

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

ANNEE: 2011

THESE N°:55

**STATUT DE LA VITAMINE D CHEZ LA POPULATION
MAROCAINE AGEE DE PLUS DE 50 ANS
(ETUDE TRANSVERSALE, HMIMV)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Fatiha SMIHROU

Née le 1^{er} Janvier 1985 à Benslimane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES: Vitamine D – Hypovitaminose D - Marqueurs de remodelage osseux –
Densité Minérale Osseuse.

JURY

Mr. Y. CHERRAH

Professeur de Pharmacologie

Mme. Z. OUZZIF

Professeur Agrégé de Biochimie

Mme. F. MAHASSIN

Professeur de Médecine Interne

Mr. L. ACHAMLAL

Professeur de Rhumatologie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur Agrégé d'Hématologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِكَ مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



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

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

- | | |
|---------------------|------------------|
| 1. Pr. CHKILI Taieb | Neuropsychiatrie |
|---------------------|------------------|

Janvier et Décembre 1976

- | | |
|-----------------------|------------------------|
| 2. Pr. HASSAR Mohamed | Pharmacologie Clinique |
|-----------------------|------------------------|

Mars, Avril et Septembre 1980

- | | |
|-----------------------------|----------------|
| 3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam | Neurochirurgie |
| 4. Pr. MESBAHI Redouane | Cardiologie |

Mai et Octobre 1981

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid | Cardiologie |
| 6. Pr. EL MANOUAR Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 7. Pr. HAMANI Ahmed* | Cardiologie |
| 8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 9. Pr. SBIHI Ahmed | Anesthésie – Réanimation |
| 10. Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

11. Mai et Novembre 1982

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 12. | Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 13. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 14. | Pr. BENSOUA Mohamed | Anatomie |
| 15. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 16. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 17. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 18. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 19. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 20. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 21. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 22. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 23. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 24. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 25. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 26. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 27. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 28. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 29. | Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 30. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 31. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 32. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 33. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|------------------------------|
| 34. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 35. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 36. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 37. | Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 38. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 39. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 40. | Pr. EL YAACoubi Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 41. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 42. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 43. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 44. | Pr. YAHYAoui Mohamed | Neurologie |

45. Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|-----------------------|
| 46. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 47. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 48. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |

- | | | |
|-----|---------------------|--------------------------|
| 49. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 50. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|------------------------------------|--------------------------|
| 51. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 52. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 53. | Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 54. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 55. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 56. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 57. | Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH | Pédiatrique |
| 58. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 59. | Pr. HACHIMI Mohamed | Urologie |
| 60. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 61. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 62. | Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 63. | Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 64. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | | |
|-----|-------------------------------------|--|
| 65. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 66. | Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 67. | Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 68. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 69. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 70. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 71. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 72. | Pr. BENSOU DA Yahia | Pharmacie galénique |
| 73. | Pr. BERRAHO Amina | Ophtalmologie |
| 74. | Pr. BEZZAD Rachid | Gynécologie Obstétrique |
| 75. | Pr. CHABRAOUI Layachi | Biochimie et Chimie |
| 76. | Pr. CHANA El Houssaine* | Ophtalmologie |
| 77. | Pr. CHERRAH Yahia | Pharmacologie |
| 78. | Pr. CHOKAIRI Omar | Histologie Embryologie |
| 79. | Pr. FAJRI Ahmed* | Psychiatrie |
| 80. | Pr. JANATI Idrissi Mohamed* | Chirurgie Générale |
| 81. | Pr. KHATTAB Mohamed | Pédiatrie |
| 82. | Pr. NEJMI Maati | Anesthésie-Réanimation |
| 83. | Pr. OUAALINE Mohammed* | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 84. | Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH | Pharmacologie |
| 85. | Pr. TAOUFIK Jamal | Chimie thérapeutique |

Décembre 1992

- | | | |
|-----|---------------------------|------------------------|
| 86. | | |
| 87. | Pr. AHALLAT Mohamed | Chirurgie Générale |
| 88. | Pr. BENOUDA Amina | Microbiologie |
| 89. | Pr. BENSOU DA Adil | Anesthésie Réanimation |
| 90. | Pr. BOUJIDA Mohamed Najib | Radiologie |

91. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
92. Pr. CHRAIBI Chafiq
93. Pr. DAOUDI Rajae
94. Pr. DEHAYNI Mohamed*
95. Pr. EL HADDOURY Mohamed
96. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
97. Pr. FELLAT Rokaya
98. Pr. GHAFIR Driss*
99. Pr. JIDDANE Mohamed
100. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
101. Pr. TAGHY Ahmed
102. Pr. ZOUHDI Mimoun

Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

103. Pr. AGNAOU Lahcen
104. Pr. AL BAROUDI Saad
105. Pr. BENCHERIFA Fatiha
106. Pr. BENJAAFAR Nouredine
107. Pr. BENJELLOUN Samir
108. Pr. BEN RAIS Nozha
109. Pr. CAOUI Malika
110. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
111. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
112. Pr. EL AOUAD Rajae
113. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
114. Pr. EL HASSANI My Rachid
115. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
116. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
117. Pr. ERROUGANI Abdelkader
118. Pr. ESSAKALI Malika
119. Pr. ETTAYEBI Fouad
120. Pr. HADRI Larbi*
121. Pr. HASSAM Badredine
122. Pr. IFRINE Lahssan
123. Pr. JELTHI Ahmed
124. Pr. MAHFOUD Mustapha
125. Pr. MOUDENE Ahmed*
126. Pr. OULBACHA Said
127. Pr. RHRAB Brahim
128. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
129. Pr. SLAOUI Anas

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

Mars 1994

130. Pr. ABBAR Mohamed*
131. Pr. ABDELHAK M'barek
132. Pr. BELAIDI Halima
133. Pr. BRAHMI Rida Slimane

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique

134. Pr. BENTAHILA Abdelali
135. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
136. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
137. Pr. CHAMI Ilham
138. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
139. Pr. EL ABBADI Najia
140. Pr. HANINE Ahmed*
141. Pr. JALIL Abdelouahed
142. Pr. LAKHDAR Amina
143. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

144. Mars 1995

145. Pr. ABOUQUAL Redouane
146. Pr. AMRAOUI Mohamed
147. Pr. BAIDADA Abdelaziz
148. Pr. BARGACH Samir
149. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
150. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
151. Pr. CHAARI Jilali*
152. Pr. DIMOU M'barek*
153. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
154. Pr. EL MESNAOUI Abbes
155. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
156. Pr. FERHATI Driss
157. Pr. HASSOUNI Fadil
158. Pr. HDA Abdelhamid*
159. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
160. Pr. IBRAHIMY Wafaa
161. Pr. MANSOURI Aziz
162. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
163. Pr. RZIN Abdelkader*
164. Pr. SEFIANI Abdelaziz
165. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

166. Pr. AMIL Touriya*
167. Pr. BELKACEM Rachid
168. Pr. BELMAHI Amin
169. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
170. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
171. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
172. Pr. GAOUZI Ahmed
173. Pr. MAHFOUDI M'barek*
174. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
175. Pr. MOHAMMADI Mohamed
176. Pr. MOULINE Soumaya
177. Pr. OUADGHIRI Mohamed

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie

178. Pr. OUZEDDOUN Naima
179. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

180. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
181. Pr. BEN AMAR Abdesslem
182. Pr. BEN SLIMANE Lounis
183. Pr. BIROUK Nazha
184. Pr. BOULAICH Mohamed
185. Pr. CHAOUIR Souad*
186. Pr. DERRAZ Said
187. Pr. ERREIMI Naima
188. Pr. FELLAT Nadia
189. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
190. Pr. HAIMEUR Charki*
191. Pr. KANOUNI NAWAL
192. Pr. KOUTANI Abdellatif
193. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
194. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
195. Pr. NAZI M'barek*
196. Pr. OUAHABI Hamid*
197. Pr. SAFI Lahcen*
198. Pr. TAOUFIQ Jallal
199. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

200. Pr. AFIFI RAJAA
201. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
202. Pr. ALOUANE Mohammed*
203. Pr. BENOMAR ALI
204. Pr. BOUGTAB Abdesslam
205. Pr. ER RIHANI Hassan
206. Pr. EZZAITOUNI Fatima
207. Pr. KABBAJ Najat
208. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

209. Pr. BENKIRANE Majid*
210. Pr. KHATOURI ALI*
211. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

212. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
213. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
214. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
215. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie
216. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
217. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
218. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
219. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
220. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
221. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
222. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
223. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
224. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
225. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
226. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
227. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
228. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
230. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

231. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
232. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
233. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
234. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
235. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
236. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
237. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
238. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
239. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
240. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
241. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
242. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
243. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
244. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
245. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
246. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
247. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
248. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
249. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
250. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

251. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
252. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
253. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
254. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
255. Pr. BENABDELJILIL Maria	Neurologie
256. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
257. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
258. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
259. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
260. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
261. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
262. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
263. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
264. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
265. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
266. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
267. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
268. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
269. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
270. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
271. Pr. EL HAJJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
272. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
273. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
274. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
275. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
276. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
277. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
278. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
279. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
280. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
281. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
282. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
283. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
284. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
285. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
286. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
287. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
288. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
289. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
290. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
291. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
292. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
293. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
294. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
295. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

296. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Urologie

Décembre 2002

- 297. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
- 298. Pr. AMEUR Ahmed *
- 299. Pr. AMRI Rachida
- 300. Pr. AOURARH Aziz*
- 301. Pr. BAMOU Youssef *
- 302. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
- 303. Pr. BENBOUZZA Karima
- 304. Pr. BENZEKRI Laila
- 305. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
- 306. Pr. BERNOUSSI Zakiya
- 307. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
- 308. Pr. CHOHO Abdelkrim *
- 309. Pr. CHKIRATE Bouchra
- 310. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
- 311. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
- 312. Pr. EL BARNOUSSI Leila
- 313. Pr. EL HAOURI Mohamed *
- 314. Pr. EL MANSARI Omar*
- 315. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
- 316. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
- 317. Pr. HADDOUR Leila
- 318. Pr. HAJJI Zakia
- 319. Pr. IKEN Ali
- 320. Pr. ISMAEL Farid
- 321. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
- 322. Pr. KRIOULE Yamina
- 323. Pr. LAGHMARI Mina
- 324. Pr. MABROUK Hfid*
- 325. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
- 326. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
- 327. Pr. MOUSTAINE My Rachid
- 328. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
- 329. Pr. OUJILAL Abdelilah
- 330. Pr. RACHID Khalid *
- 331. Pr. RAISS Mohamed
- 332. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
- 333. Pr. RHOU Hakima
- 334. Pr. SIAH Samir *
- 335. Pr. THIMOU Amal
- 336. Pr. ZENTAR Aziz*
- 337. Pr. ZRARA Ibtisam*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

338. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
339. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
340. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
341. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
342. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
343. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
344. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
345. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
346. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
347. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
348. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
349. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
350. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
351. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
352. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
353. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
354. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
355. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
356. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
357. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
358. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
359. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
360. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
361. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
362. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
363. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
364. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

365. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
366. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
367. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
368. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
369. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
370. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
371. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
372. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
373. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
374. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
375. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
377. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
378. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie

379. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
380. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
381. Pr. EL HAMZAoui Sakina
382. Pr. HAJJI Leila
383. Pr. HESSISSEN Leila
384. Pr. JIDAL Mohamed*
385. Pr. KARIM Abdelouahed
386. Pr. KENDOSSI Mohamed*
387. Pr. LAAROUSSI Mohamed
388. Pr. LYAGOUBI Mohammed
389. Pr. NIAMANE Radouane*
390. Pr. RAGALA Abdelhak
391. Pr. SBIHI Souad
392. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
393. Pr. ZERAIDI Najia

Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
424. Pr. AFIFI Yasser
425. Pr. AKJOUJ Said*
426. Pr. BELGNAoui Fatima Zahra
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
428. Pr. BENCHEIKH Razika
429. Pr. BIYI Abdelhamid*
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
432. Pr. CHEIKHAoui Younes
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
434. Pr. DOGHMI Nawal
435. Pr. ESSAMRI Wafaa
436. Pr. FELLAT Ibtissam
437. Pr. FAROUDY Mamoun
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
439. Pr. HARMOUCHE Hicham
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
442. Pr. JROUNDI Laila
443. Pr. KARMOUNI Tariq
444. Pr. KILI Amina
445. Pr. KISRA Hassan
446. Pr. KISRA Mounir
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
450. Pr. MANSOURI Hamid*
451. Pr. NAZIH Naoual

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

452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila
 493. Pr. MARC Karima
 494. Pr. BENZIANE Hamid *
 495. Pr. CHERKAOUI Naoual *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie
 Pneumo phtisiologie
 Pharmacie clinique
 Pharmacie galénique

496. Pr. EL OMARI Fatima		Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *		Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib	*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb		Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *		Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *		Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid		Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel		Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *		Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *		Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes		Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *		Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen	*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *		Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa		Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *		Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen		Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim	*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *		Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *		Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar		Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal		Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *		Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *		Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal		Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid		Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *		Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *		Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *		Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *		Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *		Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha		Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*		Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*		Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *		Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia		Neurologie
Pr. AGADR Aomar *		Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya		Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik		Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem		Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *		Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *		Radiologie
Pr. ALLALI Nazik		Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade		Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *		Rhumatologie

Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamy
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

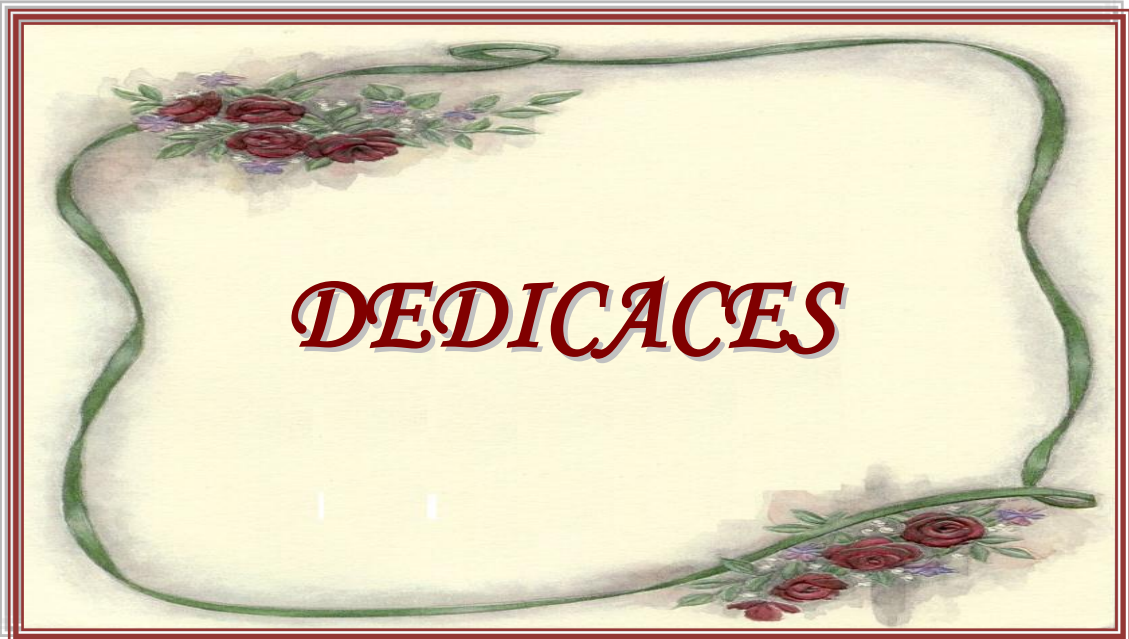
ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie

14.	Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15.	Pr. HMAMOUCI Mohamed	Chimie Organique
16.	Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17.	Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18.	Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19.	Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20.	Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21.	Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22.	Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23.	Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*** * * *Enseignants Militaires***



DEDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver
les mots qu'il faut...*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,
le respect, la reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que





Je dédie cette Thèse à... ✍

A Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde



إلى أعز الناس و أحب الخلق
إلى قرة العين ومهجة القلب
إلى القلب الكبير و الصدر الرحب
إليك يا شمس نهاري يا قمر ليلي يا نور عيني
إلى صاحبة الروح النقية و النفس الزكية و الطلعة البهية
إلى من سهرت أياما و ليالي ترقب خطواتي
إلى أُمي الغالية.....

إليك يا بحر الحنان, يا منبع الحب
يا وهج العواطف, يا صدق الأحاسيس
إلى جهادك وسهرك المضني
إلى كل لحظة خفق فيها قلبك خوفا....شوقا.....أو ترقبا
إليك يا من

تكافحين وتعملين وتصبرين وتصمدين
ولما جار به الزمان علينا تهونين
والى الباري عز وجل تبتهلين
إليك أحب الناس أهدي هذا العمل المتواضع
الذي هو ثمرة كدحك وحصد زرعك
جزاك الله عني خير الجزاء وحفظك لي وأطال لي في عمرك



Au meilleur papa du monde
A mon très cher père Sbai SMIROU

*Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de
l'Amour, l'Affection l'Attachement, la Reconnaissance et
l'admiration que j'éprouve pour toi.*

*Tu m'as appris à balbutier mes premières paroles, à écrire mes premiers
mots, Tu m'as accompagné dans le périple de mes études pas à pas,
Aujourd'hui si je suis arrivée là c'est grâce à toi.*

*Pour toutes les larmes que tu as versé pour moi, pour ta
tendresse ta confiance et ta compréhension, pour tes innombrables
sacrifices et tes efforts sans limites pour parfaire mon éducation,*

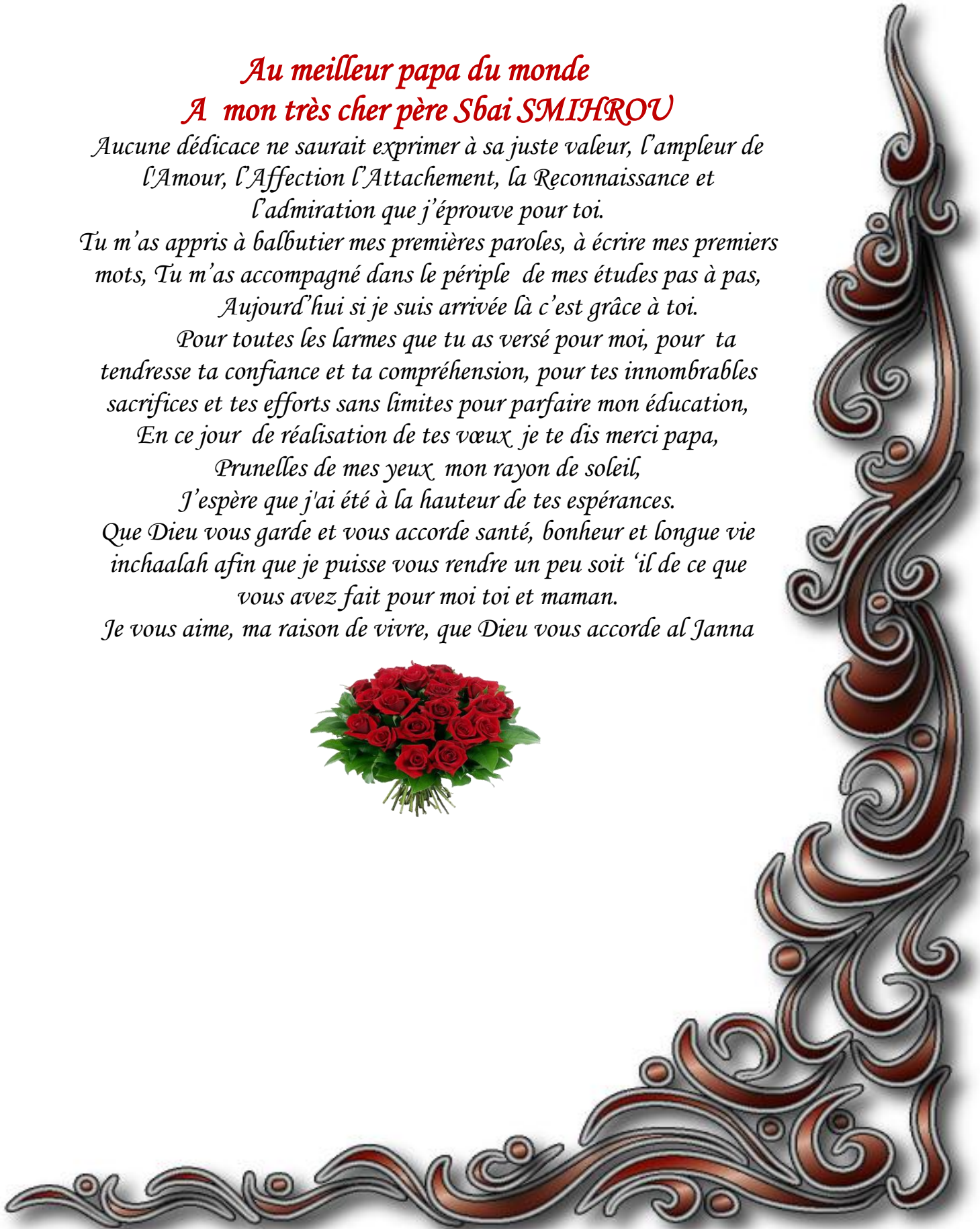
En ce jour de réalisation de tes vœux je te dis merci papa,

Prunelles de mes yeux mon rayon de soleil,

J'espère que j'ai été à la hauteur de tes espérances.

*Que Dieu vous garde et vous accorde santé, bonheur et longue vie
inchaalah afin que je puisse vous rendre un peu soit 'il de ce que
vous avez fait pour moi toi et maman.*

Je vous aime, ma raison de vivre, que Dieu vous accorde al Janna



*A mes très Chers Frères
Rachid, Hicham et Oussama
A mes très chères sœurs
Naima et Fadoua*

*En témoignage des profonds liens fraternels qui
nous unissent. Ces quelques lignes ne sauront
exprimer toute l'affection et l'amour que je vous porte.
J'espère avoir été à la hauteur de vos attentes et
que ce travail soit un témoignage de mes sentiments
les plus chers que j'ai pour vous.*

*Que Dieu vous bénisses, vous préserve et nous garde à tout jamais
réuni au tour de nos parents.*

*Au petits bout d'amour Fadoua et Oussama vous êtes la source de
joie de notre famille, je vous aime très fort.*

*Puisse Allah me donner la force pour vous aider à réaliser un peu de
vos souhaits.*

*Que Dieu vous protège et vous accorde un brillant avenir avec
une vie pleine de joie, de bonheur et de succès.*



A mes grands pères et mes grandes mères

*En témoignage de mon profond amour, mon grand attachement
et mon respect,*

*J'espère demeurer votre fierté pour toujours,
Que Dieu vous offre bonne santé et longue vie, et vous accorde
el Janna.*

A ma Mami tendresse que j'aime et j'adore.

A ma tante Saïda

*Je te dédie ce travail, en témoignage de mon amour et de mon
affection, je te remercie vivement pour ton soutien et ton
encouragement tout au long de mon cursus universitaire.*

*Toi qui était toujours disponible pour moi
J'espère avoir été à la hauteur de ton estime.
Que dieu t'accorde bonne santé, bonheur
et prospérité.*

A mon oncle Mustapha et ma tante Fatna et leurs enfants Abdlhadi, Anas et Zakaria

En témoignage de mon amour et mon affection.



***A Mes oncles, A mes tantes, A mes cousins et
cousines,***

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour
et mon affection indéfectible.*

A tous les membres de la famille SMIHROU

*Veillez trouver dans ce travail l'expression
de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

A tous les membres de la famille ENNAOUMI.

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon
amour et mon affection indéfectible*

A ma troisième grande mère Elhaja Chama

(Que Dieu vous accorde santé et longue vie)

A la famille ZAIM SASSI et la famille TAOUIL

*En guise de remerciement pour toute l'aide que vous m'avez
Apporté durant mes études, merci pour tout ce que vous
avez fait pour moi j'en serai toujours reconnaissante*



*A toutes mes très chères Amies, et Amis
Fatima Ezzahra, Khadija, Lamiaa, Zohra,
Siham, Nadia, Hasnaa, Laila, Noura, Wiaam,
Hayat, Sofia, Najwa, Saloua, Zahra*

Nawal, Naima, Khadija

Fatima Ezzahra, Soukaina,

A Issam et Abdelhamid

*Toutes les expressions aussi descriptibles qu'elles soient,
ne pourraient témoigner l'affection et les sentiments d'amour
que je vous porte.*

*Je suis très heureuse et très chanceuse d'avoir des amies
comme vous.*

*Nous avons partagé les bons et les mauvais moments durant
toute la période d'étude, puisse notre amitié duré
éternellement*

Que Dieu vous bénisses et vous offre un avenir prospère.



*À tous mes maitres et professeurs de la faculté de
Médecine et de pharmacie de rabat
À tous mes maitres de stage
À Tous Mes enseignants tout au long de mes études
À tous ceux que j'aime....
À mes amis d'enfance....
À toute ma promotion 2006/2011
À tous ceux qui ont participé de près ou de loin
à l'élaboration de ce travail.
À tous ceux qui ont cette pénible tâche de soulager
les gens et diminuer leurs souffrances.*



REMERCIEMENTS



A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR

YAHIA CHERRAH

PROFESSEUR DE PHARMACOLOGIE

Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements.

*C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant
de présider le jury de cette thèse avec plaisir et sans conditions.*

*Vos qualités humaines et professionnelles seront pour nous
un exemple à suivre dans l'exercice de notre profession.*

*Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre haute
estime, considération et gratitude.*



Veuillez trouver ici, Cher Maître, le témoignage de notre

Respect le plus profond et nos remerciements

les plus sincères.



A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

MADAME LE PROFESSEUR

ZOHRA OUZZIF

PROFESSEUR AGREGÉ DE BIOCHIMIE

*Nous vous remercions vivement de nous avoir fait
l'insigne honneur de diriger ce travail, sans jamais épargner aucun
effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.*

*Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses,
ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.*

*Nous n'oublierons jamais la gentillesse
et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous
accueillant en toutes circonstances. Qu'il nous soit permis d
e vous témoigner notre admiration et notre grand respect.
Veuillez chère Maître, trouvez dans ce travail l'expression
de notre grande estime et nos sentiments
les plus sincères.*





A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE

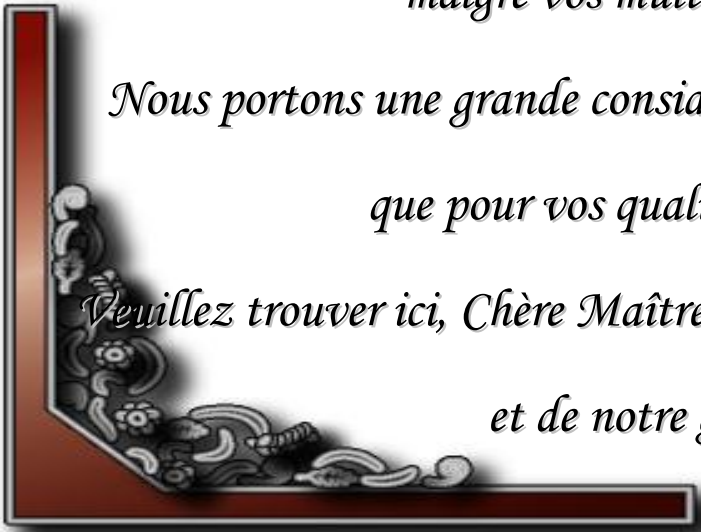
MADAME LE PROFESSEUR

FATTOUMA MAHASSIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE INTERNE

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites
en acceptant spontanément de juger notre travail,
malgré vos multiples occupations.*

*Nous portons une grande considération tant pour votre gentillesse
que pour vos qualités professionnelles.*



*Veuillez trouver ici, Chère Maître, l'expression de notre considération
et de notre grand respect.*



*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
LHSEN ACHAMALAL
PROFESSEUR DE RHUMATOLOGIE*

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger ce travail.*

*Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez
montré à l'encontre de notre travail*

*Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre
respect et de notre reconnaissance*





*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
ABDELKADER BELMEKKI
PROFESSEUR AGREGÉ D'HEMATOLOGIE*

*Nous sommes particulièrement reconnaissants pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de jurer notre travail.
Notre gratitude est grande pour l'intérêt que vous avez
montré à l'encontre de notre travail
Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de notre
profonde reconnaissance et respect.*

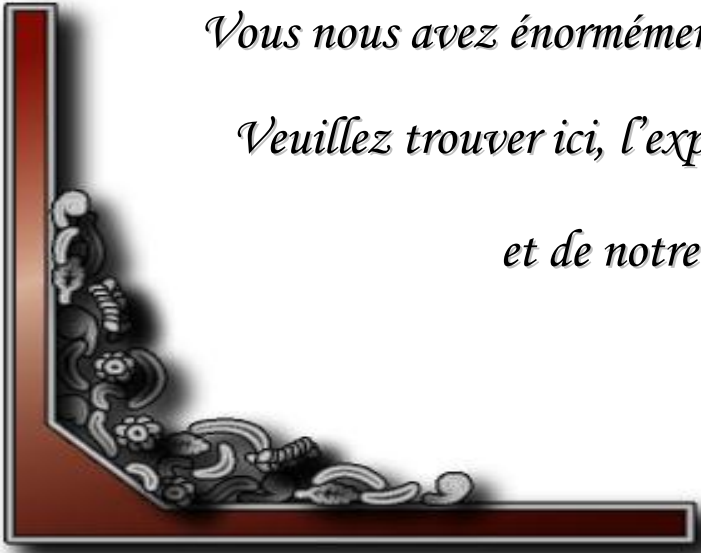


*AU DR JALAL KASOUATI
SERVICE D'HYGIENE ET DE MEDECINE
DE COLLECTIVITE HMIMV-RABAT
ET
LBRC DE LA FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE –RABAT-*

*Nous portons une grande considération tant pour votre
gentillesse que pour vos qualités professionnelles.*

Vous nous avez énormément aidé à la réalisation de ce travail.

*Veuillez trouver ici, l'expression de notre profond respect
et de notre sincère reconnaissance.*



*AU PERSONNEL MEDICAL ET PARAMEDICAL
DU LABORATOIRE DE BIOCHIMIE
ET DE TOXICOLOGIE DE L'HMIMV*

*Nous vous remercions pour votre aide malgré vos charges
personnelles.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre
reconnaissance la plus sincère.*



*A L'EQUIPE DU CENTRE DE
RHUMATOLOGIE ET DE
REEDUCATION FONCTIONNELLE*

Nous vous remercions pour l'aide précieuse que vous avez

Apporté à ce travail.

*Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de
notre profonde reconnaissance et respect.*



*LISTES DES
ABREVIATIONS,
TABLEAUX ET
FIGURES*

LISTE DES ABRÉVIATIONS

1,25(OH) 2D	: 1,25 di-hydroxyvitamine D ou calcitriol
25OHD	: 25 hydroxy-vitamine D
25OHD2	: 25 hydroxy-ergocalciférol
25OHD3	: 25 hydroxy-cholécalciférol
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ALTM	: All Laboratory Tronqued Mean
AMPc	: Adénosine Mono Phosphorique cyclique
APCI	: Atmospherique Pressure Chemical Ionization
CaR	: Récepteurs sensibles au calcium
CF	: Col Fémoral
CRRF	: Centre de Rééducation et de Réadaptation Fonctionnelle
CV	: Coefficient de Variation
CYP24A1	: Cytochrome P450 famille 24, sous famille A, polypeptide 1
DBP ou VDBP	: Vitamin D Binding Protein
DEQAS	: Vitamin D External Quality Assessment Scheme
DMO	: Densité Minérale Osseuse
DXA	: Dual-emission X-ray Absorptiometry
ECLIA	: Electro Chemiluminescence Immunoassay
EIA	: Enzyme Immunoassay
ELISA	: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
ESI	: Electrospray Ionization

FGF-23	: Fibroblast Growth Factor 23
HMIMV	: Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
HPLC	: High-Performance Liquid Chromatography
IDS	: Immunodiagnostic systems
IGF-1	: Insulin-like Growth Factor 1
IL12	: Interleukin 12
IMC	: Indice de Masse Corporelle
INFγ	: Interferon gamma
LC-MS-MS	: Chromatographie Liquide couplée à la Spectrométrie de Masse
MAP kinases	: Mitogen Activated Protein kinases
MARRS	: Membrane-Associated Rapid Response Steroid-binding
NHANES	: National Health And Nutrition Examination Survey
PAL	: Phosphatase Alkaline
PPARδ	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor delta
PPARγ	: Peroxisome Proliferator Activator Receptor gamma
PTH	: Parathormone
RANK	: Receptor Activator for Nuclear factor K
RANKL	: Receptor Activator for nuclear factor K Ligand
RCH	: Rectocolite Hémorragique
RIA	: Radioimmunoassay
RL	: Rachis Lombar
RXR	: Retinoid X Receptor

SUVIMAX : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

TLR 2 : Toll Like Receptor 2

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TRPV5 : Transient Receptor Potential Channel vanilloid subtype 5

UVB : Rayons Ultra-Violet type B

VDR : Vitamin D Receptor

VDRE : Eléments de Réponse à la Vitamine D

WHI : Women's Health Initiative

INDEX DES TABLEAUX

Tableau I	Noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.	Page: 8
Tableau II	Carte d'identité du test Roche	Page: 12
Tableau III	Caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée	Page: 25
Tableau IV	Caractéristiques biochimiques	Page: 30
Tableau V	Facteurs influençant les taux de la 25OHD ₃	Page: 39
Tableau VI	Taux moyen de la 25OHD ₃ selon le phototype et l'exposition solaire	Page: 42
Tableau VII	Facteurs de risque de l'hypovitaminose D en analyse univariée	Page: 43
Tableau VIII	Résultats de l'analyse par régression logistique pas à pas	Page: 44
Tableau IX	Corrélation entre le taux la 25OHD ₃ et les paramètres étudiés	Page: 45
Tableau X	Corrélations entre le taux de la 25OHD ₃ et les paramètres étudiés après ajustement sur l'IMC, l'âge et le taux de la PTH	Page: 46
Tableau XI	Corrélation entre le taux de la PTH et les autres paramètres étudiés	Page: 48
Tableau XII	Résultat de la DMO et Taux moyens des différents paramètres biochimiques selon le statut vitaminique D	Page: 49
Tableau XIII	Aliments contenant naturellement de la vitamine D	Page: 54
Tableau XIV	Effets de la 1,25(OH) ₂ D ₃ sur les cellules immunitaires	Page: 69
Tableau XV	Effets de la vitamine D sur les principales cellules cibles	Page: 74

Tableau XVI	Principales techniques de dosage de la vitamine D	Page: 75
Tableau XVII	Prévalence de l'insuffisance en vitamine D dans le monde dans diverses populations	Page: 85
Tableau XVIII	Prévalence de l'hypovitaminose D dans différentes études selon différents seuils	Page: 90

INDEX DES FIGURES

Figure 1	Principe du test Elecsys de Roche	Page: 10
Figure 2	Auto-analyseur Cobas e 601 de la société Roche diagnostic (Laboratoire de biochimie et de toxicologie, HMIMV)	Page: 13
Figure 3	L'auto-analyseur Elecsys 2010 de la société Roche Diagnostics (Laboratoire de biochimie et de toxicologie, HMIMV)	Page: 17
Figure 4	Auto-analyseur RXL Dimension® de la société Dade-Behring (Laboratoire de biochimie et de toxicologie, HMIMV)	Page: 19
Figure 5	Appareil Lunarprodigy vision, General Electric (CRRF, HMIMV)	Page: 21
Figure 6	Résultat de la DMO au niveau du rachis et du col fémoral (Service de Rhumatologie, HMIMV)	Page: 22
Figure 7	Répartition de la population étudiée selon le sexe	Page: 26
Figure 8	Répartition de la population étudiée selon l'âge	Page: 27
Figure 9	Répartition de la population étudiée selon la valeur de l'IMC	Page: 28
Figure 10	Répartition de la population étudiée selon l'état clinique	Page: 29
Figure 11	Répartition de la population étudiée selon les concentrations de 25OHD ₃ (Elecsys, Elecsys/Diasorin RIA)	Page: 31
Figure 12	Prévalence de l'hypovitaminose D dans la population étudiée	Page: 33
Figure 13	Répartition de la population selon les différents seuils de la 25OHD ₃	Page: 33
Figure 14	Statut vitaminique D selon le sexe	Page: 35
Figure 15	Prévalence de l'hypovitaminose selon la tranche d'âge	Page: 36
Figure 16	Taux moyens de 25OHD ₃ selon l'état clinique	Page: 37

Figure 17	La prévalence de l'hypovitaminose D selon l'état clinique	Page: 38
Figure 18	Taux moyens de la 25OHD ₃ selon la tranche d'âge	Page: 40
Figure 19	Taux moyens de la 25OHD ₃ selon la corpulence	Page: 41
Figure 20	Evolution de la PTH suivant le taux de la 25OHD ₃ sérique	Page: 47
Figure 21	Structure chimique de l'ergocalciférol et cholécalciférol	Page: 52
Figure 22	Métabolisme de la vitamine D	Page: 56
Figure 23	Régulation du métabolisme du calcitriol	Page: 58
Figure 24	Modes d'action cellulaires de la vitamine D	Page: 60
Figure 25	Absorption digestive du calcium et du phosphate	Page: 62
Figure 26	Réabsorption du calcium au niveau du tube distal	Page: 63
Figure 27	Actions biologiques de la vitamine D	Page: 66

ANNEXE 1

✓ *Fiche d'exploitation des résultats.*

SOMMAIRE



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES.....	4
A. MATERIELS	5
1. Recrutement des sujets	5
2. Critères d’inclusion et examens réalisés	5
3. Prélèvements sanguins	6
B. METHODES	7
1. Le questionnaire	7
2. Analyses biochimiques	7
2.1. Dosage de la 25(OH) D ₃	9
2.1.1.Principe du dosage	9
2.1.2.Limites d’utilisation et interférences	11
2.1.3.Limites et intervalles de mesures	11
2.1.4.Valeurs de références	11
2.2. Dosage de la PTH	14
2.3. Dosage de l’Ostéocalcine.....	15
2.4.Dosage du β Cross-Laps	16
2.5.Dosage de l’activité enzymatique des PAL	18
2.6.Autres paramètres biochimiques.....	18
3. Mesure de la DMO	20
C. ANALYSE STATISTIQUE	23
RESULTATS.....	24
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE.....	25
1. Caractéristiques démographiques et cliniques	25

1.1 Données démographiques	26
a. Le sexe	26
b. L'âge	26
1.2 Données cliniques	27
a. Indice de masse corporelle	27
b. Densité minérale osseuse.....	28
c. Etat clinique	29
2. Résultats des analyses biochimiques	29
B. STATUT VITAMINIQUE D	32
1. Dans la population générale	32
2. Selon le sexe.....	34
3.Selon la tranche d'âge	35
4.Selon l'état clinique.....	36
C. LES DETERMINANTS DU STATUT VITAMINIQUE	39
1. Les facteurs influençant la variation du taux de la 25OHD ₃	39
1.1 L'âge	40
1.2 IMC.....	41
1.3 Le phototype et l'exposition solaire	41
1.4 Autres variables	43
2. Les facteurs de risque de l'hypovitaminose D.....	43
2.1 Analyse uni variée	43
2.2 Analyse multi variée.....	44
D. CORRELATIONS DU TAUX DE LA 25OHD ₃ AVEC LES	
PARMETRES BIOCHIMIQUES ET LA DMO	45
1. Corrélation avec le taux de la PTH.....	46
2. Corrélation avec les marqueurs de remodelage osseux	50

3. Corrélation avec la DMO.....	50
4. Corrélation avec les paramètres du bilan phosphocalcique.....	50
DISCUSSION	51
I-LA VITAMINE D	52
A. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES	52
1. Sources et besoins nutritionnels	53
2. Métabolisme et distribution	55
3. Régulation du métabolisme	57
4. Génétique de la vitamine D	58
B. EFFETS OSSEUX ET EXTRA-OSSEUX	59
1. Mécanisme d'action.....	59
2. Fonction primordiale calciotrope	61
3. Effets musculaires.....	64
4. Effets extra-osseux	65
4.1 Vitamine D et Cancer /Actions antiprolifératives	66
4.2 Vitamine D et système immunitaire/ Actions immunomodulatrices.....	68
4.2.1 Immunité innée et effet anti-infectieux	68
4.2.2 Immunité acquise et maladies auto-immunes .	69
4.3 Vitamine D et système cardiovasculaire	72
4.4 La vitamine D et système nerveux central	72
C. DOSAGE	75
1. Phase pré analytique	75
2. Modalités de dosage.....	75
2.1 Les techniques d'immuno-analyse	76

2.2 Les méthodes à détection physique	77
3. Choix de la méthode	78
4. Problèmes de dosage.....	79
5. Contrôle de qualité.....	79
6. Comparaison de la méthode de dosage utilisée dans le présent travail avec les autres techniques disponibles	80
7. Dosage de la 1,25(OH) ₂ D	82
D. ÉVALUATION DU STATUT VITAMINIQUE D	82
1. Valeurs de référence	82
2. Hypovitaminose D	84
2.1 Définition.....	84
2.2 Epidémiologie.....	84
2.3 Conséquences de l'hypovitaminose D	85
2.4 Correction de l'hypovitaminose D	86
3. Intoxication par la vitamine D	87

II-DISCUSSION DES RESULTATS DE LA PRESENTE

ETUDE.....	87
A. TECHNIQUE ELECSYS VERSUS RIA DIASORIN	89
B. ESTIMATION DE LA PREVALENCE DE L'HYPOVITAMINOSE D	89
C. DETERMINANTS DU STATUT VITAMINIQUE D	92
1. L'âge	92
2. L'IMC	93
3. La pigmentation de la peau	94
4. L'exposition solaire	95

5. Synthèse	97
D. CORRELATION ENTRE LE TAUX DE LA VITAMINE D ET LES PARAMETRES ETUDIES	98
1. Vitamine D et PTH	98
2. Vitamine D et autres paramètres étudiés	99
E. VITAMINE D ET OSTEOPOROSE	101
LIMITES DE L'ETUDE.....	104
CONCLUSION	106
RESUMES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	



INTRODUCTION



La vitamine D est un sécostéroïde (molécule parente des stéroïdes, dont l'une des liaisons du noyau tétracyclique est rompue) liposoluble. Le terme « vitamine » est ici inapproprié, il s'agit plutôt de prohormone ou hormone-vitamine, puisqu'elle est fabriquée par l'organisme au niveau de la peau sous l'influence de rayons UVB [1].

La vitamine D a été identifiée par les américains Mac Collum et Mellanbourg en 1922. Le rachitisme, observé dans l'Angleterre industrielle dès la fin du XVIIIème siècle, est la manifestation la plus spectaculaire de sa carence.

La vitamine D fut initialement connue pour ses seuls effets osseux, avec la découverte en 1782 du pouvoir antirachitique de l'huile de foie de morue. En 1865, le docteur Armand Trousseau fut le premier à recommander à la fois l'absorption de l'huile de foie de morue et l'exposition au soleil dans le traitement des enfants atteints de déformations osseuses [2].

Aujourd'hui, la vitamine D connaît un grand regain d'intérêt. La progression des connaissances fondamentales et cliniques sur l'influence pluritissulaire de ce stéroïde est vertigineuse [3], faisant de cette substance le nutriment de la décennie par excellence [4]. Par-delà son rôle dans le métabolisme osseux et phosphocalcique et sa place incontournable dans la prévention des fractures ostéoporotiques, la vitamine D possède de nombreuses propriétés immuno-modulatrices, antiprolifératives et métaboliques [3].

L'évaluation du statut vitaminique D constitue un bon marqueur de l'état de santé osseuse et générale [5]. Il est aisément réalisé par le dosage du métabolite 25 hydroxyvitamine D (25OHD) circulant. Néanmoins le manque de

standardisation des méthodes de dosage, rend difficile l'établissement des valeurs de référence, et réduit la comparabilité entre les résultats.

L'hypovitaminose ou l'insuffisance en vitamine D est très fréquente et touche environ 50 % de la population mondiale [6]. Elle est retrouvée dans toutes les tranches d'âge et chez les deux sexes, mais s'avère plus fréquente chez le sujet âgé, plus vulnérable du fait d'un manque d'exposition au soleil et d'une diminution de la capacité de synthèse cutanée. Elle constitue un problème majeur de santé publique méconnu, mais important par l'ampleur de ses implications sur la santé des aînés [5].

Au Maroc l'ensoleillement est important tout au long de l'année, pourtant les quelques études disponibles montre une haute prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez les sujets âgés des deux sexes.

Le présent travail se propose d'étudier le statut vitaminique chez la population marocaine de plus de 50 ans dans le but de :

- Evaluer la prévalence de l'hypovitaminose D ;
- Déterminer ces facteurs de risques,
- Analyser les corrélations entre le taux sérique de la 25OHD₃ et certains autres paramètres biochimiques d'une part, et la DMO d'autre part,
- Etudier l'hypovitaminose D dans le cas particulier des ostéoporotiques.



MATERIELS ET METHODES

D. MATERIELS

4. Recrutement des sujets

Il s'agit d'une étude transversale, menée sur une période de 12 mois allant du début du mois de Mai 2009 à fin Juillet 2010.

Trois cents quarante deux (342) participants volontaires marocains, âgés de plus de **50 ans** ont formulé leur consentement éclairé pour participer à une étude globale sur l'ostéoporose menée au sein de l'HMIMV. Seuls **deux cents quatre-vingt dix (n=290)** parmi eux disposaient du dosage de la vitamine D et forment ainsi la cohorte qui sera analysée dans le cadre du présent travail.

Le recrutement a eu lieu au niveau du centre de prélèvement sur deux périodes (Mai-Juin-Juillet 2009/Juillet-Août-Septembre 2010). Les volontaires ont répondu à un questionnaire, établi en concertation avec le CRRF de l'HMIMV et comportant les données démographiques, les antécédents pathologiques, les thérapies utilisées, les habitudes alimentaires (consommation des produits laitiers) et les modalités d'exposition au soleil ainsi que d'autres informations.

5. Critères d'inclusion et examens réalisés

Ont été inclus dans cette étude tous les volontaires ayant répondu aux critères suivants:

- ➡ Age minimum de 50 ans,

➤ Absence de pathologies (maladies thyroïdiennes et parathyroïdiennes, hépatopathies chroniques, atteintes rénales, myélome multiple, rhumatismes inflammatoires chroniques, pathologies intestinales chroniques type Crohn et RCH) et/ou de médicaments (calcium, **vitamine D**, biphosphonate, corticoïdes, substitution hormonale, héparine, thyroxine, anticonvulsivants) interférant avec le métabolisme osseux et/ou le dosage de la vitamine D.

A l'issu de ce questionnaire de sélection, les participants retenus avaient bénéficié de prélèvements de sang en vue d'analyse biologiques au laboratoire de biochimie, ainsi qu'une mesure de la DMO au niveau du CRRF de l'HMIMV.

Le bilan biochimique sanguin réalisé ultérieurement incluait le dosage des paramètres suivants : 25-hydroxyvitamine D3 (25OHD₃), PTH, calcium, phosphore, PAL, ostéocalcine et β - Cross laps.

6. Prélèvements sanguins

Ils ont été effectués, en **période estivale** comme nous l'avons précisé plus haut, à jeun par ponction veineuse, le matin entre 7h et 9h, dans des tubes sans anticoagulant (tubes secs). Les échantillons sanguins ainsi prélevés, ont été rapidement acheminés au laboratoire et centrifugés pendant 15 minutes à 3000 tours/min. Cette exigence de transfert et de centrifugation immédiats est requise étant donné la vulnérabilité et la fragilité de certains paramètres notamment l'ostéocalcine ; le cross laps et la PTH. Les sérums décantés après centrifugation ont été congelés à -70°C, en fractions aliquotes dans des cryotubes jusqu' au dosage.

E. METHODES

1. Le questionnaire

Le questionnaire (fiche d'inclusion, annexe 1) comportait les données suivantes :

- Age, sexe, IMC ;
- Coloration de la peau au simple regard (claire ou foncée), ethnie;
- Antécédents personnels (consommation du tabac et d'alcool);
- Antécédents pathologiques et traitements (au long cours);
- Consommation des produits laitiers ;
- Nombre de parité pour les femmes,
- Exposition au soleil et habitudes vestimentaires.

Pour évaluer l'exposition au soleil quatre questions ont été posées :

- La durée d'exposition journalière ($>$ ou $<$ 30 min /j),
- L'exposition à domicile (maison ensoleillée, jardin, balcon),
- Le type de protection (écran, voile, casquette...) et parties exposées du corps,
- L'intérêt porté à l'exposition au soleil.

2. Analyses biochimiques

Comme cela a été précisé, les participant(e)s inclus (e)s dans notre étude ont bénéficié d'un dosage sérique des paramètres biochimiques suivants : **25(OH) D3**; PTH; Calcium; Phosphore; Ostéocalcine et PAL (en tant que marqueurs de formation osseuse) ; β cross-laps (en tant que marqueur de la résorption osseuse).

Les noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés dans ce travail sont répertoriés dans le tableau I.

Tableau I : Noms des trousse des réactifs ainsi que les principes analytiques des différents paramètres biochimiques étudiés.

Analyse biochimique	Principe analytique	Nom de la trousse	Automate	fabriquant
25 OH D3	Electrochimiluminescence ECLIA	Elecsys 25OHD3	Cobas e 601	Roche Diagnostics
Ostéocalcine	Electro-chimiluminescence (ECLIA, Tech. Sandwich)	Elecsys N-MID Osteocalcin	Elecsys 20-10®	Roche Diagnostics
CTX	Electrochimiluminescence (ECLIA, Tech. Sandwich)	Elecsys β - Cross- Laps	Elecsys 20-10®	Roche Diagnostics
PTH	Electrochimiluminescence (Méthode Sandwich)	Elecsys PTH Intacte	Elecsys 20-10®	Roche Diagnostics
Calcium	Complexométrie Technique bichromatique en point finale	Flex® CA	RXL dimension®	Dade Behring
Phosphore	Complexométrie (Méthode classique au phosphomolibdate modifiée)	Flex® PHOS	RXL dimension®	Dade Behring
PAL	Méthode enzymatique	Flex® PAL	RXL dimension®	Siemens Healthcare Diagnostics Inc.

En vue d'une meilleure interprétation et d'une comparaison adéquate et non biaisée des données de la présente étude avec celles de la littérature qui pour la majorité sont obtenues par technique Diasorin RIA, nous avons jugé correct d'exploiter nos résultats après application de l'équation de corrélation reliant la technique Elecsys (utilisée dans le présent travail) à cette méthode RIA Diasorin : [7]

$$\text{Elecsys (nmol/L)} = 1.114 \times \text{DiaSorin RIA (nmol/L)} - 6.15 \text{ nmol/L}, r = 0.836.$$

2.1 Dosage de la 25(OH) D3 [8,9]

La détermination du statut vitaminique D s'est basée sur le dosage de la 25(OH) D₃, réalisé sur l'analyseur **Cobas e 601** de Roche Diagnostics (figure 2). Le test utilisé, Elecsys vitamine D₃, est un test immunologique par électrochimiluminescence (technique ECLIA) utilisant un anticorps monoclonal dirigé contre la vitamine D₃ (Tableau II).

2.1.1 Principe du dosage

C'est un dosage immunologique par compétition (fig. 1) :

- ➡ 1^{ère} incubation : dans une prise d'essai (35µl), la 25(OH) D₃ de l'échantillon entre en compétition avec la vitamine D biotinylée présente dans le complexe contenant biotine –vitamine D / anticorps monoclonal anti-25-OH vitamine D₃ spécifique marqué au ruthénium. La quantité restante de ce complexe dépend de la concentration en vitamine D₃ de l'échantillon.
- ➡ 2^{ème} incubation : des microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immunologique est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

- Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant. L'élimination de la fraction libre est effectuée par le passage de ProCell. Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.
- Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée, pour l'analyseur utilisé, par une calibration en 2 points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

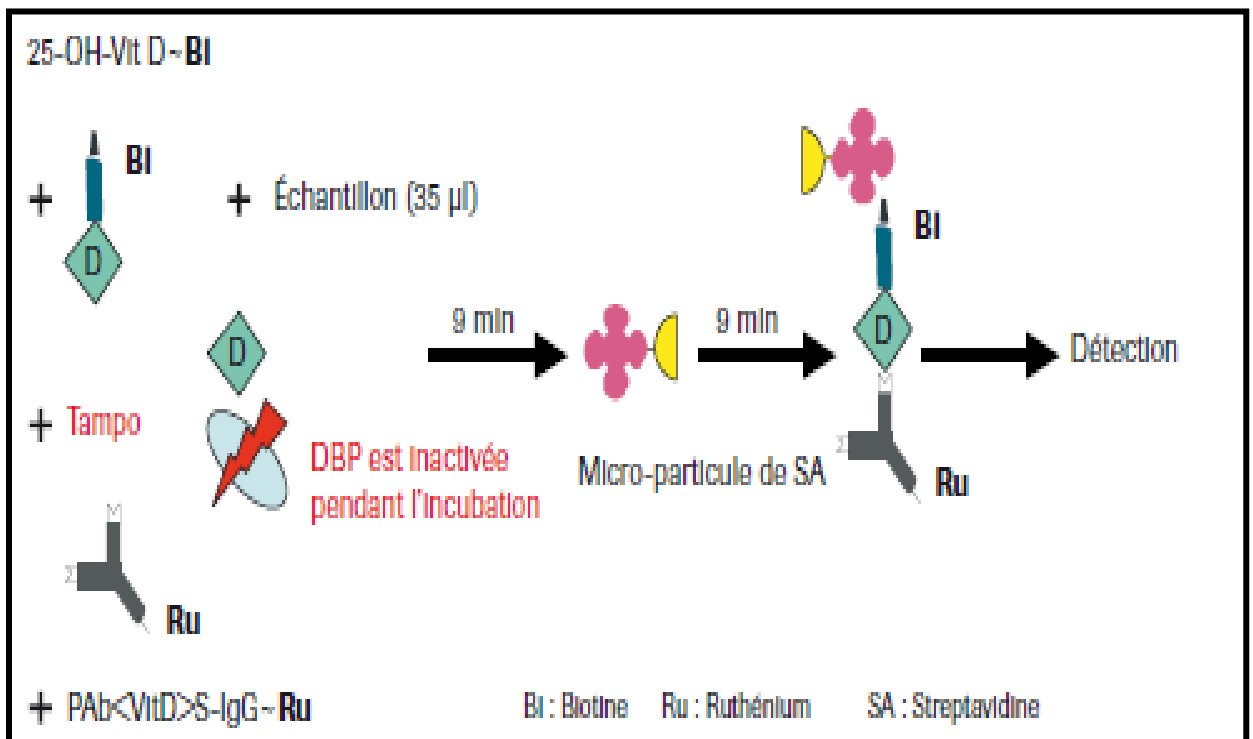


Figure 1: Principe du test Elecsys de Roche [9]

2.1.2 Limites d'utilisation et interférences

Les échantillons présentant des signes visibles d'hémolyse peuvent interférer, les concentrations d'hémoglobine $> 0,1 \text{ g /dl}$ ($> 0,062 \text{ mmol /l}$) peuvent conduire à l'obtention de résultats augmentés.

Le test n'est pas influencé par l'ictère (bilirubine $< 205 \text{ } \mu\text{mol /l}$ ou $< 12 \text{ mg/dl}$), la lipémie (intralipid $< 400 \text{ mg/dl}$) et la biotine ($< 82 \text{ nmol/l}$ ou $< 20 \text{ ng/ml}$).

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine ($> 5 \text{ mg/jour}$), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti streptavidine ou anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences. Ces effets sont minimisés dans le test par un procédé approprié.

2.1.3 Limites et intervalles de mesures

4-100 ng/ml ou 10-250 nmol/l.

Les taux situés au-dessous de la limite de détection sont exprimés de la manière suivante : $< 4 \text{ ng/ml}$ ($< 10 \text{ nmol/l}$), et les taux situés au-dessus de la limite de détection de la manière suivante : $> 100 \text{ ng/ml}$ ($> 250 \text{ nmol/l}$).

2.1.4 Valeurs de références

Les valeurs souhaitables en vitamine D se situent entre **30 et 60 ng/mL**

Tableau II : Carte d'identité du test Roche [9]

Elecsys [®] 25-OH vitamin D	
Technique	Electro-chimiluminescence
Principe	Compétition
Anticorps utilisé	Anticorps polyclonal anti 25OHD ₃
Performance	Complètement automatisé (pas de prétraitement nécessaire)
Préparation des réactifs	Prêts à l'emploi
Conditionnement	100 déterminations
Temps d'analyse	18 minutes
Echantillon	Sérum/plasma
Volume échantillon	35 µl
Domaine de mesure	4-100 ng/ml ou 10-250nmol/l
Précision (CV)	min 4.2 % à 70 ng/ml; max 7.8% à 19.4 ng/ml
Standardisation	LC-MS-MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem)
Stabilité	2 semaines à bord 8 semaines avec stockage alterné au frigo

Une hypovitaminose D se définit par un taux de 25OHD < 30 ng /ml.

Est considérée comme insuffisance, des taux de 25OHD situés entre 20 et 30 ng/ml (50 à 75 nmol/l), comme carence (ou déficit) des taux allant de 12 à 20 ng/ml (25 à 50 nmol/l), et comme carence sévère (ou déficit sévère) des taux < 12 ng/ml (<25 nmol/l). [1,4,6]



Figure 2: Auto-analyseur Cobas e 601 de la société Roche diagnostic (Laboratoire de biochimie et de toxicologie, HMIMV)

2.2 Dosage de la PTH [10]

2.2.1 Principe du dosage

Réalisé sur l'auto-analyseur Elecsys 2010 de la société Roche Diagnostics (fig. 3), par électro-chimiluminescence, ce test fait appel à la méthode « sandwich ». L'Ac monoclonal anti-PTH biotinylé réagit avec la région N-terminale (1-37) alors que l'anticorps monoclonal anti-PTH marqué au ruthénium reconnaît le fragment C-terminal (38-84). Les anticorps utilisés dans le test réagissent avec des épitopes situés dans les séquences d'acides aminés 26-32 et 37-42.

2.2.2 Limites du test

Le dosage de la PTH est sujet à de nombreux facteurs de variabilité, pré analytiques, mais surtout biologiques car sa synthèse est pulsatile, suit un rythme circadien, dépend de l'âge, du sexe et de facteurs génétiques. En outre, la PTH circulante se compose d'un ensemble hétérogène de molécules pourvues d'une activité biologique partielle. [11]

Chez les patients traités par de fortes doses de biotine (> 5 mg/jour), il est recommandé d'effectuer le prélèvement de l'échantillon au moins 8 heures après la dernière administration.

Comme dans tous les tests contenant des anticorps monoclonaux de souris, les échantillons de patients ayant reçu des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins thérapeutiques ou diagnostiques peuvent donner des résultats erronés.

Les risques d'interactions immunologiques entre les composants du réactif et les constituants de certains sérums sont rares et sont minimisés par l'utilisation d'additifs appropriés.

Dans de rares cas, des titres très élevés d'anticorps anti-ruthénium peuvent conduire à des interférences.

Pour le diagnostic, les résultats doivent toujours être confrontés aux données de l'anamnèse du patient, au tableau clinique et aux résultats d'autres examens.

2.2.3 Valeurs de référence

Elles sont comprises entre **15 et 65pg/ml**.

2.3 Dosage de l'Ostéocalcine [10]

2.3.1 Principe du dosage

C'est un test immunologique par électro-chimiluminescence mettant en jeu la méthode « sandwich » sur l'automate Elecsys 2010® (fig. 3).

Le test Elecsys N-MID Osteocalcin utilise deux anticorps monoclonaux spécifiques d'épitopes : le premier biotinylé dirigé contre le fragment N-MID (acides aminés1-43) et le deuxième marqué au ruthénium dirigé contre le fragment N-terminal d'ostéocalcine encore intacte.

2.3.2 Limites et interférences

Sont identiques à celles vue avec la PTH.

2.3.3 Valeurs de référence

- Femmes pré-ménopausées, > 20 ans : **11-43 ng/ml**
- Femmes post ménopausées : **15-46 ng/ml**
- Hommes : **14 -46 ng/mL.**

2.4 Dosage du β Cross-Laps [12]

2.4.1 Principe du dosage

Le test Elecsys β cross Laps/sérum est spécifique des fragments cross linked isomérisé du collagène de type I indépendamment de la nature de la molécule de pontage. C'est un test par électro-chimiluminescence formant un complexe immunologique par méthode « sandwich » lors de la fixation d'un premier anticorps monoclonal anti β cross Laps spécifique biotinylé et d'un deuxième anticorps monoclonal anti β cross Laps spécifique marqué au ruthénium. Ce test permet donc de quantifier tous les fragments de dégradation du collagène de type I contenant deux fois l'octapeptide isomérisé β -8AA (β CTX).

2.4.2 Limites et interférences

Les résultats peuvent être influencés par des conditions cliniques agissant sur le métabolisme osseux (hyperparathyroïdie ou hyperthyroïdie, par ex.).

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale, les concentrations en β -CTX dans le sérum peuvent être augmentées en raison d'une réduction de l'élimination du β -CTX. Les résultats de ces sujets doivent donc être interprétés avec réserve.

2.4.3 Valeurs de référence

- femmes pré-ménopausées : **0,299 ng/ml**
- femmes post ménopausées : **0,556 ng/ml**
- Hommes de 51-70 ans
 - Valeur attendue : **0,304 ng/mL**
 - Valeur accrue : **0,704 ng/mL**

- Hommes de plus de 70 ans
Valeur attendue : **0,394 ng/mL**
Valeur accrue : **0,854 ng/mL.**



Figure 3: L'auto-analyseur Elecsys 2010 de la société Roche Diagnostics (Laboratoire de biochimie et de toxicologie, HMIMV)

2.5 Dosage de l'activité enzymatique des PAL [12]

2.5.1 Principe du dosage

La mesure de l'activité des PAL totales est réalisée à l'aide d'une technique bichromatique (405 et 510nm) sur l'auto analyseur RXL Dimension® (fig. 4).

2.5.2 Valeurs de référence

50-136UI/L.

2.6 Autres paramètres biochimiques [13]

Les autres paramètres biochimiques étudiés notamment : le calcium, le phosphore ont été dosés sur l'automate multiparamétrique RXL Dimension®.

2.6.1 Calcium

Le dosage de la calcémie est effectué à l'aide d'une technique bichromatique (577 et 540nm) en point final.

Les valeurs normales sont de **85 à 101mg/l.**

2.6.2 Phosphore

La méthode employée pour le dosage de la phosphorémie, repose sur une modification de la méthode classique au phosphomolibdate introduit par Fiske et Subbarow. Il s'agit d'une technique bichromatique (340 et 383nm) en point final.

Les valeurs usuelles sont de **25-49mg/l.**



Figure 4: Auto-analyseur RXL Dimension® de la société Dade-Behring
(Laboratoire de biochimie et de toxicologie, HMIMV)

3. Mesure de la DMO

La DMO a été mesurée chez tous les patients au niveau du rachis lombaire et du col fémoral par la technique d'absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA) sur le même appareil Lunarprodigy vision, General Electric, selon le même protocole et par la même équipe constituée de deux techniciennes. (Fig.5)

L'examen est indolore et dure environ quinze minutes. L'immobilité est nécessaire pendant toute cette durée. La patiente est allongée sur une table de radiologie, un générateur de photons situé sous la table passe lentement sous le site de mesure. Une caméra à rayons X, située au-dessus de la table, suit la trajectoire du générateur.

Pour la mesure au rachis lombaire en incidence antéropostérieure, la patiente est installée en décubitus dorsal, ses jambes sont surélevées (supportées sur une boîte coussinet) et ses cuisses en flexion à 45° pour aplanir la région pelvienne et le rachis lombaire (en diminuant la lordose lombaire physiologique). La DMO est calculée par la moyenne de densité minérale du site étendu entre L1-L4.

Pour le col fémoral, la mesure a été pratiquée aussi bien à droite qu'à gauche avec évaluation de la moyenne arithmétique des deux valeurs obtenues. Pour cela la patiente reste en décubitus dorsal. Les membres inférieurs sont fixés en extension et en rotation interne d'environ 30°. Un système de contention est nécessaire au contrôle de cette position.

Les résultats sont recueillis sous forme de densité surfacique exprimée en g/cm² avec le T-score correspondant.

La définition de l'OMS a été retenue pour classer les patients en ostéoporotiques ($T\text{-score} \leq -2.5$), ostéopéniques ($-2.5 < T\text{-score} < -1$) et normaux ($T\text{-score} \geq -1$). La population de référence utilisée était constituée de jeunes femmes et hommes marocains choisis au hasard dans la ville de Rabat (figure 6).



Figure 5: Appareil Lunarprodigy vision, General Electric
(CRRE, HMIMV)

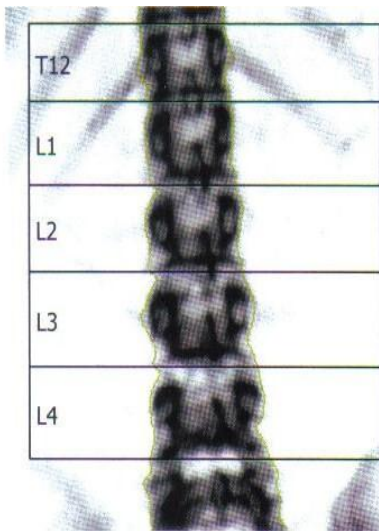


Image non diagnostique

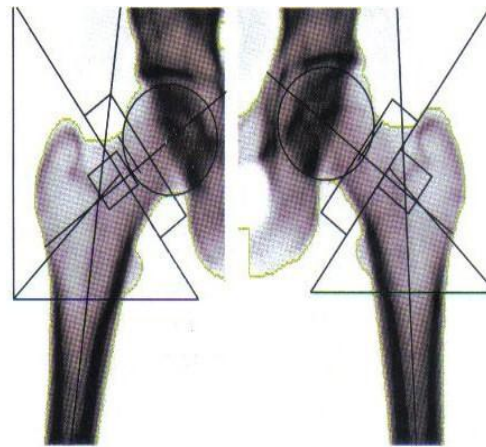
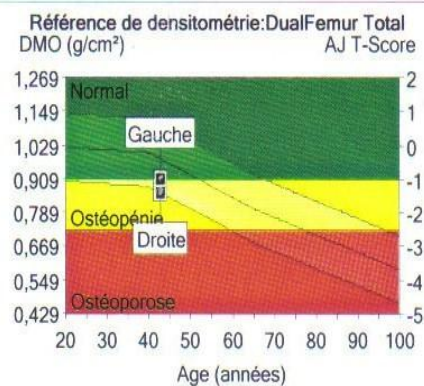
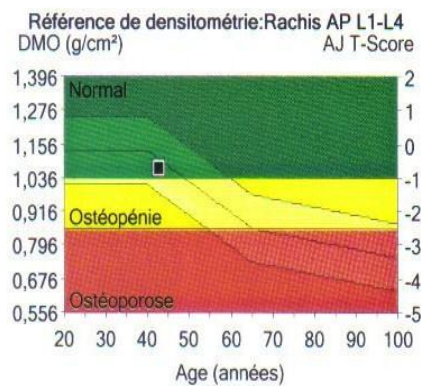


Image non diagnostique

Résultats du tableau HAL non disponibles



Région	DMO ¹ (g/cm ²)	Adulte-Jeune ^{2, 7} T-Score	Age-Egal ³ Z-Score	Classification OMS ¹¹
Rachis AP L1-L4	1,067	-0,7	-0,3	Normal
DualFemur Total				
Gauche	0,910	-1,0	-0,6	Normal
Droite	0,857	-1,4	-1,0	Ostéopénie
Moyenne	0,883	-1,2	-0,8	Ostéopénie
Différence	0,053	0,4	0,4	-

Figure 6: Résultat de la DMO au niveau du rachis et du col fémoral

(Service de Rhumatologie, HMIMV)

2 ANALYSE STATISTIQUE

Les données ont été saisies et traitées par les logiciels Excel 2007 et SPSS18.0 pour Windows.

Les résultats sont exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives, et en moyenne $\pm$ écart type ou en médiane et Quartile pour les variables quantitatives.

Les comparaisons ont été faites en utilisant le test khi 2 de Pearson ou le test exact de Fisher pour les variables qualitatives, et le test-T de Student ou l'ANOVA pour les variables quantitatives, en fonction des conditions d'application de chaque test.

Le coefficient de Pearson a été utilisé pour évaluer la corrélation entre la 25OHD₃ et les paramètres cliniques et biochimiques, ainsi que la corrélation partielle pour évaluer ces associations après ajustement sur l'âge et l'IMC.

Une analyse par régression linéaire simple a été effectuée pour déterminer parmi les variables étudiées, celles liées aux variations du taux de 25OHD₃, puis une analyse par régression logistique pas à pas descendante a été pratiquée pour déterminer parmi ces variables les facteurs de risque de l'hypovitaminose D.

Les résultats sont considérés statistiquement significatifs à partir d'une valeur $p < 0,05$.



RESULTATS



A. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE

1. Caractéristiques démographiques et cliniques

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée sont reprises dans le tableau III:

Tableau III : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée

	Population générale (n=290)	Femmes (n=182)	Hommes (n=108)	p
Age (ans)	60,26±8,42	58,71±7,75	62,87±8,87	<0.001
Poids(Kg)	75,26±12,78	74,53±11,67	76,32±14,24	0.27
Taille (m)	1,61±0,08	1,56±0,06	1,68±0,06	<0.001
IMC (kg/m²)	29,03±4,79	30,55±4,51	26,80±4,30	<0.001
% en MG	40,32±10,15	46.76±5.39	29.80±6.75	<0.001
DMO du RL (g /cm²)	0,98±0,18	0,94±0,15	1,04±0,21	<0.001
DMO du CF (g /cm²)	0,90±0,15	0,89±0,14	0,93±0,17	0.041

1.1 Données démographiques

a. Le sexe

La population étudiée était répartie en 182 femmes et 108 hommes, soit respectivement 63% et 37% (Fig.7).

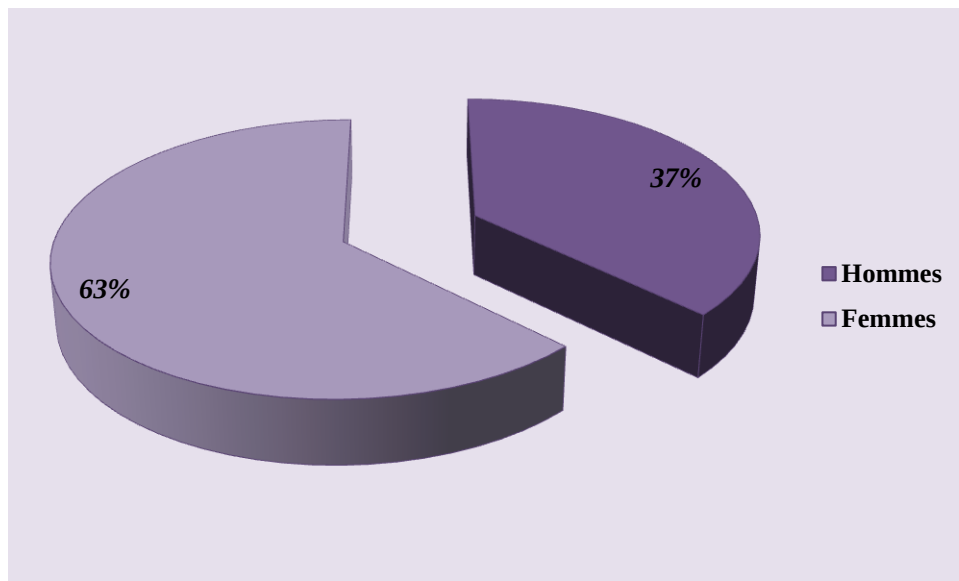


Figure 7: Répartition de la population étudiée selon le sexe

b. L'âge

L'âge moyen dans notre population était de $60,26 \pm 8,42$ ans, il est significativement ($p < 0.001$) plus élevé chez les hommes (63.48 ± 8.67 ans) que chez les femmes (59.46 ± 7.99 ans). On note une légère prédominance de la tranche d'âge [50-55] (37,2%) (Fig. 8)

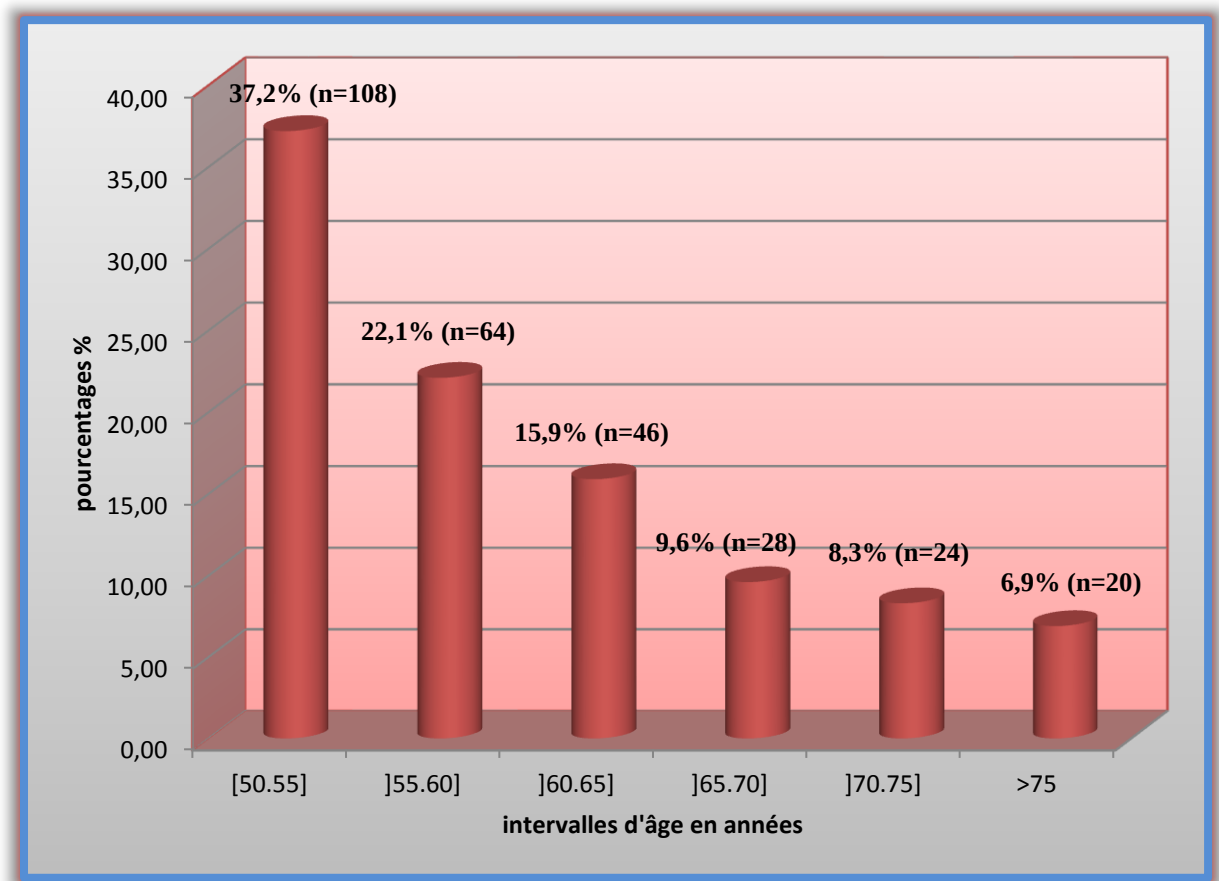


Figure 8: Répartition de la population étudiée selon l'âge

1.2 Données cliniques

a. IMC

Dans la population étudiée, l'IMC moyen était de $29,03 \text{ kg/m}^2 \pm 4,79$. Chez les femmes, il était de $30,55 \text{ kg/m}^2 \pm 4,51$, significativement plus élevé comparé à celui des hommes ($26,80 \text{ kg/m}^2 \pm 4,30$, $p < 0,001$). 39,5% des cas de la cohorte étudiée étaient classés dans la catégorie des obèses (fig. 9).

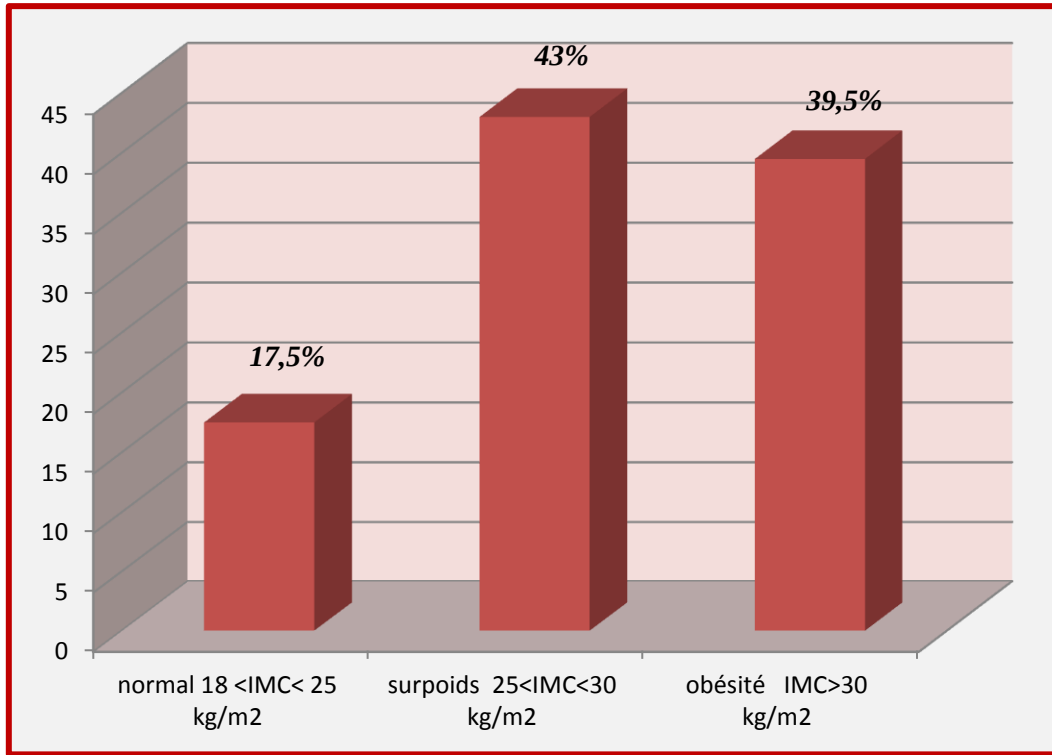


Figure 9 : Répartition de la population étudiée selon la valeur de l'IMC.

b. DMO

La DMO moyenne dans la population générale était de $0,98 \pm 0,18 \text{ g/cm}^2$ au niveau du rachis lombaire RL et $0,90 \pm 0,15 \text{ g/cm}^2$ au niveau du col fémoral CF.

Elle était respectivement de $0,94 \pm 0,15 \text{ g/cm}^2$ et $0,89 \pm 0,14 \text{ g/cm}^2$, chez les femmes et de $1,04 \pm 0,21 \text{ g/cm}^2$ et $0,93 \pm 0,17 \text{ g/cm}^2$ chez les hommes.

Les hommes avaient une DMO moyenne au niveau du RL significativement ($p < 0,001$) plus élevée par rapport aux femmes.

c. Etat clinique

Selon le T-score, la population est répartie en trois groupes (fig.10)

- Normal ($T\text{-score} \geq -1$) : 34.8%
- Ostéopénique ($-2.5 < T\text{-score} < -1$) : 36.9%
- Ostéoporotique ($T\text{-score} \leq -2.5$) : 28.3%

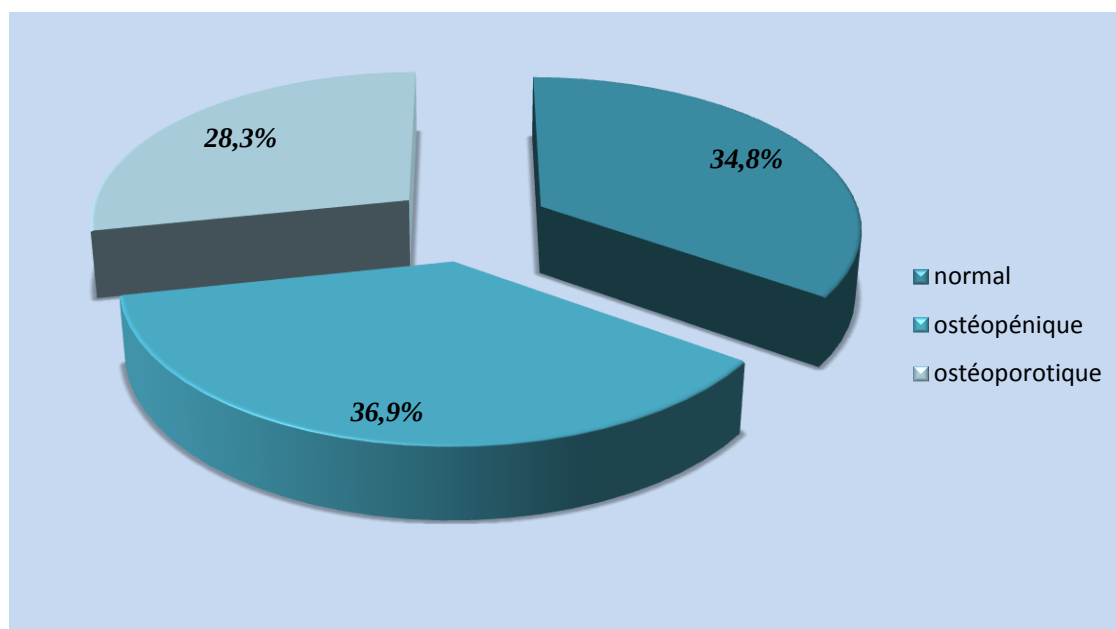


Figure 10 : Répartition de la population étudiée selon l'état clinique

2. Résultats des analyses biochimiques

Les caractéristiques biochimiques de la cohorte étudiée sont répertoriées dans le tableau IV.

Tableau IV : Caractéristiques biochimiques

	Population générale	Femmes	Hommes	<i>p</i>
25OHD3 (ng/ml)	1: 20,03±6,98 2: 20.44±6.26	20,08±7,53 20.49±6.76	19,95±5,96 20.36±5.35	0.87
PTH (pg/ml)	47,70±26,47	37,53±24,96	63,22±20,59	<0.001
Ca (mg/l)	94,12±6,16	95,61±6,95	91,91±3,82	<0.001
Phosphore (mg/l)	35,44±10,38	39,76±10,42	28,75±5,79	<0.001
PAL (U/l)	85,74±28,15	83,81±30,23	88,79±24,35	0.15
Ostéocalcine (ng/ml)	24 ,20±20,11	23,40±10,19	25,51±29,90	0.41
Cross laps (ng/ml)	0,39±0,29	0,34±0,21	0,47±0,36	0.001

1 : Résultat/Méthode Elecsys

2 : Résultat/Méthode Diasorin RIA

Les hommes présentaient des concentrations moyennes de PTH et cross laps significativement plus élevées que les femmes.

Les femmes présentaient des taux moyens de calcium et de phosphore significativement plus élevés que les hommes.

Dans la population générale, les concentrations moyennes en 25(OH)D₃ étaient de **20,03±6,98 ng/ml** (20.44±6.26 ng/ml, après corrélation avec la

méthode RIA). Chez les femmes, les taux étaient chiffrés à **20,08±7,53 ng/ml** (**20.49±6.76 ng/ml**) et **19,95±5,96 ng/ml** (**20.36±5.35 ng/ml**) chez les hommes, sans différence significative ($p=0.87$).

Près de la moitié de la population avait des taux de 25OHD₃ entre 10 et 20 ng/ml. (Fig. 11)

Il est à noter que, comparativement à la méthode RIA DIASORIN, les résultats obtenus avec l'Elecsys sont plus bas dans les intervalles de concentration basses (<15 ng/ml).

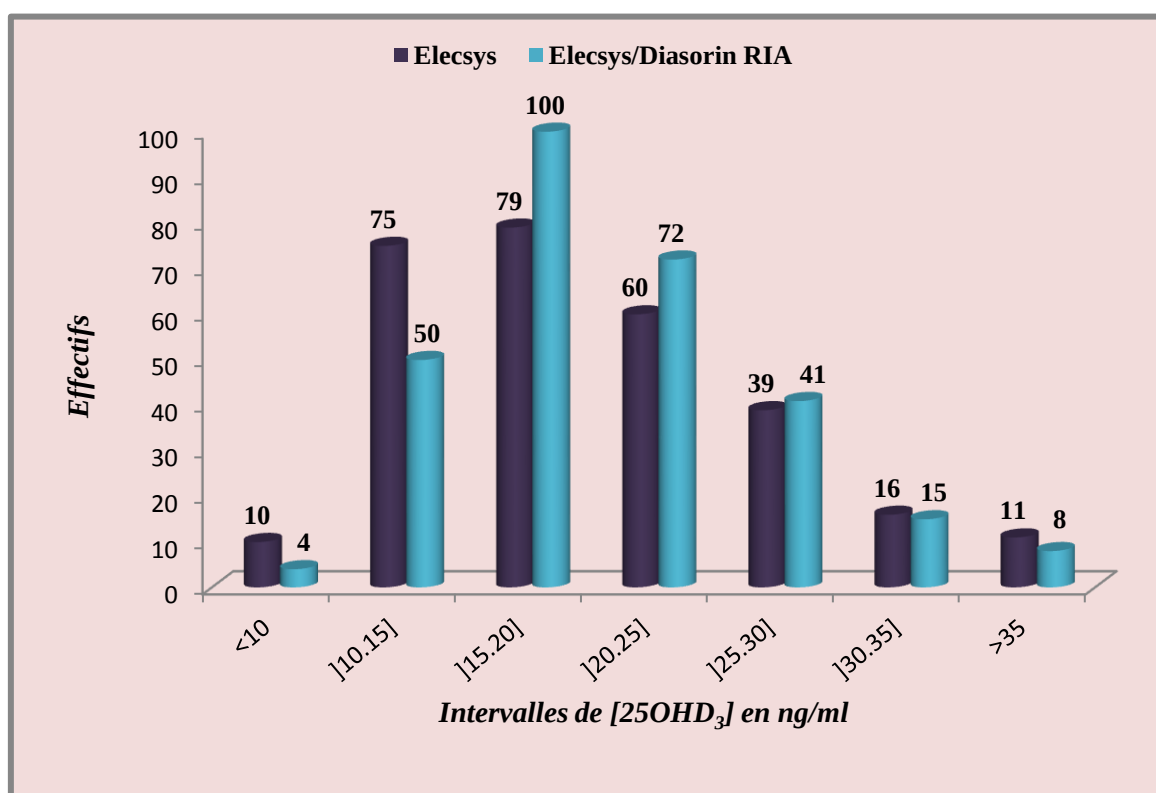


Figure 11 : Répartition de la population étudiée selon les concentrations de la 25OHD₃ (Elecsys, Elecsys/Diasorin RIA)

B. STATUT VITAMINIQUE D

1. Dans la population générale

La prévalence de l'hypovitaminose D (taux de 25OHD3 < 30ng/ml) dans la population étudiée était de **90.7 % (92.1%)** (Fig. 12). Elle se répartissait comme suit :

- ➔ 34.1% **(39%)** des cas d'insuffisance en vitamine D (taux de 25OHD3 entre 20 et 30 ng/ml),
- ➔ 46.2% **(48.6%)** de carence ou déficience (taux de 25OHD3 entre 12 et 20 ng/ml),
- ➔ 10.4% **(4.5%)** de carence sévère ou déficit sévère (taux de 25OHD3 < 12 ng/ml).

Un statut optimal (normal) souhaitable était observé chez 9.3% **(7.9%)** de notre population. (Fig. 13).

Les chiffres entre parenthèse représentent les résultats obtenus après corrélation avec la technique Diasorin RIA.

La différence entre les résultats obtenus (Elecsys/Elecsys corrélié à Diasorin RIA) était statistiquement significative

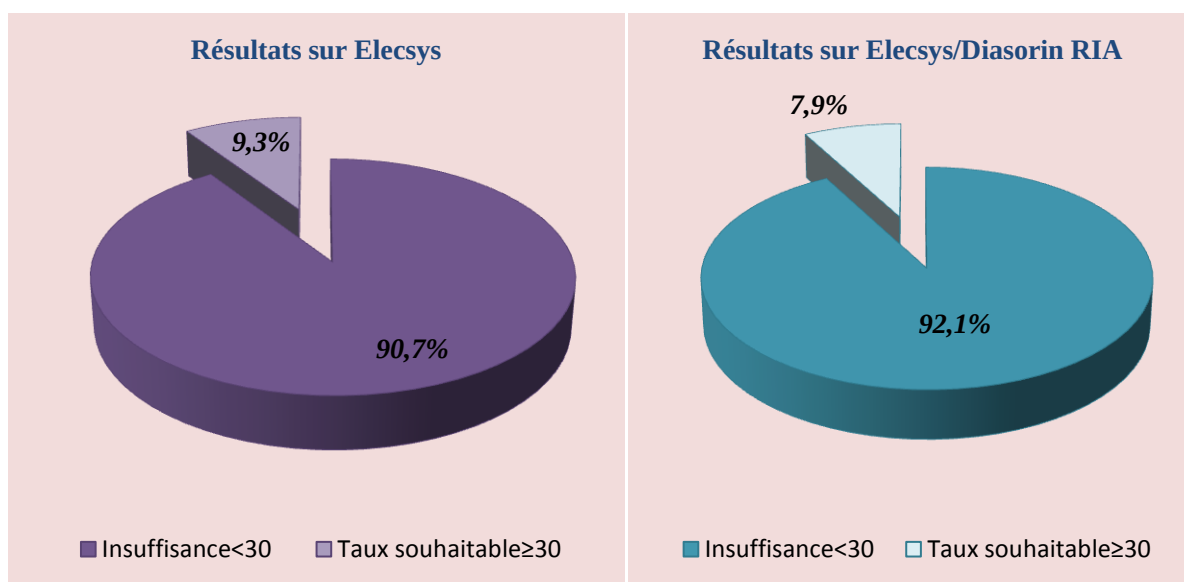


Figure 12 : Prévalence de l’hypovitaminose D dans la population étudiée

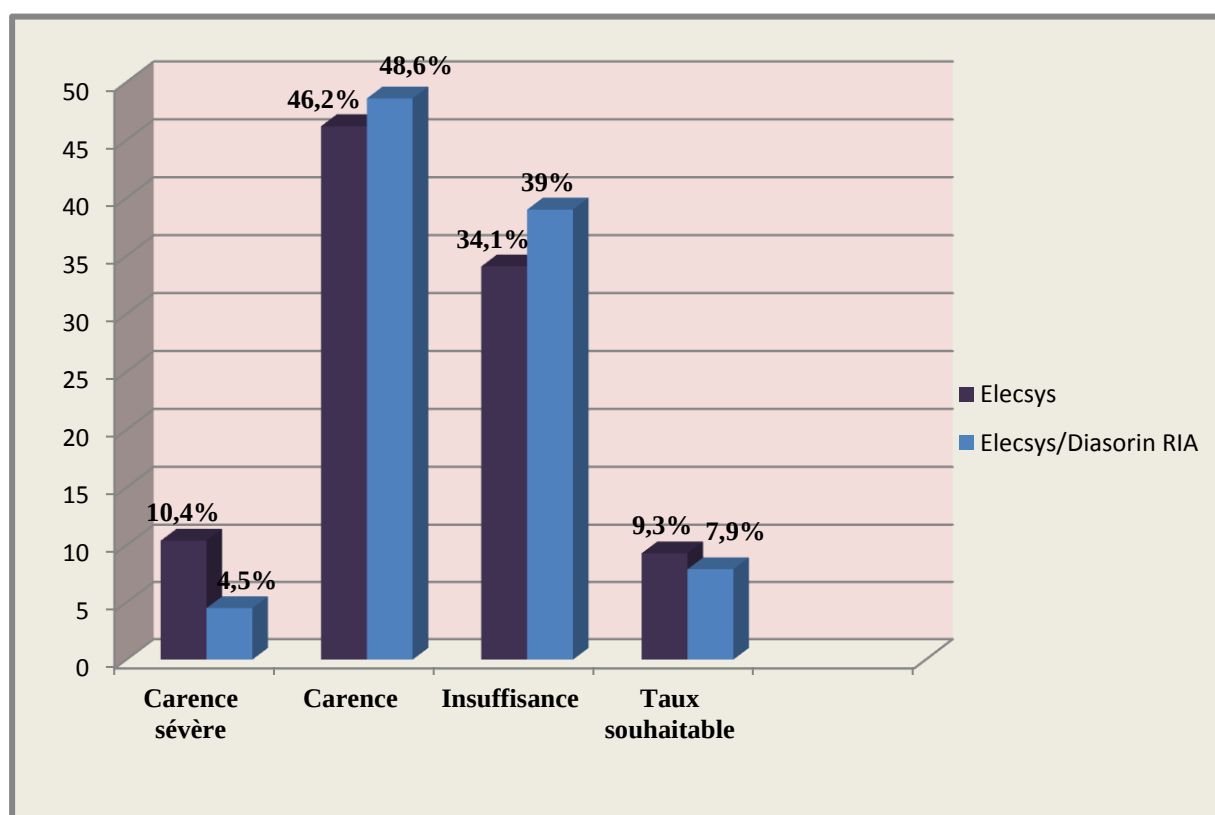


Figure 13: Répartition de la population selon les différents seuils de la 25OHD₃

2. Selon le sexe

Chez les femmes, la prévalence de l'hypovitaminose D était de **89%** (90.7%) :

- ➡ 31.9% (34.6%) cas d'insuffisance,
- ➡ 44.5% (50.6%) de carence ou déficience,
- ➡ 12.6% (5.5%) de carence sévère ou déficit sévère.

Un statut optimal était observé chez 11% (9.3%) de la population féminine (Fig. 14).

Chez les hommes, la prévalence de l'insuffisance était de **93.5%** (94.4%) des cas:

- ➡ 37.9% (46.3%) cas d'insuffisance,
- ➡ 49.1% (45.3%) de carence ou déficience,
- ➡ 6.5% (2.8%) de carence sévère ou déficit sévère.

Un statut optimal a été retrouvé chez 6.5% (5.6%) de la population masculine.

La différence dans le statut vitaminique entre les deux sexes n'était pas statistiquement significative ($p=0.21$, $p=0.15$).

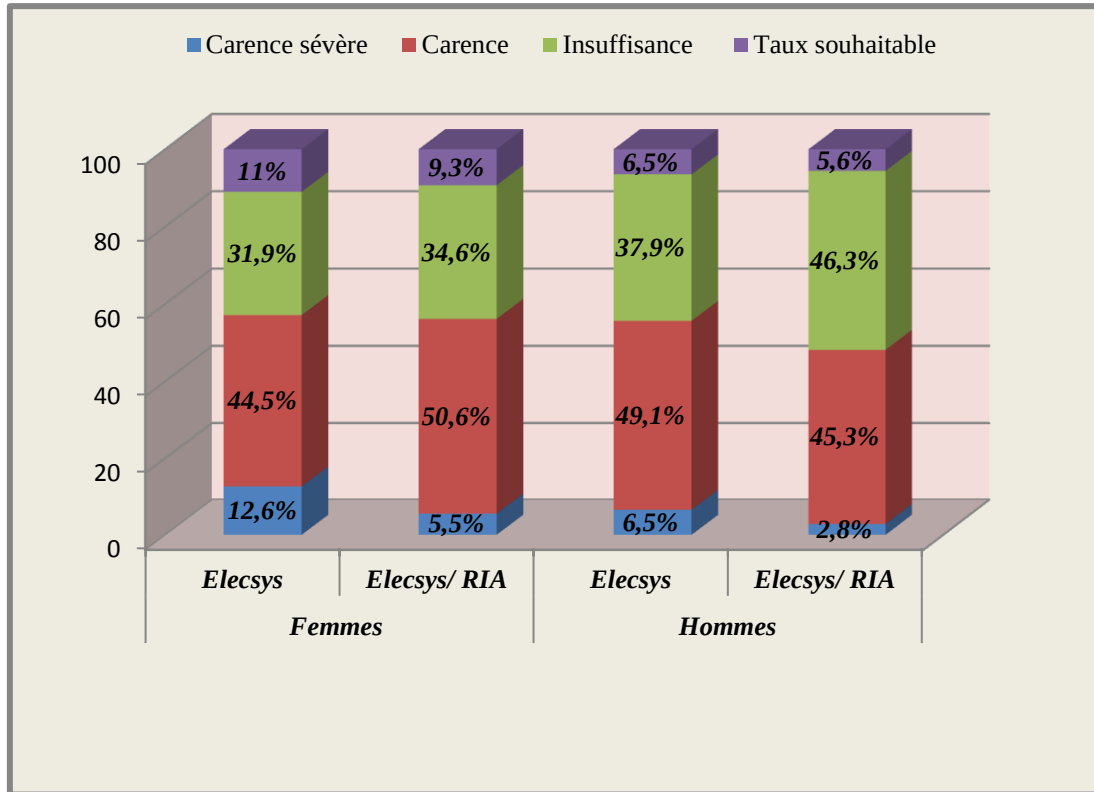


Figure 14 : Statut vitaminique D selon le sexe

3. Selon la tranche d'âge (fig. 15)

La prévalence de l'hypovitaminose D est élevée dans toutes les tranches d'âge, plus faible dans la tranche d'âge 50-59 ans et plus élevée dans la tranche d'âge 60-69 ans, quoique la différence n'est pas statistiquement significative ($p=0.35$, $p=0.32$).

Le taux de **carence** (< 20 ng/ml) augmente avec l'âge 51.9%, 59.3% et 67.4% (48,1%, 57% et 63%) respectivement pour les tranches d'âge : 50-59 ans, 60-69 ans et 70 ans et plus. Cependant la différence n'était pas statistiquement significative ($p=0.14$), ($p=0.14$).

De plus, dans les résultats obtenus après corrélation avec la technique Diasorin RIA, on note également une augmentation du taux de ***carence sévère*** avec l'âge. Là aussi, la différence n'a pas été statistiquement significative (p=0.27).

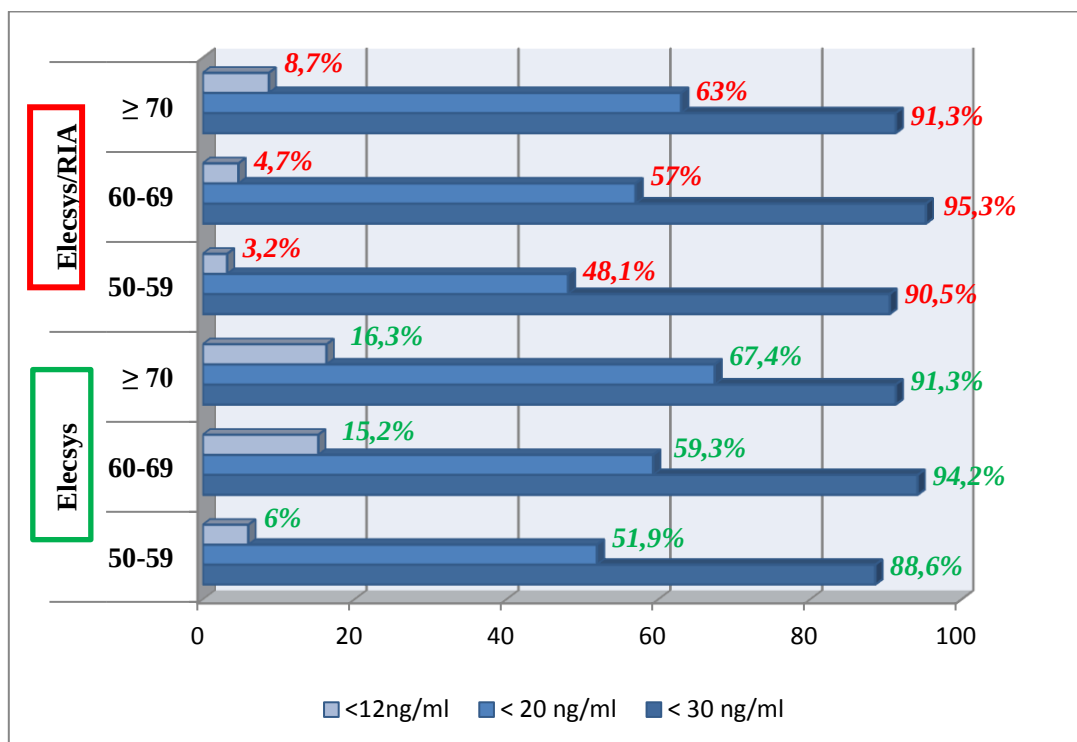


Figure 15 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon la tranche d'âge

4. Selon l'état clinique

Dans le groupe des patients ostéoporotiques, le taux moyen de la 25OHD₃ était de 17,54±5,49 ng/ml (**18.3±2.26 ng/ml**), significativement plus faible que celui des patients normaux (21,43±8,19 ng/ml, p<0,001; **21.69±7.35 ng/ml, p<0,001**) et ostéopéniques (20,54±6,32 ng/ml, p=0,01 ; **20.90±5.67 ng/ml, p=0,001**) (Fig. 16).

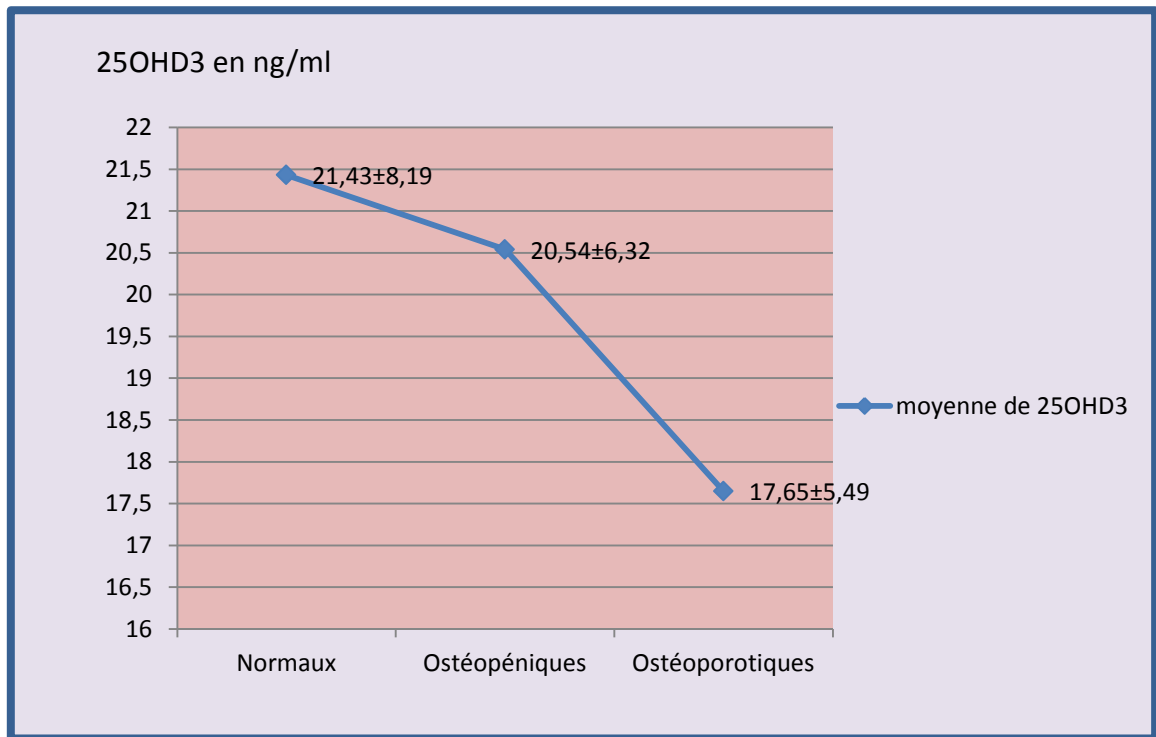


Figure 16 : Taux moyens de la 25OHD₃ selon l'état clinique

La prévalence de l'hypovitaminose D était plus élevée chez les ostéoporotiques quelque soit le seuil utilisé (fig. 17).

Cette différence était statistiquement significative pour les seuils de 30 et 20 ng/ml (respectivement $p < 0,001$, $p = 0,01$ pour Elecsys/ $p < 0,001$, $p = 0,004$ après corrélation). Pour le seuil de 12ng/ml, cette différence n'était pas significative ($p = 0,091/p = 0,24$).

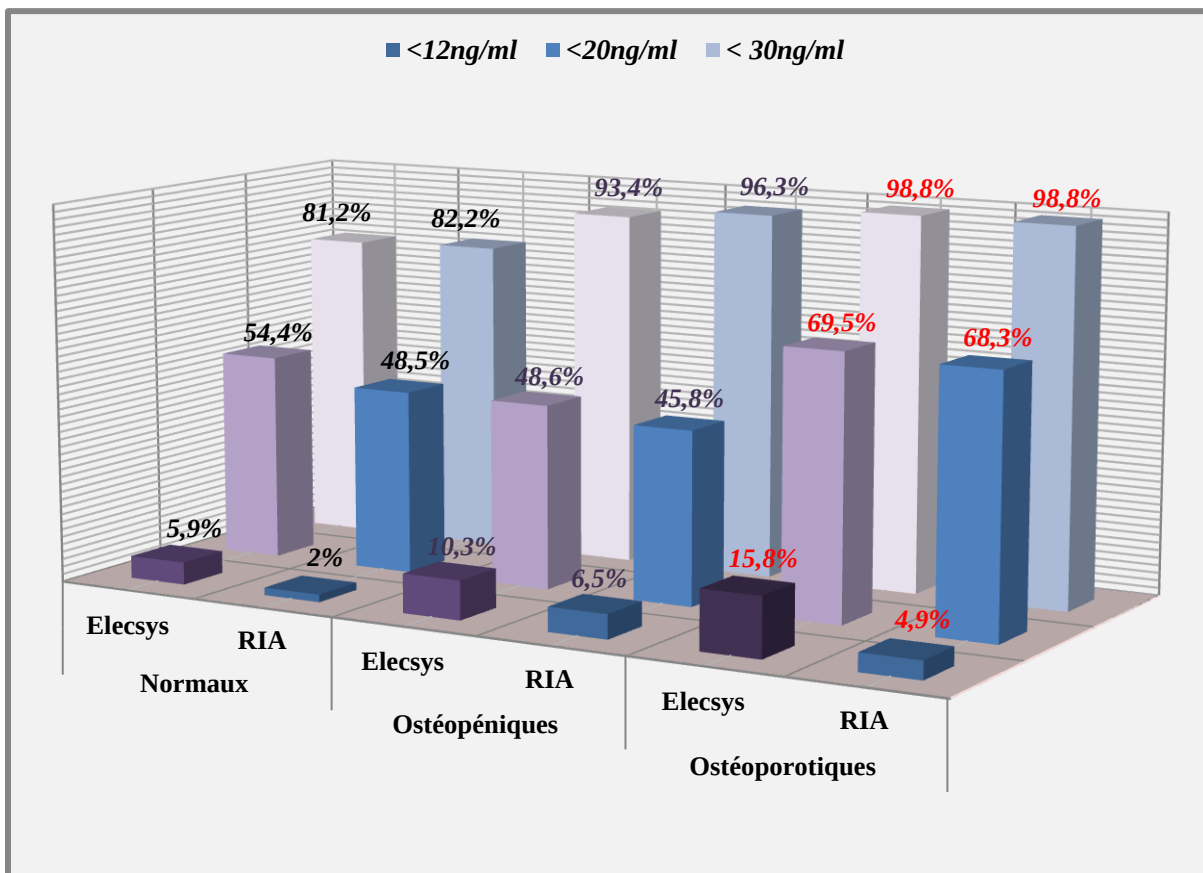


Figure 17 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon l'état clinique

C.LES DETERMINANTS DU STATUT VITAMINIQUE

2. Les facteurs influençant la variation du taux de la 25OHD₃

Par régression linéaire, nous avons testé l'effet de chaque variable étudiée séparément sur les taux de la 25OHD₃ (tableau V).

Tableau V : Facteurs influençant les taux de la 25OHD₃

25OHD ₃			
Variables indépendantes	Coefficient Beta	SE	p
Age	-0.136	0.048	0.02
IMC	-0.169	0.080	0.007
% MG	0.012	0.041	0.84
Phototype	-0.263	0.89	<0.001
Ethnie	0.039	0.961	0.55
Durée d'exposition au soleil	0.721	1.276	<0.001
Type d'habitation	0.645	1.254	<0.001
Consommation des produits laitiers	-0.014	0.899	0.82
Consommation tabac	-0.120	0.587	0.21
Consommation alcool	-0.051	0.427	0.6
Nombre de parité	-0.138	2.44	0.33

2.1 L'âge

Le taux moyen de la 25OHD₃ diminue avec l'âge, une comparaison bi-variée entre les trois catégories d'âge montre que les différences ne sont pas statistiquement significative : entre [50-59] ans et [60-69] p=0.07 (p=0.07), entre [60-69], 70 et plus p=0.75 (p=0.74), entre [50-59] et plus de 70 ans p=0.08 (p=0.08). (Fig. 18)

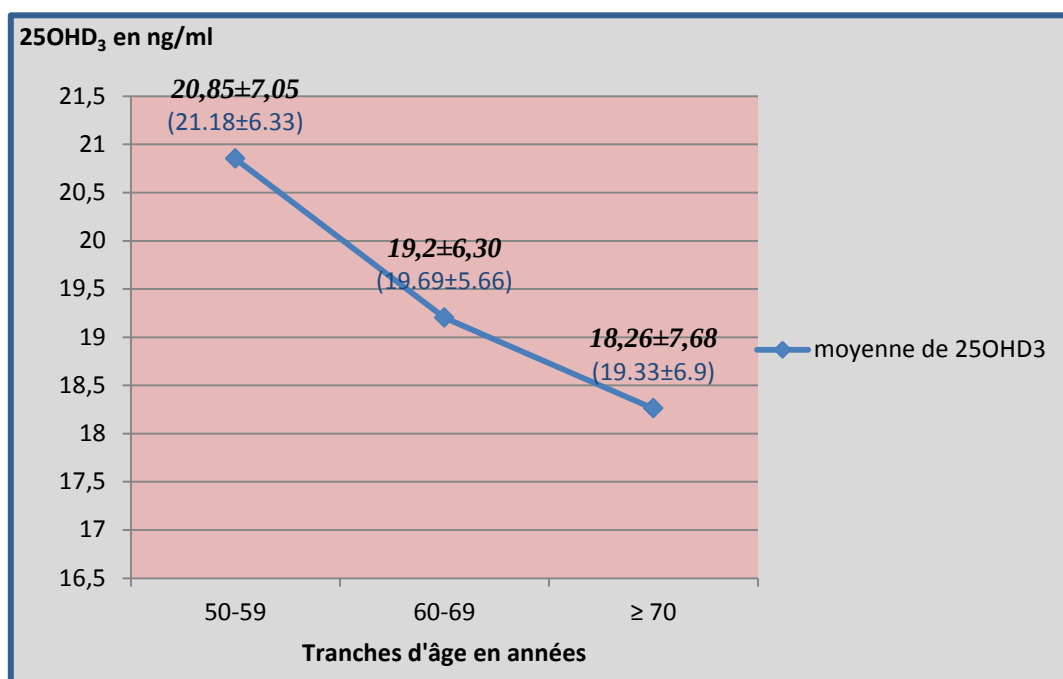


Figure 18 : Taux moyens de la 25OHD₃ selon la tranche d'âge

En régression linéaire, une corrélation négative et significative ($r = -0.136$, $p = 0.02$) a été retrouvée entre le taux de la 25OHD₃ et l'âge. En effet, le taux de la 25OHD₃ diminue avec l'âge (tableau V).

2.2 IMC (fig. 19)

Une corrélation négative et significative ($r = -0.169$, $p = 0.007$) a été retrouvée entre le taux de la 25OHD_3 et l'IMC.

Dans la catégorie obèse, le taux moyen de la 25OHD_3 était significativement plus faible que dans la catégorie corpulence normale (18.56 ± 5.37 Vs 21.67 ± 5.34 ng/ml, $p = 0.002$)/(19.12 ± 4.82 Vs 21.91 ± 4.79 ng/ml, $p = 0.002$)

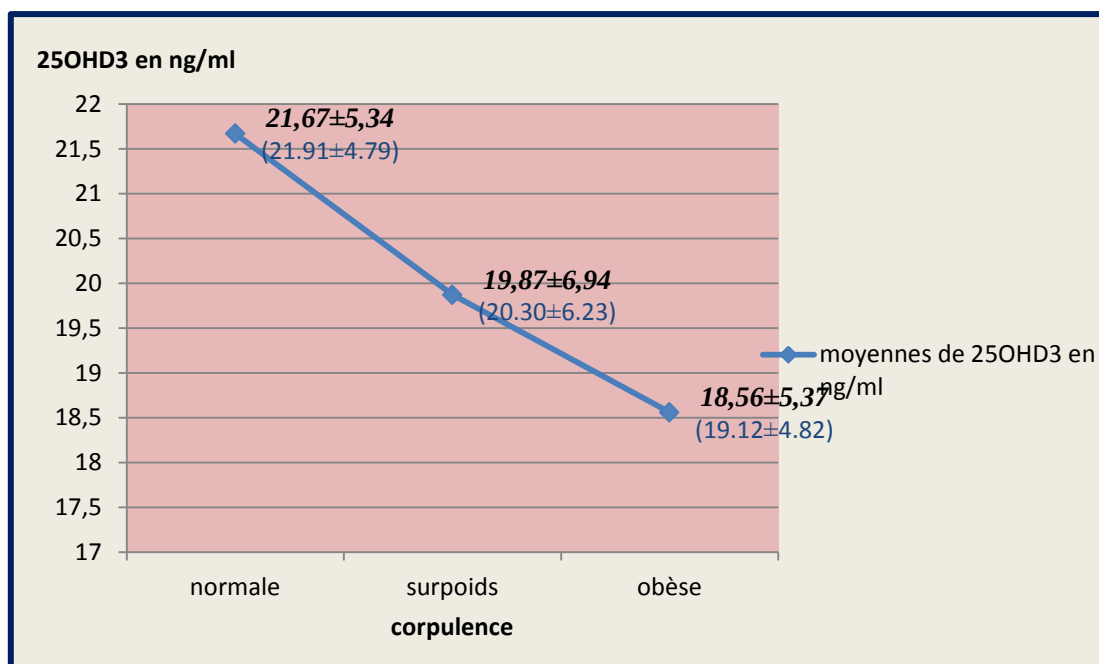


Figure 19 : Taux moyens de la 25OHD_3 selon la corpulence

2.3 Le phototype et l'exposition solaire (tableau VI)

Par régression linéaire, le phototype est significativement lié au taux de la 25OHD_3 ($p < 0.001$). Les sujets présentant une peau claire avaient un taux moyen

de la 25OHD₃ de 20.79±7.32 (21.92±6.57)ng/ml Versus 16.90±5.28 (17.68±4.71)ng/ml pour ceux dont la peau était foncée.

Par régression linéaire, la durée d'exposition journalière au soleil et le type d'habitation étaient significativement liés au taux de la 25OHD₃. Les sujets s'exposant au soleil plus de 30 min/j avaient un taux moyen de la 25OHD₃ significativement plus élevé par rapport à ceux dont la durée d'exposition était moindre (31.40±4.7 Versus 17.71±5.93 ng/ml, p<0.001/30.58±4.56 Versus 17.92±4.74, p<0.001). De la même manière, les sujets habitant des maisons ensoleillées présentaient un taux moyen en 25OHD₃ plus élevé que les autres (27.97±7.74 Versus 17.08±5.24 ng/ml, p<0.001/29.24±5.46 Versus 17.68±4.71, p<0.001).

Tableau VI : Taux moyen de la 25OHD₃ selon le phototype et l'exposition solaire

	Effectif %	Taux moyen de 25OHD3 (ng/ml)	
<i>Phototype</i>			
Claire	67.3 (175/260)	20.79±7.32 (21.92±6.57)	<i>p<0.001</i>
Foncé	32.7 (85/260)	16.90±5.28 (17.63±4.74)	
<i>Durée d'exposition</i>			
< 30 min/j	75.9 (82/108)	17.71±5.93 (17.92±4.74)	<i>p<0.001</i>
> 30 min/j	24.1 (26/108)	31.40±4.7 (30.58±4.56)	
<i>Type D'habitation</i>			
Ensoleillé	36.1 (39/108)	27.97±7.74 (29.24±5.46)	<i>p<0.001</i>
Non	63.9 (69/108)	17.08±5.24 (17.68±4.71)	

(...) : Résultat de la corrélation

2.4 Autres variables

Par régression linéaire, il n'a pas été mis en évidence de relation significative entre l'ethnie, la consommation des produits laitiers, la consommation d'alcool ou du tabac ou encore le nombre de parité et le taux de la 25OHD₃.

3. Les facteurs de risque de l'hypovitaminose D

3.1 Analyse uni-variée

Les résultats de l'analyse uni-variée (test χ^2) sont représentés dans le tableau VII.

Tableau VII : Facteurs de risque de l'hypovitaminose D en analyse uni-variée

Variables	Hypovitaminose <30ng/ml	
	Prévalence %	p (χ^2)
Tranche d'âge		
50-60 ans	88.6 (90.5)	0.35 (0.40)
60-70	94.2 (95.3)	
>70	91.3 (91.3)	
Obésité		
Oui	99 (99)	0.018 (0.018)
Non	92.1 (92.1)	
Race		
Blanc (claire)	88.6 (89.7)	0.016 (0.009)
Brun (foncée)	97.6 (98.8)	
Type d'habitation		
Ensoleillée	59 (58.8)	<0.001 (<0.001)
Non	98.6 (98.6)	
Durée d'exposition		
<30 min/j	97.6 (98.7)	<0.001 (<0.001)
> 30 min/j	42.3 (51.7)	

() Les chiffres entre parenthèses correspondent aux résultats de la corrélation Elecsys/Diasorin RIA.

En analyse uni variée, les facteurs associés significativement à l'hypovitaminose D ($<30\text{ng/ml}$) étaient l'obésité ($p=0.018$), la peau foncée ($p=0.016$, $p=0.009$), un temps d'exposition solaire $< 30\text{min/j}$ ($p<0.001$) et une habitation non ensoleillée ($p<0.001$).

3.2 Analyse multi variée

En analyse multi variée, par régression logistique pas à pas descendante, nous avons considéré les variables qui ont une relation significative avec l'hypovitaminose D, notamment :

- Obésité
- Race
- Durée d'exposition solaire
- Type d'habitation

Cette analyse montre que les facteurs significativement associés à l'hypovitaminose D au seuil de 30 ng/ml sont la durée d'exposition solaire et le type d'habitation. Une durée d'exposition $> 30\text{ min/j}$ et un type d'habitation ensoleillée peuvent être considérés comme des facteurs protecteurs de l'hypovitaminose D. (Tableau VIII)

Tableau VIII : Résultats de l'analyse par régression logistique pas à pas

	Odds ratio	IC_{95%}	p-value
Durée d'exposition	0.073 (0.043)	0.011-0.465 (0.005-0.41)	<0.001 (0.006)
Type d'habitation	0.32 (0.065)	0.018-0.572 (0.007-0.608)	0.001 (0.01)

D. CORRELATIONS DU TAUX DE LA 25OHD₃ AVEC LES PARAMETRES BIOCHIMIQUES ET LA DMO

Les résultats de ces corrélations sont reportés dans le tableau IX et X.

Tableau IX : Corrélations entre le taux de la 25OHD₃ et les paramètres étudiés

25OHD₃		
	r	p
PTH	-0.216	0.001
CALCIUM	0.151	0.015
PHOSPHORE	0.006	0.92
PAL	-0.022	0.71
OSTEOCALCINE	-0.135	0.032
CROSS LAPS	-0.178	0.005
DMO DU RL	0.124	0.043
DMO DU CF	0.031	0.61

Tableau X: Corrélations entre le taux de la 25OHD₃ et les paramètres étudiés après ajustement sur l'IMC, l'âge et le taux de la PTH.

	25OHD ₃					
	Ajustement sur l'IMC		Ajustement sur l'âge		Ajustement sur la PTH	
	r	p	r	P	r	p
PTH	-0.213	0.002	-0.192	0.002	-	-
CALCIUM	0.146	0.029	0.149	0.017	0.158	0.018
PHOSPHORE	0.019	0.77	-0.018	0.77	-0.018	0.79
PAL	-0.083	0.199	-0.012	0.84	-0.007	0.919
OSTEOCALCINE	-0.226	0.001	-0.129	0.040	-0.241	<0.001
CROSS LAPS	-0.185	0.006	-0.155	0.015	-0.146	0.029
DMO DU RL	0.1	0.123	0.093	0.131	0.117	0.07
DMO DU CF	0.071	0.27	-0.033	0.597	0.046	0.489

1. Corrélation avec le taux de la PTH

Une corrélation négative et significative a été retrouvée entre les taux sériques de la 25OHD₃ et ceux de la PTH ($r = -0.216$, $p=0.001$). Cette corrélation persistait après ajustement sur l'âge et l'IMC.

Par régression linéaire, nous avons établi la courbe d'évolution de la PTH par rapport au taux de la 25OHD₃ (fig. 20).

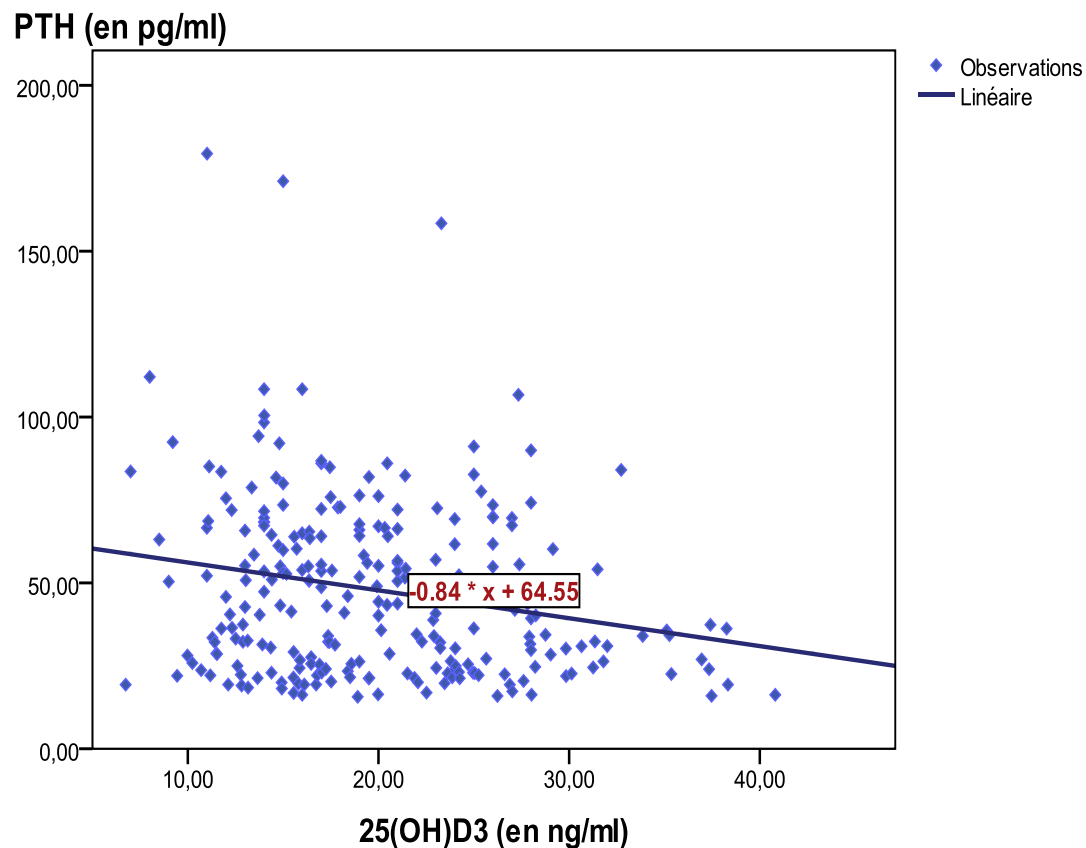


Figure 20 : Evolution de la PTH suivant le taux de la 25(OH)D₃ sérique

Une hyperparathyroïdie secondaire selon le seuil fourni par la technique utilisée dans notre laboratoire (> 65 pg/ml) a été détectée chez 24.4% de la population totale.

Près de 99 % des sujets présentant une hyperparathyroïdie étaient en hypovitaminose D.

La PTH corrélait positivement et significativement avec les marqueurs de remodelage osseux, et négativement avec le calcium et le phosphore.

Les patients avec hypovitaminose D présentaient des taux de PTH plus élevés par comparaison avec ceux dont le taux de la 25OHD₃ était normal (>30ng/ml, tableau XII).

Tableau XI : Corrélation entre le taux de la PTH et les autres paramètres étudiés.

PTH		
	r	p
CALCIUM	-0.152	<i>0.023</i>
PHOSPHORE	-0.338	<i><0.001</i>
PAL	0.392	<i><0.001</i>
OSTEOCALCINE	0.33	<i><0.001</i>
CROSS-LAPS	0.408	<i><0.001</i>
DMO RL	0.088	0.18
DMO CL	-0.074	0.26

Tableau XII: Résultat de la DMO et Taux moyens des différents paramètres
biochimiques selon le statut vitaminique D

	Carence sévère <12ng/ml	Carence 12-20 ng/ml	Insuffisance 20-30 ng/ml	Optimale >30ng/ml
25OHD₃	10.29±1.47 (10.48±1.12)	16.02±2.22 (16.08±2.12)	24.56±2.60 (24.32±2.69)	34.19±3.09 (33.75±2.56)
PTH	56.60 ±37.44, p=0.01 (55.20±34.46, p=0.03)	50.11±25.91, p=0.004 (51.01±28.26, p=0.01)	45.52±24.25, p=0.02 (45.44±23.79, p=0.03)	32.01±15.43 (32.63±16.19)
Ca	93.30± 4.83, p=0.07 (91.56±6.46, p=0.034)	93.13±6.70, p=0.05 (93.23±6.62, p=0.05)	95.02±5.99, p=0.55 (94.89±5.76, p=0.37)	95.77±4.35 (96.05±4.45)
P	37.43±5.17, p=0.14 (37.10±4.72, p=0.23)	35.49±12.19, p=0.87 (35.78±11.84, p=0.67)	35.05±9.83, p=0.98 (35.07±9.83, p=0.85)	35.08±5.47 (34.67±5.41)
PAL	83.33±30.49, p=0.69 (79 .50±25.57, p=0.57)	87.61±26.81, p=0.91 (87.90±27.09, p=0.82)	83.63±26.56, p=0.6 (83.70±27.23, p=0.68)	86.96±37.21 (86.48±38.76)
Ostéocalcine	29.16±11.69, p<0.001 (26.75±11.22, p=0.01)	27.08±10.53, p=0.02 (25.35±10.58, p=0.001)	21.33±9.01, p=0.03 (24.11±8.03, p=0.27)	17.12±7.70 (17.28±8.21)
Cross laps	0.45±0.16, p<0.001 (0.42±0.15, p=0.01)	0.45±0.35, p=0.01 (0.43±0.23, p=0.003)	0.34±0.22, p=0.05 (0.37±0.35, p=0.17)	0.24±0.13 (0.26±0.13)
DMO RL	0.91±0.14, p=0.01 (0.91±0.16, p=0.059)	0.98±0.20, p=0.47 (0.97±0.19, p=0.27)	0.99±0.17, p=0.54 (1.01±0.17, p=0.64)	1.02±0.12 (1.03±0.11)
DMO CF	0.87±0.12, p=0.35 (0.84±0.12, p=0.17)	0.91±0.16, p=0.83 (0.90±0.15, p=0.68)	0.91±0.16, p=0.85 (0.91±0.14, p=0.89)	0.90±0.13 (0.92±0.14)

(...) Les chiffres entre parenthèses correspondent aux résultats issus de la corrélation Elecsys/Diasorin RIA.

2. Corrélation avec les marqueurs de remodelage osseux

Le taux de la 25OHD₃ corrélait négativement et significativement avec les marqueurs de remodelage osseux, notamment l'ostéocalcine et le cross laps ($r = -0.135$, $p=0.032$ et $r=-0.178$, $p=0.005$ respectivement).

Ces corrélations persistaient après ajustement sur l'âge, l'IMC, et la PTH.

On note l'absence de corrélation entre le taux de la 25OHD₃ et l'activité enzymatique des PAL ($r= -0.022$, $p=0.71$).

3. Corrélation avec la DMO

Le taux de la 25 OHD₃ corrélait positivement et significativement avec la DMO seulement au niveau du RL ($r=0.12$, $p=0.04$), mais cette corrélation disparaissait après ajustement sur l'âge et l'IMC.

4. Corrélation avec les paramètres du bilan phosphocalcique

Le taux sérique de la 25OHD₃ corrélait positivement et significativement ($r=0.15$, $p=0.015$) avec les concentrations sériques du calcium. Cette corrélation persistait après ajustement sur l'âge, l'IMC et le taux de la PTH.

Il n'y avait, cependant pas de corrélation entre le taux de la 25OHD₃ et la concentration en phosphore.



DISCUSSION



I. LA VITAMINE D

A. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES

La vitamine D est une vitamine liposoluble, considérée comme une hormone stéroïde du groupe des sécostéroïdes de par sa structure et ses fonctions.

Sous le terme « vitamine D » sont regroupées les vitamines D₂ et D₃ (fig. 21). Toutes deux ont le même métabolisme et exercent les mêmes actions :

- la vitamine D₃ (cholécalférol) est la molécule synthétisée par la peau sous l'influence du soleil ou présente dans les rares sources alimentaires d'origine animale (poissons gras en particulier) ;
- la vitamine D₂ (ergocalciférol) est la vitamine D des plantes, que l'on trouve dans certains champignons [6,14]. La figure 21 présente la structure chimique de chacune.

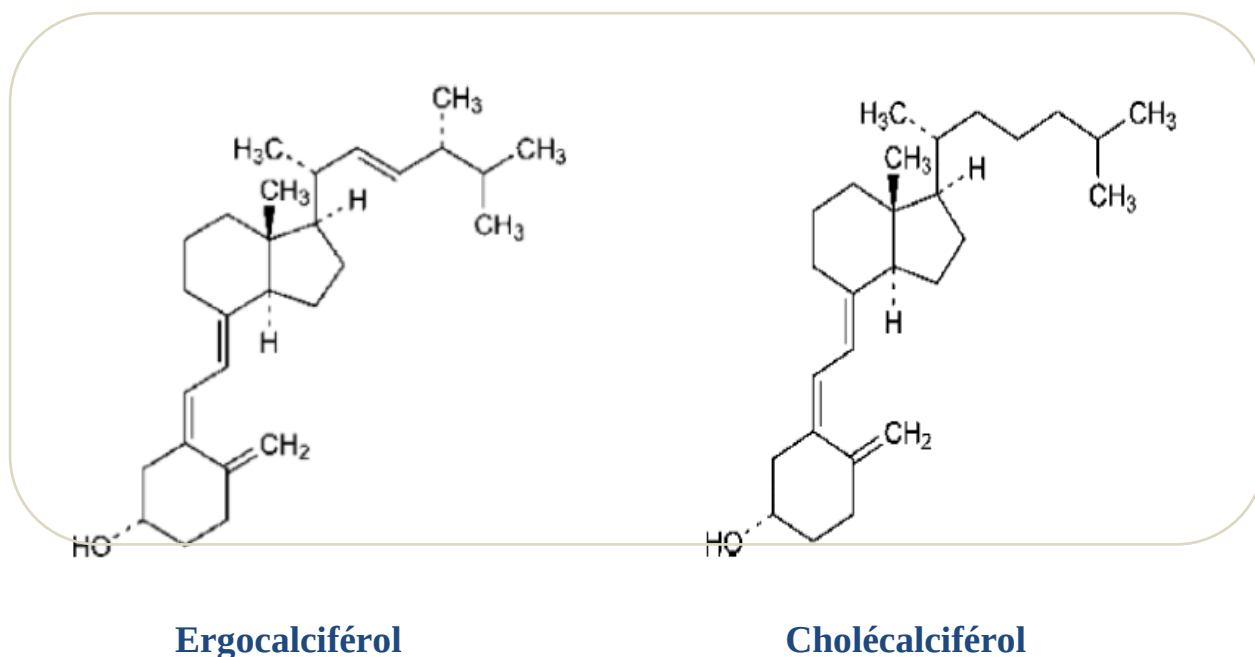


Figure 21: Structure chimique de l'ergocalciférol et du cholécalférol [14]

Le 1,25-dihydroxyvitamine D, ou calcitriol, est le métabolite actif de ces deux formes.

1. Sources et besoins nutritionnels

Dans notre organisme la vitamine D a une double origine : endogène issue de la synthèse cutanée et exogène issue de l'alimentation.

➡ Dans la peau et plus précisément dans la couche profonde de l'épiderme, les rayons UVB (290-315 nm) transforment, par un système de photolyse non enzymatique, le 7-déhydrocholestérol (provitamine D₃) en pré vitamine D₃. Celle-ci s'isomérise spontanément en vitamine D₃ [15,16].

L'intensité du rayonnement ultraviolet doit être supérieure à 18 mJ/cm² pour être efficace. Cependant, il est établi que le soleil ne brille pas également dans le monde. Le degré d'ensoleillement diminue en s'éloignant de l'équateur vers les hémisphères et la disponibilité des UVB dépend de la latitude (plus faible aux latitudes élevées), de l'altitude (l'intensité des rayonnements UVB augmente avec l'altitude), de la saison, de la nébulosité et de la pollution atmosphérique [15,17].

La peau humaine a une grande capacité de production de vitamine D et dans les conditions normales, elle est capable de subvenir aux besoins en cette substance à hauteur de 80 à 100% [6].

L'alimentation apporte de la vitamine D₂ et D₃. La vitamine D₂ ou ergocalciférol d'origine végétale, provient de l'irradiation de l'ergostérol obtenu à partir de levure, et la vitamine D₃ ou cholécalciférol d'origine animale,

provient de l'irradiation du 7 déhydrocholestérol obtenu à partir de la lanoline. D'une manière générale, peu d'aliments contiennent naturellement des quantités significatives de vitamine D (**Tableau XIII**), et en moyenne, seulement 10 à 20 % de nos besoins quotidiens en vitamine D proviennent de l'alimentation [3].

Tableau XIII : Aliments contenant naturellement de la vitamine D [14]

Aliment	Teneur en UI par 100g
Huile de flétan (D3)	200 000
Huile de foie de morue (D3)	8 500
Anguille de mer (D3)	520
Anguille de rivière fumée (D3)	3 600
Cabillaud (D3)	50
Flétan (D3)	200
Flétan noir (D3)	600
Hareng (D3)	1250
Loup de mer (D3)	20
Maquereau (D3)	40
Sardine (D3)	300
Saumon (D3)	650
Saumon en conserve (D3)	450
Sébaste (D3)	90
Sole (D3)	60
Thon (D3)	200
Huître (D3)	300
Beurre (D3)	50
Margarine (D3)	300
Crème fraîche (D3)	40
Foie de veau (D3)	130
Foie de volaille (D3)	50
Lait entier (D3)	1
Fromage (D3)	De 10 à 20
Œuf (D2 et D3)	70
Jaune d'œuf liquide (D2 et D3)	220

Les apports journaliers en vitamine D recommandés sont confus, ils varient entre 400 et 2000UI/j selon l'âge, l'état physiologique (grossesse, allaitement, ménopause,...), la saison et la situation géographique [3].

Pour assurer une protection majeure du capital phosphocalcique, les besoins journaliers sont estimés à 400 UI chez l'adulte; 800-1000 UI chez la personne âgée (plus de 55 ans pour les femmes, de plus de 65 ans pour les hommes) ; 1000-2000 UI chez le nourrisson, l'enfant, l'adolescent, la femme enceinte et allaitante [18,19].

2. Métabolisme et distribution

Quelle soit synthétisée dans la peau (vitamine D₃) ou absorbée dans l'intestin grêle grâce aux chylomicrons (vitamines D₂ et D₃), la vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la *Vitamin D Binding Protein* (VDBP), jusqu'au foie. A ce niveau, elle est hydroxylée sur le carbone 25, par la 25-hydroxylase (CYP2R1) localisée dans les microsomes des cellules hépatiques, pour former la 25OHD (25-hydroxycholécalférol ou calcidiol). Cette hydroxylation n'est pas régulée, c'est-à-dire que plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25OHD formée est grande [1,20,21].

La 25OHD ainsi formée est biologiquement inactive. Elle constitue la forme de réserve et la forme circulante majeure de la vitamine D. Elle a une demi-vie d'environ 2-4 semaines dans le sang, grâce à sa grande affinité pour sa protéine porteuse [17].

Dans un deuxième temps, la 25OHD liée à la VDBP, est filtrée par le glomérule et réabsorbée par les cellules des tubules contournés proximaux, grâce à un récepteur appelé « mégaline » qui permet l'endocytose du complexe 25(OH) D/VDRBP. Dans la membrane interne des mitochondries de ces cellules, la 25OHD subit une deuxième hydroxylation sur le carbone 1 en position α par une enzyme la 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1), formant ainsi la 1,25(OH)₂ D (1,25 dihydroxycholécalférol ou calcitriol) [22].

La 1,25(OH)₂ D est la forme hormonale de la vitamine D et la plus active. Sa demi-vie est de quatre heures environ et sa production quotidienne chez l'homme est estimée à 0,3 à 1 $\mu\text{g/j}$ [17].

Les différentes étapes du métabolisme de la vitamine D sont résumées dans la fig. 22.

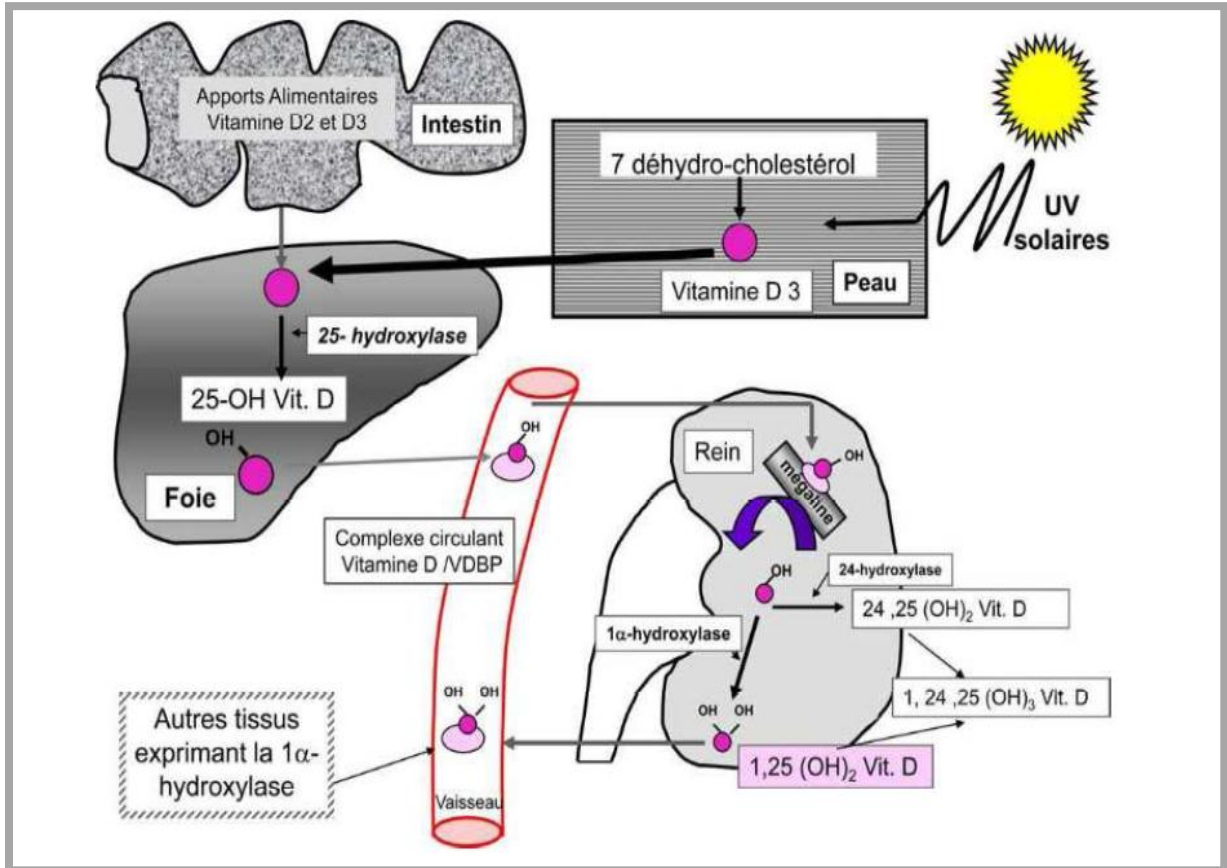


Figure 22 : Métabolisme de la vitamine D [22]

La distribution de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule. Le cholécalciférol, qui représente 65 % de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme, est principalement stocké dans le tissu graisseux (à 75 %), tandis que la 25OHD (35 % de la vitamine D de l'organisme) possède une distribution plus ubiquitaire (20 % dans les muscles, 30 % dans le sérum, 35 % dans le tissu graisseux et 15 % dans les autres tissus) [23].

3. Régulation du métabolisme

La 1α -hydroxylase rénale CYP27B1 est l'élément central du contrôle de l'effet de la vitamine D sous forme active. Son expression est stimulée par la PTH, l'IGF-1 (insulin-like Growth Factor), l'hypocalcémie ou l'hypophosphatémie, et inhibée par l'hypercalcémie, l'hyperphosphatémie, l'acidose, et le fibroblast growth factor (FGF-23) [24].

Le FGF-23 est une hormone hyperphosphaturiante induisant l'excrétion urinaire du phosphate et qui agit par le biais d'un corécepteur klotho. La vitamine D stimule l'expression par le tissu osseux (les ostéocytes) du FGF-23 qui, en retour, inhibe la CYP27B1 et diminue ainsi la synthèse tubulaire rénale du calcitriol [25,26].

La $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ peut également réguler sa propre synthèse par feed-back négatif, et freiner la synthèse de parathormone par les glandes parathyroïdes (Fig.23).

Il existe également une voie d'inactivation de la vitamine D via une enzyme la 24-hydroxylase ou CYP24A1 qui transforme la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ en $1, 24, 25-(\text{OH})_3$ vitamine D, dans une première étape de dégradation, puis en acide calcitroïque inactif. La CYP24A1 est ubiquitaire et contrôle ainsi les concentrations locales de vitamine D active au niveau des différents tissus. Le calcitriol stimule l'expression CYP24A1 et active ainsi sa propre destruction, alors que la PTH l'inhibe. L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par la bile (par voie fécale) [27].

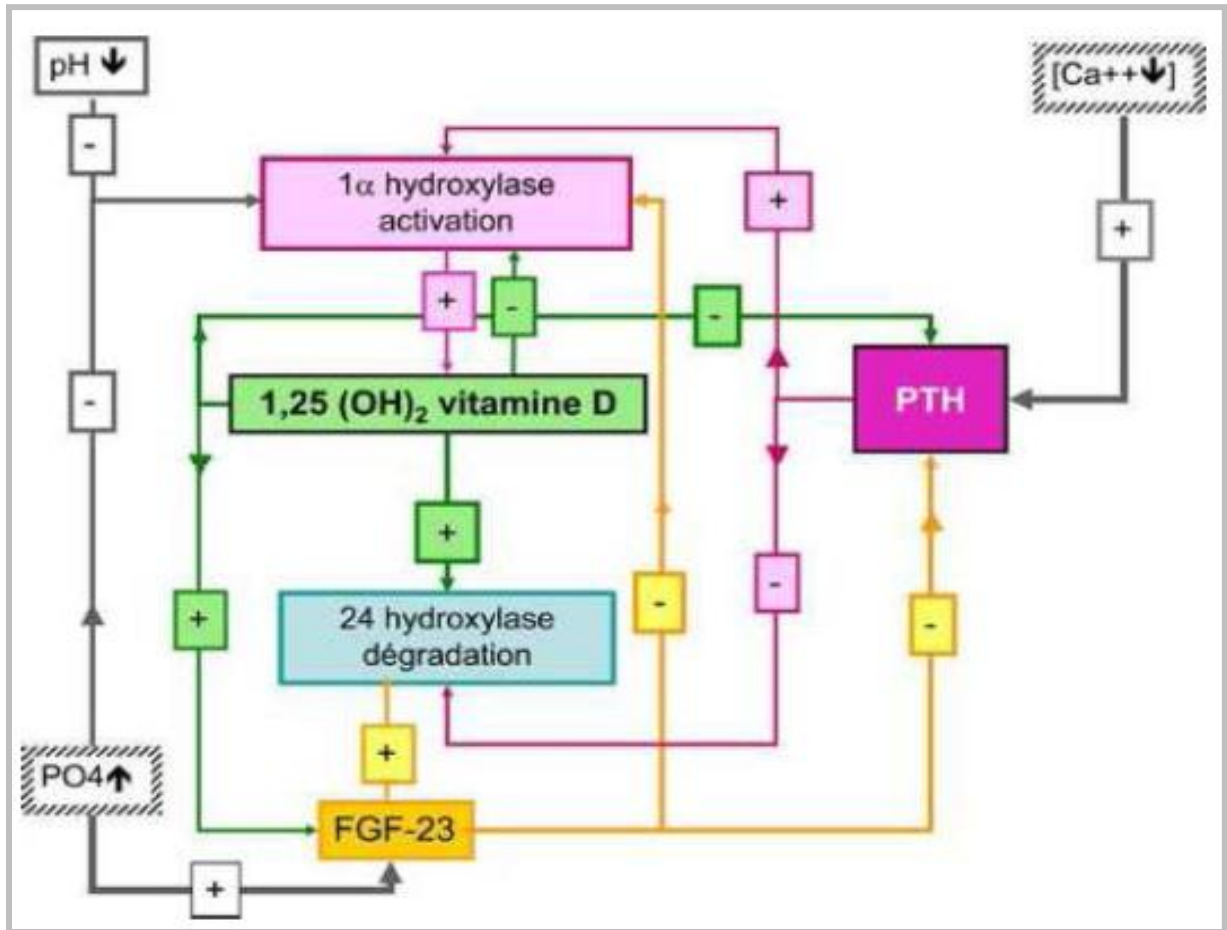


Figure 23: Régulation du métabolisme du calcitriol [22]

4. Génétique de la vitamine D

Le statut vitaminique D est héréditaire dans 28.8% [28]. Une étude suédoise récente portant sur une population de jumeaux, montre que presque la moitié des variations sériques de la vitamine D durant la saison d'été sont liées aux facteurs génétiques [29]. Quatre gènes contribuent à la variabilité des concentrations sériques en 25OHD. Ils sont impliqués dans le codage d'enzymes clés : la 7-DHC réductase (responsable de la disponibilité du 7-DHC dans la peau), la 25-hydroxylase hépatique CYP2R1 (impliquée dans la conversion de la

vitamine D en 25OHD), la CYP24A1 (enzyme clé de dégradation), et le gène de polymorphisme GC codant pour la VDBP [30-32].

B. EFFETS OSSEUX ET EXTRA-OSSEUX

1. Mécanisme d'action

La vitamine D sous sa forme active, le calcitriol, agit via un récepteur spécifique vitamin D receptor (VDR) qui fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires. Ce récepteur a une affinité 100 fois supérieure pour le calcitriol que pour le calcidiol (25OHD) [33].

Le complexe VDR-1,25(OH)₂ D formé est « dirigé » vers le noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le complexe RXR-VDR-1,25(OH)₂D se lie à l'ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) ». Ceux-ci sont proches de gènes dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée, ce qui module la synthèse de nombreuses protéines [22].

Le calcitriol exerce des effets endocrines: la 1,25(OH)₂ D produite par le rein est transportée dans le sang jusqu'à ses tissus cibles), soit des effets autocrines, (la 1,25(OH)₂D étant produite localement à partir de la 25OHD dans des tissus qui expriment la 1- α hydroxylase ainsi que le VDR) [34].

La vitamine D peut aussi exercer une action « non génomique », elle est capable d'agir de façon très rapide sur ses cellules cibles en activant des voies de signalisation variées (protéines kinases A et C, phospholipase C, PI3K et MAP kinases). Le calcitriol apparaît, en effet, très flexible et peut adopter plusieurs

conformations lui conférant des formes différentes, modulant ainsi son affinité pour les récepteurs VDR en position membranaire ou nucléaire [22]. (Fig.24)

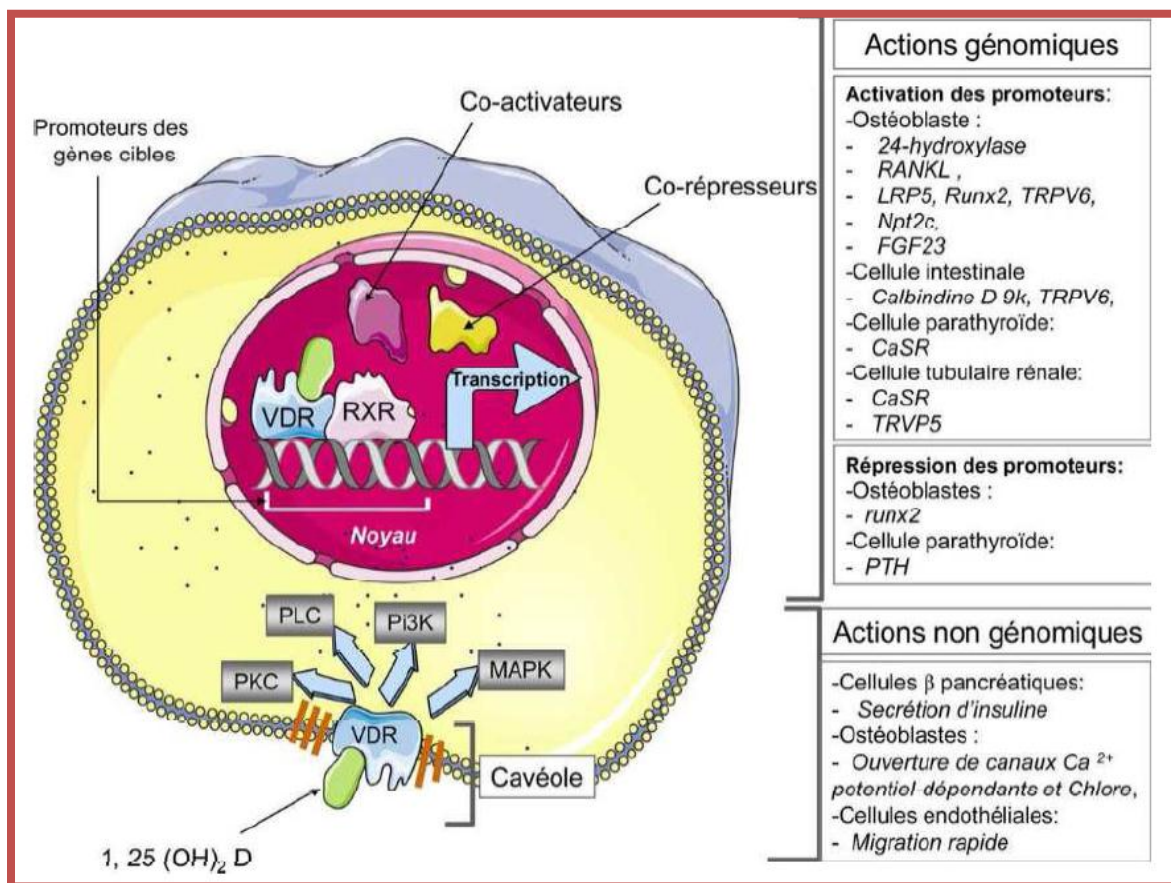


Figure 24 : Modes d'action cellulaires de la vitamine D [22]

Même si la 1,25(OH)₂D est unanimement reconnue comme le métabolite actif de la vitamine D, plusieurs études suggèrent d'importantes fonctions physiologiques pour la 25OHD, d'une part, elle est le substrat pour la formation de 1,25(OH)₂D, et d'autre part, elle semble avoir une activité directe sur l'absorption intestinale du calcium, 200 à 1000 fois plus faible que celle de la 1,25(OH)₂D, mais avec des concentrations circulantes 500 à 1000 fois plus

élevées [6]. Des données récentes suggèrent que la 25OHD est également un agoniste du récepteur nucléaire à la vitamine D VDR [35].

2. Fonction primordiale calciotrope

La vitamine D a un rôle majeur dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et dans l'homéostasie calcique, en agissant à la fois sur l'intestin, les reins, l'os, et les parathyroïdes [27].

➤ Au niveau de l'intestin (fig. 25)

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimule l'absorption intestinale du calcium par un processus actif transcellulaire, en agissant sur différents gènes codant pour plusieurs protéines:

- la protéine TRPV6, qui crée un canal calcique au niveau de la bordure en brosse apicale de l'entérocyte permettant l'entrée du calcium dans la cellule,
- la calbindine 9K, protéine qui permet le transport du calcium dans les entérocytes,
- la pompe à calcium basolatérale PMCA1b, ainsi que d'autres molécules comme les claudines dont le rôle dans le transport para-cellulaire intestinal du calcium est encore mal connu.

Une deuxième voie de transport rapide du calcium pourrait mettre en jeu un récepteur membranaire de la vitamine D, le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ - MARRS (Membrane-Associated Rapid Response Steroid-binding). Le calcitriol se lie directement à ce récepteur et modifie en quelques secondes, l'entrée du calcium et sa distribution intracellulaire, contribuant à activer la voie de transduction faisant appel à la protéine kinase C (action non génomique) [17,22].

En parallèle, la 1,25-(OH)₂D stimule l'absorption des phosphates inorganiques au niveau du jéjunum, en stimulant la synthèse de la protéine NPT2b, un co-transporteur sodium-phosphate qui favorise l'entrée du phosphore dans l'entérocyte [27].

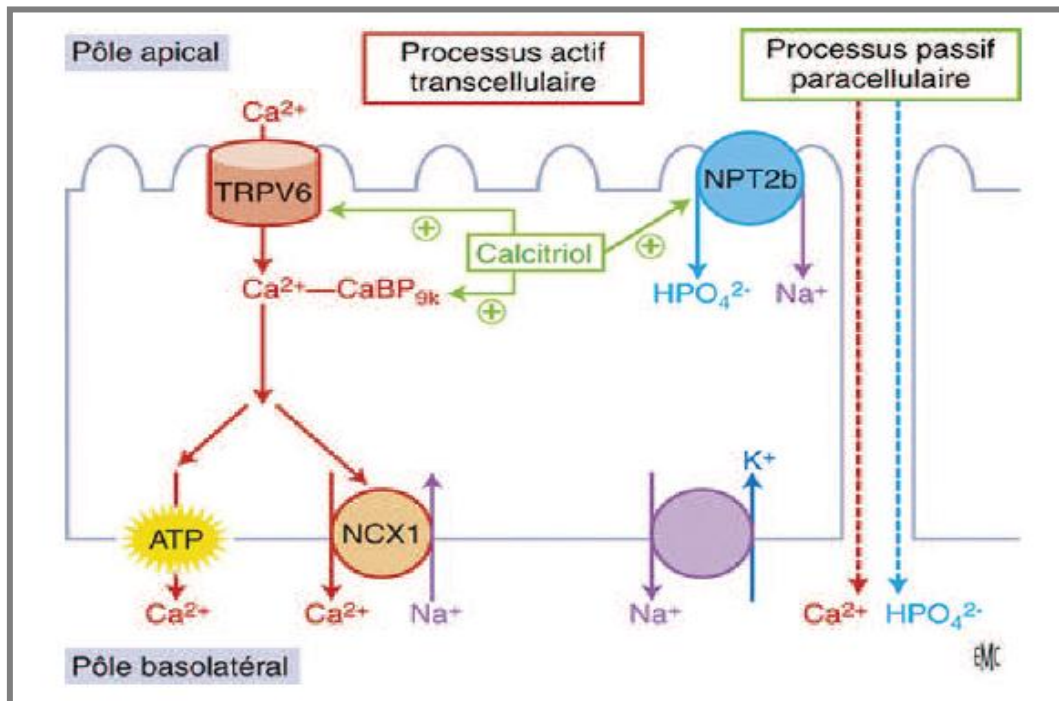


Figure 25: Absorption digestive du calcium et du phosphate [27]

➤ Au niveau des reins (fig. 26)

La 1,25(OH)₂D augmente la réabsorption du calcium dans le tube contourné distal et le tube collecteur. Elle stimule l'expression des calbindin-D28k, (protéines de transport du calcium), mais aussi et surtout celle de TRPV5 (canal calcique permettant l'entrée du calcium dans la cellule). Cet effet est amplifié par l'action activatrice du calcitriol sur la production d'une autre protéine, klotho qui possède une activité beta-glucuronidase hydrolysant les oligosaccharides présents sur la partie extracellulaire de TRPV5, ce qui module

l'adressage membranaire apical du canal calcique, et donc la réabsorption distale de calcium.

Au niveau des cellules du tube contourné proximal, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ module directement le co-transport sodium phosphates à travers la bordure en brosse en augmentant l'expression des co-transporteurs responsables de la réabsorption tubulaire des phosphates, Npt2c en particulier. De plus, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ agit indirectement sur la réabsorption rénale des phosphates, en induisant la production de FGF23 par les cellules mésenchymateuses et contrôlant la transcription d'autres phosphatonines, avec pour résultat une réduction de la réabsorption rénale des phosphates [36].

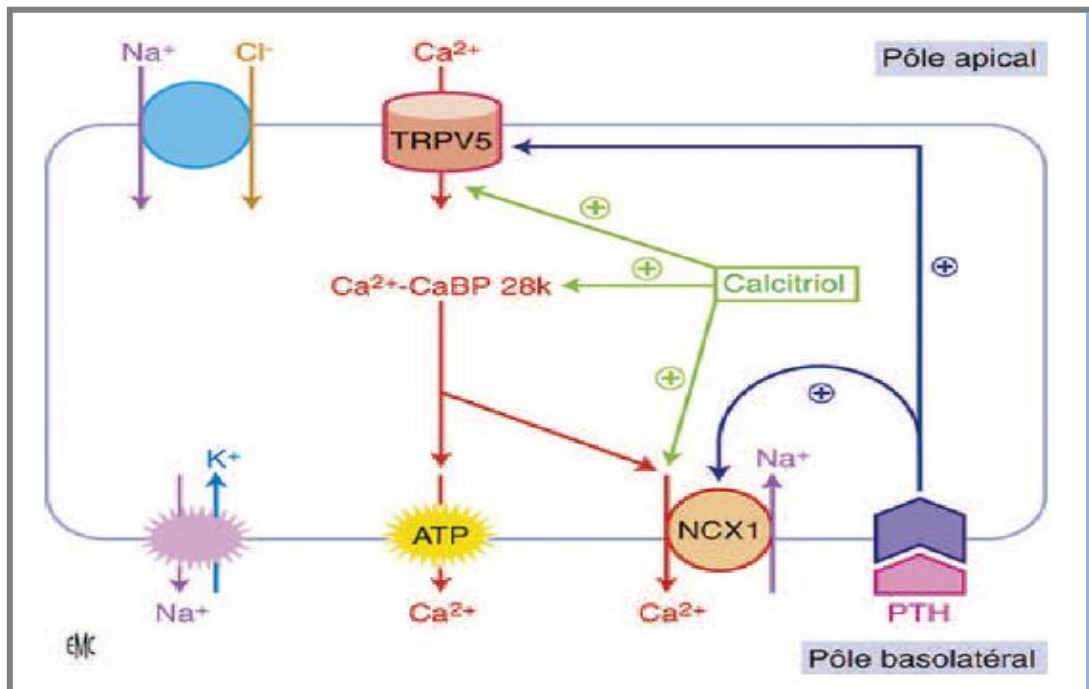


Figure 26 : Réabsorption du calcium au niveau du tube distal [27]

➡ **Au niveau de l'os**

La 1,25(OH)₂D agit directement sur les ostéoblastes en activant le système RANK/RANKL « Receptor Activator for Nuclear factor K Ligand » qui augmente l'ostéoclastogenèse, et stimule la résorption par les ostéoclastes favorisant ainsi la libération du calcium et du phosphore.

La 1,25-(OH)₂D contrôle également l'expression de nombreuses protéines de la matrice osseuse comme le collagène de type I, l'ostéopontine, l'ostéocalcine dont les gènes possèdent des VDRE (éléments de réponse au VDR) [1,36].

➡ **Au niveau des glandes parathyroïdes**

La 1,25-(OH)₂D et la PTH sont les deux régulateurs hormonaux principaux de l'homéostasie phosphocalcique. Les glandes parathyroïdes expriment des récepteurs sensibles au calcium (Ca-R) capables de détecter les variations de la calcémie, ainsi une baisse de la calcémie entraîne l'augmentation de la synthèse et de la sécrétion de la PTH [37]. La 1,25-(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif sur les glandes parathyroïdes en inhibant la synthèse et la sécrétion de la PTH. Cet effet nécessite la liaison de la 1,25-(OH)₂D au complexe VDR/RXR, puis liaison de ce complexe aux VDRE présents sur le promoteur du gène de la PTH [17].

3. Effets musculaires

Plusieurs études d'observation ont retrouvés une association très significative entre des concentrations sériques basses de 25OHD et une sarcopénie, en particulier chez les sujets âgés [38].

D'autres études d'intervention ont montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorait les performances musculaires des sujets âgés carencés (facilité de se lever d'une chaise sans l'aide des mains, amélioration de la vitesse de déplacement sur une courte distance) [39], et réduisait le risque relatif de chutes (ce qui explique en partie la diminution du risque de fractures périphériques) [40].

Cela peut s'expliquer d'une part par une action directe sur la taille des fibres musculaires de type 2, et d'autre part par une activation de la protéine kinase C qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire. De même la vitamine D participe au bon équilibre fonctionnel des fibres musculaires en régulant la concentration intramusculaire du calcium, car l'attachement-détachement séquentiels des fibres d'actine et de myosine, à l'origine de la contraction musculaire, nécessitent la présence du calcium intracellulaire [1,41].

4. Effets extra-osseux

La vitamine D est un système hormonal qui régule plus de 800 gènes (environ 3 % du génome) [2,6,42]. Presque toutes les cellules expriment le récepteur pour la vitamine D (VDR), récepteur ubiquitaire, et une dizaine de tissus extraréniaux expriment la 1- α -hydroxylase et sont donc capables de produire la 1,25(OH)₂D à action autocrine et paracrine [34]. Cette très large expression du VDR fournit

un socle biologique cohérent pour expliquer les effets cliniques pluritissulaires de la vitamine D. En effet, il est aujourd'hui établi que cette vitamine-hormone possède plusieurs propriétés antiprolifératives, immuno-modulatrices et métaboliques, et serait donc impliquée dans la physiopathologie de plusieurs maladies auto-immunes (diabète, sclérose en plaques...), certains cancers, des maladies cardiovasculaires, inflammatoires ou du système nerveux [43-45]. (fig. 27)

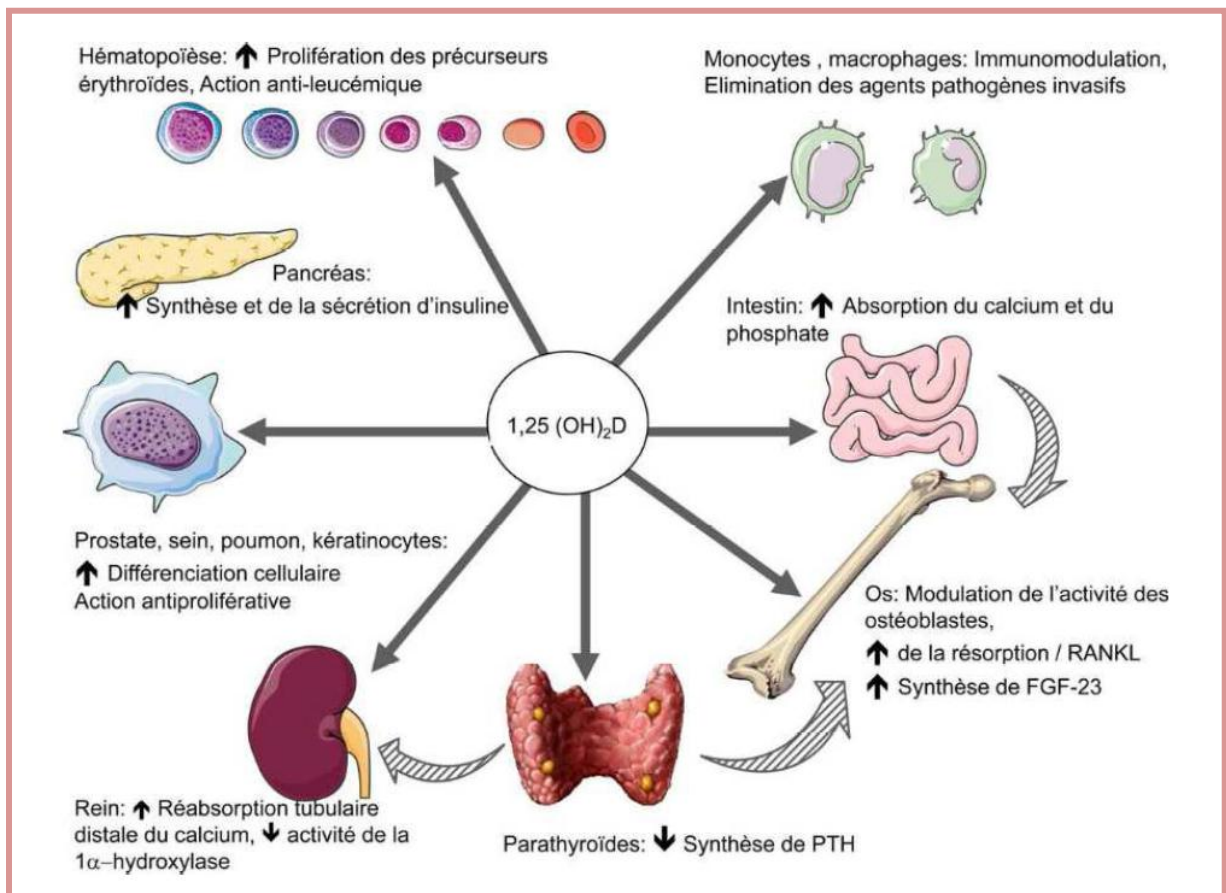


Figure 27 : Actions biologiques de la vitamine D [22]

4.1 Vitamine D et Cancer /Actions antiprolifératives

La vitamine D, par l'intermédiaire de son récepteur cellulaire VDR, agit sur l'expression de nombreux gènes pouvant avoir un rôle essentiel dans la prolifération tumorale : [3,6]

- les gènes de la matrice et de la jonction intercellulaire (cadhérine...) ;
- les gènes agissant sur la production d'antioxydants et la réparation de l'ADN (Gadd45 alpha, thioredoxine-réductase 1...) ;
- les gènes contrôlant le cycle, la différenciation et la prolifération cellulaire (*cmyp*, *PPARd*, *cycline d1*, *dickkopf4*...) ;
- les gènes contrôlant l'apoptose et l'angiogénèse.

La vitamine D agit sur la différenciation et la prolifération cellulaire : elle inhibe la prolifération des cellules en les bloquant en phase G1, en activant la synthèse des protéines p21 et p27 [21]. Elle module la production de certains proto-oncogènes et peut favoriser l'apoptose de certaines cellules cancéreuses en bloquant la production de la protéine Bcl-2. Elle est également susceptible de favoriser la différenciation de ces cellules tumorales, de réduire l'angiogénèse et le risque de dissémination métastatique [37].

De nombreuses enquêtes épidémiologiques et observationnelles ont suggéré que des concentrations élevées de 25OHD sont associées à une réduction de la fréquence des cancers et de la mortalité liée au cancer notamment cancer colorectal [46,47], cancer du sein [48,49] mais aussi prostate [50], pancréas [51,52] et poumon [53].

➤ Cancer colorectal

Les résultats d'une méta-analyse effectuée à partir de la cohorte Nurses' Health Study, sur 32826 sujets, sont en faveur d'une association entre la diminution des concentrations de la 25OHD et le risque de cancer colorectal [54].

La même association a été retrouvée dans d'autres méta-analyses [55-58].

Une étude Américaine récente rapporte qu'un taux élevé de la 25OHD₃ peut réduire le risque de cancer de colon et que la vitamine D agit en synergie avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens pour réduire plus significativement le risque néoplasique colorectal. La forme active de la vitamine D et ou ses analogues inhibe l'activité de la cyclo-oxygénase 2, module la libération de l'acide arachidonique, diminue le taux la prostaglandine E1 et E2, et induit l'expression de la 15- prostaglandine déshydrogénase [59].

Cet effet antinéoplasique est supporté par la découverte dans l'épithélium colorectal normal du récepteur de la vitamine D et des enzymes métaboliques CYP27B1 et CYP24A1, donnant à ces cellules la capacité de produire et de dégrader le calcitriol à partir de la 25OHD. Celle-ci agit à l'échelle locale par différents mécanismes incluant un effet direct sur le cycle cellulaire, et la signalisation des facteurs de croissance, un effet immuno-modulateur, et une stimulation du catabolisme des acides biliaires [59].

4.2 Vitamine D et système immunitaire/ Actions immunomodulatrices

La 1,25(OH)₂D joue un rôle immuno-modulateur complexe associant :

- Une activation des systèmes non spécifiques de défense immunitaire « l'immunité innée », en favorisant la différenciation et les activités cytotoxiques des monocytes-macrophages ; et
- Une inhibition des systèmes de défense immunitaire antigènes-spécifiques « l'immunité acquise », en diminuant la fonction de présentation des antigènes des monocytes, en modulant la prolifération et les activités des lymphocytes T et B, et en favorisant le maintien ou restauration de la fonction immunosuppressive des lymphocytes [17].

4.2.1 Immunité innée et effet anti-infectieux

Au niveau des cellules épithéliales de la barrière cutanéomuqueuse, des monocytes-macrophages et des neutrophiles, le calcitriol produit localement, induit la production de peptides antimicrobiens qui jouent un rôle important dans la défense passive : les α -défensines et les cathélicidines.

Parmi ces peptides antimicrobiens, le plus étudié est la cathélicidine (LL37). L'expression de la cathélicidine humaine (IL-37) dans les kératinocytes protège la peau lors des infections bactériennes [60].

L'exemple le mieux connu de mise en jeu de la défense innée et des macrophages, sous l'effet de la vitamine D, est l'infection par *Mycobacterium tuberculosis* (BK). Suivant l'infection tuberculeuse, les macrophages et les monocytes, sur-expriment le *Toll Like Receptor 2* TLR 2, le VDR et la 1 α hydroxylase. La 1,25(OH)₂ D produite localement interagit avec le VDR et active les gènes de la cathélicidine IL-37. Ces faits biologiques expliquent l'observation ancienne du bénéfice de l'exposition au soleil et de l'huile de foie dans le traitement de la tuberculose [3,61].

La carence en vitamine D, plus fréquente durant l'hiver pourrait participer au caractère saisonnier des infections grippales [62-65].

4.2.2 Immunité acquise et maladies auto-immunes

La 1-25(OH)₂D diminue la réactivité du système de l'immunité acquise, en agissant sur les différentes cellules immunitaires (Tableau XIV).

Tableau XIV : Effets de la 1,25(OH)₂ D₃ sur les cellules immunitaires [3]

Cellules cibles	Effets médiés par la 1,25(OH) ₂ D ₃
Cellule présentatrice de l'Antigène	-Diminution de l'expression MHC classe II -Diminution de l'expression des récepteurs de Co-stimulation CD40, CD80, CD86 -Diminution de la maturation des cellules dendritiques -Augmentation : IL-10, FoxP3 -Diminution : IL-12, IL-17, IL-1, IL-23, TNF-α
Lymphocytes T	-Diminution : IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-17 -Augmentation : IL-4, IL-5
Lymphocytes B	-Diminution : IgE
Cellules NK	-Diminution : IFN γ

Comme toutes les maladies auto-immunes sont dues à une activité inappropriée de ce système immunitaire, le lien avec la vitamine D a été exposé en détail, de nombreuses études épidémiologiques,[66,67] ont montré l'existence d'une étroite relation entre une plus grande fréquence de certaines maladies auto-immunes, diabète type I, sclérose en plaque, polyarthrite rhumatoïde [43], lupus systémique érythémateux [68-70] et des concentrations basses en 25OHD.

➡ Vitamine D et diabète

Des données épidémiologiques concordantes ont établi l'existence d'une relation entre le déficit en vitamine D et l'augmentation de la prévalence du diabète de type 1 ou de type 2 [71-73].

La cellule β -pancréatique exprime le récepteur de la vitamine D et possède une activité 1 α -hydroxylase. Le calcitriol module la sécrétion d'insuline en régulant la concentration calcique extracellulaire et les flux calciques transmembranaires (régulation de l'expression des calbindines). De plus, les propriétés immuno-modulatrices de la vitamine D sont à même d'agir sur le processus auto-immun conduisant au Diabète de type 1.

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline serait aussi médiée par la capacité de la vitamine D d'activer le « peroxysome proliferator activateur receptor gamma » (PPAR γ), facteur de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux [73].

Par ailleurs, la vitamine D pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et favoriser la survie des cellules β -pancréatiques en les protégeant de l'apoptose et en modulant la production et les effets des cytokines pro-inflammatoires qui sont à l'origine de l'état d'inflammation de bas grade présent dans le diabète Type 2 [72].

➤ Sclérose en plaques

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que les personnes qui ont vécu sous le 35e degré de latitude Nord et Sud (plus exposés au soleil) dans les dix premières années de leur vie ont un risque de développer une sclérose en plaques diminué de 50 % [74].

Dans des études expérimentales réalisées sur des modèles murins d'encéphalomyélite, l'administration de la vitamine D avant l'induction de l'encéphalomyélite prévenait son apparition et permettait également de diminuer la fréquence des poussées [75,76].

Grace à son action immunosuppressive, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ permet la normalisation de la réponse des cellules T et donc l'inhibition de l'auto-immunité impliquée dans la sclérose en plaque. Les recherches ont montré qu'un manque de vitamine D dans le thymus au début de la vie limite le processus de destruction des lymphocytes T qui reconnaissent le soi. Ces cellules survivent alors et engendrent une réponse auto-immune contre l'enveloppe myélinisée des fibres nerveuses [77-79]. D'autres études génétiques ont montré que la vitamine D interagit avec une variante de gène HLA-DRB1, l'allèle HLA-DRB1*1501, qui dispose d'un élément de réponse à la vitamine, et qui est associé à la sclérose en plaque [80,81].

4.3 Vitamine D et système cardiovasculaire

Les cardiomyocytes et les cellules musculaires lisses de l'endothélium vasculaire expriment le récepteur à la vitamine D (VDR) et la $1-\alpha$ hydroxylase. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inhibe la prolifération des cardiomyocytes et stimule la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux [36].

Des gènes surexprimés dans l'hypertrophie myocardique (tel le peptide atrial natriurétique) possèdent des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE).

La vitamine D, dans sa forme active, serait un régulateur du système rénine-angiotensine [82] et aurait un effet bénéfique sur la pression artérielle. Des études d'intervention ont montré qu'une exposition aux UVB (versus UVA), ou la prise de vitamine D (versus un placebo) réduisait significativement la pression artérielle chez des patients hypertendus [3,73,83,84].

Le génotype du VDR pourrait influencer le système cardiovasculaire, comme le suggère un lien entre le polymorphisme BsmI du VDR et l'hypertrophie du ventricule gauche [36].

4.4 La vitamine D et système nerveux central

Des récepteurs à la vitamine D ont été mis en évidence au niveau des neurones et des cellules gliales de l'hippocampe, de l'hypothalamus, du système limbique; mais aussi au sein des zones motrices corticales, sous corticales et spinales [3].

La vitamine D agit telle une hormone neurostéroïde et possède des propriétés neurotrophiques, en régulant des facteurs de croissance comme le « nerve growth factor » ou le « glial cell line-derived neurotrophic factor », ainsi que des propriétés de neuroprotection via différents mécanismes (neuro-immunomodulation, facultés anti-ischémiques et pouvoir antioxydant) [85,86].

Concernant les neurotransmetteurs, le calcitriol active l'expression du gène de l'enzyme tyrosine hydroxylase et augmente la disponibilité et l'expression de la dopamine [87,88].

Plusieurs études ont montré l'existence d'une association entre l'insuffisance en vitamine D et l'atteinte cognitive globale chez la personne âgée, [89] ainsi que d'autres maladies comme le Parkinson [90] et l'Alzheimer [91]. Un déficit en vitamine D au cours de la grossesse pourrait être impliqué dans le développement de la maladie d'autisme chez les nouveau-nés [92,93].

La vitamine D possède également des propriétés anti convulsivantes intéressantes dans l'épilepsie. Des taux faibles en vitamine D ont été associés à certains cas de mort subite inattendue par épilepsie [94]. D'un point de vue expérimental, il a été démontré que la vitamine D stimule l'expression de calcium binding protéin également connue pour exercer un effet antiépileptique [95].

Le tableau XV récapitule les principaux effets de la vitamine D.

Tableau XV: Effets de la vitamine D sur les principales cellules cibles

Tissus cibles	Effets biologiques	Maladies
Classiques		
intestin	Absorption du calcium et des phosphates	Rachitisme ostéomalacie
Os	Turn over et minéralisation osseuse	ostéoporose
Rein	Réabsorption de calcium et des phosphates	
Cartilage de croissance	Fonction de chondrocytes hypertrophiques	Rachitisme Retard de croissance
Glandes parathyroïdes	Contrôle production et sécrétion de PTH	
Non classiques		
Peau	Cycle de renouvellement de cheveux	Alopécie
Système immunitaire natif	Inhibition de macrophages	Infections bactériennes
Système immunitaire acquis	Inhibition de cellules Th1	Maladies auto-immunes (T1DM : type 1 diabetes mellitus, MS : sclérose multiple, Crohn...)
Prolifération cellulaire	Contrôle du cycle cellulaire	Cancer colon>sein>prostate
Cardiovasculaire	Régulation de rénine Coagulation et cellules endothéliales	HTA, thromboses risques CV
Muscle	Maturation et fonction musculaire	Sarcopénie chutes

C. DOSAGE

1. Phase pré analytique

La vitamine D est très stable sur du sang total ou du sérum, à température ambiante. Son dosage peut se faire sur un échantillon sérique ou plasmatique (sang prélevé respectivement sur tube sec ou hépariné).

2. Modalités de dosage

Les méthodes de dosage de la 25OHD sont classées en deux catégories :

- Les techniques d'immuno-analyse compétitive,
- Les techniques chromatographiques à détection directe.

Le tableau suivant représente l'ensemble des techniques disponibles à l'heure actuelle : [96]

Tableau XVI : Principales techniques de dosage de la vitamine D

Techniques d'immunoanalyse manuel
Diasorin radioimmunoassay RIA IDS enzyme immunoassay EIA, ELISA IDS RIA
Techniques d'immunoanalyse automatisé
Diasorin Liaison CLIA Diasorin Liaison Total CLIA Roche Elecsys ECLIA
Méthodes à détection directe
HPLC UV LC-MS/MS

2.1 Les techniques d'immunoanalyse

Ces techniques sont les plus répandues disponibles sous forme de kits commerciaux pour l'usage manuel ou sur plateformes automatisées. Elles reposent sur la spécificité de la réaction Ag-Ac [97], et utilisent des anticorps spécifiques à la 25OHD. Ce sont des méthodes en phase hétérogène, la mesure de la réaction révélatrice se fait après séparation des formes liées et libres.

Le dosage immunologique est toujours précédé par une étape d'extraction visant à dissocier la 25OHD de ses protéines de liaison VDBP [98].

Selon le traceur utilisé, on distingue divers type de méthodes présentées ci-dessous.

a. Dosage Radio-Immunologique RIA

Cette technique utilise la 25OHD marqué à l'iode ^{125}I (le traceur), et un anticorps spécifique qui reconnaît de façon égale la 25OHD₂ et la 25OHD₃. La 25OHD marquée entre en compétition avec la 25OHD dans l'échantillon vis-à-vis des sites de fixation de l'anticorps. La séparation du complexe marqué se fait par précipitation via l'ajout d'un deuxième anticorps. La radioactivité du complexe marqué est inversement proportionnelle à la concentration de la 25OHD dans l'échantillon. (Diasorin RIA, IDS RIA) [99,100].

b. Dosage immunologique compétitif par chimiluminescence CLIA

C'est aussi un dosage par compétition utilisant un anticorps co-spécifique (25OHD₂ et D₃) fixé sur des particules magnétiques (phase solide), et de la 25OHD liée à un dérivé isolumineux (le traceur). Après élimination des formes non liées par un cycle de lavage, les réactifs déclenchant la réaction de chimiluminescence sont ajoutés et le signal lumineux produit est mesuré par un

photomultiplicateur. Son intensité est inversement proportionnelle à la concentration en 25OHD (Diasorin Liaison, Diasorin Liaison Total, et récemment depuis 2009 IDS iSYS) [96,101].

c. Dosage immuno-enzymatique EIA (enzyme immuno-assay)

C'est un dosage compétitif dans lequel la 25OHD de l'échantillon, entre en compétition avec la 25OHD marquée à la biotine vis-à-vis des sites de fixation d'un anticorps spécifique (25OHD₂ et D₃) fixés sur des puits de microtitration. Après incubation, aspiration et lavage, une enzyme (peroxydase de raifort) marquée par l'avidine est ajoutée. Elle se fixe sélectivement sur la biotine complexée. La révélation se fait par addition d'un substrat chromogène TMB (3,3', 5,5' TetraMéthylBenzidine): l'intensité de la couleur développée est inversement proportionnelle à la concentration de la 25OHD (IDS EIA) [96].

d. Dosage immunologique par électro-chimiluminescence ECLIA

Dans ce type de dosage, la réaction de chimiluminescence est déclenchée par un courant électrique, c'est le principe de la technique Eleusis utilisé dans le présent travail [7].

2.2 les méthodes à détection physique

Il s'agit des techniques chromatographiques : Chromatographie liquide à haute performance HPLC et Chromatographie liquide couplée à la spectrophotométrie de masse LC-MS.

Une phase de déprotéinisation, extraction puis purification, précède la séparation qui se fait en phase inverse. La HPLC emploie une détection UV à la longueur d'onde de 265 nm. La LC-MS emploie un détecteur de masse soit à

ionisation chimique à pression atmosphérique (APCI pour atmospheric pressure chemical ionisation) ou à ionisation par électrospray (ESI ou electrospray ionisation). Ces méthodes ont pour avantage l'usage d'un étalon interne pour corriger les pertes éventuelles d'échantillons dues aux méthodes d'extraction [96,101-103].

3. choix de la méthode

Le choix de la méthode idéale de dosage de la vitamine D reste un challenge pour les laboratoires étant donné l'augmentation de la demande d'évaluation du statut vitaminique en pratique clinique. Les techniques de dosage devraient reconnaître à peu près également la 25OHD₂ et la 25OHD₃. En effet, même si la peau ne synthétise que la vitamine D₃, et que les rares sources alimentaires naturelles de la vitamine D sont essentiellement de la D₃, il existe encore sur le marché des médicaments qui contiennent de la vitamine D₂. En utilisant un dosage ne reconnaissant que la vitamine D₃, le risque est donc de considérablement sous-estimer le statut vitaminique D d'un patient traité par la vitamine D₂. Un patient supplémenté par la D₂ ne verra donc pas augmenter son taux de 25OHD sérique avec les kits ne reconnaissant exclusivement que la 25OHD₃ et les risques liés à une supplémentation excessive en vitamine D pourraient apparaître (intoxication) [14,103].

En général, les performances des dosages immunologiques et chromatographiques sont comparables et tous ont la sensibilité nécessaire pour identifier les graves carences en vitamine D. La méthode de référence demeure la spectrométrie de masse après extraction et purification. Les techniques d'immuno-analyse sont simples rapides, à haut débit donc plus adaptées pour les

dosages en routine dans les laboratoires à condition qu'elles reconnaissent à peu près également la 25OHD₂ et la 25OHD₃, mais elles restent vulnérables aux effets de matrice et nécessitent toutefois d'être standardisées [104]. Les méthodes chromatographiques sont lourdes et nécessitent un personnel qualifié. Elles permettent la quantification séparée de la 25OHD₂ et D₃. L'introduction d'un Gold Standard pour la LC MS-MS a réduit considérablement les variations inter-laboratoires de 16 à 10% [105-107].

4. Problèmes de dosage

Le problème dans le dosage de la 25OHD est attribué à la molécule elle-même. Les techniques de dosage présentent des différences en terme de spécificité vis-à-vis des deux formes de vitamine D, la 25-OH vitamine D₂ et D₃, donnant lieu à des réactions croisées. De plus, la lipophilie de la 25OHD rend la molécule vulnérable aux effets de matrice (présence d'autres lipides ou toute autre substance) dans le sérum ou le plasma qui changent l'habilité de l'agent liant (anticorps) à s'associer à la 25OHD dans l'échantillon ou l'étalon [102,108,109]

Le dosage de la vitamine D n'est pas simple [104]. Plusieurs études comparatives ont montré l'existence d'une grande variabilité dans les résultats [110-113]. Les problèmes méthodologiques limitent la comparabilité entre les études et entravent la définition des seuils de l'hypovitaminose D, d'où l'importance primordiale d'introduire un standard de référence international pour la calibration des méthodes de dosage [97].

5. Contrôle de qualité

Il existe un système de control de qualité international pour les techniques de dosage de la vitamine D : DEQAS (the Vitamin D External Quality assessment Scheme), créé en 1989 dans le but d'évaluer les performances individuelles des laboratoires adhérents, ainsi que celles des différentes méthodes de dosage utilisées. En 2009, le nombre des laboratoires adhérents atteint 670 dans 35 pays [114]. Ces laboratoires reçoivent chaque trois mois 5 échantillons de sérum de patients normaux, et doivent mesurer la 25OHD. L'exactitude des résultats est déterminée par rapport à la moyenne tronquée (ALTM) établie à partir des résultats rendus. DEQAS dispose d'un comité consultatif qui dessert aux laboratoires ayant atteint les performances acceptables un certificat revu annuellement. La ALTM est considérée comme un bon substitut pour la vraie valeur de 25OHD. Le DEQAS recommande la méthode CPG-SM (chromatographie en phase gazeuse couplé à la spectrométrie de masse) comme technique de référence qui sera utilisée pour vérifier l'ALTM [115,116].

Les données rapportées par DEQAS sont d'une importance fondamentale dans l'évaluation des méthodes de dosage et permettent même de contrôler l'exactitude des réclamations des fournisseurs [108,109].

6. Comparaison de la méthode de dosage utilisée dans le présent travail avec les autres techniques disponibles

La technique Elecsys utilisée dans la présente étude ne dose que la 25OHD₃.

Les études comparatives réalisées pour évaluer cette méthode montrent qu'elle donne des résultats comparables avec ceux donnés par les autres méthodes disponibles pour le dosage de la 25OHD₃.

Comparée à Liaison de Diasorin (la plus utilisée), la corrélation entre les deux méthodes était satisfaisante avec une équation de régression linéaire de Balblok et al. :

$$Y(\text{Elecsys}) = X(\text{Liaison}) + 8 \text{ en (nmol/l), avec } r = 0,905 \text{ [117].}$$

Par rapport aux techniques chromatographiques (HPLC, LC-MS) et Diasorin RIA, les résultats obtenus sont concordants. Les équations de régression linéaire de Balblok et al. résultantes sont les suivantes: [7]

$$\text{Elecsys (nmol/L)} = 1.077 (0.108) \times \text{HPLC (nmol/L)} + 5.442 (4.986) \text{ nmol/L, } r = 0.808,$$

$$\text{Elecsys (nmol/L)} = 0.887 (0.094) \times \text{LC-MS/MS (nmol/L)} + 5.046 (5.225) \text{ nmol/L, } r = 0.8157,$$

$$\text{Elecsys (nmol/L)} = 1.114 (0.074) \times \text{DiaSorin RIA (nmol/L)} - 6.15 (4.10) \text{ nmol/L, } r = 0.836,$$

Dans une autre étude comparative avec LC MS-MS, l'Elecsys donnait des résultats légèrement plus élevés pour les concentrations basses (<30nmol/l). Cela est dû à la limite de détection de l'Elecsys qui est de 10 nmol/l. De plus, aux concentrations élevées (>75nmol/L), la différence entre les résultats chez un même patient peut aller jusqu'à 50nmol/l. Par ailleurs, le pourcentage des individus ayant un statut normal (>50nmol/l) était plus élevé (72,2%) pour Elecsys comparativement à la LCMS-MS et RIA, respectivement 56,0% et 59,8% [118].

D'une manière générale, la technique Elecsys fournit des résultats comparables avec les autres méthodes, même si elle ne dose que la 25OHD₃.

Dans la cohorte étudiée, la proportion de vitamine D₂ semble négligeable étant donnée que les patients ne recevaient aucune supplémentation en vitamine D₂, et que l'enrichissement des aliments quand il existe est fait par de la vitamine D₃. Cette technique est donc valable pour l'évaluation du statut vitaminique dans notre population.

7. Dosage de la 1,25(OH)₂ D

Les dosages de la 1,25(OH)₂D sont des techniques difficiles car elles nécessitent obligatoirement de séparer la 1,25(OH)₂D des autres métabolites de la vitamine D (il y a environ 1000 fois moins de 1,25(OH)₂D que de la 25OHD dans le sérum). Contrairement au dosage de la 25OHD, celui de la 1,25(OH)₂D ne devrait être prescrit qu'en 2^e (ou 3^e) intention dans le cadre d'un bilan extensif du métabolisme phosphocalcique et plus particulièrement dans certaines indications : hypercalciurie (avec ou sans hypercalcémie) et PTH basse pour éliminer une élévation de la 1,25(OH)₂D liée à une granulomatose, diagnostic différentiel des rachitismes vitamino-résistants pseudo-carenciels (RVR) (dans le RVR de type 1, la concentration de 1,25(OH)₂D est effondrée, alors qu'elle est élevée dans le type 2) [105].

D. ÉVALUATION DU STATUT VITAMINIQUE D

Comme cela a été déjà précisé, le dosage de la 25OHD est le meilleur indicateur du statut de la vitamine D. Bien que la 1,25(OH)₂D soit la forme active de la vitamine D, son dosage ne reflète pas le statut vitaminique. En effet, en cas d'insuffisance en vitamine D, la 1,25(OH)₂D peut être basse, normale,

voire élevée, car le déficit stimule la PTH et donc la 1- α -hydroxylase. On peut donc aboutir à la situation paradoxale d'un sujet ayant un taux élevé de 1,25(OH)₂D forme active de vitamine D et un taux bas de 25OHD [6].

1. Valeurs de référence

Dans la détermination du statut vitaminique D, le problème des valeurs de référence de la 25OHD est tout aussi important que les problèmes techniques proprement dits.

Habituellement, les valeurs de référence d'un paramètre biologique, sont établies à partir de sa mesure chez un grand nombre de patients en bonne santé et si sa répartition est gaussienne, du calcul de la moyenne plus 2 écarts types : cette méthode de calcul est dite «paramétrique». Cette dernière n'est pas adaptée pour la vitamine D, d'autant plus que plusieurs facteurs comme (la saison, la latitude, l'altitude), mais aussi la pigmentation de la peau ou l'âge des sujets témoins, peuvent grandement changer les concentrations de la 25OHD [1].

Cela a amené de nouvelles approches pour l'établissement de ces valeurs de référence qui repose sur :

- l'étude de la relation entre les concentrations sériques de 25OHD et de PTH (la concentration de 25OHD au dessous de laquelle il peut exister une hyperparathyroïdie secondaire varie entre 16 et 44 ng/ml) ;
- l'étude des concentrations de 25OHD pour lesquelles l'absorption intestinale du calcium est optimale (12 à 34 ng/ml) ;
- l'étude de la relation entre les concentrations de 25OHD et la fréquence de certaines maladies: cancers colorectaux et du sein, diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde (>30 ng/ml)

- l'étude des concentrations moyennes de 25OHD atteintes dans les études d'intervention qui ont montré des effets positifs de la vitamine D par exemple sur la réduction du risque de fractures non vertébrales (30 ng/ml au moins), la réduction du risque de chutes chez le sujet âgé (24 ng/ml au moins) [36].

Les valeurs de référence établies de cette façon sont en général appelées «health-based reference values».

2. Hypovitaminose D

2.1 Définition [1,17,36, 119]

Dans la plupart des études, les définitions retenues sont les suivantes :

- pour l'insuffisance, un taux de 25OHD $\leq$ à 30 ng/ml (75 nmol/l),
- pour la carence, un taux $\leq$ 10-12 ng/ml (25-30 nmol/l). Les valeurs souhaitables en vitamine D se situent entre 30 et 60 ng/ml (75-150 nmol/l)

Dans l'hypovitaminose D (taux $< 30 \text{ ng /ml}$), il est utile de distinguer :

- L'Insuffisance en vit.D : 20 à 30 ng/ml (50 à 75 nmol/l)
- Le Déficit ou carence : 10-12 à 20 ng/ml (25 à 50 nmol/l)
- Le Déficit sévère ou carence sévère : $< 10\text{-}12 \text{ ng/ml}$ ($< 25 \text{ nmol/l}$)

2.2 Epidémiologie

De nombreuses études ont démontré une très grande fréquence d'insuffisance en vitamine D, qui ré-émerge comme un problème majeur de santé dans des populations variées et sous toutes les latitudes [120].

Le tableau suivant regroupe les résultats de quelques études à l'échelle mondiale.

Tableau XVII : Prévalence de l'insuffisance en vitamine D dans le monde dans diverses populations

Population	Seuil utilisé	Lieu	Technique utilisée	Pourcentage d'insuffisance en vitamine D (%)	Références
1579 sujets en bonne santé (805 F, 774 H) 35-60 ans	< 30 ng/ml	France toutes régions	Diasorin RIA	78	Étude SUVIMAX Chapuy MC, et al. 1997 [121]
92 volontaires sains (67 F, 25 H) âgés entre 24 et 53 ans	< 20	Inde	RIA INCSTAR	78,3	Arya et al 2004 [122]
280 volontaires sains âgés entre 6 moins et 18 ans	<15	USA	-	71.2	Gottschlich et al 2004 [123]
162 femmes souffrant de douleurs osseuses ou musculaires âgées entre 15 et 40 ans	<20	Iran	-	82	Shahla et al 2005 [124]
994 volontaires sains (589 F, 405 H) âgés entre 16-69 ans	<20	Turquie	Nichols Advantage	75	Erkal et al 2006 [125]
96 femmes de 18 à 49 portants des vêtements couvrants	<30	France Lyon	Diasorin Liaison	99	Belaid et al 2008 [126]
196 femmes de 19 à 49 ans			Diasorin Liaison	96	Le Goaziou et al 2009 [127]
Canadiens tout âge confondu	30-32	Canada	-	70-97	Schwalfenberg et al 2010 [128]
402 enfants (222 filles, 180 garçons) âgés entre 7 et 12 ans	<20	Kuala Lumpur Malaysia	Diasorin Liaison	72.4	Khor et al 2011 [129]

2.3 Conséquences de l'hypovitaminose

Une hypovitaminose D (taux de vitamine D inférieur à 30 ng/ml) entraîne une augmentation de la sécrétion de PTH, ou hyperparathyroïdie secondaire pour compenser la tendance hypocalcémique due à la diminution de l'absorption intestinale du calcium [130,131].

La vitamine D exerce un effet négatif sur la transcription du gène PTH via la conversion de la 25OHD en 1,25OHD par la 1 α -OHase dans la glande parathyroïde. Ceci explique la physiopathologie de l'hypovitaminose au cours de laquelle la diminution de la concentration plasmatique de 25OHD et non celle de 1,25OHD cause une hyperparathyroïdie secondaire [132].

Un déficit profond en vitamine D peut avoir pour conséquence des pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation voire une altération de la microarchitecture osseuse, les plus fréquentes sont le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. Cela est particulièrement fréquent lorsque ce déficit est associé à une malabsorption. Un déficit en vitamine D peut également aggraver l'effet hypocalcémiant de certains médicaments (comme les biphosphonates par exemple) [133].

Un déficit en vitamine D entraîne également une augmentation du remodelage osseux et peut exacerber une ostéopénie ou une ostéoporose [45].

La carence en vitamine D s'accompagne chez le sujet âgé d'une force musculaire diminuée et d'un risque accru de chutes. Cet élément est très important car les chutes constituent un des facteurs de risque reconnus de fracture de l'extrémité supérieure du fémur [120].

L'hypovitaminose D est source de douleur, de fatigue et d'une hyperparathyroïdie. Cela signe un remaniement osseux qui fait le lit de l'ostéomalacie et de l'ostéoporose [130].

2.4 Correction de l'hypovitaminose D

Il ne s'agit pas uniquement de corriger l'hypovitaminose D, mais également de maintenir un statut vitaminique optimal [1].

Par rapport à la vitamine D₃, la vitamine D₂ présente une moindre efficacité à élever la concentration sérique de la 25(OH)D. Plusieurs mécanismes contribuent à expliquer l'efficacité supérieure de la D₃ parmi lesquels: [14]

- L'affinité pour la protéine transporteuse de vitamine D : l'affinité de la D₂ et de ses métabolites pour la protéine de transport est inférieure à celle de la D₃ et de ses dérivés ;
- La demi-vie de circulation de la D₂ est plus courte que celle de la D₃ ;
- L'affinité pour la vitamine D de la 25-hydroxylase hépatique : La 25-hydroxylase mitochondriale convertit la D₃ en 25(OH)D₃ cinq fois plus vite que la D₂ en 25(OH)D₂. La 25-hydroxylase microsomale hydroxyle à un certain degré la D₃, mais aucune hydroxylation de la D₂ par cette enzyme n'a été observée.
- L'affinité pour le récepteur de la vitamine : l'affinité de la D₂ pour ce récepteur est inférieure à celle de la D₃.

3. Intoxication par la vitamine D

La vitamine D est potentiellement toxique. Un excès de vitamine D a pour conséquence une augmentation de l'absorption intestinale du calcium. La

tendance hypercalcémique qui en résulte, freine la sécrétion de PTH, ce qui augmente la calciurie avec des risques rénaux potentiels (lithiase, néphrocalcinose). L'étape suivante sera caractérisée par une hypercalcémie, parfois très sévère, surtout si la fonction rénale est altérée. Cependant l'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare, elle a été observée pour des concentrations de 25OHD supérieures ou égales à 150 ng/mL (soit 374 nmol/L).

Des cas d'hypersensibilité à la vitamine D ont été rapportés lors de l'administration de vitamine D chez des sujets souffrant de maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose, la tuberculose et le lymphome du fait de la production extrarénale de 1,25(OH)₂D par les macrophages [41].

Il n'y a pas de risque de toxicité lié à la synthèse cutanée de vitamine D. En situation d'exposition intense à un ensoleillement important, l'excès de prévitamine D₃ formé est transformé en composé inactif (lumisterol et tachysterol) sur le métabolisme calcique. De même, la vitamine D₃ est extrêmement photosensible, elle s'isomère rapidement par les rayons solaires en supersterol 1, suprasterol 2, et 5,6-transvitamine D₃ qui sont biologiquement inertes [1,3,6].

II. DISCUSSION DES RESULTATS DE LA PRESENTE ETUDE

A. Technique Elecsys versus RIA Diasorin

Dans la présente étude, nous avons noté que, comparativement à la méthode RIA Diasorin, la technique Elecsys surestimait le nombre des sujets ayant des concentrations inférieures à 15 ng/ml. Les résultats obtenus avec cette technique étaient en effet plus bas. Nous rappelons ci-dessous l'équation de corrélation [7]:

$$\text{DiaSorin RIA (ng/mL)} = (\text{Elecsys (ng/L)}/1.114) + 6.15 \text{ ng/mL}, r = 0.836.$$

Cela se répercutait sur le statut vitaminique D particulièrement dans le groupe de carence sévère (10.4% des cas par Elecsys Vs 4.5% après corrélation avec la technique Diasorin RIA).

B. Estimation de la prévalence de l'hypovitaminose D

En considérant le seuil de moins de 30 ng/ml, la prévalence de l'hypovitaminose D dans la population étudiée était très élevée (**90.7 %** des cas selon les résultats de l'Elecsys contre **92.1% retrouvé après corrélation Elecsys/Diasorin RIA**). Cela suggère que même dans un pays comme le notre ou l'ensoleillement est fort tout au long de l'année, et durant la saison d'été, l'hypovitaminose D est très fréquente voire « endémique » chez des sujets âgés de plus de 50 ans.

Par ailleurs, dans **56.6%** des cas selon Elecsys (**53.1%** après corrélation), un taux de 25OHD₃ <20ng/ml a été retrouvé, soulignant le caractère carentiel de l'hypovitaminose D.

Ces chiffres concordent pour la majorité avec les résultats de diverses études menées dans différentes populations d'âge moyen de plus de 50 ans. (Tableau XVIII)

Tableau XVIII : Prévalence de l'hypovitaminose D dans différentes études selon différents seuils

Références	Population	Lieu	Technique de dosage	Seuil(s) utilisé(s) ng/ml	Pourcentage d'insuffisance en vitamine D (%)
Daoudi et al 2009 [134]	332 patients hospitalisés (192 F, 140 H) âge moyen : 65 ans	Belgique	<i>Diasorin RIA</i>	<30 <20 <12	95 85 62
Lips P et al. 2006 [135]	2606 femmes ménopausées ostéoporotiques âge moyen : 68 ans	France Suisse Pays Bas Royaume Uni Allemagne Espagne	<i>Diasorin RIA</i>	<20	49.7 63.3 52.0 74.5 68.0 64.7
Étude DHEage Souberbielle et al 2001 [136]	280 sujets en bonne santé (140 H, 140 F), 60-79 ans	France région parisienne	<i>Diasorin RIA</i>	< 30	88
Guardia N. et al 2008 [137]	2924 participants sollicitant un avis sur une ostéoporose (287 H, 2637 F) Age moyen : 68 ans	USA	<i>Diasorin RIA</i>	<30 <20 <15	72 32 15
De Cock et al 2008 [138]	1292 femmes ménopausées ostéoporotiques ou ostéopéniques âgées de plus 50 ans	France	<i>Diasorin RIA</i>	< 30 <20 <12	89.9 54.1 27.3
Schmidlin et al 2010 [139]	165 malades hospitalisés en clinique de gériatrie d'âge moyen de 86 ans (76-	France	<i>Diasorin RIA</i>	<30 <10	98.2 59.4

	102 ans)				
Allali et al 2009 [140]	415 femmes saines âgées entre 24 et 77 ans	Maroc Région de Rabat-Salé	Diasorin Liaison	< 30 <15 <5	91 43 4
El Hamdaoui 2010 [141]	200 hommes d'âge moyen de 47.7±14 ans	Maroc Région de Rabat-Salé	-	<30	94.5
Lazrak et al. 2008 [142]	100 femmes saines d'âge moyen de 59.74 ans	Maroc Région Grand Casa	-	<30	90
Notre étude 2011	290 sujets volontaires (182 F/108 H) âgés de plus de 50 ans	Maroc Région de Rabat-Salé	Elecsys Roche	<30 <20 <12	90.7 56.6 10.4
			Après Corrélation/Diasorin RIA	<30 <20 <12	92.1 📈 53.1 4.5

Paradoxalement, cette prévalence est plus élevée chez les hommes (**93.5%/94.4%**) que chez les femmes (**89%/90.7%**). Cette différence n'était cependant pas statistiquement significative. Elle est probablement due au fait que les hommes sont sous représentés dans notre série (**63%** des femmes Vs **37%** des hommes), qu'ils sont plus âgés et qu'ils avaient une peau plus foncée. Le même constat a été rapporté dans l'étude de Guardia et al. [137] et celle de Mac Farlane et al. [143]. Il a été justifié par le faible effectif de la population masculine.

Les données de la littérature exploitant l'influence du sexe sur l'état vitaminique D sont contradictoires. D'une part, plusieurs études postulent que les femmes sont plus sujettes à l'hypovitaminose D, c'est le cas entre –autres de l'étude Américaine NHANES III [144] où le sexe ratio était clairement en défaveur des femmes. Erkal et al. [125], dans une étude turque a également noté

une prévalence plus élevée d'hypovitaminose D chez les femmes. Dans cette population, le sexe apparaissait comme un facteur de risque.

D'autres études ne rapportent aucune différence entre les deux sexes comme dans l'étude canadienne menée par Langlois et al. [145] entre 2007 et 2009 dans le cadre du CHMS (Canadian Health Measures Survey), regroupant 5306 volontaires âgés entre 6 et 79 ans.

C. Déterminants du statut vitaminique

1. L'âge

Dans le présent travail, l'âge corrélait négativement et significativement avec la 25OHD3 : Plus le sujet avance dans l'âge plus l'imprégnation en vitamine D diminue.

L'impact défavorable de l'âge sur le statut vitaminique D a été retrouvé dans plusieurs études. Selon Allali et al. [140], un âge supérieur à 55 ans était un facteur déterminant de d'hypovitaminose D (population âgée entre 24 et 77 ans).

Dans la cohorte NHANES III [146] (13 331 hommes et femmes américains), l'âge moyen augmentait significativement au fur et à mesure des quartiles descendants de 25OHD. L'avancement dans l'âge, le sexe féminin, la couleur foncée de la peau et l'IMC élevée, étaient les déterminants majeurs de la déficience en vitamine D (<17.8 ng/ml) dans cette étude.

De Cock et al. [138], dans une étude portant sur 1292 femmes ostéoporotiques et ostéopéniques rapportent également une corrélation négative entre l'âge et le niveau plasmatique de la 25OHD ($r = -0.19$; $p < 0.001$).

Physiologiquement, le vieillissement occasionne une baisse des capacités cutanées à synthétiser la vitamine D par diminution de la 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme [120]. Une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D à travers la peau qu'un sujet âgé de 20 ans [147].

L'avancement dans l'âge occasionne également une diminution de l'absorption intestinale de la vitamine D, et une modification de la fonction rénale, parfois associés à des apports alimentaires diminués [138].

2. L'IMC

Dans notre population nous avons observé une corrélation négative et significative entre le taux de la 25OHD et l'IMC : plus l'IMC augmente plus l'imprégnation en vitamine D diminue.

En analyse uni variée, avoir un IMC supérieur à 30 kg/m² apparaît comme un facteur de risque d'hypovitaminose D. Cette association a été démontrée dans plusieurs études [140,148].

Gordner et al. [149], en utilisant les critères actuellement admis (carence pour des taux de 25OH vitamine D inférieur à 20 ng/ml, et insuffisance pour des taux compris entre 20 et 30 ng/ml), rapportent que chez des sujet obèses (IMC moyen: 56.4 ±12.3 Kg/m²), la fréquence des carences est de 61% et celle d'insuffisance est de 90% contre respectivement 12 et 32% chez des témoins appariés pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'exposition solaire.

Une étude Espagnole, [150] a retrouvé des résultats identiques à partir d'une cohorte de 43 femmes avec obésité morbide (IMC>40), 28 femmes avec une

obésité non morbide (IMC entre 30 et 40) et 50 femmes avec IMC inférieur à 30. Les femmes obèses avaient des concentrations de 25OHD plus basses que celles avec un IMC inférieur à 30. Par ailleurs, la concentration de 25OHD était inversement associée au poids, à l'IMC et au rapport tour de taille / hanches.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'association entre l'obésité et l'hypovitaminose D tels la carence d'apport alimentaire, ou une moindre exposition solaire du fait de la sédentarité. Il est toutefois démontré que ces mécanismes sont secondaires, et que des mécanismes spécifiques sont en cause [3]. Ceux-ci rendent compte du métabolisme particulier de la vitamine D au cours de l'obésité : une moindre réponse à l'exposition solaire pouvant être due à une moindre conversion cutanée de la provitamine D3 en pré vitamine D3 comme cela est suggéré par les travaux de Wortsman et al [151], ou encore une diminution de 50% de la biodisponibilité de la vitamine D synthétisée par voie cutanée du fait de sa séquestration dans les adipocytes sous cutanés.

3. La pigmentation de la peau

Dans notre étude, la couleur de la peau est un facteur de variation du taux de 25OHD : une peau foncée était significativement associée à l'hypovitaminose D ($p=0.016$) en analyse uni variée.

Les différences raciales du statut vitaminique D ont été largement exploitées dans de nombreuses études. Tseng et al. [152], dans une étude Américaine portant sur 194 hommes Afro-américains d'âge moyen de 49.6 ± 8.4 ans, résidant à Philadelphia rapporte que 99% de la population étudiée avait un taux de vitamine D < 30 ng/ml et 61 % avaient un taux inférieur à 15 ng/ml (seuil

définissant l'insuffisance). Ceci souligne la fréquence de ce problème chez les sujets de race noire.

Dans l'étude de Guardia et al. [137], la carence en vitamine D était significativement plus élevée dans le groupe des personnes de couleur comparativement à ceux dont la peau est claire (35%, 60% et 88% versus 15%, 32% et 72% pour les limites de 25OHD de 15, 20 et 30 ng/ml, $p < 0.001$).

Egan et al. [153], dans une étude Américaine portant sur 395 participants à la cohorte SCCS (Southern Community Cohort Study) âgés entre 40 et 79 ans, rapportent une prévalence plus importante d'hypovitaminose D chez les noirs par rapport aux blancs (89% vs 62% pour un seuil de 30 ng/ml).

La nécessité d'un temps d'exposition aux UVB plus élevé pour augmenter la synthèse cutanée épidermique de la prévitamine D₃ est démontrée non seulement chez les noirs mais également chez les autres groupes qui ont un taux de mélanine élevé [154].

La pigmentation de la peau, si elle est un facteur protecteur vis-vis des brûlures du soleil, elle est une cause majeure de carence en vitamine D. Cela s'explique par le fait que la mélanine agit tel un écran solaire naturel en absorbant les rayons UVB [155].

Une attention toute particulière doit être portée aux migrants, chez lesquels le phototype n'est plus adapté à l'environnement. Ainsi, les personnes à phototype clair migrant dans les zones fortement ensoleillées risquent brûlures et cancers de la peau, tandis que les personnes à phototype foncé migrant dans des zones peu ensoleillées risquent d'être carencées en vitamine D [156].

4. L'exposition solaire

L'exposition au soleil apparaît comme le déterminant majeur de l'hypovitaminose D dans notre série en analyse multi-variée. Une durée d'exposition supérieure à 30 minutes par jour, une habitation ensoleillée, apparaissent comme protectrices contre l'hypovitaminose D.

Nous n'avons pas pu exploiter statistiquement les données relatives aux modalités d'exposition au soleil, eu égard à l'hétérogénéité et l'imprécision des réponses données par les participants. Cependant ces informations nous ont donné une idée sur le style de vie de la population.

Toutes les femmes incluses dans notre étude portaient le voile et des habits traditionnels (djellaba, et voile à l'extérieur). Presque toutes étaient des femmes au foyer pour lesquelles les sorties étaient occasionnelles. Par ailleurs, toutes elles avouent prendre des précautions pour ne pas s'exposer au soleil (écrans, voile, manches longues...). Le seul moyen pour profiter du soleil pour ces femmes était une exposition à l'intérieur de la maison au cours des travaux ménagers.

Curieusement la prévalence d'hypovitaminose était également très élevée chez les hommes, connus être plus active, plus coutumiers des sorties donc aptes à s'exposer au soleil.

D'une manière générale, l'ensemble des participants ignoraient l'importance de l'exposition au soleil qui à leur yeux est génératrice d'effets nocifs (coup de soleil, cancers cutanés, problèmes esthétiques comme le photo-aging, l'accélération de l'apparition des rides...).

Dans l'étude de Allali et al. [140], un temps d'exposition solaire inférieur à 30 minutes par jour apparaissait comme un facteur de risque d'hypovitaminose D.

Le Goaziou et al. [127], dans une étude Française portant sur 196 femmes jeunes âgées entre 19 et 49 ans, rapportent comme facteurs de risque principal de carence sévère en vitamine D (< 12 ng/ml), le port de vêtements couvrants. Dans cette étude, le statut vitaminique D était également associé la surface corporelle exposée, à l'horaire d'exposition et la durée d'exposition.

Dans une étude belge [5], portant sur 291 patients, 174 en ambulatoire et 117 institutionnalisés âgés de plus de 65 ans, le principal facteur de risque de carence sévère en vitamine D est le fait de résider en institution (exposition solaire limitée).

Il est bien établi dans plusieurs études que le statut vitaminique D est étroitement associé à la latitude et au degré d'ensoleillement. L'hypovitaminose reste de règle dans les pays de hautes latitudes [121,128,157].

Dans plusieurs pays de latitude basse, bénéficiant d'un fort taux d'ensoleillement (Liban, Turquie par exemple), on retrouve des pourcentages de patientes carencées paradoxalement élevés. Les proportions de femmes en état d'insuffisance vitaminique D (< 30 ng/ml) s'élèvent respectivement à 76.7% et 84.9% [135].

5. Synthèse

➤ Dans la présente étude, nous retenons comme facteurs de risque de l'hypovitaminose D:

- Une durée d'exposition < 30 min/jour,
- Une habitation non ensoleillée,

- Une peau foncée,
- Un âge avancé comme facteurs de risque commun,
- L'obésité.

➤ L'exposition au soleil reste la principale source de vitamine D dans l'organisme. Elle représente près de 90% des besoins.

Il est estimé qu'une exposition au soleil, bras et jambes, 5 à 30 minutes, deux fois par semaine, entre **10 et 15 H** au printemps, été et automne, accroît significativement le taux de la 25(OH)D [119].

Au Maroc le Ministère de la Santé a pris conscience de l'importance de la vitamine D et de l'impact de l'hypovitaminose D sur la santé générale. Ainsi, la vitamine D fait partie intégrante du Programme National de Lutte contre les Troubles dus aux Carences en Micronutriments mis en place depuis l'an 2000. Ce programme concerne le fer, l'iode et les vitamines A et D.

Dans ce cadre une stratégie de fortification des aliments de base en vitamine D, notamment les huiles de tables et les produits laitiers a été adoptée [158].

95 % des huiles de table et 60% du lait pasteurisé vendus sur le marché aujourd'hui sont supplémentés en vitamines A et D₃ [159].

Cependant, il ne faut jamais omettre l'importance majeure d'une exposition adéquate au soleil comme protectrice contre l'hypovitaminose D. Cela suppose d'examiner préalablement et de façon soigneuse la balance bénéfices/risques d'une telle pratique.

D. Corrélation entre le taux de la vitamine D et les paramètres étudiés

1. Vitamine D et PTH

De façon consensuelle, l'insuffisance en vitamine D se définit, comme cela a été souligné, par un taux de vitamine D en dessous duquel il existe un effet sur le remodelage osseux par le biais d'une hyperparathyroïdie secondaire.

Celle-ci correspond à une augmentation de la sécrétion de PTH afin de compenser une tendance à la baisse de la concentration sérique en calcium ionisé [130].

Dans la présente étude, nous avons noté une corrélation négative et significative entre le taux de la 25OHD₃ et celui de la PTH. Ainsi, tous les sujets qui ont une 25OHD inférieure à 20 ou 30 ng/ml présentent, en moyenne, une PTH plus haute que ceux qui ont une 25OHD supérieure à ces seuils.

Une hyperparathyroïdie (taux de PTH > 65 pg/ml, selon la technique utilisée dans ce présent travail) a été observée uniquement chez 26% des sujets présentant une hypovitaminose D. En effet la concentration de vitamine D n'est pas le seul déterminant du taux de PTH ; bien d'autres facteurs entrent en ligne de compte, en particulier la quantité de calcium ingéré, absorbé et retenu par chaque individu [134].

Nos résultats concordent avec ceux rapportés par Allali et al. [140] et dans d'autres études.

Selon l'étude de MC Chapuy et al. [121], portant sur **1569** sujet français, le taux de la PTH diminuait en fonction de la concentration de la 25OHD, en réalisant une asymptote dont le plateau était atteint pour une concentration de 25OHD de 31 ng/ml. Autrement dit, cela signifie que dès que la valeur de la

25OHD commence à descendre en-deçà du seuil 31 ng/ml, la PTH commence à s'élever.

Lips et al. [135], dans une étude portant sur 2589 patientes à travers le monde, trouvent également une relation asymptotique entre la 25OHD et la PTH. Le plateau de PTH étant atteint pour une valeur de 25OHD de 33.9 ng/ml.

Dans l'étude de Gannagé-Yared et al. [160], il existe la même relation inversement proportionnelle, avec comme facteurs prédictifs indépendants d'hyperparathyroïdie: le taux bas de vitamine D, les apports en calcium, un IMC élevé, le sexe féminin et la vie urbaine.

2. Vitamine D et autres paramètres étudiés

Dans le présent travail nous avons noté une corrélation négative et significative entre la 25OHD₃ et les marqueurs de remodelage osseux, l'ostéocalcine et le cross laps. Ces corrélations persistaient après ajustement sur l'âge et l'IMC.

Nous avons également retrouvé une corrélation positive et très significative entre la PTH et ces marqueurs de remodelage osseux. Cela suggère que l'augmentation du taux sérique de la PTH, résultante des taux bas de la 25OHD₃, est probablement responsable d'une augmentation de remodelage osseux et des pertes osseuse chez les sujets atteints d'hypovitaminose D en occurrence, le sujet âgé de plus de 50 ans dans la présente étude.

Après ajustement sur la PTH, nous avons observé que ces corrélations persistaient, ce qui suggère que l'hypovitaminose D agit directement sur le remodelage osseux.

Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans d'autres études [140].

Une corrélation positive et persistante après ajustement a également été notée entre la 25OHD₃ et le calcium.

Il est établi qu'il existe une relation étroite entre les concentrations de vitamine D sérique et l'absorption du calcium. Celle-ci est maximale, atteint près de 65 % pour un taux de vitamine D supérieur à 32 ng/mL (80 nmol/L) [3].

Kuchuk et al. [161], dans un travail portant sur 1319 participants (643 hommes et 676 femmes) âgés entre 65 et 88 ans, rapportent une prévalence d'hypovitaminose D (<30ng/ml) dans 82.4% des cas. Dans cette étude, le taux de la 25OHD corrélait négativement avec la PTH et les marqueurs de remodelage osseux.

E. Vitamine D et ostéoporose

L'ostéoporose est une pathologie du squelette, associant une diminution de la masse osseuse et une dégradation micro-architecturale du tissu osseux, à l'origine d'une fragilité osseuse et d'une propension accrue aux fractures. Son diagnostic repose sur la mesure de la densité minérale osseuse (DMO).

Plusieurs études transversales ont confirmé l'existence d'une relation entre les taux sériques de la 25OHD et la densité osseuse, surtout au niveau du col fémoral et ceci aussi bien chez les femmes que chez les hommes [162].

Dans le présent travail, nous avons trouvé une légère corrélation positive entre le taux de la 25OHD₃ et la DMO au niveau du RL qui disparaît après ajustement sur l'âge et l'IMC. Cependant, il n'y avait pas de corrélation significative entre le taux de la vitamine D et la DMO au niveau du col fémoral.

Dans l'étude de Guinot et al. [163], conduite chez 122 femmes de la cohorte SUVIMAX âgées entre 35 et 62 ans, aucun lien significatif n'a été retrouvé entre le statut vitaminique D et la DMO mesurée au niveau du col fémoral.

La carence en vitamine D constitue donc un facteur pathogénique fréquent de l'ostéoporose, en particulier chez la personne âgée [162].

Dans notre cohorte, la prévalence de l'hypovitaminose D était très importante chez les patients répondant à la définition de l'ostéoporose (**98.8%** des cas). Ce groupe de patients présentait un taux moyen de 25OHD₃ significativement plus faible par rapport au reste de la population ($p < 0.001$).

Lips et al. [135], dans une étude internationale réalisée chez 2606 femmes présentant une ostéoporose avérée, issues d'Europe, d'Amérique du sud, du Moyen orient, d'Asie et d'Australie, d'âge moyen de 67 ans, le pourcentage total de patientes présentant une hypovitaminose D ($25\text{OHD} < 30\text{ng/ml}$) était de 63.9%.

De Cock et al. [138] ont étudié une population française de 1292 femmes, âgées entre 52 et 94 ans, présentant une ostéoporose ou une ostéopénie. Les pourcentages de patientes ayant une concentration $< 12\text{ ng/ml}$, $< 20\text{ ng/ml}$ et $< 30\text{ ng/ml}$ étaient respectivement de 27.3%, 54.2% et 89.9%. Ces chiffres sont considérables quel que soit le seuil retenu et concordent globalement avec ceux que nous avons trouvés (98.8%, 69.5%, 15.8% par Elecsys/**98.8%, 68.3%, 4.9% après corrélation avec RIA**).

Le rôle de la vitamine D dans la prévention de l'ostéoporose a été largement étudié, les études portaient généralement sur deux modalités d'action, les effets sur la densité minérale osseuse et les effets sur le risque fracturaire.

➤ **Densité minérale osseuse**

Dans des études transversales, des valeurs basses de 25OHD sont associées à des valeurs diminuées de DMO après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle et la prise de calcium [119,164]. Dans l'étude NHANES III ($n=13\,432$), notamment, une relation positive entre des taux élevés de vitamine D et la DMO est objectivée. L'administration de la vitamine D diminue la perte osseuse et le bénéfice disparaît à l'arrêt du traitement [165].

Grados et al. [166], dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo, rapportent que l'administration d'une association de 500 mg de calcium élémentaire, sous la forme de carbonate et de 400 UI de vitamine D_3 , deux fois

par jour, pendant 12 mois chez des femmes âgées de plus de 65 ans et présentant des concentration en $25(\text{OH})\text{D} \leq 12\text{ng/ml}$, était à l'origine d'une augmentation significative de la masse osseuse aux différents sites lombaire, fémoral, trochantérien...

➤ Effet anti-fracturaire

Plusieurs études de cohorte ont montré que l'insuffisance en vitamine D était associée à une augmentation du risque de fractures ostéoporotiques chez le sujet âgé [167]. L'efficacité de la vitamine D sur le risque de fracture passe incontestablement par une réduction de l'hyperparathyroïdie secondaire ce qui va diminuer le niveau de remodelage osseux [168].

Une supplémentation en calcium et en vitamine D (environ 800 UI de vitamine D et 1000-1200 mg de calcium par jour) peut être justifiée, tant en termes d'efficacité que d'économie de la santé chez les femmes ayant un risque accru de fractures ostéoporotiques, y compris celles qui ne présentent pas encore de fractures. Sont considérées à risque accru de fracture, les femmes de plus de 65 ans ou les femmes plus jeunes si elles sont ostéopéniques et /ou présentent des apports en calcium et/ou vitamine D insuffisants. De plus une supplémentation vitamino-calcique est recommandée chez les femmes recevant d'autres traitements de l'ostéoporose [169-172].

Une méta-analyse datant de 2005 et portant sur 12 essais contrôlés randomisés en double aveugle, a montré une réduction relative de 26% des fractures de hanches et 23% des fractures non vertébrales, grâce à une supplémentation orale par au moins 700 à 800 UI/jour de vitamine D chez les personnes âgées [173].



LIMITES DE L'ETUDE



L'échantillon étudié est de petite taille par rapport à d'autres travaux de la littérature. Cela s'explique par le dosage non disponible de la vitamine D pour un bon nombre de patients initialement recrutés.

Il existe au sein de la cohorte une prédominance féminine (sex-ratio de 1.7 en faveur des femmes).

Le manque d'imprécision dans les réponses des participants à propos de leur exposition au soleil a rendu difficile l'exploitation statistique de tous les résultats. Une approche quantifiant le nombre d'heures d'exposition solaire, avec la surface corporelle concernée, la latitude de la région géographique, le phototype, la plage solaire de la journée, l'utilisation éventuelle d'une crème solaire, avec son indice de protection et l'habitus (sport, promenades, sédentarité...) quoique fastidieuse, permettrait une évaluation plus exacte.

Une patientèle à faible niveau socioculturel, méconnaissant les bénéfices d'une exposition solaire adaptée, caractérisée par un apport en vitamine D rudimentaire voire nul et une habitation peu ou pas ensoleillée tendent à surestimer l'hypovitaminose.



CONCLUSION



Nous avons aujourd'hui des arguments solides établissant les effets généraux nocifs d'une carence ou d'une insuffisance en vitamine D. Le retentissement sur l'os se traduit de façon extrême par un rachitisme ou une ostéomalacie, mais bien plus souvent par une élévation de la sécrétion de PTH et un remodelage osseux accru, particulièrement impliqué dans l'ostéoporose. L'AFSSAPS, dans sa publication sur les traitements médicamenteux de l'ostéoporose, recommande de dépister et corriger une carence en vitamine D avant d'initier tout traitement.

La déficience en vitamine D apparaît également comme un facteur de risque de développement de toute une série de maladies majeures comme le cancer, les maladies immunitaires, cardiovasculaires et métaboliques. Quelque soit le domaine considéré, il est clair que la concentration sérique de la vitamine D constitue un puissant bio marqueur de l'état de santé d'un patient de plus de 50 ans.

Dans notre étude nous avons démontré que même dans un pays comme le notre où le soleil brille tout au long de l'année, la prévalence de l'hypovitaminose D était très élevée chez les personnes âgées de plus de 50 ans. Cela veut dire en d'autres termes que ce phénomène n'est pas uniquement l'apanage des pays peu ensoleillés, il est paradoxalement également fréquent dans les pays où l'ensoleillement peut être important. Ceci s'explique en grande partie par l'éviction de l'exposition au soleil (protection excessive, style vestimentaire), exacerbée par un apport alimentaire pauvre en vitamine D, le tout concourant au caractère très étendu de cette « épidémie » au plan géographique.

Vue l'ampleur dramatique des conséquences d'un statut vitaminique D inadéquat sur la santé des personnes âgées, une exposition modérée au soleil, bras et jambes cinq à dix minutes par jour [174], devrait être conseillée, à défaut d'une supplémentation ***réelle*** des produits alimentaires comme les produits laitiers, les huiles et beurre de table.



RESUMES



Résumé

Titre : Statut de la vitamine D chez la population marocaine âgée de plus de 50 ans (Etude transversale, HMIMV)
Auteur : Fatiha SMIHROU
Directeur de thèse : Pr. Z. OUZZIF
Mots clés : Vitamine D – Hypovitaminose D - Marqueurs de remodelage osseux – Densité Minérale Osseuse.

Introduction

La prévalence massive de l'hypovitaminose D n'est plus à démontrer. La littérature scientifique a décrit récemment la diversité des pathologies qu'elle favorise, ainsi que son étendue à toutes les tranches d'âge.

Ce travail se propose de déterminer la prévalence de l'hypovitaminose D chez la population marocaine de plus de 50 ans et ses facteurs de risques, d'étudier les corrélations entre le taux de la 25OHD₃, les marqueurs de remodelage osseux et la DMO.

Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective portant sur 290 volontaires (182 femmes, 108 hommes) âgés de plus de 50 ans. Nous avons dosé la 25OHD₃, la PTH, le calcium, le phosphore, l'ostéocalcine, et le cross laps. Nous avons également déterminé l'activité des PAL et mesuré la DMO au niveau du RL, et du CL par la technique DXA.

Résultats

La prévalence de l'hypovitaminose D (25OHD₃<30 ng/ml) était de **90.7%** dans la population générale, **89 %** chez les femmes, **93.5 %** chez les hommes et **98.8 %** chez le groupe des ostéoporotiques. Le principal déterminant de l'hypovitaminose était l'exposition solaire. Une corrélation négative et significative a été retrouvée entre la 25OHD₃ et la PTH d'une part, l'ostéocalcine et le cross laps d'autre part. Après ajustement sur l'âge et l'IMC, la corrélation avec la DMO disparaît.

Conclusion

La prévalence de l'hypovitaminose était très élevée chez la population marocaine de plus de 50 ans et concordait avec les données de la littérature. Ces données doivent être confirmées par des études multicentriques plus puissantes englobant divers niveaux socioculturels et diverses régions du pays.

Summary

Title : Status of vitamin D in Moroccan population aged 50 years and older (a prospective study in the Military Training Hospital Mohammed V of Rabat)

Author : Fatiha SMIHROU

Supervisor : Prof. Z. OUZZIF

Keywords : Vitamin D - Hypovitaminosis D – Markers of bone turnover- Bone mineral density

Introduction

The prevalence of hypovitaminosis D is well known, the scientific literature has recently described the diversity of diseases that it promotes, and its spread to all age groups.

We undertook this study to determine the prevalence of hypovitaminosis D among the Moroccan population aged 50 years and older, its determinants, and to study the correlations between the rate of 25OHD₃, markers of bone turnover and BMD.

Materials and methods

This is a prospective study, the group studied included 290 volunteers (182 women, 108 men) aged over 50 years. We analyzed serum 25OHD₃, PTH, calcium, phosphorus, osteocalcin, and cross laps. We also determined the activity of alkaline phosphatase and measured BMD at the lumbar spine and femoral neck by the DXA technique.

Results

The prevalence of hypovitaminosis D (25OHD₃ <30 ng/ml) was **90.7%** in the general population, **89%** among women, **93.5%** among men and **98.8%** among the osteoporotic group. The main determinant of hypovitaminosis was sun exposure. A significant inverse correlation was found between 25OHD₃ and PTH, osteocalcin and cross laps. After adjusting for age and BMI, the correlation with BMD disappears

Conclusion

The prevalence of hypovitaminosis D was very high among the Moroccan population aged 50 years and older and was consistent with the literature data. These data must be confirmed by multicenter studies including diverse socio-cultural levels, across the country.

ملخص

العنوان: وضع الفيتامين (د) عند المغاربة اللذين تزيد أعمارهم عن 50 سنة (دراسة مستعرضة بالمستشفى

العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط)

الكاتبة: فتيحة السميهر و

الأستاذ الموجه: زهرة أوزيف

الكلمات الأساسية: فيتامين (د)، نقص الفيتامين (د)، علامات دوران العظام، كثافة المعادن بالعظام.

مقدمة

يعرف النقص في الفيتامين (د) انتشارا هائلا، وقد وصفت المؤلفات العلمية الأمراض المتعددة التي تنجم عن هذه الظاهرة وكذا انتشارها في جميع الفئات العمرية.

هدف هذا العمل هو تحديد معدل انتشار نقص الفيتامين (د) في صفوف فئة من المغاربة أكثر من 50 عاما، و العوامل المسببة، وكذا دراسة العلاقات المتبادلة بين معدل 25 هيدروكسيد فيتامين (د3) و علامات دوران العظام و كثافة المعادن بالعظام.

الآليات و الأساليب

يتعلق الأمر بدراسة استطلاعية حول 290 متطوع (182 امرأة و 108 رجل)، تزيد أعمارهم عن 50 سنة. قمنا بتحليل معدل 25 هيدروكسيد فيتامين (د3) و معدلات الباراثورمون الكالسيوم الفوسفور الأوستيوكلسين و الكروسلابس. كما قمنا بتحديد النشاط الأنزيمي للفوسفاتاز القاعدية وقياس كثافة المعادن بالعظام على مستوى عنق عظم الفخذ والعمود الفقري القطني.

النتائج

بلغ معدل انتشار نقص الفيتامين (د) (25 هيدروكسيد فيتامين (د3) أقل من 30 نانوغرام / مل): **90.7%** عند عموم السكان، **89%** عند النساء، **93.5%** عند الرجال و **98.8%** عند مجموعة المصابين بهشاشة العظام. وكان التعرض للشمس المحدد الرئيسي لنقص الفيتامين (د). كما عثرنا على ارتباط سلبي بين معدل 25 هيدروكسيد فيتامين (د3) وكل من الباراثورمون ، الأوستيوكلسين و الكروسلابس. بعد ضبط عوامل السن ومؤشر كتلة الجسم، تختفي العلاقة مع كثافة المعادن بالعظام.

خلاصة

تبين أن معدل انتشار نقص الفيتامين (د) مرتفع جدا عند المغاربة اللذين تزيد أعمارهم عن 50 سنة، مثل ما جاء في الكثير من المؤلفات العلمية . ويجب تأكيد هذه البيانات عن طريق دراسات متعددة المراكز تشمل مستويات اجتماعية و ثقافية مختلفة و كذا تمتد إلى جميع أنحاء البلاد.



REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES



- [1]. **Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, et al.** Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. Revue Francophone des laboratoires **2009** ; 414 : 31-39.
- [2]. **Martins e silva J.** Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. Acta Reumatol port **2007**; 32: 205-29.
- [3]. **Bouvard B, Annweiler C, Sallé A et al.** Extra skeletal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, and controversies. Joint Bone Spine **2011**; 78: 10-16.
- [4]. **Haroon M, Regan MJ.** Vitamin D deficiency: the time to ignore it has passed. International Journal of Rheumatic Diseases **2010**; 13: 318–323.
- [5]. **Boüüaert C, Vanmeerbeek M, Burette P et al.** Déficit en vitamine D chez l'homme âgé vivant à domicile ou en institution en milieu urbain. Presse Med **2008** ; 37 : 191-200.
- [6]. **De jaeger C, Cherin P.** Vitamine D: effets sur la santé. Recommandations de bon usage. Médecine et Longévité **2010**; 2: 182-199.
- [7]. **Leino A, Turpeinen U, Koskinen P et al.** Automated Measurement of 25-OH Vitamin D3 on the Roche Modular E170 Analyzer. Clinical Chemistry **2008**; 54 : 2059-62.
- [8]. **Brochures réactifs.** Vitamin D3 (25-OH) cobas[®]. Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim. **2010**, V 8 Français.
- [9]. **Brochures réactifs.** Roche Diagnostics Elecsys[®] 25-OH vitamin D3. 10 000 BIO N°76, **2007**.
- [10]. **Brochures réactifs.** Roche Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim.
- [11]. **Marangella M, Gallone G.** Diagnostique biologique de l'hyperparathyroïdisme. Immuno-analyse et biologie spécialisée **2008** ; 23: 280-285.
- [12]. **Brochures réactifs.** Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark, DE 19714, USA.

- [13]. **Brochures réactifs.** Dade Behring inc. Newark, DE 19714, USA.
- [14]. **Mistretta V-I, Delanaye P, Souberbielle J-C et al.** Vitamine D2 ou vitamine D3?. La revue de médecine interne **2008**; 29: 815-820.
- [15]. **Holick MF.** Photobiology of Vitamin D. In Vitamin D 2ND EDITION **2005**; CHAPTER 3: p37.
- [16]. **De Gabriel JR.** Vitamin D. Actas Dermosifiliogr **2010**;101:739–741.
- [17]. **Esterle L.** La vitamine D: nouvelles données. Cholé-doc **2010** ; 117 : disponible sur le net : www.cerin.org
- [18]. **Garabédian M.** Les besoin en vitamine D. les mises au point de l'institut française pour la nutrition. Etat de la Science **2008**; N°1 : disponible sur: www.ifn.asso.fr
- [19]. **Holick MF.** Vitamin D: Evolutionary, Physiological and Health Perspectives. Current Drug Targets. **2010**; 12:4-18.
- [20]. **Adams JS, Hewison M.** Update in Vitamin D. J. Clin. Endocrinol. Metab. **2010** 95: 471-478.
- [21]. **Mallet E.** La vitamine D dont on pensait avoir tout dit: sa carence existe encore et elle n'a pas que des effets osseux. Archives de Pédiatrie **2010**;17:810-811.
- [22]. **Guillaume J, Lafage-Proust MH, Massy ZA et al.** La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique. Néphrologie et thérapeutique **2009** ; 5 : 520-532.
- [23]. **Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, et al.** Vitamin D3 distribution and status in the body. J Am Coll Nutr. **2009**; 28: 252-56.
- [24]. **Thacher TD, Clarke BL.** Vitamin D Insufficiency. Mayo Clin Proc. **2011**; 86: 50-60.
- [25]. **Silve C.** Le FGF23, une “nouvelle” hormone de régulation de l'homéostasie du phosphate et du métabolisme de la vitamine D. Presse Med. **2005**; 34: 1384-90.

- [26]. **Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L et al.** Vitamine D : un acteur majeur en santé. Archives de pédiatrie **2010** ; 17: 1687-95.
- [27]. **Courbebaisse M, Souberbielle J-C.** Equilibre phosphocalcique : régulation et explorations. Néphrol. ther. **2011** ; doi:10.1016/j.nephro.2010.12.004.
- [28]. **Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J.** Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. Eur J Clin Nutr. **2009**; 63: 458–464.
- [29]. **Snellman G, Melhus H, Gedeberg R.** Seasonal Genetic Influence on Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: A Twin Study. PLoS ONE 2009; 4: 1-6.
- [30]. **Hunter D, De Lange M, Snieder H.** Genetic Contribution to Bone Metabolism, Calcium Excretion, and Vitamin D and Parathyroid Hormone Regulation. Journal of Bone and Mineral Research **2001**; 16: 371-378.
- [31]. **Bouillon R.** Genetic and environmental determinants of vitamin D status. The lancet **2010**; 376: 148-149.
- [32]. **Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon K et al.** Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. Human Molecular Genetics 2010 ; 19 :2739-45.
- [33]. **Bertherat J.** Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. D-Récepteurs nucléaires. EMC-Endocrinologie **2004** ; 1 : 133–137.
- [34]. **Morris HA, Anderson PH.** Autocrine and paracrine actions of vitamin D. Clin Biochem Rev **2010**; 31: 129-38.
- [35]. **Lou Y, Molnár F, Peräkylä M et al.** 25-Hydroxyvitamin D3 is an agonistic vitamin D receptor ligand. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology **2010**; 118: 162–170.
- [36]. **Cormier C, Courbebaisse M, Maury E et al.** Influence de la vitamine D sur le risque Cardiovasculaire. Journal des Maladies Vasculaires **2010** ; 35 :235-241.

- [37]. **Gennero T, Moulin P, Edouard T.** Métabolisme minéral osseux : données récentes et perspectives relatives à l'ostéogenèse. Archives de pédiatrie **2004** ; 11: 1473-83.
- [38]. **Visser M, Deeg D, Lips P et al.** Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study Amsterdam. J Clin Endocrinol Metab **2003**; 88: 5766-72.
- [39]. **Zhu K, Dick I, Devine A et al.** An RCT of vitamin D or placebo on falls in elderly women with low vitamin D status and a falling history. J Bone Miner Res **2006**; 21: 1227.
- [40]. **Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet W et al.** Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis. JAMA **2004** ; 291: 1999-2006.
- [41]. **Briot K, Audran M, Cortet B et al.** Vitamine D: effet osseux et extra-osseux; recommandations de bon usage. Presse Med **2009**; 38 : 43-54.
- [42]. **Bouillon R.** Vitamine D et santé globale. Presse med. **2009**; 38: 3-6.
- [43]. **Guillot X, Semerano L, Saldenberg-Kermanach N et al.** Vitamine D et inflammation. Revue du rhumatisme **2011**; 78 : 128-133.
- [44]. **Skublewska AB, Smoleń A, Jaroszyński A. et al.** Effects of vitamin D3 on selected biochemical Parameters of nutritional status, inflammation, and cardiovascular disease in patients undergoing long-term hemodialysis. Pol Arch Med Wewn. **2010**; 120: 167-174.
- [45]. **Holick MF, Chen TC.** Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am j clin nutr. **2008**; 87:1080-86.
- [46]. **Edlich R, Mason SS, Chase ME, et al.** Scientific documentation of the relationship of vitamin D deficiency and the development of cancer. J Environ Pathol Toxicol Oncol **2009**; 28: 133-41.
- [47]. **Giovannucci E, Liu Y, Rimm E, et al.** Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. J Natl Cancer Inst **2006**; 98: 451-59.

- [48]. **Garland CF, Gorham ED, Sharif B et al.** Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* **2007**; 103: 708–11.
- [49]. **Émile C.** Un déficit en vitamine D est associé à une augmentation du risque de cancer du sein. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev.* **2010**; 19: 2341-50.
- [50]. **Ahonen M, Tenkanen L, Teppo L, et al.** Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25 hydroxyvitamin D levels. *Cancer Causes Control* **2000**; 11: 847-52.
- [51]. **Skinner H, Michaud D, Giovannucci E, et al.** Vitamin D intake and the risk for pancreatic cancer in two cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2006**; 15:1688-95.
- [52]. **Bulathsinghala P, Syrigos KN, Saif MW et al.** Role of Vitamin D in the Prevention of Pancreatic Cancer. *Journal of Nutrition and Metabolism* **2010**; doi:10.1155/2010/721365.
- [53]. **Zhou W, Heist R, Liu G, et al.** Circulating 25 hydroxyvitamin D levels predict survival in early stage non small cell lung cancer patients. *J Clin Oncol* **2007**; 25: 479-85.
- [54]. **Holt PR.** New insights into calcium, dairy and colon cancer. *World J Gastroenterol.* **2008**; 14: 4429-33.
- [55]. **Gorham ED, Garland CF, Grant WB, et al.** Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am J Prev Med.* **2007**; 32: 210-216.
- [56]. **Yin L, Grandi N, Raum E, et al.** Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment pharmacol Ther.* **2009** ; 30: 113-125.
- [57]. **Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, et al.** La vitamine D protégerait du cancer du côlon. *BMJ* **2010**; 40 : 22.

- [58]. **Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al.** Plasma Vitamin D Metabolites and Risk of Colorectal Cancer in Women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* **2004**; 13: 1502-08.
- [59]. **Fedirko V, Bostick RM, Goodman M et al.** Blood 25-Hydroxyvitamin D3 Concentrations and Incident Sporadic Colorectal Adenoma Risk: A Pooled Case-Control Study. *Am J Epidemiol* **2010**; 172: 489–500.
- [60]. **Matzner M, Al Samie A-R, Winkler H-M et al.** Low serum levels of cathelicidin LL37 in leprosy. *Acta Tropica* **2011**; 117: 56-59.
- [61]. **Wejse C, Gomes V-F, Rabna P et al.** Vitamin D as Supplementary Treatment for Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* **2009**; 179: 843–850.
- [62]. **Aloia JF, Li-Ng M.** Re: epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect* **2007**; 135: 1095-6.
- [63]. **Catherinot E.** Les multiples facettes de la vitamine D. *Rev Mal Respir Actual.* **2010**; 2 : 436-441.
- [64]. **Goldstein MR, Mascitelli I, Pezzetta F.** pandemic influenza A (H1N1): mandatory vitamin D supplementation. *Med Hypotheses* **2010**; 74: 756.
- [65]. **Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC et al.** Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol infect* **2006**; 134: 1129-40.
- [66]. **Baeke F, Takiishi T, Korf H et al.** Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology* **2010**, 10:482-496.
- [67]. **Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH et al.** Does Vitamin D Affect Risk of Developing Autoimmune Disease? A Systematic Review. *Semin Arthritis Rheum* **2010**; doi:10.1016/j.semarthrit.2010.07.009 article in press
- [68]. **Cutillas-Marco E, Morales-Suarez-Varela MM, Marquina-Vila A, et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in a Mediterranean region. *Lupus* **2010**; 19: 810-14.

- [69]. **Cutolo M, Otsa K.** Vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* **2008**; 17: 7-10.
- [70]. **Kamen D, Aranow C.** Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* **2008**; 20: 532-37.
- [71]. **Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle JC et al.** Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand?. *Diabetes Metab* **2011**, doi:10.1016/j.diabet.2011.01.001 article in press
- [72]. **Schlienger JL, Luca F, Griffon C et al.** Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine des maladies Métaboliques*. **2010** ; 4 : 558-562.
- [73]. **Nkembe CA, Myara J, Helft G, et al.** Vitamine D et risque cardiovasculaire, *Médecine des maladies Métaboliques* **2009** ; 3 : 247-50.
- [74]. **Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al.** Serum 25hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* **2006**; 296: 2832-8.
- [75]. **Raghuwanshi A, Joshi SS, Christakos S et al.** Vitamin D and Multiple Sclerosis. *J Cell Biochem*. **2008**; 105: 338-343.
- [76]. **Potera C.** Vitamin D Regulates MS Gene. *Environmental Health Perspectives*. **2009**; 117: 196.
- [77]. **Sundqvist E, Bäärnhielm M, Alfredsson L, et al.** Confirmation of association between multiple sclerosis and CYB27B1. *Eur J Hum Genet* **2010**; 18:1349-52.
- [78]. **Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC.** Widespread vitamin D insufficiency: A new challenge for primary prevention, with particular reference to multiple sclerosis. *Presse Med* **2011**; doi: 10.1016/j.lpm.2011.01.003.
- [79]. **Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC.** Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* **2010**; 133: 1869-88.

- [80]. **Hanwell HEC, Banwell B.** Assessment of evidence for a protective role of vitamin D in multiple sclerosis. *Biochim Biophys Acta* **2011**; 1812: 202-12.
- [81]. **Handunnetthi L, Ramagopalan S, Ebers GC et al.** Multiple sclerosis, vitamin D, and HLADRB1*15. *Neurology* **2010**; 74: 1905-10.
- [82]. **Li YC, Qiao G, Uskokovic M, et al.** Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **2004**; 90:387-92.
- [83]. **Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al.** Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* **2008**; 117: 503-11.
- [84]. **Manson JE.** Vitamin D and the heart: Why we need large-scale clinical trials. *Cleveland clinic journal of medicine* **2010**; 77: 903-910.
- [85]. **Annweiler C, Schott AM, Berrut G, et al.** Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology* **2010**; 62:139-150.
- [86]. **Kalueff AV, Minasyan A, Keisala T, et al.** Vitamin D neuroendocrine system as a target for neurotropic drugs. *Neurol Disord Drug targets* **2006**; 5: 363-71.
- [87]. **Humble M-B.** Vitamin D, light and mental health. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology* **2010**; 101:142-49.
- [88]. **Kalueff AV, Eremin KO, Tuohimaa P et al.** Mechanisms of neuroprotective actions of vitamin D3. *Biochemistry* **2004**; 69:907-11.
- [89]. **Annweiler C, Schott AM, Allali G, et al.** association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: cross-sectional study. *Neurology* **2010**; 74: 27-32.
- [90]. **Knekt P, Kikkinen A, Rissanen H, et al.** Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch. Neurol.* **2010**; 67:808-11.
- [91]. **Pogge E.** Vitamin D and Alzheimer's disease: is there a link? *Consult. Pharm.* **2010**; 25: 440-50.

- [92]. **Grant WB, Soles CM.** Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism. *Dermato-Endocrinology* **2009**; 1: 223-8.
- [93]. **Cannell JJ.** On the aetiology of autism. *Acta Pædiatrica* **2010** ; 99 : 1128-30.
- [94]. **Scorza FA, De Albuquerque M, Arida RM et al.** Benefits of sunlight: Vitamin D deficiency might increase the risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Medical Hypotheses* **2010**; 74:158-61.
- [95]. **Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN et al.** New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metabol.* **2002**; 13:100-5.
- [96]. **Wallace AM, Gibson S, De la Hunty A, et al.** Measurement of 25-hydroxyvitaminD in the clinical laboratory: Current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* **2010** ; 75 : 477-488.
- [97]. **Assié G, Nonnenmacher L, Clauser E.** Biochimie des hormones et leurs mécanismes d'action. Méthodes de dosage, de biologie moléculaire, et pharmacologie endocrine. *EMC-Endocrinologie* **2004** ; 1 : 93-105.
- [98]. **Hollis BW.** Assessment of Circulating 25(OH)D and 1,25(OH)₂D: Emergence as Clinically Important Diagnostic Tools. *Nutrition Reviews* **2007**; 65: 87-90.
- [99]. **Ersfeld DL, Sudhaker Rao D, Body JJ, et al.** analytical and clinical validation of the 25OH vitamin D assay for the LIAISON® automated analyser. *Clinical biochimemistry* **2004**; 37: 867-74.
- [100]. **Chen H, McCoy LF, Rosemary L et al.** Measurement of 25-hydroxyvitamin D₃ (25OHD₃) and 25-hydroxyvitamin D₂ (25OHD₂) in human serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its comparison to a radioimmunoassay method. *Clinica Chimica Acta* **2008**; 391: 6-12.

- [101]. **Snellman G, Melhus H, Gedeberg R et al.** Determining Vitamin D Status: A Comparison between Commercially Available Assays. PLoS ONE **2010**; 5: 1-7.
- [102]. **Lensmeyer GL, Wiebe DA, Binkley N. et al.** HPLC method for 25-hydroxyvitamin D measurement: comparison with contemporary assays. Clinical chemistry **2006**, 52: 1120-26.
- [103]. **Emile C.** Le point sur la vitamine D. OptionBio **2008** ; 409 : 18-19.
- [104]. **Hollis BW.** Editorial: The Determination of Circulating 25-Hydroxyvitamin D: No Easy Task. J. Clin. Endocrinol. Metab. **2004** 89: 3149-51.
- [105]. **Higashi T, Shimada K, Toyo'oka T et al.** Advances in determination of vitamin D related compounds in biological samples using liquid chromatography–mass spectrometry: A review. Journal of Chromatography B **2010**; 878: 1654-61.
- [106]. **Yates A, Bowron A, Calton L, et al.** Inter laboratory variation in 25hydroxyvitamin D2 and 25D3 is significantly improved if common calibration material is used. Clin Chem **2008**; 54: 2082-4.
- [107]. **Carter GD, Jones JC.** Use of a common standard improves the performance of liquid chromatography tandem mass spectrometry methods for serum 25hydroxyvitaminD. Anal Clin Biochem **2009**; 46: 79-81.
- [108]. **Hollis BW, Horsta RL.** The Assessment of Circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: Where We Are and Where We Are Going. J Steroid Biochem Mol Biol. **2007**; 103: 473-76.
- [109]. **Carter GD, Jones JC, Berry JL et al.** The anomalous behavior of exogenous 25-hydroxyvitamin D in competitive binding assays. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology **2007**; 103: 480-82.

- [110]. **Cavalier E, Rozet E, Gadisseur R et al.** Measurement uncertainty of 25-OH vitamin D determination with different commercially available kits: impact on the clinical cut offs. *Osteoporos Int.* **2010**; 21: 1047-51.
- [111]. **Hyppönen E, Turner S, Cumberland P et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D measurement in a large population survey with statistical harmonization of assay variation to an international standard. *J Clin Endocrinol Metab.* **2007**; 92: 4615-22.
- [112]. **Singh R.** Are clinical labs prepared for accurate testing of 25-hydroxy vitamin D?. *Clin Chem.* **2008**; 54: 221-3.
- [113]. **Binkley N, Krueger D, Gemar D, et al.** Correlation among 25-Hydroxy-Vitamin D Assays. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93: 1804-8.
- [114]. **Carter GD, Berry JL, Gunter E et al.** Proficiency testing of 25Hydroxyvitamin D (25OHD) assays. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* **2010**; 121: 176-79.
- [115]. **Carter GD, Carter R, Jones J et al.** How Accurate Are Assays for 25-Hydroxyvitamin D? Data from the International Vitamin D External Quality Assessment Scheme. *Clinical Chemistry* **2004**; 50: 2195-7.
- [116]. **Carter GD, Carter CR, Gunter E et al.** Measurement of Vitamin D metabolites: an international perspective on methodology and clinical interpretation. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* **2004**; 89: 467–71.
- [117]. **Szymanowicz A, Devaaux C, Neyron et al.** Etude comparative du dosage sérique de la 25-OH vitamine D3 sur Elecsys® versus Liaison®. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* **2009**; 24 :160-165.
- [118]. **Van den Ouweland JMW, Beijers AM, Demacker PNM et al.** Measurement of 25OHvitamin D in human serum using liquid chromatography Tandem mass spectrometry with comparison to radioimmunoassay and automated immunoassay. *Journal of Chromatography B* **2010**; 878: 1163-8.

- [119]. **Audran M, Briot K.** Analyse critique du déficit en vitamine D. revue du rhumatisme **2010**; 77 : 139-143.
- [120]. **Benhamou CL.** Les carences et insuffisances en vitamine D : une situation largement répandue, des mesures préventives à mettre en place. Presse Med. **2008** ; 37 : 187-190.
- [121]. **Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al.** Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int. **1997**; 7: 439-43.
- [122]. **Arya V, Bhambri R, Godbole M-M.** Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in healthy Asian Indians. Osteoporos Int. **2004**; 15: 56-61.
- [123]. **Gottschlich MM, Mayes T, Khoury J et al.** Hypovitaminosis D in Acutely Injured Pediatric Burn Patients. J Am Diet Assoc. **2004**; 104: 931-941.
- [124]. **Shahla A, Charehsaz S, Talebi R, et al.** Vitamin D Deficiency in Young Females with Musculoskeletal Complaints in Urmia, Northwest of Iran. Iran J Med Sci. **2005**; 30: 88-90.
- [125]. **Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, et al.** High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. Osteoporos Int. **2006**; 17: 1133-40.
- [126]. **Belaid S, Martin A, Schott AM, et al.** La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale. Presse Med. **2008** ; 37 : 201-6
- [127]. **Le Goaziou MF, Dupraz C, Martin A, et al.** L'hypovitaminose D chez les femmes jeunes: une réalité sous- estimée. Cahiers de nutrition et de diététique **2009** ; 44 : 264-72.

- [128]. **Schwalfenberg GK, Genuis SJ, Hiltz MN.** Addressing vitamin D deficiency in Canada: A public health innovation whose time has come. *Public health* **2010**; 124: 350-9.
- [129]. **Khor GL, Chee W. SS, Shariff ZM et al.** High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health* **2011**, 11:95.
- [130]. **Cormier C, Souberbielle JC.** Nouvelles définitions de l'insuffisance vitaminique D, retentissement sur les normes de PTH. *La revue de médecine interne* **2006**; 27: 684-89.
- [131]. **Velayoudom-Cephise FL, Foucan L, Soudan B, et al.** La moitié des patients atteints d'hyperparathyroïdies primaires ont un déficit en vitamine D aggravant l'atteinte osseuse. *Presse Med.* **2011**; 40: 120-27.
- [132]. **Kawahara M, Iwasaki Y, Sakaguchi K, et al.** Predominant role of 25OHD in the negative regulation of PTH expression: Clinical relevance for hypovitaminosis D. *Life Sciences* **2008**; 82: 677-83
- [133]. **Cormier C.** Vitamine D et calcium. *Revue de rhumatisme* **2006**; 73: 846-51.
- [134]. **Daoudi N, Karmali R et Fuss M.** Evaluation de la carence en vitamine D chez des patients hospitalisés à Bruxelles. *Rev Med Brux.* **2009** ; 30: 5-10
- [135]. **Lips P, Hosking D, Lippuner K, et al.** The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med.* **2006**; 260: 245-54.
- [136]. **Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, et al.** Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range. *J Clin Endocrinol Metab.* **2001**; 86: 3086-90.
- [137]. **Guardia G, Parikh N, Eskridge T et al.** Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications. *Osteoporos Int.* **2008** ; 19:13-19.

- [138]. **De Cock C, Bruyere O, Collette J et al.** Déficit en vitamine D chez les femmes françaises ostéoporotiques et ostéopéniques. *Revue du rhumatisme* **2008**; 75: 839-844.
- [139]. **Schmidlin S, Bioteau C, Detavernier M et al.** Prévalence de l'hypovitaminose D chez des patients âgés hospitalisés en clinique de gériatrie. *Presse Med.* **2010** ; 39 : 271-72.
- [140]. **Allali F, El Aichaoui S, Khazani H et al.** High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. *Semin Arthritis Rheum.* **2009**; 38: 444-51.
- [141]. **El Hamdaoui B, Hmamouchi I, Rostom S, et al.** Prévalence de l'hypovitaminose D chez les hommes sains au Maroc. *Société Française de Rhumatologie* **2010**.
- [142]. **Lazrak H, Abouloukoul I, Touimi M et al.** Vitamine D chez la femme marocaine de plus de 40 ans. 21e Congrès Français de Rhumatologie **2008**; Société Française de Rhumatologie.
- [143]. **MacFarlane GD, Sackrison Jr JL, Body JJ, et al.** Hypovitaminosis D in a normal, apparently healthy urban European population. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* **2004**; 89: 621-22.
- [144]. **Ginde AA, Liu MC, Camargo Jr CA.** Demographic Differences and Trends of Vitamin D Insufficiency in the US Population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* **2009**; 169: 626-32.
- [145]. **Langlois K, Greene-Finestone L, Little J et al.** Vitamin D status of Canadians as measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey. *Health Reports* **2010**; 21: 47-55.
- [146]. [Melamed ML](#), [Michos ED](#), [Post W](#), et al. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. [Arch Intern Med.](#) **2008**; 168 :1629-37

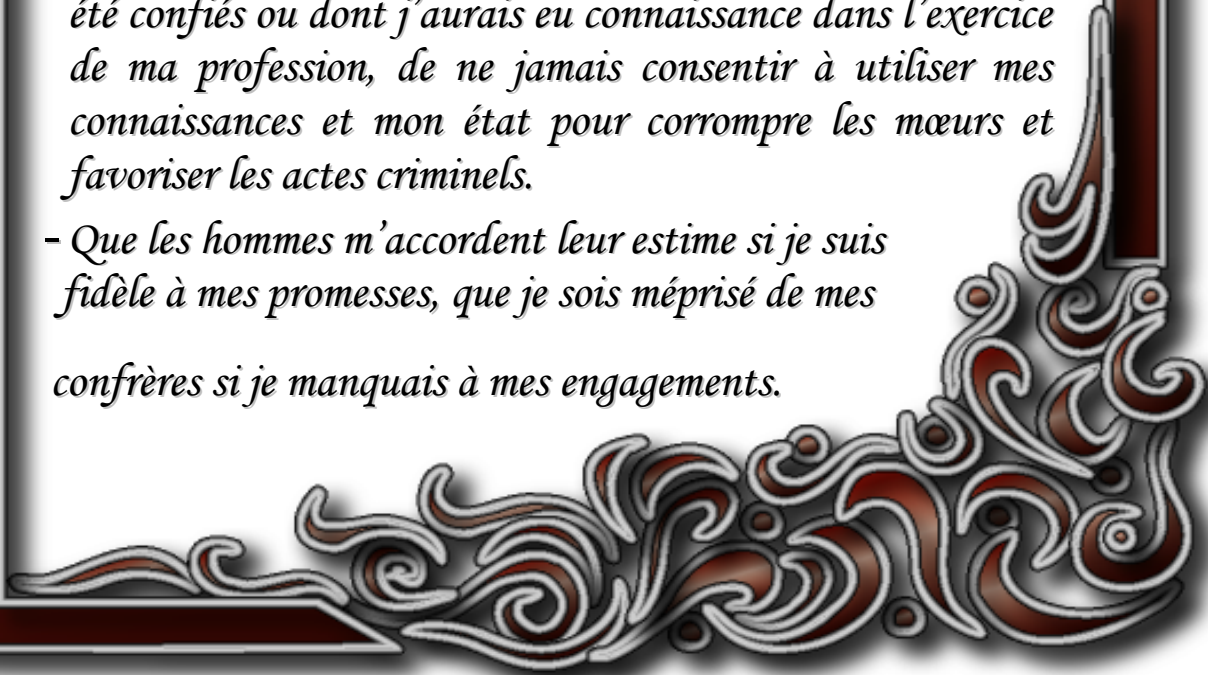
- [147]. **Holick M-F.** Photobiology and Noncalcemic Actions of Vitamin D. In Principles of Bone Biology **2008**; 3rd Edition. 795-811
- [148]. **Konradsen S, Ag H, lindberg F, et al.** Serum 1,25- dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index. Eur J Nutr **2008**; 47: 87-91.
- [149]. [Goldner WS](#), [Stoner JA](#), [Thompson J](#), et al. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. [Obes. Surg.](#) **2008**; 18: 145-50.
- [150]. **Vilarrasa N, Maravall J, Estepa A, et al.** Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables. J Endocrinol Invest **2007**; 30: 653-8.
- [151]. **Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al.** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr **2000**; 117: 690-3.
- [152]. **Tseng M, Giri V, Bruner DW et al.** Prevalence and correlates of vitamin D status in African American men. BMC Public Health **2009**; 9: 191-8.
- [153]. **Egan KM, Signorello LB, Munro HM et al.** vitamin D insufficiency among African-Americans in the Southeastern United States: implications for cancer disparities. Cancer Causes control **2008**; 19: 527-35.
- [154]. **Yanoff LB, Parikh SJ, Spitalnik A, et al.** The prevalence of hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in obese Black Americans. Clin. Endocrinol. **2006**; 64: 523-29.
- [155]. **Rahmaniyan M, Bell NH.** Effects of Race, Geography, Body Habitus, Diet, and Exercise on Vitamin D Metabolism. In Vitamin D **2005**; 2ND EDITION: 789-801.
- [156]. **Webb AR.** Who, what, where and when –influences on cutaneous vitamin D synthesis. Prog Biophys Molecular Biol **2006**; 92: 17-25.
- [157]. **Mithal A, Wahl D-A, Bonjour J-P et al.** Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporos Int **2009**; 20: 1807-20.

- [158]. **Ministère de la Santé Direction de la Population.** Lutte contre les Troubles dus aux Carences en Micronutriments. Manuel à l'usage des professionnels de santé **2008**.
- [159]. **Rguibi M, Barouaca H.** Les enjeux de la stratégie de lutte contre les carences en micronutriments au Maroc. Biosanté **2009** ; 2 : 5-10.
- [160]. **Gannagé-Yared MH, Chemali R, Sfeir C et al.** Dietary calcium and vitamin D intake in an adult Middle Eastern population: food sources and relation to lifestyle and PTH. Int J Vitam Nutr Res. **2005**; 75: 281-9.
- [161]. **Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al.** vitamin D status, parathyroid function. Bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis in global perspective. J Bone Miner Res **2008**; 24 : 693-701.
- [162]. **Burckhardt P.** vitamine D et ostéoporose. Forum Med Suisse **2006**; 6: 788-793.
- [163]. **Guinot C, Ezzedine K, Mauger E et al.** Phototype, statut en vitamine D et densité minérale osseuse chez des femmes à risque d'ostéoporose. La revue de médecine interne **2006**; 27: 369-74.
- [164]. **Tang BM, Eslick GD, Nowson C, et al.** Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet **2007**; 370: 657-66.
- [165]. **Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al.** Positive association between 25-hydroxy-vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. Am J Med. **2004**; 116: 634-9.
- [166]. **Grados F, Brazier M, Kamel S et al.** Effets sur la densité minérale osseuse d'une supplémentation vitamino-calcique chez la femme âgée présentant une insuffisance en vitamine D. Revue du rhumatisme **2003**; 70 : 408-15.

- [167]. **Lips P, Bouillon R, van Schoor NM, et al.** Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clinical Endocrinology* **2010**; 73: 277-85.
- [168]. **Souberbielle JC, Friedlander G, Kahan et al.** Actualité sur l'évaluation biologique du statut vitaminique D. implications sur la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose et d'autres maladies chroniques. *Revue du Rhumatisme* **2006**; 73: 429-34.
- [169]. **Szulc P, Meunier PJ.** Synergie des effets de la vitamine d et du calcium dans la prévention de la fracture de l'extrémité supérieure du fémur chez les sujets âgés. *Revue du rhumatisme* **2003**; 70: 359-62.
- [170]. **Chapuy MC, Pamphile R, Paris E et al.** Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal hyperparathyroidism and hip fracture risk: the decalogs II study. *Osteoporosis int.* **2002**; 13: 257-64.
- [171]. **Rizzoli R, Boonen R, Brandi ML et al.** Le calcium et vitamine D dans la prise en charge de l'ostéoporose. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* **2007** ; 36 : 615-7.
- [172]. **Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, et al.** Serum 25-hydroxy-vitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med* **2008**; 149: 242-50.
- [173]. **Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wrong JB et al.** fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* **2005**; 293: 2257-64.
- [174]. **Reichrath J.** The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer?. *Prog Biophys Molecular Biol.* **2006**; 92: 9-16.

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 humain.*
 - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - *De ne pas 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

بسم الله الرحمن الرحيم

وأقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.
- أن أزاوّل مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفّع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى 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 بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

وضع الفيتامين (د) عند المغاربة الذين تزيد

أعمارهم عن 50 سنة

(دراسة مستعرجة بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة : فتيحة السميهر

المزودة في : فاتح يناير 1985 بين سليمان

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : فيتامين (د)، نقص الفيتامين (د)، علامات دوران العظام، كثافة المعادن بالعظام

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرفة

أعضاء

السيد: يحيى الشراح

أستاذ في علم الصيدلة

السيدة: زهرة أوزيف

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

السيدة: فطومة محاسن

أستاذة في الطب الباطني

السيد: لحسن أشملال

أستاذ في علم الرثية

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم