REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Dr YAHIA FARES DE MEDEA



Faculté des Sciences

Département de science de la nature et de la vie

Mémoire fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Master en biologie

Option : Biologie et Pathologie Cellulaire

THEME :

Aspect métabolique L'hypovitaminose D

Chez le patient Algérien

Dirigé par :

Madame : ZIOUANI Lydia

présenté par :

-BENAISSA Hamza

-MOHAMMEDI Hamza

ANNEE UNIVERSITAIRE 2017/2018

DEDICACES

J'aimerai dédier ce travail:

À ma mère et mon père, qui m'ont comblé de leurs soutiens et m'ont voué un amour inconditionnel. Vous êtes pour moi un exemple de courage et de sacrifice continu.Que cet humble travail témoigne mon affection, mon éternel attachement et qu'il appelle sur moi votre continuelle bénédiction.

À mes frères et sœur, à mes amis et à toutes la promo à SNV, pour leurs compréhensions, leurs soutiens, leurs tendresses....Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire,

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fuit de votre soutien infaillible,

Merci d'être toujours là pour moi.

Ben aissa hamza

dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A ***mes parents*** *qui m'aiment et qui m'ont aidé à m'instruire et à construire ma vie , que le dieu les protègent*

A mon cher frère : ***walyou***

A mes sœurs

A mes nièces : ***maissa*** *,* ***syrine*** *,* ***maram*** *,* ***ranim*** *,* ***ryadh***

A mes beaux frères : ***Lyes*** *et* ***Sofiane***

A ma chère amie : ***wiwi***

A mes chers cousins ***: M'hammed*** *,* ***halim*** *,* ***azzedine*** *,****Lyes*** *qui m'ont aidé toute la durée de mes études*

A la mémoire de mon grand père et ma grande mère

A ma grande mère et ma deuxième mère

A ceux qui ont fait la preuve de la vie amitié

A mes camarades d'études

A tous la promotion de pathologie cellulaire et tissulaire

A tous et toutes qui aiment : ***hamza***

Hamza mohammedi

REMERCIEMENTS

En préambule à ce mémoire nous remerciant ALLAH qui nous aide et nous donne la patience et le courage durant ces années d'étude.

Nous souhaitant adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

Ces remerciements vont tout d'abord au corps professoral et administratif de la Faculté de sciences pour la richesse et la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Madame Ziouani Lydia, son précieux conseil et son aide durant toute la période du travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Nos remerciements s'étendent également à tous nos enseignants durant les années des études.

Au Docteur, Mr Zitouni, Propriétaire du Laboratoire d'analyses médicales , nous tiens à vous remercier pour votre accueil et les conditions de travail que vous aviez offert au sein de votre entité.

Veuillez trouvez nous le témoignage de notre reconnaissance.

On n'oublie pas nos parents pour leur contribution, leur soutien et leur patience.
Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches et amis, qui

nous ont toujours encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.
Merci à tous et à toutes.

SOMMAIRE

Liste des abréviations ……..1
Liste des tableaux…….2
Liste des figures…. ……3
Introduction…… ..……....1-2

Première partie : Synthèse bibliographique
I.La vitamine D……...3
I-1. Definition de la vitamine D……3
I .2. Origine de la vitamine D …….3
I.3. La synthèse de la vitamine D…….……6
I -4- Biosynthèse de la vitamine D …….…...…6
I -4-1. Métabolisme de la vitamine D …….....6
I -4-1-1. De la source à la circulation sanguine ……..6
I -4-1-1-1. Lorsque la vitamine D3 est synthétisée par la peau …….....6
I -4-1-1-2. Lorsque le calciférol est apporté par l'alimentation …….6
I -4-1-2. Transport ……7
I -4-1-3. Transformations enzymatiques ……8
a) Hydroxylation hépatique ……..8
b) Hydroxylation rénale ……...8
c) Hydroxylation extra-rénale ……..9
d) Inactivation ……..…..9
I -4-2. Régulation du métabolisme de la vitamine D ……...…9
I -4-2-1.Régulation de l'hydroxylation hépatique ……..….9
I -4-2-2. Régulation de l'hydroxylation rénale ……10
I -4-2-3. Régulation de l'hydroxylation extra-rénale ……11
I -4-3. Stockage …….....12
II- Les facteurs influençant la synthèse de la vitamine D …….….14
II-1- L'âge ……...14
II-2- La pigmentation de la peau……..…14
II-3- L'ensoleillement……..…14
II- 4- L'iatrogénie ……..…….14
II-5-Le poids …….……..15
III -Rôle de la vitamine D chez l'homme …….……..17
III -1. Mode d'action dans la cellule ……..…….17

III -1-1. Action génomique ……..……17
III -1-2. Action non génomique ……..……..18
III -2. Actions biologiques de la vitamine D……..…19
III -2.1. Effets classiques ……..…….19
III -2-1-1. Action de la vitamine D dans l'intestin ……..…19
III -2-1-2. Action de la vitamine D au niveau du rein …….....…20
III -2-1-3. Action de la vitamine D au niveau des glandes parathyroïdes …….20
III -2-1-4. Action de la vitamine D sur l'os ……..……..21
III-2-2. Effets « non classiques » de la vitamine D ……...…22
III -2-2-1. La vitamine D et la fonction musculaire 22
III -2-2-2. Vitamine D et Cancer ……...……..…23
III -2-2-3. La vitamine D et le système immunitaire ……..…23
III -2-2-4. La vitamine D et le risque cardiovasculaire …….....…..23
III -2-2-4-1. Effets indirects ……..…....24
III -2-2-4-2. Effets directs ……...…….24
III -2-2-5. Vitamine D et pression artérielle ……..……...24
III -2-2-6. Vitamine d et dépression saisonnière …….……..…25
III -2-2-7. Vitamine D et mortalité …….……...…25
III -2-2-8. Vitamine D et tuberculose ……...…..26
IV -Physiopathologie de l'insuffisance vitaminique ……..……...….27
IV -1.Définitions de L 'Hypovitaminose ……..……27
IV.2. Mesure de la vitamine D ……..……...……28
IV.3. Toxicité de la vitamine D …….……..……..29
IV -4. Les douleurs musculaires ……..……..29
IV- 5. L'ostéomalacie……..…..…..30
IV -6. Rachitisme …….……...….30
IV -7. Catabolisme de la vitamine D……31
IV-8. Supplémentation en vitamine D ……...…31

SOMMAIRE

Deuxième partie : Matériel et méthode
1-A- Présentation de zone d'étude……..……34
1-B- Objectif de l'étude…….34
2- A- Type d'étude……34
2-B-Anamnèse et exploration clinique ……..…….…….……34
3-Contexte biologique …….35

3-1- Dosage de la 25(OH) vitamine D……35
3-2- Dosage de la Glycémie……..…….35
3-3- Dosage des paramètres lipidiques ……..……36
3-3-1. Dosage du cholestérol total et des triglycérides……..…..36

3-3-2-Dosage du Cholestérol total……...……36
3-3-3-Dosage des triglycérides ……37
3-3-4-Dosage du Cholestérol LDL ……..…37
3-3-5-Evaluation du Cholestérol HDL ……...38
3-4- Méthode de mesuré de la créatinine ……..……38
3-5- Méthode de dosage l'urée ……...……..38
3-6- Méthode de dosage de l'acide urique ……..….39
4- Dosage de paramètres ioniques ……..39
4-1-Méthode de dosage de Calcium ……..39
4-2-Méthode de dosage de Magnésium…….……39
4-3-Méthode de dosage de Phosphore ……..……40
5- Analyses statistiques ……..……40

Troisième partie : Résultats et discussion
I -Description de la population étudiée……42
II- Prévalence de l'hypovitaminose D……...……..43
II- 1-Corrélation entre vit D et sexe……46
III- Complications associées……...……47
III- 1- Corrélation entre HTA et vitamine D ……...…48
III- 2- Corrélation entre MCV et vitamine D…….…49
III- 3- Corrélation entre Diabète et vitamine D……..……50
III- 4- Corrélation entre Ostéomalacie et vitamine D ……....51
III- 5- Corrélation entre vitamine D et Parathyroïde……..52
IV - Statuts anthropométrique…….…….53
IV -1- Corrélation entre vit D et IMC ……54
IV - 2 - Corrélation entre vit D et tour de taille……...55
V - Les caractéristiques biologiques de la population d'étude ……...……56
VI - Statut ionique……...57

Quatrième partie : conclusion……..……59

Références bibliographiques 61

LISTE DES ABREVIATIONS

CV : Cardiovasculaire

D3 : Cholécalciférol

D2 : Ergocalciférol

DBP : Vitamin D bindingprotein

FGF-23 : FibroblastGrowth Factor 23.

GRIO : groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses

HDL : High densitylipoprotein.

HDL-C : Cholestérolvéhiculé par les HDL.

HTA : Hypertension artérielle.

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de masse corporel.

LCAT : Lysolecithin cholestérol acétyltrasférase.

LDL : Lowdensitylipoprotéin.

LDL-C : Cholestérol véhiculé par les LDL

H2O2 : Peroxyde d'hydrogène

HTA : Hypertension artérielle

PTH : Parathormone

RANKL : Receptor activator of nuclear factor Kappa-B ligand

TA : Tension artérielle

TG : Les triglycérides.

Th1 : Cellules helper

UVB : Ultra-violet de Basse longueur d'onde.

VDBP : Vitamine D Binding Protéine, transporteur

VDR : Récepteur à la Vitamine D

25 OH D : 25- hydroxy- vitamine D

1.25 OH D : 1.25-hydroxy-vitamine D

1.25 OH 2D : 1.25-dihydroxy-vitamine D

1.25 OH 2D3 : 1.25-dihydroxy-cholécalciférol

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Aliments naturellement riches en vitamine D……....5

Tableau 2 : Facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D…….16

Tableau 3 : Apports quotidiens conseillés en vitamine D selon l'Académie Française de Médecine…….32

Tableau 4 : Répartition de la population d'étude selon les paramètres sociodémographiques……..…42

Tableau 5: répartition de l'échantillon selon le statut vitaminique D…….....……..43

Tableau 6:répartition de la population selon Hygiène de vie ……44

Tableau 7: Répartition de l'échantillon selon les antécédents pathologiques……47

Tableau 8: Statut anthropométrique chez les hommes et les femmes……..……..53

Tableau 9: Moyennes des paramètres biochimiques des patients……56

Tableau 10 : Moyenne des paramètres ioniques des patients.……57

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Structure moléculaire de la vitamine D_2 et la vitamine D_3……...4

Figure 2 : hydroxylations de la vitamine D…….11

Figure 3 : le métabolisme de la vitamine D……...…….13

Figure 4 : Facteurs influençant la concentration de 25OH-vit D…….……15

Figure 5: répartition de l'échantillon selon le statut vitaminique D.....44

Figure 6 :répartition de l'échantillon selon le Hygiène de vie ……...…….45

Figure 7 : Nuage de points vitamine D / Sexe.…….46

Figure 8: Répartition de l'échantillon selon les antécédents pathologiques.……...47

Figure 9 : Nuage de points vitamine D / HTA……...…….48

Figure 10: Nuage de points vitamine D / MCV ……...……..49

Figure 11 : Nuage de points vitamine D / Diabète……...…...50

Figure 12: Nuage de points vitamine D / Ostéomalacie……..…….51

Figure 13 : Nuage de points vitamine D /Parathyroïde……..……..52

Figure 14 : Nuage de points vitamine D / IMC……..……..54

Figure 15 : Nuage de points vitamine D / tour de taille.....55

INTRODUCTION

La vitamine D fait partie des vitamines liposolubles, l'organisme s'en dote en majoritaire via une synthèse endogène. Une petite quantité est assurée par l'alimentation. Cette vitamine est classiquement connue pour son rôle dans le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. Cependant, il a été prouvé que ses sites d'action sont nombreux et divers à savoir le système digestif, rénale, immunitaire, pulmonaire, cardiovasculaire …. . Elle agit au niveau de la plupart des tissus de l'organisme et on estime à plus de 200 le nombre de gènes régulés par la vitamine D **(Dutau G, Lavaud F. 2012).**

L'hyper /hypovitaminose D est un enjeu de santé publique : cette petite molécule est considérée maintenant comme étant une hormone en considérant son mode de fonctionnement similaire aux hormones stéroïdiennes **(Chapuy *et al*., 1997).** La vitamine D favorise l'assimilation et la fixation du calcium sur l'os. Elle augmente les possibilités de l'organisme à absorber le calcium des aliments. **(Bouillon *et al*., 2008).**

La vitamine D par son métabolite actif la 1,25 OH2D stimule l'absorption intestinale du calcium, ce qui est bénéfique à la minéralisation osseuse. **(Lips, 2001).**

Au cours des 10 dernières années, plusieurs études ont suggéré des relations épidémiologiques entre de faibles concentrations sériques en 25-hydroxy vitamine D-25(OH) D et l'augmentation des risques de diverses pathologies, comme la sclérose en plaques, le diabète de type 1, certains cancers (du sein ou du colon), des pathologies cardio-vasculaires, les divers symptômes de l'atopie (dermatite atopique, rhinite, asthme, allergies alimentaires) **((Dutau G, Lavaud F. 2012).**

Près d'un milliard de personnes dans le monde sont carencées en vitamine D et nécessiteraient un apport complémentaire **(Allali F. Semin Arthritis Rheum 2009).**

Cette situation est clairement alarmante, elle représenterait un obstacle sérieux face aux efforts déployés par les praticiens pour retrouver au patient son équilibre.

Pour toutes ces raisons (effets de la vitamine nouvellement découverts, l'intensité de son déficit …) nous avons estimé utile de faire une consultation de la documentation récemment établie sur cette vitamine.

Cette étude se propose de répondre aux questions suivantes: Quelles sont les principales sources de vitamine D? Quels sont les effets de la vitamine D sur le métabolisme osseux et sur la santé en général? Comment définir une carence en vitamine D? Quels sont les facteurs qui influencent la synthèse de la vitamine D?

I -La vitamine D:

I-1-La définition de la vitamine D :

La vitamine D est une vitamine liposoluble, qui doit être considérée comme une pro hormone**. (Goaziou. 2014).** Le terme «vitamine D » inclut la vit D2 ou ergocalciférol d'origine végétale et la vit D3 ou cholécalciférol d'origine animale **(Schoindrea *et al.*, 2012)**. Pour devenir pleinement active, elle subit des hydroxylations aux endroits différentss **(Courbebaisse *et al.*, 2011).**

La vitamine D a été isolée puis synthétisée en 1931 **(Duchadeau. 2001).** C'est une substance indispensable qui se comporte comme une hormone et possède de multiples effets physiologiques **(Tissandié *et al*., 2006 , Souccar. 2007).**

I -2-Origine de la vitamine D:

La vitamine D a une double origine Alimentaire et endogène **(Guilland *et al.*, 2007).**

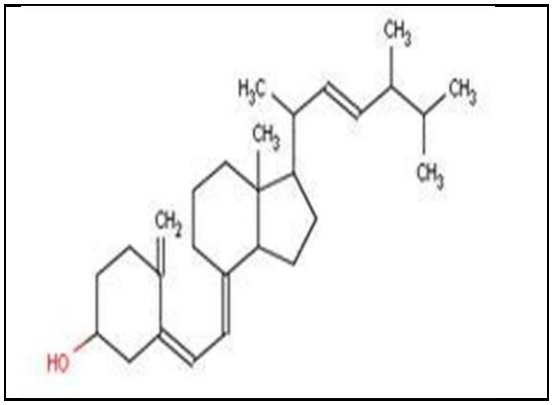
On distingue la vitamine D_2 **(figure 1)** ou ergocalciférol d'origine fongique. Elle est présente dans l'alimentation d'origine végétale (céréales mais également champignons, levures) **(Tissandié *et al.*, 2006 , Berthie-Pagliano. 2009).**

Elle est également produite grâce à l'irradiation par les rayons ultra-violets d'un précurseur, l'ergostérol, présent dans les levures. On peut la retrouver dans le corps humain par le biais de l'alimentation ou d'une supplémentation médicamenteuse **(Souberbielle *et al.*, 2008 , Berthie-Pagliano. 2009).**

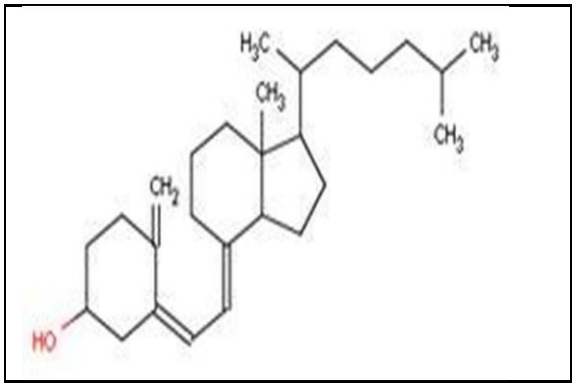
La vitamine D_3, encore appelée Cholécalciférol ou colécalciférol **(figure1),** est la vitamine d'origine animale ou humaine **(Berthie-pagliano. 2009)**. Elle est synthétisée dans l'épiderme à partir d'un précurseur, le 7-déhydrocholéstérol ou vitamine D_3 sous l'influence de rayons ultra-violets de basse longueur d'onde (UVB), des UVB de 290 à 315 nm **(Roussy. 2010).**

Isolée initialement à partir d'huile de poisson **(Duchadeau. 2001).**

A lor 90% environ de la vitamine D total sont synthétisée dans la peau sous l'effet des rayons du soleil, 10% des vitamines D_2 et D_3 sont absorbés avec la nourriture **(Souberbielle *et al.*, 2008 , Lautenschlager. 2010)**



Vitamine D2



Vitamine D3

Figure 1: Structure moléculaire de la vitamine D_2 et la vitamine D_3 (Duchadeau. 2001 , Berthie-Pagliano. 2009)

Alimentation :

Quelques aliments contiennent naturellement de la vitamine D (**tableau 1**). Il s'agit principalement de poissons gras (foie de morue, saumon, sardine, maquereau, foie de veau …), du jaune d'œuf et de champignons (shiitake).

	Source	Quantité	Teneur (en µg et UI)
Vitamine D 2	Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. Le « champignon du monde » est le champignon Shitake séché	100 g	20–25 µg (800–1000 UI)
	huile de foie de morue	100 Ml	500 mg (20 000 UI)
	saumon, hareng ou thon sauvage	100 g	15–25 mg (600–1000 UI)
	saumon d'élevage	100 g	7–10 mg (280–400
	sardines à l'huile en boîte	100 g	7,5 mg (300 UI)
Vitamine D 3	Huitres	100 g	10 mg (400 UI)
	Truite	100 g	5 mg (200 UI)
	Sole	100 g	2 mg (80 UI)
	Brochet	100 g	2 mg (80 UI
	jaune d'oeuf	100 g	2–3 mg (80–120 UI)
	foie de veau	100 g	0,5 mg (20 UI)
	laitages ou céréales enrichis en vitamine D	100 g ou 100 mL	1,25 mg (50 UI)

Tableau I: Aliments naturellement riches en vitamine D **(Souberbielle. 2013)**

I -3-La synthèse de la vitamine D :

Au niveau de la peau, les rayons (UVB) permettent la formation de vitamine D_3 à partir du7-déhydrocholestérol, dérivé du cholestérol normalement présent dans l'organisme. Grâce à l'action des ultraviolets de la lumière (UVB), un des cycles du 7-déhydrocholestérol est cassé. La molécule s'isomérie spontanément en cholécalciférol encore inactif. Il est alors métabolisé par le foie en 25-hydroxy-vitamine D, forme qui est dosable communément dans le sang. Cette dernière est transformée par le rein en 1-25-dihydroxy-vitamine D, la forme active de la vitamine **(Hector. 2004).**

I -4- Biosynthèse de la vitamine D :

I -4-1. Métabolisme de la vitamine D :

I -4-1-1.De la source à la circulation sanguine :

Que son origine soit exogène ou endogène, la vitamine D va être transportée à travers l'organisme par voie veineuse.

I -4-1-1-1. Lorsque la vitamine D3 est synthétisée par la peau :

Dans l'épiderme et sous l'action de la chaleur, la pré-vitamine D3 est convertie en vitamine D3. Cette forme diffuse à travers la peau et est libérée dans la circulation sanguine.

I -4-1-1-2. Lorsque le calciférol est apporté par l'alimentation :

La vitamine D apportée par l'alimentation, aussi bien ergocalciférol que cholécalciférol, est lentement absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle **(Landrier. 2014).** Comme les vitamines A, E et K, c'est une vitamine liposoluble. De ce fait, après émulsion dans l'estomac résultant du brassage des aliments, elle est incorporée comme les acides gras et les monoglycérides, dans des micelles mixtes formés avec des sels biliaires, complexes hydrosolubles qui permettent la diffusion des éléments qu'ils contiennent à travers la paroi des entérocytes. À l'intérieur de la cellule intestinale, la vitamine D est incorporée dans des chylomicrons, ce qui lui permet de quitter le pôle basal de la cellule pour gagner la circulation lymphatique, puis la circulation générale et le foie **(Holick. 2007).**

L'absorption de la vitamine D était considérée comme un phénomène passif, mais des études récentes ont mis en évidence la présence de transporteurs impliqués dans son

absorption à travers la paroi des entérocytes. Elle est donc également active. La vitamine D est un stérol, de structure similaire à celle du cholestérol, et les expériences ont prouvé que ces deux molécules utilisaient en partie les mêmes transporteurs **(Reboul *et al*., 2011).** Ils sont nombreux et pas encore tous identifiés, mais trois transporteurs en particulier
permettent l'absorption active de la vitamine D :

- Cluster Determinant 36 (CD36)
- Niemann-pick C1-like1 (NPC1L1)
- Scavenger Receptor class B type I (SR-BI)

Les vitamine D2 et D3 qui proviennent de l'alimentation ou de la supplémentation orale, sont absorbées de façon identique. Leur absorption est lente : la vitamine D administrée est retrouvée dans les chylomicrons environ deux heures après son ingestion. Sa bonne biodisponibilité permet une absorption d'environ 80% de la dose ingérée **(Thompson *et al.*, 2006).**

I -4-1-2. Transport :

Après sa synthèse dans l'épiderme ou transportée par les chylomicrons après son absorption par l'intestin, la vitamine D se retrouve dans la circulation sanguine. Elle y est à 99 % liée, notamment à la vitamin D Binding Protein (DBP) ainsi qu'à d'autres protéines comme l'albumine **(Dusso *et al.*, 2005).** Ce sont des protéines de transport appartenant à la famille des α-globulines.

La DBP est synthétisée dans le foie. Sa concentration dans le plasma est de l'ordre de 5.10-6 à 6.10-6 mol/L. Elle est environ vingt fois supérieure à celle de la vitamine D. Cet excès permet aux différents métabolites de la vitamine D d'être liés à environ 88 % à la DBP. Leur accès aux cellules cibles s'en trouve limité, et ils sont moins susceptibles d'être éliminés par voie biliaire. Ce complexe rend donc les métabolites de la vitamine D plus stables et prolonge leur demi-vie dans la circulation sanguine. L'affinité de la DBP est beaucoup plus importante pour le 25-hydroxycholécalciférol, que pour la vitamine D néosynthétisée ou le 1α,25-dihydroxycholécalciférol, expliquant sa plus forte teneur dans le plasma **(Haddad. 1995).**

I -4-1-3. Transformations enzymatiques :

La vitamine D à l'état de calciférol est inactive dans notre organisme. C'est sa forme hormonale qui est active. Pour le devenir, elle doit subir deux hydroxylations. La première s'effectue dans le foie, elle aboutit à la formation du calcidiol [25(OH) D], qui lié à la DBP est la principale forme circulante de vitamine D et est un bon reflet du statut vitaminique D. Une deuxième hydroxylation, qui a lieu principalement dans le rein, permet d'obtenir le calcitriol [1,25(OH)2 D], forme hormonale active de la vitamine D. **(Landrier. 2014).**

a) Hydroxylation hépatique :

Lorsque la vitamine D a atteint la circulation sanguine, elle gagne le foie. C'est là qu'elle va subir sa première transformation. Les enzymes responsables de cette réaction sont des hydroxylases, enzymes à cytochrome P450 (CYP450), principalement le CYP2R1, et plus faiblement le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2. Le calciférol subit une hydroxylation en position 25, on obtient le calcidiol ou 25-hydroxycholécalciférol [25(OH)D]. La forme hydroxylée obtenue regagne la circulation générale. Complexée à la DBP pour qui il a une forte affinité, le calcidiol a une demi-vie d'environ 3 semaines dans le plasma. Il représente bien les réserves en vitamine D, ce qui fait de lui le marqueur sérique du statut en vitamine D de l'organisme, mesuré lors des dosages sanguins **(Landrier. 2014).**

b) Hydroxylation rénale :

Le sang arrivant aux reins est filtré par les glomérules. La 25(OH)D liée à la DBP s'y trouvant va, après son passage glomérulaire, se retrouver dans le tubule proximal rénal. L'endocytose du calcidiol est effectuée par les cellules épithéliales du tubule proximal du rein. Au niveau des microvillosités de leur bordure en brosse, des récepteurs de la DBP captent le complexe 25(OH)D-DBP. Des protéines de surface entrent en jeu : d'une part la cubuline qui séquestre la DBP à la surface de la cellule, d'autre part la mégaline qui internalise la 25(OH)D. La DBP est ensuite dégradée. La 25(OH)D se lie à d'autres transporteurs dans la cellule rénale : les Intracellular vitamin D Binding Protein (IDBP). Ils permettent son acheminement jusqu'aux mitochondries où a lieu la seconde hydroxylation de la vitamine D, en position 1. C'est une réaction enzymatique faisant intervenir la 1α-hydroxylase ou CYP27B1. La

molécule obtenue correspond à la forme hormonale de la vitamine D : le calcitriol ou 1α,25-dihydroxycholécalciférol [1,25(OH)2D]. C'est le métabolite actif de la vitamine D. Lorsqu'il est synthétisé par le rein, son activité est endocrine. Comme les autres, il est couplé à la DBP dans le sang. La 1,25(OH)2D est en très faible quantité par rapport à la 25(OH)D puisque sa concentration dans le plasma est environ 1000 fois inférieure. Sa demi-vie n'est que de 3 à 4 heures. Cette différence s'explique par sa plus faible affinité pour la DBP **(Dusso *et al*., 2005).**

c) Hydroxylation extra-rénale :

D'autres organes que le rein sont capables d'hydroxyler la 25(OH)D en position 1 car le CYP27B1 est présent dans d'autres cellules, telles que : les kératinocytes, les adipocytes, les lymphocytes, les macrophages, les cellules β du pancréas, les cellules parathyroïdiennes. Cette synthèse se fait davantage dans certaines conditions, comme la grossesse, l'insuffisance rénale chronique, la sarcoïdose, la tuberculose, la granulomatose ou encore la polyarthrite rhumatoïde. Quand l'hormone est synthétisée dans des tissus extrarénaux, elle a une activité autocrine ou paracrine **(Dusso *et al*., 2005).**

d) Inactivation :

Une enzyme peut inactiver localement la vitamine D, elle est ubiquitaire et peut donc mener son activité dans tout l'organisme. Il s'agit de la 24-hydroxylase ou CYP24A1. Elle effectue une hydroxylation en position 24 sur les métabolites de la vitamine D. Le CYP24A1 convertit d'une part la 25(OH)D en 24,25-dihydroxyvitamine D [24,25(OH)2D] ou secalciférol, et d'autre part la 1,25(OH)2D en 1,24,25-trihydroxyvitamine D [1,24,25(OH)3D] ou calcitetrol.

Ce sont deux métabolites inactifs, qui vont ensuite être dégradés en acide calcitroïque, éliminé par voie biliaire **(Girgis *et al.*, 2013).**

I -4-2. Régulation du métabolisme de la vitamine D :

I -4-2-1.Régulation de l'hydroxylation hépatique :

L'hydroxylation en position 25 de la vitamine D n'est pas finement régulée. Elle est proportionnelle à la quantité de calciférol ingérée ou synthétisée par la peau. Elle semble tout de même dépendante de la concentration sanguine en 25(OH)D : après

ingestion d'une quantité égale de vitamine D, l'hydroxylation hépatique est plus élevée dans le cas où la teneur en 25(OH)D du plasma est moins importante. Ce phénomène pourrait s'expliquer par l'existence de différentes formes de 25-hydroxylases : le CYP2R1, le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2 **(J. C. Souberbielle *et al.*, 2013).**

I -4-2-2. Régulation de l'hydroxylation rénale :

Contrairement à la précédente, la seconde hydroxylation de la vitamine D est finement régulée. Elle dépend du calcium, du phosphore et de la parathormone (PTH) : elle est adaptée aux besoins de l'organisme en calcium. Cette régulation limite également le risque de toxicité : pour ne pas atteindre de doses trop élevées, la vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur sa production.

Une hypocalcémie ou une hypophosphatémie activent la production de vitamine D en stimulant la 1α-hydroxylase. A l'inverse, l'hyperphosphatémie et l'hypercalcémie sont inhibitrices. Stimulée par l'hypocalcémie, l'augmentation de la PTH active également le CYP27B1 responsable de l'hydroxylation rénale.

Le Fibroblast Growth Factor *23* (FGF23), une hormone produite par les ostéoblastes et les ostéocytes, régule l'homéostasie du phosphate. Il est présent dans les cellules tubulaires du rein. Lorsque la concentration plasmatique en phosphate est trop élevée, il diminue sa réabsorption rénale **(Pekkinen *et al.*, 2015).** Il inhibe le CYP27A1 et active le CYP24A1.

C'est donc un inhibiteur de la synthèse de 1,25(OH)2D **(Shimada *et al.*, 2004).**

Lorsque la concentration en calcitriol augmente, l'activité du CYP24A1, enzyme responsable de l'inactivation des métabolites de la vitamine D, augmente également, entrainant une inactivation de la 25(OH)D et la 1,25(OH)2D. De plus, le CYP27B1 rénal est inhibé. C'est un mécanisme de rétrocontrôle négatif de la vitamine D. La synthèse de sa forme hormonale s'en trouve diminuée, et par ce biais, le risque d'excès de vitamine D dans l'organisme est évité **(Dusso *et al.*, 2005).**

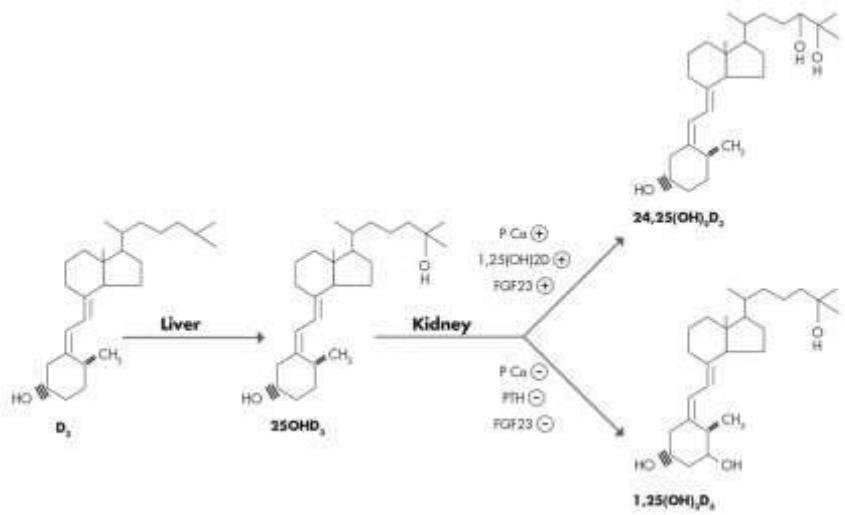


Figure 2 : hydroxylations de la vitamine D

La vitamine D3 subit une première hydroxylation en position 25 dans le foie, conduisant a la formation de 25(OH)D. Une seconde hydroxylation dans le rein permet d'obtenir la forme hormonale active de la vitamine D : la 1,25(OH)2D. Cette seconde étape est régulée par le calcium, le phosphore, la PTH, le FGF23, ainsi que la 1,25(OH) 2D elle même, et peut aboutir à la production de 24,25(OH)2D lorsque elle est inhibée. **(Dusso *et al*., 2005).**

I -4-2-3. Régulation de l'hydroxylation extra-rénale :

La production extra-rénale de 1,25(OH)2D ne dépend pas du métabolisme phosphocalcique ni du FGF23, mais seulement de la concentration en 25(OH)D du liquide extracellulaire des tissus où elle a lieu, ainsi que de facteurs locaux tels que cytokines ou facteurs de croissance.

Le CYP27B1 est présent dans les kératinocytes et les macrophages, il leur permet d'hydroxyler la 25(OH)D circulante en sa forme hormonale active. La régulation de cette hydroxylation est différente de celle qui se produit dans le rein. Les macrophages expriment dans leur cytoplasme une forme de CYP24A1 non fonctionnelle. Elle est en compétition avec la 24-hydroxylase également présente et lui limite donc l'accès aux métabolites de la vitamine D. Ainsi le catabolisme de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)2D dans ces cellules est inhibé **(Ren *et al*., 2005).**

Les kératinocytes possèdent un CYP24A1 fonctionnel qui permet de contrôler la concentration en vitamine D. Il est induit par le calcitriol lui même, et entraîne l'inactivation des métabolites **(Xie *et al*., 2002).** Des facteurs locaux interviennent

également dans la régulation de l'hydroxylation de la 25(OH)D dans les kératinocytes : le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNFα) et l'interféron gamma (IFNγ) y stimulent la production de 1,25(OH)2D **(Olmos-Ortiz *et al.*, 2015).**

I -4-3. Stockage :

La production de vitamine D dans l'épiderme et son ingestion ne sont pas constantes. Elle peut être mise en réserve dans l'organisme afin de couvrir les besoins lorsque l'apport diminue. Cependant, cette réserve est faible et ne peut pallier qu'une quinzaine de jours aux besoins quotidiens. L'endocytose des métabolites de la vitamine D dans ces cellules de réserve semble être un mécanisme identique à celui des cellules du tubule proximal rénal : elle fait appel à la mégaline **(Abboud *et al.*, 2013).**

La vitamine D est stockée sous deux formes : à environ 65 % en calciférol et 35 % en calcidiol. La vitamine D non hydroxylée est contenue principalement dans le tissu adipeux, mais un tiers de sa quantité est retrouvé dans d'autres tissus. La 25(OH)D en revanche est fortement présente dans le sérum, liée à la DBP et avec une demi-vie de 45 jours. On y trouve 30 % de sa teneur totale dans l'organisme, 35 % sont contenus dans les adipocytes, 20 % dans le muscle et 15 % dans les autres tissus, notamment le foie **(Guilland. 2015).**

Le stockage de la vitamine D dans les cellules adipeuses peut poser problème chez les personnes obèses. En effet, il semblerait que la vitamine D ait une disponibilité plus faible dans cette population. Une étude a mis en évidence cette différence : des personnes obèses et non obèses ont été exposées à une dose identique d'UVB, puis 24 heures après on a mesuré le taux de vitamine D3 dans leur sang. Il s'est avéré qu'il était 57 % plus faible chez les obèses par rapport aux non-obèses, alors que la composition de la peau en 7-DHC et le taux de conversion en pré-vitamine D3 étaient identiques dans les deux groupes. La quantité de vitamine D3 retrouvée dans le sang était inversement corrélée à l'indice de masse corporelle des sujets de l'étude. Les auteurs en ont conclu que l'écart retrouvé entre les concentrations sériques d'obèses et non-obèses n'était pas dû à un défaut de métabolisme, mais à une diminution de la disponibilité de la vitamine D stockée dans le tissu adipeux après sa synthèse ou son absorption chez les personnes en surpoids **(Wortsman *et al.*, 2000).**

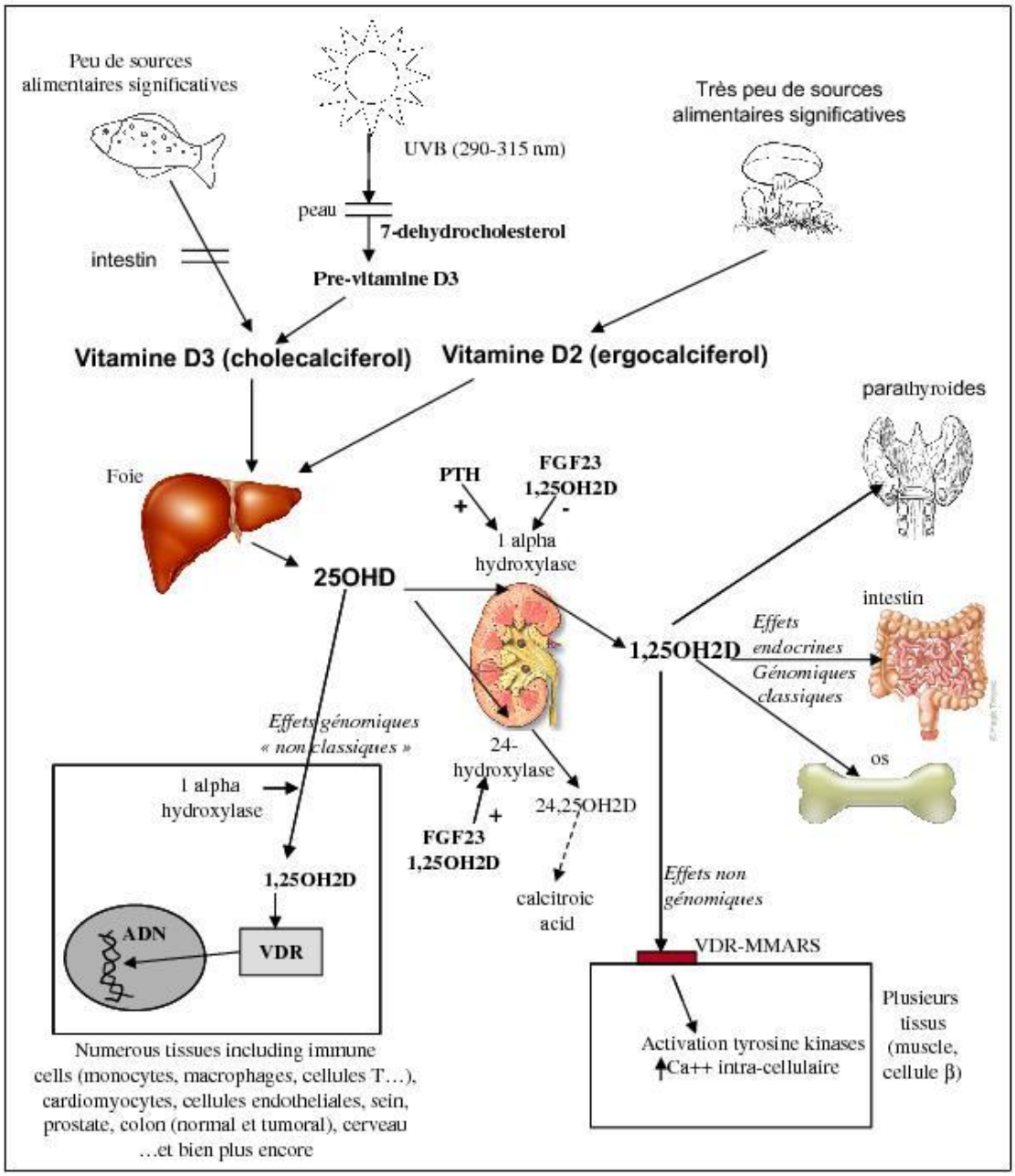


Figure 3 : le métabolisme de la vitamine D **(Souberbielle *et al*., 2013)**

II- Les facteurs influençant la synthèse de la vitamine D :

La synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB peut être diminuée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée (habillement, pigmentation, utilisation d'écrans solaires, latitude, pollution de l'air).

II-1- L'âge :

En effet, la concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge. Ainsi, une personne de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D cutanée qu'un sujet de 20 ans **(Krall EA *et al.*, 2009).**

II-2- La pigmentation de la peau:

Est un écran naturel contre les radiations solaires mais aussi contre la synthèse cutanée de vitamine D. En effet, une étude publiée dans The Lancet a montré que l'exposition aux ultraviolets d'une population à peau blanche pendant 24 à 48 heures permettait d'augmenter le taux de vitamine D alors qu'aucune modification des taux n'était constatée chez les sujets à peau noire durant la même période d'exposition **(Clemens TL *et al.*, 2007).**

II-3- L'ensoleillement:

La synthèse de vitamine D dépend également de la saison, de l'heure d'exposition au soleil, de la latitude et les habitudes vestimentaires : ainsi, on note que la prévalence de la carence en vitamine D peut être paradoxalement élevée dans les pays à fort ensoleillement du fait d'un excès de protection, **(Binkley N *et al.*, 2007).**

Ainsi, pour assurer des apports en vitamine D corrects sans supplémentation, il faudrait s'exposer (bras et jambes découverts) pendant 5 à 10 minutes, entre 10h et 15h, de façon quotidienne du printemps à l'automne **(Robinson JK . 2005).**

II- 4- L'iatrogénie :

Peut provoquer ou aggraver une carence en vitamine D, ainsi certains anticonvulsivants, les glucocorticoïdes, la rifampicine, la cholestyramine et les antirétroviraux affectent le métabolisme et la biodisponibilité de la vitamine D

.

II-5-Le poids :

Peut également entrainer une variation des taux de vitamine D, le taux sérique en 25(OH) vitamine D diminue lorsque le IMC (Indice de Masse Corporelle) augmente **(Wortsman J *et al.*, 2000).**

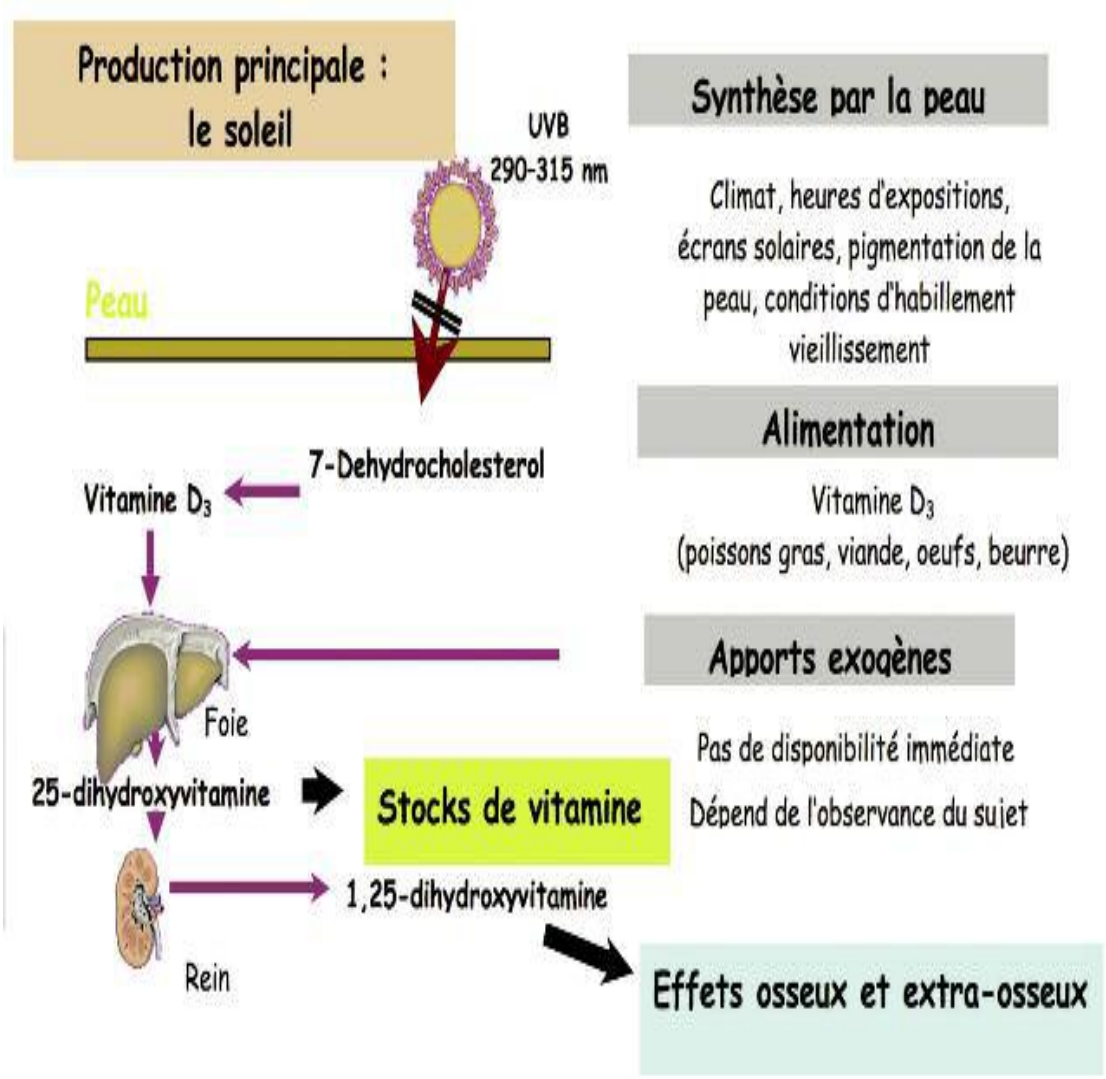


Figure 4 : Facteurs influençant la concentration de 25OH-vitD.

Les facteurs	Les études épidémiologiques montrent que la concentration sérique en 25(OH) D est en général plus basse.
Age	Chez les sujets âgés que chez les jeunes
Pigmentation	Chez les sujets à la peau foncée que chez les sujets à la peau claire
Sexe	Chez les femmes que chez les hommes
Masse grasse	Chez les obèses ou les sujets en surpoids que chez les maigres
Habitudes Vestimentaires	Chez les sujets qui portent des vêtements couvrants
Temps passé en Extérieur	chez les sujets qui ont très peu d'activité en extérieur
Politiques De supplémentation	Dans les pays ou l'alimentation n'est pas supplémentée
Saison	En hiver
Latitude	Dans les pays situés loin de l'Equateur

Tableau 2: Facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D **(Souberbielle. 2014).**

III -Rôle de la vitamine D chez l'homme :

III -1. Mode d'action dans la cellule :

III -1-1.Action génomique :

La vitamine D est active physiologiquement sous sa forme hormonale, c'est-à-dire hydroxylée en position 1 et 25. La 1,25(OH)2D, comme toutes les autres hormones, agit en se liant à un récepteur spécifique : le *Vitamin D Receptor* (VDR), pour qui elle a une affinité de 10-10 M. Elle est 1000 fois moins élevée entre VDR et 25(OH)D. C'est un récepteur nucléaire présent dans le cytosol de toutes les cellules, à part celui des globules rouges, des cellules du muscle strié mature, et de certaines cellules cérébrales **(J.-C. Souberbielle *et al*., 2013).** La liaison de la vitamine D au VDR nucléaire entraine une action génomique, et étant donnée l'ubiquité de ce récepteur, cette action se porte sur un nombre important de gènes.

En effet, presque tous les tissus de notre organisme expriment le VDR, et plus de 3 % de nos gènes sont modulés par le calcitriol **(Coxam *et al*., 2014).** En conséquence, on devine la multitude de voies métaboliques dans lesquelles la vitamine D peut être impliquée.

Dans le cytoplasme des cellules, la 1,25(OH)2D se lie au domaine de liaison du VDR ou *Ligand Binding Domain* (LBD), situé dans le domaine C-terminal du récepteur. C'est majoritairement le groupement 1α-hydroxyle du cycle A de la vitamine D qui permet cette association, en plus de certains domaines spécifiques du VDR, expliquant la forte affinité pour ce métabolite par rapport aux autres qui ne sont pas hydroxylés en position 1. La fixation de la 1,25(OH)2D au VDR entraine un changement de conformation de ce dernier :

l'hélice 12 située dans la région carboxy-terminale du LBD est repositionnée, modifiant la structure tridimensionnelle du VDR. Ce mécanisme est nommé fonction activatrice dépendante du ligand 2 (AF2), et est à l'origine du recrutement de protéines de mouvements qui vont permettre la translocation rapide, le long de microtubules, du complexe calcitriol- VDR vers le noyau de la cellule. Le VDR s'associe ensuite au *Retinoid X Receptor* (RXR) présent dans le noyau cellulaire, dont le ligand est l'acide rétinoïque 9-cis. L'hétérodimère ainsi formé se lie, par le domaine de liaison de l'ADN (Acide Désoxyribo Nucléique) du VDR (*DNA-Binding Domain ou* DBD), à l'ADN contenu dans le noyau cellulaire. Cela se fait au niveau de sites appelés Éléments de Réponse de la Vitamine D (VDRE) contenus dans les régions

promotrices de gènes dont l'expression est régulée par la pro-hormone. Il s'en suit alors l'expression ou la répression de ces gènes, codant des protéines impliquées dans des voies biologiques variées.

La régulation des actions génomiques de la vitamine D associée à son récepteur est multifactorielle, et de ce fait très complexe. D'une part, la liaison de la 1,25(OH)2D au VDR et son acheminement vers le noyau de la cellule dépend du type cellulaire et de sa composition. La concentration en calcitriol et en VDR varie d'une cellule à l'autre, ainsi que la présence d'IDBP qui modulent le trafic intracellulaire ainsi que la vitesse d'association entre ligand et récepteur. D'autre part, plusieurs domaines du VDR influencent son association au RXR dans le noyau cellulaire. Cette hétérodimérisation dépend premièrement du LBD, son intégrité est indispensable à la fusion VDR-RXR.

Deuxièmement, le DBD par lequel le VDR se lie à l'ADN des gènes cibles présente deux motifs en doigts de Zinc, qui lui permettent de s'attacher aux VDRE. Il existe plusieurs types de VDRE. Certains induisent la transcription des gènes, alors que d'autres au contraire l'inhibent. Enfin, le domaine d'hétérodimérisation avec le RXR et le domaine AF2 du VDR font entrer en jeu des co-régulateurs. Le domaine AF2 par exemple, permet le recrutement de protéines interagissant avec le VDR telles que des composants du complexe d'initiation de la transcription, l'ARN polymérase II ou des co-activateurs de transcription, qui modifient la chromatine et induisent la transcription des gènes. A l'inverse, certains corépresseurs empêchent l'exposition de la chromatine et inhibent ainsi la transcription **(Dusso *et al*., 2005).**

III -1-2.Action non génomique :

La vitamine D peut également avoir une action non génomique, à effets rapides, pas totalement expliquée à l'heure actuelle **(Nemeress *et al.*, 1994)**. Dans ce cas, la 1,25(OH)2D se lie à une protéine de liaison présente dans la membrane des cellules : la Protein disulfide isomerase Family A member 3 (Pdia3), également appelée : ERp57, Glucose-Regulated Protein 58 (GRP58) ou Membrane Association Rapid Response Steroid binding protein (1,25D3-MARRS). La liaison du calcitriol à ces récepteurs membranaires induit une augmentation rapide de l'absorption du calcium dans l'entérocyte **(Nemere *et al.*, 2010)**. En effet, lorsque la 1,25(OH)2D se fixe au récepteur Pdia3 et l'active, elle stimule la Protéine Kinase C (PKC) et la Mitogen-

Activated Protein kinase (MAP kinase), les phospholipases A2 et C, ainsi que l'ouverture de canaux calciques, à l'origine de cette réponse rapide. L'action non génomique de la vitamine D a été décrite de la même façon dans d'autres types cellulaires, comme dans les ostéoblastes, mais son aspect ubiquitaire n'a pas encore été totalement établi. Il est à noter que le VDR semblerait tout de même indispensable à ces effets non génomiques **(Landrier. 2014).**

III -2. Actions biologiques de la vitamine D :

III -2.1. Effets classiques :

Le rôle historiquement établi de la vitamine D se porte sur la minéralisation osseuse et le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Le calcitriol a été identifié au 20ème siècle, l'huile de foie de morue ayant fait ses preuves contre le rachitisme depuis le 19ème siècle **(Mallet. 2014).** La forme hormonale active de la vitamine D assure ces effets dits « classiques » en intervenant au niveau de l'intestin, des reins et des glandes parathyroïdes, ainsi qu'en agissant directement sur l'os.

III -2-1-1. Action de la vitamine D dans l'intestin :

Les VDR présents au niveau de l'intestin permettent à la 1,25(OH)2 D d'augmenter l'absorption de calcium. En effet, 10 à 15 % du calcium consommé est absorbé au niveau du duodénum et de la portion proximale du jéjunum par un phénomène passif. Lorsque la vitamine D se fixe à son récepteur, cette absorption augmente de 30 à 40 %. Il en est de même pour l'absorption des phosphates inorganiques, qui passe de 60 à 80 % en présence de calcitriol **(Holick. 2007).**

Le calcitriol stimule l'expression des transporteurs TRPV6 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamiliy V Member 6) également appelés CaT1 (Calcium Transporter 1) ou ECaC2 (Epithelium Calcium Channel 2), et TRPV5 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamiliy V Member 5) ou ECaC1 (Epithelium Calcium Channel 1), qui permettent la capture de calcium au pôle luminal des entérocytes. La 1,25(OH)2D active également les calbindines, protéines contenues dans les cellules intestinales permettant le transport du calcium d'un pôle à l'autre de la cellule. La sortie de cet élément est ensuite assurée par la Calcium-ATPase (Ca2+-ATPase), la PMCA1b (Plasma Membrane Ca2+ ATPase 1b) et l'échangeur Na+/Ca2+ (NCX1), sous l'influence de la vitamine D. L'hormone agit par

l'intermédiaire de son récepteur, le VDR, mais une action rapide par l'intermédiaire de la Pdia3 semble aussi contribuer à l'absorption intestinale du calcium.
Le 1,25(OH)2D augmente l'absorption des phosphates en augmentant la fluidité des membranes entre entérocytes et plasma, ainsi qu'en stimulant l'expression de cotransporteur Sodium-Phosphate**. (Dusso *et al*., 2005)**

III -2-1-2. Action de la vitamine D au niveau du rein :

Dans le rein, la vitamine D a pour activité principale le contrôle de son homéostasie. La production rénale de calcitriol y est finement régulée, par le biais de la 1α-hydroxylase et de la 24-hydroxylase présentes dans les cellules. Il induit également la mégaline, qui permet l'internalisation de la 25(OH)D circulante dans les cellules du tubule contourné proximal.
Outre sa régulation, le calcitriol joue également dans le rein un rôle direct sur la réabsorption du calcium. En effet, comme dans les cellules de l'intestin, la 1,25(OH)2D stimule dans les cellules du tubule contourné distal TRPV5 permettant la réabsorption de calcium par la cellule rénale, ainsi que l'expression des calbindines facilitant son transport intracellulaire.
D'autres actions sont effectuées au niveau rénal sur la réabsorption de calcium et des ions phosphates, mais ne sont pas dues directement au calcitriol. C'est le cas de l'excrétion rénale du calcium : son transport dans le tubule distal est accéléré par la 1,25(OH)2D, mais est initialement induit par la PTH. De même, la réabsorption des ions phosphates stimulée par la PTH peut être facilitée par la 1,25(OH)2D, mais n'est pas liée à une action directe de cette dernière sur le rein **(Dusso *et al*., 2005).**

III -2-1-3. Action de la vitamine D au niveau des glandes parathyroïdes :

Les glandes parathyroïdes détectent les variations de calcémie parce qu'ils expriment des Récepteurs Sensibles au Calcium (RSCa). Lorsqu'une diminution de calcium circulant se fait ressentir, la synthèse de PTH par ces glandes est augmentée.
Le calcitriol inhibe la synthèse de PTH ainsi que la croissance des cellules parathyroïdes, par effet suppresseur. Il régule également le nombre de VDR présent dans les cellules parathyroïdes. De plus, le couple 1,25(OH)2D-VDR induit la transcription du gène codant les RSCa, il module donc la réponse des glandes parathyroïdes au calcium **(Dusso *et al*., 2005).**

III -2-1-4. Action de la vitamine D sur l'os :

En augmentant leur absorption au niveau de l'intestin, la vitamine D permet de maintenir les taux de calcium et de phosphore circulant dans l'organisme, principaux acteurs de la minéralisation de l'os. Il est reconnu de longue date que la carence en vitamine D engendre un rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte, dont les symptômes sont la conséquence de troubles de la minéralisation osseuse.
La vitamine D a aussi une action directe sur les cellules osseuses. En effet, les ostéoblastes présentent le VDR dans leur cytoplasme, permettant l'action du calcitriol. De plus, ces cellules produisent elles-même le métabolite actif de la vitamine D : la présence du CYP27B1 dans les ostéoblastes permet l'hydroxylation extra-rénale de la 25(OH)D circulante en 1,25(OH)2D. Au niveau des ostéoblaste d'une part, cellules responsables de la formation de l'os, la 1,25(OH)2D régule la transcription du gène codant la chaine α1 du collagène de type I, et induit la production de phosphatase alcaline, d'ostéopontine et d'ostéocalcine. Ainsi, elle participe à la formation de la matrice extracellulaire osseuse, et à sa minéralisation. D'autre part, la 1,25(OH)2D agit sur les cellules en charge de la résorption osseuse, assurant avec les ostéoblastes, et par l'initiation et le contrôle des ostéocytes, le remodelage permanent du tissu : les ostéoclastes. Elle stimule l'expression de Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand (RANK-L) par les ostéoblastes qui, après fixation à leur récepteur RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κB) à la surface des préostéoclastes vont induire leur fusion en ostéoclastes multinucléés. En même temps, elle inhibe l'ostéoprotégérine qui bloque la liaison de RANK-L à RANK, ce qui a pour but d'augmenter la formation d'ostéoclastes **(De Vernejoul & Marie. 1993).**
Le cartilage est une autre cible de la vitamine D. Les VDR présents dans le cytosol des chondrocytes le permettent. Ces cellules sont également équipées de CYP27B1 et de CYP24A1, qui conduisent à une hydroxylation locale de la 25(OH)D en 1,25(OH)2D, ou 24,25(OH)2D qui, dans les zones de repos, stimule la maturation et la différenciation des chondrocytes. La 24,25(OH)2D accroit l'activité des phosphatases alcalines qui participent à la fabrication du tissu osseux et du cartilage, et la synthèse des glycosaminoglycanes sulfatés qui le composent, il a donc un rôle important dans le développement de ce tissu. De plus, une augmentation du taux de 24,25(OH)2D circulant après une fracture, suggèrerait selon de récentes études un

éventuel rôle de ce métabolite dans la réparation des fractures osseuses **(St-Arnaud & Naja, 2011).**

III-2-2. Effets « non classiques » de la vitamine D :

L'identification de la forme hormonale active de la vitamine D, le calcitriol, date des années 1970. Son récepteur, le VDR, n'a été cloné qu'en 1987, et son identification dans pratiquement tous les tissus de l'organisme a engendré de nouvelles et nombreuses études sur les rôles physiologiques que pouvait avoir la vitamine D, en dehors de son rôle dans le rachitisme et l'ostéomalacie, reconnu de longue date. L'intérêt croissant porté à la vitamine D ces dernières années a permis d'établir des liens entre cette dernière et maladies chroniques et auto-immunes, non liées au squelette, et dont la répartition géographique suivait celle du statut vitaminique D. Il a par exemple été démontré que le risque de développer une sclérose en plaque était diminué avec une exposition solaire plus importante dans l'enfance, et par conséquent un statut en vitamine D plus haut **(Van der Mei *et al*., 2003).**

Bien que ces études soient difficiles à interpréter et souvent controversées, elles impliquent la vitamine D dans un grand nombre de régulations physiologiques, et offrent de réelles perspectives en terme de santé publique **(Rosen *et al*., 2012).** Les effets extraosseux de la vitamine D ont été désignés d'effets « non classiques ».

III -2-2-1. La vitamine D et la fonction musculaire :

Les effets musculaires de la vitamine D sont liés à la présence de VDR dans les cellules musculaires, sur lesquelles la $1,25(OH)_2D$ peut avoir un effet direct d'une part sur l'augmentation de la surface des fibres musculaire de type II, et d'autre part a une activation de la protéine Kinase C qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire **(Cavalier *et al*, 2009 , Briot, 2010).**

III -2-2-2.Vitamine D et Cancer :

On sait que les cellules cancéreuses possèdent des récepteurs à la vitamine D. Il a été montré expérimentalement que la vitamine D agit sur trois mécanismes permettant au cancer de se développer : **(Feskanich *et al*., 2004).**

- elle diminue la multiplication des cellules cancéreuses
- elle réduit le risque d'association de ces cellules en diminuant la vascularisation des cellules cancéreuses
- elle peut empêcher la transformation des cellules précancéreuses en cellules cancéreuses.

Mais la vitamine D peut également aller jusqu'à favoriser la mort de certaines cellules cancéreuses.

La mise en évidence d'effets de la vitamine D sur le système immunitaire et la différenciation cellulaire suggère que cette vitamine peut jouer un rôle préventif non négligeable dans la survenue d'affections cancéreuses. En effet, la 1,25- (OH)2 D3 et certains de ses analogues exercent de nombreux effets antiprolifératifs. **(Laure Esterle *et al*., 2013)**

III -2-2-3. La vitamine D et le système immunitaire :

Les actions de la vitamine D sur les cellules immunitaires sont sous-tendues par deux faits biologiques d'une part, la présence du récepteur VDR dans les cellules immunitaires en particulier les lymphocytes, les macrophages et les cellules dendritiques (DC) et d'autre part la présence également d'une 1-alphahydroxylase dans ces cellules, leur permettant de produire localement la forme active de la vitamine D pour exercer un effet paracrine **(Guillot *et al.*, 2010).**

III -2-2-4. La vitamine D et le risque cardiovasculaire :

La vitamine D pourrait influencer le risque de maladie CV par ses effets indirects sur les facteurs de risque CV comme l'hypertension, le diabète et l'insuffisance rénale mais également par ses effets directs sur le coeur et le système vasculaire**.(Forman *et al*., 2007).**

III -2-2-4-1. Effets indirects :

Les associations entre la vitamine D, l'hypertension, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux ont été récemment discutées. y compris dans un récent article de la *Revue Médicale Suisse*. **(Gessous *et al*., 2012).** L'association entre la vitamine D et le diabète d'une part, et la vitamine D et l'insuffisance rénale (IR) d'autre part, est présentée ici comme illustration des possibles effets indirects de la vitamine D sur des facteurs de risque de maladies CV**.(Guessous *et al*., 2011).**

Les récentes associations entre le déficit en vitamine D et le diabète pourraient être expliquées en grande partie par l'obésité qui est un facteur de risque commun à ces deux entités. Toutefois, la présence de VDR et de la 1-α-hydroxylase dans les cellules bêta du pancréas ainsi que les résultats d'études expérimentales ont suggéré un effet indépendant de la vitamine D sur la résistance à l'insuline et le risque de diabète. **(Maxwell *et al*., 2011).**

L'action favorable de la vitamine D sur des marqueurs d'inflammation (par exemple : IL-6, TNFα) impliqués dans le développement du diabète a également été mise en évidence. **(Chagas *et al*., 2012).**

III -2-2-4-2. Effets directs :

L'importance du rôle du VDR et de la vitamine D dans le maintien de la fonction cardiaque et du système vasculaire est suggérée par plusieurs modèles animaux. Par exemple, les souris, dont le gène VDR a été bloqué, développent une hypertrophie cardiaque. **(Pliz *et al*., 2011).**

Des associations entre vitamine D et la fonction endothéliale, l'athérosclérose et la calcification vasculaire ont été rapportées. **(Pliz *et al*., 2011).**

Une association inverse entre le taux de vitamine D et l'épaisseur des carotides a été identifiée dans une étude transversale chez des adultes apparemment sains. **(Carrelli *et al*., 2011).**

III -2-2-5. Vitamine D et pression artérielle :

En effet, la vitamine D régule au moins 3% du génome humain et il y a des récepteurs de la vit D un peu partout dans l'organisme, ce qui soulève l'hypothèse qu'il existe des effets pléiotropies extra osseux importants de la vit D qu'on a peut-être négligés jusqu'à maintenant. **(Pliz *et al*., 2009).**

Au niveau de la tension artérielle (TA), la vit D semble baisser la TA via un effet vasodilatateur direct et en inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone. **(Pliz *et al*., 2009).**

Par contre, les études observationnelles d'association entre la vit D et la TA sont contradictoires, certaines montrant un effet positif, d'autres négatif ou neutre. **(Pliz *et al*., 2009).**

III -2-2-6-Vitamine d et dépression saisonnière :

La dépression saisonnière qui pourrait toucher jusqu'à 10 % de la population est liée au changement de saison : elle s'installe en automne et se poursuit en hiver. Elle est liée à différents mécanismes biologiques et psychologiques : la dépression certes, mais aussi l'alternance veille-sommeil ou la sensibilité de la rétine. Un nouvel article paru dans medical hypotheses décrit le lien entre la dépression saisonnière et le manque de lumière qui limite la quantité de vitamine D dans l'organisme**. (Stewart *et al*., 2014).**

Les symptômes de la dépression saisonnière peuvent comprendre : fatigue avec baisse d'énergie, perte d'intérêt pour les activités qui en avaient autrefois, irritabilité, difficulté à se concentrer, besoin exagéré de sommeil, appétence pour le sucré (qui s'explique par le besoin d'augmenter le niveau de sérotonine La vitamine D présente dans le système nerveux central pourrait influencer la production de sérotonine et de dopamine. De plus, la vitamine D possède des récepteurs dans l'hypothalamus qui contrôle le rythme veille-sommeil. **(Stewart *et al*., 2014).**

III -2-2-7-Vitamine D et mortalité:

Une méta-analyse de 18 essais contrôlés randomisés a étudié la supplémentation en vitamine D et la mortalité par maladie cardiovasculaire, cancer et diabète (représentant 60 à 70% de la mortalité totale dans les pays industrialisés), il apparait qu'une supplémentation en vitamine D est associée à une baisse de la mortalité **(Autier P. Gandini S .2007).**

III -2-2-8- Vitamine D et tuberculose :

La supplémentassions en vitamine D a permis d'éliminer plus rapidement le bacille tuberculeux dans les poumons: en 36 jours au lieu de 43 jours, d'après l'analyse de la culture *in vitro* des échantillons de crachats. Cette diminution n'est pas négligeable, mais elle n'est toutefois pas statistiquement significative. Pour certains patients, qui ont une version particulière du gène du récepteur à la vitamine D, cette diminution est malgré cela plus importante. Environ 10 % des tuberculeux auraient cette version du gène, appelée allèle t. **(Neyrolles. 2009).**

IV -Physiopathologie de l'insuffisance vitaminique

IV -1-Définitions de L 'Hypovitaminose:

L'hypovitaminose D ou insuffisance vitaminique D est définie comme un taux de 25-OH-D circulant inférieur à 30 ng/ml ou 75 nmol/l.**(Clemens TL *et al.*, 2000)** l'hypovitaminose D se traduit surtout par une forte diminution de l'absorption du calcium et du phosphate et les symptômes qui en découlent sont ostéoporose, rachitisme, ou fractures dues à une mauvaise minéralisation osseuse

La 1,25(OH)D a un rôle important dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et dans l'homéostasie calcique. Elle intervient à la fois sur les parathyroïdes, le rein et l'intestin.

Un déficient 25(OH) D entraine une diminution d'absorption du calcium intestinal. Cette faible absorption calcique est détectée par les glandes parathyroïdes qui vont réagirent augmentant la production de PTH. Cette augmentation de la PTH va provoquer une activation de la 1α-hydroxylase rénale et augmenter la production de 1,25(OH)D. On retrouve des concentrations élevées de 1,25(OH)D alors que les réservée 25(OH)D sont faibles. Certains auteurs ont recommandé de dose régalement la PTH pour estimer la réalité d'une insuffisance en vitamine D **(Giovannucci E *et al.*, 2008).**

Il existe également une relation étroite, inversement proportionnelle, entre les concentrations sériques de PTH et celles de vitamine D. La PTH commence à augmenter quand le taux de 25(OH) D est inférieur à 30 ng/ml (soit 75 nmol/l).

L'activation de la PTH par déficit 25(OH) D est à l'origine de la mobilisation du calcium du squelette **(Cavalier E *et al.*, 2009).**

L'hypocalcémie, en augmentant les concentrations plasmatiques de PTH, favorise le remodelage osseux, contribuant à l'aggravation de l'ostéoporose du sujet âgé. En effet, la PTH stimule les ostéoclastes, libérant ainsi les minéraux contenus dans la matrice osseuse. Pour cela, elle est d'aborde connue par les ostéoblastes qui sur expriment alors le ligand RANKL. Celui-ci se fixe ensuite sur son récepteur RANK situé sur les pré-ostéoclastes, ce qui engendre la transformation du pré-ostéoclaste en ostéoclaste mature **(Khosla S. 2001)**. Les ostéoclastes sécrètent des collagénases et de l'acide chlorhydrique qui détruisent le tissu osseux et libèrent alors le calcium et le phosphore contenus dans l'osvers la circulation sanguine.

De plus, la vitamine D possède un effet protecteur sur les ostéoblastes vis-à-vis de l'apoptose et possède également une action sur la minéralisation du collagène extracellulaire **(van Schoor NM *et al.*, 2008)**

Dans un article paru en 2011, le GRIO (groupe de recherche et d'information sur l'ostéoporose) propose les valeurs recommandées suivantes:

-Carence en vitamine D < 10ng/ml soit < 25 nmol/l

- Insuffisance en vitamine D de 10 à < 30 ng/ml soit de 25 à < à 75 nmol/l
- Taux recommandés de 30 à 70 ng/ml soit de 75 à 175 nmol/l
- Une possible intoxication surviendrait au-delà de 150 ng/ml soit 375 nmol/l .

IV.2. Mesure de la vitamine D :

Les dosages de la vitamine D s'effectuent sur les formes mono et di hydroxylées des vitamines D2 et D3.

Certains laboratoires ne mesurent que la 25(OH) vit D3, or ceci peut poser problème lorsqu'on supplémente un patient par de l'ergocalciférol (vit D2). Ainsi, compte tenu des deux formes de supplémentations possibles (cholécalciférol = vitamine D3 ou ergocalciférol = vitamine D2), il est conseillé d'inscrire le dosage de la 25 OH vit (D2+D3) **(Souberbielle J. 2009).**

Les concentrations en vitamine D sont exprimées en ng/ml (µg/l) ou en nnmol/l, l'équation permettant l'équivalence est :

a [ng/ml ou µg/l] x 2,496 = b [nmol/l]

Ainsi : 10 ng/ml = 25 nmol/ml

20 ng/ml = 50 nmol/ml

30 ng/ml = 75 nmol/ml

Enfin, en ce qui concerne les supplémentations, elles s'expriment en général en UI, mais parfois en µg : 40 UI = 1 µg.

IV.3. Toxicité de la vitamine D :

La vitamine D à haute dose peut être toxique et peut entraîner une hypercalcémie (qui se manifeste par une anorexie, des nausées, une polyurie, une constipation, une faiblesse musculaire, des céphalées, une dépression, de la fatigue, des calcifications des vaisseaux, des calcifications rénales, une hypertension ainsi qu'une anémie). Lors d'intoxications importantes, l'hypercalcémie peut aboutir à une insuffisance rénale irréversible ainsi qu'à une insuffisance cardiaque allant jusqu'au coma et au décès **(Diamond TH *et al.*, 2005).**

Cette toxicité est rare mais peut arriver lorsque la vitamine D est administrée à doses élevées de façon quotidienne.

D'après l'Académie Nationale de Médecine, l'intoxication à la vitamine D ne pourrait pas survenir pour des concentrations en 25(OH)vit D inférieures à 100 ng/ml (250 nmol/l) **(Salle B.2014).**

Les contre-indications à la vitamine D sont peu nombreuses : les granulomatoses en poussées telles que la sarcoïdose ou la granulomatose de Wegener, certains lymphomes ou des affections à mycobactéries peuvent entraîner un excès de synthèse rénale de 1,25(OH) vit D.

De plus, les lithiases rénales représentent plus une précaution qu'une contre indication, il est alors conseillé de surveiller les chiffres de 25OHvitD et de calciurie **(Claude-Laurent *et al.*, 2011).**

IV -4. Les douleurs musculaires :

Elles sont mal définies à type de lourdeur, avec sensation de faiblesse musculaire pouvant aller jusqu'à l'impotence fonctionnelle. Le patient a des difficultés pour enfiler son manteau, passer l'aspirateur, porter un cabas… La sensation de faiblesse musculaire au niveau des ceintures peut aller jusqu'au trouble de la marche, de la simple difficulté de la marche, lente, précautionneuse au début, puis dandinante « en canard », nécessitant le recours à une canne plus tardivement ; cette symptomatologie musculaire ne s'accompagne d'aucun signe urologique déficitaire mais signe une ostéomalacie.

IV- 5. L'ostéomalacie:

L'ostéomalacie est une maladie osseuse généralisée, principalement due à une carence en vitamine D. Cela induit donc un défaut de minéralisation osseuse déposée par les ostéoblastes.

Ainsi, on y retrouve une accumulation anormale de tissus osteide non minéralisé ayant pour conséquence une fragilité osseuse. Elle se diffère donc de l'ostéoporose où la minéralisation osseuse est conservée, seule la trame est raréfiée.

Cliniquement, elle se manifeste par des douleurs à type de lombalgies ou gonalgies. Le dosage de la vitamine D permet un diagnostic précoce mais il n'est généralement pas effectué étant donné le peu de spécificité des symptômes. La radiographie peut révéler la maladie, on y retrouve alors un squelette radio transparent : image floue ou pâle, avec fissures et déformations osseuses dites « stries de Looser-Milkmann » (lignes plus claires apparaissant transversalement plus ou moins symétriquement sur la diaphyse - partie moyenne et centrale des os longs). Une concentration de 25(OH)vit D inférieure à 25 nmol/L est constamment retrouvée dans l'ostéomalacie. **(Gilsanz *et al.*, 2014).**

IV -6. Rachitisme :

. Le rahitisme est une maladie de la croissance et de l'ossification observée chez le nourrisson et le très jeune enfant. Elle est définie par une insuffisance de calcification des os et est causée par une carence en calcium, en magnésium et en vitamine D. Connu depuis le XVIIe siècle, le rachitisme se voit dans les pays à faible ensoleillement, ou dans les pays où les enfants sortent très peu, et également chez les individus à peau foncée. Il touche les enfants entre 6 et 18 mois. C'est une maladie qui devient rare dans les pays développés grâce au traitement prophylactique.

La peau claire des populations vivant loin de l'équateur, dans les régions de faible ensoleillement, serait le résultat d'une évolution naturelle ayant pour résultat d'éviter le rachitisme (la peau foncée filtrant davantage les UV, ce qui limite les cancers de la peau mais limite aussi la synthèse de vitamine D). **(Gilsanz *et al.*, 2014).**

IV -7-Catabolisme de la vitamine D:

Le catabolisme de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)D2 s'effectue grâce à une enzyme à cytochrome P-450 (CYP24), la 24-hydroxylase dont l'activité aboutit à des produits biologiquement inactifs de la vitamine D : 24,25(OH)D2 et 1,24,25(OH)D3 **(Tsiaras.2011)**

IV-8. Supplémentation en vitamine D :

Deux molécules pharmaceutiques existent pour la supplémentation vitaminique :

- cholécalciférol ou vitamine D3 (UVEDOSE®, ZYMA D®,...)
- ergocalciférol ou vitamine D2 (STEROGYL®, UVESTEROL®,...)

Concernant le choix entre les molécules, certains auteurs ont montré une activité supérieure pour la supplémentation et le maintien de bons taux de vitamine D du cholécalciférol comparativement à l'ergocalciférol **(Armas LAG *et al.*, 2004).**

L'Académie Française de Médecine recommande des apports journaliers en vitamine D variables en fonction de l'âge, qui peuvent être atteints par une supplémentation journalière, biannuelle trimestrielle définis dans le tableau ci-dessous.

Apports quotidiens en vitamine D recommandés par l'Académie Nationale de Médecine

	Recommandations (UI)			
Groupes	AJR	BME	AQR	NS
Nourrissons				
0 -6 mois	800-1000	800	800-1000	2000
6 – 12 mois	800-1000	800	800-1000	2000
Enfants				
1 – 3 ans	400	800	600-800	2500
4 – 8 ans	200	800	600-800	2500
Adolescents Garçons				
9 – 13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14- 18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
Adultes Hommes				
19 – 30 ans	200	600	800	4000
31 – 50 ans		600	800	4000
51 – 70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
> 70 ans	400-600	>1500	>1500	4000
Adolescents Filles				
9 – 13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14- 18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
Adultes Femmes				
19 – 30 ans	200	600	800	4000
31 – 50 ans	200	600	800	4000
51 – 70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
> 70 ans	400-600	>1500	>1500	4000
Grossesse				
14 – 18 ans	400	800	800-1000	4000
19 – 30 ans	400	800	800-1000	4000

Nota bene :
***1 mcg** = 40 UI. / **AJC :** Apports Journaliers Conseillés proposés par l'AFSSA / **BME :** Besoins Moyens Estimés / **AQR :** Apports Quotidiens Recommandés par l'Académie / **NS :** Niveaux Supérieurs sans dangers.*

Tableau 3 : Apports quotidiens conseillés en vitamine D selon l'Académie Française de Médecine.

SUJETS

ET METHODES

1. Populations et méthodes:

A. Présentation de la zone d'étude:

Le climat de Médéa se distingue par des caractéristiques dues à sa position sur les monts de l'Atlas tellien et son altitude qui atteint 1 240 m ainsi qu'à son faible ensoleillement surtout au Printemps.

Ainsi, pendant cette période de Printemps, l'ensoleillement est plus faible parce que le soleil est caché derrière des nuages bas ou des brouillards **(le site du ministère Algérien de l'Intérieur et des collectivités locales)**.

B. Objectifs de l'étude:

Nos objectifs étaient de déterminer la prévalence de l'hypovitaminose D chez des patients âgés de 5 à 94 ans dans la wilaya de Médéa et de rechercher les facteurs de risque ou protecteurs de cette l'hypovitaminose D.

2. A. Type d'étude:

Une enquête épidémiologique descriptive et transversale a été réalisée au niveau du laboratoire danalyes médicales Zitouni. Un total de 100 patients ont été inclus dans l'étude sur une période de 2 mois du 02/03/2018 au 30/04/2018.

Il s'agit d'une étude descriptive du statut en vitamine D d'un échantillon de 100patients de la population générale de la wilaya de Médéa.

sujets âgés de 5 à 94 ans. Parmi ces sujets, nous avons compté 86 femmes et 14 hommes.Il est important de noter que la période de recrutement s'est déroulée principalement au printemps, période de l'année où le taux d'ensoleillement est faible.

2. B. Anamnèse et exploration clinique :

Il s'agit d'une enquête auprès des malades portant sur les antécédents personnels, l'hygiène de vie, le niveau socio-économique; et les antécédents familiaux (facteurs héréditaires dans les ascendants collatéraux et descendants) et les paramètres environnementaux qui sont la durée d'exposition au soleil, le type d'habitat, le type de vêtement et les suppléments médicémenteux (annexe1).

Au laboratoire. Le jour du prélèvement, nous avons procédé à l'évaluation de l'hygiène de vie des sujets recrutés de l'étude basée sur des enquêtes alimentaires. Ces dernières ont été réalisés à l'aide de questionnaire alimentaire pour comptabiliser sur le plan qualitatif et

quantitatif la nature des aliments ingérés (annexe2). La mesure de la tension artérielle systolique et diastolique a été réalisée à l'aide d'un tensiomètre manuel.

Les mesures anthropométriques ont concerné la mesure du poids corporel sur un pèse-personne, le tour de taille à l'aide d'un ruban-mètre couturière et la taille à l'aide d'une toise. Le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) est calculé selon la formule de QUETELET : IMC = Poids (kg)/Taille (m2).

Contexte biologique :

L'étude métabolique a concerné le dosage sur sérum de certains métabolites qui reflètent, les désordres vitaminiques, métaboliques et ioniques. Il s'agit respectivement : de la 25 OH-Vit D, Glycemie, Cholestérol Total, le Triglyceride,le Cholestérol HDL, le Cholesterol LDL, l'Urée, l'Acide Urique, Calcium, Magnesium et Phosphore.

3.1. Dosage de la 25 (OH) vitamine D:

Pour réaliser une séparation d'un mélange on le fait diluer dans un solvant approprié, puis on injecte un volume connu dans le système chromatographique à travers la boucle d'injection. Les composés du mélange sont transportés par la phase mobile dont laquelle ils sont solubles vers la colonne siège de la phase stationnaire. Sous l'influence des deux effets antagonistes : effet d'entraînement exercé par la phase mobile, effet de rétention exercé par la phase stationnaire, les constituants du mélange se déplacent à des vitesses différentes et sont séparés. Cette séparation est basée sur la différente d'affinité des composés du mélange vis à vis de la phase stationnaire, le constituant qui a plus d'affinité sera le plus retenu.

Au niveau de détecteur, chaque composé du mélange sortant de la colonne est détecté donnant un signal, ce dernier est enregistré par le système de traitement des données sous forme d'un pic. L'ensemble des pics forme un chromatogramme. (God *et al*., 1999).

3-2- Dosage de la Glycémie :

Il est déterminé par une méthode colorimétrique enzymatique «la glucose oxydase GOD». Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ces derniers en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (4 aminoantiperine) incolore en rouge à structure quinoneimine. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de glucose.

1. $\text{Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow[\text{Oxydase}]{\text{glucose}} H_2O_2 + \text{Gluconate}$

$$2H_2O_2 + \text{Phénol} + \text{4-aminophénazane} \xrightarrow{\text{Peroxydase}} \text{Quinone} + 4H_2O$$

3-3- Dosage des paramètres lipidiques :

3-3-1. Dosage du cholestérol total et des triglycérides:

Le CT, tout comme les TG, sont dosés en routine par des méthodes enzymatiques qui ont l'avantage d'être spécifiques et facilement automatisables. Elles mettent en jeu in fine une réaction indicatrice impliquant une peroxydase et un chromogène de nature phénolique (le plus souvent) ou non.

3-3-2. Dosage du cholestérol total :

Les esters de cholestérol sont hydrolysés par un cholestérol estérase en cholestérol libre et acide gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant sont oxydés par un cholestérol oxydase en cholestérone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase, est oxydé en composé coloré.la production de la quinone imine rouge est mesurée à 505 nm et est proportionnelle à la concentration du cholestérol dans l'échantillon.

Schéma réactionnel :

Cholestérol-estérase

$$\text{Ester du cholestérol} + H_2O \longrightarrow \text{cholestérol} + \text{acide gras}$$

Cholestérol-oxydase

$$\text{Cholestérol} + O_2 \longrightarrow \text{4-cholestérnone} + H_2O_2$$

3-3-3. Dosage des triglycérides (TG) :

Le dosage des TG est fondé sur la mesure du glycérol libéré après action d'une lipase. Sa quantification consiste, après phosphorylation par une glycérol kinase et oxydation par la glycérol-3-phosphate oxydase, à mesurer le peroxyde d'hydrogène formé par la réaction de Trinder modifiée.

Lipase

Triglycérides + H2O ⟶ Glycérol + Acides gras

Glycérol kinase

Glycérol + ATP ⟶ Glycérol-3-phosphate + ADP

Glycérol 3- phosphate oxydase

Glycérol 3-phosphate ⟶ H2 O2 + Dihydroxyacétone phosphate

Peroxydase

2H2O2+ 4 amino antipyrine +para chlorophénol ⟶ quinone +H2O2.

3-3-4. Dosage du cholestérol LDL :

Méthode directe avec détergents sélectifs, sans pré- traitement du spécimen.

Au cours de la première phase, seules les lipoprotéines non-LDL sont solubilisées par le détergent 1. Le cholestérol ainsi généré, soumis à l'action du cholestérol Oxydase (CO) et du cholestérol Estérase (CE), produit un composé incolore.

Au cours de la seconde phase, le détergent 2 solubilise le cholestérol LDL. Le couple chromogénique développe une réaction colorée proportionnelle à la concentration en cholestérol-LDL. La lecture s'effectue à 546nm.

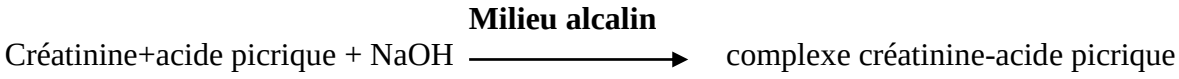
3-3-5. Evaluation du cholestérol HDL :

Le calcul est effectué par la formule de Friedewald à condition que les TG soient inferieures à 3.5 g/l.

LDL-C= CT- [HDL-C+ (TG/5) en g/l
HDL-C= CT- [LDL-C+ (TG/5) en g/l

3-4. Méthode de mesuré de la créatinine :

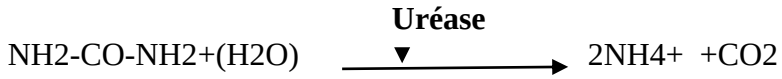
C'est un test colorimétriques cinétique.qui permet la détermination quantitative de la créatinine plasmatique. Le principe repose sur la réaction suivante :



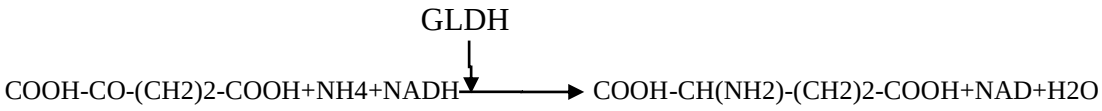
3-5. Méthode de dosage de l'urée:

L'urée plasmatique est déterminée quantitativement par un test enzymatique. Le principe du dosage repose sur la réaction suivante :

-Sous l'action de luréase l'urée est hydrolysée en dioxyde de carbone (CO2) et ammoniac.



L'ammoniac formé réagit avec l –cétoglutarate et le Nicotinamide-AdenineDinucleotide-Hydrogéne (NADH) en présence de Glutamate déshydrogénase (GLDH) avec formation de glutamate et de Nicotinamide-Adenine-Dinucleotide(NAD)



3-6. Méthode de dosage d'acide urique:

L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoïne et peroxyde d'hydrogène (2H2O2) lequel, en présence de peroxydase (POD), 4-aminophénazone (4-AF) et 2-4 Dichlorophénol Sulfonate (DCPS), forme un composé rosacé :

$$\text{Acide urique} + 2H_2O + O_2 \xrightarrow{\textbf{Uricase}} \text{Allantoïne} + CO_2 + 2H_2O_2$$

$$2H_2O_2 + \text{4-AF} + \text{DCPS} \xrightarrow{\textbf{POD}} \text{Quinone-imine} + 4H_2O$$

L'intensité de quinone-imine rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présent dans l'échantillon testé.

4-Dosage des parameters ioniques :

4-1. Méthode de dosage de calcium :

Test colorimétrique « arsénazo III »

L'arsenazo III se lie spécifiquement au calcium pour former un complexe coloré à 660 nm.

$$Ca + \text{Arsenazo III} \longrightarrow \text{Complexe coloré}^{++}$$

La quantité de calcium présente dans l'échantillon est directement proportionnelle à l'intensité du complexe coloré formé.

4-2.Méthode de dosage de Magnesium:

Test photométrique avec utilisation de bleu de xylidyle. :

En solution alcaline, les ions magnésium forment un complexe coloré violet en présence de bleu de xylidyle. En présence de GEDTA, qui complexe les ions calcium, la réaction est spécifique. L'intensité de la couleur violette est proportionnelle à la concentration de magnésium.

4-3.Méthode de dosage de Phosphore :

La détermination du phosphore inorganique s'effectue en deux étapes. La première consiste en une hydrolyse acide des phosphates présents dans l'échantillon.

Dans la seconde étape, l'ion orthophosphate réagit avec l'ion molybdate et l'ion antimoine pour former un complexe phosphomolybdate. Ce dernier est réduit avec l'acide ascorbique en milieu acide pour provoquer l'apparition du bleu de molybdène, dont l'absorbance à 660 nm est proportionnelle à la concentration de l'ion orthophosphate présent dans l'échantillon.

5- Analyses statistiques:

Les résultats sont présentés en valeur absolues et en pourcentage pour les variables qualitatives et par moyennes +/- écart types pour les variables quantitatives. Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du chi-deux et les comparaisons entre les variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test de Student.

Le seuil de significativité étant fixé à $P = 0.05$

RESULTATS

ET DISCUSSION

I -Description de la population étudiée:

Nous rappelons que notre investigation a porté sur 100 patients pour l'étude épidémiologiques nous avons recrutés 86 femmes et 14 hommes. Concernant le contexe clinique et biologique. L'étude a porté sur 28 patients.

Les femmes représentaient 86 % de la population et les hommes 14 %, la moyenne d'âge est de 50.53 ans (écart type +/- 21.80 ans) avec une moyenne de 53.62 +/- 20.61 ans pour les hommes et 52.15 +/- 19.83 ans pour les femmes.

La majorité des patients sont originaires de la ville de Médéa avec un pourcentage de 67,75% et le pourcentage des patients de la ville de Ben chikao est 21,45% et le pourcentage des de la ville hamdania est 10,80%.

Type d'habitation: la majorité des patients habitent dans des constructions individuelles soit 64.28% de la population étudiée, et 35.72% des patients habitent dans des constructions collectives (appartement).

L'ensemble des résultats obtenus est consigné dans le Tableau I qui résume les données sociodémographiques.

Données	La Population d'étude
Age : **Homme** **Femme**	 41.66 ±28.93 51.84±21.80
Le Sexe : **Homme** **Femme**	 14% 86%
La région : **Ville de Médéa** **Ville de Ben chikao** **Ville de hammdania**	 67.75% 21.45% 10.80%
Type d'habitat : **Appartement** **Construction individuelle**	 35.72% 64.28%
Taux de vit D : **Hommes** **Femmes**	 20.73 ±11.65 23.09 ± 8.86

Tableau4 : Répartition de la population d'étude selon les paramètres sociodémographiques

II- Prévalence de l'hypovitaminose D :

Taux de vitamine D	(ng/ml)	Patients.
Carence	< 10 ng/ml	16 (16%)
Déficit	10 – 20 ng/ml	50 (50%)
Insuffisance	20 – 30 ng/ml	22 (22%)
Normale	30 – 70 ng/ml	12 (12%)
Possible intoxication	>150.	0

Tableau N 5: répartition de l'échantillon selon le statut vitaminique D

Nous avons remarqué que la prévalence de la carence en vitamine D reste très élevée chez toute la population. Des concentrations effondrées en vitamine D sont ainsi rencontrées chez 16% de la population (<10ng/ml), 50% présente un déficit en vitamine D, (10 à 20ng/ml) et enfin la prévalence de l'insuffisance est de 22%(20 à 30 ng/ml). 12% (30 à 70ng /ml) uniquement de la population étudiée présente un taux normale de vitamine D . On ne note également aucun état d'intoxication vitaminique D malgré la supplementation médicamenteuse.

En effet, il est trés rare qu'une intoxication en vitamine D survienne, nos résultas sont similaires à plusieurs travaux **(Holick, M. F. 2007)**

Un apport excessif prolongé de vitamine D peut accroître le risque d'effets indésirables sur la santé, bien que les cas d'intoxication grave soient plutôt rares

Concernant le taux optimal de vitamine D, aucun consensus n'a encore pu être trouvé une concentration de 25 (OH) D supérieure à 20 ng/mL est considérée comme suffisante en terme de « santé osseuse » **(Souberbielle J-C. 2014)**.

Mais le seuil au-dessus duquel la personne ne risque pas de développer des complications extra-osseuses n'a pas été établi.

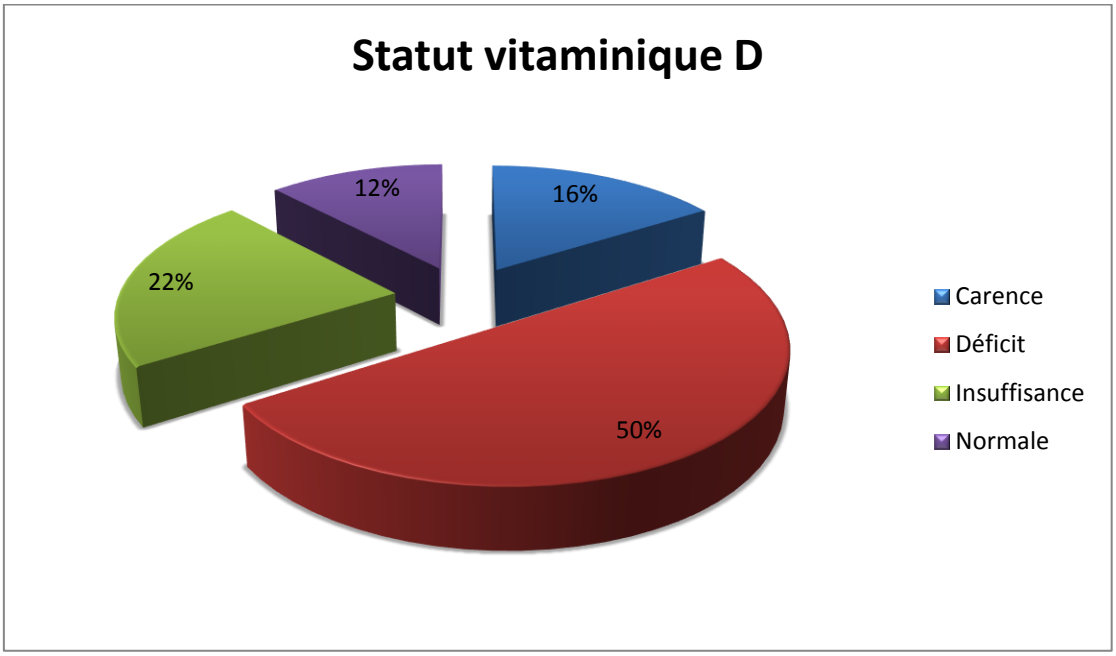


Figure 5 : répartition de l'échantillon selon le statut vitaminique D

Caractéristiques.	pourcentages	[D] ng/ml.	P value
Exposition au soleil	21 (33 %)	24.83 ±10.76	0.891
Style vestimentaire	19 (30 %)	24.40 ±11.16	0.703
Les femmes ménauposé	15 (25 %)	25.67± 10.88	0.797
Utilisation de crème solaire	5 (9 %)	24.40 ±11.16	0.362
Activité sportive	2 (3 %)	29.26 ±15.50	0.942

Tableau N 6: répartition de la population selon Hygiéne de vie.

On ne note aucune différence statiquement significative concernant l'exposition au soleil, Style vestimentaire, Les femmes ménauposé, Utilisation de crème solaire, Activité sportive ($p>0.05$).

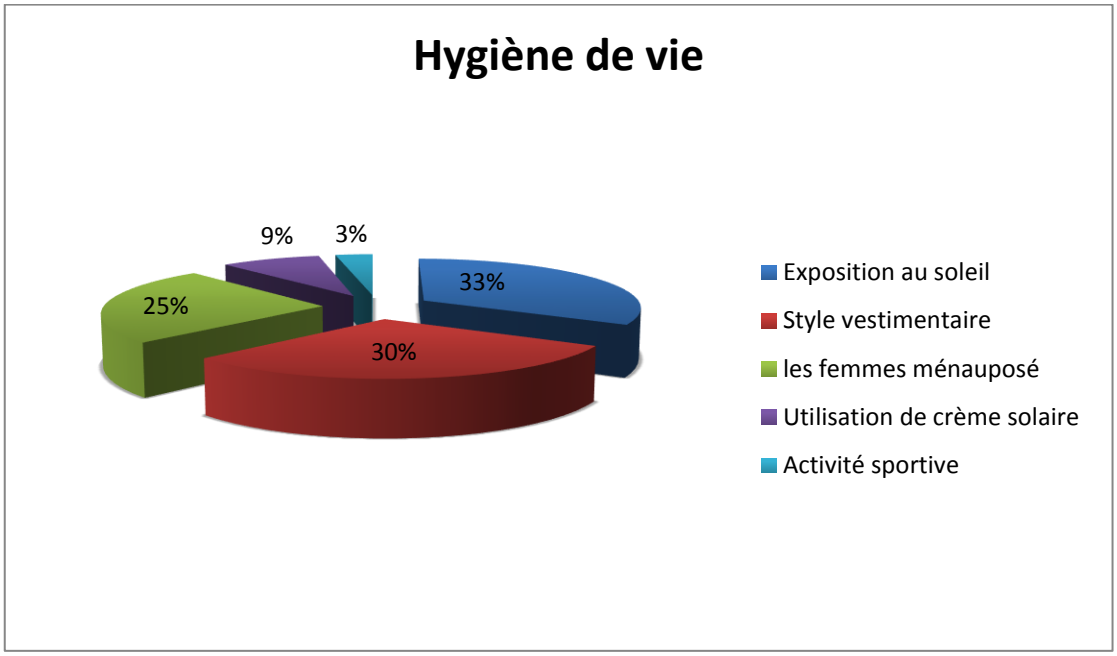


Figure 6 : répartition de l'échantillon selon le Hygiène de vie

33% seulement de la population s'expose au soleil avec une moyenne en vitamine D égale à 24.83ng/ml ± 10.76.

Il existe une corrélation positive entre l'exposition au soleil et le taux de vitamine D (r=0.128) mais le résultat est reste non significatif (p=0.891) en raison du faible effectif de la population. Nous avons remarqué que l'écart type est élevé (10.76) cela suggère que notre population est hétérogène. En effet, plusieurs patients présents des valeurs en vitamine D inférieur à 18.26 ng/ml avec une exposition au soleil en moyenne 5 min/jour et 2 à 3 par semaine. nos résultats ont montré l'importence de l'exposition au soleil et cela est similaire à la littérature.

Le lien entre la vitamine D et l'exposition au soleil est connue depuis 1930.

A cette époque, le gouvernement américain recommandait aux parents, en particulier ceux vivant dans le Nord-Ouest, d'exposer leurs enfants au soleil car c'est une source majeure de vitamine D. Mais depuis 40 ans, les dermatologues mais aussi l'Organisation Mondiale de la

Santé recommandent aux gens de ne jamais s'exposer à la lumière directe du soleil. Ce ci est la cause majeure de déficit en vitamine D à travers le monde.

Pr Michael Holick : «Le manque d'exposition au soleil, cause majeure du déficit en vitamine D.»

En effet, la synthèse cutanée faisant suite à l'exposition solaire est la principale source

De vitamine D et les taux sériques de cette dernière diffèrent tout au long de l'année.

Le vêtement couvrant a longtemps était considérée comme un facteur de risque d'hypovitaminose D **(Guzel R 2001).** Cependant, plusieurs études ont montré qu'il n'y a pas de différence significative en hypovitaminose D entre deux sexes (**Guzel R, *et al*,.2001).**

II- 1-Corrélation entre vit D et sexe :

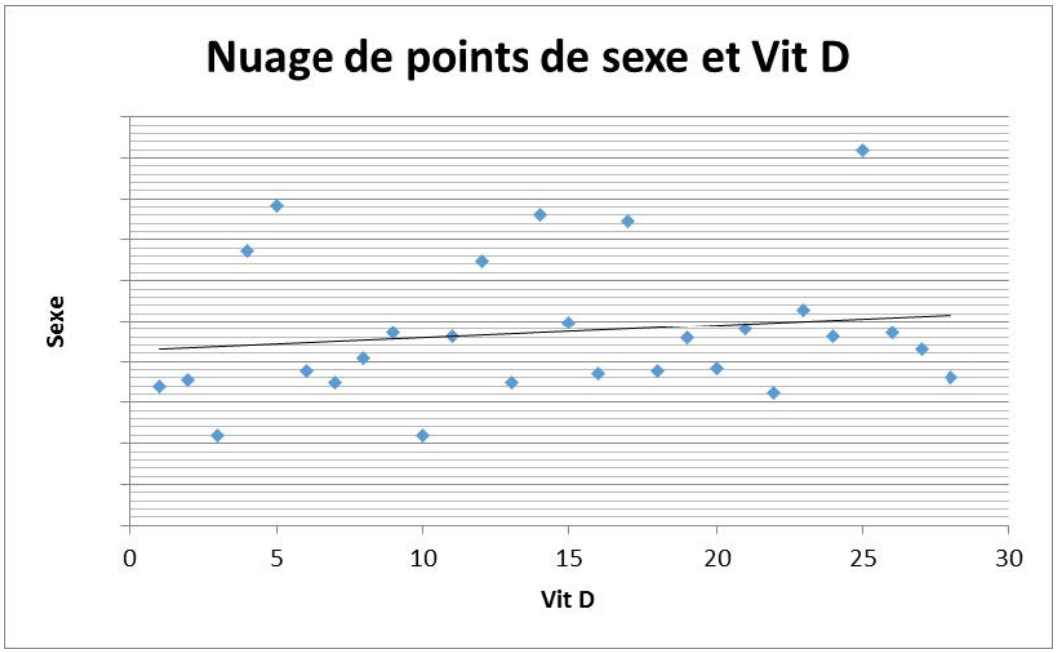


Figure 7 : Nuage de points vitamine D / Sexe.

On remarque que le sexe n'a pas d'impact sur le taux de vitamine D chez nos patients, car pratiquement toute la population est carencée (la population regroupe les 2 sexes) avec une différence non significative.

Nos résultats concordent avec celles de la littérature (**Hirani V, Primatesta P.2011**) qui montre que le sexe n'a pas d'impact sur la teneur de la vitamine D.

III- Complications associées:

Les patients recrutés pour cette étude ont répondus à un questionnaire concernant leurs antécédents pathologiques.

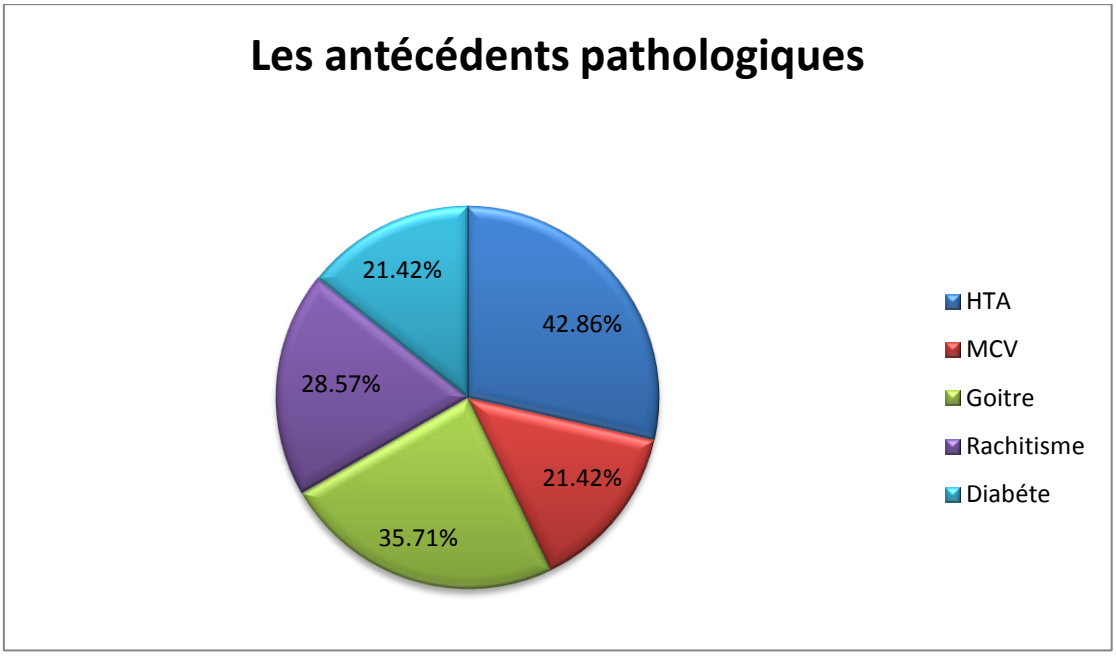


Figure 8: Répartition de l'échantillon selon les antécédents pathologiques.

Complications.	pourcentages	[D]ng/ml.	P
HTA	12 (42.86)%	23.85 ± 8.64	0.302
Diabète	6 (21.42)%	25.39 ± 10.97	0.787
MCV	6 (21.42)%	25.12 ± 10.85	0.652
Ostéomalacie	8 (28.57)%	25.16 ± 11.19	0.406
Parathyroidie	10 (35.71)%	25.37 ± 10.89	0.872

Tableau 7: Répartition de l'échantillon selon les antécédents pathologiques

Dans notre étude, la plupart des patients présentent une maladie chronique. Les antécédents personnels ont été regroupés en 5 catégories, et distribuées en fonction du taux de vitamine D (le tableau 4 détaille cette répartition). Cela n'a pas permis de trouver une différence significative, mais il nous a poussé de voir que chaque groupe de patients atteints de l'une des

pathologies suscités présente un taux de vitamine D < 30 ng/ml et par conséquent présentent une insuffisance vitaminique D.

III- 1- Corrélation entre HTA et vitamine D (23.85 ± 8.64) :

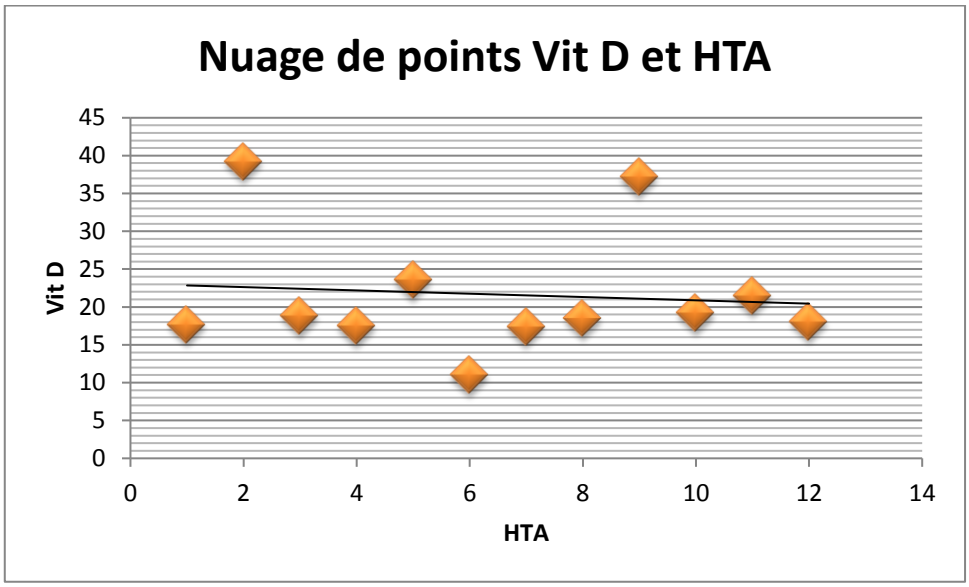


Figure 9 : Nuage de points vitamine D / HTA

Une corrélation inverse a été trouvée entre le taux de vitamine D et l'hypertension artérielle (r=0.-218), mais en raison du faible effectif de la population le résultat est non significatif (p=0.302).

Nos résultants concordant avec la littérature. En effet, J.P.Forman trouve une relation significative inverse entre HTA et taux sérique en 25(OH)D. Ceci serait expliqué par la capacité de la vitamine D à inhiber la synthèse de rénine (**Forman JP, *et al* .,2007).**

Forman et Al dans une étude parue en 2007 dans le journal Hypertension, analysent précisément le lien entre vitamine D et l'HTA lors d'une étude prospective sur une cohorte suivie pendant 4 à 8 ans. Les résultats montrent que par rapport aux sujets qui présentent une 25(OH) D > 30 ng/mL, les sujets présentant une 25(OH) ≤ 15ng/mL ont un risque relatif de présenter une HTA à 4 ans et multiplié par 3,18. Les auteurs concluent donc que le risque de développer une hypertension est inversement corrélé à la concentration de vitamine D (**Forman JP *et al.*, 2007**).

L'hypertension artérielle a été associée à des carences en calcium, magnésium, potassium et vitamine D.

Plusieurs études ont suggèrent qu'une insuffisance en vitamine D qui favorise la calcification des artères et des vaisseaux sanguins et par conséquent développement d'une maladie cardiovasculaire et elle que l'HTA. Ces études ont montré également que l'augmentation des niveaux de vitamine D dans le sang chez les hypertendus baisse leur pression artérielle. **(Funck-Brentano *et al*., 2010).**

III- 2- Corrélation entre MCV et vitamine D : (25.12 ± 10.85) :

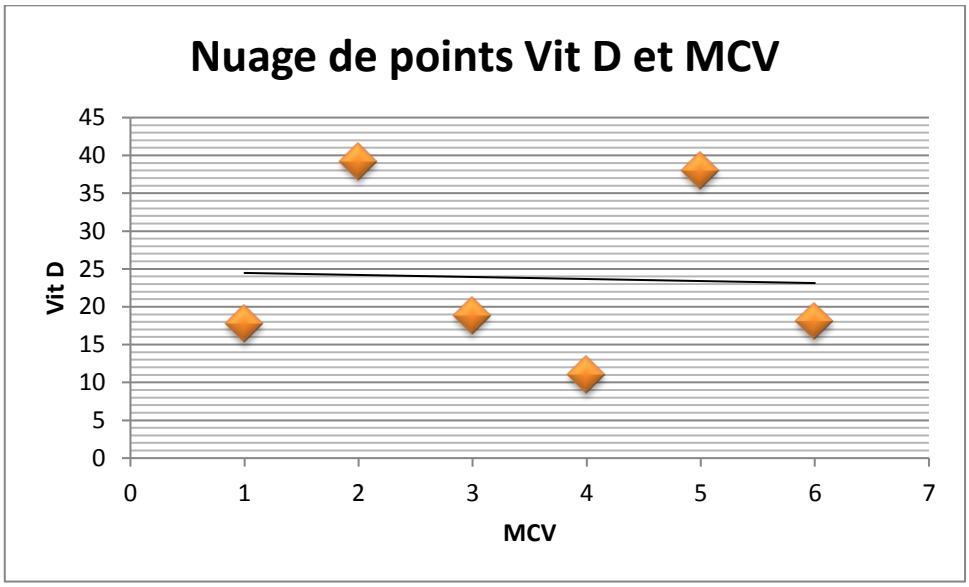


Figure 10 : Nuage de points vitamine D / MCV.

Une autre corrélation inverse a été trouvée entre le taux de vitamine D et le MCV (r=-0.268), mais en raison du faible effectif de la population le résultat est non significatif (p=0.652).

La vitamine D est très importante pour lutter contre l'hypertension, la maladie cardiovasculaire athérosclérotique, les crises cardiaques et les AVC.

Une étude récente a montré qu'une carence en vitamine D augmente le risque de crise cardiaque de 50%. Pire encore, si vous avez une crise cardiaque et que vous êtes carencé en vitamine D, votre risque de mourir de cette crise cardiaque est de pratiquement 100%.

III- 3- Corrélation entre Diabète et vitamine D : (25.39 ± 10.97) :

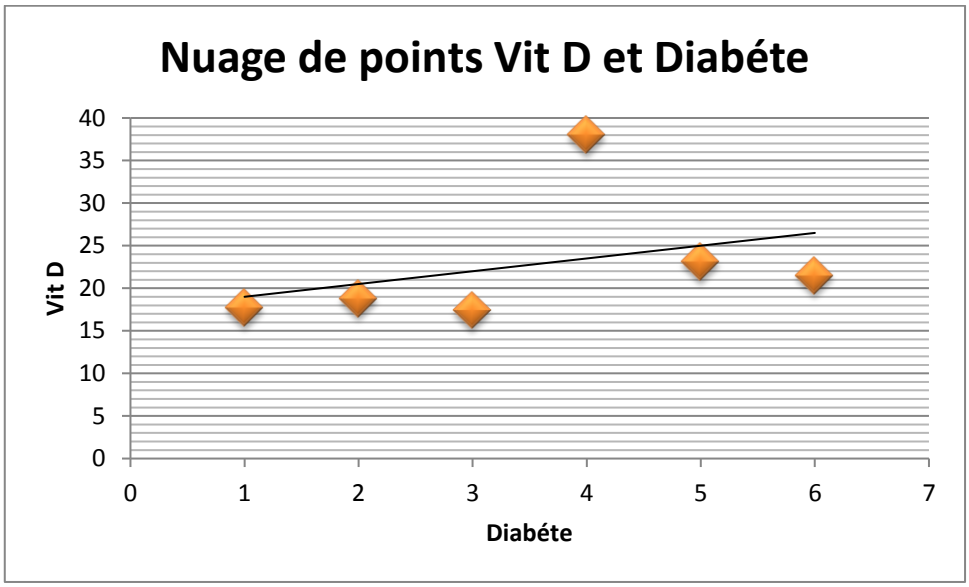


Figure 11 : Nuage de points vitamine D / Diabète.

Une corrélation positive a été trouvée entre le taux de vitamine D et le Diabète (r=0.129) sans que cela soit significatif en raison du faible effectif (p=0.787).

Nos résultats sont comparables à celles de la littérature. L'effet de la vitamine D sur l'activité des cellules β du pancréas a été montré in vitro. La vitamine D stimule la sécrétion d'insuline (**Shinchuk LM, Holick MF 2007).**

Une diminution de la vitamine D s'accompagne d'une augmentation de la glycémie et d'une diminution de la sécrétion d'insuline associée à une insulino- résistance (**Zittermann A.2003**)

III- 4- Corrélation entre Ostéomalacie et vitamine D (25.16 ± 11.19) :

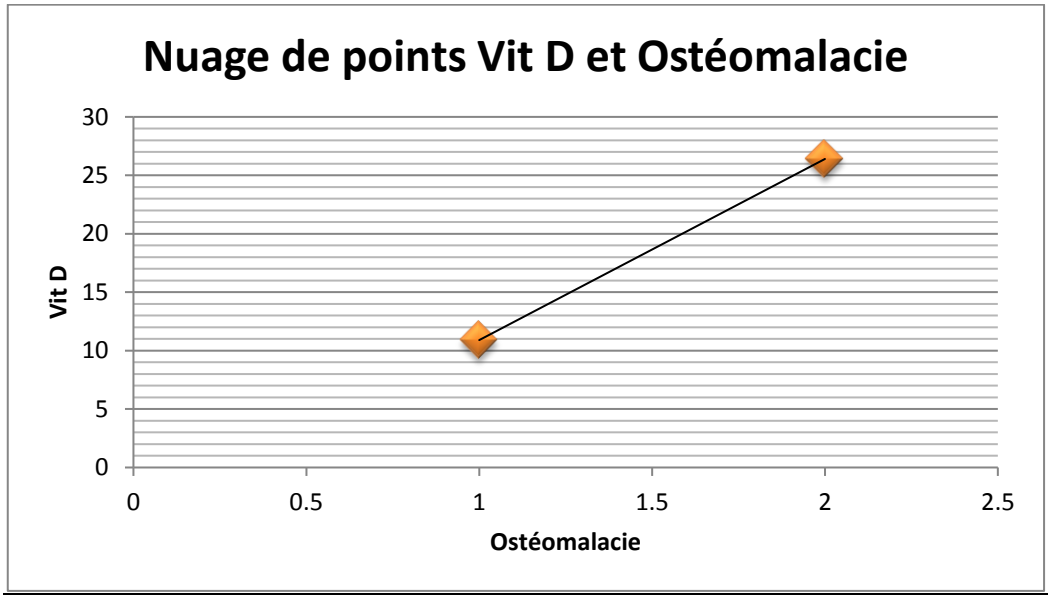


Figure 12 : Nuage de points vitamine D / Ostéomalacie.

Une autre corrélation positive a été trouvée entre le taux de vitamine et le Ostéomalacie (r=0.923), maisen raison du faible effectif de la population le résultat est non significatif (p=0.406).

Une ostéomalacie est en règle générale provoqué par une carence en vitamine D qui entraîne à son tour une carence en calcium. Une exposition insuffisante de la peau au soleil peut être à l'origine d'une carence en vitamine D .

Ainsi. dans une étude (portant 13432 volontaires), une relation positive est démontré entre les concentrations plasmatiques en vitamine D et l'ostéomalacie **(Bischoff-Ferrari *et al*.2004)**

III- 5- Corrélation entre vitamine D et Parathyroïde :(25.37 ± 10.89)

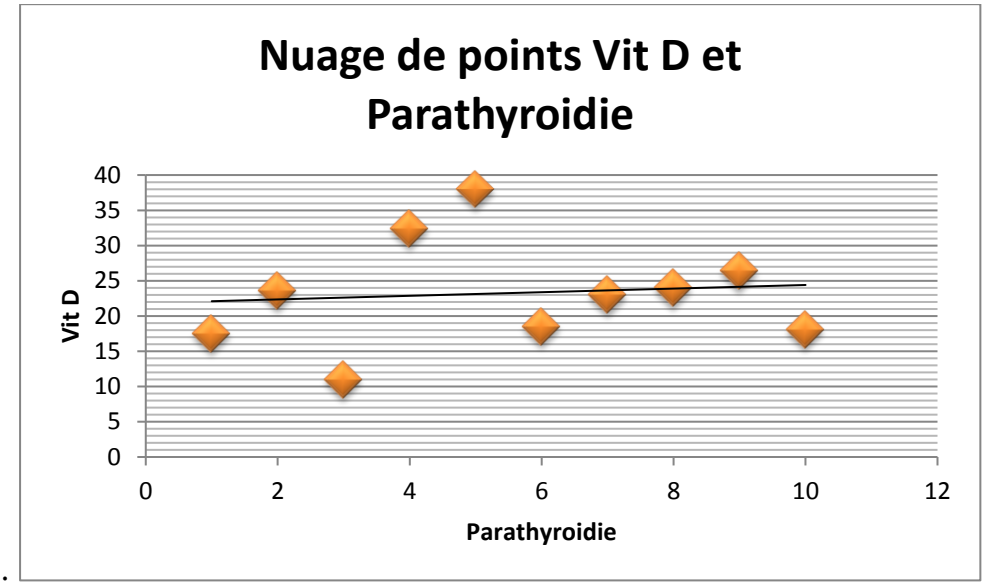


Figure 13 : Nuage de points vitamine D /Parathyroïde

Une autre corrélation positive a été trouvée entre le taux de vitamine et la parathyroïde (r=0.256), mais en raison du faible effectif de la population le résultat est non significatif (p=0.872).

La PTH augmente quand le taux de 25(OH)D descend en dessous de 75 nmol/l (30 ng/ml) et la définition de l'hypovitaminose D doit prendre en compte les effets délétères sur l'os.

Le seuil de 75 nmol/l pour la 25(OH)D a été retenu pour cette raison **(Dawson-Hughes B *et al.*, 2005).**

L'insuffisance en vitamine D induit une élévation de la sécrétion de PTH et la PTH diminue chez ces sujets lorsqu'on leur donne de la vitamine D. JC Souberbielle et al. Ont mesuré le taux de vitamine D dans une population de référence, en excluant tous les sujets ayant une vitamine D basse La limite supérieure des valeurs de référence de la PTH peut être baissée de 25 à 35%. Si on tient compte du statut vitaminique, la limite supérieure actuelle pour la PTH de 73 ng/l pourrait être diminué à 55 ng/l voire 48 ng/**l (Souberbielle JC, *et al.*, 2008).**

L'effet de l'hormone de la parathyroïde sur le métabolisme de la vitamine D varie selon les niveaux de vitamine D dans le sang. Selon un article de "Vitamine D" de 2005, lorsque les niveaux d'hormones parathyroïdiennes sont élevés, première activation de stade de la vitamine D est réduite, donc plus inactive la vitamine D est présente dans le sang. Lorsque les niveaux d'hormones parathyroïdiennes sont réduits, il y a une deuxième étape d'activation de la vitamine D, qui se traduit par une augmentation des concentrations d'active de vitamine D dans le sang. L'article « Vitamine D » indique aussi que la diminution de la concentration active de vitamine D dans l'hypoparathyroïdie s'accompagne en confondant les résultats dans le métabolisme du calcium; faible teneur en calcium et l'hormone parathyroïdienne accrue peuvent se produire, qui chez une personne saine n'est pas compatible avec active de vitamine d.

IV - Status anthropométrique:

L'ensemble des résultats obtenus est consigné dans le **Tableau** qui résume les données anthropométriques

Caractéristiques	**Femmes.** **26 (83.34%).**	**Hommes.** **2 (7.14%).**	**P value.**
IMC (kg/m²).	24.97 ± 4.93	22.05 ± 1.20	0.359
Tour de Taille cm	71.07 ± 10.57	75.33 ± 2.51	0.378

Tableau 8 : Statut anthropométrique chez les hommes et les femmes

Les valeurs sont représentées en moyenne ± écartype.

On ne note aucune différence statiquement significative concernant, la masse corporelle (IMC) et le tour de taille entre les femmes et les hommes ($p>0.05$).

IV -1- Corrélation entre vit D et IMC :

Une corrélation inverse (r= -0.480) mais non significative (p=0.359) aététrouvée entre le taux de vitamine D et l'indice de masse corporelle.

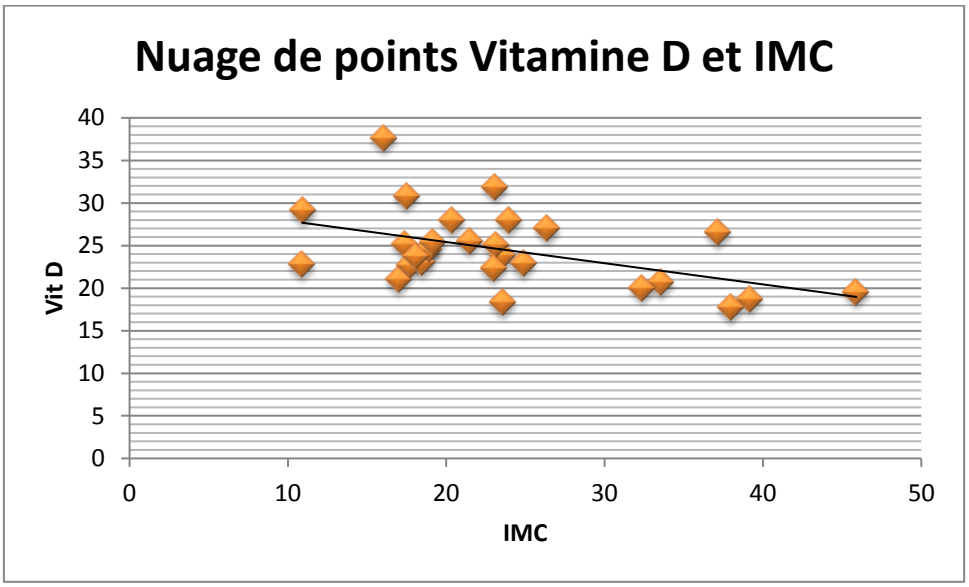


Figure 14 : Nuage de points vitamine D / IMC.

La moyenne de IMC est 24.51 +/- 4.43 et de 22.05 +/- 1.20 kg/m² pour les hommes et 24.97 +/- 4.93 kg/m² pour les femmes. IMC médian est de 24.14 kg/m².

L'analyse de la distribution de l'IMC en fonction du statut vitaminique D n'a pas permis d'établir une différence significative entre les tranches d'IMC et le taux de vitamine D correspondant. Dans notre étude, on a trouvé que l'IMC est inversement corrélé au taux de vitamine D. cette corrélation a été largement démontrée (**Holick MF .2007**).

La 25(OH) D étant une molécule lipophile, elle se fixe dans les tissus adipeux. Les mesures du taux de 25(OH) D ont tendance à diminuer lorsque l'indice de masse corporelle augmente (**Holick 2007).**Cette relation s'explique par un défaut de métabolisme de la vitamine D chez l'individu obèse. La vitamine D liposoluble pourrait être séquestrée dans les adipocytes hyperplasiques.

IV - 2 - Corrélation entre vit D et tour de taille:

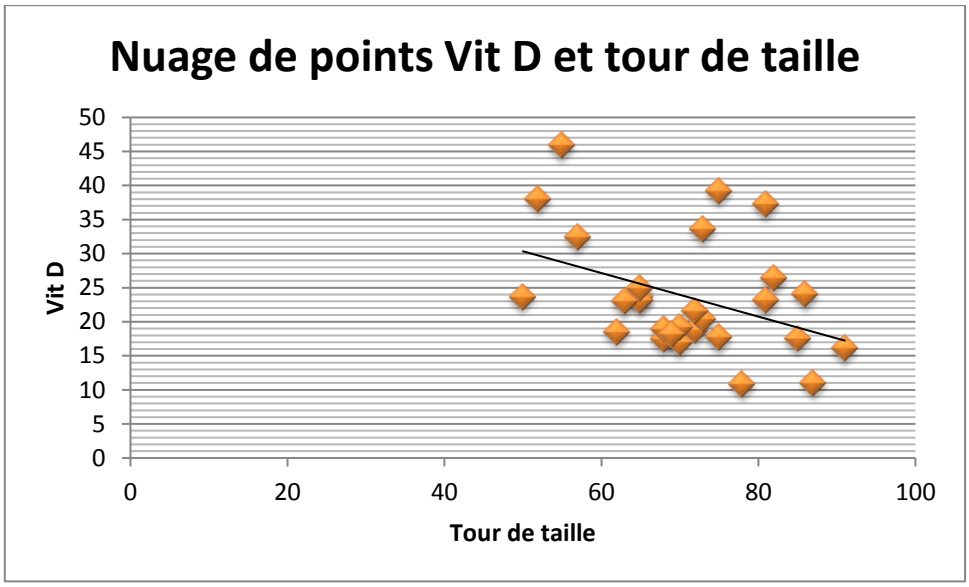


Figure 15 : Nuage de points vitamine D / tour de taille

On Remarque selon la courbe que plus tour de taille augmente plus le taux de vitamine D diminue.

.Dans notre étude, nous avons trouvé que le tour de taille est inversement corrélé au taux de vitamine D. nos résultats sont comparable à celles de la littérature.

En effet, Une étude portant sur 257 sujets de plus de 65 ans rapportait les taux sériques de 25(OH) D après supplémentation orale par 700 UI/J de cholécalécalciférol.

L'IMC et le tour de taille étaient relevés. La masse grasse était mesurée par absorptiométrie bi photonique. Les résultats montraient que la réponse sérique à un apport oral de vitamine D était inversement associée à l'IMC, au tour de taille et au pourcentage de masse grasse (**Blum M *et al* ., 2008**).

V - Les caractéristiques biologiques de la population d'étude :

Les paramètres	Hommes	Femmes	Les valeurs normales
Glycémie (g/l)	1.06 ±0.13	1.04± 0.20	0.90 - 1.20 g/l
Cholestérol total (g/l)	1.66 ±0.29	1.67 ±0.32	1.5-2.5 g/l
Triglycéride (g/l)	1.24 ±0.64	1.27 ±0.60	Homme : 0.40-1.5 g/l Femme: 0.30-1.40 g/l
HDL (g/l)	0.43±0.08	0.43 ±0.08	Homme : > 0.55 g/l Femme : > 0.45 g/l
LDL (g/l)	0,96 ± 0.28	1.00 ±0.29	< 1.60 g/l
Urée (g/l)	0.35 ± 0.12	0.32±0.11	0.15 – 0.45 g/l
Créatinine (mg/l)	9.05 ±2.86	8.73 ±2.59	Homme : 7 - 13 mg/l Femme : 6 – 11 mg/l
L'acide urique (mg/l)	39 ± 7.84	42.53±10.84	Homme : 35 – 72 mg/l Femme : 25 – 70 mg/l

Tableau 9 : Moyennes des paramètres biochimiques des patients.

Les valeurs sont présentées en moyenne± écart type.

L'ensemble de nos patients présentent un bilan biochimique correct. Cependant,

Il existe une relation étroite dans le corps entre la Vitamine D et le taux de cholestérol. L'une des plus grandes sources de vitamine D pour les personnes est en contact avec la lumière du soleil, lors de l'exposition à la lumière du soleil, le corps ne peut synthétiser sa propre vitamine D. le taux de Cholestérol est impliqué dans le processus de la synthèse de la vitamine D à partir de la lumière du soleil, et sans cholestérol, la synthèse de vitamine D serait impossible. Dai 17 juillet 2014 - 01:38

VI - Statut ionique

Les paramètres	Hommes	Femmes	P	Les valeurs normales
Calcium nmol/l	**90.40±7.92**	**90.73 ±7.31**	**0.135**	**90 – 105 mg/l**
Magnésium mg/l	**19.25±3.94**	**21±4.09**	**0.728**	**18 – 22 mg/l**
Phosphore nmol/l	**32.4±11.41**	**35.12±9.02**	**0.190**	**25 – 45 mg/l**

Tableau 10 : Moyenne des paramètres ioniques des patients.

Les valeurs sont présentées en moyenne± écart type.

On ne note aucune différence statiquement significative concernant le Calcium

, le Magnésium, le Phosphore entre les hommes et les femmes ($p>0.05$).

Une carence en l'un ou l'autre de ces nutriments serait associée à divers troubles, don't des malformations du squelette et des maladies cardiovasculaires.

La carence en vitamine D est effectivement l'une des principales causes d'une insuffisance en calcium, car cette vitamine est incontournable pour absorber correctement le calcium.

La vitamine D ne peut pas être métabolisée sans des niveaux de magnésium suffisants, ce qui signifie qu'elle reste stockée et inactive chez environ 50 % des Américains qui ont une carence en magnésium, selon une analyse des études sur le sujet publiée dans le Journal of the American Osteopathic Association (JAOA).

« Sans magnésium, la vitamine D n'est pas vraiment utile ou sûre », explique Mohammed S. Razzaque du Lake Erie College of Osteopathic Medicine.

CONCLUSION

La connaissance de la physiologie de la vitamine D a considérablement progressé ces dernières années, faisant passer la conception qu'on en avait d'une hormone agissant uniquement sur le métabolisme phosphocalcique et osseux à celle d'une hormone ayant un rôle global sur la santé. Il agit via un récepteur nucléaire, et son synthèse est endogène à 90 % à partir du cholestérol et rayonnement UVB.

Le mode de vie actuel des populations et l'exposition de moins en moins au soleil, conduit à une hypovitaminose D importante qui touche toutes les tranches d'âge.

De fait, l'hypovitaminose D est largement sous -diagnostiquée, d'autant plus que les symptômes de cette carence sont peu spécifiques. A long terme, il y a un risque de fragilisation osseuse pouvant mener à de l'ostéoporose.

La concentration sérique de 25(OH) D est le paramètre biologique qui définit le statut en vitamine D.

Plusieurs mécanismes se mettent en place dès que les taux passent en dessous de 30 ng/ml en activant la parathormone, ce qui favorisera alors une hydroxylation en 1 alpha 25 OH vitamine D afin de maintenir un taux constant en vitamine D active.

On sait combien la vitamine D est précieuse pour la bonne santé de nos os. Mais de nombreuses études récentes nous apprennent qu'une carence en vitamine D peut avoir bien d'autres conséquences sur notre santé. Une carence augmente le risque de dépression, le risque d'hypertension, le risque de diabète, des risques majeurs de maladie cardiovasculaire, et augmente aussi le risque de cancer du sein.

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIES

1-Goaziou M F, (2014).hypovitaminose D dans les populations adultes jeunes qui consultent le Médecin généraliste : lien avec les douleurs musculo-squelettiques diffuses et chroniques.

2-Schoindre Y, Terrier B, Kahn J-E, Saadoun D, Souberbiellec J-C, Benveniste O, Amoura Z ,Piette J-C, Cacoub P et Costedoat-Chalumeau N, (2012).Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. La Revue de médecine interne ,33 ,80–86.

3-Courbebaisse M, Souberbielle J-C, Prié D(2010).Non phosphocalcic actions of vitamin D. Médecine Sciences. 26: 417-421.

4-Duchadeau. C. Vitaminothérapie chez les volailles. Thèse de Doctorat. Toulouse 2001

5-Tissandié. E., Guéguen. Y., Labaccaro. J-M-A., Aigueperse. J., Souidi. M., Vitamine D Métabolisme, régulatin et maladies associées. Médecine/Science ; 22-1095-100 N°12, Vol 22 Décembre 2006.

6-Guilland. J-C, Herberth. B, le moel. G, Les vitamines. Cahier de formation Biologie Médicale N° 38,2007, Bioforma Formation Continue des biologistes.

7-Berthie-Pagliano. C., Actualités sur la vitamine D et étude clinique prospective sur les modalités de correction rapide d'une carence profonde. Thèse pour le doctorat en médecine, Université Paris Descartes 2009.

8-Roussy. N., Epidémie de carence en vitamine D, supplémentation en vitamine D_3 et taux sanguin optimal de 25 (OH)D. 2010.

9-Souberbielle. J-C, Prié. D, Courbebaisse. M, Friedlander. G., Houillier. P, Maruani. G, Cavalier. E, Cornier. C. Update on vitamin D and evaluation of vitamin D statuts. Published in Annales d'encrinologie(2008), Vol 69.

10-Lautenschalager. S, Dermatologie et vénérologie Soleil, vitamine D et prévention du cancer-quels sont les faits, DermatologischesAmbulatorium, StadtspitalTriemli, Zürich. Forum Med Suisse 2010 ; 10 (1-2)6.

11-Souberbielle, Jean-Claude, Gérard Maruani, and Marie Courbebaisse. "Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves." La Presse Médicale 42.10.

12-Hector F DeLuca. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr 2004;80(suppl):1689S–96S.

13-Académie nationale de médecine, Salle,B, Duhamel,JF, Souberbielle,J-C. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations. Paris: ANM; 2012.

14-Natalie Nemazannikova . Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanisms, and Mutations to Malignancies. *MOLECULAR CARCINOGENESIS 53:421Ŕ431 (2014).

15-Cavalier. E, Souberbiella. J-C, An update on the classical and non classicaleffets on vitamin D, evaluation of the patient'sstatus.MédecineNucléaire 33 (2009) 7-16 Elsevier Masson.

16-Duhamel J C, Bernard S et Souberbielle J C, (2012).Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D Rapport, conclusions et recommandations, académie nationale de médecine 16, rue bonaparte – 75272 PARIS CEDEX 06

17- Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D : effet osseux et extraosseux ; recommandations de bon usage. PresseMed 2009;38(1):43-54.

18-Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. Ann Epidemiol 2009;19(2):73-8.

19-Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. Acta Dermato-Venereologica. 2011, 91: 115‑124.

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

21-Tissandié E, Guéguen Y, (2006).Vitamin D: métabolisme, régulation et maladies associées ; 22 :1095-100

22-Burck Hardt. P, Vitamine D et ostéoporose. Clinique Bois-Cerf (Hirslanden Lausanne, Forum Med Suisse 2006 ; 6788-793)

23-Briot. K, Audran. M, Cortel. B et al, Vitamine D effets osseux et extra osseux recommandation de bon usage. Presse Med. 2009 ; 3843-54. Elsevier Masson SAS.

24-Briot. K, Reflexion rhumatologique, Dossier vitamine D N° 128 Avril 2010 Tome 14 Service rhumatologie, hopital Cochin, 75014 Paris

25-Feskanich D, Ma J, Fuchs CS et coll (2004) Plasma vitamin D Statusmetabolites and risk of colorectal cancer in women .Cancer EpidemiolBiomarkersPrev; 13: 15028

26-Laure E, Rothenbuhler A, et Linglart A (2013) Centre de Référence des Maladies rares du Métabolisme du Calcium et du Phosphore, Service d'Endocrinologie, Diabétologie de l'Enfant, Hôpital Bicêtre, APHP, 78 rue du général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre

27-Bouvard. B., Royer. M., Chappard. D., Audran. M, Hoppé. E, Legrand. Legrand.E, Gammapathie monoclonale de signification indéterminée, myélome multiple et ostéoporose. Revue du Rhumatisme, 2010. Elsevier Masson

28-Guillot. X, Semerano. L, Saidenberg-Kermanach.N, Falgarone.G, Boissier. M-C, Vitamine D et inflammation. Revue du Rhumatisme (2010) publié par Elsevier Masson

29-Wang TJ, PencinaMJ, Booth SL, et coll.Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008 ; 117 : 503-11.

11. Zitterman A, Schleithoff SS, Tenderich G, et coll. Low vitamin D status : a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure ? J Am Coll Cardiol 2003 ; 41 : 105-112.

30-Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, et coll. 25 hydroxyvitamin D and risk ofmyocardial infarction inmen. Arch InternMed 2008 ; 168 : 1174-80.

31-Forman JP, Giovannucci E, HolmesMD, et coll. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension.Hypertension 2007 ; 49 : 1063-9

32-Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med. 2007 ; 167(16):1730-7.

33-Neyrolles O, Quintana-Murci L(2009) Sexualinequality in tuberculosis. PLoSmedicine 6, e1000199.

34-Krall EA, Sahyoun N, TannenbaumS, et coll. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women.N Engl JMed 1989 ; 321 : 1777-83.

35-Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. increased skin pigmentreduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. The Lancet.1982 Jan;319(8263):74–6.

36-Binkley N, Novotny R, Krueger D, Kawahara T, Daida YG, Lensmeyer G, et al. Low vitamin D status despite abundant sun exposure. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Jun;92(6):2130–5.

37-Robinson JK. Sun exposure, sun protection, and vitamin D. JAMA J Am Med Assoc.2005 Sep 28;294(12):1541–3.

38-Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr. 2000 Sep 1;72(3):690–3.

39-Tome 14 - avril 2010 - RéfleXions Rhumatologiques

40-Benhamou C-L et al.-Le. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. La Presse Médicale. 2011. Epub doi:10.1016/j.lpm.2011.04.001.

41-Souberbielle, J. C. Actualités sur la vitamine D. Cahiers de nutrition et de diététique, 2013, 48, pp. 63-74.

42-Coxam, V., Davicco, M., & Wittrant, Y. Vitamine D et santé osseuse. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2014, 49, 260-266.

43-Dusso, A. S., Brown, A. J., Slatopolsky, E., Adriana, S., & Am, V. D. Vitamin D. American Journal of Physiology, 2005, 289, pp. F8-F28.

44-Nemeress, I., Dormanens, M. C., Hammondn, M. W., Okamuran, W. H., & Norman, A. W.Identification of a Specific Binding Protein for la,25-Dihydroxyvitamin D, in Basal-Lateral Membranes of Chick Intestinal Epithelium and Relationship to Transcaltachia. The Journal of biological chemistry, 1994, 269 (38), pp. 23750 23756.

45-Nemere, I., Garbi, N., Hämmerling, G. J., & Khanal, R. C. Intestinal cell calcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D3-MARRS (membrane-associated, rapid response steroid-binding) receptor/PDIA3/Erp57. The Journal of biological chemistry, 2010, 285 (41), pp. 31859-31866

46-Landrier, J. F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL, 2014, 21 (3), 7 p.

-Mallet, E. Vitamine D. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2014, 27, pp. 29-38.

47-Holick, M. F. Vitamin D deficiency. The New England journal of medicine, 2007, 357 (3), pp. 266-281.

48-Dusso, A. S., Brown, A. J., Slatopolsky, E., Adriana, S., & Am, V. D. Vitamin D. American Journal of Physiology, 2005, 289, pp. F8-F28.

49-De Vernejoul, M. C., & Marie, P. Cellules osseuses et remodelage osseux. Médecine/sciences, 1993, 9 (11), pp. 1192-203.

50-St-Arnaud, R., & Naja, R. P. Vitamin D metabolism, cartilage and bone fracture repair. Molecular and Cellular Endocrinology, 2011, 347, pp. 48-54.

51-Van der Mei, I. A., Ponsonby, A. L., Dwyer, T., Blizzard, L., Simmons, R., Taylor, B. V, Kilpatrick, T. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: casecontrolstudy. BMJ, 2003, 327, 6 p.

52-Rosen, C. J., Adams, J. S., Bikle, D. D., Black, D. M., Demay, M. B., Manson, J. E., Kovacs, C. S. The Nonskeletal Effects of Vitamin D : An Endocrine Society Scientific Statement. Endocrine Reviews, 2012, 33, pp. 456-492.

53-Cavalier, E., & Souberbielle, J. C. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. Medecine Nucleaire, 2009, 33, pp. 716.

54-Feskanich D, Ma J, Fuchs CS et coll (2004) Plasma vitamin D Statusmetabolites and risk of colorectal cancer in women .Cancer EpidemiolBiomarkersPrev; 13: 15028.

55-Laure E, Rothenbuhler A, et Linglart A (2013) Centre de Référence des Maladies rares du Métabolisme du Calcium et du Phosphore, Service d'Endocrinologie, Diabétologie de l'Enfant, Hôpital Bicêtre, APHP, 78 rue du général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre.

56-Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD, et coll (2007) Plasma 25 hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension; 49: 1063-1069.

57-Guessous I, Bochud M(2012) Effects of calcium and vitamin D supplementations on cardiovascular disease: Review article. Rev Med Suisse; 8:1458-63.

58-Maxwell C et Wood R(2011) Update on vitamin D and type 2 diabetes. NutrRev .69:291-5.

59-Chagas E, Borges M, Martini L (2012) Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. Nutrients; 4.52-67.

60-Pilz S, Tomaschitz A, März W(2011) Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. Clin Endocrinol (Oxf). 75:575-84.

61-Carrelli L, Walker M, Lowe H (2011) Vitamin D deficiency is associated with subclinical carotid atherosclerosis : The Northern Manhattan study. Stroke; 42:22405.

62-Pilz S(2009) Vitamin D status and arterial hypertension:a systematic review. Nat. Rev. Cardiol. advance online publication.

63-Stewart E, Roecklein K, Tanner S,Kimlin M(2014) Possible contributions of skin pigmentation and vitamin D in a polyfactorial model of seasonal affective disorder. Med Hypotheses;83(5).517-25.10.1016.

64-Neyrolles O, Quintana-Murci L(2009)Sexualinequality in tuberculosis. PLoSmedicine 6, e1000199.

65-Souberbielle J. Supplémentation en vitamine D : les recettes. Correspondances en MHDN. septembre-octobre2009;XIII(5).
66-Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D3. The Lancet. 1982 Jan;319(8263):74–6.
67-Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. Arch Intern Med. 2008 Jun9;168(11):1174–80.
68-Diamond TH, Eisman JA, Mason RS, Nowson CA, Pasco JA, Sambrook PN, et al. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. Med J Aust [Internet]. 2005 [cited 2014 Jun 17];182(6). Available from: https://www.mja.com.au/journal/2005/182/6/vitamin-d-and-adult-bone-health-australiaand-new-zealand-position-statement
69- Salle B. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D Académie nationale de médecine [Internet]. 2012 [cited 2014 Jun 17]. Available from:http://www.academie-medecine.fr/publication100036502/.
70-Claude-Laurent Benhamou, Jean-Claude Souberbielle, Bernard Cortet, Patrice Fardellone, Jean-Bernard Gauvain, Thierry Thomas, et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. Presse Médicale. 2011 Jul;40(7-8):673–82.
71- Ostéomalacies [Internet]. EM-Consulte. [cited 2014 Nov 25]. Available from: http://www.em-consulte.com/article/8142/osteomalacies
72- Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Nov;89(11):5387–91.
73- Hirani V, Primatesta P. Vitamin D concentrations among people aged 65 years and over living in private households and institutions in England: population survey. Age Ageing. 2011 Sep 1;34(5):485–91.
74- Funck-Brentano T, Orcel P(2010) Ostéoporose. EMC - Traité Médecine AKOS. 5(3).1-12.
75- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, Karlson EW, et al. Higher25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity functionin both active and inactive persons aged > or =60 y. Am J Clin Nutr. 2004 Sep;80(3):752–8.

76-Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. Prog Biophys Mol Biol. 2003 Sep;92(1):39–48.

77- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporos Int.2005;21(7):1151-4.

78- Haddad, J. G. Plasma vitamin D-binding protein (Gc-globulin) : Multiple tasks. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 1995, 53 (1-6), pp. 579-582.

ANNEXES

FICHE DU PATIENT

I - Renseignements personnels :

NOM : Prénom : Age :

Sexe : Etat civil : Nombre d'enfants :

Originaire de : Demeurant à : Profession :

Numéro de tel :

II - Renseignements médicaux :

Type de maladie :

Date du diagnostic :

Antécédents médicaux : OUI/NON ; date diagnostic : Traitements :

Antécédents familiaux : OUI/NON

III – Pathologies associées ; facteurs de risques cardio-vasculaires :

HTA : OUI/NON ;date diagnostic

Diabète :OUI/NON ;date diagnostic :

Dyslipidémie : OUI/NON ;date diagnostic :

Obésité : Taille : Poids : IMC :

Information concernant la vitamine D

Couleur de peau

Utilisation de crème solaire

Latitude

Saison

Qualité de vie :

Tabac

Consommation d'alcool

Activité physique

Concernant la femme

Style vestimentaire

Femme ménopausée

V- Questionnaire alimentaire :

A/- Comportement alimentaire :

1- Nombre de repas par jour ? /jr. Repas : Collations :

2- Mangez-vous entre les repas? OUI/NON. *Souvent : *rarement : *occasionnellement :

3- Type d'aliments consommé ? *sucreries : * fruits et légumes : *gras et/ou salé :

B/- Apport protidique : a- Protéines animales :

1- Mangez-vous la viande ? OUI/NON. Blanche : Rouge : Poisson : Nbr de fois/ semaine :

2-mangez-vous des laitages ? OUI/NON. Lait : Fromages : Yaourt : Nbr de fois /jour :

3- Mangez-vous des œufs ? OUI/NON. Nbr de fois /semaine :

b- Protéines végétales :

1-Mangez-vous des légumineuses ? OUI/NON. Nbr de fois / semaine :

2- Mangez-vous des céréales ? OUI/NON. Nbr de fois /jour :

C/- Apport lipidique :a- Graisse végétale :

Type utilisé en cuisine : Huile : Margarine : Smen végétal :

b- Graisse animale :

Consommation de : beurre : OUI/NON viande non dégraissé : OUI/NON

D/- Apport glucidique :a- Sucre rapide et Sucre long :

-Sucre de table : OUI/NON. Nbr de fois / jour - Confiseries : OUI/NON.

-Confiture : OUI/NON -Miel : OUI/NON. Jus industriel : OUI/NON.

-Pomme de terre : OUI/NON. Nbr de fois/ semaine :

-Pâtes : (semoule, riz, pain, …) Nbr de fois/ semaine :

E/- Apport en eau, sels minéraux et vitamines :

-Combien de fois mangez-vous des fruits et légumes / jour ?

-Combien de verres d'eau buvez vous / jour ?

-Sel de table et cuisson :

F/- Activité physique : Combien de min marchez-vous / jour ? Combien /semaine ?

Résume :

Les connaissances actuelles se rapportant à la vitamine D ont mis en évidence que le rôle de cette vitamine n'est pas limité au maintien de l'homéostasie osseuse comme connu auparavant. Elle a plutôt un vaste éventail d'actions extra-osseuses. Des études ont montré que l'enzyme 1α-hydroxylase, catalyseur de la dernière étape limitante de la synthèse de la 1,25 dihydrxoyvitamine D3 (1,25(OH)2D3 ou le calcitriol), et le récepteur à la vitamine D (VDR), médiateur de ses actions, sont exprimés d'une façon ubiquitaire dans l'organisme (au niveau des muscles, des cellules immunitaires, du cartilage, du tissu cardiaque, des glandes mammaires, des testicules, des ovaires, de l'intestin, de l'hypophyse, des parathyroïdes, de l'appareil urinaire et du cerveau).

Le paramètre biologique qui définit le statut vitaminique D est la concentration sérique du 25(OH) D.

Le mode de vie urbain et le port des écrans solaires amènent aujourd'hui les populations à s'exposer de moins en moins au soleil qui constitue une source principale en vitamine D , Désormais la carence en vitamine D atteint toutes les générations et non plus seulement les sujets âgés. De fait, l'hypovitaminose D est largement sous-diagnostiquée, d'autant plus que les symptômes de cette carence sont peu spécifiques et frustes.

Les supplémentations recommandées sont insuffisantes pour atteindre les concentrations normales, devraient être augmentées selon l'âge et la physiopathologie. Elles pourraient être aussi élargies à des affections extra osseuses (diabète de type 1, certains cancers, et trouble de l'humeur) si les études interventionnelles randomisées confirment ce fait.

Abstract :

Current knowledge relating to vitamin D have shown that the role of this vitamin is not limited to maintaining bone homeostasis as experienced before. She rather a wide variety of extra-bone stock. Studies have shown that 1α-hydroxylase enzyme catalyst of the last limiting step in the synthesis of 1,25 dihydrxoyvitamine D3 (calcitriol), and the vitamin D receptor (VDR), mediates its actions, are expressed a ubiquitously in the body (in muscle, immune cells, cartilage, cardiac tissue, mammary gland, testis, ovary, intestine, pituitary, parathyroid, the urinary tract and brain).

The biological parameter that defines the vitamin D status is serum concentrations of 25 (OH) D.

The urban lifestyle and wearing sunscreen today leads people to expose themselves less and less in the sun which is a main source of vitamin D, now vitamin D deficiency reaches all generations and not only the elderly. In fact, vitamin D deficiency is largely under-diagnostic, especially as the symptoms of this deficiency are nonspecific and rough.

Recommended supplementation is insufficient to reach normal levels , should be increased by age and pathophysiology . They could also be extended to extra bone diseases (type 1 diabetes , cancers, and mood disorder) if randomized intervention studies confirm this fact .

ملخص :

وقد أظهرت المعرفة الحالية من فيتامين (د) أن دور هذا الفيتامين لا يقتصر على الحفاظ على توازن العظام كما هو معروف سابقا. بدلا من ذلك ، لديها مجموعة واسعة من الإجراءات خارج العظمية. وقد أظهرت الدراسات أن الإنزيم واحدا ألفا هيدروكسيلاز، حافزا من الخطوة الحد مشاركة في تركيب الكالستريول و مستقبلات الفيتامين (د) يتوسط أعمالها ، يتم التعبير عن وسيط أفعاله في كل مكان في الجسم (في العضلات ، الخلايا المناعية ، الغضروف ، أنسجة القلب ، الغدد الثديية ، الخصيتين ، المبيضين ، الأمعاء ، الغدة النخامية ، والغدة الدرقية ، والمسالك البولية والدماغ).

المعلمة البيولوجية التي تحدد حالة فيتامين د هي تركيزات المصل 25 هيدروكسي (د).

إن نمط الحياة الحضري وارتداء المظلات الواقية من الشمس تجعل الناس يفضحون أنفسهم أقل وأقل للشمس ، وهو مصدر رئيسي لفيتامين د. والآن يصل نقص فيتامين د إلى جميع الأجيال وليس فقط الموضوعات المسنين. في الواقع ، يتم تشخيص نقص فيتامين (د) بشكل كبير ، خاصة وأن أعراض هذا النقص ليست محددة وبسيطة.

المكملات الغذائية الموصى بها غير كافية للوصول إلى تركيزات طبيعية ، وينبغي زيادة وفقا لعمر وعلم الأمراض الجسدية. ويمكن أيضا أن تمتد إلى اضطرابات العظام الإضافية (النوع 1 من السكري ، وبعض أنواع السرطان ، واضطرابات المزاج) إذا كانت الدراسات التدخلية العشوائية تؤكد هذه الحقيقة.