

République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان  
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN  
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de  
l'Univers  
Département de BIOLOGIE



## MÉMOIRE

Présenté par  
**SEFSIFI GHIZLENE**  
**BENARIBA AOUATEF**  
*En vue de l'obtention du*  
**Diplôme de MASTER**

En biologie moléculaire et cellulaire

**L'étendue de l'hypovitaminose D dans la région de Tlemcen  
dans l'intérêt de dépistage systématique**

Soutenu le 15 Juin 2023, devant le jury composé de :

Présidente	Mme DALI-SAHI M	Professeure	Université de Tlemcen
Encadrant	Mr KACHEKOUCHE Y	MAB	Université de Chlef
Examinatrice	Mlle DJELTI F	MCB	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2022/2023**

## REMERCIEMENTS

Nous remercions le dieu le tout puissant qui nous a donné durant toutes ces années, la santé, le courage et le foie en nous même pour pouvoir avancer et mener nos études à leurs termes.

Tout d'abord, nous souhaitons exprimer nos sincères remerciements à notre encadrant, Monsieur Youssouf KACHEKOUCHE, pour avoir rempli parfaitement son rôle et pour les orientations précieuses dont il nous a fait part. Nous ne saurions trop lui témoigner notre gratitude pour son soutien et son suivi scientifique. Nous lui sommes grandement redevables pour la confiance qu'il nous a accordée, ainsi que pour ses encouragements et ses précieux conseils.

Nous souhaitons également adresser nos remerciements les plus sincères à professeure DALI-SAHI Madjda , pour avoir gracieusement accepté de présider le jury. Nous tenons à lui exprimer toute notre profonde reconnaissance pour sa précieuse contribution qui a grandement enrichi notre parcours de formation spécialisée au cours des deux dernières années. Son dévouement et son expertise ont joué un rôle essentiel dans notre développement académique et professionnel, et nous sommes profondément reconnaissants des enseignements précieux qu'elle a partagés avec nous.

Nos remerciements s'adressent également à Mlle DJELTI Farah, MCB, et membre du jury, qui a eu l'honneur d'examiner ce mémoire et dont la contribution a été précieuse dans la préparation de ce modeste travail. Nous exprimons ici toute notre profonde gratitude pour son implication et son soutien, qui ont grandement contribué à l'élaboration de ce mémoire.

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude a Dr DALI YUCEF Fouzi médecin spécialiste en traumatologie, d'avoir eu le privilège de pouvoir bénéficier de vos données, lesquelles se sont révélées d'une valeur inestimable pour nos recherches. Votre contribution a joué un rôle fondamental dans la progression de notre projet, nous permettant ainsi d'approfondir nos connaissances dans le domaine spécifique de cette étude épidémiologique. Nous vous sommes reconnaissantes pour votre générosité et votre partage d'informations, qui ont grandement enrichi notre travail de recherche.

Nous souhaitons exprimer toute notre gratitude à Monsieur KALAJI Salim, pour leur aimable assistance et leur contribution inestimable à la préparation de ce mémoire. Nous leur adressons nos vœux les plus sincères de réussite dans leur parcours académique et professionnel respectif. Leur soutien et leur collaboration ont revêtu une importance capitale et ont considérablement enrichi notre travail.

Nous exprimons également notre profonde gratitude envers tous nos enseignants du département de biologie ainsi que tous les enseignants qui ont contribué à notre formation depuis notre première année universitaire. Leur expertise, leur dévouement et leurs efforts ont joué un rôle essentiel dans notre développement académique.

Nos mots de reconnaissance s'adressent à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à l'élaboration de cette modeste étude. Leur implication et leur soutien ont été d'une importance capitale pour mener à bien ce travail. Nous sommes sincèrement reconnaissants envers chacun d'entre eux pour leur apport précieux et leur collaboration tout au long de ce processus d'étude.

## Dédicaces

*À l'issue de cette étude, je tiens à exprimer mes sincères sentiments envers les personnes suivantes :*

*Tout d'abord, je souhaite adresser mes remerciements les plus sincères à mon cher papa et ma chère maman, qui sont la lumière de ma vie, pour leurs sacrifices, leurs conseils, leur aide et leur soutien moral et financier tout au long de mes études. Leur soutien indéfectible a été une source inestimable de motivation et d'encouragement.*

*Je dédie également ce travail à mon frère Mohammed Yassine, qui m'a soutenu et aidé à distance. Sa présence bienveillante et ses conseils avisés ont été d'une grande valeur pour moi.*

*Mes sœurs, Nor El Houda et Meriem, méritent également toute ma gratitude pour leurs encouragements constants. Leur soutien inconditionnel a été une source d'inspiration et de motivation tout au long de ce parcours.*

*Enfin, je tiens à dédier mes remerciements à mes amies BOUDALIA Nesrine , FAREDHABE Ismahane et KARA Amira . Votre présence à mes côtés, votre soutien inébranlable et vos encouragements chaleureux ont été des éléments essentiels qui m'ont permis de persévérer face aux défis rencontrés. Je vous suis profondément reconnaissante pour votre soutien indéfectible et votre confiance en mes capacités.*

*À toutes ces personnes, je souhaite exprimer ma profonde reconnaissance et gratitude. Votre soutien inestimable a été une force motrice qui m'a aidé à surmonter les obstacles et à réaliser cette étude avec succès.*

*BENARIBA Aouatef*

## Dédicaces

*À tous ceux qui ont illuminé l'esprit des autres avec la connaissance des autres ou guidé la réponse correcte à la perplexité d'un questionneur, ainsi Son Eminence a montré l'humilité des savants et avec sa générosité, l'Eminence des connaisseurs.*

*A ceux qui ont tiré des flèches dans leur nuit, et mon destin a frappé, et ils n'ont cessé de promettre mon rêve dans leurs prières jusqu'à ce que le rêve devienne une belle réalité.*

*Aujourd'hui je bois sa lumière. A toi, mon plus beau destin.*

*A celle que j'ai choisie pour que le paradis soit sous ses pieds, à cette grande personne qui continue de prendre soin de moi, et par sa supplication je monte aux plus hauts rangs, source de bonté et de tendresse – que Dieu prolonge sa vie et protège-la de tout mal – «ma chère mère »*

*À mon premier amour dont le cœur m'a vu devant ses yeux avec un cœur tendre, à l'ombre dans laquelle je m'abrite à chaque fois, à celle qui a renforcé mes bras avec ses conseils et ses conseils pour surmonter les difficultés « ma chère grande sœur Hadjer »*

*Aux bougies de mon chemin, le secret de notre bonheur et de nos rires, le don du ciel et les fleurs de notre maison, qui m'ont soutenu et encouragé avec tout amour et don gratuit, mes sœurs, Maryam et Aya.*

*A la copine du succès, a Celui avec qui je n'avais pas de lien par la lignée, mais plutôt le parfum de L'amitié et des roses de l'amour "ma belle amie Aouatef "*

*A tous ceux qui m'ont tracé l'avenir avec des lignes de confiance, et à tous ceux qui ont eu le mérite de m'avoir enseigné du début à la fin*

*Enfin, je dédie ce modeste ouvrage, ma recherche de fin d'études,*

*À moi-même, persévérant et ambitieux*

*à tous ceux qui prendront la peine de le lire pour l'évaluer, le critiquer, approfondir leurs connaissances ou satisfaire leur curiosité.*

*SEFSIFI Ghizlane*

# Table de matière

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviation

<b>Introduction</b> .....	<b>01</b>
<b>Synthèse bibliographique</b> .....	<b>03</b>
I. La Vitamine D.....	03
I.1.Présentation de la vitamine D.....	03
I.2.Les différentes formes de la vitamine D .....	03
I.3.Origine de la vitamine D .....	04
I.3.1.Source exogène .....	04
I.3.2.Source endogène .....	06
I.4.Métabolisme de la vitamine D.....	07
I.4.1.Transport de la vitamine D .....	07
I.4.2.Hydroxylation hépatique de la vitamine D.....	07
I.4.3.Hydroxylation rénale de la vitamine D .....	08
I.5.Catabolisme de la vitamine D .....	09
I.6.Régulation du métabolisme de la vitamine D .....	10
I.6.1Régulation de la synthèse hépatique de la 25 OHD.....	10
I.6.2.Régulation rénale de la synthèse du calcitriol .....	11
I.6.3.Régulation du catabolisme du calcitriol .....	11
I.7.Mécanisme d'action de la vitamine D .....	12
I.7.1.Action génomique .....	12
I.7.1.1.Récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR nuc).....	13
I.7.2.Action non génomique .....	14
I.7.2.1.Récepteur membranaire de la vitamine D .....	15
I.7.3.Gène et polymorphisme de VDR.....	15
II. Les effets de la vitamine D.....	16
II.1.Effet osseux de la vitamine D .....	16

II.1.1.Rachitisme .....	16
II.1.2.L'ostéomalacie .....	16
II.2.3.L'ostéoporose .....	17
II.2.Effet extra-osseux.....	17
II.2.1.Cancer .....	17
II.2.1.1.Cancer du sein .....	17
II.2.1.2.cancer colorectal.....	18
II.2.1.3.cancer de la thyroïde .....	19
II.2.2.Maladies Infectieuses.....	19
II.2.2.1.Virus Hépatite B (VHB) .....	19
II.2.2.2. Covid 19 .....	20
II.2.2.3.Tuberculose .....	20
II.2.3.Système cardiovasculaire .....	21
II.2.3.1.Effet direct de la vitamine D .....	21
II.2.3.1.1.Effet antihypertrophique de la vitamine D .....	21
II.2.3.1.2.Vitamine D sur le système rénine-angiotensine (SRA).....	21
II.2.3.2.Effet indirect de la Vitamine D .....	22
II.2.3.2.1.Le système vasculaire et l'athérosclérose .....	22
II.2.3.2.2.Hypertrophie ventriculaire gauche et hormone parathyroïdienne.....	22
II.2.4.Système immunitaire .....	23
II.3.4.1.Effets de la vitamine D sur l'immunité innée .....	23
II.3.4.1.1.Macrophages et monocytes .....	23
II.3.4.1.2.Cellules présentatrices d'antigènes .....	23
II.3.4.2.Effets de la vitamine D sur l'immunité adaptative .....	24
II.3.4.2.1.Lymphocytes T .....	24
II.3.4.2.2.Lymphocytes B .....	24
II.2.5.Maladies auto-immune .....	25
II.2.5.1.Diabète de type 1 .....	25
II.2.5.2. Le psoriasis .....	26
II.2.5.3. La sclérose en plaques .....	26

II.2.6.Diabète de type 2 .....	27
III. Traitements de l'hypovitaminose D.....	27
III.1. Les suppléments .....	27
III.2.Les médicaments .....	28
III.3. L'importance de la correction des carences en vitamine D .....	28
<b>Matériel et méthodes .....</b>	<b>29</b>
I. Zone d'étude.....	29
II. La population étudiée .....	29
III. Recrutement des participants .....	29
III.1.Les critères d'inclusion .....	30
III.2.Les critères d'exclusion .....	30
IV. Collecte des données.....	30
IV.1.Conception du questionnaire .....	30
IV.1.1.Des questions quantitatives.....	30
IV.1.2.Des questions à choix unique .....	31
IV.1.3.Des questions à choix multiples .....	31
V. Méthodes de détermination des niveaux de la Vitamine D .....	31
V.1. Technique de RIA-CT(Radioimmunoassay) .....	31
V.2.Technique d'ELISA .....	32
VI. Analyses statistiques .....	32
<b>Chapitre III : résultats et interprétations.....</b>	<b>33</b>
I. Description de la population .....	33
II. Résultats descriptifs avant le traitement .....	36
II.1.En fonction des valeurs de références .....	36
II.2. En fonction des quartiles de la vitamine D .....	40
III. Résultats descriptifs après le traitement .....	43
III.1.En fonction des valeurs de référence.....	43
III.2.En fonction des quartiles de la vitamine D .....	45
IV. Résultats analytiques avant le traitement .....	48

IV.1.Régression logistique binaire .....	48
IV.2.Régression logistique nominale .....	48
V. Résultats analytiques après le traitement .....	49
V.1. Régression logistique binaire .....	49
V.2. Régression logistique nominale .....	50
<b>Discussion .....</b>	<b>51</b>
<b>Conclusion et perspectives .....</b>	<b>55</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>56</b>
<b>Annexe</b>	
<b>Résumé</b>	



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> la structure chimique de vitamine D2et D3 .....	4
<b>Figure 2:</b> métabolisme de la vitamine D.....	9
<b>Figure 3:</b> action génomiques de vitamine D .....	13
<b>Figure 4:</b> organisation modulaire conservée dans la super famille des récepteurs nucléaires(VDR).....	14
<b>Figure 5:</b> position géographique de la wilaya de Tlemcen .....	29
<b>Figure 6:</b> comparaison entre les moyennes de la vitamine D avant et après le traitement .....	36

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1:</b> les différentes sources alimentaire de la vitamine D2et D3 .....	5
<b>Tableau 2:</b> Caractéristiques anthropométriques, biologiques et environnementales de la population étudiée .....	33
<b>Tableau 3:</b> Répartition des symptômes de déficit en vitamine D et des types de pathologies dans notre population .....	35
<b>Tableau 4:</b> Description de la population par rapport aux valeurs de référence avant le traitement .....	37
<b>Tableau 5:</b> distribution des symptômes et des pathologies par rapport aux valeurs référence avant le traitement .....	39
<b>Tableau 6:</b> Description de la population par rapport aux quartiles avant le traitement .....	41
<b>Tableau 7:</b> Distribution des symptômes et des pathologies par rapport aux quartiles avant le traitement .....	42
<b>Tableau 8:</b> Description de la population par rapport aux valeurs de référence après le traitement .....	44
<b>Tableau 9:</b> Distribution des symptômes et des pathologies par rapport auxvaleurs de référence après le traitement .....	45
<b>Tableau 10:</b> Description de la population par rapport aux quartiles après le traitement .....	46
<b>Tableau 11:</b> Distribution des symptômes et des pathologies par rapport aux quartiles après le traitement .....	47
<b>Tableau 12:</b> résultat de la régression logistique binaire de la vitD avant traitement par rapport les références mondiale .....	48
<b>Tableau 13:</b> résultat de la régression logistique nominale de la vitD avant traitement par rapport les quartiles .....	48
<b>Tableau 14:</b> résultat de la régression logistique binaire de la vitD après traitement par rapport les références mondiale .....	49
<b>Tableau 13:</b> résultat de la régression logistique nominale de la vitD après traitement par rapport les quartiles .....	50

## Liste d'Abréviation

**1.25(OH)2D** : 1,25-dihydroxy-vitamine D

**25(OH)D** : 25-hydroxy-vitamine D

**AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique

**ANR** : apports nutritionnels recommandés

**ARNm** : acide ribonucléique messager

**BHLH** : basic helix loop helix

**CD36** : cluster of differentiation

**CD4/CD8** : disque compact 4/8

**CHB** : chronique hépatite B

**CMH** : major histocompatibility complex

**CREB** : c-AMP Dependent Response Element Binding Protein

**CTL** : lymphocytes T cytotoxiques

**CYP24A1** : 25hydroxylase

**CYP27A1** : 24 hydroxylase

**CYP27B1** : 1- $\alpha$  hydroxylase

**CYP450** : Cytochrome P450

**D2** : Ergocalciférol

**D3** : Cholécalficérol

**DBD** : DNA binding domain

**DBP** : DNA Binding Protien

**DNA** : Deoxyribonucleic acid

**DT1** : diabète de type 1

**ER** : estrogen receptor

**ER $\alpha$**  :estrogen receptor alpha

**FGF 23**: fibroblastic growth factor 23

**GRP58**: glucose responsive protein

**HCAP-18** : the human antibacterial cathelicidin

**HLA**: human leukocyte antigen

**HNF4 $\alpha$**  : hepatic nuclear factor 4 $\alpha$

**IFN- $\gamma$** :l'interféron  $\gamma$

**IGF-I** : insuline like growth factor I

**IL** :interleukine

**INCA2** :etude individuelle nationale sur les consommations alimentaires

**l'AMPc**::adénosine monophosphate cyclique

**LB** : Lymphocyte B

**LBD** :Ligand Binding domain

**LDL**:low density lipoproteins

**MAP**:Mitogen –Activated protein

**MARRS**: membrane-associated rapid response steroid binding protein

**NPC1L1** : Niemann-pick c1 –like 1

**P27** :CDK inhibitor protein

**PBAF**: polybromoassociated factor

**Pdia3** : protien disulfide isomirase family A member 3

**PI3K** : phosphatidylinositol-3 kinase

**PKC**: protéine kinase C

**PLA2** : phospholipase A2

**PPAR $\gamma$**  : peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$

**PPAR $\alpha$**  : peroxisome proliferator-activated receptor alpha

**PTH** :Parathormone

**PXR** : Pregnane X receptor

**Ria -ct** : radio -immunologique

**RXR** :Retinoid X receptor

**SARS-CoV-2** : severe acute respiratory syndrome coronavirus -2

**SEP**:Sclérose en plaque

**SHP** : small heterodimer partner

**SRA** :système rénine -angiotensine

**SR-B1** :scavenger receptor class b type 1

**SRC** :protien tyrosine kinase cytosolique

**TGF- $\beta$**  :Transforming growth factor  $\beta$

**Th** :T Helper

**TLR1** :toll like receptor 1

**TNF- $\alpha$**  :Tumor necrosis factor -  $\alpha$

**Treg**: lymphocytes T régulateur

**UV** :ultra -violet

**UVBs** :ultra-violet B

**VD** : vitamine d

**VDBP** :vitamine D binding protien

**VDR** :vitamine D receptor

**VDRE** : vitamine D response elements

**VDRm** :vitamin d receptor membran

**VEGF** :vascular Endothelial growth factor

**VHB** : Virus Hépatite B

**VLDL** :very low density lipoproteins

**VitD**: vitamine D

# Introduction

## INTRODUCTION

L'hypovitaminose D est un problème courant et souvent mal diagnostiqué. Cela survient fréquemment en raison d'une exposition insuffisante au soleil et d'une alimentation inadéquate (**Holick, 2007**).

Une carence en vitamine D est définie par un taux sanguin de 25-hydroxyvitamine inférieur à 25 nmol/l (10ng/ml) (**Bischoff et al.,2006**). En utilisant cette définition, l'hypovitaminose D toucherait plus d'un milliard de personnes dans le monde, dont plus de la moitié des femmes ménopausées (**Holick, 2007**), et elle affecterait jusqu'à 80% de la population Africaine (**Shaw, 2016**).

La vitamine D est une hormone pléiotropique qui remplit diverses fonctions au sein de l'organisme. Elle est principalement produite au niveau de l'épiderme en réponse aux rayons ultraviolets (UV) solaires, avant de subir deux hydroxylations, l'une hépatique et l'autre rénale, pour atteindre sa forme active maximale, le 1,25-dihydroxycalcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub> D] (**Benkoula,2021**).

Le récepteur VDR qui appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires stéroïdiens a une forte affinité à la 1,25OH<sub>2</sub>D pour réguler l'expression des gènes cibles (**Wang et al., 2014**).

Outre son rôle essentiel dans le métabolisme du calcium et du phosphore, la vitamine D exerce également des fonctions antibactériennes, antiprolifératives, anti-inflammatoires et tolérogènes. La carence en vitamine D est prévalent dans la plupart des régions du monde, son insuffisance ou sa carence est impliquée dans diverses troubles et pathologies telles que les maladies osseuses, le diabète, les cancers, les maladies auto-immunes et les pathologies cardiovasculaires (**Benkoula, 2021**).

Actuellement, il existe divers traitements à base de vitamine D, tels que des suppléments contenant exclusivement de la vitamine D sous différentes formes pour corriger les carences en vitamine D, ainsi que des médicaments utilisés pour traiter certaines conditions telles que l'ostéoporose (**Vianney, 2016**).

Nous nous proposons dans notre enquête épidémiologique de déterminer le statut en vitamine D d'une population résidante dans le nord-ouest de l'Algérie (Tlemcen), et de vérifier la part d'un traitement prescrit dans la correction d'hypovitaminose D comme un



premier objectif. Et d'identifier les facteurs délétères et/ou protecteurs, l'étendue ainsi que leurs valeurs de la vitamine D associées, avant et après le traitement prescrit comme un second objectif.

# Synthèse bibliographique

## I. La Vitamine D

### I.1. Présentation de la vitamine D

La vitamine D (VD) est un terme générique désignant tous les stéroïdes présentant une activité anti-rachitique, organique, liposoluble, stable à la chaleur (jusqu'à 38°C) et se dégrade au contact de la lumière et de l'oxygène. Cinq molécules différentes de la vitamine D (vitamines D1, D2, D3, D4 et D5), chimiquement très proches et aux actions biologiques similaires (**Herrman et al., 2016**).

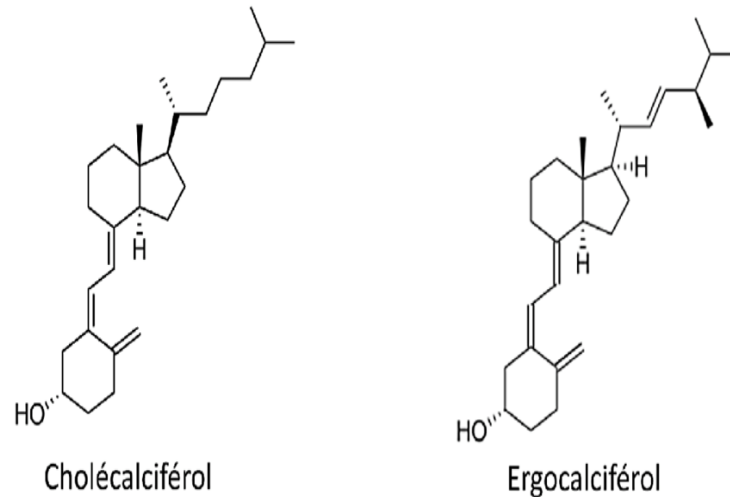
C'est une hormone pléiotropique (multiple rôle) retrouvée dans l'alimentation est absorbée avec des graisses dans l'intestin grêle, elle rejoint ensuite la circulation générale. Ainsi, elle est synthétisée dans l'organisme humain au niveau de la peau, à partir d'un dérivé du cholestérol ou d'ergostérol sous l'action des rayonnements UVB (rayonnement ultraviolet –B) du soleil d'où elle tire d'ailleurs son surnom de « vitamine du soleil » (**St Arnaud et al., 2012**).

La VD est stockée dans l'organisme est connu sous le nom de 25OH vitamine D ou calcidiol, notamment au niveau du foie, de la peau, des reins, de la rate, des muscles et encore du tissu adipeux, pour être libérée en fonction des besoins de l'organisme. Une fois dans le corps, la vitamine D sera convertie dans sa forme active finale, appelée 1,25(OH)<sub>2</sub>D ou calcitriol (**Bacchetta et al., 2010**).

### I.2. Les différentes formes de la vitamine D

La vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol) c'est une dérivée de l'ergostérol et apportée par les produits alimentaires d'origine végétale et par les champignons (**Guilland, 2009**).

La vitamine D<sub>3</sub> (cholécalfiérol) pro-hormone transformée dans le foie en 25-hydroxycholécalfiérol (calcidiol) et plus tard dans le rein en 1,25-dihydroxycholécalfiérol (calcitriol), c'est la principale forme active présente dans notre organisme. Elle est principalement synthétisée par la peau sous l'influence des rayons ultra-violet (UV), à partir du cholestérol (**Guilland et Lequeu., 2009**). La forme D<sub>3</sub> est également présente dans les aliments d'origine animale (poissons gras, aliments lactés enrichis) (**Brown et al., 1999**).



**Figure 01 :** La structure chimique de vitamine D2 et D3 (Jean-François, 2014).

La différence dans la structure entre ces deux composés réside dans la chaîne latérale, la vitamine D2 se caractérise par la présence d'une double liaison au carbone 14 supplémentaire entre les carbones C22 et C23, il existe également plusieurs groupes méthyle sur le carbone C24, par rapport à la vitamine D3 (Herrman et al., 2016).

Toutefois, biologiquement parlant le cholécalférol est doté 3 fois plus efficace que l'Ergocalciferol.

### I.3. Origine de la vitamine D

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l'alimentation, la vitamine D présente une double origine. Endogène, résultant d'une néosynthèse, au niveau de l'épiderme, et exogène, qui correspond à l'apport alimentaire (Heraud, 2016).

#### I.3.1. Source exogène

L'apport exogène en vitamine D exogène provient principalement de l'alimentation. Cependant, les sources alimentaires de la vitamine D2 et la vitamine D3 ne représentent que 10 à 20 % de l'apport alimentaire total en vitamine D, cela en dehors de toute supplémentation (Briot et al., 2009).

Selon l'étude INCA 2 (étude de la consommation alimentaire nationale des individus), la nourriture apportera par les adultes est seulement 2,6 µg/j de vitamine D, et 1,9 µg/j pour

les enfants, et a ce qui est loin d'être suffisant pour couvrir les apports nutritionnels recommandés (AJR) (Landrier, 2014 ; Hermann et al.,2016).

Celle-ci contient de la vitamine D2 et de la vitamine D3 qui seront absorbées au niveau intestinal. On retrouve la vitamine D2 très rarement, les seules sources significatives sont: les champignons (shiitake sec, bolet), certaines levures et les céréales (formes peu courantes dans notre alimentation). Les sources alimentaires de la vitamine D3 sont principalement les poissons gras de mer (morue, sardine, flétan, saumon), foies d'animaux, jaune d'œufs, margarine, beurre, fromage (Souberbielle, 2013).

**Tableau 01** : Les différentes sources alimentaires de la vitamine D2 et D3 (Héraud, 2016).

Vitamine	Source alimentaire	Teneur en vitamine (ug/100g)
D2	✓ Shiitake séché.	80 -1 000
	✓ Bolets secs / morilles sèches.	130
D3	✓ Huile de foie de morue.	8 000 -10 000
	✓ Huile de flétan.	900
	✓ Hareng, saumon, thon sauvage.	600 – 800
	✓ Saumon d'élevage.	280 - 400
	✓ Sardine à l'huile en boîte, maquereau.	300 - 450
	✓ Truite, thon en boîte, flétan, huître.	120 - 320
	✓ Sole, brochet.	80
	✓ Foie de veau.	20
	✓ Jaune d'œuf.	120 -320
	✓ Beurre.	50
	✓ Fromage.	10 à 40
	✓ Lait entier en poudre.	15
	✓ Lait entier.	1
	✓ Laitages ou céréales enrichis en vitamine D.	50

La VD existe également sous la forme des suppléments médicamenteux ou d'aliments enrichis qui aident l'approvisionnement en V D(Héraud .,2016)

### I.3.2. Source endogène

La néo-synthèse endogène est la principale source de la vitamine D. En effet, c'est la seule façon que notre corps produit lui-même à hauteur d'environ 80 – 90% de la vitamine D circulante dans l'organisme, elle est obtenue par synthèse cutanée au niveau de l'épiderme sous l'action des rayons ultraviolets (UVs) du soleil (**Holick et al., 2007**).

Cette production synthétisée dans la peau, 15 à 20 minutes d'exposition suffisent pour produire nos besoins quotidiens, elle est réalisée à partir de la pro-vitamine D3 (7-dehydrocholestérol), un métabolite dérivé du cholestérol et présent en concentrations très importants au niveau des cellules plasmatiques du derme et de l'épiderme (au niveau de la strate basale et de la strate épineuse de l'épiderme), lors de l'exposition aux UVBs solaires (longueur d'onde allant de 290 à 315 nm), le 7-déhydrocholestérol va subir une photolyse conduisant à la dégradation de la liaison entre les carbones C9 et C10, et la production de la pré-vitamine D (**Holick et al., 2007 ; Herrman et al., 2016**).

Au niveau cutané, seule la conformation (cis-cis) est formée. Puis, Cette molécule est intrinsèquement instable sur le plan thermodynamique, va subir à température corporelle, une isomérisation thermique (réaction réversible de réarrangement de ses doubles liaisons) pour produire du cholécalférol ou vitamine D3 qui sera par la suite éjectée vers le milieu extracellulaire pour rejoindre la circulation sanguine ou retourner à son état antérieur pour générer d'autres produits inactifs (lumistérol, tachystérol...) sous l'action de la chaleur (**Holick et al., 2007**).

A ce stade, la vitamine D n'est toujours pas active, elle est donc considérée comme une pro-hormone et subira plusieurs hydroxylations avant de devenir biologiquement active (**Heraud, 2016 ; Herrman, 2016**).

La quantité synthétisée est dépendante de plusieurs facteurs : extrinsèque notamment de l'horaire d'exposition au soleil, de la saison, de la latitude, de la surface de peau exposée, de l'utilisation ou non des crèmes solaires et la pollution atmosphérique. Pareillement intrinsèque comme l'âge, de la pigmentation de la peau, fragilité et épaisseur de l'épiderme, et l'indice de masse corporelle (**Holick et Chen, 2008**).

## **I.4. Métabolisme de la vitamine D**

La vitamine D, qu'elle soit ingérée dans l'alimentation ou néo-synthétisée est inactive sous ses deux formes (D2 ou D3). Il est donc transporté vers le foie puis vers le rein où il subit une double hydroxylation du calcidiol [25(OH)D]. À fin de donner le calcitriol, un métabolite pleinement actif des vitamines D2 et D3 (**Benkoula ,2021**).

### **I.4.1. Transport de la vitamine D**

La biodisponibilité et le transport de la VD dans la circulation sanguine par la protéine porteuse de la vitamine D-binding protein (DBP) dépendent de son origine endogène ou exogène) (**héraud ,2016**).

La VD d'origine alimentaire sera avec les sels biliaires absorbée au niveau du tubule proximal de l'intestin grêle, via une translocation passive ou bien, via des transporteurs spécifiques au cholestérol (SR-B1, CD36, NPC1L1). Elle est ensuite incorporée aux chylomicrons et aux VLDL afin de transporter vers le foie (**Tissandié, 2006 ; Reboul et al, 2011**).

Cette absorption est lente, environ de trois jours pour une dose de vitamine D relativement importante, et n'est pas saturable (**Souberbielle, 2013**).

La vitamine D3 nouvellement synthétisée est véhiculer à travers le sang liée par sa protéine vecteur (transporteur spécifique), la VDBP ou DBP, Ces protéines porteuses assurent sa déplacement vers le foie (**Adriana et al., 2005 ;Souberbielle, 2013**).

### **I.4.2. Hydroxylation hépatique de la vitamine D**

La conversion de la vitamine D à son état hydroxylé est principalement catalysée par l'enzyme clé CYP2R1, qui se trouve dans les microsomes. Faisant partie de la famille des cytochromes P450, elle est considérée comme le principal acteur dans la synthèse de la 25(OH)D3. Il est important de noter que d'autres enzymes 25-hydroxylase peuvent également réaliser cette réaction notamment le CYP27A1 mitochondrial, le CYP3A4 et le CYP2J2 microsomal, (**Adriana, 2005 ; Tissandié, 2006 ; Landrier, 2014**).

Après son arrivée dans le foie, la vitamine D subira une première hydroxylation au niveau du carbone C25 pour donner la 25-hydroxy-vitamine D3 également appelée 25-hydroxycholécalférol ou calcidiol (25(OH)D3) et la 25-hydroxy-vitamine D2 également

connue sous le nom de 25-hydroxy-ergocalciférol ou calcifédiol (25(OH)D<sub>2</sub>) (**Souberbielle et Wang, 2010**).

Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée, sans rétrocontrôle significatif. Donc la production de 25(OH) D est directement proportionnelle au taux de vitamine D disponible (**Souberbielle, 2013**).

Étant donné une concentration très élevée de la protéine de liaison à la vitamine D (DBP) dans le sérum, pratiquement toutes les molécules de 25(OH)D sont liées. La 25(OH)D constitue l'une des principales formes de vitamine D circulante, et son taux sérique est utilisé pour évaluer et déterminer le statut vitaminique des patients (**Briot, 2009**).

La demi-vie de la 25(OH)D est d'environ 3 à 4 semaines, ce qui lui confère une forte affinité avec son transporteur, la DBP. La vitamine D peut également être stockée sous ses différentes formes (vitamine D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> et 25(OH)D) dans divers tissus, notamment le tissu adipeux (34% du calcidiol), le sérum (30%), le foie et les muscles (**Tissandié, 2006 ; Souberbielle, 2013**).

#### **I.4.3. Hydroxylation rénale de la vitamine D**

Le calcidiol (La 25(OH) D) toujours inactif soit présent sous sa forme libre ou sa forme lié à la DBP, sera transporté à travers la circulation sanguine jusqu'aux reins, où elle subira une seconde hydroxylation au niveau du carbone C1. Cela donne naissance ainsi à la 1,25-dihydroxy-vitamine D [1,25(OH)<sub>2</sub> D] ou calcitriol qui constitue la forme pleinement active de la vitamine D (**Schnoidre et al., 2012 ; Landrier, 2014**).

Cette réaction s'effectue au niveau des cellules du tubule proximal rénal. L'enzyme impliquée de cette hydroxylation est la CYP27B2, un cytochrome de la famille des P450, cette enzyme est largement exprimé dans les reins mais on la retrouve sur de nombreux autres tissus d'une manière ubiquitaire (**Tissandié, 2006 ; Souberbielle, 2013**).

La réaction d'hydroxylation rénale par l'enzyme 1- $\alpha$ -hydroxylase est étroitement régulée par des hormones impliquées dans le métabolisme phosphocalcique, telles que la parathormone (PTH) (**Holick, 2007 ; Bouillon et al., 2008 ; Guiland et Lequeu, 2009**).

La mégaline facilite la translocation du complexe 1,25(OH)<sub>2</sub>D-DBP du tubule vers les cellules parenchymateuses grâce à la cubiline, c'est une protéine de surface, qui joue un rôle



de capter le complexe 1,25(OH)<sub>2</sub>D-DBP afin qu'il permet une internalisation dans les cellules via la mégaline. Au niveau du plasma cellulaire, les transporteurs DBP seront dégradés dans les lysosomes, la 25(OH) D sera transportée vers les mitochondries par le biais d'autres transporteurs spécifiques (IDBP-3), où elle sera hydroxylé pour produire le calcitriol [1,25(OH)<sub>2</sub>D], sa demi-vie est d'environ 4h (Adriana et al., 2005 ; Landrier, 2014).

En somme, la vitamine D se manifeste sous 2 formes principales : la forme de stockage (25 OH vitamine D ou calcidiol) et la forme active (1,25(OH)<sub>2</sub>D ou calcitriol) (Bacchetta et al., 2010).

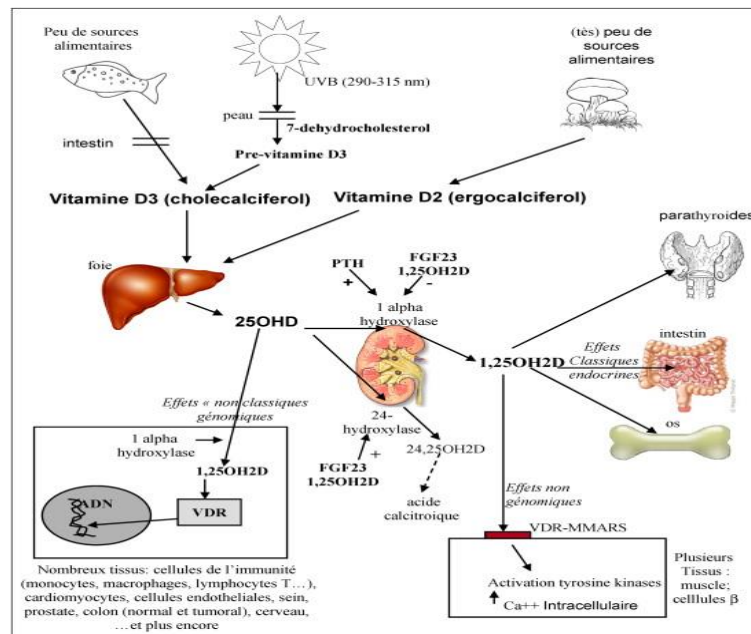


Figure 02 : métabolisme de la vitamine D (souberbielle, 2013).

### I.5. Catabolisme de la vitamine D

Le catabolisme du VD implique un processus d'inactivation de cette vitamine via l'enzyme CYP24A1, connu sous le nom 24-hydroxylase (24(OH)ase) enzyme mitochondrial, ubiquitaire présente dans la plupart des tissus de l'organisme. Reconnaît à la fois le calcitriol et le calcidiol, permet la catalyse d'une série d'hydroxylation au niveau de carbone C24, suivie du au carbone C23, puis une clivage oxydatif sur la chaîne latérale aliphatique, ce qui représente la première étape dans la voie d'inactivation des formes actives de VD 1,25(OH)<sub>2</sub>D et 25(OH)D. Finalement, ce processus aboutit à la formation

d'acide calcitroïque 1, 24,25-trihydroxyvitamine D, forme inactive de la VD (Tissandié, 2006 ; Herrman et al., 2016).

Il existe également une voie de désactivation de la vitamine D, non catalysée par les cytochromes, mais qui entraîne une épimérisation sur le carbone 3 de la VD et ses métabolites. L'épimère en C3 du calcitriol, présent en quantité importante chez les nouveau-née, détecté par les méthodes de dosage, semble avoir des effets hypercalcémiant moins prononcés que le calcitriol lui-même (Mallet, 2010 ; Souberbielle, 2013).

La VD et ses métabolites sont tous éliminés par voie fécale ou par voie urinaire (Holick, 2007).

### **I.6. Régulation du métabolisme de la vitamine D**

Nous avons constaté des enzymes de type cytochromes P450 (CYP) permettent le métabolisme du VD par (CYP27A1, CYP27B1) et la dégradation par (CYP24A1). La régulation de ces enzymes est fortement régulée par les hormones de l'homéostasie calcique (parathormone), ainsi que des molécules de nature lipidique ayant une activité autocrine ou paracrine via des récepteurs nucléaires qui ayant une activité de répression transcriptionnelle exemples de ses molécules les acides gras polyinsaturés (Tissandié., 2006).

#### **I.6.1. Régulation de la synthèse hépatique de la 25 OHD**

Les concentrations circulantes de 25(OH)D<sub>3</sub> dans le foie sont peu régulées. En effet, plus le taux du VD est synthétisée et/ou absorbée au niveau cutané, plus la 25(OH)D<sub>3</sub> est produite avec une quantité importantes. Néanmoins, l'enzyme clé du métabolisme hépatique du calcitriol la 25-hydroxylase ayant une activité, peut être régulée traductionnellement par des récepteurs nucléaires spécifiques tels que PPAPy (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ ), HNF4 $\alpha$  (hepatic nuclear factor 4 $\alpha$ ) stimulant l'expression du CYP27A1 et inhibé par PPAR $\alpha$  et SHP (small heterodimer partner). La production de 25(OH)D peut être réduite dans les maladies hépatopathies chroniques (Tissandié et al., 2006).

### I.6.2. Régulation rénale de la synthèse du calcitriol

Au niveau rénal, la synthèse du calcitriol est étroitement contrôlée par l'hormone parathyroïdienne (PTH) est considéré comme le majeur régulateur positif qui augmente l'activité du promoteur CYP27B1 et diminue l'activité du CYP24A1 par phosphorylation du facteur de transcription CREB (c-AMP Dependent Response Element Binding Protein) (**Armbrecht et al., 2003**).

La PTH est activée par l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie. D'autre part, l'hypercalcémie, l'hyperphosphatémie ainsi que l'augmentation des concentrations plasmatiques de calcitriol circulant inhibent la PTH (control négatif). Les taux circulantes de calcium ( $Ca^{++}$ ), de phosphate ( $PO_4^{3+}$ ) et de  $1,25(OH)_2 D$  sont affecte directement sur le CYP27B1 et donc dans le plasma ,sur la concentration de calcitriol (**Tissandié et al., 2006**).

D'autres facteurs vont interfèrent également dans la régulation de la CYP27B1, notamment : l'IGF-I (insuline like growth factor I), le FGF 23 (fibroblastic growth factor 23), insuline et la calcitonine (hormone produite par les cellules C de la thyroïde) .(**benkoula., 2021**)

### I.6.3. Régulation du catabolisme du calcitriol

Le catabolisme de la VD se produit principalement dans le rein, Il se produit par la régulation de la 24-hydroxylase rénale. D'une part, le VDR, le récepteur classique de la Vit-D activée, est considéré comme le principal régulateur maître la transcription des gènes codants pour les enzymes affectent le taux de la  $1,25(OH)_2 D$  ,il stimule la transcription du gène de la 24(OH)ase et inhibe l'expression de la  $1\alpha(OH)ase$ . Des complexes se forment lorsque VDR est activé par interaction avec VD va stimuler la transcription du CYP24B1 via le récepteur X de l'acide rétinoïque (RXR). De plus, les hétérodimères VDR/RXR se lient aux facteurs de transcription bHLH (basic helixloop helix) exercerait directement inhibition de la CYP27B1 (**Muryama et al., 2004**).

En revanche, la PTH et la phosphatémie acteurs du métabolisme phosphocalcique exercent un effet négatif sur la CYP24B1 permet inhibition de son expression contrairement à leur effet sur le CYP27B1. Quant à la calcitonine, elle va stimuler la transcription du gène codant la 24(OH)ase via la voie de signalisation Ras-PKC zêta (**Tissandié et al., 2006**)

Pareillement, le récepteur nucléaire PXR (Pregnane X Receptor) un facteur clé de la transcription dans le métabolisme des xénobiotiques et médicaments, grâce à son interaction avec les séquences VDRE du promoteur permettrait l'activation du gène codant la CYP24A1 et réduirait ainsi la concentration sérique de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D (Pascuss.,2005 ; Tissandié.,2006 ; Holick MF.,2007)

Ainsi, les activateurs de PXR les médicaments antiépileptiques ou anticonvulsifs, de même que les corticostéroïdes, la rifampicine et la cholestyramine augmentant le catabolisme de la vitamine D et peuvent provoquer une carence en vitamine D. Lorsque ce type de médicament est prescrit depuis longtemps, comme les personnes épileptiques ou souffrant d'arthrite, une Supplémentation en vitamine D peut s'avérer nécessaire (Tissandié et al., 2006 ;Souberbielle et al., 2013) .

La CYP27B1 est une enzyme clé du métabolisme de la vitamine D. Les altérations affectant sa fonction cause une hyperparathyroïdie, un rachitisme/une ostéomalacie. Des mutations inactivatrices du gène codant pour le CYP27B1 provoquent un rachitisme vitamine D-dépendant de type 1 malgré un apport adéquat en vitamine D (Héraud, 2016).

### **I.7. Mécanisme d'action de la vitamine D**

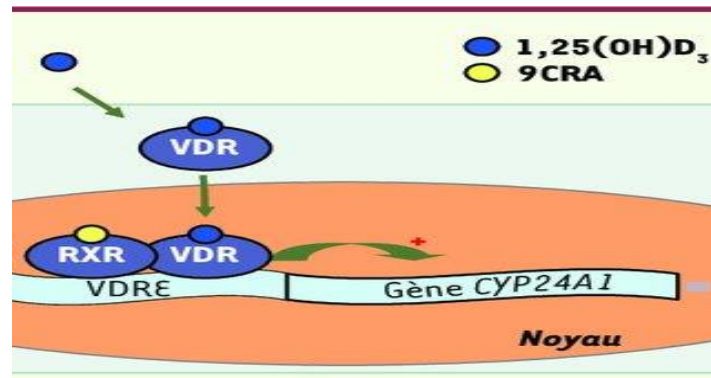
Les effets biologiques finaux de la vitamine D sont régulés par des molécules telles que la protéine de transport (DBP), les enzymes d'hydroxylation et le récepteur de la vitamine D. Lorsque la vitamine D se lie à son récepteur VDR, cela entraîne la stimulation des voies de signalisation de la vitamine D, activant ainsi les réponses biologiques associées.

Deux voies de signalisation de la vitamine D sont présentes, l'une est de nature génomique et est considérée comme lente, tandis que l'autre est de nature non-génomique et est qualifiée de rapide. Dans les deux cas, ces voies impliquent une première étape de liaison au récepteur de la vitamine D (VDR).

#### **I.7.1. Action génomique**

La régulation de la transcription des gènes est médiée par les récepteurs nucléaires, qui sont activés par la liaison du ligand 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Le récepteur de la vitamine D (VDR), une fois lié, forme un complexe hétérodimérique avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR) pour activer ou inhiber l'expression des gènes cibles. Cette régulation s'effectue en se liant à des séquences promotrices spécifiques appelées éléments de réponse de la vitamine D<sub>3</sub>. La forme

structurale du ligand est essentielle pour assurer la complémentarité avec la surface intérieure du domaine nucléaire de liaison au ligand du VDR, ce qui permet la formation des hétérodimères et les interactions avec les coactivateurs. Il est remarquable que le VDR ait la capacité de réguler l'expression d'environ 500 gènes dans le génome humain (Carlberg, 2003). Cette vaste régulation génique est probablement due à la présence à la fois du VDR et de la 25(OH)D3-1 $\alpha$ -hydroxylase dans de nombreux organes (Anthony, 2008).



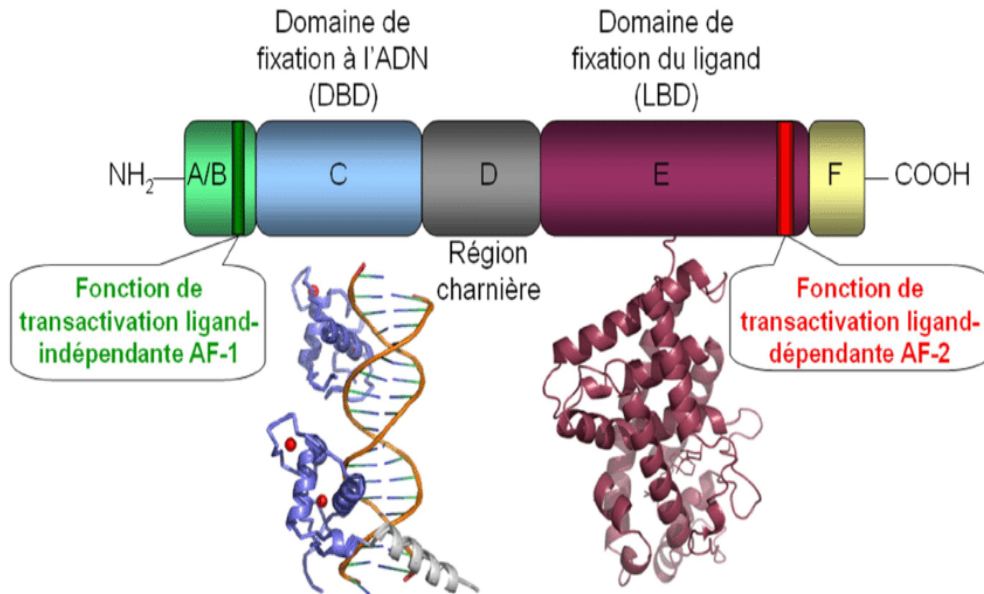
**Figure 03** : action génomiques de la vitamine D. Ici, le gène cible est responsable de la transcription de la CYP24A1 (Tissandié et al., 2006).

#### I.7.1.1. Récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR nuc)

Le récepteur nucléaire de la vitamine D (VDRnuc) est une protéine de 50 kDa qui présente une forte affinité de liaison envers la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Contrairement à la vitamine D<sub>3</sub> ou à la vitamine D<sub>2</sub> inactive, le VDRnuc ne se lie qu'à 0,1 à 0,3 % de la 25(OH)D<sub>3</sub> et de la 1 $\alpha$ (OH)D<sub>3</sub>. Ce phénomène est observé chez tous les récepteurs nucléaires des hormones stéroïdiennes concernées (Wang et al., 2014).

Le récepteur nucléaire de la vitamine D (VDRnuc) possède une organisation modulaire, tout comme les autres récepteurs nucléaires, avec des variations plus ou moins conservées (Gronemeyer et al., 2004). Son domaine N-terminal A/B est court et ne comporte pas la fonction de transactivation indépendante de la fixation du ligand (AF-1) présente chez d'autres récepteurs nucléaires. Le domaine de fixation à l'ADN (DBD pour DNA Binding Domain), également connu sous le nom de domaine C, est composé de deux motifs en "doigt de zinc" qui permettent la reconnaissance des éléments régulateurs de l'ADN par le VDRnuc (Haussler et al., 1998). Ce domaine est également nécessaire pour la translocation du VDRnuc dans le noyau cellulaire (Hsieh et al., 1998). La région charnière, ou domaine D, est structurée en hélice  $\alpha$  et permet l'orientation relative du DBD par rapport au domaine de

fixation du ligand (LBD ou Ligand Binding Domain), également appelé domaine E. Ce dernier contient la poche de fixation du ligand et la fonction de transactivation dépendante du ligand AF-2. Enfin, contrairement à d'autres récepteurs nucléaires, le VDRnuc ne possède pas de domaine F (**Tiphaine, 2010**).



**Figure 04 :** Organisation modulaire conservée dans la superfamille des récepteurs nucléaires (VDR) (**Tiphaine, 2010**).

### I.7.2. Action non génomique

Il est largement accepté que la 1,25OH<sub>2</sub>D possède des actions non génomiques qui se manifestent principalement par l'activation de molécules de signalisation telles que la phospholipase C et la phospholipase A2 (PLA2), la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) et le p21ras. En conséquence, cela entraîne une production rapide de seconds messagers tels que le Ca<sup>2+</sup>, l'AMP cyclique, les acides gras et le phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate, ainsi que l'activation de protéines kinases telles que la protéine kinase A, la protéine tyrosine kinase SRC, les protéines kinases activées par des agents mitogènes (MAP), la protéine kinase C (PKC) et la Ca<sup>2+</sup> calmoduline kinase II (**Dwivedi et al., 2002, Fleet, 2004 ; Doroudi et al., 2004, Nutchey et al., 2005 ; Dwivedi et al., 2010**). Les effets non génomiques incluent également l'ouverture des canaux Ca<sup>2+</sup> et Cl<sup>-</sup> (**Norman et al., 2006**).

### I.7.2.1. Récepteur membranaire de la vitamine D

Certains dérivés de la vitamine D ont été identifiés comme étant incapables de se lier au récepteur nucléaire de la vitamine D (VDRnuc), mais capables de déclencher les réponses rapides observées avec la 1,25OH<sub>2</sub>D (Norman et al., 2006 ; Dormanen et al., 1994). Les scientifiques ont découvert une protéine de liaison spécifique pour la 1,25OH<sub>2</sub>D dans les membranes basales et latérales de l'épithélium intestinal des poussins, qui régule le transport du Ca<sup>2+</sup> à travers ces membranes (Nemere et al., 1994). Cette protéine de liaison a été nommée membrane-associated rapid response steroid binding protein (MARRS) et a été identifiée ultérieurement sous différents noms, tels que la protéine similaire à la thioredoxine ou glucose responsive protein 58 (GRP58), la protéine 57/60 kDa de l'appareil de Golgi (ERp57 ou ERp60) et la membre 3 de la famille des protéines isomérases du disulfure (Pdia3) (Fleet, 2004 ; Doroudi et al., 2004). Ce récepteur, appelé VDRm, peut être observé à la surface des cellules et dans la région périnucléaire, mais pas dans le noyau. Au niveau de la membrane plasmique, ce récepteur est localisé dans les cavéoles, où il interagit avec la cavéoline-1 et la phospholipase A2 (Huhtakangas et al., 2004 ; Chen et al., 2013).

### I.7.3. Gène et polymorphisme de VDR

Le gène VDR est localisé sur le bras long du chromosome 12 (12q13.11), et plus de 900 variations alléliques du locus VDR ont été identifiées. Parmi les polymorphismes du gène VDR les plus étudiés, on trouve les variantes rs7975232, rs1544410, rs731236 et rs10735810, qui sont des variations génétiques silencieuses associées à une augmentation de la stabilité de l'ARN messager. Le polymorphisme rs10735810 est situé dans l'exon 2 et entraîne la production d'une protéine tronquée de 3 acides aminés (Uitterlinden et al., 2004). Ces variations génétiques ont été associées à une prédisposition à des maladies chroniques telles que le diabète de type 2, le cancer, les maladies auto-immunes, les troubles cardiovasculaires et les maladies osseuses métaboliques (Li et al., 2013 ; Ricardo et al., 2022).

Une étude portant sur l'association entre les polymorphismes du gène VDR et le psoriasis a conclu que l'allèle rs7975232 était surexprimé chez les patients atteints de cette maladie cutanée (Liu et al., 2020 ; Fletcher et al., 2020).

## **II. Les effets de la vitamine D**

Les vitamines D2 et D3 remplissent de nombreuses fonctions essentielles dans l'organisme. Un taux suffisant de 25(OH)D protège contre la minéralisation osseuse insuffisante, le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez les adultes, tout en réduisant le risque d'ostéoporose, d'hypertension, de cancer et de maladies auto-immunes chez les adultes. De plus, la vitamine D stimule la réponse immunitaire chez les enfants et les adultes, jouant ainsi un rôle important dans la défense contre les infections. De nombreuses études mettent en évidence l'importance de la vitamine D pour inhiber la carcinogenèse et freiner la progression vers les métastases. Enfin, les métabolites de la vitamine D présentent des effets importants anti-inflammatoires, immunomodulateurs, pro-apoptotiques et antiangiogéniques (Zmijewsk, 2019).

### **II.1. Effet osseux de la vitamine D**

#### **II.1.1. Rachitisme**

La disponibilité suffisante en calcium et phosphate est cruciale pour une croissance et minéralisation osseuses normales. Une carence en minéralisation au niveau du cartilage de croissance peut conduire au rachitisme, une condition qui se manifeste souvent tant que les plaques de croissance sont encore ouvertes (Pitt, 1991).

Lorsqu'il y a une insuffisance de 25-OH vitamine D3 dans le corps, l'absorption intestinale du calcium diminue, ce qui peut entraîner une hypocalcémie associée à une hyperparathyroïdie secondaire. Dans ce cas, la PTH (hormone parathyroïdienne) intervient pour normaliser le taux de calcium en augmentant la réabsorption tubulaire de calcium et la résorption osseuse. C'est cette dernière qui peut être responsable de l'apparition de symptômes de rachitisme (Elsa Gonzalez et al.,2019).

#### **II.1.2. L'ostéomalacie**

L'ostéomalacie survient lorsque le processus naturel de remodelage osseux est perturbé, entraînant une altération de la phase de minéralisation de ce processus. En général, lorsqu'une carence en vitamine D est responsable de l'ostéomalacie, il y a souvent également des signes d'hyperparathyroïdie secondaire (Dunnigan; Henderson, 1997).

En cas de carence prolongée en vitamine D, une hyperparathyroïdie secondaire peut survenir, ce qui peut entraîner une perte de densité de l'os cortical et une porosité corticale.



Cela est dû à une perte nette d'os cortical sur la surface endostéale, qui est malheureusement irréversible. Cependant, la masse osseuse trabéculaire est souvent préservée même en présence d'un excès d'hormone parathyroïdienne (**Dunnigan ; Henderson, 1997**).

En cas de carence absolue en vitamine D, l'ostéoïde déminéralisé peut remplacer progressivement l'os. Cette situation peut entraîner une baisse du taux de calcium dans le sang, car l'absorption de calcium est altérée en raison d'un taux faible ou inexistant de 1,25(OH)2D. De plus, la libération de calcium par l'os peut être affectée, car de grandes parties des surfaces osseuses sont recouvertes d'ostéoïde (**Mawer et Davies, 2001**).

### **II.2.3. L'ostéoporose**

Il est essentiel de maintenir des niveaux adéquats de vitamine D, car une insuffisance peut avoir un impact négatif sur le métabolisme du calcium, l'activité ostéoblastique, l'ossification de la matrice, le remodelage osseux et la densité osseuse (**Villareal et al., 1997**). En outre, une carence en vitamine D peut constituer un facteur de risque important pour le développement de l'ostéoporose (**Lips et al., 2006**).

## **II.2. Effet extra-osseux**

### **II.2.1. Cancer**

#### **II.2.1.1. Cancer du sein**

La vitamine D a été liée à divers effets biologiques qui jouent un rôle dans la cancérogenèse. La forme active de la vitamine D3, le calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D3 ou 1,25-[OH]2D3), est considéré comme un agent important de la régulation de l'homéostasie du calcium. Cette forme active de la vitamine D a des activités antiprolifératives dans la majorité des systèmes corporels et peut stimuler la différenciation des cellules hématopoïétiques. Ces effets sont médiés par le récepteur de la vitamine D (VDR<sub>nuc</sub>), qui régule la prolifération cellulaire, l'apoptose et les métastases (**Akutsu et al., 2020**).

Par ailleurs, les cellules malignes ont tendance à présenter une production réduite de calcitriol intracellulaire par rapport aux cellules normales. Ceci est dû à une absence ou une faible expression de 1 $\alpha$ -hydroxylase, l'enzyme qui permet l'activation de la vitamine D3, et à une augmentation de la destruction du calcitriol. Cette résistance à l'activité antitumorale bénéfique de la vitamine D peut rendre les cellules cancéreuses moins sensibles aux effets antiprolifératifs et différenciateurs de la vitamine D (**Romany et al., 2022**).

Des recherches ont démontré les effets anticancéreux des métabolites de la vitamine D à différentes étapes du développement de la tumeur mammaire, notamment la différenciation, l'apoptose et l'angiogenèse (Welsh, 2004). L'association entre le taux sérique de la 25-(OH)-D et la survie dépend des activités des métabolites de la vitamine D pour maintenir la différenciation, favoriser l'apoptose et inhiber l'angiogenèse (Garland et al., 2009). En outre, le calcitriol, la forme active de la vitamine D, a montré des effets inhibiteurs sur la prolifération des cellules cancéreuses du sein et la suppression de l'expression de la cyclooxygénase-2, qui réduit les taux de prostaglandines inflammatoires. De plus, le calcitriol diminue l'expression de l'aromatase dans les cellules tumorales mammaires et régule à la baisse l'expression de ER $\alpha$  (Swami S et al., 2012). Enfin, la vitamine D a été démontrée comme étant capable d'améliorer l'efficacité des thérapies conventionnelles et de lutter contre la résistance aux médicaments, ainsi que de réguler la croissance des cellules souches cancéreuses, la transition épithélio-mésenchymateuse et l'expression des microARN non codants courts (Negri et al., 2020).

#### **II.2.1.2. cancer colorectal**

Il est indiqué que la réaction des cellules cancéreuses au calcitriol est influencée à la fois par l'expression de VDR et les niveaux de concentration de calcitriol à l'intérieur de la cellule. Ces niveaux sont déterminés par les concentrations circulantes de 25(OH)D et de calcitriol, ainsi que par l'activité de la CYP27B1 et de la CYP24A1 dans la cellule (Van Schoor et al., 2017 ; Cashman et al., 2016).

Selon des études (Pilz et al., 2016 ; Chen et al., 2008), l'enzyme CYP27B1, responsable de la synthèse de calcitriol, est normalement exprimée à des niveaux faibles dans le côlon. Cependant, dans le cancer colorectal bien et modérément différencié, l'expression de CYP27B1 est élevée, tandis que dans le cancer colorectal peu différencié, elle est réprimée (Pilz et al., 2016 ; Zittermann et al., 2003 ; Chanakul et al., 2013). Cette expression accrue suggère un possible bénéfice d'un traitement à base de vitamine D, en particulier pour les tumeurs bien et modérément différenciées. À l'inverse, une faible expression de CYP27B1 dans le cancer colorectal peu différencié peut indiquer un mécanisme de résistance des cellules cancéreuses au calcitriol (Armin et al., 2021).

Des études ont montré que la CYP24A1 est présente à des niveaux faibles dans la muqueuse du côlon humain normal et dans les adénomes colorectaux, mais à des niveaux

élevés dans la plupart des adénocarcinomes (**Chen et al., 2011**). Par ailleurs, l'expression de l'ARNm de la CYP24A1 augmente dans les cancers colorectaux peu différenciés et de stade avancé, comparativement aux tumeurs bien différenciées et de stade précoce (**Chanakul et al., 2013**).

Le récepteur de la vitamine D (VDR) est présent dans les cellules épithéliales intestinales (**Schmidt et al., 2014**). Selon (**Zittermann et al. 2003 ; Aihara et al. 2004**), l'expression du VDR est augmentée dans les adénomes et les tissus cancéreux colorectaux bien ou modérément différenciés, mais est réduite dans les tumeurs peu différenciées.

### **II.2.1.3. cancer de la thyroïde**

D'après des recherches scientifiques, une insuffisance en vitamine D favorise la croissance des cellules différenciées dans les cancers de la thyroïde. L'effet antitumoral de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D sur les cancers de la thyroïde s'explique principalement par une inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses, bien que les effets de redifférenciation et d'apoptose ne soient pas cohérents (**Clinckspoor et al., 2013**). Plus spécifiquement, les scientifiques ont découvert que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D inhibe la croissance cellulaire en réduisant l'expression du proto-oncogène bien connu c-MYC et en augmentant l'accumulation de p27, ce qui entraîne une augmentation du nombre de cellules dans la phase G0-G1 du cycle cellulaire et une diminution de l'expression de Ki67. De plus, ils ont constaté que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D augmente l'adhésion des cellules grâce à une augmentation de l'expression de la fibronectine, qui est médiée par la voie de la kinase PTEN/PI3 (**Clinckspoor et al., 2013 ; Morand et al., 2014**).

## **II.2.2. Maladies Infectieuses**

### **II.2.2.1. Virus Hépatite B (VHB)**

une insuffisance en vitamine D chez des patients atteints d'hépatite B active chronique non traitée (CHB) (**Chan H et al., 2015**), et des niveaux sériques réduits de cette vitamine lié à une augmentation de la réplication du virus de l'hépatite B (VHB), ce qui suggère que la vitamine D pourrait inhiber ce processus (**Hoan et al., 2016**).

Lorsque les TLR1, 2 et 4 sont activés, cela conduit à la production de la forme active de la vitamine D, à la liaison de la vitamine D à VDR/RXR, et au recrutement de ce complexe aux VDREs, ce qui induit la transcription des gènes codant pour différentes protéines telles que les cytokines, la cathélicidine et les défensines (**Liu et al., 2006 ; Gombart et al., 2005**).

La cathélicidine est une protéine chargée positivement qui peut dégrader l'enveloppe virale, tandis que la défensine agit comme un chimiokine pour attirer les lymphocytes T (**Wilson et al., 2013 ; Zhang et al., 2021**). L'activation de VDR entraîne également la sécrétion d'IL-2 et de TNF- $\alpha$  par les macrophages, tandis que les cellules T régulatrices augmentent l'expression de l'IL-10 et du TGF- $\beta$ , qui à leur tour inhibent les cellules Th1 (**Baig et al., 2015 ; Cantorna M.T., Waddell A, 2014**).

#### **II.2.2.2. Covid 19**

Un déficit en vitamine D3 pourrait compromettre la fonction immunitaire respiratoire, augmentant ainsi le risque de gravité et de mortalité lié à la COVID-19 (**Daneshkhah et al., 2020**). Les patients atteints de la COVID-19 présentent un épuisement fonctionnel des lymphocytes T et B, car la lymphopénie est la principale manifestation d'une infection sévère par le SARS-CoV-2 (**Qin et al., 2020; Bae et al., 2022**). Cependant, la vitamine D3 peut contrecarrer ce processus en modulant la réponse immunitaire adaptative (**Bikle, 2022**), en induisant la production de lymphocytes T régulateurs. Elle inhibe la différenciation et la maturation des cellules dendritiques, empêche leur migration vers les ganglions lymphatiques et l'activation des lymphocytes T de profil pro-inflammatoire, régule l'apoptose et peut diminuer la réplication virale. Le complexe vitamine D3/récepteur de la vitamine D induit l'expression des cytokines anti-inflammatoires (**Maria et al., 2023**).

#### **II.2.2.3. Tuberculose**

Desai et al ont rapporté que les patients atteints de la tuberculose active sont souvent carencés en vitamine D (**Desai et al.,2012**). Il est possible que la vitamine D joue un rôle dans l'infection tuberculeuse en activant la production de la cathélicidine spécifique de la tuberculose et l'IL-37 via l'activation de l'expression du gène hCAP-18, comme l'ont suggéré (**Selvaraj, 2011 ; Dini et Bianchi, 2012**). Les cathélicidines et les défensines sont connues pour leur rôle dans la prévention des infections, y compris la tuberculose (**Rivas-Santiago et al., 2008**).

## II.2.3. Système cardiovasculaire

### II.2.3.1. Effet direct de la vitamine D

#### II.2.3.1.1. Effet antihypertrophique de la vitamine D

Le VDR et la  $1\alpha$ -hydroxylase, l'enzyme responsable de la production de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  à partir de  $25(\text{OH})\text{D}$ , sont exprimés dans les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses et l'endothélium vasculaire, en particulier les fibroblastes. L'hypertrophie myocardique est associée à une surexpression de VDR. Dans une étude de régulation des gènes en culture cellulaire, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  a montré un effet anti-hypertrophique en inhibant la prolifération des cardiomyocytes, en stimulant la prolifération des cellules musculaires lisses et des vaisseaux, ainsi qu'en augmentant l'expression du VEGF (Chen et al., 2008).

Le génotype du VDR peut avoir une influence sur le système cardiovasculaire, comme en témoigne la liaison du polymorphisme rs du VDR à l'hypertrophie du ventricule gauche (Cormier et al., 2010).

#### II.2.3.1.2. Vitamine D sur le système rénine-angiotensine (SRA)

L'activation du système rénine-angiotensine (SRA) est un mécanisme bien étudié reliant la biologie de la vitamine D et la fonction cardiovasculaire (Wang, 2016). La  $1,25\text{-OH D}$  régule négativement la transcription du gène de la rénine par l'intermédiaire de l'élément de réponse dépendant de l'AMPc. L'hypertrophie cardiaque et l'hypertension sont des conséquences bien connues d'une activation excessive du SRA. Le VDR est exprimé dans tout le myocarde sur divers types de cellules, notamment les cardiomyocytes et les fibroblastes (Nibbelink et al., 2007; Simpson et al., 2007). L'expression du VDR peut être un avantage régulateur en présence d'une hypertrophie cardiaque, et donc la  $1,25\text{-OH D}$  réduit la prolifération des cardiomyocytes et l'hypertrophie cardiomyocytaire stimulée par l'endothéline (Wu et al., 1996; O'Connell et al., 1997). Une délétion spécifique du VDR des cardiomyocytes entraîne une hypertrophie myocardique en l'absence d'hypocalcémie, d'hypertension artérielle ou d'activation systémique du SRA, ce qui confirme l'existence d'effets directs de la  $1,25\text{-OH D}$  sur le myocarde (Chen et al., 2011).

### II.2.3.2. Effet indirect de la Vitamine D

#### II.2.3.2.1. Le système vasculaire et l'athérosclérose

Selon certaines études, la vitamine D pourrait également avoir une influence sur la structure et la fonction vasculaire. Les cellules musculaires lisses et les cellules endothéliales expriment la 1- $\alpha$ -hydroxylase (Somjen et al., 2005; zender et al., 2002). La vitamine D activée peut ainsi réguler la croissance de ces deux types cellulaires (zender et al., 2002; Mantell et al., 2000). En outre, la vitamine D peut activer des mécanismes vasodilatateurs et augmenter l'expression de gènes antithrombotiques. Des études ont montré que les cellules musculaires lisses vasculaires coronaires exposées à la 1,25-OH D présentaient une expression réduite des gènes thrombogènes (Somjen et al., 2005).

En outre, elle peut inhiber l'inflammation en diminuant l'expression de plusieurs cytokines inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-6, l'IL-1 et l'IL-8. Elle peut également réduire l'accumulation du cholestérol dans les macrophages et l'absorption des LDL oxydés dans l'athérome, qui sont tous deux des facteurs contribuant à la maladie cardiovasculaire (Oh et al., 2009).

#### II.2.3.2.2. Hypertrophie ventriculaire gauche et hormone parathyroïdienne

Le récepteur de la vitamine D (VDR) est présent dans les myocytes, suggérant que la vitamine D peut avoir un effet direct sur la régulation de la croissance des cellules musculaires cardiaques (Simpson et al., 2007). En outre, les VDR sont également présents dans la glande parathyroïde et la forme active de la vitamine D (1,25 OHD) supprime la production de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et empêche la prolifération des cellules parathyroïdiennes (DeLuca, 2004). Ainsi, la vitamine D aide à réguler les niveaux de PTH dans le corps et une carence en vitamine D est associée à des niveaux élevés de PTH. Des études ont montré que des niveaux élevés de PTH sont associés à l'hypertrophie du ventricule gauche (Saleh et al., 2003), et les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire présentent une altération de la fonction endothéliale qui peut être améliorée par la parathyroïdectomie (Kosch M et al., 2000). En outre, les niveaux élevés de PTH sont considérés comme un facteur de risque indépendant pour le développement de l'insuffisance cardiaque (Kestenbaum B et al., 2011).

## II.2.4. Système immunitaire

### II.3.4.1. Effets de la vitamine D sur l'immunité innée

#### II.3.4.1.1. Macrophages et monocytes

En cas d'infection, les macrophages et les monocytes activés par les récepteurs de type Toll-like et les cytokines inflammatoires comme l'interféron- $\gamma$ , expriment fortement la CYP27B1 qui convertit la 25(OH)D en 1,25(OH) $_2$ D (Adams et al., 2009). La 1,25(OH) $_2$ D améliore ensuite l'activité antibactérienne des macrophages et des monocytes via la signalisation VDR-RXR de manière autocrine et stimule la production de la cathélicidine LL-37, un antimicrobien endogène (Priehl et al., 2013). La cathélicidine agit contre les bactéries et les champignons envahissants en déstabilisant leurs membranes (Shahmiri et al., 2016; Aranow et al., 2011).

Cependant, la production de 1,25(OH) $_2$ D par les macrophages ne se limite pas à la régulation de la production de la cathélicidine LL-37, mais peut également affecter la fonction des lymphocytes adjacents (Holick, 2007).

#### II.3.4.1.2. Cellules présentatrices d'antigènes

La 1,25(OH) $_2$ D exerce un effet de régulation sur la différenciation et la fonction des cellules présentatrices d'antigène, en les rendant immatures et tolérogènes. Cette régulation se manifeste par une réduction de l'expression des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et des molécules de co-stimulation à la surface des cellules (Adorini et al., 2009), entraînant ainsi une diminution de la présentation de l'antigène et de la production d'interleukine-12 (IL-12), et une augmentation de la production d'IL-10, une cytokine tolérante (Urry et al., 2009). De plus, il a été démontré que la 1,25(OH) $_2$ D peut inhiber la production de certaines cytokines inflammatoires telles que l'IL-2, l'IL-6 et l'IL-17, en supprimant l'expression des récepteurs de type péage sur les monocytes (Aranow et al., 2011).

### II.3.4.2. Effets de la vitamine D sur l'immunité adaptative

#### II.3.4.2.1. Lymphocytes T

Les scientifiques ont initialement constaté que les monocytes humains U937, les lymphocytes T humains clonaux et les cellules mononucléaires du sang périphérique humain expriment le récepteur de la vitamine D (VDR). L'utilisation de 1,25(OH)<sub>2</sub>D a permis de réduire la prolifération des lymphocytes T et d'ajuster la production de cytokines avec des effets variés sur différents sous-groupes de lymphocytes T (**Cantorna et al., 2014**). Elle a favorisé le changement d'un profil immunitaire de TH1 et TH17 à TH2 en inhibant l'expression des cytokines TH1 (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) et TH17 (IL-17, IL-21), tout en augmentant l'expression des cytokines TH2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) (**Tang et al., 2009**). De plus, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D peut induire directement et indirectement la différenciation des lymphocytes T régulateurs (Treg) via son interaction avec les cellules présentatrices d'antigènes, entraînant une suppression de l'état pro-inflammatoire (**Mocanu et al., 2013 ; Gregori et al., 2002**).

Les lymphocytes T cytotoxiques (CTL), tout comme les cellules T helper, expriment la CYP27B1 et le VDR, et leur activation est observée en réponse à une infection et à une stimulation mitogène, ce qui suggère une régulation coordonnée de la voie de signalisation VDR et des réponses CTL (**Kongsbak et al., 2013 ; Sarkar et al., 2016**). De faibles niveaux de 25(OH)D sont associés à une diminution du rapport CD4/CD8, qui est un indicateur de l'activation immunitaire (**Mao et al., 2018**).

L'activation intracrine directe du VDR ainsi que l'altération de la signalisation des cytokines par les cellules présentatrices d'antigène et les cellules auxiliaires des lymphocytes T jouent un rôle clé dans les effets de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D sur la différenciation, la prolifération et la fonction des CTL (**Cantorna et al., 2015 ; Sarkar et al., 2016**).

#### II.3.4.2.2. Lymphocytes B

La production de VDR chez les lymphocytes B n'est observée qu'après leur activation par des mitogènes afin de favoriser leur prolifération (**Chen et al., 2007**). Au départ, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D était considérée comme ayant un potentiel inhibiteur sur la synthèse des immunoglobulines, pouvant ainsi avoir des conséquences négatives sur le système immunitaire (**Nipith ; Michael, 2020**).



En état d'hyperactivité, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D ne peut pas être utilisée pour synthétiser des immunoglobulines. En effet, à cet état, elle freine la réponse immunitaire des immunoglobulines par différents mécanismes. Elle inhibe la formation des plasmocytes, provoque l'apoptose des lymphocytes B activés et des plasmocytes (**Geldmeyer-Hilt et al., 2011**). De plus, elle entrave l'activation des lymphocytes B médiée par les cytokines en agissant sur les cellules T auxiliaires, favorise la production de cytokines anti-inflammatoires par les lymphocytes B (IL-10) et inhibe la différenciation des lymphocytes B matures en plasmocytes et en lymphocytes B mémoires à commutation de classe (**Heine et al., 2008**). Il est important de souligner que les lymphocytes B expriment également la CYP27B1 et que la 25(OH)D, présente à un niveau 25 fois supérieur à celui de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D, peut susciter des réponses biologiques similaires à celles de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D dans les lymphocytes B (**Chen et al., 2007**).

## II.2.5. Maladies auto-immune

### II.2.5.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est associé à l'inflammation qui contribue à la défaillance des cellules bêta et à leur mort programmée (apoptose), en raison de la production de cytokines et de chimiokines par les cellules bêta et les cellules immunitaires (**Eizirik et al., 2009**). Des études ont montré que le calcitriol et ses analogues peuvent prévenir l'inhibition de la fonction de la cellule bêta provoquée par l'IL-1 $\beta$  et empêcher l'apoptose des cellules bêta. De plus, le calcitriol augmente les niveaux de la protéine antiapoptotique A20, réduit la production d'IL-6, la synthèse d'oxyde nitrique et l'expression du CMH de classe I dans les îlots pancréatiques humains (**Sandler et al., 1994 ; Hahn et al., 1997**).

Des études ont montré que les cellules bêta du pancréas humain expriment la 1 $\alpha$ -hydroxylase (**Bland et al., 2004**), ainsi que le récepteur de la vitamine D (VDR) (Johnson et al., 1994). De plus, un site de réponse à l'élément de réponse à la vitamine D (VDRE) a été détecté dans le promoteur du gène de l'insuline (**Maestro, B et al., 2003**). Le VDR est lié au complexe PBAF (polybromoassociated factor) de remodelage alternatif de la chromatine, ce qui renforce le programme transcriptionnel et réduit la réponse pro-inflammatoire des cellules bêta en diminuant la production de cytokines dépendantes du VDR (**Wei et al., 2018**).

Des recherches ont démontré que le calcitriol a un effet positif sur la biosynthèse de l'insuline et accélère la conversion de la proinsuline en insuline dans les îlots pancréatiques **(Bourlon et al., 1999)**.

#### **II.2.5.2. Le psoriasis**

Le psoriasis est une maladie chronique inflammatoire et une dermatose hyperproliférative **(Alhassan Mohammed et al., 2017)**, associée à l'expression du VDR par les kératinocytes. Comme la 25(OH)D est principalement produite dans la peau **(Parisi et al., 2011)**, l'inflammation générée dans le psoriasis est associée aux cytokines Th1, Th17 et Th22 **(Holick, 1993)**. Des études ont montré que le calcitriol inhibe la différenciation des cellules dendritiques, la présentation des antigènes et l'activité inflammatoire des cytokines telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- $\alpha$  **(Kagami et al., 2010)**.

Malgré le fait que les fibroblastes psoriasiques cultivés aient été rapportés comme résistants à l'effet antiprolifératif du calcitriol à l'origine **(Barrea et al., 2017)**, une solution alternative a été développée pour éviter l'effet hypercalcémique potentiel du calcitriol, qui est l'utilisation d'un analogue appelé calcipotriène. Le calcipotriène est capable de moduler l'expression des cytokines pro-inflammatoires, y compris TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2 et IL-8 **(Claudia et al., 2022)**.

Les scientifiques observent une relation entre le psoriasis et la carence en vitamine D, possiblement due à l'évitement de l'exposition au soleil chez les patients **(Kagami et al., 2010 ; Dubertret et al., 1992)**. Des études ont également montré que les niveaux de 25(OH) D étaient inversement associés à la mortalité toutes causes confondues chez les patients atteints de psoriasis **(Fletcher et al., 2020 ; Fu et al., 2021)**.

#### **II.2.5.3. La sclérose en plaques**

Un déficit en vitamine D est associée à un risque accru de maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques (SEP) **(Munger et al., 2004 ; Haines et al., 2011)**. Des facteurs génétiques ont également été impliqués dans la prédisposition à la SEP, notamment les allèles HLA-DRB1 et les variant génétiques des gènes CYP27B1 et CYP24A1 **(Fletcher et al., 2022 ; Scazzone et al., 2021; Korpetinou et al., 2014; Ruiz-Ballesteros et al., 2020)**. Le calcitriol, qui est la forme active de la vitamine D, a des effets immunitaires similaires à ceux de l'interféron bêta, un traitement immunomodulateur de la SEP **(Claudia et al., 2022)**.

### II.2.6. Diabète de type 2

Il a été constaté que la carence en vitamine D est liée à l'intolérance au glucose et au diabète de type 2 chez les êtres humains (**Chiu et al., 2004**). La carence en vitamine D peut également inhiber la sécrétion d'insuline par le pancréas. Plusieurs études ont suggéré que la vitamine D joue un rôle actif dans la régulation des fonctions endocrines du pancréas, notamment de la cellule bêta. Les cellules bêta contiennent des récepteurs pour la 1,25(OH)2D3 ainsi que des protéines de liaison au calcium dépendantes de la vitamine D, comme la calbindine-D28k (**Sooy et al., 1999**). L'expression de la calbindine-D28K peut protéger les cellules bêta contre la mort cellulaire induite par les cytokines (**Rabinovitch et al., 2001**).

Le mécanisme par lequel la 1,25(OH)2D3 peut influencer la sécrétion d'insuline est suggéré par une augmentation des niveaux de Ca<sup>2+</sup> cytosolique observée après la sécrétion stimulée par la 1,25(OH)2D3 dans les cellules des îlots de Langerhans. Il existe une controverse quant à savoir si l'élévation est due à l'influx de Ca<sup>2+</sup> externe via les canaux Ca<sup>2+</sup> voltage-dépendants ou à la mobilisation du Ca<sup>2+</sup> à partir des organelles intracellulaires et à l'activation des systèmes de stimulation de la libération via les voies de la protéine kinase C et de la protéine kinase A (**Bourlon PM et al., 1997**).

## III. Traitements de l'hypovitaminose D

Actuellement, il existe plusieurs démarches thérapeutiques qui contiennent de la vitamine D. Ces démarches peuvent consister en des suppléments contenant exclusivement de la vitamine D sous diverses formes, qui sont prescrits pour traiter les carences en vitamine D, ou des médicaments souvent associés au calcium dans le but de traiter des conditions telles que l'ostéoporose (**Vianney, 2016**).

### III.1. Les supplémentations

Selon les recommandations, pour les personnes âgées de 50 à 70 ans, un apport quotidien minimum de 600 unités est préconisé, tandis que pour les personnes de plus de 70 ans, l'apport quotidien minimal devrait être de 800 unités. Cependant, pour atteindre un taux sanguin supérieur à 75 nmol/l, il est souvent nécessaire de prendre une dose quotidienne de 1500 à 2000 UI. On estime qu'une administration de 100 UI de la vitamine D3 et/ou D2 augmente en moyenne le taux sanguin de 2,5 nmol/l, pour une concentration initiale inférieure

à 25 nmol/l. La dose maximale de la vitamine D3 et/ou D2 pour un adulte est estimée à 2000 UI par jour, une posologie qui, selon certains experts, pourrait être la dose quotidienne recommandée (**Pierre,2016**).

### **III.2. Les médicaments**

Pour les patients considérés à risque et chez qui un déficit en vitamine D a été objectivement confirmé, le traitement est administré par voie orale, mais il peut varier en fonction de la gravité du déficit (**Dubost, 2017**).

Certaines formes orales de la vitamine D sont prescrites en absence de maladie osseuse et indépendamment de l'apport alimentaire en calcium. D'autre part, Il peut être envisagé de prescrire des formes orales de la vitamine D associées au calcium en présence de pathologies osseuses telles que l'ostéopénie, l'ostéoporose, ou la consolidation des fractures, en tenant compte de l'apport alimentaire en calcium (**Dubost,2017**).

### **II.3. L'importance de la correction des carences en vitamine D**

La vitamine D joue un rôle important dans le maintien de la tension artérielle, la prévention des maladies cardiovasculaires, des cancers du côlon et du sein, ainsi que dans la prévention des infections respiratoires, elle a également un effet régulateur sur certaines maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques et le diabète, et elle renforce la réponse immunitaire aux vaccins.

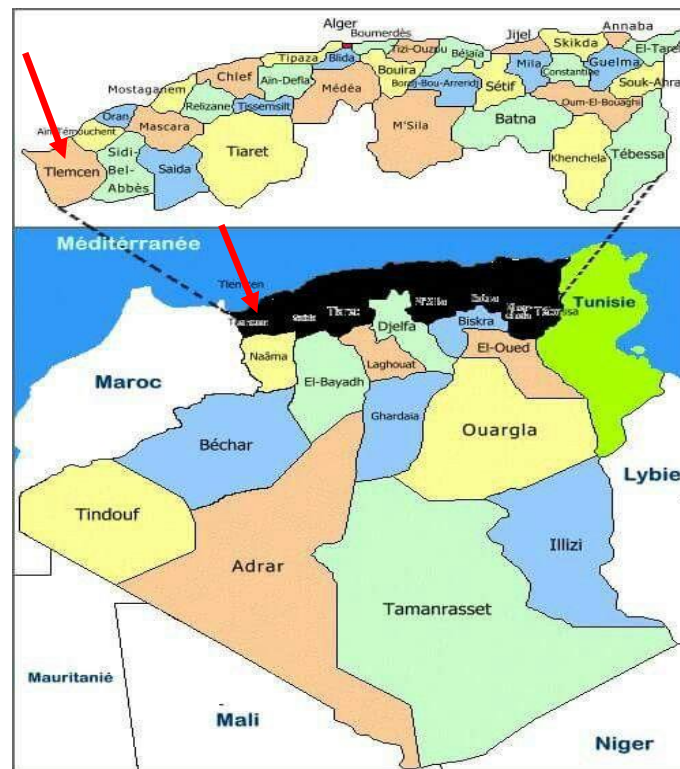
Pour cela, un taux circulant de vitamine D de 50 nmol/l en minimum, est recommandé pour optimiser la minéralisation osseuse et prévenir l'ostéoporose. Pour une santé générale optimale, des taux supérieurs à 75 nmol/l sont préconisés. Cependant, des taux de vitamine D inférieurs à 50 nmol/l ou excessivement élevés (>220 nmol/l) ont été associés à des effets néfastes sur la santé (**Pierre, 2016**).

# Matériel et méthodes

## Matériel et méthodes

### I. Zone d'étude

La région d'étude est la wilaya de Tlemcen, c'est une région du nord-ouest algérien. Géographiquement, elle est limitée par la mer méditerranée au nord, par le royaume du Maroc à l'ouest, la wilaya d'Ain Temouchent et la wilaya de Sidi Bel Abbès à l'est et la wilaya de Naama au sud.



**Figure 05:** Position géographique de la wilaya de Tlemcen.

### II. La population étudiée

Cette étude est une enquête observationnelle longitudinale. Elle a porté sur un échantillon de 80 patients, dont 95 % étaient des femmes. L'âge moyen des participants était de  $56,95 \pm 12,44$  ans. L'échantillon comprenait à la fois des patients atteints de pathologies et des personnes non atteintes.

### III. Recrutement des participants

Les sujets ont participé à cette étude entre 2016 et 2023 au niveau du cabinet médical de Dr Dali youcef Fouzi, médecin spécialiste en traumatologie.

### **III.1. Les critères d'inclusion**

Les sujets des deux sexes âgés entre 25 à 75 ans ayant des différentes pathologies (maladies endocriniennes, maladies cardiovasculaires, maladies inflammatoires, maladies rénales, maladies neurologiques), et qui ont des symptômes de l'hypovitaminose D (crampes, douleurs musculaires, douleurs osseux, fatigue), nécessitants d'un traitement et d'un suivi des niveaux de la vitamine D.

### **III.2. Les critères d'exclusion**

Ce sont les patients et les patientes âgés de moins de 25 ans, ayant des problèmes osseux et fractures à cause des accidents, ne souffrent d'aucun symptôme de l'hypovitaminose D et ne nécessitent pas un suivi des taux de la vitamine D. les sujets qui refusent de participer à l'étude sont également exclus.

## **IV. Collecte des données**

Nous avons utilisé un questionnaire (voir Annexe) pour collecter des informations sur les paramètres épidémiologiques, biologiques et environnementaux des patients.

La standardisation du questionnaire a été prise en considération pour tous les participants de manière à pouvoir rendre les données exploitables.

### **IV.1. Conception du questionnaire**

Trois types de questions ont été proposés :

#### **IV.1.1. Des questions quantitatives**

La personne interrogée doit répondre avec un chiffre à savoir :

L'âge, la taille, le poids, l'âge de puberté et celui de ménopause pour les femmes, le taux de la vitamine D avant et après le traitement, le taux de calcium et le taux de phosphore.

#### **IV.1.2. Des questions à choix unique**

Le participant ne peut choisir qu'une seule réponse à savoir :

Le type des douleurs, Les fractures, l'exposition au soleil, le port du voile pour les femmes, le phototype, l'utilisation des crèmes et le traitement.

#### **IV.1.3. Des questions à choix multiples**

Le participant peut choisir plus d'une réponse à savoir :

Les symptômes de déficit en vitamine D (les crampes, les douleurs musculaires, les douleurs osseux et la fatigue) et les pathologies associées (les maladies endocriniennes, les maladies cardiovasculaires, les maladies inflammatoires, les maladies rénales et les maladie neurologique).

### **V. Méthodes de détermination des niveaux de la Vitamine D**

Le dosage de la vitamine D de nos sujets a été réalisé au niveau du service de médecine nucléaire du centre hospitalo universitaire (CHU) de Tlemcen et dans les laboratoires des analyses privés.

#### **V.1. Technique de RIA-CT(Radioimmunoassay)**

C'est la technique du dosage utilisée dans le service de médecine nucléaire du CHU est la RIA-CT.

Le principe de la technique RIA (Radioimmunoassay) pour doser la vitamine D implique la préparation des échantillons biologiques, le marquage de la vitamine D avec un isotope radioactif, la préparation des réactifs contenant des anticorps spécifiques de la vitamine D, l'incubation des échantillons avec les anticorps marqués, la séparation des complexes anticorps-vitamine D, la mesure de la radioactivité des complexes séparés et l'analyse des résultats en les comparant à des échantillons de référence de concentrations connues de vitamine D.



## V.2. Technique d'ELISA

La technique ELISA est largement utilisée dans les laboratoires des analyses privés.

Le principe de cette technique, qui vise à doser la vitamine D, implique la préparation des échantillons biologiques contenant de la vitamine D, le revêtement d'une plaque de microtitration avec des anticorps spécifiques de la vitamine D, l'incubation des échantillons dans les puits de la plaque pour permettre la liaison des anticorps à la vitamine D, le lavage de la plaque pour éliminer les substances non liées, l'ajout d'un deuxième anticorps conjugué à une enzyme qui se lie également à la vitamine D, la réaction enzymatique générant un signal détectable, la mesure du signal à l'aide d'un instrument approprié, et l'interprétation des résultats en les comparant à un étalon de référence de concentration connue de vitamine D.

## VI. Analyses statistiques

Les données recueillies ont été saisies sur Excel 2007, et puis analysées par le logiciel Minitab version 16.

Nous avons exprimé les variables quantitatives en moyenne  $\pm$  écart type, et les variables qualitatives en nombre d'observation et en pourcentage.

La comparaison entre les moyennes a été réalisée à l'aide du test « t » de student et du test post-hoc de Tukey avec ANOVA à un facteur, alors que les observations ont été comparées par le test Khi-deux ( $\chi^2$ ).

Nous avons effectué des régressions logistiques binaires pour déterminer les facteurs de risque de l'hypovitaminose D ainsi que les facteurs protecteurs, et des régressions logistiques nominales afin d'identifier l'étendue de l'hypovitaminose D et leurs valeurs de la vitamine D associées. Les valeurs de la signification sont:

- $P < 0.05$  est statistiquement significative.
- $P < 0.01$  est statistiquement très significative.
- $P < 0.001$  est statistiquement hautement significative.

# Résultats et Interprétations

## Résultats et interprétations

### I. Description de la population

Les données descriptives générales sont présentées dans le tableau suivant :

**Tableau 02 :** Caractéristiques anthropométriques, biologiques et environnementales de la population étudiée.

Paramètres	Moyenne± écart type ou N (%)
Age	56,95 ± 12,44
IMC	28,202 ± 4,371
Age de ménopause	47,656 ± 4,255
Age de puberté	13,027 ± 1,453
Calcium	84,54 ±19,83
Phosphore	39,01 ±13,55
Vit D avant traitement	8,292 ± 4,057
Vit D après traitement	35,59 ±14,37
Sexe	Femme : 76 (95%) Homme : 4(5%)
Antécédent de fracture(ATCD)	Oui : 6 (7,59%) Non : 73 (92,41%)
Type des douleurs	Arthrologie : 49(72,06%) Articulaire : 19(27,94%)
Fractures	Oui : 6(7,50%) Non : 32(40,00%) Non défini : 42(52,50%)
Exposition solaire	Très faible : 36(45,57%) Faible :22(27,85%) Moyen:19(24,05%) Forte :2(2,53%)
Femmes voilées	Oui : 69(93,24%) Non : 5(6,76%)
Traitements	Non défini : 32(40,00%) Traitement 1 : 5(6,25%) Traitement 2: 4 (5, 00%) Traitement 3 : 37(46, 25%) Traitement 4: 2(2,50%)
Phototypes	Blonde : 29(36,25%) Mate:37(46,25%) Brun : 14(17,50%)
Utilisation des crèmes solaires	Oui : 34(42,50%) Non : 46(57,50%)

Traitement 1 :1 A/B vitd3 200 000 UI/1ML ; Traitement 2 :2 A/B vitd3 200 000 UI/1ML ; Traitement3 : 3 A/B vitd3 200 000 UI/1ML;  
Traitement 4 :Vitd600 000 UL/1ML

Le tableau 02 Présente les caractéristiques anthropométriques et biologiques de la population étudiée, elle est constituée de 80 patients, dont 5% hommes et 95% femmes, avec un âge moyen de  $56,95 \pm 12,44$  ans.

La moyenne de l'indice de la masse corporelle (IMC) de nos patients est de  $28,20 \pm 4,37$ , cela nous a permis de classer notre population dans un état de surpoids.

Notre population présente une moyenne de la vitamine D avant traitement de  $8,29 \pm 4,06$ , et après traitement de  $35,59 \pm 14,37$ , avec une moyenne de calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) de  $84,54 \pm 19,93$  et de phosphore de  $39,01 \pm 13,55$ .

Les sujets ont été traités par une supplémentation en vitamine D, environ 46.25% des patients ont utilisé 3A/B vitD 200 000UI/1ml, alors que 5% ont pris 2A/B vit 3 200 000UI/1ML et 6,25% ont pris 1A/B vitD3 200 000UI/1ML, cependant seulement 2,50% ont été traité avec vitD 600 000 UL/1ML.

On note que 45.25% des patients avaient une très faible exposition solaire, 27,85% une faible exposition solaire, 24,05% une exposition solaire moyenne et 2,53% une forte exposition. Sachant que 36,25% des patients ont une peau blanche, 46,25% avec peau mate et 17,5% avec peau brune.

À propos des fractures, environ 40% des sujets n'ont pas de fracture, avec 92,42% sans antécédents des fractures. Pour le type des douleurs, on observe que 72,06% des patients ont des douleurs arthrologique et 27,94% sentent des douleurs articulaires.

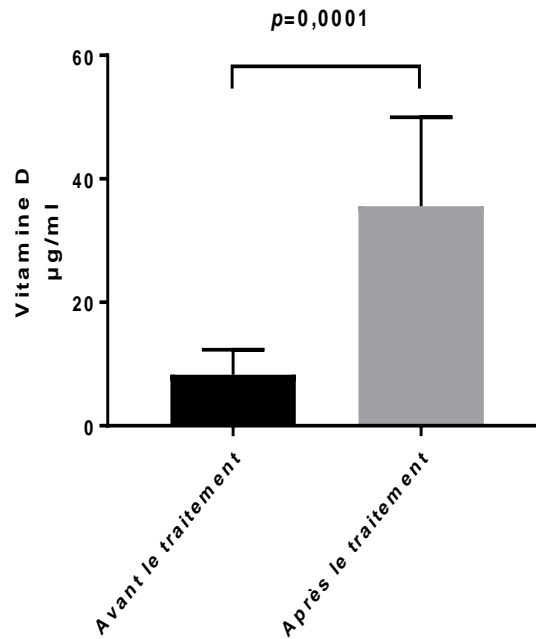
Les femmes de la population étudiée avaient une moyenne d'âge de puberté de  $13,03 \pm 1,45$  ans et une moyenne d'âge de ménopause de  $47,66 \pm 4,26$  ans. Plus de 93% entre elles sont porteuses du voile, et 57,50% utilisent des crèmes solaires.

**Tableau 03** : Répartition des symptômes de déficit en vitamine D et des types de pathologies dans notre population.

Paramètres	N (%)
<b>Douleurs osseuses</b>	Oui : 21 (26,25%) Non : 59(73,75%)
<b>Douleurs musculaires</b>	Oui : 20(25%) Non : 60(75%)
<b>Crampes</b>	Oui : 62(77,50%) Non : 18(22,50%)
<b>Fatigue</b>	Oui : 46(57,50%) Non : 34(42,5%)
<b>Maladie endocrinienne</b>	non : 64(80%) oui : 16(20%)
<b>Maladie cardiovasculaire</b>	non : 65(81,25%) oui : 15(18,75%)
<b>Maladie inflammatoire</b>	non:78(97,5%) oui : 2(2,50%)
<b>Maladie rénale</b>	non : 79(98,75%) oui:1(1,25%)
<b>Maladie pulmonaire</b>	non:77(96,25%) oui : 3(3,75%)
<b>Maladie neurologique</b>	non : 73(91,25%) oui : 7(8,75%)
<b>Autres maladies</b>	non : 68(85%) oui : 12(15%)

Concernant les symptômes de l'hypovitaminose D, 26,25% des sujets sentent des douleurs osseuses, 25% ont des douleurs musculaires, 77,5% ont des crampes, et 57,5% sentent de la fatigue.

La plupart de nos patients sont atteints aux maladies endocriniennes (20%), aux maladies cardiovasculaires (18,75%), aux maladies rénales (1,25%), aux maladies pulmonaires (3,75%) et aux maladies neurologiques (8,75%), alors que 15% des patients ont autres maladies.



**Figure 05 :** Comparaison entre les moyennes de la vitamine D avant et après le traitement.

On remarque une amélioration dans la concentration de la vitamine D (**figure05**), dont la moyenne de la vitamine D après traitement ( $35,59 \pm 14,37$ ) est significativement ( $p=0,0001$ ) très élevée par rapport à la moyenne de la vitamine D avant traitement ( $8,29 \pm 4,06$ ).

## II. Résultats descriptifs avant le traitement

### II.1. En fonction des valeurs de références

Notre étude a pris en compte les valeurs de référence connues dans la littérature pour le taux sérique de la 25-OH VitD3 (**Holick, 2010**) :

- Carence <10ng/ml ;
- Insuffisance sévère 12-30ng/ml ;
- Insuffisance légère >30ng/ml ;
- Taux normal >30ng/ml.

Avant traitement, nous avons identifié deux niveaux de la vitamine D (carence et insuffisance sévère) par rapport aux valeurs normales (**tableau 04**).

**Tableau 04** : Description de la population par rapport aux valeurs de référence avant le traitement.

paramètre	Carence Moyenne $\pm$ ectype N%	Insuffisance sévère Moyenne $\pm$ ectype N%	P-value
Age	58,3 $\pm$ 11,8	51,8 $\pm$ 13,7	0,061
IMC	28,58 $\pm$ 4,19	26,71 $\pm$ 4,89	0,127
Ca <sup>++</sup>	84,5 $\pm$ 20,6	84,5 $\pm$ 17,2	0,999
Phosphore	39 $\pm$ 12,9	39,1 $\pm$ 16,4	0,978
Age de la ménopause	47,52 $\pm$ 4,39	48,4 $\pm$ 3,53	0,552
Age de la puberté	13,1 $\pm$ 1,51	12,69 $\pm$ 1,11	0,363
sexe	F : 62 (96,87%) H : 2(3,125%)	F : 14 (87,5%) H : 2(12,5%)	0,177
ACTD	oui:4 (6,34%) Non : 59(93,65%)	Oui : 2(12,5%) Non : 14(87,5%)	0,595
Type de douleur	Arthrologie : 40(74,07%) Articulaire : 14(25,92%)	Arthrologie : 9(64,28%) Articulaire : 53(35,71%)	0,512
Fracture	Oui : 5(7,812%) Non : 25(39,06%) Non défini : 34(53,12%)	Oui : 2(12,5%) Non : 6(37,5%) Non défini : 8(50%)	0,838
Exposition solaire	très faible : 6(9,52%) faible : 4(6,34%) moyen : 4(6,34%) forte : 2(3,17%)	très faible : 6(37,5%) faible : 4(25%) moyen : 4(25%) forte : 2(12,5%)	0,042
Femme voilée	oui:58(96,66%) non : 2(3,33%)	oui : 11(78,57%) non : 3(21,42%)	0,044
Traitement	non défini : 26 (40,63%) traitement 1 : 5(7,81%) traitement 2: 3 (4,69%) traitement3:28(43,75%) Traitement4 : 2(3,13%)	non défini : 6(37,5%) traitement 1: 0(0%) traitement 2: 1(6,25%) traitement 3: 9(56,25%) traitement 4 :0(0%)	0,685
Phototype	blonde :23(35,94%) matte : 28(43,75%) brun : 13(20,31%)	blonde: 6(37,5%) matte : 9(56,25%) brun : 1 (6,25%)	0,389
Utilisation de crème solaire	oui :30(46,88%) non : 34(53,13%)	oui : 4 (25%) non: 12(75%)	0,159

On constate une différence significative concernant les pourcentages des degrés d'exposition solaire entre les sujets ayant une insuffisance sévère : exposition très faible (37,5%), exposition faible (25%), exposition moyenne (25%) et forte exposition (15,2%) et les sujets ayant une carence en vitamine D : exposition très faibles (9,25%), exposition faible

(6,34%), exposition moyenne (6,34%), forte exposition (3,17%) avec une P significative ( $p=0,042$ ).

On note aussi une différence significative ( $p=0,044$ ) entre le pourcentage des patientes carencées porteuses du voile (96%) par rapport à celui des patientes qui ont une insuffisance sévère (78,57%).

Cependant la moyenne d'âge des patients qui ont une carence en vitamine D ( $58,3\pm 11,8$ ) et la moyenne d'âge des patients avec insuffisance sévère ( $51,8 \pm 13,7$ ) est en faveur de signification ( $p=0,061$ ).

Concernant les autres variables quantitatives et qualitatives étudiées, on ne note aucune différence significative ( $p>0,05$ ) entre les sujets carencés en vitamine D et les sujets qui ont une insuffisance sévère en vitamine D.



**Tableau 05 :** distribution des symptômes et des pathologies par rapport aux valeurs référence avant le traitement.

Paramètre	Carence Moyenne $\pm$ ecartype	Insuffisance sévère Moyenne $\pm$ ecartype	P-value
<b>Douleurs osseuses</b>	Oui : 16(25%) non : 48(75%)	Oui : 5(31,25%) Non : 11(68,75%)	0,751
<b>Douleur musculaire</b>	oui : 18(28,125%) non : 46(71,875%)	Oui : 2(12,5%) Non : 14(87,5%)	0,333
<b>Crampes</b>	oui : 53(82,81%) non : 11(17,19%)	oui : 9(56,25%) non : 7 (43,75%)	0,041
<b>Fatigue</b>	Oui : 35(54,69%) non : 29(45,31%)	Ou : 11 (68,75%) non : 5(31,25%)	0,401
<b>Maladie Endocrinienne</b>	Oui : 15(23,44%) non : 49 (76,56%)	Oui : 1(6,25%) Non : 15(93,75%)	0,172
<b>Maladie Cardiovasculaire</b>	Oui : 13(20,31%) non : 51 (79,69%)	Oui : 2 (12,5%) non : 14 (87,5%)	0,723
<b>Maladie Inflammatoire</b>	Oui : 2(3,125%) Non : 62(96,875%)	Oui : 0 non : 16(100%)	0,999
<b>Maladie Digestif</b>	oui : 0 non : 64 (100%)	oui:0 non : 16(100%)	0,999
<b>Maladie Rénale</b>	Oui : 1(1,56%) non : 63(98,44%)	Oui : 0 Non : 16(100%)	0,999
<b>Maladie Pulmonaire</b>	Oui : 3(4,69%) non : 61(95,31%)	Oui : 0 Non : 16(100%)	0,999
<b>Maladie Neurologique</b>	oui : 6(9,38%) non : 58(90,63%)	Oui : 1(6,25%) non : 15(93,75%)	0,999
<b>Autre maladie</b>	Oui : 11(17,19%) non : 53(82,81%)	oui : 1(6,25%) non : 15(93,75%)	0,442

Pour les crampes, Le pourcentage des patients carencés souffrant de crampes (82,81%) est significativement plus élevé que celui des sujets qui ont une insuffisance sévère(58,25%) avec une p- value significative de 0,041.

Aucune différence significative ( $p > 0,05$ ) n'a été observée concernant les autres variables qualitatives étudiées entre les individus souffrant de carence en vitamine D et ceux présentant une insuffisance sévère en vitamine D.

## II.2. En fonction des quartiles de la vitamine D

En fonction des quartiles de la vitamine D avant traitement, nous avons étudié la répartition des différentes variables étudiées (**tableau 06**).

- Q1=[1,98 ;5,39]
- Q2=[5,40 ;8,09]
- Q3=[8,10 ;8,89]
- Q4=[8,90 ;30]

**Tableau 06 :** Description de la population par rapport aux quartiles avant le traitement.

Paramètres	Q1 Moyenne ±ectype N(%)	Q2 Moyenne ±ectype N(%)	Q3 Moyenne ±ectype N(%)	Q4 Moyenne ±ectype N(%)	p-value
Age	59,15 ±10,84	57,30 ±10,87	56,65 ±12,88	54,70±15,19	0,735
IMC	27,871±3,547	29,482 ±3,885	27,725±4,838	27,732 ±5,104	0,520
Ca++	82,99±23,56	84,74 ±20,34	87,45 ±18,53	83,00 ±17,56	0,883
Phosphore	38,39±16,50	37,09 ±9,32	42,93 ±12,35	37,64 ±15,15	0,516
Age de ménopause	47,833±4,768	48,353 ±4,122	47,067 ±4,543	46,765±3,750	0,703
Age du puberté	13,050±1.276	13,278 ±1,809	13,056 ±1,259	12,706 ±1,490	0,719
Sexe	Femme : 20(100%) Homme :0%	F : 19(95%) H : 1(5%)	F :19(95%) H : 1 (5%)	F : 18 (90%) H : 2 (10%)	0,551
ACTD	Oui : 3(15%) Non : 17(85%)	Oui :0(5%) Non : 19 (95%)	Oui : 0% Non : 20(100%)	Oui : 3 (15%) Non :17(85%)	0,097
Type de douleurs	Arthrologie :15(83,33%) Articulaire : 3(16,66%)	Arthrologie :7(50%) Articulaire : 7(50%)	Arthrologie : 15 (78,95%) Articulaire : 4(21,05%)	Arthrologie :12(70,59%) Articulaire :5(29,41%)	0,173
Fracture	Oui :4(20%) Non :10(50%) Nondéfini :6(30%)	Oui :0% Non :8(40%) Nondéfini :12(60%)	Oui :0% Non :6(30%) Nondéfini :14(70%)	Oui:3(15%) Non:7(35%) Non défini :10(50%)	0,068
Exposition solaire	Très faible:9(45%) Faible:7(35%) Moyen :4(20%) Forte:0 (0%)	Très faible :12(63,16%) Faible:3(15,79%) Moyen :4(21,05%) Forte:0%	Très faible :9(45%) Faible : 7(35%) Moyen :4(20%) Forte :0%	Très faible :6(30%) Faible :5(25%) Moyen :7(35%) Forte :2(10%)	0,25
Femmes voilée	Oui :19(100%) Non : 0%	Oui :18(100%) Non : 0%	Oui :17(89,47%) Non :2(10,53%)	Oui :15(83,33%) Non :3(16,67%)	0,116
Traitement	non défini :10(50%) traitement1:3(15%) traitement2:0% traitement3:7(35%) traitement4:0%	Non défini :7(35%) Traitement1 :1(5%) Traitement2:0% Traitement3:12(60%) Traitement4: 0%	non défini :7(35%) traitement1:1(5%) traitement2:2(10%) traitement3:8(40%) traitement4:2(10%)	non défini :8(40%) traitement1:0% traitement2:2(10%) traitement3:10(50%) traitement4:0%	0,185
Phototype	Blonde:3(15%) Mate:13(65%) Brun : 4(20%)	Blonde :7(35%) Mate :10(50%) Brun :3(15%)	Blonde :11(55%) Mate :4(20%) Brun :5(25%)	Blonde:8(40%) Mate:10(50%) Brun:2(10%)	0,103
Utilisation du crème	Oui :9(45%) Non :11(55%)	Oui :9(45%) Non :11(55%)	Oui :9(45%) Non :11(55%)	Oui : 7(35%) Non :13(65%)	0,893

La différence entre les quartiles est non significative ( $p>0,05$ ) pour toutes les variables étudiées sauf : les fractures est très proche de signification.

On remarque que la fréquence des fractures chez les patients du quartile 1 (20%) est plus élevé par rapport à celle chez les patients du quartile 2(0%), du quartile 3( 0% ) et du quartile 4 (15%), cette différence a une tendance de signification avec une p-value égale à 0,068.

**Tableau 07** : Distribution des symptômes et des pathologies par rapport aux quartiles avant le traitement.

Paramètre	Q1 Pourcentage(%)	Q2 Pourcentage(%)	Q3 Pourcentage(%)	Q4 Pourcentage(%)	P-value
<b>Douleurs osseuses</b>	Oui:4(20%) Non :16(80%)	Oui :4(20%) Non :16(80%)	Oui:8(40%) Non :12(60%)	Oui :5(25%) Non :15(75%)	0,427
<b>Douleur musculaire</b>	Oui :5(25%) Non :15(75%)	Oui :4(20%) Non :16(80%)	Oui :9(45%) Non :11(55%)	Oui :2 (10%) Non :18(90%)	0,074
<b>Crampes</b>	Oui :17(85%) Non :3(15%)	Oui :17(85%) Non :3(15%)	Oui :17(85%) Non :3(15%)	Oui :11 (55%) Non :9(45%)	0,052
<b>Fatigue</b>	Oui :12(60%) Non :8(40%)	Oui :9(45%) Non :11 (55%)	Oui :11(55%) Non :9(45%)	Oui :14(70%) Non :6(30%)	0,447
<b>Maladie Endocrinienne</b>	Oui :4(20%) Non :16(80%)	Oui :4(20%) Non :16(80%)	Oui :5(25%) Non :15(75%)	Oui:3(15%) Non :17(85%)	0,891
<b>Maladie Cardiovasculaire</b>	Oui:5(25%) Non :15(75%)	Oui :4(20%) Non:16(80%)	Oui :3(15%) Non :17(85%)	Oui :3(15%) Non :17(85%)	0,825
<b>Maladie Inflammatoire</b>	Oui :0% Non:20(100%)	Oui :1(5%) Non :19(95%)	Oui :1(5%) Non :19(95%)	Oui :0% Non :20(100%)	0,562
<b>Maladie Digestif</b>	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :0% Non:20(100%)	Oui :0% Non :20(100%)	0,999
<b>Maladie Rénale</b>	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :1(5%) Non :19(95%)	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :0% Non :20(100%)	0,386
<b>Maladie Pulmonaire</b>	Oui :1(5%) Non :19(95%)	Oui :2(10%) Non :18(90%)	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :0% Non :20(100%)	0,283
<b>Maladie Neurologique</b>	Oui :3(15%) Non :17(85%)	Oui :1(5%) Non :19(95%)	Oui :2(10%) Non :18(90%)	Oui :1(5%) Non :19(95%)	0,632
<b>Autre maladie</b>	Oui :3(15%) Non :17(85%)	Oui :6(30%) Non :14(70%)	Oui :1(5%) Non :19(95%)	Oui :2(10%) Non :18(90%)	0,139

La différence concernant les douleurs musculaire est faveur de signification ( $p=0,074$ ), le pourcentage des patients ayant des douleurs musculaires du quartile 3 ( 45% ) est plus élevé que le pourcentage des patients ayant des douleurs musculaires du quartile 1 (25%), du quartile 2 (20%) et du quartile 4 (10%).

De plus, la fréquence des crampes est presque significativement très élevée ( $p=0,052$ ) chez les sujets des quartiles: 1, 2 et 3 (85%) par rapport à, la fréquence des crampes chez les sujets du quartile 4 (55%) ( $p=0,052$ ).

Pour toutes les variables qualitative étudiées, la différence entre les quartiles n'est pas significative ( $p>0,05$ ).

### **III. Résultats descriptifs après le traitement**

#### **III.1. En fonction des valeurs de référence**

Après traitement, nous avons comparé les moyennes et les pourcentages entre les patients des trois niveaux de la vitamine D : taux normal, insuffisance légère et insuffisance sévère générés selon les valeurs de référence de la vitamine D (**tableau 08**).

**Tableau 08:** Description de la population par rapport aux valeurs de référence après le traitement.

Paramètre	Taux normal Moyenne $\pm$ ectype	Insuffisance légère Moyenne $\pm$ ectype	Insuffisance sévère Moyenne $\pm$ ectype	p-value
Age	58,41 $\pm$ 11,56	53,62 $\pm$ 15,96	55,39 $\pm$ 12,00	0,393
IMC	28,526 $\pm$ 4,905	27,543 $\pm$ 4,732	27,798 $\pm$ 2,062	0,704
Ca <sup>++</sup>	85,80 $\pm$ 19,98	89,12 $\pm$ 9,51	77,83 $\pm$ 23,82	0,230
Phosphore	38,08 $\pm$ 14,34	40,27 $\pm$ 16,79	40,64 $\pm$ 8,19	0,744
âge de ménopause	47,048 $\pm$ 4,322	48,125 $\pm$ 2,295	49,214 $\pm$ 4,693	0,246
âge de puberté	13,152 $\pm$ 1,264	12,727 $\pm$ 0,905	12,875 $\pm$ 2,156	0,617
sexe	F : 47( <b>95,92%</b> ) H : 2( <b>4,08%</b> )	F : 12( <b>92,31%</b> ) H : 1( <b>7,69%</b> )	F : 17( <b>94,44%</b> ) H : 1( <b>5,55%</b> )	0,862
ACTD	oui: 5( <b>10,42%</b> ) Non :43( <b>89,58%</b> )	Oui :1( <b>7,69%</b> ) Non :12( <b>92,31%</b> )	Oui : <b>0%</b> Non :18( <b>100%</b> )	0,363
Type de douleur	Arthrologie :33( <b>76,74%</b> ) Articulaire :10( <b>23,25%</b> )	Arthrologie :7( <b>63,64%</b> ) Articulaire :4( <b>36,36%</b> )	Arthrologie :9( <b>64,29%</b> ) Articulaire :5( <b>35,71%</b> )	0,528
Fracture	Oui :5( <b>10,20%</b> ) Non :21( <b>42,86%</b> ) Non défini :23( <b>46,94%</b> )	Oui :2( <b>15,38%</b> ) Non :5( <b>38,46%</b> ) Non défini :6 ( <b>46,15%</b> )	Oui : <b>0%</b> Non :5( <b>27,78%</b> ) Non défini :13( <b>72,22%</b> )	0,304
Exposition solaire	très faible :17( <b>34,69%</b> ) moyen:13( <b>26,53%</b> ) forte:2( <b>4,08%</b> )	très faible : 10( <b>76,92%</b> ) faible :1( <b>7,69%</b> ) moyen:2( <b>15,38%</b> ) forte: <b>0%</b>	très faible :9( <b>52,94%</b> ) faible :4( <b>23,52%</b> ) moyen:4( <b>23,52%</b> ) forte: <b>0%</b>	0,181
Femme voilé	oui:46( <b>97,87%</b> ) non: 1( <b>2,13%</b> )	oui:11( <b>84,62%</b> ) non: 1( <b>7,69%</b> )	oui:12( <b>80%</b> ) non : 3( <b>20%</b> )	0,054
Traitement	non défini : 21( <b>42,86%</b> ) traitement1: <b>0%</b> traitement2: 3( <b>6,12%</b> ) traitement3:23( <b>49,94%</b> ) traitement4: 2( <b>4,08%</b> )	non défini :4( <b>30,77%</b> ) traitement1:2( <b>15,38%</b> ) traitement2: <b>0%</b> traitement3:7( <b>53,85%</b> ) traitement4: <b>0%</b>	non défini : 7(38,89%) traitement1:3( <b>16,67%</b> ) traitement2: 1( <b>5,56%</b> ) traitement3:7( <b>38,89%</b> ) traitement4: <b>0%</b>	0,217
Phototype	blonde:21( <b>42,86%</b> ) mate : 19( <b>38,78%</b> ) brun : 9( <b>18,37%</b> )	blonde: 2( <b>15,38%</b> ) mate: 9( <b>69,23%</b> ) brun: 2( <b>15,38%</b> )	blonde:6( <b>33,33%</b> ) mate : 9( <b>50%</b> ) brun: 3( <b>16,67%</b> )	0,356
Utilisation de crème solaire	oui:21( <b>42,86%</b> ) non : 28( <b>57,14%</b> )	oui : 4( <b>30,77%</b> ) non : 9( <b>69,23%</b> )	oui:9( <b>50%</b> ) non: 9( <b>50%</b> )	0,563

Après traitement, on a remarqué que le pourcentage des femmes voilée avec un taux normal de la vitamine D est plus élevé (97,87%), comparativement aux pourcentages des

femmes voilées qui ont une insuffisance légère (84,62%) et une insuffisance sévère (80%), cette différence est presque significative (p=0,054).

Par contre, la différence entre le reste des paramètres étudiés en fonction des niveaux de la vitamine D n'est pas significative.

**Tableau 09** : Distribution des symptômes et des pathologies par rapport aux valeurs de référence après le traitement.

Paramètre	Taux normal Moyenne $\pm$ ectype	Insuffisance légère Moyenne $\pm$ ectype	Insuffisance sévère Moyenne $\pm$ ectype	p-value
<b>Douleurs osseuses</b>	oui:16(32,65%) non:33(67,35%)	oui : 3(23,08%) non : 10(76,92%)	oui : 2(11,11%) non : 16(88,88%)	0,191
<b>Douleur musculaire</b>	oui : 14(28,57%) non: 35(71,43%)	oui:2(15,38%) non : 11(84,62%)	oui: 4(22,22%) non : 14(77,77%)	0,592
<b>Crampes</b>	oui : 37(75,51%) non: 12(24,49%)	oui :10(76,92%) non: 3(23,08%)	oui: 15(83,33%) non : 3(16,66%)	0,793
<b>Fatigue</b>	oui : 28(57,14%) non: 21(42,86%)	oui : 6 (46,15%) non: 7(53,85%)	oui: 12(66,66%) non : 6(33,33%)	0,52
<b>Maladie Endocrinienne</b>	oui:13(26,53%) non: 36 (73,47%)	oui:2(15,38%) non: 11(84,62%)	oui:1(5,56%) non : 17 (94,44%)	0,148
<b>Maladie Cardiovasculaire</b>	oui: 9(18,37%) non : 40 (81,63%)	oui : 3(23,08%) non : 10(76,92%)	oui:3(16,67%) non : 15(83,33%)	0,898
<b>Maladie Inflammatoire</b>	oui:1(2,04%) non:48(97,96%)	oui:0% non:13(100%)	oui:1(5,56%) non : 17(94,44%)	0,587
<b>Maladie Digestif</b>	oui:0% non : 49(100%)	oui:0% non:13(100%)	oui:0% non : 18(100%)	0,999
<b>Maladie Rénale</b>	oui:1(2,04%) non : 48(97,96%)	oui:0% non: 13(100%)	oui:0% non: 18(100%)	0,726
<b>Maladie Pulmonaire</b>	oui:2(4,08%) non:47(95,91%)	oui:1(7,69%) non:12(92,31%)	oui:0% non : 18 (100%)	0,528
<b>Maladie Neurologique</b>	oui:4(8,16%) non:45(91,84%)	oui:2(15,38%) non:11(84,62%)	oui:1(5,56%) non: 17(94,44%)	0,616
<b>Autre maladies</b>	oui:7(14,29%) non:42(85,71%)	oui:1(7,69%) non:12(92,31%)	oui:4(22,22%) non : 14(77,78%)	0,522

La différence entre les autres paramètres étudiés en fonction des niveaux de vitamine D n'est pas statistiquement significative (p>0,05).

### III.2. En fonction des quartiles de la vitamine D

Dans le tableau (10), la comparaison des variables étudiées est basée sur les quartiles de la vitamine D après traitement.

Q1=[8;24,12]

Q3=[34,15 ;46,19]

Q2=[ 24,13; 34,14]

Q4=[46,20 ;60,40]

Tableau 10 : Description de la population par rapport aux quartiles après le traitement.

Paramètres	Q1 (moyenne±ecart type) N%	Q2 (moyenne±ecart type) N%	Q3 (moyenne±ecart type) N%	Q4 (moyenne±ecart type) N%	p-value
Age	54,60±11,93	56,60±13,15	58,15±13,22	58,45 ± 11,96	0,758
IMC	27,588±2,209	27,719±4,456	29,848±4,377	27,653±5,634	0,288
Ca++	78,45±22,29	89,94±7,85	84,12±24,99	85,68±19,93	0,332
Phosphore	39,86±8,14	42,06±18,60	35,42±12,11	38,70±13,44	0,483
Age de ménopause	49,067±4,559	48,333±3,579	45,471± 3,970	48,000±4,316	0,081
Age du puberté	12,833±2,036	13,056±1,306	13,000±1,487	13,235 ± 0,752	0,882
Sexe	Femme : 19(95%) Homme : 1(5%)	Femme: 19(95%) Homme : 1(5%)	Femme :20(100%) Homme : 0%	Femme : 18 (90%) Homme : 2(10%)	0,551
ACTD	Oui : 0% Non : 20(100%)	Oui :4(20%) Non : 16(80%)	Oui : 1(5%) Non : 19(95%)	Oui : 1(5.26%) Non :18(94.74%)	0,095
Type de douleurs	Arthrologie :10(62.5%) Articulaire : 6(37.5%)	Arthrologie :13(72.22%) Articulaire : 5(27.78%)	Arthrologie : 16(80%) Articulaire : 4(20%)	Arthrologie :10(62.5%) Articulaire :6(37.5%)	0,263
Fracture	Oui :0% Non :6(30%) Non défini :14(70%)	Oui :5(25%) Non :6(30%) Non défini :9(45%)	Oui :1(5%) Non :8(40%) Non défini :11(55%)	Oui :1(5%) Non:11(55%) Non défini :8(40%)	0,5
Exposition solaire	Trèsfaible :10(52.63%) Faible :4(21.05%) Moyen :5(26.32%) Forte /3 :0%	Très faible :13(65%) Faible :5(25%) Moyen :2(10%) Forte :0%	Très faible:4(20%) Faible :8(40%) Moyen:7(35%) Forte :1(5%)	Très faible :9(45%) Faible :5(25%) Moyen :5(25%) Forte :1(5%)	0,285
Femmes voilée	Oui :14(82.35%) Non : 3(17.65%)	Oui :18(94.74%) Non : 1(5.26%)	Oui :20(100%) Non :0%	Oui :17(94.44%) Non :1(5.55%)	0,19
Traitements	non défini :8(40%) traitement1:3(15%) traitement2:1(5%) traitement3:8(40%) vitD traitement4:0%	non défini :7(25%) traitement1:2(10%) traitement2:0% traitement3:11(55%) traitement4: 0%	non défini :8(40%) traitement1:0% traitement2:3(15%) traitement3:9(45%) traitement4:0%	non défini :9(45%) traitement1:0% traitement2:0% traitement3:9(45%) traitement4:2(10%)	0,111
Phototype	Blonde :7(35%) Mate :10(50%) Brun : 3(15%)	Blonde :5(25%) Mate :12(60%) Brun :3(15%)	Blonde :10(50%) Mate :6(30%) Brun :4(20%)	Blonde :7(37%) Matte :9(45%) Brun :4(20%)	0,667
Utilisation du crème solaire	Oui :10(50%) Non :10(50%)	Oui :7(35%) Non :13(65%)	Oui :9(45%) Non :11(55%)	Oui : 8(40%) Non :12(60%)	0,796



Aucune différence significative n'est observée entre les sujets des quartiles, concernant les autres variables étudiées.

**Tableau 11:**Distribution des symptômes et des pathologies par rapport aux quartiles après le traitement.

Paramètre	Q1 (pourcentage%) )	Q2 (pourcentage%) )	Q3 (pourcentage%) )	Q4 (pourcentage%) )	P- valu e
<b>Douleurs osseuses</b>	Oui :3(15%) Non :17(85%)	Oui :7(35%) Non :13(65%)	Oui :5(25%) Non :15(75%)	Oui :6(30%) Non :14(70%)	0,52
<b>Douleur musculaire</b>	Oui :4(20%) Non :16(80%)	Oui : 4(20%) Non : 16 (80%)	Oui : 4(20%) Non : 16 (80%)	Oui : 8(40%) Non :12(60%)	0,36
<b>Crampes</b>	Oui :17(85%) Non : 3(15%)	Oui : 15(75%) Non : 5(25%)	Oui : 18(90%) Non :2(10%)	Oui : 12(60%) Non :8(40%)	0,11
<b>Fatigue</b>	Oui :13(65%) Non :7(35%)	Oui : 8(40%) Non :12(60%)	Oui :16(80%) Non : 4(20%)	Oui : 9(45%) Non :11(55%)	0,03
<b>Maladie Endocrinienne</b>	Oui :1(5%) Non :19(95%)	Oui :4(20%) Non :16(80%)	Oui :4(20%) Non :16(80%)	Oui :5(25%) Non :15(75%)	0,22
<b>Maladie Cardiovasculaire</b>	Oui :3(15%) Non :17(85%)	Oui :4(20%) Non :16(80%)	Oui :4(20%) Non :16(80%)	Oui :4(20%) Non :16(80%)	0,97
<b>Maladie Inflammatoire</b>	Oui :1(5%) Non :19(95%)	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :1(5%) Non :19(95%)	Oui :0% Non:20(100%)	0,56
<b>Maladie Digestif</b>	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :0% Non :20(100%)	0,99
<b>Maladie Rénale</b>	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :1(5%) Non :19(95%)	0,38
<b>Maladie Pulmonaire</b>	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :1(5%) Non:19(95%)	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :2(10%) Non :18(90%)	0,28
<b>Maladie Neurologique</b>	Oui :2(10%) Non:18(90%)	Oui :2(10%) Non :18(90%)	Oui :0% Non :20(100%)	Oui :3(15%) Non :17(85%)	0,39
<b>Autre maladies</b>	Oui:4(20%) Non :16(80%)	Oui :2(10%) Non :18(90%)	Oui:3(15%) Non :17(85%)	Oui :3(15%) Non :17(85%)	0,85

On note une différence significative ( $p=0,039$ ) entre le pourcentage de la fatigue chez les patients des quartiles 3(80%) et 1 (65%), et celui des quartiles 4 et 2 avec 45% et 40%, respectivement.

On constat, Les autres variables étudiées ne présentent aucune différence significative entre les sujets des quartiles.

#### IV. Résultats analytiques avant le traitement

##### IV.1. Régression logistique binaire

Les résultats de la régression logistique binaire selon les valeurs de référence sont donnés dans le tableau (11).

**Tableau 11** : résultat de la régression logistique binaire de la vitD avant traitement par rapport les références mondiale.

Prédicteur	Coefficient	Z	P –value	Odds Ratio	Intervalles de confiance à 95% des OR
Femme non voilée	-2,06801	-2,13	0,033	0,13	(0,02-0,85)

Par rapport aux références mondiales, les résultats de la régression logistique binaire montre une association statistiquement significative entre les niveaux de la vitamine D avant traitement et le voile, les patientes non voilées sont moins exposées (environ 87%) à la carence en vitamine D (OR=0,13 ; IC à 95% = [0,02-0,85] ; p=0,033).

##### IV.2. Régression logistique nominale

Le tableau (12) ci-dessous représente les résultats de la régression logistique nominale en fonction des quartiles.

**Tableau 12** : résultat de la régression logistique nominale de la vitD avant traitement par rapport les quartiles.

Prédicteur	Logit	Coefficient	Z	P –value	Odd Ration	Intervalles de confiance à 95% des OR
L'exposition solaire	¾	-0,633875	-1,72	0,86	0,53	[0,26;1,09]
	2/4	-0,898804	-2,26	0,024	0,41	[0,19;0,89]
	¼	-0,633875	-1,72	0,86	0,53	[0,26;1,09]
Les douleurs musculaires	¾	1,99655	2,29	0,022	7,36	[1,34;10,55]
	2/4	0,81093	0,87	0,384	2,25	[0,36;13,97]
	¼	1,09861	1,21	0,226	3	[0,51;17,74]
Les crampes	¾	1,53393	1,99	0,047	4,64	[1,02-21]
	2/4	1,53393	1,99	0,047	4,64	[1,02-21]
	¼	1,53393	1,99	0,047	4,64	[1,02-21]

La régression logistique nominale montre une association significative entre les quartiles des niveaux de la vitamine D avant traitement et l'exposition solaire, les douleurs musculaire et les crampes.

L'exposition solaire chez les sujets du quartile 2 est significativement réduite (environ 60%) par rapport à ceux du quartile 4 (OR=0,41 ; IC à 95% = [0,19-0,89]; p=0,024).

Le risque des douleurs musculaire est multiplié par 7,36 chez les sujets du quartile 3 par rapport aux sujets du quartile 4 (OR=7,36 ; IC à 95% = [1,34-40,55]; p=0,022).

Les sujets des quartiles 1, 2 et 3 sont pratiquement quatre fois et demi exposés au crampes que les sujets du quartile 4 (OR=4,64 ; IC à 95% = [1,02-21] ; p=0,047).

## V. Résultats analytiques après le traitement

### V.1. Régression logistique binaire

Dans le tableau (13), on donne les résultats de la régression logistique binaire en fonction des valeurs de références.

**Tableau 13** : résultat de la régression logistique binaire de la vitD après traitement par rapport les références mondiale.

Prédicteur	Coefficient	Z	P-value	Odds Ration	Intervalles de confiance à 95% des OR
Exposition solaire	-0,608986	-2,08	0,037	0,54	(0,31-0,96)

La régression logistique binaire effectuée selon les valeurs de références révèle que la vitamine D après traitement est significativement associée à l'exposition solaire, cette dernière réduit le risque de l'insuffisance en vitamine D de l'ordre de la moitié pratiquement (OR=0, 54 ; IC à 95% = [0,31-0,96] ; P=0,037).

**V.2. Régression logistique nominale**

Les résultats de la régression logistique nominale par rapport aux quartiles sont indiqués dans le tableau suivant:

**Tableau 14 :** résultat de la régression logistique nominale de la vitD après traitement par rapport les quartiles.

Prédicteur	Logit	Coefficient	Z	P-value	Odds Ration	Intervalles de confiance à 95% des OR
L'exposition solaire	¾	-0,633875	-1,72	0,086	0,53	[0,26 ;1,09]
	2/4	-0,898004	-2,26	0,024	0,41	[0,16 ;0,89]
	¼	-0,633875	-1,72	0,086	0,53	[0,26 ;1,09]
Les douleurs musculaires	¾	1,99655	2,29	0,022	7,36	[1,34 ;40,55]
	2/4	0,81093	0,87	0,384	3,25	[0,36 ;13,97]
	¼	1,09861	1,21	0,226	3	[0,51 ;17,74]
Les crampes	¾	1,53393	1,99	0,047	4,64	[1,02-21]
	2/4	1,53393	1,99	0,047	4,64	[1,02-21]
	¼	1,53393	1,99	0,047	4,64	[1,02-21]

D'après les résultats de la régression logistique nominale, les quartiles des niveaux de la vitamine D après traitement sont significativement à l'exposition solaire, aux douleurs musculaire et aux crampes.

Les mêmes résultats sont observés que les quartiles des niveaux de la vitamine D avant traitement.

Les sujets du quartile 2 sont 60% moins exposés au soleil comparativement aux sujets du quartile 4 (OR=0,41 ; IC à 95% = [0,19-0,89]; P=0,024).

Pour les douleurs musculaires, les sujets du quartile 3 sont sept fois plus exposés aux douleurs musculaires par rapport aux sujets du quartile 4 (OR=7,36 ; IC à 95% = [1,34-40,55] ; p=0,022).

Le risque des crampes est pratiquement 4,5 plus élevé chez les sujets des quartiles 1, 2 et 3 par rapport à ceux du quartile 4 (OR=4,64 ; IC à 95% = [1,02-21] ; P=0,047).

# Discussion

## Discussion

Notre étude épidémiologique de l'hypovitaminose D nous a permis de déterminer les niveaux de la vitamine D d'une population de la région de Tlemcen.

Notre population est carencée en vitamine D avec une moyenne de  $8,29 \pm 4,06$  ng/ml avant le traitement de cette hypovitaminose D. Dans la bibliographie, il manque des données épidémiologiques sur les moyennes et les taux de la vitamine D, non seulement chez les sujets sains mais aussi chez les patients atteints de différentes pathologies, ce qui nous a empêchés de discuter nos résultats par rapport aux études précédentes, sauf que la classification la plus répandue indique qu'un taux normal de vitamine D est compris entre 30 et 88 (ng/ml) (**Holick, 2010**).

Le traitement prescrit a permis de corriger cette hypovitaminose D, d'ailleurs nous avons constaté une augmentation dans les niveaux de la vitamine D chez nos sujets jusqu'à une moyenne de  $35,59 \pm 14,37$  ng/ml. Alors qu'une faible amélioration dans les niveaux de la vitamine D a été observée chez les sujets Nigériens traités ( $17,9 \pm 2,3$  ng/ml) (**anyanwu, 2016**), cependant, l'augmentation dans la vitamine D chez la population Italienne ( $27,79 \pm 10,81$  ng/ml) est relativement bonne (**maggi, 2014**), et l'amélioration dans les niveaux de la vitamine D chez la population Iranienne ( $37,26 \pm 15,21$  ng/ml) est similaire à la nôtre (**baziar, 2014**). Cela suggère qu'un taux normal de la vitamine D dépend des doses administrées et diffère d'une population à une autre.

Notre étude a montré une association de l'hypovitaminose D avec le port du voile chez la femme, par contre l'exposition au soleil diminue le risque de l'hypovitaminose D chez les deux sexes.

De plus, les douleurs musculaires et les crampes ont été retenues comme complications majeurs de l'hypovitaminose D.

La littérature est dépourvue des résultats similaires à l'échelle nationale et même mondial, cela peut renforcer l'originalité des résultats de notre travail.

Nos résultats des régressions logistiques binaires effectuées sur des sujets classés en fonction des valeurs de référence de la vitamine D montrent une association statistiquement significative entre le port du voile et la carence en vitamine D avant le traitement d'une part, et entre l'exposition solaire et l'insuffisance en vitamine D après le traitement d'autre part.

Les femmes non voilées de notre population sont moins exposées à la carence en vitamine D avant le traitement. Ceci peut être expliqué par le fait que le voile empêche la peau de synthétiser la vitamine D à partir du soleil, dont la plupart des rayons UVB sont absorbés par l'épiderme, ainsi la majeure partie de la vitamine D3 produite dans la peau lors de l'exposition au soleil est produite dans les cellules vivantes de l'épiderme. Ceci suggère que la peau possède des propriétés qui accélèrent la conversion de la prévitamine D3 en vitamine D3, et donc la présence d'enzymes qui catalysent la conversion de la prévitamine D3 en vitamine D3 (**Matthias et Michael, 2013**).

L'exposition solaire semble un facteur protecteur contre l'insuffisance en vitamine D chez nos sujets traités, vu que la peau exposée à la lumière du soleil, les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (provitamine D3 ou vitamine D3cutanée) pour produire la prévitamine D3 (**Emilie T et al., 2006**), qui sera convertie en lumistérol-3 et en tachystérol-3 afin de produire la vitamine D3. Lorsque le 7-déhydrocholestérol épidermique absorbe le rayonnement solaire UVB d'une énergie comprise entre 290 et 315 nm, il active les doubles liaisons, réorganise et ouvre le cycle B pour former des stéroïdes (stéroïde divisé) prévitamine D3 (**Holick, 2008**). La provitamine D3 existe sous deux co-formes, la forme 5,6-sec-cis-s-cis (czc) et la forme 5,6-sec-trans-s-cis (czt). Cependant, comme le conformère czt est thermodynamiquement stable, il ne peut pas s'isomériser en vitamine D3, le conformère czc le moins thermodynamiquement stable, subit un déplacement sigma antrafacial de 1 à 7 d'un hydrogène de C19 à C9, ce qui entraîne un réarrangement des doubles liaisons pour former la vitamine D3 (**Matthias et Michael, 2013**). Les résultats de notre étude ne discordent pas avec les clarifications chimiques et biologiques.

Après classement de nos sujets selon les quartiles de la vitamine D, les régressions logistiques nominales révèlent que les niveaux de la vitamine D avant et après le traitement sont associés à l'exposition solaire, aux douleurs musculaires et aux crampes.

L'exposition solaire des sujets du quartile 2 (un taux de la vitamine D entre 5,40 à 8,09 ng/ml avant le traitement et entre 24,13 à 34,14 ng/ml après le traitement) est significativement réduite par rapport à celle des sujets du quartile 4 (un taux de la vitamine D entre 8,90 à 30 ng/ml avant le traitement et entre 46,20 à 60,40 ng/ml après le traitement).

L'impact de l'exposition au soleil sur la synthèse cutanée de la vitamine D est clairement expliqué dans la littérature. Cependant, la quantité de la vitamine D produite dans l'organisme en réaction aux rayons UVB peut varier en fonction de la durée d'exposition au

soleil à un moment donné (la production augmente proportionnellement avec la durée d'exposition), dans ce cas le temps et le moment d'exposition est un facteur important à prendre en compte pour maintenir des niveaux adéquats de la vitamine D dans le corps.

Des chercheurs espagnols ont réussi à apporter des précisions sur la durée d'exposition au soleil en fonction de la saison, notamment. Ils estiment qu'au printemps et en été, une exposition de 10 à 20 minutes à midi est suffisante pour une production d'environ 10 000UI de vitamine D, par contre en matin et en fin d'après-midi, une exposition d'une demi-heure est nécessaire en été, et d'une heure au printemps et en automne ( **Xavier,2021**).D'un autre coté, à la fin de l'automne, en hiver et au début du printemps, le rayonnement solaire est trop faible pour permettre à la peau de produire suffisamment de vitamine D ,souvent plus de deux heures d'exposition au soleil par jour est nécessaire (**Fiche thématique sur la vitamine D, 2017**).

De plus, le soleil de midi permet une production de la vitamine D approximativement deux fois supérieure à la quantité produite par le soleil du matin ou du soir, c'est-à dire la production la plus conséquente est entre 11 h et 15 h. Au contraire à autre temps de la journée qui ne permet que peu de production de la vitamine D, si bien qu'il faut y être exposé bien plus longtemps (**Hawk, 2005**).

Les sujets du quartile 3 (avec un taux de la vitamine D entre 8,10 à 8,98ng/ml avant le traitement et entre 34,15à 46,19ng/ml après le traitement) ont un risque accru des douleurs musculaires comparativement aux sujets du quartile 4 (avec un taux de la vitamine D entre 8,90 à 30 ng/ml avant le traitement et entre 46,20 à 60,40ng/ml après le traitement). Le muscle est un tissu pluricellulaire avec des syncytia de fibres post-mitotiques multinuclées, des myofibroblastes, des cellules endothéliales et des cellules satellites (cellules souches musculaires) avec un potentiel myogénique. Le VDR est exprimé mais avec des faibles niveaux dans le muscle squelettique et est dominant pendant les premiers stades du développement musculaire et pendant la réparation musculaire (une récapitulation du processus myogénique), et enfin, Dans les fibres musculaires squelettiques, il joue un rôle dans la régulation de l'absorption de son propre précurseur de ligand, la vitamine D (**Abboud et al., 2018**), donc des altérations de la signalisation calcique et une réparation musculaire perturbée (accumulation des fibres musculaires endommagées), ainsi qu'une atrophie



musculaire dans le contexte d'une carence sévère en vitamine D peuvent être potentiellement associées aux douleurs musculaires (**Jenny et Christian, 2018**).

D'après nos résultats, le risque des crampes est significativement plus élevé chez les sujets des quartiles 1, 2 et 3 (un taux de la vitamine D inférieur à 8,90 ng/ml avant le traitement et inférieur à 46,20 ng/ml après le traitement) que les sujets du quartile 4 (un taux de la vitamine D entre 8,90 et 30ng/ml avant le traitement et de 46,20 à 60,40ng/ml après le traitement). Les crampes sont des contractions musculaires involontaires et soudaines qui peuvent provoquer une douleur aigue et intense au niveau d'un muscle ou un groupe des muscles, elles sont généralement temporaires et se produisent souvent de manière brève, mais peuvent également persister pendant quelques minutes. Le niveau de la vitamine D lié aux crampes n'est pas encore exactement déterminé, cependant elles représentent les premiers symptômes du rachitisme causé par une carence en vitamine D (**Catherine, 2014**).

# Conclusion et Perspectives

## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Plusieurs facteurs sont à l'origine de la carence et/ou l'insuffisance en vitamine D, cette dernière se manifeste en diverses complications.

Nous avons analysé le statut en vitamine D d'une population du nord-ouest de l'Algérie. Cette analyse a été effectuée à l'aide d'une étude observationnelle longitudinale, permettant de mesurer les niveaux de la vitamine D avant et après le traitement prescrit, de déterminer les facteurs de risque de l'hypovitaminose D dans notre population, aussi bien les manifestations et ses propres niveaux de la vitamine D associés.

Nous avons constaté que notre population souffre d'une hypovitaminose D ( $8,29 \pm 4,06$  ng/ml), cependant le traitement a permis d'augmenter le taux de la vitamine D jusqu'à  $35,59 \pm 14,37$  ng/ml.

Nos résultats montrent une association statistiquement significative entre les niveaux de la vitamine D avant le traitement et le port du voile chez la femme, et entre les niveaux de la vitamine D après le traitement et l'exposition au soleil. Cela suggère que le voile a un effet négatif sur les taux de la vitamine D, en faisant de celui-ci un facteur de risque, alors que l'exposition au soleil a un effet positif sur les niveaux de la vitamine D, en faisant de celui-ci un facteur protecteur.

De même, des niveaux de vitamine D allant de 5,40 à 8,09 ng/ml avant le traitement et de 24,13 à 34,14 ng/ml après le traitement reflètent une faible exposition au soleil.

Les douleurs musculaires et les crampes sont le résultat d'une hypovitaminose D chez nos sujets, elles sont associées à des niveaux de vitamine D inférieurs à 8,98 ng/ml avant le traitement et moins de 46,19 ng/ml après le traitement.

Notre contribution rapporte des nouveaux résultats, afin de les prouver et de les enrichir nous nous proposons :

D'élargir le champ d'échantillonnage et d'augmenter la taille de l'échantillon.

De savoir l'apport alimentaire en vitamine D surtout avec le changement des habitudes et des fréquences alimentaires.

D'actualiser les méthodes de dosage de la vitamine D.

Des études in vitro sont fortement recommandées à savoir la relation moléculaire entre la vitamine D et le muscle.

# Références Bibliographiques

**Références Bibliographiques****A**

Abboud M, Rybchyn MS, Ning YJ, Brennan-Speranza TC, Girgis CM., Gunton JE., et al. (2018).1,25-Dihydroxycholecalciferol (calcitriol) modifies uptake and release of 25-hydroxycholecalciferol in skeletal muscle cells in culture. *J. SteroidBiochem. Mol. Biol.*;177:109–115.

Adams JS, Ren S, Liu PT, Chun RF, Lagishetty V, Gombart AF, et al. (2009).Vitamin d-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses. *J. Immunol.*, 182, 4289–4295.

Adorini L, et Penna G. (2009).Induction of tolerogenic dendritic cells by vitamin D receptor agonists. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 251–273.

Adriana S, Brown A-J, et Slatopolsky E.(2005). Vitamin D, *Am J physiol renal physiol.* 289 F8-F28, 2005.

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

Aihara K, Azuma H, Akaike M, Ikeda Y, Yamashita M, Sudo T, et al. (2004).Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. *J. Biol. Chem.* 2004;279:35798–35802.

Akutsu T, Kitamura H, Himejiwa S, Himejiwa S, Kitada S, Akasu T, Urashima M.(2020).Vitamin D and cancer survival: does vitamin D supplementation improve the survival of patients with cancer.*Curr Oncol Rep* 2020; 22: 62.

Alhassan Mohammed H, Mirshafiey A, Vahedi H, Hemmasi G, Moussavi Nasl Khameneh A, Parastouei K, et al. (2017). Immunoregulation of Inflammatory and Inhibitory Cytokines by Vitamin D3 in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Scand. J. Immunol.* 2017, 85, 386–394.

Anthony WN. (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 88, Issue 2, August, Pages 491S–499S,

Aranow C. (2011). Vitamin D and the immune system. *J. Investig. Med.*, 59, 881–886.

*Archives de Pédiatrie*. 2010 Dec;17:1687–1695.

Armin Z, Christian T, Verena TE, Elisabeth L, Winfried M, et Stefan P. (2021). Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Updated Narrative Review. *Int J Mol Sci*. Mar; 22(6): 2896.

## B

Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P, Bae JH, Choe HJ, et al. (2022). Association of vitamin D status with COVID-19 and its severity. *Rev Endocr Metab Disord* 23:579-599.

Baig S, Mushtaq S, Ahmed SZ, Shahid MA. (2015). The Role of Vitamin D in HBV infection. *Eur. J. Biotechnol. Biosci.*;3:35–41.

Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. (2017). Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017, 18, 195–205.

Benkoula A. (2021). Effet de la déficience en vitamine D sur quelques paramètres inflammatoires (CRP et VS) et le score DAS28 chez les sujets atteints de polyarthrite rhumatoïde dans la localité de Mostaganem. P06-12

Bikle DD. (2022). Vitamin D regulation of immune function during COVID-19. *Rev Endocr Metab Disord* 23:279-285

Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B, (2006). Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes » [archive] *Am J Clin Nutr.*;84:18–28

Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SL, et Squires PE. (2004). Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 89 90, 121–125

Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. (2008). Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*;29:726–76.

Bourlon PM, Faure-Dussert A, Billaudel B. (1997) Modulatory role of 1,25 dihydroxyvitamin D3 on pancreatic islet insulin release via the cyclic AMP pathway in the rat. *Br J Pharmacol* 121:751–758

Bourlon PM, Billaudel B, et Faure-Dussert A. (1999). Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on de novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J. Endocrinol.*, 160, 87–95.

Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al.(2009). Vitamine D : effets osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage, *Press med.* 38 : 43-54

Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. (1999).Vitamin D. *Am J Physiol*1999 ; 277 : F157-75

### C

Cantorna M.T,et Waddell A. (2014).The vitamin D receptor turns off chronically activated T cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*;1317:70–75. doi: 10.1111/nyas.12408.

Cantorna MT, Snyder L, Lin YD,et Yang L. (2015). Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells. *Nutrients* 2015, 7, 3011–3021.

Carlberg C. (2003).Current understanding of the function of the nuclear vitamin D receptor in response to its natural and synthetic ligands. *Recent Results Cancer Res*2003;164:29–42.

Catherine S. (2014).Crampes.

Chan HL, Elkhashab M, Trinh H, Tak WY, Ma X, Chuang WL, et al.( 2015).Association of baseline vitamin D levels with clinical parameters and treatment outcomes in chronic hepatitis B. *J. Hepatol.* 2015;63:1086–1092. doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.025.

Chanakul A, Zhang MY H, Louw A, Armbrecht HJ,Miller WL,Portale AA, et al. (2013).FGF-23 regulates CYP27B1 transcription in the kidney and in extra-renal tissues. *PLoS ONE*.8:e72816. doi: 10.1371/journal.pone.0072816.

Charles S . (2016).The Non-Genomic Actions of Vitamin D.*Nutrients*2016, 8(3), 135.



Chen S, Glenn DJ, Ni W, Grigsby CL, Olsen K, Nishimoto M, et al. (2008). Expression of the vitamin d receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension* 52:1106–1112

chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong TT, Zhang Y, et al. (2011). Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation*.124:1838–1847.

Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. (2007). Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J. Immunol.* 179, 1634–1647

Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF.(2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 79:820–825

Claudia S, Simona R, Alina G, et Tudor LP. (2022). An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. *Int. J. Mol. Sci.*2022, 23(17), 9784; <https://doi.org/10.3390/ijms23179784>.

Clinckspoor I, Verlinden L, Mathieu C, Bouillon R, Verstuyf A, et Decallonne B. (2013). Vitamin D in thyroid tumorigenesis and development. *Prog. Histochem. Cytochem.*48, 65–98.

Cormier C, Courbebaisse M, Maury E, Thervet E, et Souberbielle JC. (2010). Effect of vitamin D deficiency on cardiovascular risk. *J. Mal. Vasc.* 35: 235–241.

Daneshkhah A, Eshein A, Subramanian H, Roy HK ,et Backman V. (2020) .The role of Vitamin D in suppressing cytokine storm and associated mortality in COVID-19 patients. medRxiv.DOI:10.1101/2020.04.08.20058578. »<https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>.

## D

Darling AL, Ahmadi KR, Ward KA, Harvey NC, Alves AC, Dunn-Waters DK, et al.(2020). Vitamin D status, body mass index, ethnicity and COVID-19: Initial analysis of the first-reported UK Biobank COVID-19 positive cases (n 580) compared with negative controls (n 723). medRxiv.

DeLuca HF.(2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80:1689S–1696S

Desai NS, Tukvadze N, Frediani JK, Kipiani M, Sanikidze E, Nichols MM, et al.(2012). Effects of sunlight and diet on vitamin D status of pulmonary tuberculosis patients in Tbilisi, Georgia. *Nutrition* 28:362-366.

Dini C , Bianchi A .(2012). The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. *Ann Ist Super Sanita* 48:319-327.

Dohee K. 2017. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18(9), 1949

Dormanen MC, Bishop JE,Hammond MW, Odamura WH, Nemere I, et Norman AW. (1994). Nonnuclear effects of the steroid hormone 1 alpha, 25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>: Analogs are able to functionally differentiate between nuclear and membrane receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*201, 394–401. •

Doroudi M,Schwartz Z, et Boyan BD. (2015).Membrane-mediated actions of 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub>: A review of the roles of phospholipase A<sub>2</sub> activating protein and Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 147, 81–84.

Pierre-Olivier L. (2016).Supplémentation en vitamine D: Pourquoi? Pour qui? Comment?. Centre Leenards de la Mémoire CHUV - 1011 Lausanne.

Dubertret L, Wallach D, Souteyrand P, Perussel M, Kalis B, Meynadier J, et al. (1992).Efficacy and safety of calcipotriol (MC 903) ointment in psoriasis vulgaris: A randomized, double-blind, right/left comparative, vehicle-controlled study. *J. Am. Acad. Dermatol.*27, 983–988.

Dubost C.(2017). L'HYPOVITAMINOSE D. – DMCPRU – HUG .

Dwivedi PP,Gao XH, Tan JC, Evdokiou A, Ferrante A, Morris HA, et al. (2010). A role for the phosphatidylinositol 3-kinase—Protein kinase C zeta—Sp1 pathway in the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> induction of the 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> 24-hydroxylase gene in human kidney cells. *Cell. Signal.* 22, 543–552.

Dwivedi PP, Hii CS, Ferrante A, Tan J, Der CJ, Omdahl JL, et al.(2002). Role of MAP kinases in the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced transactivation of the rat cytochrome P450C<sub>24</sub> (CYP24) promoter. Specific functions for ERK1/ERK2 and ERK5. *J. Biol. Chem.* 277, 29643–29653.

Eizirik DL, Colli ML, et Ortis F.( 2009).The role of inflammation in insulinitis and beta-cell loss in type 1 diabetes. *Nat. Rev. Endocrinol.*,5, 219–226.

Nguyen-Tang EG , Parvex P , Goischke A , Wilhelm-Bals A. (2019). Carence en vitamine D et rachitisme : dépistage et traitement, aspects pratiques pour le clinician. DOI: 10.53738/REVMED.15.638.0384

Tissandié E, Guéguen Y, Lobaccaro JMA, Aigueperse J ,et Souidi M. (2006) .Vitamin D: Metabolism, regulation and associated diseases.*MedSci (Paris) 2006 ; 22 : 1095–1100*.DOI

Erdim Ö. (2022).Symptômes de carence en vitamine D :les reconnaître pour agir efficacement, 23.05.2022.<https://www.cerascreen.fr/blogs/news/symptomes-carence-vitamine-d>

## F

Fleet JC. (2004). Rapid, membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: What are they and what do they mean? *J. Nutr.*134, 3215–3218.

Fletcher J, Bishop EM, Harrison SR, Swift A, Cooper SC, Dimeloe SK, et al. (2021).Relationship Between Vitamin D Level and Mortality in Adults With Psoriasis: A Retrospective Cohort Study of NHANES Data. *Clin. Ther.*43, e33–e38.

## G

Geldmeyer-Hilt K, Heine G, Hartmann B, Baumgrass R, Radbruch A, et Worm M. (2011).1,25-dihydroxyvitamin D3 impairs NF-kappaB activation in human naive B cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*407, 699–702.

Gombart AF, Borregaard N, et Koeffler HP. ( 2005). Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.*19:1067–1077. doi: 10.1096/fj.04-3284com.

Gregori S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, et Adorini L.(2002).A 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 51, 1367–1374.

Gronemeyer H, Gustafsson J. et Laudet V. (2004). *Nat Rev Drug Discov* 3, 950-964.

Guilland J-C, Lequeu B. (2009). Encyclopédie Des Vitamines: Du Nutriment Au Médicament. Vol 1 Données fondamentales: métabolisme et fonctions. Tec & Doc Ed.Médicales internationales.

## H

Hahn HJ, Kuttler B, Mathieu C, et Bouillon R. (1997). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces MHC antigen expression on pancreatic beta-cells in vitro. *Transplant. Proc.*29, 2156–2217

Haines JD, Inglese M,et Casaccia P. (2011).Axonal Damage in Multiple Sclerosis. *Mt. Sinai. J. Med. J. Transl. Personal. Med.* 78, 231–243.

Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh JC, Thompson PD,et al. (1998). *J Bone Miner Res* 13, 325-349.

Hawk JL,M McGregor J. (2000-2005) Understanding your skin: sunlight & skin cancer. FamilyDoctor Publications.

Heine G, Niesner U, Chang HD, Steinmeyer A, Zugel U, Zuberbier T, Radbruch A, et al. (2008). 1,25-dihydroxyvitamin D(3) promotes IL-10 production in human B cells. *Eur. J. Immunol.*, 38, 2210–2218.

Heraud C. (2016).La vitamine D vue à travers le prisme du Marmandais. Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en Pharmacie, présenté et soutenue le 5 septembre 2016. Université de Bordeaux, collège sciences de la santé, U.F.R des sciences pharmaceutiques.p.13-24

Herrman M, Christopher-John L, Farrell, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, et Cavalier N. (2016). Assesment of vitamin D status: a new landscape, *Clinical Chemistry and laboratory medicine (CCLM)* . 2016. 55 (01) 3-26.

Hoan NX, Khuyen N, Binh MT, Giang DP, Van Tong H, Hoan PQ, Trung et al. (2016). Association of vitamin D deficiency with hepatitis B virus—Related liver diseases. *BMC Infect. Dis.*16:016–1836. doi: 10.1186/s12879-016-1836-0.

Holick M, Sunlight UV-Radiation. (2008). Vitamin D and Skin Cancer: How Much Sunlight Do We Need? In: Reichrath J, ed. *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer*: Springer New York; 2008:1-15.

holick MF, Chen TC. (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* 87: 1080S–1086S.

Holick MF, Chen TC, Lu Z, et al. (2007). Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res*;22(Suppl 2):V28–33

Holick MF. (1993). Active Vitamin D Compounds and Analogues: A New Therapeutic Era for Dermatology in the 21st Century. *Mayo Clin. Proc.* 68, 925–927.

Holick MF. (2007). Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357, 266–281.

Holick MF. (2010). *The vitamin D solution : a 3-step strategy to cure our most common health problem.* New York: Hudson Street Press.

Hsieh JC, Shimizu Y, Minoshima S, Shimizu N, Haussler CA, Jurutka PW, et al. (1998). *J Cell Biochem* 70, 94-109.

## I

Infante M, Ricordi C, Sanchez J, Clare-Salzler M J, Padilla N, Fuenmayor V, et al. (2019). Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients*, 11(9), 2185.

Ioanna A, Konstantinos T, Athanasia M, Christos T. (2022) .Vitamin D–VDR Novel Anti-Inflammatory Molecules—New Insights into Their Effects on Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* Aug; 23(15): 8465.

## J

Jean-François L. (2014). Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *May Cahiers de Nutrition et de Diététique* 49(6) DOI:10.1051/oc/2014001.

Guntona JE, Girgis CM. (2018) .Vitamin D and muscle. *Bone Rep.* 2018 Jun; 8: 163–167. doi: 10.1016/j.bonr.2018.04.004

## K

Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, et Blauvelt A. (2010) Circulating Th17, Th22, and Th1 Cells Are Increased in Psoriasis. *J. Investig. Dermatol.* 2010, 130, 1373–1383.

Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Andy H, Mark JS, Michael GS, et al.(2011). Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. *J Am Coll Cardiol* 58:1433–1441

Kongsbak M, Levring TB, Geisler C, von Essen MR. (2013).The vitamin d receptor and T cell function. *Front. Immunol*, 4, 148.

Korpetinou A, Skandalis S, Labropoulou V, Smirlaki G, Noulas A, Karamanos NK, et al. (2014).At the Crossroad of Inflammation and Malignancy. *Front. Oncol.*, 3, 327.

Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Gabriels G, Rahn KH, et al .(2000). Impaired flowmediated vasodilation of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Cardiovasc Res* 47:813–818

### L

Landrier JF. (2014). Vitamine D : sources, métabolisme et mécanisme d'action, *OCL*. 21 (3) 1-7

Li L, Wu B, Liu J-Y, Yang L-B. (2013).Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 2 diabetes: A meta-analysis. *Arch. Med. Res.* 44:235–241. doi: 10.1016/j.arcmed.2013.02.002

Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. (2006).The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *Journal of Internal Medicine*. 260(3):245–254.

Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. (2006).Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 311:1770–1773.

Liu J, Wang W, Liu K, Wan D, Wu Z, Cao Z, et al. (2020).Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with psoriasis susceptibility and the clinical response to calcipotriol in psoriatic patients. *Exp. Dermatol*. 29, 1186–1190

### M

Maestro B, Dávila N, Carranza MC, et Calle C. (2003).Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 84, 223 230.

Mallet E, Armbrrecht HJ, Hodam TL, et Boltz MA. (2010). Hormonal regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase gene transcription in opossum kidney cells. *Arch Biochem Biophys*; 409: 298-304

Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. (2000). 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ. Res.* 87:214–20

Ma X, Hu B, Zhou Z, Xing X, Wu Y, Gao J, et al. (2018). Vitamin D levels correlate with lymphocyte subsets in elderly patients with age-related diseases. *Sci. Rep.* 8, 7708.

Eduarda, Thays M, Jaqueline. (2023) .Vitamin D and estrogen steroid hormones and their immunogenetic roles in Infectious respiratory (TB and COVID-19) diseases. *ong Brazilian Geneticists - Special Issue Genet. Mol. Biol.* 46 (1 Suppl 2)

Matthias W, Michael F. (2013) . Holick. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol.* Jan 1; 5(1): 51–108.

Matthias W, Michael F, Holick. (2013) Sunlight and Vitamin D. *.Dermatoendocrinol.* 2013 Jan 1; 5(1): 51–108. doi: 10.4161/derm.24494

Mawer EB, Davies M. (2001). Vitamin D nutrition and bone disease in adults. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders.* 2(2):153–164.

Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, et Cavalier E. (2008) .Vitamin D2 or vitamin D3 ? *Rev Med Interne*; 29 : 815-820

Mocanu, V.; Oboroceanu, T.; Zugun-Eloae, F. (2013). Current status in vitamin D and regulatory T cells--immunological implications. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*, 117, 965–973.

Morand GB, da Silva SD, Hier MP, Alaoui-Jamali MA. (2014). Insights into genetic and epigenetic determinants with impact on vitamin D signaling and cancer association studies: The case of thyroid cancer. *Front. Oncol.* 2014, 4, 309.

Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek, MJ, Willett WC, et al. (2004). Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 62, 60–65.]

Murayama A, Kim M, Yanagisawa J, Ken-ichi T, Shigeaki K. (2004). Transrepression by a liganded nuclear receptor via a bHLH activator through co-regulator switching. *EMBO J*; 23: 1598-608.

Nemere I, Dormanen MC, Hammond MW, Okamura WH, et Norman AW. (1994) . Identification of a specific binding protein for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in basal-lateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. *J. Biol. Chem.*, 269, 23750–23756.

Negri M, Gentile A, De Angelis C, Tatiana M , Roberta P, Annamaria C, et al. (2020). Vitamin D-induced molecular mechanisms to potentiate cancer therapy and to reverse drug-resistance in cancer cells. *Nutrients*; 12: 1798.

Nibbelink KA, Tishkoff DX, Hershey SD, Ayesha R, Robert US. (2007). 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> actions on cell proliferation, size, gene expression, and receptor localization, in the HL-1 cardiac myocyte. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 103:533–37

Nipith C, Michael F, et Holick. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, 12(7), 2097; <https://doi.org/10.3390/nu12072097>

Norman AW.( 2006). Minireview:Vitamin D receptor: New assignments for an already busy receptor. *Endocrinology* 147, 5542–5548.

Nutchev BK, Kaplan JS, Dwivedi PP, Omdahl JL, Ferrante A, May BK, et al. (2005).Molecular action of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and phorbol ester on the activation of the rat cytochrome P450C<sub>24</sub> (CYP<sub>24</sub>) promoter: Role of MAP kinase activities and identification of an important transcription factor binding site. *Biochem. J.* 389, 753–762.

## O

O’Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, et Simpson SU. (1997). 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am. J. Physiol.* 272:H1751–H1758 of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 53, 293–298.

Office fédéral de la sécurité alimentaire et des affaires vétérinaires OSAV. Fiche thématique sur la vitamine D, (2017). Fiche thématique sur la Vitamine D

Oh J, Weng S, Felton SK, Sweety B, Amy R, Boyd B, et al. (2009). 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol uptake in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 120:687–98

## P

Parfitt AM. (1997).Vitamin D and the Pathogenesis of Rickets and Osteomalacia. San Diego, Calif, USA: Academic Press; 1997.



Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, et Ashcroft DM. (2013). Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J. Investig. Dermatol.* 2013, 133, 377–385.

Pilz S, Verheyen N, Grübler MR, Tomaschitz A, et März W. (2016). Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat. Rev. Cardiol.* 2016;13:404–417. doi: 10.1038/nrcardio.2016.73.

Pitt MJ. (1991). Rickets and osteomalacia are still around. *Radiologic Clinics of North America.*;29(1):97–118.

Priehl B, Treiber G, Pieber TR, et Amrein K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5, 2502–2521.

## Q

Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. (2020). Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 71:762-768.

## R

Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL, Sooy K, Strynadka K, et Christakos S. (2001). Expression of calbindin-D(28k) in a pancreatic islet beta-cell line protects against cytokine-induced apoptosis and necrosis. *Endocrinology* 142:3649–3655

Raharusun P, Priambada S, Budiarti C, Agung E, et Budi C. (2020). Patterns of COVID-19 mortality and vitamin D: An Indonesian study. *SSRN Electronic Journal*.

Raza K, Hewison M. (2022). Autoimmune disease and interconnections with vitamin D. *Endocr. Connect.*, 11, e210554

Reboul E, Goncalves A, Comera C, Romain B, Marion N, Jean-François L, et al. (2011). Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol. Nutr. Food Res.* 55:691–702

Ricardo UM, Daniel-Antonio LR, José María FG, Marta RM, José-Luis PC. (2022). Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. Published online 2022 Jan 15.

Rivas-Santiago B, Hernandez-Pando R, Carranza C, Juarez E, Contreras JL, Aguilar-Leon D, et al. (2008). Expression of cathelicidin LL-37 during *Mycobacterium tuberculosis* infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells. *Infect Immun* 76:935-941.

Romany HT, Adel AG, Laila MM, et Erin MS. (2022). Vitamin D: an essential adjuvant therapeutic agent in breast cancer. *J Int Med Res.* 2022 Jul; 50(7): 03000605221113800.

Ruiz-Ballesteros AI, Meza-Meza MR, Vizmanos-Lamotte B, Parra-Rojas I, et de la Cruz-Mosso U. (2020). Association of Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms with Autoimmunity: Evidence in Population Genetic Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 9626.

### S

S Christodoulou T, Goula A, Ververidis et G Drosos. (2012). Vitamin D and Bone Disease. Published online 2012 Dec 27. doi: 10.1155/2013/396541

S Pilz UA. (2019). Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence“, *Endocr Connect*, Bd. 8, Nr. 2, S. R27–R43, Jan.

Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R.(2003). Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 24:2054–2060

Sandler S, Buschard K, et Bendtzen K. (1994). Effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the analogues MC903 and KH1060 on interleukin-1 beta-induced inhibition of rat pancreatic islet beta-cell function in vitro. *Immunol. Lett.* 41, 73–77.

Sarkar S, Hewison M, Studzinski GP, Li YC, et Kalia V. (2016). Role of vitamin D in cytotoxic T lymphocyte immunity to pathogens and cancer. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 53, 132–145.

Scazzone C, Agnello L, Bivona G, Lo Sasso B, et Ciaccio M. (2021). Vitamin D and Genetic Susceptibility to Multiple Sclerosis. *Biochem. Genet.* 59, 1–30.

Schmidt N, Brandsch C, Kühne H, Thiele A, Hirche F, et Stangl GI. (2012). Vitamin D receptor deficiency and low vitamin D diet stimulate aortic calcification and osteogenic key factor expression in mice. *PLoS ONE.* 7:e35316. doi: 10.1371/journal.pone.0035316.

Schnoidre Y, Terrier B, Kahn J-E, Saadoun D, Souberbielle J-C, Benveniste O, et al. (2012). Vitamine D et auto-immunité, première partie : aspects fondamentaux, la revue de médecine interne. 33 (2012) 80-86.

Selvaraj P .(2011). Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis. *Vitam Horm* 86:307-325.

Shahmiri M, Enciso M, Adda CG, Smith BJ, Perugini MA, et Mechler A.(2016).Membrane Core-Specific Antimicrobial Action of Cathelicidin LL-37 Peptide Switches Between Pore and Nanofibre Formation. *Sci. Rep.* 6, 38184.

Simpson RU, Hershey SH, Nibelink KA .(2007). Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D receptor knockout mouse. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103:521–524

somjen D, Weisman Y, Kohen F, Batya G, Rona L, Orly S,et al. (2005). 25-Hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase is expressed in human vascular smooth muscle cells and is upregulated by parathyroid hormone and estrogenic compounds. *Circulation* 111:1666–71

Sooy K, Schermerhorn T, Noda M , Surana M, Rhoten WB, Meyer M, et al .(1999). Calbindin-D(28k) controls [Ca(2+)](i) and insulin release. Evidence obtained from calbindin-D(28k) knockout mice and beta cell lines. *J Biol Chem* 274:34343–34349

Souberbielle JC. (2013). Actualités sur la vitamine D, *OCL.* 21 (3) 1-12

Souberbielle JC, Body J, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y. et Wang TJ. (2010).Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun.Rev.;* 9 (11): 709-715

Souberbielle JC, Maruani G, et Courbebaisse M.(2013).Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves *La Presse Médicale.*42(10):1343-50

St Arnaud R, Demay MB. (2003). Vitamin D biology. In: Glorieux FH, editor. *Pediatricbone, biology and diseases.* London: ElsevierScience. p. 193–215.

Swami S, Krishnan AV, Wang JY, Jensen K, Horst R, Albertelli MA, et al. (2012). Dietary vitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) exhibit equivalent anticancer activity in mouse xenograft models of breast and prostate cancer. *Endocrinology;* 153: 2576–2587.

**T**

Tang J, Zhou R, Luger D, Zhu W, Silver PB, Grajewski RS, et al. (2009). Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J. Immunol.* 182, 4624–4632.

Tiphaine H. (2010). Exploitation De La Relation Structure-Fonction Du Récepteur Nucléaire De La Vitamine D Pour L'élucidation Des Mécanismes De La Signalisation De La Vitamine D. *Biochimie [q-bio.BM]*. Université de Strasbourg. Français. ffNNT : ff. fftel-00491759ff

Tissandié E, Guéguen Y, Lobaccaro JM, Aigueperse J, et Souidi M. (2006). Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. *Medecine/Sciences*. 2006;22:1095-100

Tudor LP, Claudia S, Gabriel B, Alexandra M, et Alina G. (2022). The Role of Vitamin D and Vitamin D Binding Protein in Chronic Liver Diseases. Published online 2022 Sep 14. doi: 10.3390/ijms231810705

## U

Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JBJ, Pols HAP, et Van Leeuwen JPTM. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. 2004;338:143–156. doi: 10.1016/j.gene.2004.05.014.

Urry Z, Xystrakis E, Richards DF, McDonald J, Sattar Z, Cousins DJ, et al. (2009). Ligation of TLR9 induced on human IL-10-secreting Tregs by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> abrogates regulatory function. *J. Clin. Investig.* 119, 387–398.

## V

Vianney R. (2016). VITAMINE D ET NOUVELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES. Université de Picardie Jules Verne UFR de Pharmacie.

Villareal DT, Civitelli R, Chines A, et Avioli LV. (1991). Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 72(3):628–634.

## W

Wang TJ. (2016). Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Annual Review of Medicine*, 67(1), 261–272. doi:10.1146/annurev-med-051214-025146

Wang X, Pesakhov S, Harrison JS, Danilenko M, et Studzinski GP. (2014). ERK5 pathway regulates transcription factors important for monocytic differentiation of human myeloid leukemia cells. *J. Cell. Physiol.* 229, 856–867.

Wei Z, Yoshihara E, He N, Hah N, Fan W, Pinto AFM, et Dai Y. (2018). Vitamin D Switches BAF Complexes to Protect  $\beta$  Cells. *Cell* 173, 1135–1149.

Wilson SS, Wiens ME, et Smith JG. (2013). Antiviral mechanisms of human defensins. *J. Mol. Biol.* 425:4965–4980. doi: 10.1016/j.jmb.2013.09.038

Wu J, Garami M, Cheng T, et Gardner DG. (1996). 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> and retinoic acid antagonize endothelin-stimulated hypertrophy of neonatal rat cardiac myocytes. *J. Clin. Investig.* 97:1577–88

## X

Xavier G. (2021). communiqué de presse de l'étude, dossier complet sur la vitamine D de Creapharma.ch.30mars .

## Z

zehnder D, Bland R, Chana RS, Wheeler DC, Howie AJ, Williams MC, et al. (2002). Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) by human endothelial cells is regulated by inflammatory cytokines: a novel autocrine determinant of vascular cell adhesion. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13:621–29

Zhang QY, Yan ZB, Meng YM, Hong XY, Shao G, Ma J, et al. (2021). Antimicrobial peptides: Mechanism of action, activity and clinical potential. *Mil. Med. Res.* 8:1–25. doi: 10.1186/s40779-021-00343-2.

Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Körfer R, et Stehle P. (2003). Low vitamin D status: A contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J. Am. Coll. Cardiol.* 41:105–112. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02624-4.

# Annexe

**Questionnaire relative au statut vitaminique de la population en consultation de traumatologie**

Nom et Prénom : .....

Date de naissance : .....

Age : .....ans

Age de puberté : .....

Age de ménopause :.....

Sexe : 1. Masculin

2. Féminin

Poids : .....kg

Taille : .....cm

IMC (Poids / Taille<sup>2</sup>):.....

Phototype (couleur de la peau ) : 1.blonde 2.matte 3.brun

Antécédent de fracture : 1.oui 2.non

Fracture : 1.oui 2.non 3.non défini

Type de douleur : 1.arthrologie 2.articulaire

Exposition solaire : 1.trés faible 2. Faible 3. Moyenne 4. Forte

Femme voilée : 1.oui 2 .non

Femme utilisant des crèmes solaire :1.oui 2.non

Signes éventuels de déficit en vitamine D :

1.Douleur osseuses 2.Crampes 3.Douleurs musculaire 4.Fatigue

Pathologies associées :

1.Maladie endocrinienne

2.Maladie inflammatoire

3.Maladie cardiovasculaire

4.Maladie rénale

5.Maladie pulmonaire

6.Maladie neurologique

7.autre

Prenez-vous des teaitement actuels : 1.Oui      2.Non

Paramètre biologique :

Calicium (Ca<sup>2+</sup> )mg/ml : .....                      phosphore (Phos) mg/ml : .....

Taux de vitD ug/ml (avant /après traitements ): .....

Traitement de hypovitaminose D :

0.Non défini

1.1 A/B vitD3 200 000 UI/1ML

2. 2 A/B vitD3 200 000 UI/1ML

3. 3 A/B vitD3 200 000 UI/1ML

4. vitD 600 000 UL/1ML



## التلخيص

يعرف نقص فيتامين (د) بأنه انخفاض في مستوى فيتامين (د) في الدم ، ويشترك في مختلف الاضطرابات والأمراض. الهدف من دراستنا هو تحديد عوامل الخطر ومدى نقص فيتامين د في مجموعة سكانية من منطقة تلمسان. أجريت الدراسة باستخدام استبيان حول حالة فيتامين د لسكان من 80 مريضا في استشارة الصدمات. وجدنا علاقة ذات دلالة إحصائية بين مستوى فيتامين د قبل العلاج وارتداء الحجاب عند النساء (OR=0.13 ؛ 95IC = 0.02-0.85 ؛ P=0.033) ، وبين مستوى فيتامين د بعد العلاج والتعرض لأشعة الشمس (OR=0.54 ؛ 95IC = 0.31-0.96 ؛ P=0.037) ، قيم فيتامين د أقل من 8.98 نانوغرام/مل قبل العلاج وأقل من 46.19 نانوغرام/مل بعد العلاج هي سبب آلام العضلات (OR=7.36 ؛ 95IC = 1.34-40.55 ؛ P=0.022) وتشنجات في مرضانا (OR=4.64 ؛ 95IC = 1.02-21 ؛ P=0.047).

**الكلمات مفتاحية:** نقص فيتامين د ؛ علاج او معاملة ؛ ارتداء الحجاب ؛ التعرض لأشعة الشمس ؛ الآلام في العضلات ؛ تشنجات

## Résumé

L'hypovitaminose D est définie comme une diminution du taux de la vitamine D dans le sang, elle est impliquée dans divers troubles et pathologies. L'objectif de notre étude est de déterminer les facteurs de risque et l'étendue de l'hypovitaminose D dans une population de la région de Tlemcen. L'étude a été réalisée à l'aide d'un questionnaire portant sur le statut vitaminique D d'une population de 80 patients en consultation de traumatologie. Nous avons constaté une association statistiquement significative entre le taux de la vitamine D avant le traitement et le port du voile chez la femme (OR=0,13 ; IC à 95% =0,02-0,85 ; p=0,033), et entre le niveau de la vitamine D après le traitement et l'exposition au soleil (OR=0,54 ; IC à 95%=0,31-0,96 ; p=0,037), des valeurs de la vitamine D inférieures à 8,98 ng/ml avant le traitement et moins de 46,19ng/ml après le traitement sont à l'origine des douleurs musculaires (OR=7,36 ; IC à 95%=1,34-40,55 ; p=0,022) et des crampes chez nos patients (OR=4,64 ; IC à 95%=1,02-21 ; p=0,047).

**Les mots clés :** Hypovitaminose D ; traitement ; port du voile ; exposition solaire ; douleurs musculaires ; crampes

## Abstract

Hypovitaminosis D is defined as a decrease in the level of vitamin D in the blood and is associated with various disorders and pathologies. The objective of our study is to determine the risk factors and extent of hypovitaminosis D in a population from the Tlemcen region. The study was conducted using a questionnaire that assessed the vitamin D status of 80 patients attending a traumatology consultation. We observed a statistically significant association between vitamin D levels prior to treatment and wearing a veil in women (OR=0.13; 95% CI=0.02-0.85; p=0.033), as well as between vitamin D levels after treatment and sunlight exposure (OR=0.54; 95% CI=0.31-0.96; p=0.037). Vitamin D levels below 8.98 ng/mL before treatment and below 46.19 ng/mL after treatment were found to be responsible for muscle pain (OR=7.36; 95% CI=1.34-40.55; p=0.022) and cramps in our patients (OR=4.64; 95% CI=1.02-21; p=0.047).

**Keywords:** Hypovitaminosis D; treatment; veil wearing; sunlight exposure; muscle pain; cramps.