

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2014

THESE N°: 03

LA VITAMINE D ET PATHOLOGIE PULMONAIRE
(SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE ACTUELLE)

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Reda KARAMI

Né le 01 Mars 1987 à Meknès

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Vitamine D – Poumon – Calcitriol.

JURY

Mr. L. BALOUCH

Professeur de Biochimie

Mr. M. ER-RAMI

Professeur de Parasitologie

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. S. TELLAL

Professeur de Biochimie

PRESIDENT &
RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم

سورة البقرة : الآية 32





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie



Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie



Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUAZZANI Taibi Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JEL THI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*

Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation



Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. MANSOURI Aziz*
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan

Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie
Urologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Radiologie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Pneumophtisiologie
Pédiatrie



Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil
Pr. BERRADA Rachid
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa

Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie



Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL BARNOUSSI Leila
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. EL MANSARI Omar*
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HADDOUR Leila
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. ISMAEL Farid
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina

Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie



Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*

Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophthalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophthalmologie
Ophthalmologie
Biophysique



Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Microbiologie
Cardiologie (*mise en disposition*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire



Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AMMAR Haddou*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GANA Rachid
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 Pr. MOUTAJ Redouane *
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Traumatologie orthopédie
 ORL
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Neuro chirurgie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Anesthésier réanimation
 Parasitologie
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale



Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KADI Said *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. ZOUHAIR Said*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Traumatologie orthopédique
Pédiatrie
Microbiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie
Microbiologie

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique



Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*

Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-ENTROLOGIE
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Immunologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie



Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHANIMI Zineb
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 13/02/2014 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

FEU SA MAJESTÉ LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



Chef suprême et chef d'état major général

des Forces Armées Royales.

Qu'Allah le glorifie et préserve son royaume

A

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE

HERITIER

MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

Monsieur le Général de Corps d'Armée

Abdelaziz BENNANI

Inspecteur Général des FAR et Commandant la Zone Sud

En témoignage de notre grand respect,

Notre profonde considération et sincère admiration

A

Monsieur le Médecin Général de Brigade

AHMED MOUDENE

Professeur De Traumatologie Orthopédie

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

DIMOU M'BAREK

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de l'HMIMV – Rabat

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Abdelkrim MAHMOUDI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

Hassan ISMAILI

Professeur de traumatologie orthopédie

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Colonel Major

HDA ABDELHAMID

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E. R. S. S. M et de L'E. R. M. I. M.

En témoignage de notre grand respect

Et notre profonde considération.

A

Monsieur le Médecin Lieutenant Colonel

Abdelaziz BOUSNANE

Commandant du groupement de formation et d'instruction.

❧ À mes très chers Parents ❧

À qui je dédie ce travail, je vous remercie pour l'amour et le soutien que vous m'avez toujours apporté. Vous serez toujours le modèle à suivre concernant la détermination, l'honnêteté, la bonté, la patience et le dévouement. Merci d'être tout simplement mes parents. C'est à vous que je dois cette réussite et quoi que je fasse, je ne pourrai jamais assez vous remercier.

❧ À ma très chère sœur ❧

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Merci pour votre soutien et votre encouragement. Tous mes vœux de bonheur, santé et de prospérité.

❧ À mon très cher frère et son épouse ❧

Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments d'amour et d'affection. Merci pour vos encouragements. Mes souhaits d'une vie pleine de joie, de bonheur et de bonne santé.

❧ À mes oncles, tantes, cousins, cousines ❧

Sincère affection et profonde gratitude

À

*Mes chers collègues de la promotion 2008 de
L'École Royale du Service de Santé Militaire*

*En particulier : Dr. Meriem BELHOUARI, Amine ALLAM, Saad
ASSILA, Karima LARBI OUASSOU, Mohamed LAGHDAF
MAOULAINAIN, Noureddine EL FASSIKI, Yassine EL ADRAOUI,
Imad TALIB, Youssef TOUIMRI, Adnane EL MESSIOUI,
Abderrahmane TADLAOUI, Mohamed TARBI*

*En témoignage de mon affection et de ma reconnaissance pour tant d'années
d'entraide, et de sacrifices passées ensemble.*

❧ À tous mes anciens de l'E.R.S.S.M ❧

Respects et considérations.

❧ À tous mes jeunes de l'E.R.S.S.M ❧

Courage.

❧ À tous les élèves officiers de l'E.R.S.S.M ❧

Marocains, Gabonais, Camerounais, Congolais, Mauritanien, Sénégalais.

Courage.



Remerciements

À notre Maître, Président et Rapporteur de thèse

Monsieur le professeur L. BALOUCH

Professeur de Biochimie

*Vous me faites l'honneur d'être mon rapporteur de thèse ainsi que le
président de mon jury.*

*Vous m'avez confié ce travail sans aucune réserve et je souhaite être
digne de cet honneur.*

*J'ai été profondément touché par votre sympathie, votre disponibilité et
votre souci du travail bien fait. Vos qualités humaines et professionnelles
incomparables susciteront toujours mon admiration.*

Soyez assuré, cher maître, de mon profond respect.

À notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur M. ER-RAMI
Professeur de Parasitologie

Vous me faites l'insigne honneur de participer au jury de ma thèse.
Je vous remercie pour votre gentillesse et votre accueil bienveillant.
Ayez l'assurance cher maître de ma profonde reconnaissance.

*À notre Maître et Juge de thèse
Monsieur le professeur A. MASRAR
Professeur d'Hématologie Biologique*

*Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.
Vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sympathie force
l'admiration.*

Veillez accepter cher maître mes profondes considérations.

*À notre Maître et Juge de thèse
Madame le professeur S. TELLAL
Professeur de Biochimie*

*J'ai été touché et honoré par la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger ce travail.*

J'ai apprécié votre accueil bienveillant ainsi que votre gentillesse.

*Que cette thèse soit pour moi l'occasion de vous exprimer ma
reconnaissance et mes vifs remerciements.*

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

1 α ,25(OH)D3	: 1 α ,25-dihydroxyvitamine D3
11 β -HSD	: 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase
24,25(OH)D3	: 24,25-dihydroxyvitamine D3
24(OH)ase	: 24-hydroxylase
25(OH)D	: 25-hydroxyvitamine D
7-DHC	: 7-dehydrocholesterol
ADN	: acide désoxyribonucléique
All	: angiotensine II
ALRI	: <i>acute lower respiratory infections</i>
AMPc	: adénosine monophosphate cyclique
ARNm	: acide ribonucléique messager
ATII	: <i>alveolar epithelial type II</i>
ATP	: adenosine triphosphate
Bcl-2	: <i>B-cell llymphoma 2</i>
BPCO	: bronchopneumopathie chronique obstructive
C25	: carbone numéro 25
CaBP	: <i>calcium-binding protein</i>
[Ca ²⁺] _i	: concentration intracellulaire en calcium
CaSR	: <i>calcium-sensing receptor</i>
CD	: classe de différenciation
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
CYP	: cytochrome P450
CYP24	: cytochrome P450, 24-hydroxylase
DBD	: <i>DNA-binding domain</i>
FGF23	: <i>fibroblast growth factor 23</i>
GLUT	: <i>glucose transporter</i>
h	: heures
hCG	: <i>human chorionic gonadotropin</i>
HOXA10	: <i>homeobox protein Hox-A10</i>

hPL	: <i>human placental lactogen</i>
IDBP	: <i>intracellular vitamin-D-binding protein</i>
IFN	: interféron
Ig	: immunoglobuline
IGF-I	: <i>insuline-like growth factor type I</i>
IL	: interleukine
j	: jours
LCR	: liquide céphalorachidien
LDL	: <i>low density lipoprotein</i>
Lgl1	: <i>late gestation lung protein 1</i>
LIF	: <i>lipofibroblasts</i>
LMC	: leucémie myéloïde chronique
LPS	: lipopolysaccharides
MARRS	: <i>membrane-associated rapid response steroid</i>
MMP	: <i>matrix metalloproteinase</i>
MTB	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NCX	: <i>sodium-calcium exchanger</i>
NGF	: <i>nerve growth factor</i>
NPT	: <i>sodium/phosphate cotransporter</i>
OMS	: organisation mondiale de la santé
OVA	: ovalbumine
PHEX	: <i>phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome</i>
PKA	: protéine kinase A
PKC	: protéine kinase C
PMCA	: <i>plasma membrane calcium pump</i>
PTH	: parathormone
RANK	: <i>receptor activator of nuclear factor kappa b</i>
RANKL	: <i>receptor activator of nuclear factor kappa b ligand</i>
RAP	: <i>receptor-associated protein</i>
RT-PCR	: <i>reverse transcriptase-polymerase chain reaction</i>
RXR	: <i>retinoid X receptor</i>

SI	: système immunitaire
SP-C	: <i>surfactant protein C</i>
SRAA	: système rénine-angiotensine-aldostérone
TCP	: tube contourné proximal
TGF	: <i>transforming growth factor</i>
Th	: T helper
TIO	: <i>tumor-induced osteomalacia</i>
TLR	: <i>toll-like receptor</i>
TNF	: <i>tumor necrosis factor</i>
Trég	: lymphocyte T régulateur
TRP	: <i>transient receptor potential channel</i>
UCP	: <i>uncoupling protein</i>
UI	: unité internationale
UVB	: rayonnement ultraviolet de type B
VDBP	: <i>vitamin-D-binding protein</i>
VDDR-I	: <i>vitamin-D-dependent rickets type I</i>
VDR	: <i>vitamin D receptor</i>
VDRE	: <i>vitamin D response elements</i>
VDUP	: <i>vitamin-D-upregulated protein</i>
VEGF	: <i>vascular endothelial growth factor</i>
VEMS	: volume expiratoire maximum seconde
VRS	: virus respiratoire syncytial

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Structure et flexibilité conformationnelle de la vitamine D.....	5
Figure 2.	Structure chimique de l'ergocalciférol et du cholécalciférol.....	6
Figure 3.	Étape de la synthèse du calcitriol	11
Figure 4.	Voie d'inactivation du calcitriol par le CYP24A1.....	16
Figure 5.	Mécanisme d'action génomique du calcitriol au niveau des cellules cibles.....	18
Figure 6.	Représentation schématique des voies de signalisation génomiques et non génomiques induites par le calcitriol et ses analogues.....	21
Figure 7.	Schéma de l'absorption digestive du calcium au niveau de l'entérocyte.	24
Figure 8.	Représentation schématique de la réabsorption du calcium au niveau du tubule rénal distal.....	26
Figure 9.	Actions de la vitamine D sur la cellule β pancréatique	32
Figure 10.	Actions génomiques et non génomiques du calcitriol sur le métabolisme de l'adipocyte.....	36
Figure 11.	Paradigme qui propose les manières avec lesquelles le statut en vitamine D peut prévenir le développement de l'asthme et l'allergie.....	60
Figure 12.	Paradigme qui propose les manières par lesquelles un taux adéquat en vitamine D peut diminuer le risque de l'exacerbation de l'asthme.....	61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.	Les principales sources alimentaires de vitamine D (1 µg = 40 UI).....	9
Tableau II.	Distribution cellulaire et tissulaire du VDR.....	17
Tableau III.	Études observationnelles sur la vitamine D et l'asthme.....	57
Tableau IV.	Aliments riches en vitamine D.....	69
Tableau V.	Exemple de traitement d'attaque et d'entretien d'une carence ou insuffisance en vitamine D.....	71

TABLES DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PARTIE I : DONNEES GENERALES ACTUALISEES SUR LA VITAMINE D	
I. STRUCTURE ET PROPRIETES CHIMIQUES.....	4
II. ORIGINES ET BESOINS.....	7
A. Origines	7
B. Besoins.....	8
III. METABOLISME.....	10
A. Hydroxylation hépatique	12
B. Hydroxylation rénale.....	13
C. Catabolisme et élimination	14
IV. MECANISMES D’ACTION ET EFFETS BIOLOGIQUES.....	17
A. Mécanismes d’action	17
1. Voie génomique	17
2. Voie non-génomique.....	19
B. Effets biologiques classiques du calcitriol.....	22
1. Au niveau de l’entérocyte.....	22
2. Au niveau osseux.....	25
3. Au niveau rénal.....	25
4. Au niveau des parathyroïdes.....	27
C. Effets biologiques de découverte récente.....	27
1. Vitamine D et immunité	27
2. Vitamine D et cancer	29
3. Vitamine D et risque cardiovasculaire	30
4. Vitamine D et diabète.....	31
5. Vitamine D et cerveau.....	33
6. Vitamine D et grossesse	33
7. Vitamine D et obésité.....	35

PARTIE II : VITAMINE D ET POUMONS

I. VITAMINE D ET LE DEVELOPPEMENT STRUCTURAL ET FONCTIONNEL DES POUMONS.....	38
A. Preuves issues des études humaines prouvant les effets sur le poumon	38
B. Preuves sur d'autres mécanismes moléculaires issues des études animales.....	39
II. VITAMINE D ET MALADIES PULMONAIRES.....	40
A. Poumon et immunité.....	41
1. Épithélium respiratoire.....	41
2. Macrophages alvéolaires	42
3. Cellules dendritiques.....	42
4. Lymphocytes.....	42
B. Vitamine D et infections pulmonaires.....	43
1. Données générales.....	43
2. La vitamine D et maladies respiratoires virales.....	44
3. La vitamine D et tuberculose.....	44
C. Vitamine D et cancer du poumon.....	45
1. La réduction de la biodisponibilité du calcitriol	45
2. Les altérations de l'expression du VDR.....	46
D. Vitamine D et maladies obstructives des voies aériennes.....	47
1. La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).....	47
2. Exacerbations aiguës de la BPCO	48
E. Vitamine D et asthme	48
1. Mécanismes potentiels de la vitamine D dans l'asthme	49
2. Études observationnelles	56
3. Comment le statut vitaminique D peut affecter le risque de développement, d'aggravation, et la sévérité de l'asthme : le paradigme	59

CHAPITRE SUPPLEMENTAIRE : EXPLORATION DU STATUT EN VITAMINE D

I. DETERMINANTS DU STATUT VITAMINIQUE D.....	63
II. INDICATIONS DU DOSAGE DE LA 25(OH)D.....	65
III. DOSAGE DE LA VITAMINE D	67
A. Stabilité de la vitamine D dans le sérum et le plasma.....	67
B. Dosage de la 25(OH)D.....	67

C. Dosages de la 1,25(OH)₂D.....	68
IV. PREVENTION ET TRAITEMENT.....	69
A. Prévention.....	69
B. Traitement.....	70
CONCLUSION.....	73
RÉSUMÉ	
BIBLIOGRAPHIE	

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La vitamine D était longtemps connue pour son rôle dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. Actuellement, plusieurs études ont démontré qu'en plus de ces fonctions classiques, la vitamine D module un ensemble de processus et de systèmes biologiques à savoir le système cardiovasculaire, immunitaire et endocrinien.

De nos jours, la carence en vitamine D est très fréquente, partout dans le monde et particulièrement au Maroc. Ce qui rend difficile la prise en charge des maladies dont la physiopathologie est liée à cette vitamine. La correction de ce déficit exige une nutrition bien équilibrée et des habitudes optimisant la formation de la vitamine endogène. Ces deux éléments font presque défaut au sein de la population marocaine. Cette situation impose une double prise en charge thérapeutique de certaines pathologies. En effet, pour réussir le traitement de certaines affections, le praticien se trouve obligé de corriger d'abord le déficit en vitamine D.

Pour toutes ces raisons mettant en exergue l'importance de la vitamine D, nous avons jugé utile de consulter la littérature récente ayant rapporté la relation liant cette vitamine à la pathologie pulmonaire afin d'en faire une synthèse à mettre à la disposition des praticiens.

Pour ceci, nous avons étudié une centaine de références bibliographiques pour en extraire des données générales sur la vitamine D dans un premier temps, avant de s'attarder sur la place de cet élément dans les affections pulmonaires et finir par une revue succincte de l'exploration du statut en vitamine D et la correction des déficits.

PARTIE I

DONNEES GENERALES ACTUALISEES SUR LA VITAMINE D

I. STRUCTURE ET PROPRIETES CHIMIQUES

La vitamine D est un stéroïde avec un noyau cyclopentanophénanthrénique. Mais l'ouverture du cycle B en position 9-10 en fait un sécostéroïde. Par rapport aux hormones stéroïdiennes. La vitamine D présente la particularité d'être flexible. Cette propriété de flexibilité découle des trois grandes régions de la molécule (figure 1a) :

- Le cycle A est un cyclohexane susceptible d'inter-conversion chaise-chaise avec modification de l'orientation des groupements 1α -hydroxyle et 3β -hydroxyle ;
- L'ouverture du cycle B permet une rotation de 360° autour de la liaison C6-C7 ;
- La chaîne latérale a une rotation de 360° autour de chacune des cinq liaisons simples carbone-carbone.

Cette flexibilité se traduit par des changements conformationnels rapides générant une large variété de formes de ligands s'étendant de la conformation 6-*cis* à la conformation 6-*trans* (figure 1b) [1].

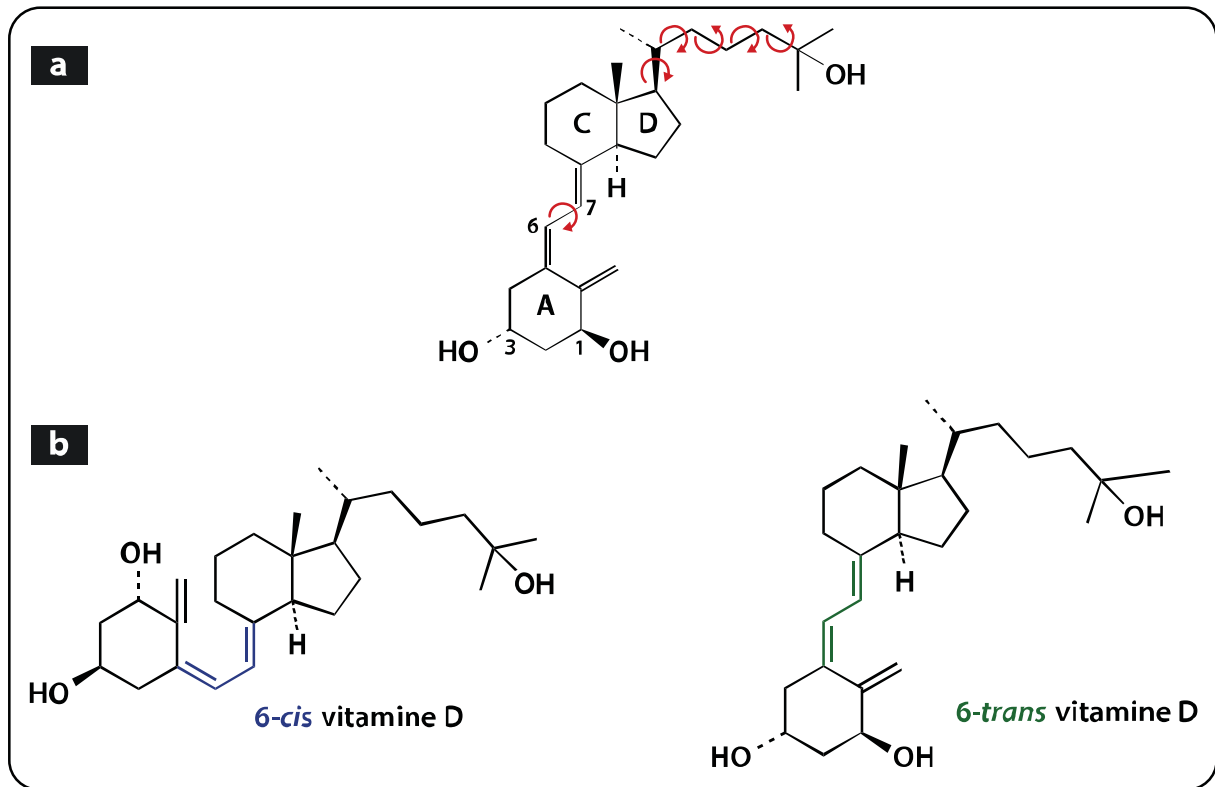


Figure 1. Structure et flexibilité conformationnelle de la vitamine D. (a) Structure et sites de flexibilité. (b) Conformations 6-cis et 6-trans [1].

La vitamine D existe sous deux formes : la vitamine D2 (ou ergocalciférol) d'origine végétale et la vitamine D3 (ou cholécalciférol) d'origine animale. La vitamine D2 ne diffère de la vitamine D3 que par de petites dissimilitudes dans la chaîne latérale : un groupement méthyle en C24 et une double liaison en C22 (figure 2).

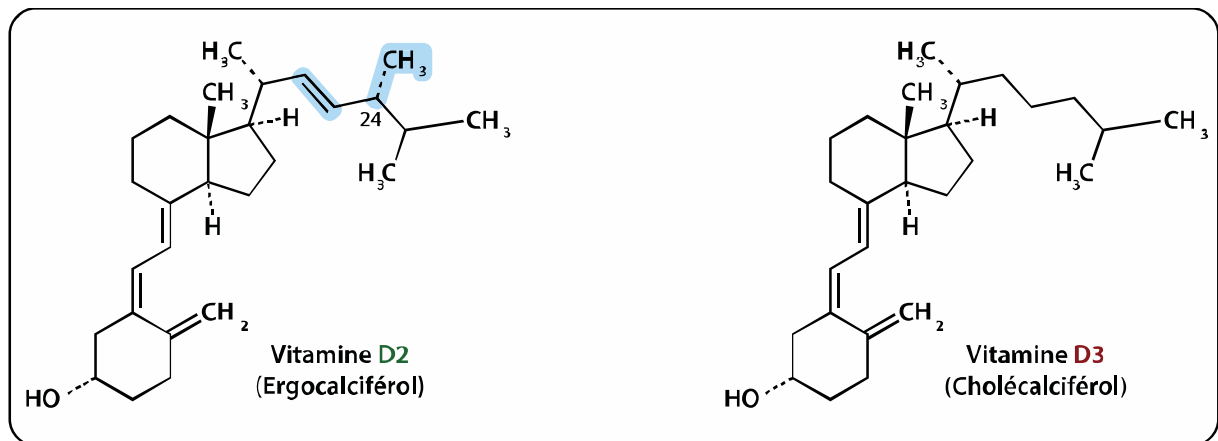


Figure 2. Structure chimique de l'ergocalciférol et du cholécalciférol [2].

La vitamine D est lipophile, soluble dans les graisses et l'alcool et insoluble dans l'eau. Elle est dégradée par la lumière, l'oxygène et les acides. De nature thermosensible, elle est stable jusqu'à 38 °C [3].

II. ORIGINES ET BESOINS

A. Origines

La vitamine D3 a deux origines : la synthèse cutanée et l'alimentation. Dans la peau, le 7-déhydrocholestérol (7-DHC ou provitamine D3), en abondance dans les cellules de la couche de Malpighi (épiderme), subit une photolyse par les rayons ultraviolets de type B (UVB) dont l'énergie varie entre 280 et 315 nm. Ce processus conduit à l'ouverture du cycle B de la provitamine D3 par clivage de la liaison C9-C10. Le résultat est la formation de la prévitamine D3. Celle-ci, intrinsèquement instable, va subir à température corporelle, une isomérisation thermique (réarrangement de ses doubles liaisons). Ce processus dure quelques heures avant d'aboutir à la vitamine D3 [1, 4].

La synthèse cutanée de la vitamine D3 sous l'action des UVB peut être diminuée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée (habillement, pigmentation, utilisation d'écrans solaires, latitude, horaires d'exposition, pollution de l'air).

La concentration du 7-DHC dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge ; une personne âgée de 70 ans produit quatre fois moins de vitamine D3 à travers la peau qu'un sujet âgé de 20 ans [4].

Le pigment de la peau (mélanine) est un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de la vitamine D3 sous l'effet des UVB. Ainsi, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les sujets de peau noire.

Il n'existe pas d'intoxication en vitamine D3 par exposition aux UVB en raison d'un phénomène d'auto-régulation ; l'excès de vitamine D3 et de prévitamine D3 est converti en métabolites inactifs par les UVB [5]. Pour assurer un apport en vitamine D correct, on peut s'exposer 5 à 10 minutes bras et jambes tous les jours entre 10 et 15 heures au printemps, été et automne.

À côté de la synthèse cutanée, l'alimentation constitue également une source de la vitamine D, elle apporte à la fois de la vitamine D2 et D3 ; la vitamine D2 d'origine végétale provient de l'irradiation de l'ergostérol des levures, et la vitamine D3 d'origine animale provient de l'irradiation du 7-DHC. Ces deux formes de vitamine D sont absorbées dans l'intestin grêle grâce à des sels biliaires où elles vont être incorporées dans les chylomicrons.

B. Besoins

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) recommande des apports quotidiens en vitamine D de 5 microgrammes (μg) soit 200 unités internationales (UI) pour les enfants et les adultes de moins de 50 ans (y compris les femmes enceintes et allaitantes), de 10 μg (400 UI) pour les adultes âgés entre 51 et 65 ans et de 15 μg (600 UI) pour les personnes de plus de 65 ans [6]. À savoir qu'un microgramme de vitamine D correspond à 40 UI et à 2,5 nmol (nanomoles).

Toutefois, Michael F. Holick [7] estime que des apports supérieurs seraient nécessaires. Il a suggéré un apport quotidien de 400 à 1000 UI chez l'enfant, de 800 à 1000 UI chez l'adulte et de 1000 à 2000 UI chez la femme enceinte et allaitante.

Très peu d'aliments contiennent naturellement ou sont enrichis en quantités significatives de vitamine D. La vitamine D3 est présente surtout dans les huiles de foie de poisson, dans certains poissons gras (sardines, harengs, maquereaux), la vitamine D2 se trouve dans un nombre restreint d'aliments d'origine végétale (certains champignons) (tableau I). L'alimentation ne couvre que 10 à 20 % des besoins en vitamine D. C'est la synthèse cutanée qui est la principale source de la vitamine D, elle couvre environ 90 à 95 % [2, 8].

Tableau I. Les principales sources alimentaires de vitamine D (1 µg = 40 UI) [9].

Vitamine D2	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sources alimentaires très peu nombreuses. ▪ Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil : <ul style="list-style-type: none"> – Le plus riche est le champignon Shiitaké séché : 2-25 µg (80-1000 UI) pour 100 g 	
Vitamine D3	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Huile de foie de morue ▪ Saumon, hareng ou thon sauvage ▪ Saumon d'élevage ▪ Sardines à l'huile en boîte ▪ Huitre ▪ Truite ▪ Sole ▪ Brochet ▪ Jaune d'œuf ▪ Foie de veau ▪ Laitages ou céréales enrichis en vitamine D 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 500 µg (20 000 UI) pour 100 mL ▪ 15-25 µg (600-1000 UI) pour 100 g ▪ 7-10 µg (280-400 UI) pour 100 g ▪ 7,5 µg (300 UI) pour 100 g ▪ 10 µg (400 UI) pour 100 g ▪ 5 µg (200 UI) pour 100 g ▪ 2 µg (80 UI) pour 100 g ▪ 2 µg (80 UI) pour 100 g ▪ 2-3 µg (80-120 UI) pour 100 g ▪ 0,5 µg (20 UI) pour 100 g ▪ 1,25 µg (50 UI) pour 100 g ou 100 mL

III. METABOLISME

La vitamine D synthétisée au niveau cutané ou apportée par l'alimentation est dénuée de toute activité biologique intrinsèque [1]. Pour être active, elle nécessite deux réactions d'hydroxylation successives :

- Une hydroxylation en position C25, principalement dans le foie.
- Une deuxième hydroxylation en position C1, surtout dans le tube contourné proximal rénal.

Le résultat de ces deux réactions est la synthèse du 1 α ,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D ou calcitriol] considéré comme le métabolite biologiquement actif de la vitamine D (figure 3).

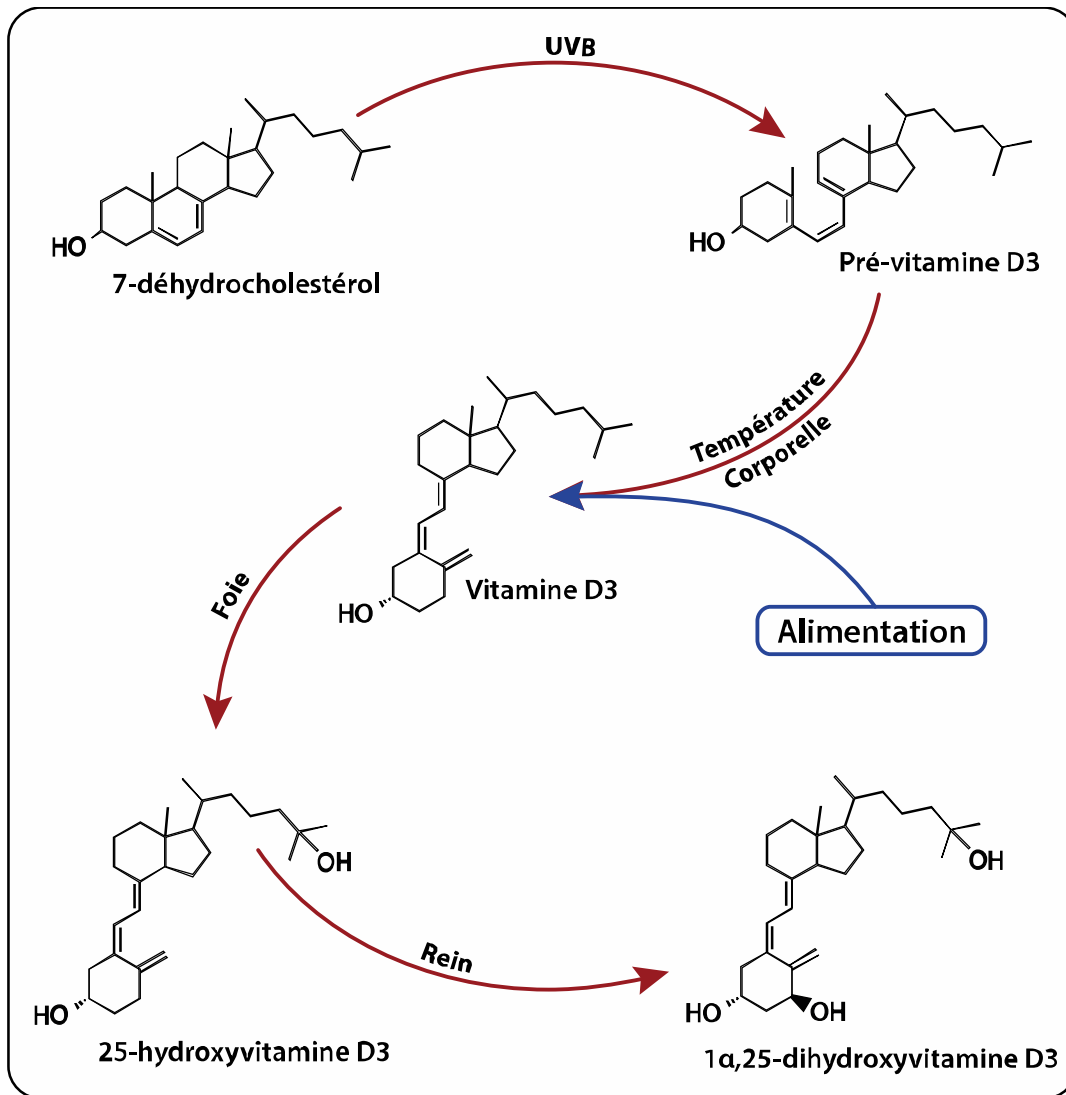


Figure 3. Étape de la synthèse du calcitriol. Figure modifiée d'après [10].

A. Hydroxylation hépatique

De nature hydrophobe, la vitamine D (et ses métabolites) ne circule pas librement dans le sang. La fraction d'origine cutanée est transportée par une protéine porteuse spécifique, la VDBP (pour *Vitamin D-Binding Protein*). Celle d'origine alimentaire est transportée en plus de la VDBP, par les lipoprotéines et l'albumine.

La VDBP transporte plus de 99 % de la vitamine D, alors que la fraction restante (< 1 %) est transportée par l'albumine et les lipoprotéines [10]. Tous les transporteurs acheminent la vitamine D jusqu'au foie où elle va subir une hydroxylation en C25 par la 25-hydroxylase pour donner la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D ou calcidiol], une forme biologiquement inactive [4].

La 25-hydroxylase est un ensemble d'enzymes de la famille des cytochromes P450 hépatiques (CYP450) qui peuvent tous accomplir l'hydroxylation en C25 (CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4, CYP2D25, etc.). Mais, on distingue principalement deux enzymes importantes impliquées dans cette opération :

- D'une part, le CYP2R1 d'origine microsomale, caractérisé par une très forte affinité vis-à-vis de la vitamine D contre une faible capacité de transformation.
- D'autre part, le CYP27A1 d'origine mitochondriale, caractérisé par une faible affinité vis-à-vis de la vitamine D contre une grande capacité de transformation [11], il est surtout impliqué dans l'hydroxylation de la chaîne latérale du cholestérol lors de la synthèse des acides biliaires [12].

Il a été suggéré par la suite que c'est le CYP2R1 qui est l'enzyme clé de la 25-hydroxylation de la vitamine D. Cette proposition a été mise lors de la découverte d'une mutation homozygote touchant le gène codant cette enzyme chez un patient présentant à la fois un taux effondré en 25(OH)D circulant ainsi que les symptômes classiques d'un déficit en vitamine D [13].

L'hydroxylation hépatique de la vitamine D en 25(OH)D n'est pas régulée, plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25(OH)D formée sera grande.

La 25(OH)D représente à la fois la forme circulante et la forme de stockage de la vitamine D [7, 11], son temps de demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines [14]. Elle est stockée dans le tissu adipeux et les muscles [15]. Ceci a pour conséquence une capacité de stockage plus faible chez les sujets maigres qui sont donc susceptibles d'être plus facilement carencés.

B. Hydroxylation rénale

Une fois au niveau sanguin, la 25(OH)D va être prise en charge par la VDBP pour être véhiculée jusqu'au glomérule rénal. Une fois filtré, le complexe [25(OH)D-VDBP] subira au niveau du tubule contourné proximal (TCP) une endocytose. C'est la mégaline, un récepteur membranaire de la superfamille des récepteurs de la LDL (pour *Low Density Lipoprotein*) qui assure cette fonction. L'endocytose médiée par la mégaline nécessite une protéine associée, la RAP (pour *Receptor Associated Protein*) et la cubiline, une protéine qui assure la séquestration du VDBP à la surface de la cellule avant son internalisation par la mégaline.

À l'intérieur des cellules du TCP, la VDBP va être dégradée par les enzymes lysosomiales libérant ainsi la 25(OH)D [16]. Celle-ci passe par translocation au niveau mitochondrial grâce à un transporteur intracellulaire de la vitamine D de type 3 ou IDBP-3 (pour *Intracellular vitamin D-binding Protein 3*) pour être hydroxylée en position C1 par la 25(OH)D-1 α -hydroxylase.

À noter qu'il existe également une fraction de la 25(OH)D libérée qui rejoint la circulation sanguine par le pôle basal sans passer par la mitochondrie ni subir de modification [17].

L'activité 1 α -hydroxylase est assurée par une seule enzyme de la famille des cytochromes P450, le CYP27B1 [11]. Cette enzyme est strictement régulée, elle est particulièrement stimulée par la parathormone (PTH), par l'hypophosphatémie et les carences en calcium [4].

Le CYP27B1 est une enzyme très importante dans le métabolisme de la vitamine D. Une altération qui touche son fonctionnement cause une hyperparathyroïdie, le rachitisme/ostéomalacie. Des mutations inactivant le gène codant le CYP27B1 conduisent au rachitisme vitamine D-dépendant de type 1 ou VDDR1 (pour *Vitamin D Dependent Rickets type 1*) et ceci malgré l'apport correct en vitamine D [13, 18].

Le rein était considéré depuis longtemps comme le seul organe responsable de la synthèse de la totalité du calcitriol circulant. Actuellement, la mise en évidence de l'expression du CYP27B1 dans d'autres tissus extra-rénales cibles de la vitamine D (monocytes, peau, placenta, os, parathyroïdes, pancréas, ganglions lymphatiques, poumon et glandes surrénales) et leur capacité de convertir le calcidiol en calcitriol apporte la preuve que le rein n'est pas l'organe exclusif, mais plutôt l'organe principal de la synthèse du calcitriol circulant [19].

C. Catabolisme et élimination

En plus de la synthèse du calcitriol, le rein est également l'organe principal du catabolisme de la vitamine D en métabolites biologiquement inactifs. C'est l'inactivation de la vitamine D. L'enzyme responsable de ce processus est le CYP24A1.

Le CYP24A1 est une 24-hydroxylase, une enzyme mitochondriale ubiquitaire de la famille des cytochromes P450, elle reconnaît à la fois le calcitriol et le calcidiol, sur lesquelles, elle agit spécifiquement au niveau de la chaîne latérale aliphatique.

La 24-hydroxylase convertit ces deux sécostéroïdes par hydroxylation soit en position C24, soit en position C23 en métabolites inactifs. Ainsi, elle limite les concentrations locales en calcitriol au niveau des différents tissus cibles et elle diminue également le pool de la 25(OH)D disponible pour la 1 α -hydroxylase.

L'hydroxylation en C24 convertit le calcitriol en 1 α ,24,25-trihydroxyvitamine D. Cette réaction constitue la première étape dans la voie d'inactivation de la vitamine D qui aboutit à la formation d'acide calcitroïque inactif. Quant à l'hydroxylation en C23, elle aboutit à la production de la 1 α ,25(OH)₂D-26,23-lactone également inactive [20] (figure 4). Récemment, Thummel *et al.* ont montré que le calcitriol peut également être sujet à la glucuronidation [21]. La vitamine D et ses métabolites sont tous éliminés par voie fécale.

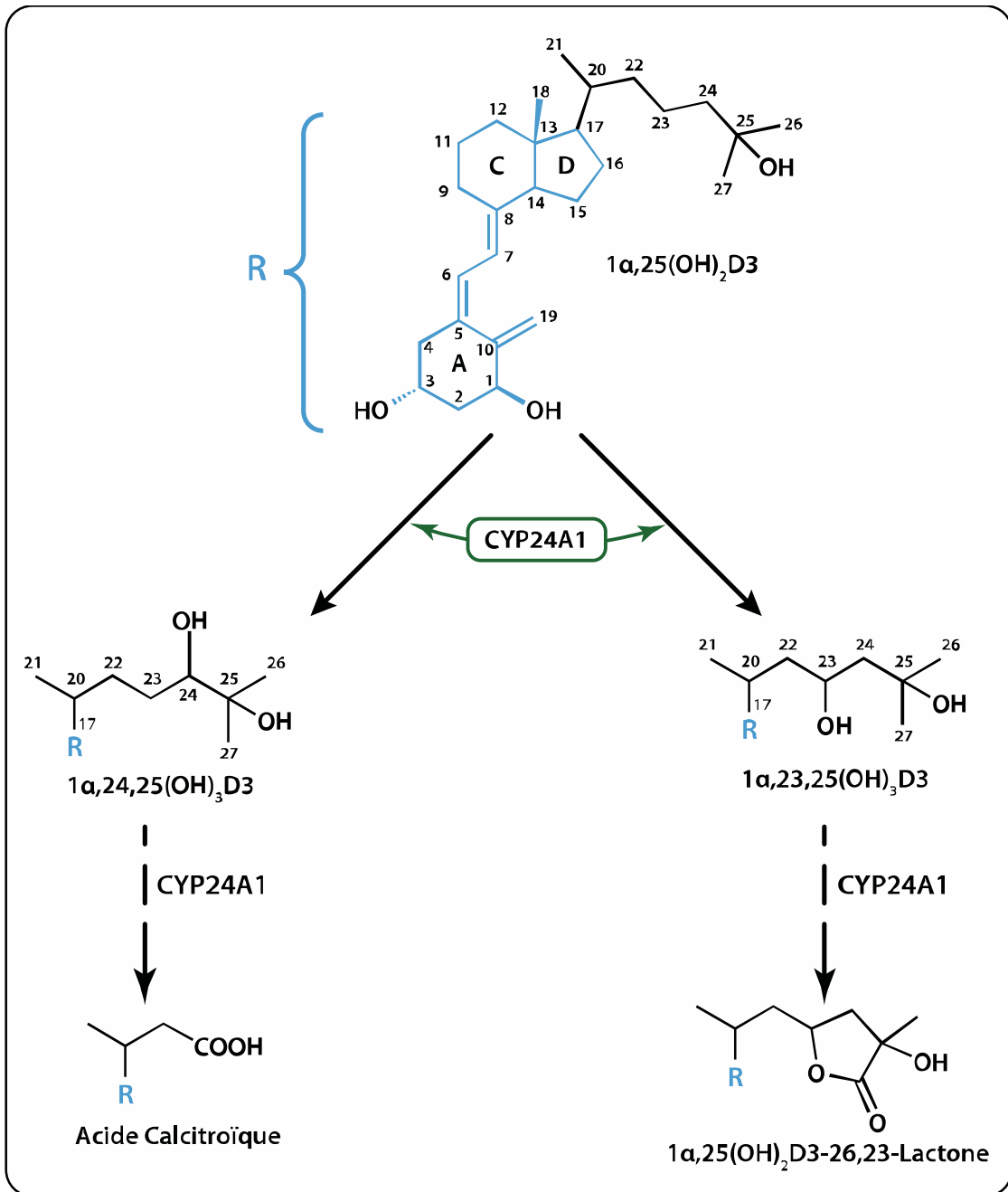


Figure 4.Voix d'inactivation du calcitriol par le CYP24A1.

Figure modifiée d'après [20].

IV. MECANISMES D'ACTION ET EFFETS BIOLOGIQUES

A. Mécanismes d'action

Le calcitriol peut induire un effet biologique via deux voies de signalisation, une voie génomique qualifiée de lente et une voie non-génomique qualifiée de rapide.

1. Voie génomique

La voie génomique est le mode d'action classique des hormones stéroïdiennes. Le calcitriol agit via son récepteur spécifique, le récepteur à la vitamine D (VDR pour *Vitamin D Receptor*), celui-ci est présent dans de nombreux tissus [22] (Tableau II).

Tableau II. Distribution cellulaire et tissulaire du VDR [23].

Système	Tissus
Gastro-intestinal	Œsophage, estomac, intestin grêle, côlon
Rénal	Reins, urètre
Cardiovasculaire	Muscle cardiaque
Endocrine	Parathyroïdes, thyroïde, surrénale, glande pituitaire
Exocrine	Glandes parotides, glandes sébacées
Reproducteur	Testicule, ovaire, placenta, utérus, endomètre
Immunitaire	Thymus, moelle osseuse, lymphocytes B, lymphocytes T
Respiratoire	Alvéole pulmonaire
Musculo-squelettique	Ostéoclastes, ostéoblastes, chondrocytes
Cutané	Peau, sein, follicule pileux
Nerveux central	Neurones cérébrales
Tissu connecteur	Fibroblastes, stroma

Dans la cellule cible, au niveau nucléaire, le complexe [VDR-calcitriol] va s'associer au récepteur X des rétinoïdes (RXR pour *Retinoid X Receptor*) pour former un hétérodimère. Le complexe [RXR-VDR-calcitriol] se lie à l'ADN en des sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D (ou VDRE pour *Vitamin D Response Elements*), proches des gènes dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée, ce qui module la synthèse de nombreuses protéines [24] (figure 5). La réponse biologique résultante de la voie génomique n'est pas immédiate. Ceci est dû essentiellement au processus de la transcription des gènes [1].

Le calcitriol peut exercer des effets endocrines (il est produit par le rein et transporté dans le sang jusqu'à ses tissus cibles), ou des effets autocrines (de nombreux tissus expriment la 1α -hydroxylase ainsi que le VDR. La $25(\text{OH})\text{D}$ pénètre dans ces tissus et y est hydroxylée en $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ qui ne « ressort » pas de la cellule et y agit localement, l'excès étant métabolisé en composé inactif).

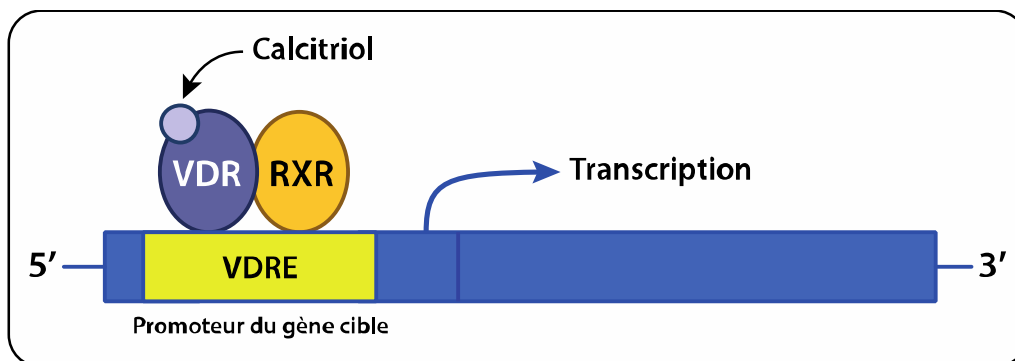


Figure 5. Mécanisme d'action génomique du calcitriol au niveau des cellules cibles [24].

2. Voie non-génomique

La voie non-génomique ou extranucléaire (puisqu'elle prend place dans le cytosol ou au niveau de la membrane plasmique) inclut généralement des changements transitoires dans le transport transmembranaire des ions (tels que le calcium et le chlorure), ou encore dans les voies de signalisation intracellulaires [tels que la variation des activités de l'AMPc, la protéine kinase A (PKA), la protéine kinase C (PKC), la phospholipase C (PLC), le phosphatidylinositol-3-phosphate (PI3P) kinase et la MAP kinase (pour *Mitogen-Activated Protein kinase*) [25, 26].

Les études menées par Norman *et al.* [27] ont montré que le VDR situé à la membrane cellulaire se trouve au sein des structures nommées cavéoles. Ce sont des invaginations «en forme de flacon» de la membrane plasmique qui sont enrichies en cholestérol et sphingolipides. Au niveau de ces fractions enrichies en cavéoles membranaires, le calcitriol affiche les mêmes affinités de liaison relatives au VDR nucléaire.

Plusieurs études ont mis en évidence que les effets génomiques et non génomiques médiés par le calcitriol nécessitent des conformations du ligand différentes [27]. Ainsi, la forme 6-*cis* est le médiateur des effets non-génomiques rapides alors que la forme 6-*trans* est celui des effets génomiques lents.

À côté du VDR, un autre récepteur membranaire potentiel a été identifié comme jouant un rôle important dans la voie de signalisation non-génomique. Il s'agit du 1 α ,25-D3-MARRS (pour *Membrane-Associated Rapid-Response Steroid-binding*). Ce récepteur appartient à la superfamille des protéines multifonctionnelles régularisées par le glucose et précédemment connue pour interagir avec les hormones thyroïdiennes et œstrogéniques.

Il a été montré que la protéine 1 α ,25-D3-MARRS fixe le calcitriol avec une constante de dissociation similaire à celle du VDR.

La complexité de l'interprétation des mécanismes responsables des réponses non-génomiques du calcitriol réside dans la possible superposition avec les mécanismes régissant les effets génomiques et dans l'existence d'une communication entre les réponses génomiques et non génomiques [1]. Un modèle schématique a été proposé (figure 6).

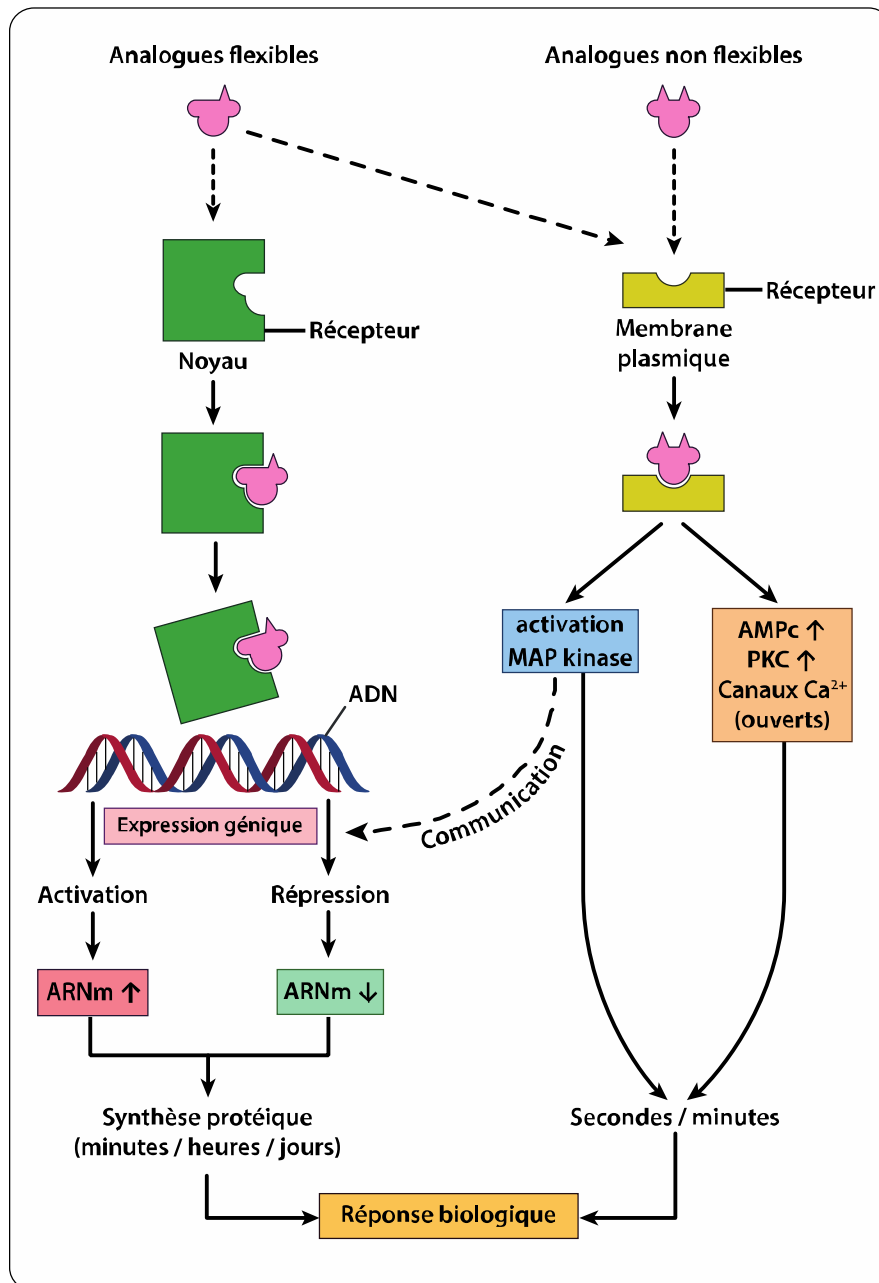


Figure 6. Représentation schématique des voies de signalisation génomiques et non génomiques induites par le calcitriol et ses analogues. Dans la voie génomique (panel de gauche), la fixation d'un ligand spécifique entraîne la régulation de l'expression des gènes cibles. Dans la voie non génomique (panel de droite), la fixation d'un ligand sur un récepteur membranaire putatif induit les réponses rapides via le messenger secondaire approprié. Cette voie entraîne des réponses biologiques directement ou indirectement en modulant la voie génomique [28].

B. Effets biologiques classiques du calcitriol

L'action du calcitriol s'exerce avant tout sur les entérocytes, les cellules osseuses, les cellules tubulaires rénales distales et les cellules parathyroïdiennes.

1. Au niveau de l'entérocyte

Le calcitriol augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphate. L'absorption intestinale du calcium se fait par deux modes de transport : un transport transcellulaire actif saturable, mais rapide, et un transport paracellulaire passif non saturable, mais lent [29]. Le calcitriol affecte à la fois ces deux types de transport (figure 7) :

- Le transport transcellulaire du calcium comporte trois étapes toutes vitamino-D dépendantes [30] : ① L'entrée du calcium à l'entérocyte se fait via un canal calcique, le TRPV6 (pour *Transient Receptor Potential cation channel, subfamily V, member 6*). L'expression de ce canal est régulée principalement par le calcitriol. ② Dans le cytosol, le calcium est lié à une protéine liant le calcium, la calbindine-D_{9K} dont la synthèse dépend du calcitriol. ③ L'extrusion active du calcium au niveau de la membrane basolatérale de l'entérocyte dans le plasma fait intervenir deux types de transporteurs, une ATPase, la PMCA1b (*Plasma Membrane Calcium ATPase 1b*) et un échangeur Na⁺/Ca²⁺ de type 1 (NCX1 pour *Sodium-Calcium Exchanger 1*). Seul la PMCA1b est sous le contrôle du calcitriol.

- Le transport paracellulaire du calcium se fait à travers les jonctions serrées et les espaces intercellulaires. Au niveau de ces jonctions, le calcitriol augmente la perméabilité vis-à-vis aux ions calcium. Fugita *et al.* ont montré que cette augmentation est due à la stimulation par le calcitriol de l'expression et de la synthèse de deux protéines, la claudine 2 et 12. Celles-ci sont les protéines qui forment les canaux calciques paracellulaires [31].

Comme pour le calcium, l'absorption intestinale du phosphate se fait par un processus passif non saturable et par un processus actif saturable impliquant un cotransporteur sodium/phosphate (NPT2b pour *Sodium-Phosphate Cotransporter Proteins, Type IIb*), dont l'expression à la membrane apicale est sous l'action du calcitriol [29, 31].

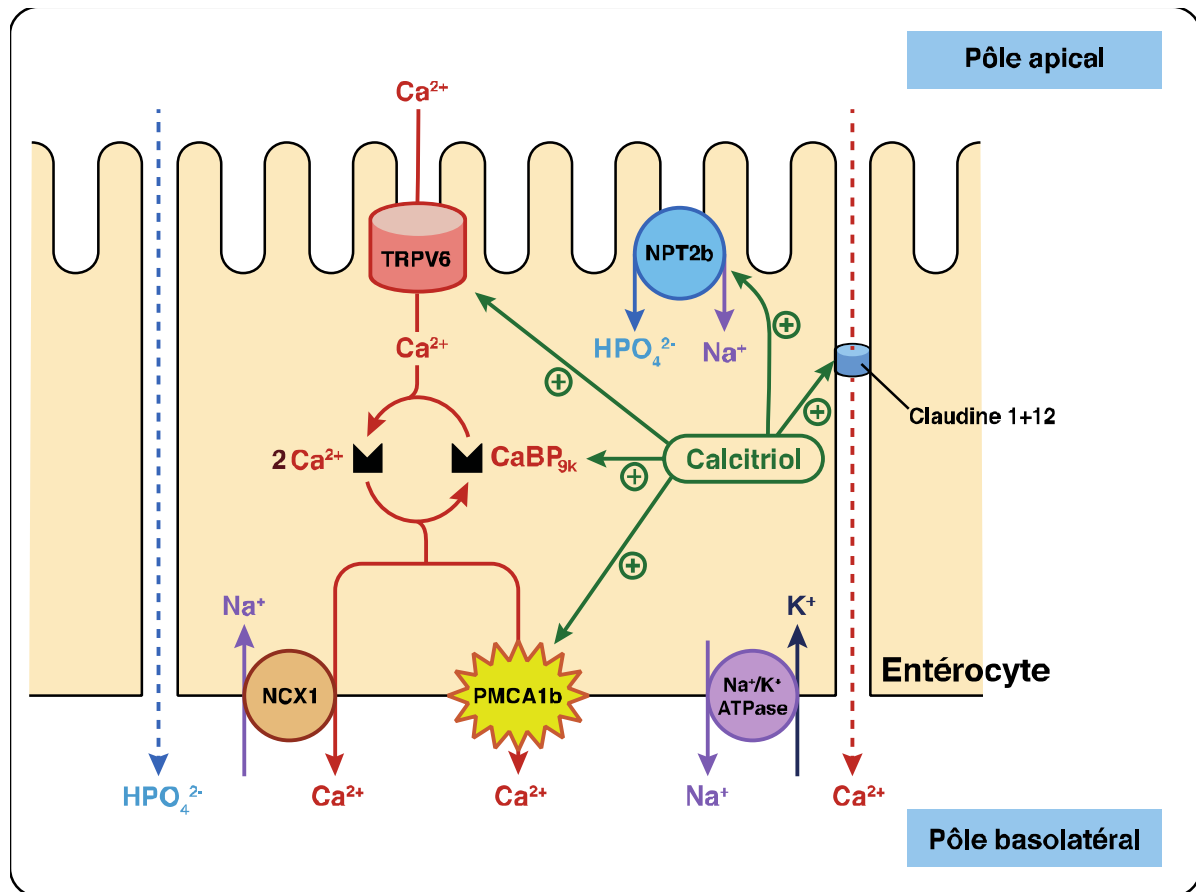


Figure 7. Schéma de l'absorption digestive du calcium au niveau de l'entérocyte. L'absorption intestinale du calcium s'effectue par voie passive paracellulaire (flèche en pointillée) et par voie active transcellulaire via le canal calcium TRPV6 exprimé au niveau de la bordure en brosse luminale de la cellule intestinale. Le calcium entrant dans la cellule se lie à une protéine liant le calcium, la calbindine-D_{9k} (CaBP_{9k}), qui transporte 2 ions calcium vers le pôle basolatéral des entérocytes. Le calcium est extrudé vers le plasma via un échangeur sodium/calcium (NCX1) ou via une le canal PMCA1b. L'absorption intestinale du phosphate s'effectue par voie passive, paracellulaire (flèche en pointillée) et par voie active transcellulaire par le biais du cotransporteur sodium/phosphate NPT2b. Le calcitriol stimule d'une part l'expression de TRPV6 et celle de la calbindine-D_{9k}, donc l'absorption digestive transcellulaire du calcium, et d'autre part, l'expression de la claudine 1 et 12 impliquées dans l'absorption digestive paracellulaire du calcium. Le calcitriol stimule aussi l'expression du NPT2b à la bordure en brosse de l'entérocyte, donc l'absorption digestive transcellulaire duphosphate. Figure modifiée d'après [29].

2. Au niveau osseux

Le calcitriol est nécessaire pour maintenir un squelette sain. Il cible chacun des principaux types de cellules osseuses, soit directement ou indirectement afin d'influencer les processus anaboliques et cataboliques du remodelage osseux [32].

Le calcitriol a une action ostéolytique et mobilise le calcium et le phosphate osseux. Cette action nécessite la présence de la PTH [33]. Les ostéoclastes n'ayant pas de récepteur spécifique du calcitriol, ni de la PTH. C'est par leur multiplication à partir de la différenciation de monocytes qu'agit le calcitriol. Celui-ci stimule l'expression du récepteur RANK (pour *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B*) par les monocytes.

Cependant, le calcitriol agit aussi sur la différenciation des ostéoblastes, favorise la synthèse de l'ostéocalcine et des phosphatases alcalines. Cette action sur les ostéoblastes porteurs du VDR entraîne en plus l'expression du ligand RANKL (L pour *Ligand*), qui par sa liaison à son récepteur RANK exprimé sur les monocytes, active leur différenciation en ostéoclastes [34, 35].

3. Au niveau rénal

Le calcitriol exerce principalement deux actions à ce niveau : la modulation de sa propre synthèse par l'inhibition de la 1α -hydroxylase rénale et l'augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du calcium et du phosphate.

L'action du calcitriol sur la réabsorption du calcium s'exerce surtout au niveau du tubule distal. La réabsorption du calcium se fait par voie active transcellulaire en trois étapes toutes régulées par le calcitriol [36] : le calcium entre dans la cellule par un canal calcium, le TRPV5, puis il est transféré à travers le cytosol jusqu'à la membrane basolatérale par la calbindine- D_{28K} pour finalement être extrudé hors de la cellule vers l'interstitium par l'échangeur NCX1 et la PMCA1b. À côté du calcitriol, la PTH constitue également un principal régulateur de la réabsorption tubulaire du calcium, elle augmente l'abondance du TRPV5 au niveau apical et celle du NCX1 à la membrane basolatérale (figure 8).

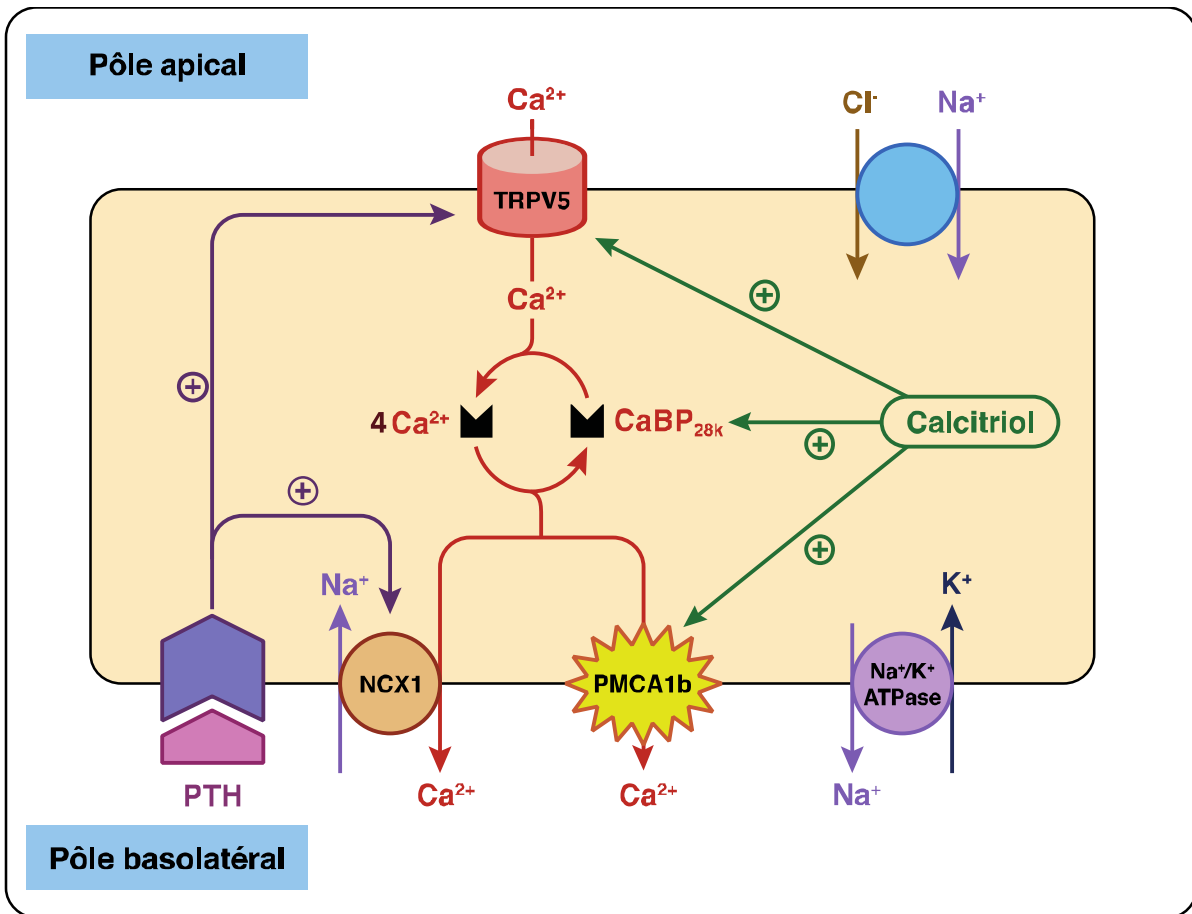


Figure 8. Représentation schématique de la réabsorption du calcium au niveau du tubule rénal distal. La cellule représentée est une cellule tubulaire distale. La réabsorption du calcium s'effectue par voie transcellulaire en trois étapes : le calcium entre dans la cellule par un canal calcium, le TRPV5, puis il est transféré à travers le cytosol jusqu'à la membrane basolatérale par la calbindine-D_{28K} (CaBP_{28K}) pour finalement être extrudé hors de la cellule vers l'interstitium par l'échangeur Na⁺/Ca²⁺ (NCX1) et la Ca²⁺-ATPase (PMCA1b). Au niveau du tubule distal, le calcitriol stimule l'expression du TRPV5, de la CaBP_{28K} et du NCX1, ce qui favorise la réabsorption du calcium. La PTH favorise également la réabsorption de calcium dans le tubule distal en stimulant l'abondance du TRPV5 à la membrane apicale et celle du NCX1 à la membrane basolatérale. Figure modifiée d'après [29].

La stimulation de la réabsorption du phosphate par le calcitriol s'effectue au niveau tubulaire proximal. Cette réabsorption repose sur l'expression apicale de symporteurs sodium-phosphates (NPT2a et NPT2c) dont l'expression est fortement augmentée par le calcitriol et réduite par la PTH et le FGF23 (*Fibroblast Growth Factor 23*) [37].

En plus, le calcitriol module la réabsorption du phosphate. D'une part, par l'inhibition de la synthèse et la sécrétion de la PTH, ce qui diminue l'effet phosphaturiant de cette hormone [37]. D'autre part, par l'inactivation du gène PHEX (*Phosphate regulating gene with Homologies to Endopeptidases on the X chromosome*) codant une endopeptidase qui inactive, par hydrolyse, l'hormone phosphaturiante, la phosphatonine FGF23 [30, 38, 39].

4. Au niveau des parathyroïdes

L'action du calcitriol sur la diminution de la sécrétion du PTH par les cellules parathyroïdiennes est bien établie. Cette action est le résultat d'un mécanisme transcriptionnel : le calcitriol agit par l'intermédiaire de son récepteur VDR, avec lequel il se lie à une séquence de la région promotrice du gène de la PTH pour en réprimer l'expression.

En parallèle, le calcitriol stimule également l'expression du gène codant les récepteurs sensibles au calcium (CaSR pour *calcium-sensing receptor*), ce qui permet une amplification de son effet suppresseur sur la synthèse la PTH [40].

C. Effets biologiques de découverte récente

1. Vitamine D et immunité [41, 42]

Les actions de la vitamine D sur les cellules immunitaires sont sous-tendues par deux faits biologiques : la présence du VDR dans les cellules immunitaires (en particulier les lymphocytes, les macrophages et les cellules dendritiques) et l'expression de la 1 α -hydroxylase.

À la différence de l'enzyme rénale, la 1 α -hydroxylase exprimée par les cellules du système immunitaire n'est pas régulée par les paramètres du métabolisme phosphocalcique, mais par des stimuli immunologiques comme l'interféron- γ (IFN γ). Le calcitriol produit localement est physiologiquement concentré dans le microenvironnement lymphoïde et agit sur le système immunitaire de façon intracrine, autocrine ou paracrine.

De nombreuses études ont montré que la vitamine D est un immunomodulateur. En effet, il est capable de stimuler l'immunité innée, responsable de la défense anti-infectieuse, mais aussi d'inhiber l'immunité acquise, impliquée dans certaines maladies auto-immunes. La vitamine D agit sur l'immunité innée, l'immunité adaptative et diverses autres cibles (mastocytes, polynucléaires éosinophiles, sécrétion d'IgE).

L'immunité innée comporte tous les mécanismes qui permettent de résister aux infections, mais sans nécessiter spécifiquement la reconnaissance de l'agent pathogène. La vitamine D peut augmenter l'expression des récepteurs *toll-like* (TLR) et de divers peptides antimicrobiens notamment les α -défensines et les cathélicidines [43]. A l'inverse, un déficit en 25(OH)D peut favoriser les infections à *Staphylococcus aureus*. La vitamine D diminue l'expression des récepteurs des cellules dendritiques et leur activation par les lipopolysaccharides (LPS) ainsi que les propriétés fonctionnelles de ces cellules (chimiotactisme, présentation des antigènes). De plus, la vitamine D induit l'autophagie des macrophages humains contre les pathogènes opportunistes [44].

L'immunité adaptative comporte des cellules qui reconnaissent spécifiquement les agents pathogènes et qui en gardent la mémoire. Les lymphocytes T (Th1 et Th2) sont les principaux acteurs, et la vitamine D module leurs actions. Elle diminue la libération des cytokines pro-inflammatoires par les cellules mononuclées du sang périphérique et par les cellules T. Elle inhibe la sécrétion des cytokines de type Th1 et Th17, mais son action est plus controversée quant à la production des cytokines de type Th2 [45]. De anciennes études ont suggéré que le calcitriol améliore le développement des lymphocytes Th2, mais des études ultérieures ont indiqué que ceci ne favorise en aucun cas le phénotype Th2 [46].

L'action du calcitriol sur les lymphocytes B n'est pas clairement élucidée. Une étude récente suggère que la vitamine D supprime d'une part, la production des immunoglobulines, ce qui suppose un effet facilitant du déficit en vitamine D sur le développement des allergies IgE-dépendantes [47]. D'autre part, elle inhibe la prolifération et la différenciation des lymphocytes B. La même étude a rapporté que chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) ; une maladie auto-immune caractérisée par une hyperactivité des lymphocytes B ; une carence en vitamine D a été notée.

2. Vitamine D et cancer

De très nombreux types de cellules cancéreuses expriment le VDR et en particulier celles du mélanome, du carcinome mammaire, de la leucémie myéloïde chronique (LMC), de l'adénocarcinome colique, utérin, prostatique et vésical [8, 48].

Le calcitriol a des effets anticancéreux. Il agit sur la différenciation et la prolifération cellulaire : il inhibe la prolifération des cellules cancéreuses en les bloquant en phase G1. Ceci passe par la stimulation de la synthèse des protéines inhibitrices du cycle cellulaire, la p21 et la p27, par l'expression de la molécule d'adhésion cellulaire, la E-cadhérine et par l'inhibition de l'activité transcriptionnelle de la β -caténine [8, 19].

Le calcitriol module également la production de certains proto-oncogènes (*c-myc* et *c-fos*) [23] et il peut favoriser l'apoptose de certaines cellules cancéreuses en bloquant la production de la protéine anti-apoptotique, la Bcl-2 [49]. Il est finalement susceptible de favoriser la différenciation de ces cellules, de réduire l'angiogenèse et le risque de dissémination métastatique [8].

3. Vitamine D et risque cardiovasculaire

Plusieurs études d'observation rapportent une association entre le risque cardiovasculaire et des concentrations sériques basses en 25(OH)D, mais la relation de causalité n'est pas définitivement établie [41, 50]. Ces observations peuvent s'expliquer à la fois par des effets directs et indirects de la vitamine D sur le système cardiovasculaire.

Les effets directs sont liés à l'expression du VDR et de la 1 α -hydroxylase par les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses vasculaires et les cellules endothéliales [51, 52]. De plus, sur des modèles cellulaires et animaux, les gènes dont la transcription est stimulée au cours de l'hypertrophie myocardique (facteur natriurétique atrial par exemple) possèdent des VDRE et ils sont inhibés par le calcitriol [50]. Enfin, celui-ci inhibe la prolifération des cardiomyocytes, module leur contractilité et stimule la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires ainsi que l'expression du VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) par ces cellules [53].

Les effets indirects potentiels de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire concernent, en plus du contrôle glycémique, la régulation du système rénine-angiotensine (SRA) et de l'inflammation. Les souris invalidées pour le gène codant le VDR ou la 1 α -hydroxylase présentent une activation du SRA responsable d'une hypertension artérielle et d'une hypertrophie cardiaque [54].

4. Vitamine D et diabète

En 1980, Norman *et al.* ont observé que la sécrétion d'insuline par le pancréas est sélectivement inhibée par l'hypovitaminose D. Après, plusieurs travaux ont suggéré la présence du VDR et du CYP27B1 au niveau des cellules β de Langerhans, et par l'existence au niveau des tissus cibles à l'insuline du VDRE dans le promoteur du gène humain codant le récepteur de cette hormone.

In vitro, le calcitriol active directement la transcription génique du récepteur de l'insuline humaine, stimule son expression et améliore le transport du glucose facilité par l'insuline [55].

La sécrétion d'insuline est un processus dépendant du calcium, par conséquent, une modification dans le flux de cet ion peut affecter la sécrétion de cette hormone [56]. Le calcitriol module également la calbindine qui joue un rôle dans la modulation de l'exocytose calcium-dépendante des vésicules (figure 9).

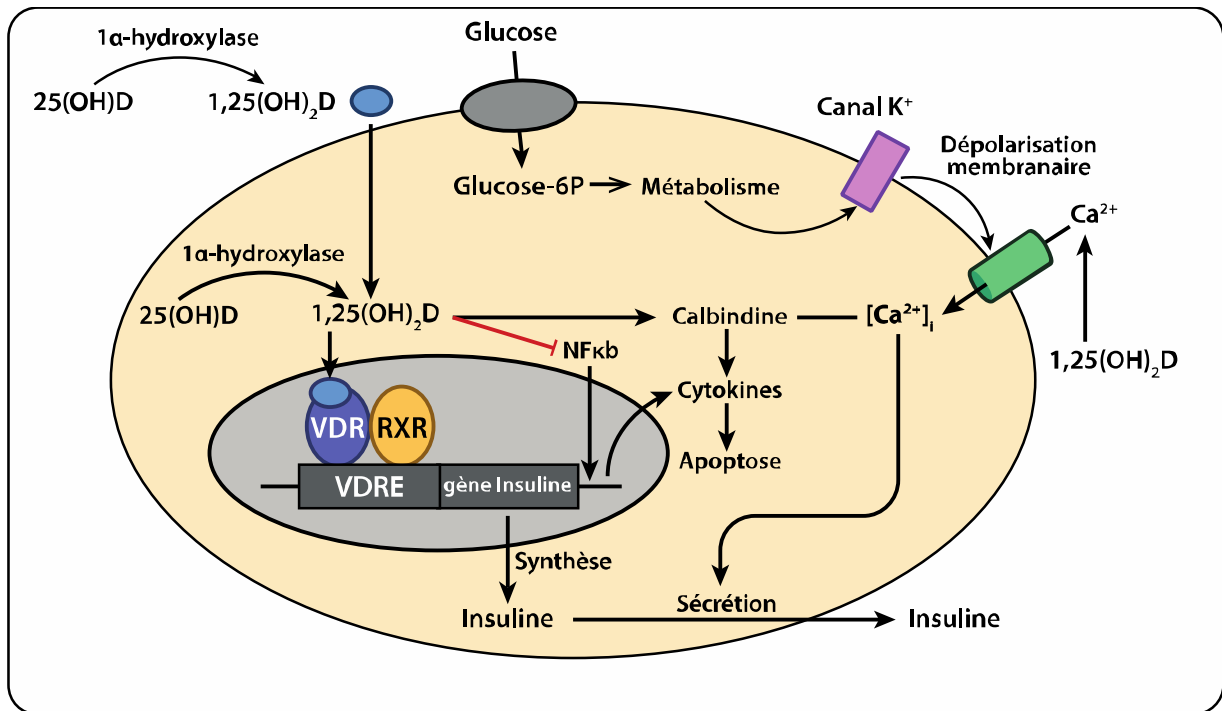


Figure 9. Actions de la vitamine D sur la cellule β pancréatique. Le calcitriol apporté par la circulation ou synthétisé localement agit directement par la voie génomique de la sécrétion d'insuline. Il augmente en plus la longévité de la cellule β par l'inactivation du facteur NFκb responsable de la transcription des cytokines apoptotiques. Une action indirecte du calcitriol sur la sécrétion de l'insuline s'exerce d'une part, par la régulation extracellulaire du Ca^{2+} et de flux calcique à travers la cellule et d'autre part, par la modulation de l'activité de la calbindine. Toute altération de la concentration intracellulaire en Ca^{2+} affecte négativement la sécrétion de l'insuline qui est calcium-dépendante. La calbindine protège également contre l'apoptose par un effet tampon du calcium intracellulaire. Figure modifiée d'après [57].

5. Vitamine D et cerveau [58]

Les principaux métabolites de la vitamine D tels que la 25(OH)D, la 1,25(OH)₂D et la 24,25(OH)₂D, sont présents dans le liquide céphalorachidien humain (LCR). D'une façon similaire à d'autres neurostéroïdes, les métabolites de la vitamine D sont capables de traverser la barrière hémato-encéphalique. Néanmoins, la perméabilité de celle-ci n'est peut-être pas nécessaire, parce que les enzymes du cytochrome P450 impliquées dans la conversion de la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D et la 1,25(OH)₂D en 24,25(OH)₂D (respectivement CYP27B1 et CYP24A1) sont présentes dans le cerveau [59].

In vivo, la vitamine D peut protéger le cerveau contre certaines toxines, agents inflammatoires, ou de l'excès de calcium. C'est un neuroprotecteur :

- L'excès du calcium est neurotoxique pour les cellules cérébrales, le calcitriol bloque ces effets toxiques par une régulation négative des canaux calciques voltage-dépendant de type L dans les neurones [60].
- Le calcitriol bloque la capture neuronale des radicaux libres de l'oxygène tel que le peroxyde d'hydrogène. Le mécanisme exact de cette action n'est pas encore clair, mais il semblerait que la transcription et la synthèse protéique sont nécessaires pour cet effet protecteur, suggérant une régulation génomique traditionnelle [58].

La vitamine D stimule l'expression d'un certain nombre de facteurs neurotrophiques, dont le plus important est le facteur de croissance neuronale (NGF pour *Nerve Growth Factor*) [61].

6. Vitamine D et grossesse [10]

Le placenta humain exprime tous les composants nécessaires à la signalisation de la vitamine D, y compris le VDR, RXR, CYP27B1 et CYP24A1. Weisman *et al.* ont constaté que les cellules déciduales humaines et placentaires synthétisent la 1,25(OH)₂D et la 24,25(OH)₂D.

Pendant la grossesse, la synthèse rénale du calcitriol augmente. En plus, les caduques et le placenta produisent également une grande quantité du calcitriol par le CYP27B1. En outre, la méthylation spécifique du CYP24A1 placentaire réprime la transcription de ce gène. La synthèse dépasse ainsi la clairance et le taux du calcitriol augmente, une augmentation sérique qui peut être deux fois plus chez la femme enceinte en troisième trimestre que chez la femme non enceinte ou en post-partum.

Le calcitriol joue un rôle immunomodulateur autocrine et paracrine pendant la gestation. Il affecte les cellules dendritiques déciduales et les macrophages qui, à leur tour, interagissent à l'interface fœto-maternelle et stimulent les cellules T régulatrices. Le calcitriol inhibe également la libération des cytokines de type Th1 et stimule la libération de celles des Th2, qui deviennent surtout dominantes au moment de l'implantation. Cette modulation du système immunitaire peut empêcher le rejet de l'embryon implanté.

Le calcitriol contribue également à la transformation des cellules endométriales en cellules déciduales et à l'augmentation de l'expression de HOXA10 (*homeobox protein Hox-A10*), un gène important pour l'implantation embryonnaire et à la différenciation myéloïde en début de grossesse.

Établi comme le tissu endocrine du placenta humain, le tissu villositaire sécrète de multiples hormones qui maintiennent la grossesse et modulent la physiologie placentaire. Au niveau du syncytiotrophoblaste, le calcitriol régule par voie autocrine l'expression de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), l'hormone lactogène placentaire (hPL), l'œstradiol et la progestérone.

D'autres données suggèrent que le calcitriol aide à l'implantation et le maintien d'une grossesse normale, favorise la croissance fœtale en assurant un apport adéquat en calcium, contrôle la sécrétion de plusieurs hormones placentaires, et limite la production des cytokines pro-inflammatoires.

7. Vitamine D et obésité [62, 63]

Il a été démontré que le calcitriol joue un rôle important dans la modulation de la fonction des adipocytes. Expérimentalement, Il régule le métabolisme lipidique et l'homéostasie énergétique via des actions génomiques et non génomiques.

Via son récepteur membranaire, le $1,25(\text{OH})_2\text{D-MARRS}$, le calcitriol régule indirectement le métabolisme lipidique des adipocytes par la modulation du calcium intracellulaire ($[\text{Ca}^{2+}]_i$). Ceci reflète le lien entre le calcium alimentaire et l'obésité. La production accrue du calcitriol en réponse à un régime alimentaire pauvre en calcium stimule l'afflux de Ca^{2+} dans les adipocytes et par conséquent, favorise l'obésité à la fois par l'inhibition de la lipolyse et la stimulation de la lipogenèse. Le résultat, la suppression des taux élevés du calcitriol par un apport alimentaire riche en calcium peut constituer une cible lors des interventions contre l'obésité (figure 10).

Le calcitriol exerce également une action via le VDR et inhibe l'expression de la protéine découplante 2 (UCP2 pour *uncoupling protein 2*). Celle-ci est exprimée de manière ubiquitaire, avec une forte concentration au niveau du tissu adipeux. L'UCP2 joue un rôle de découplant du métabolisme de la production d'ATP, de sorte qu'il y'a d'avantage de chaleur produite, elle est également impliquée dans le transport des acides gras à travers la membrane mitochondriale interne lors de la β -oxydation.

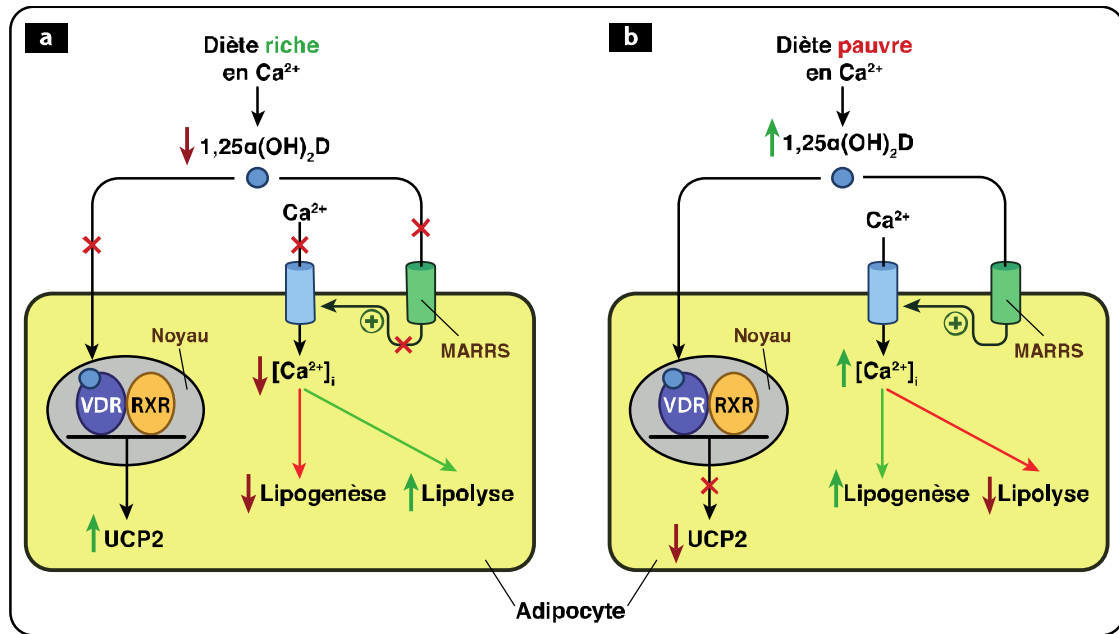


Figure 10. Actions génomiques et non génomiques du calcitriol sur le métabolisme de l'adipocyte. (a) La suppression des effets du calcitriol par un apport alimentaire riche en calcium. (b) Lors d'un apport alimentaire pauvre en calcium, le taux du calcitriol augmente, le résultat est une inhibition de l'expression de la protéine découplante UCP2, en plus d'une inhibition de la lipolyse et stimulation de la lipogenèse, d'où un risque d'obésité. Figure modifiée d'après [63].

Le calcitriol contrôle la concentration et la biodisponibilité intracellulaire des glucocorticoïdes dans le tissu adipeux. Récemment, il a été démontré qu'il régule positivement l'expression de la 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (11β-HSD1) qui favorise la production du cortisol actif à partir de la cortisone inactive.

Les études ont montré que le calcitriol, à faible dose (0,1-10 nM), exerce un effet anti-apoptotique sur les adipocytes, il inhibe l'expression des gènes apoptotiques comme la caspase-1 et la caspase-3, mais également stimule l'expression des gènes anti-apoptotiques tels que le gène Bcl-2.

PARTIE II

VITAMINE D ET POUMONS

I. VITAMINE D ET LE DEVELOPPEMENT STRUCTURAL ET FONCTIONNEL DES POUMONS [64]

Parmi les systèmes soumis à l'action de la vitamine D, on retrouve le système respiratoire. Quelles sont les relations pouvant s'établir entre cette vitamine et le poumon ? Quels seraient les effets d'une carence sur la structure et le fonctionnement de l'organe.

Les publications actuelles traitent surtout l'interaction de la vitamine D avec le mésenchyme et l'épithélium dans le développement pulmonaire, en montrant que la vitamine D d'une part, stimule les cellules ATII (*Alveolar Type II cells*), la différenciation et la prolifération des LIF (*lipofibroblasts*) et d'autre part, inhibe l'apoptose des LIF et le phénotype myogénique des voies aériennes proximales et distales.

A. Preuves issues des études humaines prouvant les effets sur le poumon

① La calbindine, dont l'expression est stimulée par la vitamine D, est présente à des niveaux élevés dans les tissus pulmonaires de fœtus humain à la mi-gestation, ce qui laisse supposer le rôle de la vitamine D dans le développement pulmonaire du fœtus. De plus, les poumons fœtaux issus d'une culture d'organes et les cellules ATII isolées d'une culture primaire expriment tous les deux un faible niveau de VDR, qui augmente considérablement en incubation avec le calcitriol ;

② Les fibroblastes pulmonaires humains, fœtaux (IMR-90) et sénescents expriment également le VDR ;

③ Le traitement par la vitamine D des fibroblastes pulmonaires fœtaux humains montre une augmentation de l'activité pyruvate kinase avec production de lactate et diminution du nombre cellulaire et la synthèse d'ADN, ce qui suggère des effets fonctionnels supplémentaires de la vitamine D sur le poumon humain ;

④ La vitamine D inhibe également le TGF- β 1 (*transforming growth factor β 1*) qui induit la prolifération et la différenciation myogénique des fibroblastes [65] ;

⑤ Il a été démontré que le traitement des cellules ATII humaines (H441) avec le calcitriol ou son métabolite 3-épi augmente la synthèse des phospholipides et des protéines de surfactant, ce qui suggère la présence du VDR dans les cellules ATII ;

⑥ Cependant, les effets du calcitriol sur l'expression génique des protéines de surfactant semblent être plus complexes puisqu'il diminue d'un côté la transcription des ARNm de la protéine SP-A (*surfactant protein A*) au niveau de tissu pulmonaire fœtale et les cellules isolées ATII. De l'autre côté, il augmente la transcription des ARNm de la protéine SP-B dans les cellules ATII. Par contre, le calcitriol n'a aucun effet sur la transcription des ARNm de la protéine SP-C ;

⑦ Plus de 3000 gènes contiennent le VDRE, et beaucoup de ces gènes sont impliqués dans le développement pulmonaire ;

⑧ Enfin, il est intéressant de noter que les rachitiques prématurés présentent une détresse respiratoire, probablement en raison d'une altération structurale et fonctionnelle des poumons à cause d'une carence en vitamine D.

B. Preuves sur d'autres mécanismes moléculaires issues des études animales

① Le gène codant le facteur de croissance dérivé des plaquettes, qui est essentiel pour la septation alvéolaire, contient un VDRE et il a été montré qu'il est positivement régulé chez le rat après un traitement avec un analogue puissant de la vitamine D, l'EB1089. Ceci suggère un mécanisme supplémentaire potentiel des effets de la vitamine D sur le développement du mésenchyme pulmonaire [66, 67] ;

② La vitamine D régule aussi une protéine mésenchymateuse, la Igl1 (*late gestation lung protein 1*), dont l'expression est au maximum entre la fin de la gestation et le début de la vie postnatale et qui est impliquée dans la régulation de la ramification des voies aériennes. Le calcitriol a été suggéré comme modulateur de l'interaction entre les glucocorticoïdes et l'acide rétinoïque, deux principaux acteurs impliqués à la fois dans l'expression de la Igl1 et le développement pulmonaire ;

③ La VDUP1 (*Vitamin D-Upregulated Protein 1*), une protéine exprimée dans l'épithélium respiratoire des petites bronchioles, des cellules épithéliales alvéolaires et les cellules mésenchymateuses chez le fœtus ovin, a été suggérée d'être le médiateur responsable de l'expansion des poumons [68] ;

Enfin, en plus des effets moléculaires, structuraux et fonctionnels exposés ci-dessus de la vitamine D sur le développement pulmonaire, elle a aussi de nombreux effets sur le système immunitaire de l'appareil respiratoire [45], ce qui lui permet d'affecter le développement pulmonaire par de multiples mécanismes.

II. VITAMINE D ET MALADIES PULMONAIRES

Des études ont montré que l'enzyme 1 α -hydroxylase et le VDR sont exprimés dans les poumons et les cellules du système immunitaire. Ces observations ont conduit à beaucoup d'études épidémiologiques et fondamentales portant sur les effets de la vitamine D sur la réponse immunitaire, les infections et le développement des maladies pulmonaires.

Une carence en vitamine D a été associée à un risque accru d'infections, en particulier, la tuberculose et les infections virales des voies respiratoires. Cette vitamine peut également jouer un rôle dans le développement des maladies pulmonaires obstructives comme l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) [47].

A. Poumon et immunité [46]

L'expression extra-rénale de la 1 α -hydroxylase a été trouvée dans diverses cellules du système immunitaire, y compris les macrophages alvéolaires, les cellules dendritiques et les lymphocytes, ainsi que dans l'épithélium respiratoire. Le calcitriol produit localement agit d'une façon autocrine ou paracrine pour moduler la prolifération et la différenciation cellulaire et la fonction immunitaire.

1. Épithélium respiratoire

L'épithélium respiratoire est constamment exposé aux micro-organismes potentiellement pathogènes. La reconnaissance de ces agents pathogènes par les cellules épithéliales respiratoires conduit à l'activation des voies de signalisation intracellulaire aboutissant à la transcription des gènes codant pour une variété de molécules effectrices, notamment les agents antimicrobiens, l'interféron de type 1, les cytokines pro-inflammatoires et les chimiokines.

Des travaux récents ont montré que l'épithélium respiratoire exposé au calcidiol est capable de générer du calcitriol. Les cellules primaires de l'épithélium respiratoire expriment un niveau relativement élevé de l'ARNm de la 1 α -hydroxylase et un niveau basal de la 24-hydroxylase. Contrairement aux macrophages alvéolaires, qui ont besoin d'être stimulés pour convertir le calcidiol en calcitriol, les cellules épithéliales respiratoires produisent le calcitriol d'une façon constitutive à l'état basal et la présence d'un pathogène augmente davantage cette production.

La production locale du calcitriol dans les poumons régule potentiellement les réponses immunitaires pulmonaires. Le calcitriol produit par l'épithélium respiratoire, augmente directement l'expression des gènes régulés par le VDR. Les produits de ces gènes, tels que le co-récepteur CD14 et la cathélicidine, sont respectivement impliqués dans la reconnaissance et l'élimination du pathogène.

2. Macrophages alvéolaires

À l'instar de l'épithélium respiratoire, les macrophages alvéolaires peuvent également produire du calcitriol. Par contre, l'expression de la 1 α -hydroxylase n'est pas constitutive, les macrophages alvéolaires ont besoin d'abord d'être stimulés soit par un ligand fixé sur leurs récepteurs TLR2/1, par l'IFN- γ ou les LPS avant de générer le calcitriol. Les données épidémiologiques suggèrent qu'un taux faible en vitamine D est associé à une prédisposition à la tuberculose.

3. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques jouent un rôle clé dans l'initiation et la régulation de la réponse immunitaire adaptative vis-à-vis des antigènes inhalés. Les cellules dendritiques forment un réseau contigu à travers l'épithélium respiratoire.

En plus du calcitriol exogène, le calcitriol produit localement par les cellules dendritiques inhibe leurs différenciations, leurs maturations et leurs fonctions, il diminue l'expression du CMH de classe II et les molécules de co-stimulation, il réduit la production d'IL-12, et augmente celle de l'IL-10 [45].

4. Lymphocytes

Outre son action indirecte sur les lymphocytes par l'intermédiaire des cellules dendritiques, la vitamine D peut également agir directement sur ces cellules. Les lymphocytes T et B activés expriment à la fois le VDR et le CYP27B1.

En relation directe avec les poumons, il est prouvé que la fonction des lymphocytes T régulateurs est altérée dans les maladies allergiques et asthmatiques. La vitamine D, en stimulant la sécrétion de l'IL-10 par les lymphocytes T, a été montrée capable d'inverser la résistance aux stéroïdes.

B. Vitamine D et infections pulmonaires

1. Données générales [69]

Les infections respiratoires sont une cause majeure de morbidité et de mortalité. Bien qu'elles soient souvent discutées collectivement, elles constituent un groupe complexe et hétérogène d'infections.

Étant donné la complexité et la diversité des infections respiratoires, il serait difficile de lier un facteur individuel comme la vitamine D à un risque de développement de ce mélange complexe de maladies.

Pour être plus précis, la vitamine D pourrait avoir une importante association avec certains types d'infections respiratoires, définies par des zones anatomiques spécifiques et par des organismes pathogènes spécifiques. Elle pourrait également influencer la sévérité des maladies.

Des études épidémiologiques ont montré qu'un faible taux sérique du calcidiol est associé à un risque plus élevé d'infections des voies respiratoires supérieures et inférieures et un manque en vitamine D peut contribuer aux symptômes des patients asthmatiques [70].

Wayse *et al.* ont rapporté les résultats d'une étude cas-témoin que les enfants indiens âgés de 2 à 60 mois et qui étaient déficitaires en vitamine D (taux sériques de calcidiol < 9 ng/mL) avaient dix fois plus de chances de développer des infections sévères aiguës des voies respiratoires basses que ceux qui avaient un niveau sérique plus élevé en calcidiol [71].

L'analyse des données de l'enquête NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey III*) a montré que les infections des voies respiratoires hautes étaient associées à un déficit en calcidiol. Cette association est davantage plus marquée chez les asthmatiques [72].

2. La vitamine D et maladies respiratoires virales [73]

Des travaux récents soulignent le rôle potentiel de la vitamine D dans la lutte contre les infections respiratoires virales. Les cellules épithéliales pulmonaires, lorsqu'elles sont traitées avec la vitamine D, augmentent l'expression du co-récepteur CD14 et la cathélicidine. En plus, la vitamine D induit la synthèse du facteur I κ B α , un inhibiteur du facteur NF κ B. Le résultat est une diminution de l'induction virale des gènes inflammatoires.

Des études ont établi des liens possibles entre les polymorphismes du VDR et les infections respiratoires [53]. Ainsi, les polymorphismes d'un seul nucléotide dans le VDR sont associés à des conséquences graves lors d'une bronchiolite liée au virus respiratoire syncytial (VRS) et les infections aiguës des voies respiratoires basses (ALRI). Ceci est dû probablement, à l'association du VDR à l'immunité innée.

3. La vitamine D et tuberculose

La tuberculose est la deuxième cause de décès par infection dans le monde entier [74]. Elle est causée par un germe, acido-alcool-résistant, le *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), qui a été décrit par Koch en 1882.

Le *Mycobacterium tuberculosis* est un pathogène strictement humain dont la transmission et les stratégies d'évasion immunitaire sont diverses et efficaces. L'immunité antituberculeuse est généralement de type cellulaire et elle arrive souvent à limiter la pathogénicité du germe.

Plusieurs mécanismes différents ont été proposés pour expliquer comment la vitamine D potentialise l'action antimicrobienne des cellules immunitaires. Les études publiées récemment indiquent que la cathélicidine induite par la vitamine D, joue un rôle clé [46, 75].

Quand un macrophage/monocyte est stimulé via son récepteur TLR2/1 par un agent infectieux tels que le MTB ou son lipopolysaccharide (LPS), le signal induit l'expression à la fois du VDR et le CYP27B1 [76]. Le calcitriol produit à partir du calcidiol sérique agit par voie autocrine génomique où il augmente l'expression de la cathélicidine qui est capable de promouvoir l'immunité innée et l'induction de la destruction des agents infectieux comme celui de la tuberculose [77]. Il est également probable que le calcitriol produit dans les monocytes/macrophages soit libéré pour agir localement sur les lymphocytes T et les lymphocytes B activés afin de moduler respectivement la synthèse des cytokines et des immunoglobulines [7].

Le calcitriol régule directement sa propre synthèse par un rétrocontrôle négatif du CYP27B1 et par l'induction du CYP24A1. Il inhibe également la synthèse du TLR2/1, TNF (*tumor necrosis factor*) et les métalloprotéases matricielles (MMP), enzymes impliquées dans la pathogenèse des cavitations pulmonaires [78].

C. Vitamine D et cancer du poumon [79]

La vitamine D peut avoir des effets bénéfiques contre le développement des tumeurs pulmonaires. Par ses actions antiproliférative, antimétastatique et anti-angiogénique [79], elle freine la croissance cellulaire. Les cellules néoplasiques acquièrent des mécanismes d'échappement à cette fonction de régulation. Il existe des preuves sur de tels changements qui se produisent dans les cellules cancéreuses du poumon.

1. La réduction de la biodisponibilité du calcitriol

La vitamine D circulante (calcidiol et calcitriol) existe sous forme liée, principalement à la VDBP, qui présente une plus grande affinité vis-à-vis de ce substrat. Toutefois, il existe une faible fraction transportée par l'albumine et les chylomicrons.

Une augmentation accrue de la VDBP peut conduire à une diminution de la disponibilité du calcitriol circulant. Le mécanisme par lequel les concentrations de celle-ci dépassent largement celle du calcitriol et calcidiol reste mal élucidé. Alternativement, la VDBP peut avoir d'importantes fonctions régulatrices, même lorsqu'elle n'est pas liée à la vitamine D.

Les macrophages alvéolaires peuvent convertir le calcidiol en calcitriol sous l'action de la 1 α -hydroxylase. Cette enzyme est également connue pour être exprimée dans une lignée tumorale du carcinome pulmonaire non à petites cellules (SW 900 et SK-Luci-6). Il est évident que ces deux lignées cellulaires maintiennent un mécanisme pour éviter la régulation du cycle cellulaire par le calcitriol. Au niveau intracellulaire, cette molécule est métabolisée en composés inactifs par le CYP24A1. Un support de ce mécanisme est fourni par les travaux d'Anderson et ses collaborateurs. Dans 20 échantillons de tumeurs du poumon analysés (un mélange d'adénocarcinome, cancer bronchique à petites cellules et un léiomyosarcome), ces auteurs ont trouvé des niveaux significativement plus élevés du CYP24A1 par rapport aux tissus pulmonaires témoins.

2. Les altérations de l'expression du VDR

Le VDR est exprimé dans presque tous les types cellulaires. Il a été montré que cette expression est inversement corrélée avec le grade histologique des tumeurs primaires. Plus précisément, il a été noté que 62 % des 63 échantillons de tumeurs évalués n'expriment pas le VDR.

Un autre mécanisme qui pourrait conduire au développement tumoral malin est la présence du polymorphisme dans le VDR qui altère son affinité de liaison ou son fonctionnement.

D. Vitamine D et maladies obstructives des voies aériennes

1. La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)

La BPCO est une maladie qui se manifeste par une obstruction bronchique persistante, avec une augmentation de la réponse inflammatoire dans les voies respiratoires et les poumons en contact avec des particules nocives et de gaz. La BPCO est accompagnée par des symptômes de dyspnée d'effort, une toux et une production du mucus.

Les patients atteints de la BPCO peuvent avoir des exacerbations aiguës qui conduisent à une baisse plus rapide du volume expiratoire maximale par seconde (VEMS). Les exacerbations sont le plus souvent provoquées par une infection virale ou bactérienne.

La carence en vitamine D est très fréquente dans la BPCO et elle est corrélée avec la sévérité de la maladie [80, 81]. Les nouvelles connaissances sur les effets immunomodulateurs de la vitamine D y compris ses effets anti-inflammatoires et éventuellement antimicrobiens ont fait que cette substance peut affecter la pathogenèse de la BPCO.

Les patients atteints de la BPCO devraient être considérées comme des personnes à haut risque de développer une carence en vitamine D. Cette carence serait secondaire à une variété de raisons : faible apport alimentaire, réduction de la capacité de synthèse de la vitamine D par la peau due au vieillissement et au tabagisme, l'absence d'activités en plein air et le manque d'exposition au soleil, altération de l'activation rénale du calcidiol et enfin, une faible capacité du stockage dans le muscle ou dans le tissu adipeux. Toutes ces raisons peuvent contribuer à un statut vitaminique insuffisant dans la BPCO [5].

Une preuve indirecte de cette association provient de nombreuses études faisant état d'une forte association entre l'ostéoporose et la BPCO, généralement indépendante de l'utilisation des corticoïdes. Les mécanismes proposés comprennent le rôle du calcitriol à moduler la formation des métalloprotéases de la matrice, la prolifération des fibroblastes et la synthèse du collagène. En outre, l'immunomodulation induite par le calcitriol pourrait affecter l'inflammation des voies aériennes qui est un processus central dans la pathogenèse de la BPCO [71].

2. Exacerbations aiguës de la BPCO

Avec la progression de la maladie, marquée par une baisse du VEMS, les patients atteints de la BPCO deviennent de plus en plus vulnérables aux exacerbations.

L'exacerbation de la BPCO est une aggravation aiguë des symptômes respiratoires qui est associée à l'aggravation de la fonction pulmonaire. Des études récentes ont montré que la qualité de vie et l'état de santé des patients sont principalement déterminés par la présence et la fréquence des exacerbations. Bien que les infections virales et bactériennes telles que sont supposés être la principale cause des exacerbations, d'autres facteurs comme la pollution de l'environnement et les allergènes ont également été identifiés [82].

Actuellement, aucune donnée directe ne lie la vitamine D à l'exacerbation aiguë de la BPCO. Néanmoins, les mécanismes immunitaires induits par le calcitriol peuvent jouer un rôle préventif contre les infections et ainsi contre l'exacerbation aiguë de la BPCO [71].

E. Vitamine D et asthme

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique qui provoque une augmentation de l'hyperréactivité bronchique occasionnant des épisodes récurrents de respiration sifflante et de dyspnée.

Le consensus, c'est que les bases immunologiques de l'asthme sont le résultat d'une réponse inappropriée des lymphocytes Th2 à l'égard des antigènes inoffensifs, communs, suspendus dans l'air, qui induisent la production d'IgE en plus d'une inflammation à éosinophiles des voies aériennes et l'hyperréactivité bronchique [83].

Ces réactions sont normalement supprimées par les lymphocytes T régulateurs (Trég) qui maintiennent la tolérance au niveau des voies respiratoires. Il semble de plus que le mécanisme du développement de l'asthme résulte d'un déséquilibre entre les Trég et les Th2 et que la capacité de renforcer la fonction de régulation peut représenter un traitement efficace contre l'asthme [46].

La relation entre l'asthme et la vitamine D a fait l'objet de plusieurs études au cours des dix dernières années. Bien que la plupart de ces études soutiennent un effet protecteur de la vitamine D, il existe des rapports indiquant qu'une supplémentation en vitamine D peut, au contraire, être un facteur de risque d'asthme [84]. Dans une étude de cohorte de naissance en Finlande [85], les sujets ayant régulièrement reçu de la vitamine D au cours de leur première année de vie (environ 200 UI/jour) avaient un risque supérieur, légèrement significatif, de développer de l'asthme à 31 ans que les patients témoins.

1. Mécanismes potentiels de la vitamine D dans l'asthme [86]

En s'appuyant sur le fait que le VDR est présent dans pratiquement tous les types cellulaires, en particulier dans les poumons et les cellules immunitaires, plusieurs mécanismes déterminent comment la vitamine D pourrait jouer un rôle dans diverses maladies pulmonaires. Aussi précisément de quelle manière le statut en vitamine D peut prévenir l'asthme et les allergies et comment peut-il moduler la gravité de la maladie ainsi que le traitement.

a. Génétique

Le VDR est un membre de la superfamille des récepteurs stéroïdiens. Des associations significatives entre les polymorphismes dans le gène VDR avec l'asthme ont été signalées simultanément dans deux études axées sur les familles d'Amérique du Nord [87, 88].

Une étude subséquente a également montré une association dans une population chinoise. Toutefois, des associations avec différents polymorphismes ont été rapportées dans ces études. Deux études allemandes n'ont pas trouvé d'associations significatives. Plus récemment, le même groupe allemand a trouvé qu'une variation génétique dans des gènes impliqués dans le métabolisme et les voies de signalisation de la vitamine D, autres que le VDR, a été transmise de façon préférentielle aux enfants asthmatiques.

Des études génétiques ont également été réalisées sur des modèles animaux et des tissus humains *in vitro*. Un groupe de chercheur a montré par des études sur des modèles murins que les souris invalidées pour le VDR ne développent pas d'asthme expérimental et que l'expression du VDR est nécessaire pour l'induction de l'inflammation pulmonaire, apparemment en contradiction avec l'hypothèse suggérant que la vitamine D a un rôle protecteur.

Quelques études ont été menées sur les tissus humains. En utilisant la RT-PCR et le Western blot, Bossé *et al.* ont récemment découvert que le VDR est présent dans les cellules musculaires lisses bronchiques de l'homme. Plus important encore, ils ont démontré que l'expression de nombreux gènes y compris ceux qui prédisposent à l'asthme, est régulée par le calcitriol.

L'implication génétique de la vitamine D dans l'asthme est susceptible d'être très complexe et de grande envergure.

b. Infections

Le rôle des infections dans la survenance de l'asthme continue d'être débattu. Selon une hypothèse émise initialement par l'épidémiologiste E. P. Strachen en 1989, la diminution de l'exposition aux endotoxines bactériennes en bas âge, augmente l'incidence de l'atopie et de l'asthme. Cette théorie hygiéniste suggère que l'absence d'infections oriente le développement du système immunitaire vers une réponse de type Th2 au lieu d'une réponse de type Th1.

D'un autre côté, les virus respiratoires, en plus d'être associés, dès la vie précoce à l'apparition de l'asthme, ils sont des déclencheurs potentiels de crises d'asthme. Bien qu'il semble que les asthmatiques n'ont pas de risque à développer des infections, ils sont toutefois à risque d'avoir des symptômes graves dus à ces infections. Par conséquent, le développement de l'asthme suite à une infection virale est probablement déterminé par des facteurs de l'hôte. Le statut en vitamine D est l'un des facteurs qui peut arbitrer ce risque. La vitamine D stimule la production de la cathélicidine, qui a à la fois un effet antibactérien et antiviral.

Le fait que la vitamine D a des effets sur plusieurs cellules du système immunitaire, il est plausible que l'état de déficience prédispose les enfants à développer de l'asthme suite à des infections virales. Deux petits essais de courte durée soutiennent le fait que l'amélioration du statut vitaminique D chez les enfants peut prévenir les crises d'asthme par la diminution des infections virales.

c. Effets sur le système immunitaire

Sur des modèles murins, il est prouvé que la vitamine D peut modifier l'équilibre entre les cytokines des lymphocytes Th1 et Th2 vers une dominance de ceux des Th2.

Dans plusieurs expériences, il a été observé que le traitement par le calcitriol conduit à une réduction de la sécrétion de l'IL-2 et l'IFN- γ par les Th1 et une augmentation de l'IL-4 par les Th2. Cela semble favoriser le risque d'asthme et d'allergies chez les humains. Cependant, Matheu *et al.* ont montré que la vitamine D a un double effet, au cours d'une inflammation pulmonaire à éosinophiles chez un modèle murin, la vitamine D renforce et supprime les réponses allergiques des Th2. Topilski *et al.* ont montré sur un modèle murin que la vitamine D régule négativement les réponses inflammatoires et réduit la production d'IL-4 dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire.

Dans les cellules humaines, la vitamine D a également la capacité d'inhiber les réponses des Th1 et des Th2. Pichler *et al.* ont montré que sur les cellules CD4+ et CD8+ présents dans le sang du cordon, la vitamine D inhibe non seulement la production de l'IFN- γ par l'IL-12, mais aussi supprime l'expression de l'IL-13 stimulé par l'IL-4.

Mis à part les effets de la vitamine D sur les cellules Th1 et Th2, il y'a une reconnaissance croissante qu'elle favorise l'induction des lymphocytes Trég. Les caractéristiques des Trég comprennent l'expression de cytokines potentiellement inhibitrices (IL-10 et TGF- β) et une puissante capacité inhibitrice des lymphocytes T effecteurs.

Ces effets de la vitamine D sur le système immunitaire sous-tendent son rôle régulateur qui résulte des voies de signalisation intracellulaire dans les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène. Ces voies conduisent à la sur- ou sous-expression des gènes.

Toujours en rapport avec l'asthme, il existe des preuves que la vitamine D pourrait avoir un rôle thérapeutique contre la résistance aux stéroïdes [89]. La vitamine D améliore la capacité de répondre aux glucocorticoïdes par l'induction de l'IL-10. Xystrakis *et al.* ont obtenu des lymphocytes CD4+ du sang périphérique des asthmatiques sensibles et résistants aux stéroïdes et ils ont constaté que l'administration de la vitamine D a restauré la sensibilité aux corticoïdes par l'induction des lymphocytes Trég sécrétant l'IL-10 [90]. Une étude ultérieure a montré que, en combinaison avec le Fluticasone (anti-inflammatoire stéroïdien), le calcitriol module chez l'homme, la sécrétion des chimiokines pro-inflammatoires par les muscles lisses bronchiques.

Un autre rôle de la vitamine D dans l'asthme est la potentialisation des effets de la désensibilisation. Dans un modèle murin asthmatique, la co-administration du calcitriol avec l'immunothérapie a inhibé significativement l'hyperréactivité bronchique et il a potentialisé la réduction du taux d'IgE spécifiques de l'OVA (ovalbumine), de l'éosinophilie des voies aériennes, et les cytokines des lymphocytes Th2.

La vitamine D semble également affecter le développement *in utero* du système immunitaire qui commence à exercer ses effets dès le début de la vie humaine. Une étude récente a examiné le lien entre le taux en vitamine D dans le sang du cordon avec les paramètres de la fonction immunitaire. Chi *et al.* ont montré que ce taux était inversement proportionnel aux lymphocytes T régulateurs. Bien que la conséquence clinique de cette association inverse ne soit pas claire, ils soutiennent l'idée que le niveau de la vitamine D *in utero* affecte le développement immunitaire et il peut influencer la régulation immunitaire tôt dans la vie.

d. Effets sur le développement et la fonction pulmonaire

Le développement du poumon commence *in utero* et se poursuit à travers les premières années de la vie. À la fin du développement pulmonaire fœtal, l'épithélium alvéolaire subit une différenciation dans le cadre de sa préparation à l'échange gazeux après la naissance.

La maturation pulmonaire fœtale comprend entre autre, la différenciation des pneumocytes de type II, avec la disparition progressive du glycogène et le début de la synthèse du surfactant. La naissance prématurée, avant la mise en place complète de surfactant, conduit au syndrome de détresse respiratoire. Nguyen *et al.* à travers une série d'études sur les poumons du fœtus chez le rat, ont identifié les cellules alvéolaires de type II comme une cible pour le calcitriol et ils ont montré également que la vitamine D est importante dans la maturation des poumons et pour la production du surfactant. Chez l'homme, l'effet de la vitamine D sur la production du surfactant a été confirmé, bien que les mécanismes soient plus complexes que chez le rat.

Outre ses effets sur les pneumocytes de type II et la production du surfactant, la vitamine D semble également avoir des effets sur la croissance et le développement pulmonaire. Gaultier *et al.* ont étudié la mécanique pulmonaire chez des rats âgés de 50 jours nés de mères dont l'apport alimentaire est privé de la vitamine D. Ils ont rapporté une diminution significative de la compliance pulmonaire par rapport aux rats nés de mères dont le régime contient de la vitamine D. Ceci suggère une perturbation dans la croissance pulmonaire chez les rats déficients en cette vitamine.

Une étude plus récente de Zosky et ses collaborateurs [91] sur les effets d'une carence en vitamine D sur un modèle murin, a rapporté que la progéniture de souris déficientes en vitamine D avait un volume pulmonaire diminué comparée à une descendance de souris non déficientes, bien qu'il n'y ait pas de différences histologiques entre les poumons. Cette étude ajoute à la littérature que la déficience en vitamine D affecte le développement pulmonaire *in utero*.

Chez l'homme, la vitamine D a également été impliquée dans le développement pulmonaire. Les premières études ont utilisé la présence de la calbindine comme un marqueur moléculaire de l'action du calcitriol dans les tissus.

Brun *et al.* ont signalé des niveaux élevés de la calbindine dans les tissus pulmonaires de fœtus humain à la 14-32ème semaine de gestation, ce qui suggère que le système de la vitamine D est actif dans le développement pulmonaire du fœtus dès la 14ème semaine.

Lunghi *et coll.* ont travaillé sur des fibroblastes pulmonaires humains normaux du fœtus (16ème semaine de gestation) et ils ont rapporté qu'en présence de la vitamine D, l'activité de la pyruvate kinase et la production de lactate dans ces cellules augmentent. D'autres résultats comprenaient une diminution du nombre de cellules ainsi que la synthèse de l'ADN par rapport aux cellules témoins non exposées à la vitamine D. Par la suite, ils ont montré que le VDR était présent dans ces fibroblastes fœtaux et ils ont confirmé également sa présence dans une étude ultérieure sur des fibroblastes pulmonaires humains sénescents.

Cependant, aucune étude à ce jour n'a examiné les effets du statut vitaminique D chez la mère pendant la grossesse (et donc le statut en vitamine D chez le fœtus) sur la fonction pulmonaire en début vie.

e. Effets sur les muscles lisses bronchiques

La vitamine D a été impliquée dans la fonction des muscles lisses bronchiques. Bosse *et al.* ont rapporté que la vitamine D régule l'expression de plus de 400 gènes. En outre, elle module également la sécrétion des chimiokines inflammatoires et inhibe la prolifération des muscles lisses bronchiques. Gupta *et al.* ont étudié 86 enfants dont l'âge moyen est de 11,6 ans, cette population contenait 36 asthmatiques, résistants aux traitements, 26 asthmatiques modérés et 24 non-asthmatiques témoins. Parmi 19 enfants asthmatiques résistants, les biopsies endobronchiques ont montré des niveaux de vitamine D inversement proportionnels à la masse des muscles lisses bronchiques.

Ces résultats suggèrent que la vitamine D a des effets bénéfiques sur l'obstruction des voies aériennes par la diminution de l'inflammation et du remodelage bronchique qui peut entraîner des douleurs chroniques et à l'obstruction fixes des voies aériennes.

2. Études observationnelles

Les résultats des études expérimentales et les études d'association génétique au VDR ont incité les études d'observation sur la vitamine D et l'asthme chez l'homme. Ces études (résumés dans le tableau III) varient dans leur conception, la taille de l'échantillon, et l'évaluation de la vitamine D, ce qui peut expliquer leurs résultats apparemment contradictoires [92].

Tableau III. Études observationnelles sur la vitamine D et l'asthme [92].

Reference	Study Design	Main Findings	Study Limitations
Hypponen <i>et al.</i>	Cross-sectional study of 7,648 Finnish adults at 31 yr of age	Vitamin D supplementation in the first year of life was associated with increased risk of asthma (OR, 1.33 ; 95 % CI, 0.97–1.82)	29.3 % of subjects with data on vitamin D supplementation in infancy were lost to follow-up No study visits between 4 and 31 yr of age Lack of serum vitamin D measures in infancy
Devereux <i>et al.</i>	Case-control study of 160 adults in the United Kingdom	No significant association between serum vitamin D level and asthma	Small sample size, cross-sectional design Low vitamin D level common in all participants Inability to exclude vitamin D effects in early life
Freishtat <i>et al.</i>	Case-control study of 106 African American subjects 6 to 20 yr of age	Vitamin D insufficiency or deficiency (< 30 ng/ml) was associated with asthma (OR, 42 ; 95 % CI, 4.4–399)	Small sample size/cross-sectional design Inability to exclude selection bias (imbalanced numbers and characteristics for cases and controls)
Gale <i>et al.</i>	Birth cohort study of 596 British mother-child pairs; 178 children assessed at 9 yr of age	Maternal serum vitamin D > 75 nmol/L during pregnancy was associated with 5.4-fold increased risk of childhood asthma (95 % CI for OR, 1.1–26.7) at 9 yr of age	70 % of subjects lost to follow-up No study visits between 9 mo and 9 yr of age
Devereux <i>et al.</i>	Birth cohort study of 2,000 mother-child pairs; 1,212 children assessed at 5 yr of age	Compared with the lowest quintile, the highest quintile of maternal intake of vitamin D during pregnancy was associated with reduced risks of ever, current, and persistent (OR, 0.33 ; 95 % CI, 0.11–0.98) wheeze	39.4% of children not followed up to 5 yr of age Lack of serum vitamin D levels during pregnancy

Reference	Study Design	Main Findings	Study Limitations
Camargo <i>et al.</i>	Birth cohort study of 2,128 children in Massachusetts, of whom 1,194 were assessed at 3 yr of age	Each 100-IU increment in vitamin D intake during pregnancy was associated with reduced risk of recurrent wheeze (OR, 0.81; 95 % CI, 0.74–0.89)	43.8 % of children not followed up to 3 yr of age Short duration of follow-up, uncertain diagnosis of asthma Lack of serum vitamin D levels during pregnancy
Miyake <i>et al.</i>	Birth cohort study of 1,002 Japanese mother–child pairs; 763 children assessed at 16–24 mo of age	Maternal intake of vitamin D above the first quartile (≤ 172 IU/d) during pregnancy was associated with reduced risk of wheeze (OR, 0.64 ; 95 % CI, 0.43–0.97)	23.9 % of children lost to follow-up No serum vitamin D measures during pregnancy Short duration of follow-up, uncertain diagnosis of asthma
Erkkola <i>et al.</i>	Birth cohort study of 3,565 children with HLA-DQB1–conferred susceptibility to type I diabetes; 1,669 children assessed at 5 yr of age	Compared with the bottom three quartiles, the highest quartile of total intake of vitamin D during pregnancy was associated with reduced risk of asthma (HR, 0.76 ; 95 % CI, 0.59–0.99)	53.2 % of subjects not included in the analysis because of loss to follow-up or incomplete data Lack of serum vitamin D measures during pregnancy Highly selected cohort
Camargo <i>et al.</i>	Birth cohort study of 1,105 children in New Zealand, of whom 823 (83.4 %) were followed up to 5 yr of age	Cord blood levels of vitamin D were inversely associated with wheeze at all time points but not with incident asthma by 5 yr of age	25.5 % of children lost to follow-up at 5 yr of age Relatively short duration of follow-up, uncertain diagnosis of asthma
Hollams <i>et al.</i>	Birth cohort study of 2,834 mother–child pairs; 989 assessed at 6 yr of age and 1,380 children assessed at 14 yr of age (693 children seen at 6 and 14 yr of age)	No significant cross-sectional association between serum vitamin D and current asthma at 6 or 14 yr of age; vitamin D level at 6 yr of age was associated with asthma in boys at 14 yr of age	Analysis of vitamin D level at 6 yr of age and asthma at 14 yr of age was unadjusted Substantial loss of follow-up

Definition of abbreviations: CI = confidence interval ; HR = hazard ratio ; OR = odds ratio.

3. Comment le statut vitaminique D peut affecter le risque de développement, d'aggravation, et la sévérité de l'asthme : le paradigme

Compte tenu des mécanismes examinés ci-dessus, il est plausible que l'aggravation de la carence en vitamine D dans de nombreuses populations les a rendues plus sensibles aux maladies.

La figure 11 matérialise un paradigme qui propose la façon adéquate avec laquelle la vitamine D, *in utero*, peut empêcher le développement de l'asthme, bien qu'il est possible que la supplémentation en vitamine D peut toujours avoir un effet protecteur en postnatale [93]. Il est probable que les effets de la vitamine D continue après la naissance, et donc, il serait impératif de maintenir un statut vitaminique D adéquat tout au long de la petite enfance pour vraiment diminuer ce risque. Même dans les maladies allergiques, les mécanismes examinés ci-dessus doivent être mises en jeu, et la figure 12 représente une synthèse de ces mécanismes pour la prévention des exacerbations et la diminution de la gravité de ces troubles.

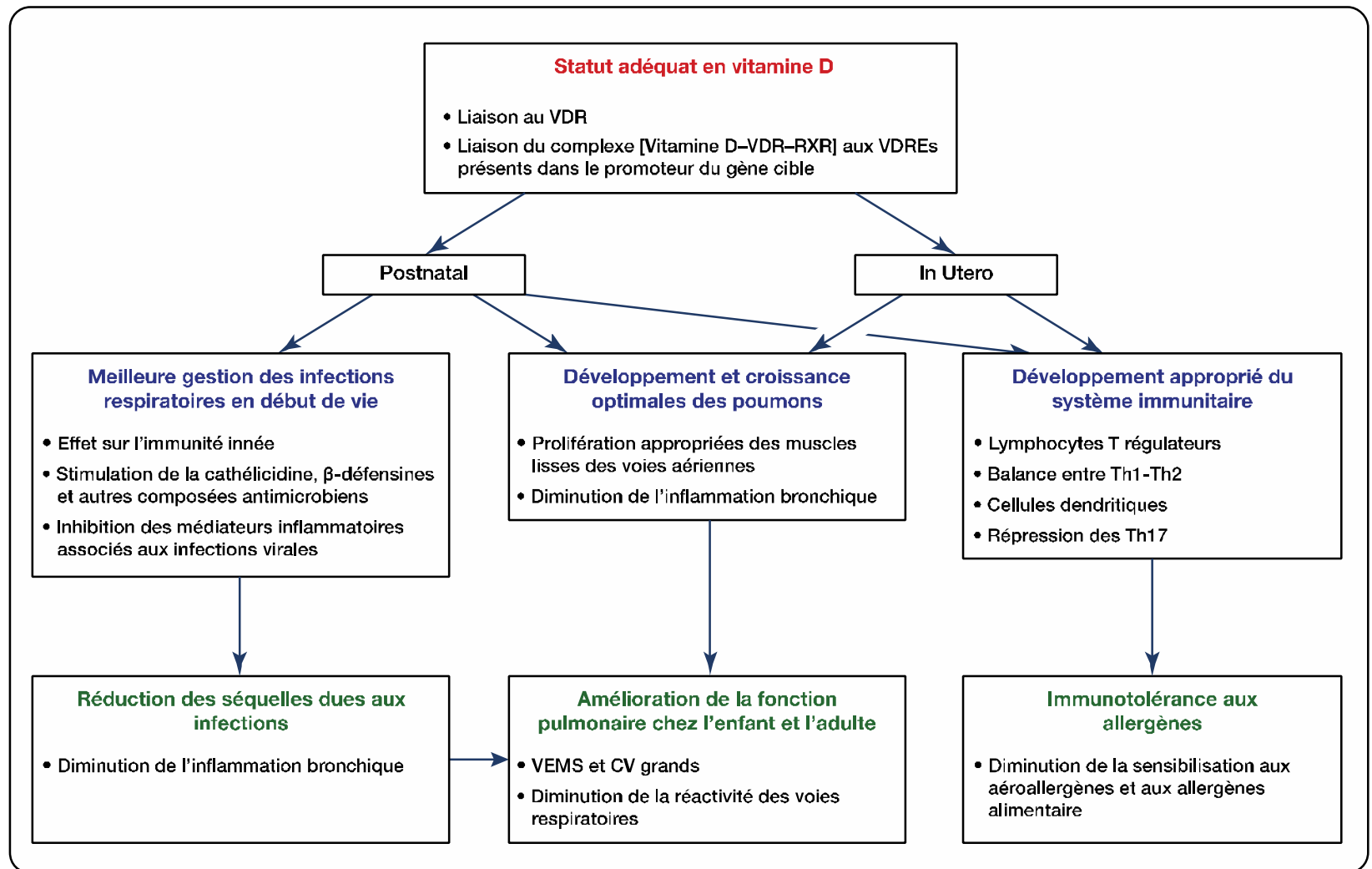


Figure 11. Paradigme qui propose les manières avec lesquelles le statut en vitamine D peut prévenir le développement de l'asthme et l'allergie. Figure modifiée d'après [93].

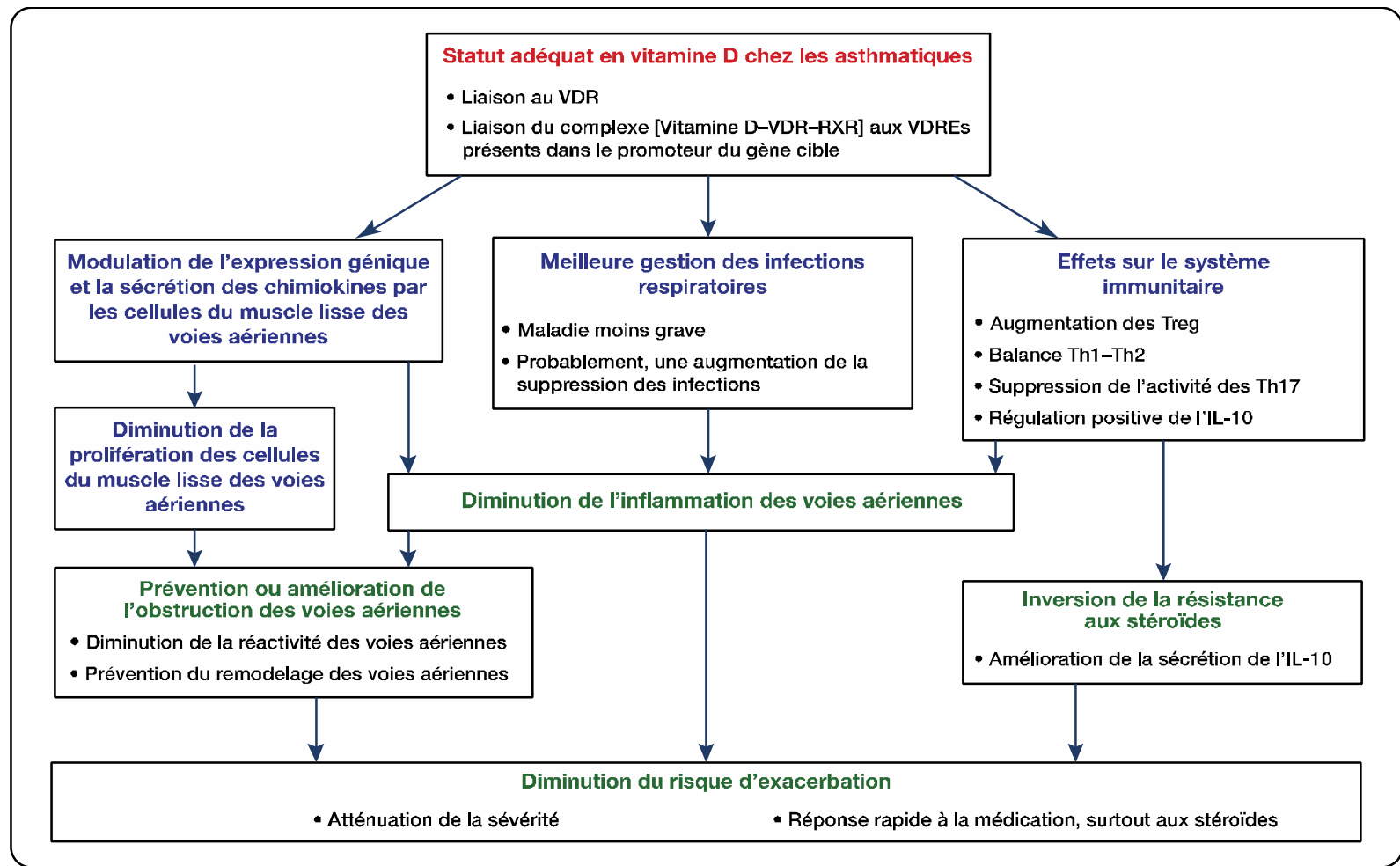


Figure 12. Paradigme qui propose les manières par lesquelles un taux adéquat en vitamine D peut diminuer le risque de l'exacerbation de l'asthme. Figure modifiée d'après [93].

CHAPITRE SUPPLEMENTAIRE

EXPLORATION DU STATUT EN VITAMINE D

Le paramètre biologique qui définit le statut vitaminique D est la concentration sérique du calcidiol (et surtout pas celle du calcitriol). De nombreux experts considèrent qu'un taux inférieur à 20 ng/mL (soit 50 nmol/L) correspond à un déficit en vitamine D (c'est-à-dire qu'il faut l'éviter chez tout le monde) et qu'une concentration de 20 à 30 ng/mL (soit 50 à 75 nmol/L) correspond à une insuffisance en vitamine D (c'est-à-dire qu'il faut l'éviter pour – au moins – un certain nombre de patients).

Cette valeur seuil de 30 ng/mL était basée initialement sur la relation entre la 25(OH)D et la PTH retrouvée dans des populations en bonne santé apparente. Elle représente la concentration sérique en 25(OH)D au-dessous de laquelle la PTH commence à augmenter [94].

I. DETERMINANTS DU STATUT VITAMINIQUE D [95, 96]

En 2009, l'IOF (pour *International Osteoporosis Foundation*) a confirmé la liste des différents déterminants du statut vitaminique D :

- **l'âge** : les sujets âgés ont en moyenne des taux en 25(OH)D inférieurs à ceux de sujets jeunes issus d'une même région et de phototype comparable. Cela a été démontré dans la cohorte NHANES III, où l'âge moyen augmentait significativement au fur et à mesure des quartiles descendants de la 25(OH)D [97] ;
- **le sexe** : en moyenne, les hommes ont des concentrations plus élevées que les femmes ;
- **le phototype** : les individus de phototype foncé ont un taux en 25(OH)D inférieur à celui des individus de phototype clair ;

- **la localisation géographique et la saison** : la quantité d'UVB arrivant à la surface de la terre dépend de nombreux facteurs dont l'angle des rayons par rapport à la couche d'ozone et la distance à parcourir à travers l'atmosphère. Ces éléments sont directement en lien avec la situation sur le globe (latitude, altitude, saison), l'heure de la journée et la pollution. Ainsi, pour des latitudes supérieures à 35-40° (Sud ou Nord), la concentration moyenne est clairement moindre en hiver qu'en été ;
- **l'indice de masse corporelle (IMC)** : les sujets obèses ou en surpoids ont des taux moyens en 25(OH)D plus bas que les sujets minces ou maigres issus d'une même région et comparables par ailleurs. Une des explications est que les cellules adipeuses sont capables de séquestrer la vitamine D en diminuant ainsi sa biodisponibilité ;
- **le mode de vie** : les habitudes vestimentaires, religieuses ou culturelles, celles de la protection vis-à-vis du soleil ainsi que l'absence de pratique d'une activité physique ou sportive sont autant des facteurs de risque d'hypovitaminose D, y compris dans les régions fortement ensoleillées ;
- **la politique de supplémentation des pays** : en moyenne, les taux en 25(OH)D sont plus élevés dans les populations issues de pays où la supplémentation en vitamine D des produits alimentaires est routinière (États-Unis, certains pays nordiques) ;
- **le statut physiologique** : la grossesse comme l'allaitement engendre une surconsommation de vitamine D indispensable à la croissance du fœtus puis du nouveau-né et donc un risque de carence important chez la mère ;
- **les activités en extérieur** : permettent une exposition plus régulière et prolongée et donc un meilleur statut vitaminique D.

II. INDICATIONS DU DOSAGE DE LA 25(OH)D [96]

Il est maintenant clair que l'exploration de la vitamine D serait d'un grand intérêt médical. Cependant, celle-ci manque de consensus absolu qui fédère toutes les idées de la communauté scientifique.

La HAS (Haute Autorité de Santé) [98] et le GRIO (Groupe de Recherche et d'information sur les Ostéoporoses) [99] recommandent un principe général. Suivant ce principe, toutes les situations dont l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25(OH)D pour une prise en charge adaptée, nécessitent une connaissance préalable de la valeur initiale afin d'adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation.

Parmi ces situations on peut inclure tous les sujets ayant :

- **une exposition solaire nulle ou quasi nulle** : sujets ne sortant pas, sujets portant des vêtements couvrants, sujets avec une contre-indication à l'exposition solaire (mélanomes, lupus par exemple) ;
- **des chutes à répétition** (sans explication claire) quel que soit l'âge ;
- **une ostéoporose avérée**, qu'il s'agisse d'hommes ou de femmes, d'ostéoporoses primitives ou secondaires ;
- **une maladie favorisant l'ostéoporose** : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, maladie de Cushing, toutes les malabsorptions, les ménopauses précoces et/ou chirurgicales, les aménorrhées prolongées (plus de six mois), conduites addictives (alcoolisme, tabagisme et/ou toxicomanies) ;

- **des médicaments inducteurs d'ostéoporose** : corticothérapie au long cours (plus de trois mois), anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (barbituriques, phénylhydantoïnes), les héparines au long cours (plus de trois mois) y compris les HBPM (Héparine à bas poids moléculaire), les anti-aromatases utilisés dans le traitement du cancer du sein, les analogues de la GnRH (gonadoréline) utilisés essentiellement dans le traitement du cancer de la prostate, de l'endométriose ;
- **une pathologie chronique sévère favorisant l'insuffisance et la carence** : hépatopathies, néphropathies, bronchopneumopathies chroniques obstructives, insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, cancers, diabète, obésité, les maladies auto-immunes. On en rapprochera les femmes enceintes devant accoucher à l'hiver ou au printemps.

III. DOSAGE DE LA VITAMINE D [100]

A. Stabilité de la vitamine D dans le sérum et le plasma

La 25(OH)D et la 1,25(OH)₂D sont très stables dans le sérum et le plasma. L'expérience a montré que les métabolites de la vitamine D sont stables dans le sang conservé à 24 °C pendant 72 heures. Ils sont peu sensibles aux UV en raison de leur forte liaison à la VDBP, rendant inutile des préconisations particulières pour la conservation des échantillons.

En pratique, si le dosage est effectué dans la journée, l'échantillon (décanté) peut rester à température ambiante. Si le dosage est différé, il est conseillé de conserver l'échantillon décanté à -20 °C.

B. Dosage de la 25(OH)D

Le dosage de la 25(OH)D est relativement facile à pratiquer et il est disponible dans de nombreux laboratoires, mais Il n'est toutefois pas facile à mettre au point. Les principales difficultés proviennent du fait que la 25(OH)D est une molécule hautement hydrophobe et qu'il existe deux formes à doser, la 25(OH)D₂ et la 25(OH)D₃. On peut séparer les techniques de dosage de la 25(OH)D en deux grandes familles, les immunodosages, les plus pratiqués, basés sur l'électrochimiluminescence (ECLIA) ou la chimiluminescence (CLIA) et les méthodes séparatives comme l'HPLC (*High Performance Liquid Chromatography*) ou la spectrométrie de masse (MS). L'important est de choisir une technique de dosage qui mesure les deux formes, la 25(OH)D₂ et la 25(OH)D₃. Pour les laboratoires qui utilisent une technique qui distingue la 25(OH)D₂ et la 25(OH)D₃, il est impératif que la somme des deux formes apparaisse comme résultat principal sur la feuille du compte rendu.

Jusqu'à maintenant, Il n'existe pas de méthode de référence de dosage de la 25(OH)D ni de standard international. Les caractéristiques requises pour définir la méthode de référence, qui sera probablement la spectrométrie de masse couplée à la chromatographie gazeuse ou liquide, ont été proposées.

C. Dosages de la 1,25(OH)₂D [101]

Les dosages de la 1,25(OH)₂D reposent sur des techniques délicates car elles se heurtent à trois types de problèmes :

- ① Elles nécessitent obligatoirement de séparer la 1,25(OH)₂D des autres métabolites de la vitamine D avant le dosage proprement dit ;
- ② La concentration sérique de la 1,25(OH)₂D est mille fois inférieure à celle de la 25(OH)D ;
- ③ Enfin, elle est fortement lipophile.

Actuellement, deux techniques radio-immunologiques sont utilisables se distinguant par leurs étapes de séparation. Les méthodes de détection utilisant la spectrométrie de masse après séparation chromatographique représentent l'avenir.

IV. PREVENTION ET TRAITEMENT

A. Prévention

La stratégie préventive comprend d'une part, les apports journaliers recommandés faisant essentiellement appel aux sources naturelles de la vitamine D (alimentaire et solaire) (tableau IV) et, d'autre part, la supplémentation préventive faisant appel à des substituts pharmaceutiques.

Tableau IV. Aliments riches en vitamine D

Aliment	Teneur en UI par 100 g
Huile de flétan (D3)	200 000
Huile de foie de morue (D3)	8500
Flétan (D3)	200
Hareng (D3)	1250
Maquereau (D3)	40
Sardine (D3)	300
Sole (D3)	60
Thon (D3)	200
Foie de veau (D3)	130
Foie de volaille (D3)	50
Lait entier (D3)	1
Fromage (D3)	10 à 20
Œuf (D2 et D3)	70
Jaune d'œuf liquide (D2 et D3)	220

B. Traitement

Le traitement du déficit en vitamine D fait appel à deux étapes distinctes [102]: la correction du déficit, puis le maintien d'un statut vitaminique optimal. Il s'agit de situations pour lesquelles la valeur sérique de la 25(OH)D a été mesurée et jugée insuffisante (en fonction du seuil retenu pour la pathologie ou le facteur de risque en rapport).

En cas d'insuffisance ou de carence en vitamine D, il faut prescrire un traitement d'attaque qui permettra de ramener le taux de la 25(OH)D au-dessus de la valeur cible de 30 ng/mL. Souberbielle *et coll.* ont proposé un protocole thérapeutique intégrant le traitement d'attaque et d'entretien [96] (Tableau V). Le traitement d'attaque qui utilise par défaut une dose de 100 000 UI peut être modulé et fait appel à des schémas équivalents utilisant des doses de 50 000, de 80 000 ou encore de 200 000 UI. Le traitement d'entretien vise à maintenir un taux de 25(OH)D satisfaisant. Plusieurs modalités sont alors envisageables, selon la préférence du patient.

L'efficacité du traitement d'entretien pourra enfin être vérifiée à l'aide d'un dosage réalisé idéalement avant la prise ou trois à quatre mois après l'introduction d'un traitement journalier.

Tableau V. Exemple de traitement d'attaque et d'entretien d'une carence ou insuffisance en vitamine D.

Traitement d'attaque	
Si ≤ 10 ng/mL	4 prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jrs
Si compris entre 10 et 20 ng/mL	3 prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jrs
Si compris entre 20 et 30 ng/mL	2 prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jrs
Traitement d'entretien	
Après obtention taux ≥ 30 ng/mL	100 000 UI de vitamine D tous les 2 à 3 mois Ou 50 000 UI par mois Ou 1500 à 2000 UI par jour

CONCLUSION

CONCLUSION

La vitamine D possède de nombreux effets ayant largement transgressé les limites de la panoplie classique limitée au squelette. Le site pulmonaire reste parmi les plus intéressés. En effet, diverses actions, par différents mécanismes, de la vitamine D sur le système respiratoire ont été prouvées. Elles vont du développement fœtal passant par la maturation, jusqu'au bon fonctionnement de l'organe en définitive.

D'après cette revue de la littérature, il paraît que les connaissances sur la relation unissant la vitamine D et les maladies pulmonaires ont beaucoup progressé ces dernières années. On y retrouve une claire évidence quant à l'impact de cette vitamine sur l'incidence de ces maladies. Cependant, cet impact n'est pas d'une positivité absolue. En effet, certaines études contestent le concept de « plus c'est mieux ». Elles ont rapporté que des taux sériques élevés en vitamine D n'apportent pas un grand bénéfice dans certaines pathologies pulmonaires, par exemple aux patients asthmatiques, pire, ils peuvent être associés à des problèmes de santé divers.

En dépit de l'incohérence, la plupart des études expérimentales et humaines concluent plus aux effets bénéfiques de la vitamine D dans l'assurance et le maintien de la bonne santé des poumons. De même ces études ont mis en évidence l'intérêt de la supplémentation en cette vitamine chez les patients souffrant d'un déséquilibre intéressant cet organe.

Il ressort qu'un consensus définitif, sur la conduite à tenir pour optimiser les effets bénéfiques de la vitamine D dans la pathologie pulmonaire, demande plus de temps pour plus de réflexion pour bien conclure. Le « pour ou contre » la supplémentation comme traitement préventif ou adjuvant reste tributaire, pour trancher, des essais cliniques.

RÉSUMÉ

RESUME

Titre : Vitamine D et pathologie pulmonaire (synthèse de la littérature actuelle)

Auteur : Reda KARAMI

Mots-clés : vitamine D - poumon - calcitriol

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 1 α -hydroxylase, catalyseur de la dernière étape limitante de la synthèse de la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D3 (calcitriol), et le récepteur à la vitamine D (VDR), médiateur de ses actions, sont exprimés d'une façon ubiquitaire dans l'organisme y compris l'épithélium des voies aériennes, les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes du tractus respiratoire, ce qui indique que le calcitriol peut être produit localement au niveau pulmonaire. Ces observations ont multiplié les études épidémiologiques examinant les effets de la vitamine D sur la réponse immunitaire, les infections pulmonaires et le développement des maladies respiratoires. Les patients ayant une pathologie pulmonaire ont le plus souvent une insuffisance en vitamine D. Cette insuffisance a été liée à un risque élevé d'infections en particulier, les infections du tractus respiratoire et la tuberculose. La vitamine D peut également jouer un rôle dans le développement de la bronchopathie pulmonaire chronique obstructive (BPCO). À la lumière de la littérature récente, il se peut que cette hormone conduise à un nouveau tournant sur la compréhension et le traitement de la pathologie pulmonaire. Toutefois, des essais cliniques bien conçus sur la supplémentation en vitamine D sont nécessaires pour apporter la preuve définitive sur un éventuel lien entre la vitamine D et les maladies pulmonaires.

SUMMARY

Title : Vitamin D and Lung Disease (synthesis of the current literature)

Author : Reda KARAMI

Keywords : vitamin D - lung - calcitriol

The current knowledge on vitamin D physiology has revealed that vitamin D is not merely a micronutrient that plays a role in bone homeostasis but a pluripotent hormone with a wide spectrum of extra-skeletal actions. Studies have shown that the enzyme 1α -hydroxylase, which catalyzes the last and rate limiting step in the synthesis of active $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol), and the vitamin D receptor (VDR), which mediates the actions of vitamin D, are expressed widely in the body, including the airway epithelium, macrophages, dendritic cells, and lymphocytes in the respiratory tract, indicating that active vitamin D may be produced locally within the lungs. These observations have led to a surge of epidemiological studies examining the effects of vitamin D on lung infections, immune responses and the development of lung diseases. Patients with lung diseases have often-low vitamin D serum levels and vitamin D insufficiency has been linked to increased risk of infections, in particular, viral respiratory tract infections and tuberculosis. Vitamin D may also play a role in the development of obstructive lung diseases like asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In light of recent literature, it seems that this hormone might lead to a new turning point in our understanding and treatment of lung disease. However, well-designed clinical trials on vitamin D supplementation are needed to provide a definitive answer to the hypothesis that vitamin D could have a possible connection with lung diseases.

ملخص

العنوان: فيتامين (د) وأمراض الرئة (خلاصة الأدبيات الحالية)

من طرف: رضا كرامي

الكلمات الأساسية: فيتامين "د" - الرئة - كالسيتريول

كشفت المعرفة الحالية لفيزيولوجيا فيتامين "د" أنه ليس مجرد مغذ زهيد المقدار يلعب دورا في استتباب العظام ولكنه هرمون متعدد القدرات ذو تأثيرات خارج الهيكل العظمي. وقد أظهرت الدراسات أن كلا من الأنزيم 1 ألفا-هيدروكسيلاز، الذي يحفز المرحلة الأخيرة والفاصلة لتركيب 1 ألفا، 25-ثنائي هيدروكسي فيتامين د3 النشط (الكالسيتريول)، ومستقبل الفيتامين د، الذي يتوسط نشاطاته، يتم التعبير عنهما على نطاق واسع في الجسم، بما في ذلك الظهارة التنفسية، البلعميات، الخلايا التغصنية ولمفاويات الجهاز التنفسي. الشيء الذي يشير إلى أن فيتامين د النشط يتم إنتاجه محلياً داخل الرئتين. هذه الملاحظات أدت إلى موجة من الدراسات الوبائية لنشاطات هذا الفيتامين على التهاب الرئوي، الاستجابات المناعية وتطور أمراض الرئة. المرضى الذين يعانون من هذه الأمراض لديهم في غالب الأحيان انخفاض مستويات المصل من فيتامين د، وقد تم ربط هذا النقص بارتفاع خطر العدوى، خصوصا أمراض الجهاز التنفسي الفيروسي والسل. قد يلعب أيضاً فيتامين د دورا في تطور أمراض الرئة المسدودة مثل الربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن. على ضوء النشريات الحديثة، يبدو أن فيتامين د قد يؤدي إلى نقطة تحول جديدة في فهمنا وعلاج أمراض الرئة. ومع ذلك، هناك حاجة للقيام بتجارب سريرية مصممة تصميما جيدا حول مكملات فيتامين د للحصول على إجابة قاطعة حول فرضية وجود صلة محتملة بين فيتامين د وأمراض الرئة.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Dixon KM, Mason RS. **Vitamin D**. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009;41(5):982-5.
- [2] Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, Cavalier E. **[Vitamin D2 or vitamin D3?]**. *Rev Med Interne*. 2008;29(10):815-20.
- [3] M V. **Vitamine D chez l'enfant**. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Pédiatrie*. 2001;4-008-A-20:8p.
- [4] Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. **[Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice]**. *Presse Med*. 2009;38(1):43-54.
- [5] Holick MF. **Vitamin D deficiency**. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-81.
- [6] Organization WH, Food, Nations AOotU. **Vitamin D**. *Vitamin and Mineral Requirements in Human Nutrition*. 2nd ed: World Health Organization; 2004. p. 45-58.
- [7] Holick MF. **Vitamin D and Health: Evolution, Biologic Functions, and Recommended Dietary Intakes for Vitamin D**. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010. p. 3-33.
- [8] Bouvard B, Annveiller C, Sallé A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, et al. **Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses**. *Revue du Rhumatisme*. 2010;77:A18-A25.
- [9] Souberbielle J-C. **Actualités sur la vitamine D**. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2013;48(2):63-74.

- [10] Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. **Vitamin D effects on pregnancy and the placenta.** *Placenta*. 2010;31(12):1027-34.
- [11] Jones G, Prosser DE. **The Activating Enzymes of Vitamin D Metabolism (25- and 1 α -Hydroxylases).** In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1. 3rd ed: Academic Press; 2011. p. 23-42.
- [12] Henry HL. **Regulation of vitamin D metabolism.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):531-41.
- [13] Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. **Vitamin D: metabolism.** *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(1):1-11, vii.
- [14] Pettifor JM. **Vitamin D Deficiency and Nutritional Rickets in Children.** In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 2. 3rd ed: Academic Press; 2011. p. 1107-28.
- [15] Vieth R. **The Pharmacology of Vitamin D.** In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1. 3rd ed: Academic Press; 2011. p. 1041-66.
- [16] Bouillon R. **The Vitamin D Binding Protein DBP.** In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1. 3rd ed: Academic Press; 2011. p. 57-72.
- [17] Dusso AS, Tokumoto M. **Biological and Molecular Effects of Vitamin D on the Kidney.** In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010. p. 211-34.
- [18] David V, Quarles LD. **FGF23/Klotho New Regulators of Vitamin D Metabolism.** In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1. 3rd ed: Academic Press; 2011. p. 747-61.

- [19] Bikle DD. **Extrarenal Synthesis of 1,25-Dihydroxyvitamin D and Its Health Implications.** In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010. p. 277-95.
- [20] St-Arnaud R. **CYP24A1: Structure, Function, and Physiological Role.** In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1. 3rd ed: Academic Press; 2011. p. 43-56.
- [21] Jones G. **Metabolism and Catabolism of Vitamin D, Its Metabolites and Clinically Relevant Analogs.** In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010. p. 99-134.
- [22] Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. **Where is the vitamin D receptor?** *Arch Biochem Biophys*. 2012;523(1):123-33.
- [23] Pike JW, Meyer MB, Lee SM. **The Vitamin D Receptor: Biochemical, Molecular, Biological, and Genomic Era Investigations.** In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1: Academic Press; 2011. p. 97-135.
- [24] Guillot X, Semerano L, Saldenbergh-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier M-C. **Vitamin D and inflammation.** *Joint Bone Spine*. 2010;77(6):552-7.
- [25] Campbell FC, Xu H, El-Tanani M, Crowe P, Bingham V. **The yin and yang of vitamin D receptor (VDR) signaling in neoplastic progression: operational networks and tissue-specific growth control.** *Biochem Pharmacol*. 2010;79(1):1-9.

- [26] Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M, Norman AW. **Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH) $_2$ vitamin D $_3$: genomic and non-genomic mechanisms.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(4):543-59.
- [27] Mizwicki MT, Norman AW. **Vitamin D Sterol/VDR Conformational Dynamics and Nongenomic Actions.** In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D.* Vol. 1: Academic Press; 2011. p. 271-97.
- [28] HUET T. **Exploitation de la relation structure-fonction du récepteur nucléaire de la vitamine D pour l'élucidation des mécanismes de la signalisation de la vitamine D** [Thèse de doctorat]. France: Université de Strasbourg; 2010.
- [29] Courbebaisse M, Souberbielle JC. **[Phosphocalcic metabolism: regulation and explorations].** *Nephrol Ther.* 2011;7(2):118-38.
- [30] Ajibade D, Benn BS, Christakos S. **Mechanism of Action of 1,25-Dihydroxyvitamin D $_3$ on Intestinal Calcium Absorption and Renal Calcium Transport.** In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications.* Nutrition and Health: Humana Press; 2010. p. 175-87.
- [31] Fleet JC, Schoch RD. **Molecular Mechanisms for Regulation of Intestinal Calcium and Phosphate Absorption by Vitamin D.** In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D.* Vol. 1: Academic Press; 2011. p. 349-62.
- [32] Anderson PH, Lam NN, Turner AG, Davey RA, Kogawa M, Atkins GJ, et al. **The pleiotropic effects of vitamin D in bone.** *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:190-4.
- [33] Lieben L, Carmeliet G. **Vitamin D signaling in osteocytes: effects on bone and mineral homeostasis.** *Bone.* 2013;54(2):237-43.

- [34] Atkins GJ, Findlay DM, Anderson PH, Morris HA. **Target Genes: Bone Proteins**. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1: Academic Press; 2011. p. 411-24.
- [35] Montecino MA, Lian JB, Stein JL, Stein GS, Wijnen AJ, Cruzat F. **Biological and Molecular Effects of Vitamin D on Bone**. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010. p. 189-209.
- [36] Lieben L, Carmeliet G, Masuyama R. **Calcemic actions of vitamin D: effects on the intestine, kidney and bone**. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):561-72.
- [37] Vallet M, Tack I. **Physiologie du calcium et des phosphates**. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2012;79(4):203-9.
- [38] Franceschi RT, Li Y. **Vitamin D Regulation of Osteoblast Function**. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1: Academic Press; 2011. p. 321-33.
- [39] Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh J-C, Jurutka PW. **Nuclear Vitamin D Receptor: Natural Ligands, Molecular Structure–Function, and Transcriptional Control of Vital Genes**. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1: Academic Press; 2011. p. 137-70.
- [40] Silver J, Naveh-Many T. **Vitamin D and the Parathyroids**. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010. p. 235-54.
- [41] Cavalier E, Souberbielle JC. **La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient**. *Médecine Nucléaire*. 2009;33(1):7-16.

- [42] Schoindre Y, Terrier B, Kahn JE, Saadoun D, Souberbielle JC, Benveniste O, et al. **[Vitamin D and autoimmunity. First part: Fundamental aspects]**. *Rev Med Interne*. 2012;33(2):80-6.
- [43] White JH. **Vitamin D and Innate Immunity**. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 2: Academic Press; 2011. p. 1777-87.
- [44] Campbell GR, Spector SA. **Vitamin D inhibits human immunodeficiency virus type 1 and Mycobacterium tuberculosis infection in macrophages through the induction of autophagy**. *PLoS Pathog*. 2012;8(5):e1002689.
- [45] Dutau G, Lavaud F. **Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie**. *Revue Française d'Allergologie*. 2012;52:S10-S8.
- [46] Hansdottir S, Monick MM. **Vitamin D effects on lung immunity and respiratory diseases**. *Vitam Horm*. 2011;86:217-37.
- [47] Finklea JD, Grossmann RE, Tangpricha V. **Vitamin D and chronic lung disease: a review of molecular mechanisms and clinical studies**. *Adv Nutr*. 2011;2(3):244-53.
- [48] van Leeuwen JPTM, van Driel M, Feldman D, Muñoz A. **Vitamin D: Cancer and Differentiation**. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 2: Academic Press; 2011. p. 1591-624.
- [49] Ray R. **Affinity Alkylating Vitamin D Analogs as Molecular Probes and Therapeutic Agents**. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010. p. 1061-86.
- [50] Courbebaisse M, Prié D, Souberbielle J-C, Thervet E, Friedlander G. **Vitamine D : un champ qui s'élargit**. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2011;2011(429):32-5.

- [51] Sourij H, Dobnig H. **Vitamin D and Cardiovascular Disease**. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 2: Academic Press; 2011. p. 1973-97.
- [52] Gardner DG, Chen S, Glenn DJ, Ni W. **Vitamin D and the Cardiovascular System**. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1: Academic Press; 2011. p. 541-63.
- [53] Wacker M, Holick MF. **Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation**. *Nutrients*. 2013;5(1):111-48.
- [54] Brandenburg VM, Vervloet MG, Marx N. **The role of vitamin D in cardiovascular disease: from present evidence to future perspectives**. *Atherosclerosis*. 2012;225(2):253-63.
- [55] Gysemans C, Korf H, Mathieu C. **Vitamin D and Diabetes**. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 2: Academic Press; 2011. p. 1825-42.
- [56] Sung CC, Liao MT, Lu KC, Wu CC. **Role of vitamin D in insulin resistance**. *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:634195.
- [57] Eliades M, Pittas AG. **Vitamin D and Type 2 Diabetes**. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010. p. 895-920.
- [58] Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. **Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease**. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(1):47-64.
- [59] Harms LR, Burne TH, Eyles DW, McGrath JJ. **Vitamin D and the brain**. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(4):657-69.

- [60] Eyles D, Burne T, McGrath J. **Vitamin D: A Neurosteroid Affecting Brain Development and Function; Implications for Neurological and Psychiatric Disorders**. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1: Academic Press; 2011. p. 565-82.
- [61] Harvey L, Burne T, Cui X, Mackay-Sim A, Eyles D, McGrath J. **Vitamin D and the Brain: A Neuropsychiatric Perspective**. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010. p. 335-44.
- [62] Zemel MB, Sun X. **Vitamin D Modulation of Adipocyte Function**. In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*. Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010. p. 345-58.
- [63] de Paula FJA, Rosen CJ. **Vitamin D and Fat**. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1: Academic Press; 2011. p. 769-76.
- [64] Rehan V, Torday J. **Vitamin D and Lung Development in Early Life**. In: Litonjua AA, editor. *Vitamin D and the Lung*. Respiratory Medicine. 3: Humana Press; 2012. p. 41-57.
- [65] Kream BE, Lichtler AC. **Vitamin D Regulation of Type I Collagen Expression in Bone**. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 1. 3rd ed: Academic Press; 2011. p. 403-9.
- [66] Gu HY, Zhao DY, Wang Q. **[Effect of maternal vitamin D deficiency on lung morphogenesis and platelet-derived growth factor-A expression in rat offspring]**. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2011;13(4):326-30.
- [67] Ormerod AK, Xing Z, Pedigo NG, Mishra A, Kaetzel DM. **The calcitriol analogue EB1089 impairs alveolarization and induces localized regions of increased fibroblast density in neonatal rat lung**. *Exp Lung Res*. 2008;34(4):155-82.

- [68] Filby CE, Hooper SB, Sozo F, Zahra VA, Flecknoe SJ, Wallace MJ. **VDUP1: a potential mediator of expansion-induced lung growth and epithelial cell differentiation in the ovine fetus.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;290(2):L250-8.
- [69] Mansbach J, Camargo C, Jr. **Acute Respiratory Infections.** In: Litonjua AA, editor. *Vitamin D and the Lung.* Respiratory Medicine. Vol. 3: Humana Press; 2012. p. 181-200.
- [70] Bozzetto S, Carraro S, Giordano G, Boner A, Baraldi E. **Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis.** *Allergy.* 2012;67(1):10-7.
- [71] Camargo CA, Ginde AA, Mansbach JM. **Vitamin D, Respiratory Infections, and Obstructive Airway Diseases.** In: Holick MF, editor. *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications.* Nutrition and Health. 2nd ed: Humana Press; 2010. p. 997-1021.
- [72] Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. **Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.** *Arch Intern Med.* 2009;169(4):384-90.
- [73] Beard JA, Bearden A, Striker R. **Vitamin D and the anti-viral state.** *J Clin Virol.* 2011;50(3):194-200.
- [74] Ralph AP, Lucas RM, Norval M. **Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis.** *Lancet Infect Dis.* 2013;13(1):77-88.
- [75] Foong RE, Zosky GR. **Vitamin D deficiency and the lung: disease initiator or disease modifier?** *Nutrients.* 2013;5(8):2880-900.

- [76] Liu PT. **The Role of Vitamin D in Innate Immunity: Antimicrobial Activity, Oxidative Stress and Barrier Function.** In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. Vol. 2: Academic Press; 2011. p. 1811-23.
- [77] Selvaraj P, Harishankar M, Singh B, Banurekha VV, Jawahar MS. **Effect of vitamin D3 on chemokine expression in pulmonary tuberculosis.** *Cytokine*. 2012;60(1):212-9.
- [78] Martineau A. **Tuberculosis.** In: Litonjua AA, editor. *Vitamin D and the Lung*. Respiratory Medicine. Vol. 3: Humana Press; 2012. p. 283-305.
- [79] Christiani DC, Kinsey CM. **Lung Cancer.** In: Litonjua AA, editor. *Vitamin D and the Lung*. Respiratory Medicine. Vol. 3: Humana Press; 2012. p. 307-22.
- [80] Banerjee A, Panettieri R, Jr. **Vitamin D modulates airway smooth muscle function in COPD.** *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(3):266-74.
- [81] Persson LJ, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TM. **Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D.** *PLoS One*. 2012;7(6):e38934.
- [82] Janssens W, Lehouck A, Decramer M, Gayan-Ramirez G. **Vitamin D and Chronic Obstructive Pulmonary Disease.** In: Litonjua AA, editor. *Vitamin D and the Lung*. Respiratory Medicine. Vol. 3: Humana Press; 2012. p. 239-60.
- [83] Gupta A, Bush A, Hawrylowicz C, Saglani S. **Vitamin D and asthma in children.** *Paediatr Respir Rev*. 2012;13(4):236-43; quiz 43.
- [84] Wjst M. **The vitamin D slant on allergy.** *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(7):477-83.
- [85] Hypponen E, Sovio U, Wjst M, Patel S, Pekkanen J, Hartikainen AL, et al. **Infant vitamin d supplementation and allergic conditions in adulthood: northern Finland birth cohort 1966.** *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1037:84-95.

- [86] Litonjua A. **The Role of Vitamin D in the Development, Exacerbation, and Severity of Asthma and Allergic Diseases.** In: Litonjua AA, editor. *Vitamin D and the Lung*. Respiratory Medicine. Vol. 3: Humana Press; 2012. p. 201-38.
- [87] Herr C, Greulich T, Koczulla RA, Meyer S, Zakharkina T, Branscheidt M, et al. **The role of vitamin D in pulmonary disease: COPD, asthma, infection, and cancer.** *Respir Res.* 2011;12:31.
- [88] Luong K, Nguyen LT. **The role of vitamin D in asthma.** *Pulm Pharmacol Ther.* 2012;25(2):137-43.
- [89] Ginde AA, Sutherland ER. **Vitamin D in asthma: panacea or true promise?** *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(1):59-60.
- [90] Sutherland ER, Goleva E, Jackson LP, Stevens AD, Leung DY. **Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(7):699-704.
- [91] Zosky GR, Berry LJ, Elliot JG, James AL, Gorman S, Hart PH. **Vitamin D deficiency causes deficits in lung function and alters lung structure.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(10):1336-43.
- [92] Paul G, Brehm JM, Alcorn JF, Holguin F, Aujla SJ, Celedon JC. **Vitamin D and asthma.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(2):124-32.
- [93] Litonjua AA. **Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma.** *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(2):179-85.
- [94] Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M. **Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves.** *La Presse Médicale.* 2013;42(10):1343-50.
- [95] Whiting SJ, Calvo MS. **Nutrition and Lifestyle Effects on Vitamin D Status.** In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors. *Vitamin D*. vol. 1: Academic Press; 2011. p. 979-1007.

- [96] Personne V, Partouche H, Souberbielle J-C. **Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement.** *La Presse Médicale*. 2013;42(10):1334-42.
- [97] Zadshir A, Tareen N Fau - Pan D, Pan D Fau - Norris K, Norris K Fau - Martins D, Martins D. **The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III.** *Ethnicity & Disease*. Autumn 2005;15(4 Suppl. 5):97-101.
- [98] Souberbielle JC, Benhamou CL, Cortet B, Rousiere M, Roux C, Abitbol V, et al. **[HAS report on vitamin D measurement: Don't go from an extreme situation to another as extreme situation].** *Presse Med*. 2014;43(1):5-8.
- [99] **La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO.** *La Presse Médicale*. 2011;40(7-8):673-82.
- [100] Gaillard O, Desbène C. **Caractéristiques immunoanalytiques des vitamines D (formes 25(OH)D et 1,25(OH)2D).** *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2013;28(1):84-90.
- [101] Souberbielle J-C. **Les dosages des hormones calciotropes : PTH, métabolites de la vitamine D, FGF 23.** *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2012;79(4):221-6.
- [102] Breuil V. **Vitamine D: dosage et supplémentation.** *La Revue du Praticien*. 2012;62(2):206-7.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis*
- *fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس - السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 03

سنة : 2014

فيتامين (د) وأمراض الرئة (خلاصة الأدبيات الحالية)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: رضا كرامي

المزاداد في: 01 مارس 1987 بمكناس

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فيتامين "د" - الرئة - كالسيتريول.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

أعضاء

السيد: الحسين بالوش

أستاذ في الكيمياء الإحيائية

السيد: محمد الرامي

أستاذ في علم الطفيليات

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الإحيائية