York: Three Rivers Press; 2006.
- [79] Stargrove MB, Treasure J, McKee DL. Herb, nutrient, and drug interactions: clinical implications and therapeutic strategies. St. Louis, Mo: Mosby/Elsevier; 2008.
- [80] Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D. Ketoconazole blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P450-dependent enzymes. *J Clin Invest* 1983;71:1495–9. <https://doi.org/10.1172/JCI110903>.
- [81] Peehl DM, Seto E, Feldman D. Rationale for combination ketoconazole/ vitamin D treatment of prostate cancer. *Urology* 2001;58:123–6. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(01\)01254-7](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(01)01254-7).
- [82] Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990;10:1307–11.
- [83] Chapuy M-C, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. *Osteoporosis International* 1997;7:439–43. <https://doi.org/10.1007/s001980050030>.
- [84] Benhamou CL. Les carences et insuffisances en vitamine D : une situation largement répandue, des mesures préventives à mettre en place. *La Presse Médicale* 2008;37:187–90. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.11.010>.
- [85] Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE-H, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21:1151–4. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1285-3>.
- [86] Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, et al. Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: Cross-sectional study. *Neurology* 2010;74:27–32. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181beecd3>.
- [87] Visser M, Deeg DJH, Lips P. Low Vitamin D and High Parathyroid Hormone Levels as Determinants of Loss of Muscle Strength and Muscle Mass (Sarcopenia): The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;88:5766–72. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030604>.
- [88] Flicker L, Mead K, MacInnis RJ, Nowson C, Scherer S, Stein MS, et al. Serum Vitamin D and Falls in Older Women in Residential Care in Australia: SERUM VITAMIN D AND FALLS IN AUSTRALIA. *Journal of the American Geriatrics Society* 2003;51:1533–8. <https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2003.51510.x>.
- [89] Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.600>.
- [90] Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health

Références Bibliographiques

- outcomes. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2006;84:18–28.
<https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.18>.
- [91] Wang TJ, Zhang F, Richards JB, Kestenbaum B, Van Meurs JB, Berry D, et al. Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study. *The Lancet* 2010;376:180–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60588-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60588-0).
- [92] Giovannucci E. 25-Hydroxyvitamin D and Risk of Myocardial Infarction in Men: A Prospective Study. *Arch Intern Med* 2008;168:1174.
<https://doi.org/10.1001/archinte.168.11.1174>.
- [93] Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of Vitamin D Deficiency with Heart Failure and Sudden Cardiac Death in a Large Cross-Sectional Study of Patients Referred for Coronary Angiography. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008;93:3927–35. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0784>.
- [94] Aloia JF, Li-Ng M. Correspondence. *Epidemiol Infect* 2007;135:1095–8.
<https://doi.org/10.1017/S0950268807008308>.
- [95] Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science* 2006;311:1770–3. <https://doi.org/10.1126/science.1123933>.
- [96] Garland Cedric F, Garland Frank C, Shaw E, Comstock George W, Helsing Knud J, Gorham Edward D. SERUM 25-HYDROXYVITAMIN D AND COLON CANCER: EIGHT-YEAR PROSPECTIVE STUDY. *The Lancet* 1989;334:1176–8.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(89\)91789-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(89)91789-3).
- [97] Melamed ML, Michos ED, Post W, Astor B. 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *Archives of Internal Medicine* 2008;168:1629–37. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.15.1629>.
- [98] Autier P. Vitamin D Supplementation and Total Mortality: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2007;167:1730.
<https://doi.org/10.1001/archinte.167.16.1730>.
- [99] La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *La Presse Médicale* 2011;40:673–82. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2011.04.001>.
- [100] Lang PO, Samaras D. Aging Adults and Seasonal Influenza: Does the Vitamin D Status (H) Arm the Body? *Journal of Aging Research* 2012;2012:1–8.
<https://doi.org/10.1155/2012/806198>.
- [101] Theiler, Stähelin, Tyndall, Binder, Somorjai, Bischoff. Calcidiol, Calcitriol and Parathyroid Hormone Serum Concentrations in Institutionalized and Ambulatory Elderly in Switzerland. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 1999;69:96–105.
<https://doi.org/10.1024/0300-9831.69.2.96>.
- [102] Chel V, Wijnhoven HAH, Smit JH, Ooms M, Lips P. Efficacy of different doses and time intervals of oral vitamin D supplementation with or without calcium in elderly nursing home residents. *Osteoporos Int* 2008;19:663–71. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0465-2>.

Références Bibliographiques

- [103] Baird GS. Ionized calcium. *Clinica Chimica Acta* 2011;412:696–701. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2011.01.004>.
- [104] Martin A. The “apports nutritionnels conseillés (ANC)” for the French population. *Reprod Nutr Dev* 2001;41:119–28. <https://doi.org/10.1051/rnd:2001100>.
- [105] 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;150:833–41. <https://doi.org/10.1093/jn/nxz318>.
- [106] Flynn A. The role of dietary calcium in bone health. *Proc Nutr Soc* 2003;62:851–8. <https://doi.org/10.1079/PNS2003301>.
- [107] Li K, Wang X-F, Li D-Y, Chen Y-C, Zhao L-J, Liu X-G, et al. The good, the bad, and the ugly of calcium supplementation: a review of calcium intake on human health. *CIA* 2018; Volume 13:2443–52. <https://doi.org/10.2147/CIA.S157523>.
- [108] Cao S, Cladis DP, Weaver CM. Use of Calcium Isotopic Tracers To Determine Factors That Perturb Calcium Metabolism. *J Agric Food Chem* 2020;68:12886–92. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01641>.
- [109] Gillis JM. Les facteurs intervenant dans le contrôle de l'homéostasie calcique. *Archives Internationales de Physiologie, de Biochimie et de Biophysique* 1994;102:A13–A13. <https://doi.org/10.3109/13813459109045384>.
- [110] Weaver CM, Peacock M. Calcium. *Advances in Nutrition* 2011;2:290–2. <https://doi.org/10.3945/an.111.000463>.
- [111] Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. In: Giustina A, Bilezikian JP, editors. *Frontiers of Hormone Research*, vol. 50, S. Karger AG; 2018, p. 1–13. <https://doi.org/10.1159/000486060>.
- [112] Bronner F. Extracellular and Intracellular Regulation of Calcium Homeostasis. *The Scientific World JOURNAL* 2001;1:919–25. <https://doi.org/10.1100/tsw.2001.489>.
- [113] Desoutter J, Mentaverri R, Brazier M, Kamel S. Le remodelage osseux normal et pathologique. *Revue Francophone des Laboratoires* 2012;2012:33–42. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(12\)71733-1](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(12)71733-1).
- [114] Wasserman RH. Vitamin D and the Dual Processes of Intestinal Calcium Absorption. *The Journal of Nutrition* 2004;134:3137–9. <https://doi.org/10.1093/jn/134.11.3137>.
- [115] Barboza GDD, Guizzardi S, Talamoni NTD. Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *WJG* 2015;21:7142–54. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7142>.
- [116] Areco V, Rivoira MA, Rodriguez V, Marchionatti AM, Carpentieri A, Tolosa De Talamoni N. Dietary and pharmacological compounds altering intestinal calcium absorption in humans and animals. *Nutr Res Rev* 2015;28:83–99. <https://doi.org/10.1017/S0954422415000050>.
- [117] Beggs MR, Alexander RT. Intestinal absorption and renal reabsorption of calcium throughout postnatal development. *Exp Biol Med (Maywood)* 2017;242:840–9. <https://doi.org/10.1177/1535370217699536>.

Références Bibliographiques

- [118] Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2015;10:1257–72. <https://doi.org/10.2215/CJN.09750913>.
- [119] Diaz De Barboza G, Guizzardi S, Moine L, Tolosa De Talamoni N. Oxidative stress, antioxidants and intestinal calcium absorption. *WJG* 2017;23:2841. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i16.2841>.
- [120] Farré Rovira R. La leche y los productos lácteos: fuentes dietéticas de calcio. *NUTRICION HOSPITALARIA* 2015;1–9. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup2.8676>.
- [121] Abrams S, Grusak M, Stuff J, O'Brien K. Calcium and magnesium balance in 9-14-year-old children. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1997;66:1172–7. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.5.1172>.
- [122] Bräuner-Osborne H, Jensen AA, Sheppard PO, O'Hara P, Krogsgaard-Larsen P. The Agonist-binding Domain of the Calcium-sensing Receptor Is Located at the Amino-terminal Domain. *Journal of Biological Chemistry* 1999;274:18382–6. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.26.18382>.
- [123] Ray K. Calcium-Sensing Receptor. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, vol. 132, Elsevier; 2015, p. 127–50. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.02.006>.
- [124] 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. *Pharmacol Rev* 2020;72:558–604. <https://doi.org/10.1124/pr.119.018531>.
- [125] Vahe C, Benomar K, Espiard S, Coppin L, Jannin A, Odou MF, et al. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12:19. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0570-z>.
- [126] Hu J, Spiegel AM. Structure and function of the human calcium-sensing receptor: insights from natural and engineered mutations and allosteric modulators. *J Cellular Mol Med* 2007;11:908–22. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2007.00096.x>.
- [127] Esterle L. Calcium et santé osseuse chez l'enfant et l'adolescent. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2010;23:65–9. <https://doi.org/10.1016/j.jpp.2009.10.003>.
- [128] Vallet M, Tack I. Physiologie du calcium et des phosphates. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2012;79:203–9. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2012.07.006>.
- [129] Komoroski M, Azad N, Camacho P. Disorders of bone and bone mineral metabolism. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 120, Elsevier; 2014, p. 865–87. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00058-9>.
- [130] Komoroski M, Azad N, Camacho P. Disorders of bone and bone mineral metabolism. *Handbook of Clinical Neurology*, vol. 120, Elsevier; 2014, p. 865–87. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4087-0.00058-9>.

Références Bibliographiques

- [131] Stokes VJ, Nielsen MF, Hannan FM, Thakker RV. Hypercalcemic Disorders in Children: HYPERCALCEMIC DISORDERS IN CHILDREN. *J Bone Miner Res* 2017;32:2157–70. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3296>.
- [132] Maier JD, Levine SN. Hypercalcemia in the Intensive Care Unit: A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Modern Therapy. *J Intensive Care Med* 2015;30:235–52. <https://doi.org/10.1177/0885066613507530>.
- [133] Goswami R. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. *Indian J Med Res* 2016;144:489. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.198664>.
- [134] Zaloga GP. Hypocalcemia in critically ill patients: Critical Care Medicine 1992;20:251–62. <https://doi.org/10.1097/00003246-199202000-00014>.
- [135] Pepe J, Colangelo L, Biamonte F, Sonato C, Danese VC, Cecchetti V, et al. Diagnosis and management of hypocalcemia. *Endocrine* 2020;69:485–95. <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02324-2>.
- [136] Ruppe MD. Medications That Affect Calcium. *Endocrine Practice* 2011;17:26–30. <https://doi.org/10.4158/EP10281.RA>.
- [137] 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*, vol. 327, Elsevier; 2016, p. 321–69. <https://doi.org/10.1016/bs.ircmb.2016.05.004>.
- [138] Iamartino L, Brandi ML. The calcium-sensing receptor in inflammation: Recent updates. *Front Physiol* 2022;13:1059369. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1059369>.
- [139] Teissonnière M, Neverre É-L, Guichon C, Charpiat B. Prescription de phosphore, calcium et magnésium : choix de l'unité millimole pour établir l'équivalence des apports entre les formes orales et injectables. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2022;80:397–405. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.06.001>.
- [140] Manghat P, Sodi R, Swaminathan R. Phosphate homeostasis and disorders. *Ann Clin Biochem* 2014;51:631–56. <https://doi.org/10.1177/0004563214521399>.
- [141] Giachelli CM, Jono S, Shioi A, Nishizawa Y, Mori K, Morii H. Vascular calcification and inorganic phosphate. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;38:S34–7. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2001.27394>.
- [142] Chazot G, Lemoine S, Juillard L. Modélisation des transferts de phosphore pendant l'hémodialyse. *Néphrologie & Thérapeutique* 2017;13:S89–93. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2017.02.005>.
- [143] Fishbane SN, Nigwekar S. Phosphate Absorption and Hyperphosphatemia Management in Kidney Disease: A Physiology-Based Review. *Kidney Medicine* 2021;3:1057–64. <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2021.07.003>.
- [144] Baudin B. Malnutrition et sous-alimentation. *Revue Francophone des Laboratoires* 2014;2014:25–37. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(14\)72709-1](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(14)72709-1).

Références Bibliographiques

- [145] Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie & Thérapeutique* 2011;7:118–38. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2010.12.004>.
- [146] Payne RB. Renal Tubular Reabsorption of Phosphate (TmP/GFR): Indications and Interpretation. *Ann Clin Biochem* 1998;35:201–6. <https://doi.org/10.1177/000456329803500203>.
- [147] Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie & Thérapeutique* 2011;7:118–38. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2010.12.004>.
- [148] Zhou H, Lee J. Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering. *Acta Biomaterialia* 2011;7:2769–81. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2011.03.019>.
- [149] Deville S, Saiz E, Tomsia AP. Freeze casting of hydroxyapatite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials* 2006;27:5480–9. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.06.028>.
- [150] Fancy T, Gallagher D, Hornig JD. Surgical Anatomy of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2010;43:221–7. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2010.01.001>.
- [151] Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–41. <https://doi.org/10.1056/NEJM200105103441904>.
- [152] Torres PU, Prié D, Beck L, Friedlander G. New Therapies for Uremic Secondary Hyperparathyroidism. *Journal of Renal Nutrition* 2006;16:87–99. <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2006.01.011>.
- [153] Friedman PA, Goodman WG. PTH(1–84)/PTH(7–84): a balance of power. *American Journal of Physiology-Renal Physiology* 2006;290:F975–84. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00336.2005>.
- [154] Ureña Torres P. The need for reliable serum parathyroid hormone measurements. *Kidney International* 2006;70:240–3. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5001658>.
- [155] Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie & Thérapeutique* 2011;7:118–38. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2010.12.004>.
- [156] Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, et al. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TRANSCON PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PATHWAY Trial. *J of Bone & Mineral Res* 2023;38:14–25. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4726>.
- [157] Khan AA, Rejnmark L, Rubin M, Schwarz P, Vokes T, Clarke B, et al. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2022;107:e372–85. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab577>.

Références Bibliographiques

- [158] Baloch ZW, LiVolsi VA. Pathology of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2013;30:165–77. <https://doi.org/10.1053/j.semmp.2013.06.003>.
- [159] Hassoon A, Michos E, Miller E, Crisp Z, Appel L. Effects of Different Dietary Interventions on Calcitriol, Parathyroid Hormone, Calcium, and Phosphorus: Results from the DASH Trial. *Nutrients* 2018;10:367. <https://doi.org/10.3390/nu10030367>.
- [160] Espiard S, Vantuyghem M-C, Desaillood R. Actualisation sur l’hypoparathyroïdie : un peu de théorie, beaucoup de pratique. *Annales d’Endocrinologie* 2017;78:S1–10. [https://doi.org/10.1016/S0003-4266\(17\)30920-4](https://doi.org/10.1016/S0003-4266(17)30920-4).
- [161] Swarthout JT, D’Alonzo RC, Selvamurugan N, Partridge NC. Parathyroid hormone-dependent signaling pathways regulating genes in bone cells. *Gene* 2002;282:1–17. [https://doi.org/10.1016/S0378-1119\(01\)00798-3](https://doi.org/10.1016/S0378-1119(01)00798-3).
- [162] Aspray TJ, Chadwick T, Francis RM, McColl E, Stamp E, Prentice A, et al. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation in older people to optimize bone health. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2019;109:207–17. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy280>.
- [163] Massart C, Guggenbuhl P, Souberbielle J-C. Mode d’action des hormones calcitropes. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2012;79:210–4. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2012.03.004>.
- [164] Langub MC, Monier-Faugere M-C, Qi Q, Geng Z, Koszewski NJ, Malluche HH. Parathyroid Hormone/Parathyroid Hormone-Related Peptide Type 1 Receptor in Human Bone. *J Bone Miner Res* 2001;16:448–56. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2001.16.3.448>.
- [165] Silva BC, Bilezikian JP. Parathyroid hormone: anabolic and catabolic actions on the skeleton. *Current Opinion in Pharmacology* 2015;22:41–50. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2015.03.005>.
- [166] Naot D, Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone* 2008;43:813–8. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.07.003>.
- [167] Leboulleux S, Baudin E, Travagli J-P, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004;61:299–310. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.02037.x>.
- [168] Kratzsch J, Petzold A, Raue F, Reinhardt W, Bröcker-Preuß M, Görges R, et al. Basal and Stimulated Calcitonin and Procalcitonin by Various Assays in Patients with and without Medullary Thyroid Cancer. *Clinical Chemistry* 2011;57:467–74. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.151688>.
- [169] Rouhani A, Mardani-Kivi M, Bazavar M, Barzgar M, Tabrizi A, Hashemi-Motlagh K, et al. Calcitonin effects on shoulder adhesive capsulitis. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2016;26:575–80. <https://doi.org/10.1007/s00590-016-1816-5>.
- [170] Goswami R. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. *Indian J Med Res* 2016;144:489. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.198664>.

Références Bibliographiques

- [171] Meng QH, Wagar EA. Laboratory approaches for the diagnosis and assessment of hypercalcemia. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2015;52:107–19. <https://doi.org/10.3109/10408363.2014.970266>.
- [172] Hazard JB, Hawk WA, Crile G. MEDULLARY (SOLID) CARCINOMA OF THE THYROID—A CLINICOPATHOLOGIC ENTITY*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1959;19:152–61. <https://doi.org/10.1210/jcem-19-1-152>.
- [173] Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. *Physiology* 2016;31:233–45. <https://doi.org/10.1152/physiol.00061.2014>.
- [174] Ernst M, Heath JK, Rodan GA. Estradiol Effects on Proliferation, Messenger Ribonucleic Acid for Collagen and Insulin-like Growth Factor-I, and Parathyroid Hormone-Stimulated Adenylate Cyclase Activity in Osteoblastic Cells from Calvariae and Long Bones. *Endocrinology* 1989;125:825–33. <https://doi.org/10.1210/endo-125-2-825>.
- [175] Roy AK, Lavrovsky Y, Song CS, Chen S, Jung MH, Velu NK, et al. Regulation of Androgen Action. *Vitamins & Hormones*, vol. 55, Elsevier; 1998, p. 309–52. [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(08\)60938-3](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(08)60938-3).
- [176] Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y, Yorifuji T, Ng D, Rosenfeld RG, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Somatrogen Compared with Once-Daily Somatropin (Genotropin®) in Japanese Children with Pediatric Growth Hormone Deficiency: Results from a Randomized Phase 3 Study. *Horm Res Paediatr* 2022;95:275–85. <https://doi.org/10.1159/000524600>.
- [177] Fukumoto S. Phosphate metabolism and vitamin D. *BoneKey Reports* 2014;3. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.231>.
- [178] Vallet M, Tack I. Physiologie du calcium et des phosphates. *Revue du Rhumatisme Monographies* 2012;79:203–9. <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2012.07.006>.
- [179] La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *La Presse Médicale* 2011;40:673–82. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2011.04.001>.
- [180] ELDerawi W, Naser I, Taleb M, Abutair A. The Effects of Oral Magnesium Supplementation on Glycemic Response among Type 2 Diabetes Patients. *Nutrients* 2018;11:44. <https://doi.org/10.3390/nu11010044>.
- [181] Hardel P-J, Hervier J, Dauteloup A. Résultats du dosage du magnésium plasmatique, érythrocytaire et urinaire chez 85 asthmatiques jeunes comparaison avec un lot de sujets témoins. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique* 1975;15:159–61. [https://doi.org/10.1016/S0335-7457\(75\)80029-3](https://doi.org/10.1016/S0335-7457(75)80029-3).
- [182] Ambert JP, Cahour A, Hartmann L. Dosage en deux temps du cholestérol total et du cholestérol libre plasmatiques par chromatographie gaz-liquide. *Clinica Chimica Acta* 1976;68:31–41. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(76\)90285-0](https://doi.org/10.1016/0009-8981(76)90285-0).
- [183] Gaw A, Vaubourdolle M. *Biochimie clinique*. Paris: Elsevier; 2004.

Références Bibliographiques

- [184] Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11:2–14. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.11.1.2>.
- [185] Meddeb N, Sahli H, Chahed M, Abdelmoula J, Feki M, Salah H, et al. Vitamin D deficiency in Tunisia. *Osteoporos Int* 2005;16:180–3. <https://doi.org/10.1007/s00198-004-1658-6>.
- [186] El Maataoui A, Ouzzif Z. Vitamin D Status in the North African Population: a Review. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2018;16:67–73. <https://doi.org/10.1007/s12018-018-9247-y>.
- [187] Senosi MR, Fathi HM, Baki NMA, Zaki O, Magdy AM, Gheita TA. Bone mineral density, vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms, fracture risk assessment (FRAX), and trabecular bone score (TBS) in rheumatoid arthritis patients: connecting pieces of the puzzle. *Clin Rheumatol* 2022;41:1333–42. <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06048-8>.
- [188] 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;38:133–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2015.10.002>.
- [189] Duarte C, Carvalheiro 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. *Arch Osteoporos* 2020;15:36. <https://doi.org/10.1007/s11657-020-0695-x>.
- [190] 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. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:321–8. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2010.265>.
- [191] 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;38:133–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2015.10.002>.
- [192] 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;2017:1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/9032141>.
- [193] 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. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.11.004>.
- [194] 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;83:1114–9. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.12.031>.
- [195] Berriche O, Othmen RB, Sfar H, Boumeftah S, Bhourri S, Amrouche C, et al. Statut en vitamine D dans une population d'obèses tunisiens. *Annales d'Endocrinologie* 2015;76:565. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.07.899>.

Références Bibliographiques

- [196] Al Amiry A, Shahwan M. Vitamin D deficiency and associated factors among Ajman University students, United Arab Emirates. *Obesity Medicine* 2020;17:100176. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100176>.
- [197] Fonseca V, Tongia R, el-Hazmi M, Abu-Aisha H. Exposure to sunlight and vitamin D deficiency in Saudi Arabian women. *Postgraduate Medical Journal* 1984;60:589–91. <https://doi.org/10.1136/pgmj.60.707.589>.
- [198] Al-Kindi MK. Vitamin D Status in Healthy Omani Women of Childbearing Age: Study of female staff at the Royal Hospital, Muscat, Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2011;11:56–61.
- [199] Leccia M-T. Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2013;140:176–82. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2012.12.003>.
- [200] Gannagé Yared M, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a Sunny Country: Relation to Lifestyle and Bone Markers. *J of Bone & Mineral Res* 2000;15:1856–62. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.9.1856>.
- [201] Mishal AA. Effects of Different Dress Styles on Vitamin D Levels in Healthy Young Jordanian Women. *Osteoporosis International* 2001;12:931–5. <https://doi.org/10.1007/s001980170021>.
- [202] Fraser DR. Vitamin D. *The Lancet* 1995;345:104–7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)90067-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)90067-5).
- [203] Leccia M-T. Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2013;140:176–82. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2012.12.003>.
- [204] 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;12:410–9. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2004.09.031>.
- [205] Correia A, Azevedo MDS, Gondim F, Bandeira F. Ethnic aspects of vitamin D deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58:540–4. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003320>.
- [206] Scott MG, Gronowski AM, Reid IR, Holick MF, Thadhani R, Phinney K. Vitamin D: The More We Know, the Less We Know. *Clinical Chemistry* 2015;61:462–5. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.222521>.
- [207] Thompson B, Waterhouse M, English DR, McLeod DS, Armstrong BK, Baxter C, et al. Vitamin D supplementation and major cardiovascular events: D-Health randomised controlled trial. *BMJ* 2023:e075230. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075230>.
- [208] Daga RA, Laway BA, Shah ZA, Mir SA, Kotwal SK, Zargar AH. High prevalence of vitamin D deficiency among newly diagnosed youth-onset diabetes mellitus in north India.

Références Bibliographiques

Arq Bras Endocrinol Metab 2012;56:423–8. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302012000700003>.

[209] Mazokopakis EE, Papadomanolaki MG, Tsekouras KC, Evangelopoulos AD, Kotsiris DA, Tzortzinis AA. Is vitamin D related to pathogenesis and treatment of Hashimoto's thyroiditis? *Hell J Nucl Med* 2015;18:222–7.

[210] Sidbury R, Sullivan AF, Thadhani RI, Camargo CA. Randomized controlled trial of vitamin D supplementation for winter-related atopic dermatitis in Boston: a pilot study. *Br J Dermatol* 2008;159:245–7. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.08601.x>.

[211] Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D Deficiency in a Healthy Group of Mothers and Newborn Infants. *Clin Pediatr (Phila)* 2007;46:42–4. <https://doi.org/10.1177/0009922806289311>.

[212] Vinkhuyzen AAE, Eyles DW, Burne TH, Blanken LME, Kruithof CJ, Verhulst F, et al. Prevalence and predictors of vitamin

Annexes

QUESTIONNAIRE

Nom :

Prénom :

Patient N° :

N° de téléphone :

1 - Age :

2 - Taille : m Poids : Kg IMC=Poids/(Taille) ²=

3 - Exercez-vous une activité physique : Oui Non

4 - Fréquence d'exposition au soleil par jour :

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

5 - Vous travaillez dans : un bureau à l'extérieur Femme au foyer

6 - Moyen de transport : A pied véhicule

7 - Peau : Blanche Claire Mate Brune Noire

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

9 - êtes-vous : Voilée Non voilée

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

11 - Avez-vous déjà fait une chirurgie : Oui Non

12 - consommez vous :

- les produits laitiers peu moyen beaucoup non

- les lipides peu moyen beaucoup non

13 - Situation familiale : célibataire mariée divorcée veuve

14 - Prise des contraceptifs oraux : Non Oui, veuillez préciser :

15 - est ce que vous êtes en période :

De grossesse D'allaitement De ménopause Aucune

16 - Avez-vous une de ces pathologies

Diabète Hyperthyroïdie Cancer Insuffisance rénale

Insuffisance hépatique Maladie dermatologique (le psoriasis)

Annexes

Des infections à répétition (déficit immunitaire) Maladie pulmonaire

Aucune Autre ,veuillez préciser :

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

18 - 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 :

LE PROTOCOL DE DOSAGE DE VITAMINE D PAR LA METHODE ELISA :

Procedure
Follow the procedure exactly as described.

Precedural Notes

P1: Do not mix or use components with different lot numbers. Do not mix caps of vials (risk of contamination). Do not use reagents after their expiration date.

P2: Do not use reagents that could be contaminated or look or smell different than usual.

P3: Record calibrators, specimens and controls carefully on the spread sheet supplied with the kit.

P4: [WIP] - select the required number and place firmly in the holder.

P5: Run duplicates for calibrators, controls and specimens. **Pipette them on the bottom** in the microwells.

P6: **Always add reagents in the same order and timing to minimise reaction time differences between wells.** This is important for reproducible results. Pipetting of specimens should not exceed 20 minutes.

P7: Avoid/remove air bubbles prior to incubations and reading absorbance.

P8: [SUB] initiates and [STOP] terminates a kinetic reaction. **Avoid bright light** during colour development.

P9: [WIP] - rock gently during incubation (400 rpm) without spilling the solutions to ensure thorough mixing, if available mix on a plate shaker.

P10: Pipettes - use clean disposable pipette tips for addition of each reagent and sample. Avoid pipettes with metal parts for dispensation of [SUB] and [STOP].

P11: Prepare calibration curve for each run, do not use data from previous runs.

P12: Respect the incubation times.

Wash Procedure
The wash procedure is critical. Insufficient washing will result in poor precision or falsely high absorbance.

W1: Aspirate off the contents, add [WASH] and aspirate off again. Repeat washing twice.

W2: In case of automatic washers prime with [WASH] and wash strips 3 times additionally. Ensure the washer fills all wells completely and aspirates off efficiently (remaining liquid: < 15 µl).

W3: After washing, remove remaining liquid by tapping the plate upside down on tissue paper.

Pipetting Scheme
Reagents and specimens should be at room temperature before use.

Step 1	Well [µl]	
	A1...F2 Calibrators	G1... Controls, Specimen
[CAL1] [CAL2] to [CAL6] in duplicate	25	-
Specimens, Controls, in duplicate	-	25
[SUB]	75	75
Incubate 60 min. at 20...25°C on a shaker, see P9		
Prepare the [STOP] during the sample incubation (time required min 45 min.)		
Wash 3 times as described (see W1 - W3)		
[WASH]	350	350
Step 2		
[WIP]	100	100
Incubate 15 min. at 20...25°C on a shaker, see P9		
Wash 3 times as described (see W1 - W3)		
[WASH]	350	350
Step 3 (within 15 min after W3)		
[SUB]	100	100
Incubate 15 min. at 20...25°C on a shaker, see P9		
[STOP]	100	100
Measure the absorbance at 450 nm (reference filter 630 nm or 650 nm) within 60 min.		

Validation of the test
[CONTROL1] and [CONTROL2] are within the range specified on the vial label

Calculation of results

- Calculate the mean of duplicate determinations.
- The use of computer-assisted methods to construct the calibration curve is recommended. 4-parameter logistic function curve fitting is the preferred method.
- By interpolation of the OD values, determine the 25-OH Vitamin D concentrations of the samples from the calibration curve.
- Samples suspected of containing concentrations above the highest calibrator should be assayed in dilution by [CAL6].

Quality Control
Good laboratory practice requires controls to be assayed with each calibration curve. A statistically significant number of controls should be run to establish mean values and acceptable ranges to assure proper performance. Quality control samples should be run according to local regulations. The results should be within the established ranges.

Interpretation of the results
Dietary intake, origin, season, and age are known to affect the normal levels of 25-OH Vitamin D.

25 OH Vitamin D status	Expected values
Deficient	<10 ng/ml
Insufficient	10 - 29 ng/ml
Sufficient	30 - 100 ng/ml
Potential Toxicity	>100 ng/ml

Each laboratory should establish its own range based on their local population. The test is an aid in the diagnosis and is to be used in conjunction with clinical findings.

The performance of this assay has not been established in a pediatric population.

Performance Characteristics
Typical performance data can be found in the Verification Report, accessible via:
www.human.de/data/gb/vr/el-55500-2.pdf or
www.human-de.com/data/gb/vr/el-55500-2.pdf
if the performance data are not accessible via internet, they can be obtained free of charge from your local distributor.

Note
The handling should always be in compliance with common good laboratory practice requirements (!) The validation criteria must be met!
[*This includes: Proper caps being replaced on the vials and firmly tightened / Remove only reagents required for a run from stock solutions if they could come into contact with other contaminating solutions as patient specimens etc. / Stock solutions always have to be returned to 2...8°C when not in use.]

Safety Notes
[NCB] [E] **Danger**

Hazard statements
H360D-H362 May damage the unborn child. May cause harm to breast-fed children.
H371 May cause damage to organs.

Precautionary statements
P260 Do not breathe dust/fume/gas/mist/vapour/spray.
P261 Avoid contact during pregnancy/while nursing.
P280 Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection.
P284 Wash thoroughly after handling.
P270 Do not eat, drink or smoke when using this product.
P201 Obtain special instructions before use.
P302+P311 If exposed or concerned: Get medical advice/attention.
P405 Store locked up.
P501 Dispose of contents/container in accordance with local/regional/national/international regulations.

[STOP] Warning

Hazard statements
H290 May be corrosive to metals.
H315 Causes skin irritation.
H319 Causes serious eye irritation.

Precautionary statements
P214 Keep only in original container.
P280 Wear protective gloves/protective clothing/eye protection/face protection.
P264 Wash thoroughly after handling.
P305+P351+P338 IF IN EYES: Rinse cautiously with water for several minutes. Remove contact lenses, if present and easy to do. Continue rinsing.
P337+P313 If eye irritation persists: Get medical advice/attention.
P321 Specific treatment (see on this label).
P332+P313 If skin irritation occurs: Get medical advice/attention.
P302+P352 IF ON SKIN: Wash with plenty of water.
P302+P364 Take off contaminated clothing and wash it before reuse.
P406 Store in corrosive resistant container with a resistant inner liner.

References
1. Zerwek J.E., Blood biomarkers of Vitamin D status, Am. J. Clin. Nutr., **87**, 1087S-91S (2008)
2. Heaney R.P., Defining Deficiency of Vitamin D, Clinical Laboratory International, **34**, 16-19 (2010)
3. Holick M.F., Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application, Ann. Epidemiol., **18**, 73-78 (2008)
4. Holick M.F., Vitamin D Deficiency, N. Engl. J. Med., **357**, 266-281 (2007)

EL-55500 INF 55500 GB 06-2018-0MA

Human

Human Gesellschaft für Biochemica und Diagnostica mbH
Max-Planck-Ring 21, 65205 Wiesbaden, Germany
Telefon +49 6322-9988-0, Telefax +49 6322-9988-100, e-Mail human@human.de

Résumé

La vitamine D est connue depuis longtemps pour son rôle primordial dans le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et dans la minéralisation osseuse.

La mise en évidence plus récente de son rôle physiologique dans l'immunité, la différenciation cellulaire, la prolifération et la neuroprotection justifie un intérêt grandissant pour cette hormone.

Un manque de vitamine D entraîne un rachitisme chez l'enfant ainsi qu'une exacerbation de l'ostéoporose et le développement d'une ostéomalacie chez l'adulte.

L'allongement de la durée de vie et l'incidence des fractures provoquées par l'ostéoporose ont fait de cette affection un problème de santé publique très actuel.

La plupart de notre population d'étude présente une carence en vitamine D soit 85,6% associée à plusieurs pathologies dont les plus fréquentes sont le diabète sucré, les dysthyroïdies, les maladies dermatologiques et les déficits immunitaires.

D'où la nécessité de campagnes de sensibilisation sur les dangers associés à cette carence et de la mise en œuvre de protocoles de supplémentation vitaminique ou de politique d'enrichissement alimentaire afin de préserver la santé humaine.

Mots clés : Vitamine D ; l'homéostasie phosphocalcique ; minéralisation osseuse ; rachitisme ; ostéoporose ; ostéomalacie ; de supplémentation vitaminique.

Abstract

Vitamin D has long been known for its primary role in controlling phosphocalcic homeostasis and bone mineralization.

The more recent evidence of its physiological role in immunity, cell differentiation, proliferation and neuroprotection justifies a growing interest in this hormone.

A lack of vitamin D leads to rickets in children as well as an exacerbation of osteoporosis and the development of osteomalacia in adults.

The increase in lifespan and the incidence of fractures caused by osteoporosis have made this condition a very current public health problem.

Most of our study population has a vitamin D deficiency of 85.6% associated with several pathologies, the most common of which are diabetes mellitus, thyroid disorders, dermatological diseases and immune deficits.

Hence the need for awareness campaigns on the dangers associated with this deficiency and the implementation of vitamin supplementation protocols or food enrichment policy in order to preserve human health.

Keywords : Vitamin D ; phosphocalcic homeostasis ; bone mineralization ; ostéoporosis ; osteomalacia ; vitamin supplementation.

ملخص

لطالما اشتهر فيتامين د بدوره الأساسي في السيطرة على التوازن الفوسفوكالسي وتمعدن العظام.

الدليل الأحدث على دورها الفسيولوجي في المناعة وتمايز الخلايا والتكاثر والحماية العصبية يبرر الاهتمام المتزايد بهذا الهرمون.

يؤدي نقص فيتامين د إلى كساح الأطفال بالإضافة إلى تفاقم هشاشة العظام وتطور هشاشة العظام لدى البالغين.

أدت الزيادة في العمر وحوث الكسور الناجمة عن هشاشة العظام إلى جعل هذه الحالة مشكلة صحية عامة عالية للغاية.

يعاني معظم سكان الدراسة لدينا من نقص فيتامين (د) بنسبة 85.6% مرتبط بالعديد من الأمراض، وأكثرها شيوعًا هو مرض السكري واضطرابات الغدة الدرقية والأمراض الجلدية ونقص المناعة.

ومن هنا تأتي الحاجة إلى تنظيم حملات توعية بالمخاطر المرتبطة بهذا النقص وتنفيذ بروتوكولات تكملة الفيتامينات أو سياسة إثراء الأغذية من أجل الحفاظ على صحة الإنسان.

كلمات مفتاحية

. فيتامين د التوازن الفوسفوكالسي تمعدن العظام كساح الأطفال هشاشة العظام تكملة الفيتامينات