

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

ANNEE: 2013

THESE N°: 98

**PLACE DE LA VITAMINE D DANS L'OBÉSITÉ ET LA STÉRILITÉ**

**THÈSE**

*Présentée et soutenue publiquement le : .....*

**PAR**

**Melle Ghizlane CHANA**

*Née le 26 Mars 1989 à Rabat*

**Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES: Vitamine D – obésité – stérilité**

*JURY*

**Mr Driss Moussaoui Rahali**

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

**PRESIDENT**

**Mme Saida Tellal**

Professeur de Biochimie Clinique

**RAPPORTEUR**

**Mme Nezha Messaoudi**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Mme Sakina El Hamzaoui**

Professeur de Microbiologie

**JUGES**

**Mr Abdelhai Filali Adib**

Professeur agrégé de Gynécologie-obstétrique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا  
إنك أنت العليم الحكيم

[

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



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

**DOYENS HONORAIRES :**

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

**ADMINISTRATION :**

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

**PROFESSEURS :**

*Mai et Octobre 1981*

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

*Mai et Novembre 1982*

Pr. ABROUQ Ali\* Oto-Rhino-Laryngologie  
Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie  
Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique  
Pr. LAHBABI Naïma Physiologie

*Novembre 1983*

Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie  
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI Rhumatologie

*Décembre 1984*

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil  
Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Chirurgie

*Novembre et Décembre 1985*

Pr. BENJELLOUN Halima  
Pr. BENSAID Younes  
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa  
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Pneumo-physiologie

*Janvier, Février et Décembre 1987*

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

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

*Décembre 1988*

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed  
Pr. TOLOUNE Farida\*

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

*Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990*

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

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

*Février Avril Juillet et Décembre 1991*

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale

Pr. BENABDELLAH Chahrazad  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUDA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

### **Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

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

### **Mars 1994**

Pr. AGNAOU Lahcen  
Pr. BENCHERIFA Fatiha  
Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*

Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne

Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

### **Mars 1994**

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

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. BEDDOUCHE Amqrane\*  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbas  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. FERHATI Driss  
Pr. HASSOUNI Fadil  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. IBRAHIMY Wafaa  
Pr. MANSOURI Aziz  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz

Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

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

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

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

**Décembre 1996**

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

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

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN AMAR Abdesselem  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. DERRAZ Said  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. NAZI M'barek\*  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

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

**Novembre 1998**

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

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

Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Anatomie Pathologique

**Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENCHERIF My Zahid  
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHAOUI Zineb  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. EL OTMANY Azzedine  
Pr. HAMMANI Lahcen  
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-ptisiologie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-ptisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

**Novembre 2000**

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

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

**Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil

Anesthésie-Réanimation

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BELMEKKI Mohammed  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouada  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BENYOUSSEF Khalil  
Pr. BERRADA Rachid  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUHOUCHE Rachida  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. CHELLAOUI Mounia  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. GOURINDA Hassan  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

### **Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie

Pr. BAMOU Youssef \*  
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
 Pr. BENZEKRI Laila  
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
 Pr. BERNOUSSI Zakiya  
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya  
 Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
 Pr. CHKIRATE Bouchra  
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
 Pr. EL BARNOUSSI Leila  
 Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
 Pr. EL MANSARI Omar\*  
 Pr. ES-SADEL Abdelhamid  
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
 Pr. HADDOUR Leila  
 Pr. HAJJI Zakia  
 Pr. IKEN Ali  
 Pr. ISMAEL Farid  
 Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
 Pr. KRIOUILE Yamina  
 Pr. LAGHMARI Mina  
 Pr. MABROUK Hfid\*  
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
 Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
 Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
 Pr. OUJILAL Abdelilah  
 Pr. RACHID Khalid \*  
 Pr. RAISS Mohamed  
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*  
 Pr. RHOU Hakima  
 Pr. SIAH Samir \*  
 Pr. THIMOU Amal  
 Pr. ZENTAR Aziz\*

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

### **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
 Pr. AMRANI Mariam  
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
 Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
 Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
 Pr. BOULAADAS Malik  
 Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
 Pr. CHAGAR Belkacem\*  
 Pr. CHERRADI Nadia  
 Pr. EL FENNI Jamal\*

Ophtalmologie  
 Anatomie Pathologique  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Gastro-Entérologie  
 Anesthésie Réanimation  
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
 Neurologie  
 Traumatologie Orthopédie  
 Anatomie Pathologique  
 Radiologie

Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KARMANE Abdelouahed  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. SASSENOU ISMAIL\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

### **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENHARBIT Mohamed  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. KARIM Abdelouahed  
Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*  
Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
Pr. ZERAIDI Najja

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

### **Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

**Avril 2006**

- 423. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*
- 425. Pr. AKJOUJ Said\*
- 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*
- 428. Pr. BENCHEIKH Razika
- 429. Pr. BIYI Abdelhamid\*
- 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
- 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*
- 432. 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
- 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader\*
- 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 450. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
- 453. Pr. SAFI Soumaya\*
- 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SOUALHI Mouna
- 457. Pr. TELLAL Saida\*
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

**Octobre 2007**

- 458. Pr. ABIDI Khalid
- Pr. ACHACHI Leila
- Pr. ACHOUR Abdessamad\*
- Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*
- Pr. AMHAJJI Larbi\*
- Pr. AMMAR Haddou
- Pr. AOUI Sarra
- Pr. BAITE Abdelouahed\*
- Pr. BALOUCH Lhousaine\*
- Pr. BENZIANE Hamid\*

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique

Pr. BOUTIMZIANE Nourdine  
Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Nouredine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid  
491. Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ezzohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*

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

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale

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

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. CHERRADI Ghizlan  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*

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

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Cardiologie  
Biochimie chimie  
Radiologie

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

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

### **Mai 2012**

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

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

### **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

#### *PROFESSEURS*

Pr. ABOUDRAR Saadia  
Pr. ALAMI OUHABI Naima  
Pr. ALAOUI KATIM  
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma  
Pr. ANSAR M'hammed  
Pr. BOUHOUCHE Ahmed  
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz  
Pr. BOURJOUANE Mohamed  
Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia  
Pr. DAKKA Taoufiq  
Pr. DRAOUI Mustapha  
Pr. EL GUESSABI Lahcen  
Pr. ETTAIB Abdelkader

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

Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*\*Enseignants Militaires*



DEDICACES

### A MA MERE

Tu as veillé sur mon éducation et tu as tout fait pour que je ne puisse manquer de rien. Tu nous as tout donné : d'abord la vie, ensuite tu nous as consacré la tienne. Tu m'as toujours encouragé, j'espère avoir répondu aux espoirs que tu avais fondé en moi. En plus d'être ma mère, tu es ma meilleure amie. Je n'oublierai aucun des sacrifices que tu as fait pour moi, quoi que je puisse faire, aucun acte, aucun mot ne pourra te rendre hommage comme tu le mérite. Maman, tu es le soleil de ma vie...

### A MON PERE

Avoir un père tel que toi est une grande fierté et en même temps une lourde responsabilité. Tout au long de mes études j'ai essayé de faire de mon mieux pour être à la hauteur de tes espérances, c'est à travers tes critiques que je me suis réalisée. Tu seras toujours pour moi l'exemple à suivre, tant par ton sérieux que par ton honnêteté et ta rigueur dans ton travail. Je suis tellement fière d'être ta fille papa ...

**A MA SŒUR MOUNIA :**

Tu as toujours été là pour moi à me conseiller et me guider dans mes choix. Tu as été la première de la famille à embrasser la carrière médicale ce qui fait de toi notre fierté. Tu es l'exemple de droiture et de compétence. J'espère que tu trouveras dans ce travail le témoignage de mon grand respect et mon profond amour.

**A MON FRERE AZZEDINE ET SA FIANCEE HIBA :**

Merci pour vos encouragements et votre soutien. Puisse DIEU vous combler davantage, vous apporter du bonheur et vous aider à réaliser vos vœux.

**A MON FRERE NAWFEL :**

Tu es mon frère mais également mon complice et mon meilleur ami. Ton aide, ta générosité et ton soutien ont été pour moi une source de courage et de confiance. Je te souhaite une vie pleine de réussite, de bonheur et de sérénité.

**A LA MEMOIRE DE MA GRAND MERE MATERNELLE :**

Tu nous as quitté le 15/11/2009 mais ton souvenir reste ancré dans ma mémoire. Tu n'es pas avec moi maintenant pour partager la réalisation de mon rêve mais ce qui est clair c'est que sur les chemins de la vie, on y est qu'un instant... mais dans mon cœur tu y seras toujours présente. Que ton âme repose en paix.

➤ **A TOUS MES ONCLES ET TANTES EN PARTICULIER :**

- ✓ Mon Oncle HACHEMI : en souvenir de toutes les vacances passées en ta compagnie
- ✓ Mon Oncle AHMED et sa femme FATIMA
- ✓ Mon Oncle MAATI et sa femme FATIMA
- ✓ Mon Oncle OUAHI et sa femme MINA

➤ **A TOUS MES COUSINS ET COUSINES**

➤ **A LA FAMILLE BOUABID :**

- ✓ Hajja Khadija et Haj Thami
- ✓ Tariq et son épouse Hanane et leurs enfants
- ✓ Laila et son époux Mustapha et leurs enfants
- ✓ Nabila et son époux Khalil et leurs enfants
- ✓ Youssef

➤ **A LA FAMILLE KABBAL :** Tante Atika et son mari Hafid

➤ **A LA FAMILLE ACHQAR :** Tante Rajaa et son mari  
Simohammed et leur fils Iqbal

➤ **A LA FAMILLE ZAKI** : Tante Badiâa et son mari  
Jaouad

En témoignage de mon respect et ma profonde affection.

**A RITA ZAKI :** ma confidente, mon amie de toujours. En souvenir de tous les moments passés ensemble et des moments à venir.

**A SOUKAINA JACIM :** mon amie d'enfance, déjà une vingtaine d'années que l'on se connaît. Puisse DIEU nous laisser toujours réunies.

**A MES AMIES :** Benabbes Majda, Elyounssi Maha, Bandadi Fatima-Zahra, El Baroudi Hajar, Dinia Doha, Zhaim Imane, Loussaoui Laila, Meriem Boui, Benmoussa Nadia, Ouahid Salma, Agnaou Rajae, Drissi El Bouzaidi Rabab, Loubna El Kaissoumi, Meriem Regragui...

En souvenir de ces années pendant lesquelles nous avons partagé joies et difficultés. Veuillez trouver ici un témoignage de ma profonde estime et ma sincère amitié. Après ma famille, vous êtes les personnes qui combent mon quotidien et dont j'apprends énormément.

**A TOUS MES CAMARADES DE PROMOTION**

**A TOUS CEUX QUE J'AI OMIS DE CITER :** sachez que même si votre nom ne figure pas ici, il est gravé dans ma mémoire et mon cœur.

# REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE  
Monsieur le Professeur Driss MOUSSAOUI RAHALI  
Professeur de Gynécologie-Obstétrique

*Nous vous remercions pour le privilège que vous nous avez accordé en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Votre accueil, votre gentillesse et votre assistance m'ont beaucoup touché.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre respect et de notre haute considération.*

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE  
Madame le Professeur Saïda TELLAL  
Professeur de Biochimie clinique

*C'est un immense honneur pour moi d'avoir pu travailler à vos cotés et bénéficier de votre expérience.*

*Votre accueil, votre sympathie et votre disponibilité malgré vos multiples charges professionnelles m'ont profondément touché.*

*Veillez accepter Madame, l'expression de ma profonde reconnaissance et ma grande estime.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
Madame le Professeur Nezha MESSAOUDI  
Professeur d'hématologie biologique

*Je n'ai pas eu l'occasion de vous avoir comme professeur durant mon cursus mais les nombreux éloges entendus en votre faveur font que c'est pour moi un immense honneur de vous voir accepter de siéger dans notre jury avec autant de spontanéité.*

*Soyez assurée de notre fidèle respect et de notre profonde gratitude.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
Madame le Professeur Sakina EL HAMZAOU  
Professeur de Microbiologie

*Nous vous remercions vivement d'avoir accepté sans réserve de siéger parmi le jury de notre thèse.*

*Votre humanisme, votre spontanéité et votre gentillesse ne sont un secret pour personne.*

*Veillez accepter, Madame, l'expression de ma grande admiration et mes sincères respects.*

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE  
Monsieur le Professeur ABDELHAI FILALI ADIB  
Professeur agrégé de Gynécologie-obstétrique

*Je vous remercie vivement d'avoir accepté de  
siéger parmi le jury de notre thèse.*

*J'ai été touché par votre spontanéité et votre  
gentillesse.*

*Soyez assuré de notre profonde gratitude.*

*A tous ceux qui ont participé à l'élaboration de ce travail, en particulier :*

*Professeur Malika MGUIL*

*Je n'oublierai jamais votre collaboration dans la réalisation de ce travail. Merci pour votre sympathie, vos efforts, vos encouragements et surtout votre constante disponibilité, sans lesquels ce travail n'aurait jamais vu le jour dans d'aussi brefs délais.*

## LISTE DES ABREVIATIONS

25(OH)D : 25 hydroxy vitamine D

1,25(OH)<sub>2</sub>D : 1,25 dihydroxy vitamine D

DEXA : Dual Emission X-Ray Absorptiometry

FGF : Fibroblast Growth Factor

FIV : Fécondation In Vitro

FSH : Hormone Folliculo-stimulante

Gène HOXA10 : gène Homeobox A10

HPLC : Chromatographie liquide Haute Performance

HS CRP : Protéine C-réactive haute sensibilité

IL10 : interleukine 10

IL2 : Interleukine 2

IL5 : Interleukine 5

IMC : Indice de Masse Corporelle

INF gamma : interféron gamma

LC tandem SM : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse

LH : Hormone lutéinisante

MMP : Métalloprotéinases matricielles

NHANES : National Health And Nutrition Examination Survey

NYHA : New York Heart Association

OBEPI : enquête nationale sur l'obésité et le surpoids

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PTH : Parathormone

RIA : Radio immunoassay

SAT : Tissu adipeux sous-cutané

SDHA : Sulfate de DéhydroépiAndostérone

SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques

SUVIMAX : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

Th1 : lymphocyte T helper 1

TNF : Facteur de nécrose tumorale

VAT : Tissu adipeux viscéral

VDR : récepteur à la vitamine D



**LISTE DES  
TABLEAUX  
ET  
FIGURES**

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU N°	NOM	PAGE
I	Classification de Fitzpatrick	12
II	Aliments naturellement riches en vitamine D	14
III	Situations où un dosage de la 25(OH)D est recommandé	35
IV	Déficit en vitamine D et risque de survenue de pathologies systémiques ou dysimmunitaires	40
V	Valeurs d'IMC et correspondances	55

## LISTE DES FIGURES

FIGURE N°	NOM	PAGE
1	Schéma de la vitamine D2 et de la vitamine D3	6
2	Sources de la vitamine D	9
3	Couches de l'épiderme	10
4	Synthèse endogène	11
5	Synthèse endogène et exogène	13
6	Métabolisme de la vitamine D	16
7	Effets classiques et non classique de la vitamine D	18
8	Rôle de la vitamine D dans la fixation du calcium par les os et les dents	20

*LISTE DES FIGURES (suite)*

9	Action de la vitamine D	21
10	Schéma d'un psoriasis	22
11	<b>Précurseurs et métabolites des deux formes hydroxylées de la vitamine D ; implications analytiques</b>	31
12	Os montrant des travées normales b) Perte osseuse par ostéoporose	38
13	Hypovitaminose D : Causes et conséquences	51
14	Personne souffrant d'une obésité morbide	54
15	Prévalence du déficit en vitamine D (<20 ng/ml) en fonction du tertile de tissu adipeux viscéral	73
16	Prévalence de la carence en vitamine D par groupe d'adiposité (SAT et VAT)	73
17	Associations entre masse grasse et concentration sérique de 25-OH-D et taux de PTH	77

*LISTE DES FIGURES (suite)*

18	Associations de la concentration sérique de 25(OH) vitamine D avec la CRP, IL-6 et le TNF $\alpha$	79
19	Effets non classiques de la vitamine D sur les différents tissu (relatifs à la fertilité humaine)	81
20	Les associations proposées du statut en vitamine D avec la reproduction féminine	85
21	Les associations proposées du statut en vitamine D avec la reproduction masculine	89

# SOMMAIRE

Introduction.....	1
-------------------	---

**PREMIERE PARTIE : BASES PHYSIOLOGIQUES ET  
PHYSIOPATHOLOGIQUES SUR LA  
VITAMINE D, L'OBESITE ET LA STERILITE**

**A – La vitamine D :**

1) Définition .....	5
2) Historique .....	7
3) Structure et origine .....	9
3.1) Origine endogène (cutanée).....	10
3.2) Origine exogène (alimentaire).....	12
4) Métabolisme.....	15
5) Effets physiologiques.....	17
5.1) Effets sur le métabolisme osseux .....	19
5.2) Effets extra-osseux de la vitamine D .....	21
5.2.1) Psoriasis .....	22
5.2.2) Cancers .....	23
5.2.3) Maladies Auto-Immunes.....	24
5.2.4) Pathologies cardiovasculaires .....	26
5.2.5) Vitamine D et hypertension artérielle.....	27
5.2.6) Autres .....	28
6) Dosage :.....	28
6.1) Phase pré analytique.....	29

6.2) Phase analytique (Techniques de dosage) .....	29
6.3) Estimation du taux de la vitamine D .....	30
6.4) Les formes à doser .....	33
6.5) Statut vitaminique D .....	34
6.6) Prescription du dosage de la vitamine D en pratique clinique..	36
7) L'hypovitaminose D .....	37
7.1) Définition.....	37
7.2) Facteurs de risque .....	43
7.2.1) Causes intrinsèques .....	43
7.2.1.1) Synthèse cutanée .....	44
7.2.1.2) Absorption digestive .....	45
7.2.1.3) Activation hépatique.....	45
7.2.1.4) Activation rénale.....	46
7.2.1.5) Stockage .....	46
7.2.1.6) Catabolisme .....	46
7.2.2) Causes extrinsèques.....	47
7.2.2.1) Géographie .....	47
7.2.2.2) Modes de vie .....	48
8) L'hypervitaminose D.....	52

## B – L'obésité :

- 1) Définition.....54
- 2) Épidémiologie de l'obésité .....56
- 3) Les pathologies liées à l'obésité .....57

## C - la stérilité :

- 1) Définition .....59
- 2) Causes de la stérilité .....59
  - 2.1) Chez la femme .....60
  - 2.2) Chez l'homme .....61
- 3) Conduite à tenir devant un examen clinique normal .....61
  - 3.1) Chez l'homme .....61
  - 3.2) Chez la femme .....62

## DEUXIEME PARTIE : CORRELATION ENTRE VITAMINE D, OBESITE ET STERILITE

### A – liens entre vitamine D et obésité :.....64

- 1) L'obésité, facteur de risque de carence en vitamine D .....64
- 2) Mécanismes expliquant la carence en vitamine D chez l'obèse..65
- 3) Conséquences de la carence .....66
- 4) Rapport entre obésité et vitamine D.....67

<u>B – Liens entre vitamine D et stérilité :</u> .....	80
1) Vitamine D et modèle animal .....	81
2) Vitamine D et reproduction humaine.....	83
2.1) Chez la femme .....	83
2.1.1) Analyse biologique des marqueurs en rapport avec la vitamine D .....	83
2.1.2) Effets de la vitamine D sur les tissus reproducteurs féminins.....	85
2.2) Chez l’homme .....	87
2.2.1)Analyse biologique des marqueurs en rapport avec la vitamine D .....	87
2.2.2) Effets de la vitamine D sur les tissus reproducteurs masculins.....	88
<u>C- Synthèse globale :</u> .....	94
Conclusion .....	99
Résumés.....	102
Bibliographie.....	106



# INTRODUCTION

La vitamine D a été longtemps considérée comme une hormone essentiellement utile pour réguler le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. Depuis une dizaine d'année, la progression des connaissances fondamentales et cliniques sur l'influence pluritissulaire de ce stéroïde est vertigineuse.

Tous les grands secteurs de la médecine sont concernés : le tissu osseux et le risque de fracture, le muscle et le risque de chute, le système nerveux central (SNC) et les fonctions cognitives, l'immunité et l'auto-immunité, le risque de cancer mais aussi celui d'infection et d'accident cardiovasculaire.

Près d'un milliard de personnes dans le monde sont carencées en vitamine D et nécessiteraient un apport complémentaire. Au Maroc, une étude transversale sur 415 patientes, rapporte une insuffisance en vitamine D chez 91 % des patientes, avec un taux moyen de  $18,4 \pm 7,9$  ng/ml [1]. La vitamine D est ainsi disponible comme médicament et nutriment. Elle y est présente sous deux formes : vitamine D2 (ergocalciférol) et vitamine D3 (cholécalfiérol).

L'obésité est une maladie hétérogène avec une large variation de risque de maladies et de complications. Elle est associée à plusieurs altérations des systèmes endocriniens, y compris des concentrations anormales d'hormones dans le sang circulant, en raison de changements dans leur mode de sécrétion et / ou le métabolisme, le transport de l'hormone altérée, et / ou de l'action au niveau des tissus cibles [2,3].

Bien que pendant longtemps, il a été suggéré que ces altérations étaient secondaires à l'obésité, il est récemment devenu évident qu'elles jouent au contraire un rôle dans le développement de différents phénotypes d'obésité et associées aux anomalies métaboliques.

Concernant la stérilité, elle touche approximativement 10 % des couples en âge de procréer. Il existe des cas de stérilité attribuables à un problème d'origine féminine, d'autres dûs à des difficultés d'origine masculine, et enfin des cas sont imputables soit aux deux membres du couple soit à une cause inconnue.

L'objectif de ce travail n'est pas d'étudier les relations bien connues entre vitamine D et métabolisme phosphocalcique ou ostéoporose mais d'attirer l'attention des cliniciens et des chercheurs sur certains effets extra-osseux de la vitamine D encore mal connus et les conséquences cliniques importantes qu'il convient d'en tirer. Par ce modeste travail, nous essayerons de voir s'il existe une relation entre l'hypovitaminose D, l'obésité et la stérilité et ce :

- En traitant dans la première partie les bases physiologiques et physiopathologiques concernant la vitamine D, l'obésité et la stérilité
- Dans la deuxième partie nous examinerons les possibles liens entre la vitamine D et l'obésité d'une part, et la vitamine D et la stérilité d'autre part.

Notre travail se terminera par une synthèse globale suivie d'une conclusion.

Première partie :

*Bases physiologiques et physiopathologiques sur  
la vitamine D, l'obésité et la stérilité*

## A – La vitamine D :

Les vitamines sont des substances organiques indispensables sans valeur énergétique propre. Rarement synthétisées par l'organisme humain de par lui-même en quantité suffisante, leur apport ne peut donc se faire que par voie exogène, c'est-à-dire l'alimentation [4].

On distingue les vitamines hydrosolubles et les vitamines liposolubles, parmi lesquelles figure l'élément de notre étude, la vitamine D.

### 6) Définition :

La vitamine D, encore appelée calciférol (signifie étymologiquement « celle qui porte le calcium »), est un terme s'appliquant à un ensemble de sécostéroïdes chimiquement distincts, numérotés de 1 à 7, qui présentent tous une activité antirachitique Ce sont:

- ✓ La vitamine D<sub>2</sub>, l'ergocalciférol ou ercalciol, d'origine végétale
- ✓ La vitamine D<sub>3</sub>, le cholécalciférol ou calciol, d'origine animale
- ✓ La vitamine D<sub>1</sub>, issue du mélange équimolaire d'un stérol, le lumistérol et de l'ergocalciférol
- ✓ La vitamine D<sub>4</sub>, le 22,23- dihydroergocalciférol
- ✓ La vitamine D<sub>5</sub>, le sitocalciférol
- ✓ La vitamine D<sub>6</sub>, dérivé éthylique du 22,23-didehydrocholecalciférol
- ✓ La vitamine D<sub>7</sub>, dérivé 24-méthyl du cholécalciférol

Les vitamines D<sub>3</sub> et D<sub>2</sub> sont les principales formes présentes dans l'organisme humain [5,6] (figure 1).

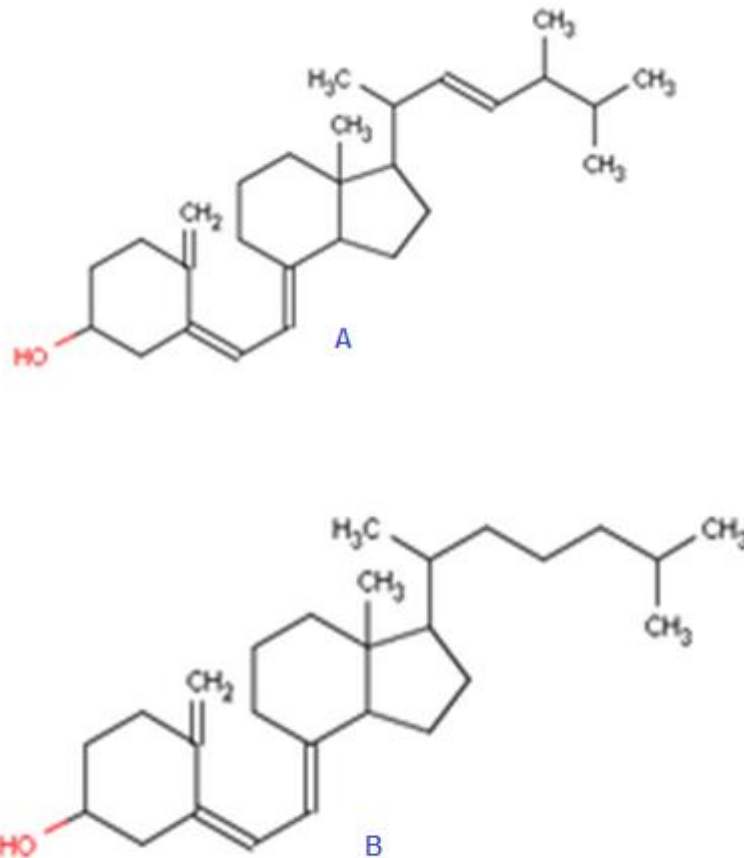


Figure 1 : - A : Structure de la vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol)  
- B : Structure de la vitamine D<sub>3</sub> (cholecalciférol) [7]

## 7) Historique :

- 1650 : Francis Glisson, professeur de médecine d'anatomie, établit la première description clinique du rachitisme par carence en vitamine D. Il est le premier à s'intéresser à ce mal. Sans doute parce que les déformations affectent en priorité la colonne vertébrale (également appelée le rachis), on adopte le terme de rachitis, puis de rachitisme, pour désigner cette maladie [8, 9,10].
  
- 1782 : En Angleterre, le Dr Dale Perceval a l'idée de faire absorber de l'huile de foie de morue à des enfants atteints de rachitisme.
  
- 1827 : en France, le Dr Bretonneau a lui aussi l'idée d'administrer de l'huile de foie de morue aux enfants victimes de rachitisme.
  
- 1865 : dans son manuel de médecine clinique, le Dr Armand Trousseau est le premier à recommander à la fois l'absorption d'huile de foie de morue et l'exposition au soleil.
  
- 1890 : après s'être livré à une étude épidémiologique, un médecin anglais, le Dr Palm, conclut que le seul dénominateur commun pour expliquer le rachitisme est un manque d'exposition au soleil.
  
- 1922 : Elmer Mc Collum observe que l'huile de foie de morue conserve ses vertus antirachitiques même après totale destruction de la vitamine

A. Il en déduit qu'il existe donc un deuxième facteur liposoluble qu'il baptise « vitamine D ».

- 1924 : aux États-Unis, des chercheurs de deux universités découvrent simultanément que la lumière du soleil est une source de vitamine D.
- 1932 : en Allemagne, Windaus, prix Nobel de chimie en 1928, parvient à isoler la vitamine D<sub>2</sub>, forme de vitamine D d'origine végétale (ergocalciférol).
- 1936 : le même Windaus isole la vitamine D<sub>3</sub>, forme de vitamine D d'origine animale (cholécalficérol), à partir de l'huile de foie de thon.
- 1952 : à Harvard, le Dr Woodward réalise la première synthèse de vitamine D<sub>3</sub>, ce qui lui vaut le prix Nobel de chimie en 1965.
- 1967 : aux USA, le Pr Anthony Norman découvre que la vitamine D est convertie par l'organisme en une hormone stéroïde, le calcitriol.
- 1969 : dans son laboratoire de recherche, le Pr Norman découvre l'existence du VDR (récepteur à la vitamine D). Le calcitriol agit en se liant à ce récepteur spécifique, présent dans au moins 37 organes et tissus différents. En termes plus imagés, le calcitriol s'apparente à une clé et le VDR a une serrure [11].

## 8) Structure et origine :

La vitamine D, comme précisé précédemment, est une vitamine liposoluble, mais aussi une hormone en raison de la grande variété de ses effets systémiques extra- osseux au niveau de nombreuses cibles [12].

La vitamine D a 2 origines : endogène (cutanée) et exogène (alimentaire) [13,14] (figure 2).

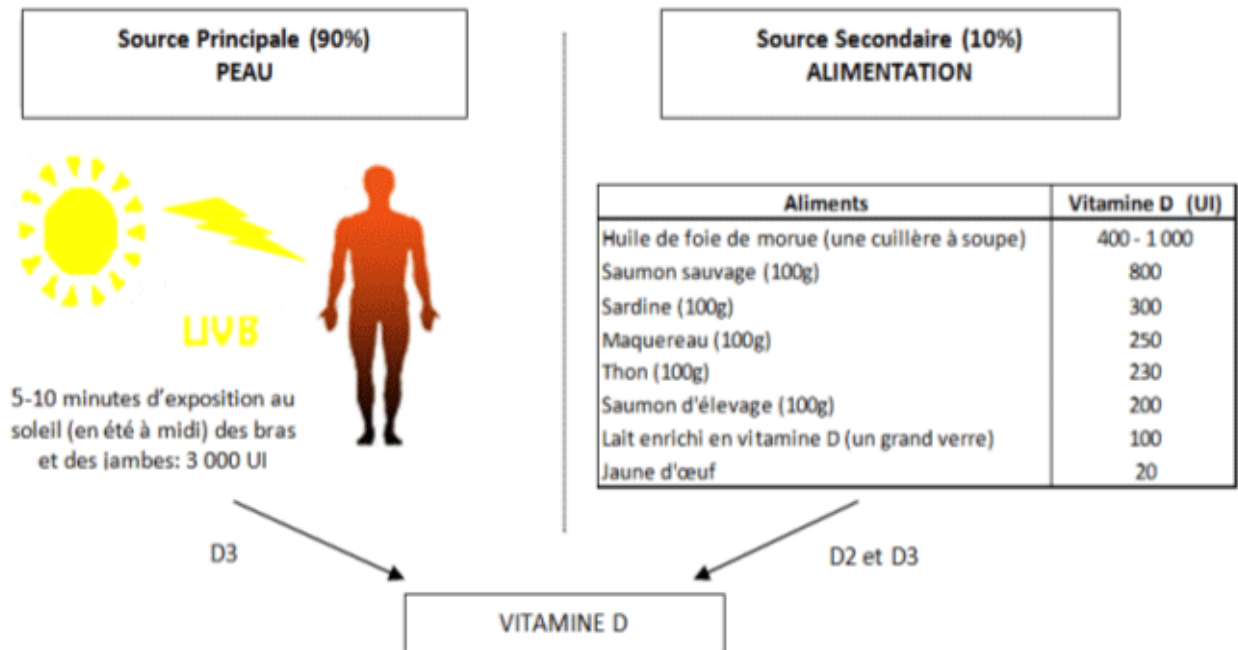


Figure 2 : Sources de vitamine D [15]

### 3.1) Origine endogène (cutanée) :

Dans la peau, la synthèse de prévitamine D3 se fait à partir du 7 déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme sous l'effet des rayons ultraviolets UVB (290-315 nm) (figure 3).

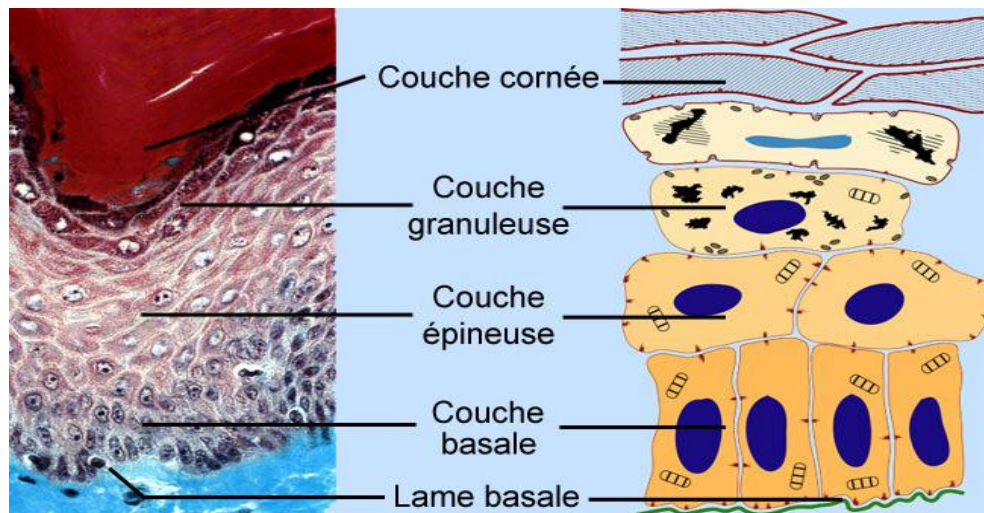


Figure 3 : Couches de l'épiderme [16]

La substance irradiée par les UVB est un dérivé du cholestérol, le 7-déhydrocholestérol (7-DHC) que l'organisme stocke dans l'épiderme (figure 4). Les plus grandes teneurs de 7-DHC sont retrouvées dans les deux couches épidermiques les plus profondes à savoir la couche épineuse et la couche basale [8].

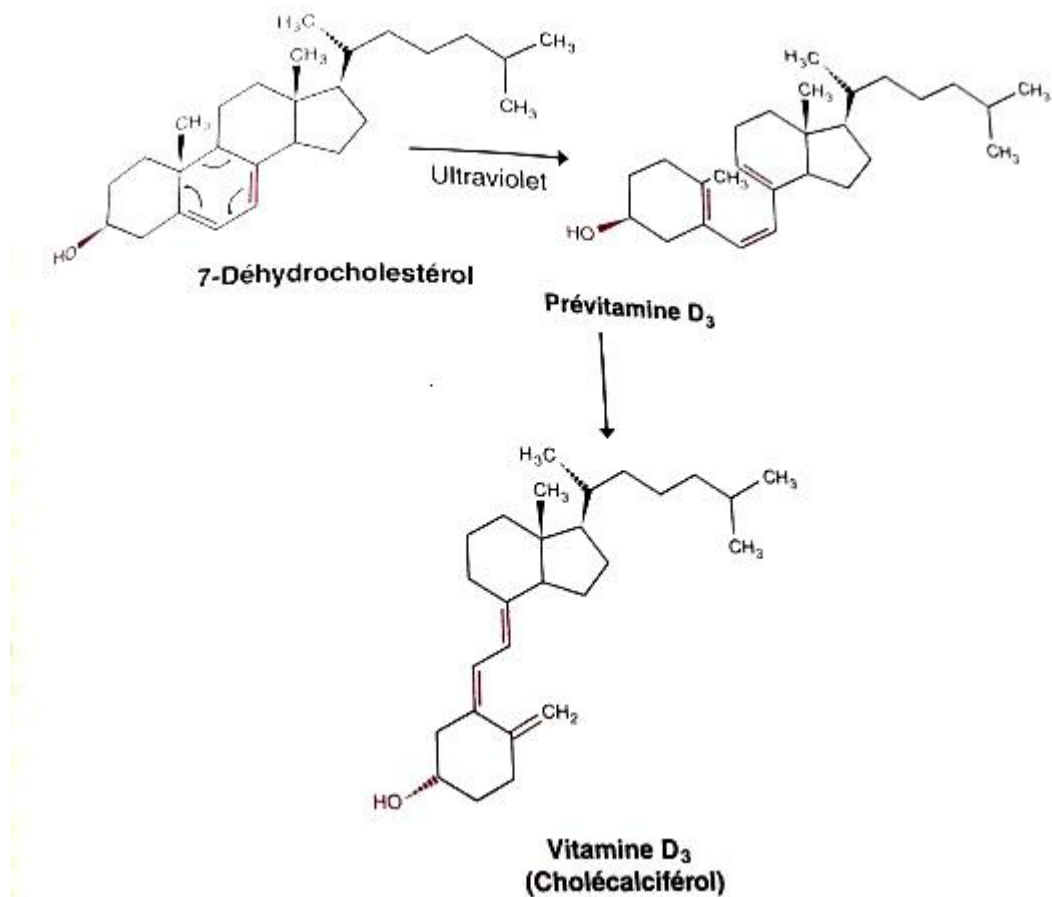


Figure 4 : Synthèse endogène de la vitamine D [17]

La synthèse cutanée est très variable et dépend, entre autres, de l'ensoleillement, l'âge, de certaines situations physiologiques particulières et surtout de la pigmentation cutanée de chacun. Les phototypes cutanés permettent de classer les individus selon la réaction de leur peau à une exposition solaire (classification de Fitzpatrick) (tableau I).

Tableau I : Classification de Fitzpatrick [18]

Phototype	Couleur de la peau non exposée	Réaction à l'exposition au soleil
I	Blanche	Brûle toujours, ne bronze jamais
II	Blanche	Brûle toujours, bronze un peu
III	Blanche à olive	Brûle un peu, bronze graduellement
IV	Brune claire	Brûle un peu, bronze bien
V	Brune	Brûle rarement, bronze très facilement
VI	Brune foncée à noire	Ne brûle pas, bronze toujours beaucoup

Ainsi :

- les phototypes foncés nécessitent un temps d'exposition prolongé pouvant aller jusqu'à 3 à 5 fois celui d'un phototype clair [19].

- chez un individu à la peau claire (phototype II–III), une exposition de 10 à 15 minutes du corps entier en été produit entre 10 000 et 25 000 UI de vitamine D [20].

Actuellement, on admet comme suffisante une exposition des bras et des jambes aux UVB, durant 5 à 30 minutes entre 10 h et 15 h, deux fois par semaine [21].

Enfin, l'application d'une crème solaire avec un indice de 30 peut réduire la synthèse de plus de 95% [22].

### 3.2) Origine exogène (alimentaire) :

L'alimentation apporte deux formes de vitamines :

- la vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol d'origine végétale, provient de l'irradiation de l'ergostérol obtenu à partir de l'ergot de seigle et présente dans la plupart des aliments,

- la vitamine D3 ou cholécalciférol d'origine animale, résulte de l'irradiation du 7 déhydrocholestérol obtenu à partir de la lanoline (cire naturelle de la laine). Elle est dotée d'une efficacité trois fois plus importante que la vitamine D2.

Les 2 formes de vitamine D sont absorbées dans l'intestin grêle grâce à des sels biliaires (chylomicrons) [13,14] (Figure 2 et figure 5).

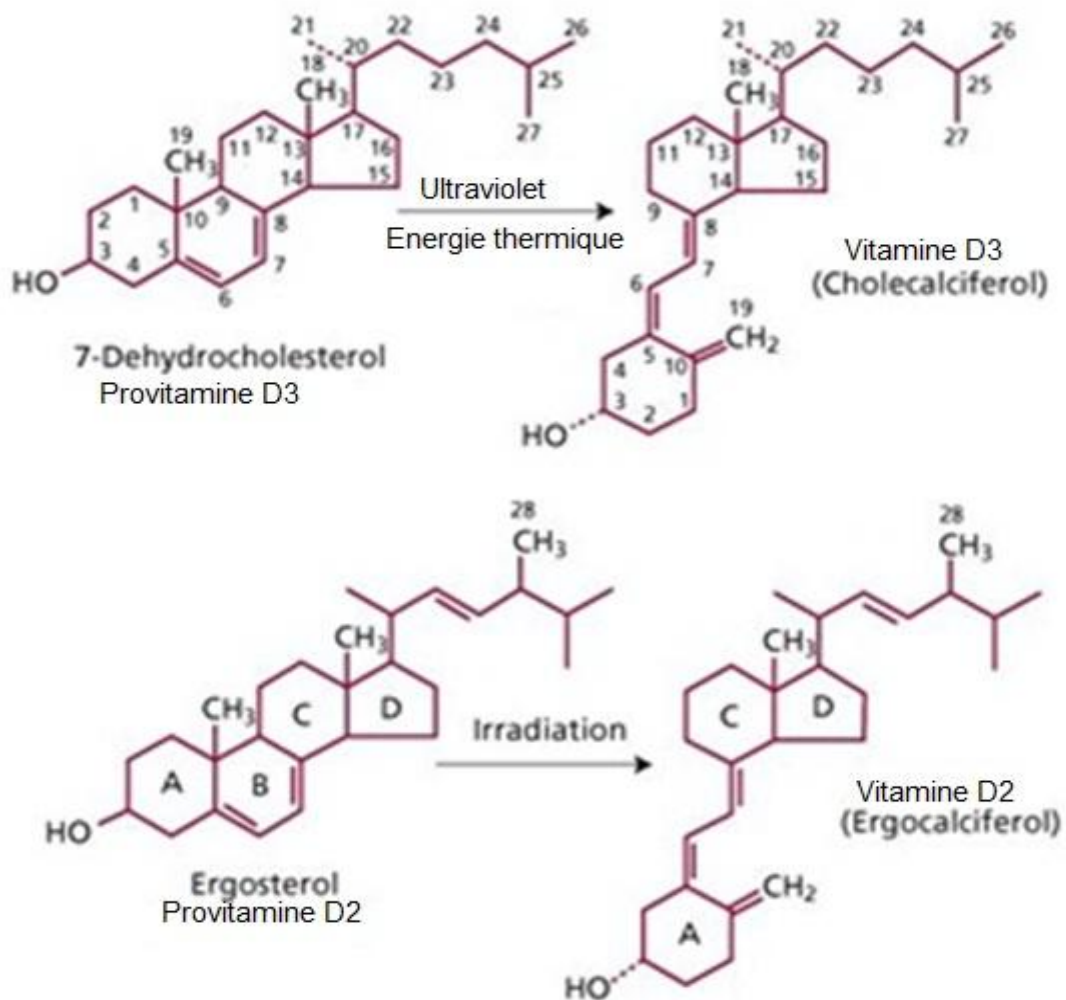


Figure 5: Synthèse endogène et exogène de la vitamine D [23]

Les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits peu courants dans l'alimentation quotidienne des enfants (Tableau II).

Tableau II: Aliments naturellement riches en vitamine D [24]

<b>Aliments</b>	<b>Quantités</b>	<b>Teneur en vitamine D (UI)</b>
Huile de foie de morue	15 ml	1400
Saumon frais sauvage	100g	600-1000
Saumon d'élevage	100g	100-250
Sardine, hareng, thon en boîte	100g	224-332
Champignons chitake secs	100g	1600
Bolets / morilles séchés	100g	130
Margarine	15 ml (1 cuillère à soupe)	65-110
Beurre	100g	50
Jaune d'œufs	1	40
Yogourt	100g	89
Fromage à pâte dure	100g	44
Parmesan	100g	28

En ce qui concerne les produits laitiers, le lait entier est le seul lait qui contient de la vitamine D dans sa partie lipidique (1 L = 30UI) du fait de la nature liposoluble de celle-ci.

A titre d'exemple, pour atteindre l'équivalent de 200 UI de vitamine D, un individu devrait ingérer à la fois 1 verre de lait entier, 1 pot de yogourt, 30 à 60 g de fromage et 20 g de beurre, et par conséquent le triple pour atteindre les 600 UI journalières recommandées actuellement. Contrairement à la Suisse et aux pays européens, les USA et le Canada ont adopté une politique d'enrichissement en vitamine D de certains aliments comme le lait de vache (400 UI/L), le jus d'orange (400 UI/L), la margarine, les céréales, les yogourts et certains fromages. Le lait maternel, quant à lui, est pauvre en vitamine D et dépend également du statut vitaminique de la mère (28–70 UI/L, en moyenne 40 UI/L). Les nourrissons allaités au sein et qui ne sont pas exposés au soleil ne reçoivent par conséquent pas suffisamment de vitamine D pour satisfaire leurs besoins au-delà des premiers mois [25].

En ce qui concerne les préparations lactées pour nourrissons, elles contiennent en moyenne 400 UI/L, ce qui implique qu'un nourrisson devrait ingérer 1 litre de lait par jour pour atteindre les 400 UI quotidiennes recommandées, ce qui est rarement le cas en pratique.

### 9) Métabolisme :

Le métabolisme de la vitamine D tant d'origine cutanée qu'alimentaire (vitamine D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>) passe par plusieurs étapes successives: elle subit une première hydroxylation (substrat dépendante) dans le foie sous l'effet de la 25-hydroxylase permettant de convertir le cholécalférol en calcidiol (25(OH)D).

C'est la forme circulante de vitamine D qui constitue la forme de stockage. Elle est ensuite transportée vers le rein pour une deuxième hydroxylation par la 1-alpha hydroxylase qui la transforme en sa forme active (1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ou calcitriol) [26]. Cette étape est stimulée par la PTH qui potentialise la 1-alpha hydroxylase et est inhibée par le fibroblast growth factor 23 (FGF 23) qui exerce à l'inverse une action inhibitrice sur la 1-alpha hydroxylase (figure 6).

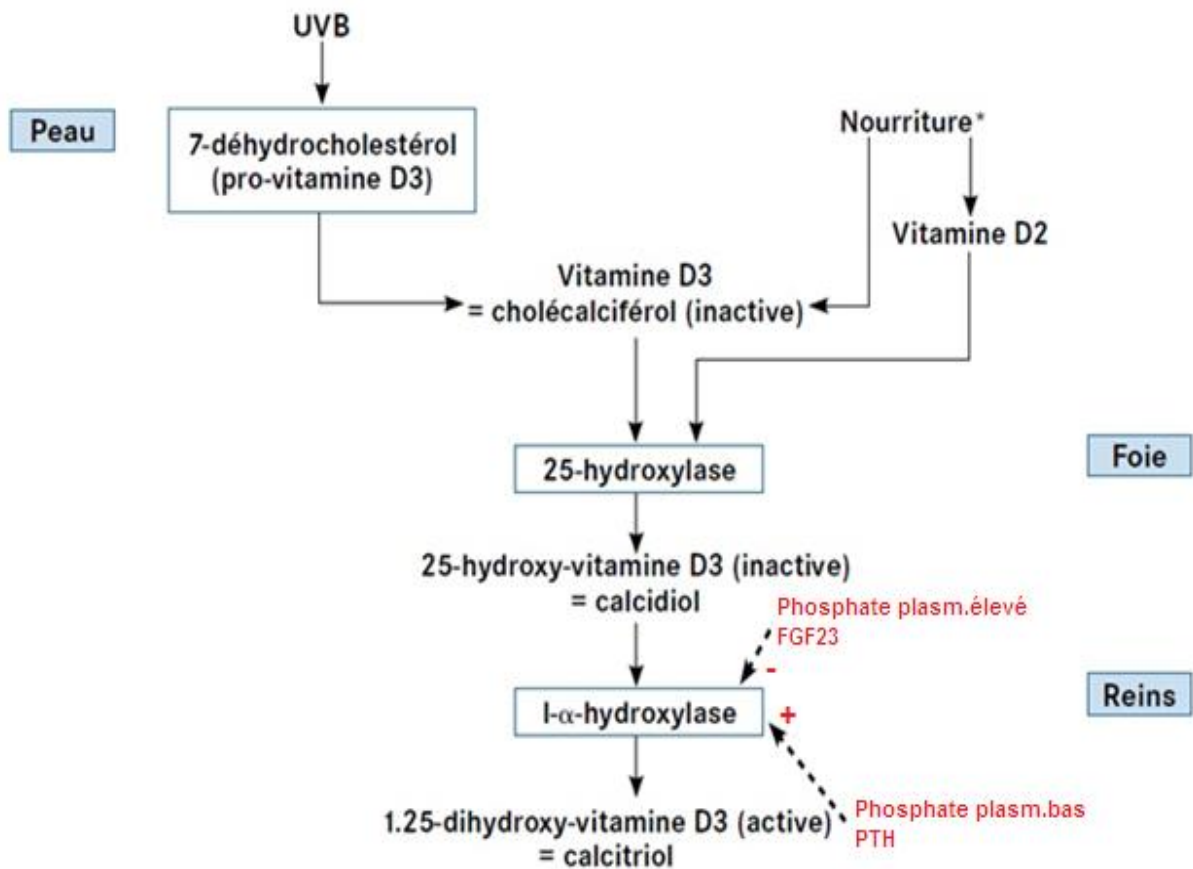


Figure 6 : Métabolisme de la vitamine D [24]

## 10) Effets physiologiques :

La vitamine D joue non seulement un rôle capital dans le fonctionnement du tissu osseux mais possède également des effets extra-osseux

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  agit sur la régulation du métabolisme phosphocalcique et sur l'homéostasie calcique [27]. Elle peut avoir un effet génomique (augmentation de la surface des fibres musculaires de type 2) et/ou non génomique (augmentation de la disponibilité du calcium cytosolique) [28,29].

Par ailleurs, plusieurs autres propriétés ont été démontrées : de nombreuses cellules comme celles du cerveau, de la prostate, du sein, du colon, du muscle et les cellules de l'immunité possèdent des récepteurs de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  [30]. Ces tissus sont également capables d'hydroxyler la  $25(\text{OH})\text{D}$  en  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  car ils expriment la 1 alpha-hydroxylase [20,21].

L'ensemble de ces propriétés de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  est la base théorique des effets osseux et extra-osseux potentiels de la vitamine D (Figure 7).

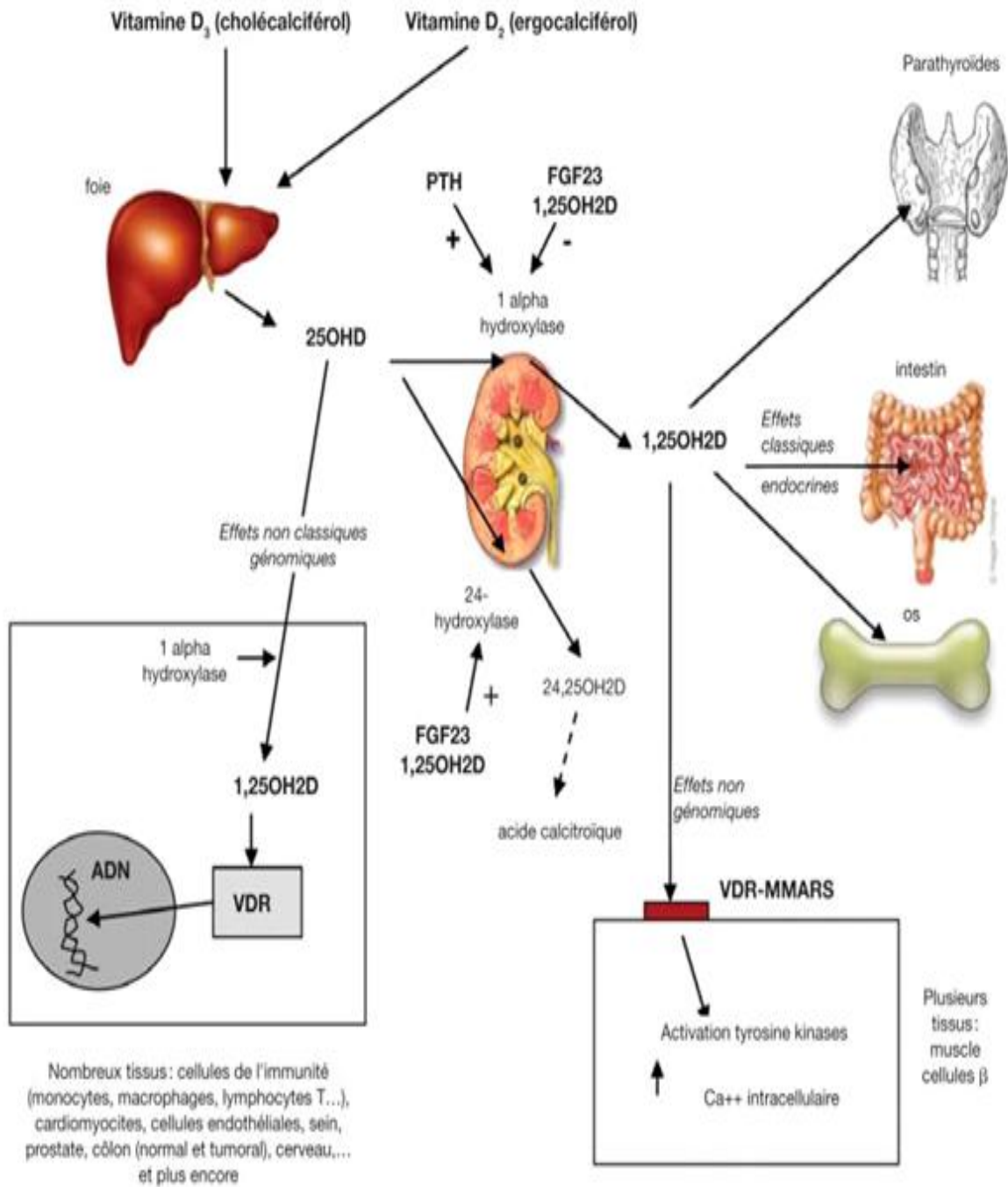


Figure 7: Effets classiques et non classiques de la vitamine D [31]

### 5.1) Effets sur le métabolisme osseux :

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  maintient des taux de calcium physiologique en augmentant l'absorption intestinale du calcium, et en agissant directement sur l'os, via une action sur le récepteur de la vitamine D (VDR) situé dans les ostéoblastes [19].

La vitamine D est ainsi un des composants majeurs du métabolisme phosphocalcique et est impliquée dans la minéralisation osseuse comme dans le maintien d'une calcémie et d'une phosphatémie adéquates par son action à la fois sur les parathyroïdes, le rein et l'intestin et de l'os.

En cas d'apports insuffisants en calcium, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  et la PTH augmentent la mobilisation du calcium par le squelette [13,14] .

Au niveau intestinal, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  augmente l'absorption de calcium de et celle du phosphore [29]. En l'absence de vitamine D, seuls 10 à 15% du calcium ingéré et environ 60% du phosphore sont absorbés [32] (figure 8).

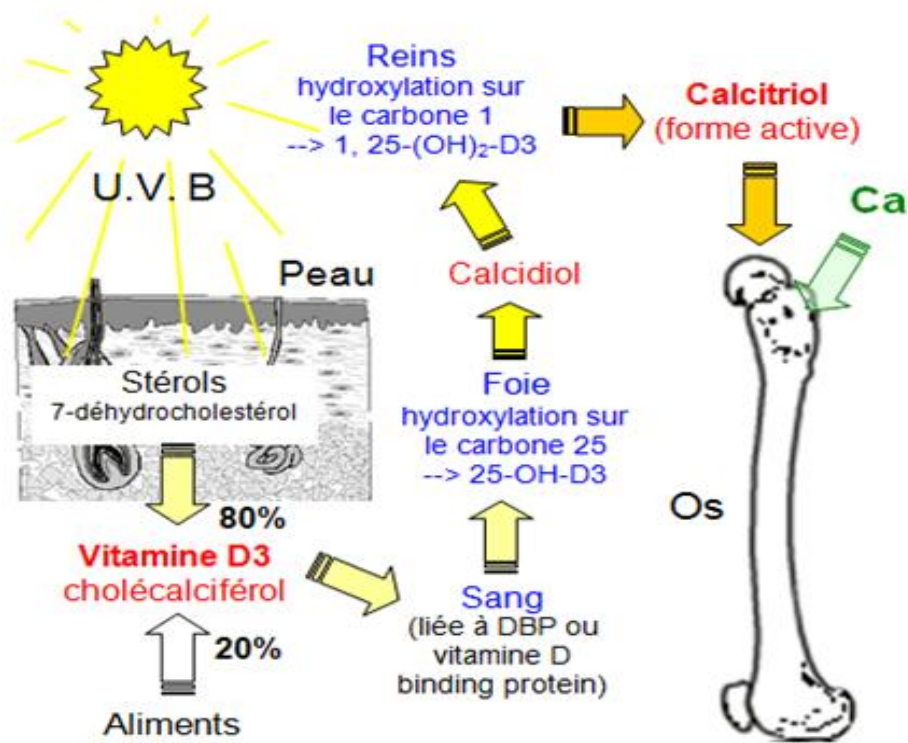


Figure 8 : Rôle de la vitamine D dans la fixation du calcium par les os et les dents [33]

Au niveau rénal, la vitamine D entraîne une réabsorption tubulaire distale de calcium et tubulaire proximale du phosphore.

Au niveau de l'os, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  n'a pas d'effet direct sur la minéralisation, mais elle agit par le maintien d'une calcémie et d'une phosphatémie efficaces.

C'est ainsi qu'elle stimule, d'une part, la sécrétion de multiples protéines spécifiques dans les ostéoblastes et stimule la différenciation des précurseurs myélomonocytaires en lignées ostéoclastiques dans les ostéoclastes d'autre part.

La vitamine D exerce également une action inhibitrice sur la parathormone (PTH) [30]. A l'inverse, la PTH augmente la production de vitamine D active en stimulant la 1 alpha-hydroxylase.

Le FGF 23, hormone hyperphosphaturiante, induit une diminution de la synthèse de la 1.25 OH vitamine D3.

Enfin, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 stimule la synthèse du FGF 23 via l'ostéocyte [29] (Figure 9).

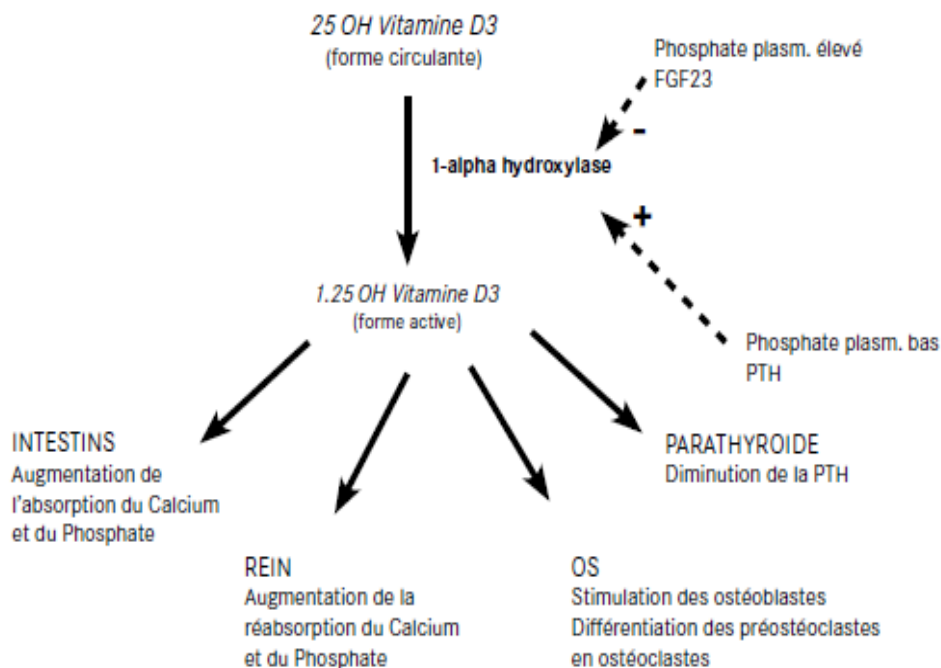


Figure 9 : Action de la vitamine D [24]

### 5.2) Effets extra-osseux de la vitamine D :

Le récepteur spécifique de la vitamine D (VDR) est trouvé dans d'autres tissus tels que la prostate, le colon, le sein et bien d'autres encore comme les cellules du système immunitaire [34].

L'enzyme 1 alpha-hydroxylase est aussi présente ailleurs que dans les cellules rénales. La vitamine D agit alors directement ou indirectement sur de nombreux gènes impliqués dans la différenciation cellulaire, la prolifération, l'apoptose ou encore l'angiogénèse [35]. Dès lors, la possible implication de la vitamine D dans d'autres pathologies est étudiée.

### 5.2.1) Psoriasis :

Le psoriasis est une affection chronique de la peau qui se caractérise par des plaques présentant un épaissement, une rougeur, et une desquamation souvent accompagnés de démangeaisons (Figure 10). C'est une maladie bénigne qui touche jusqu'à 3% de la population et qui est traitée majoritairement de façon locale avec des crèmes pommades, laits, shampoings, etc... La guérison n'est jamais définitive et de nouvelles poussées de psoriasis sont toujours possibles.

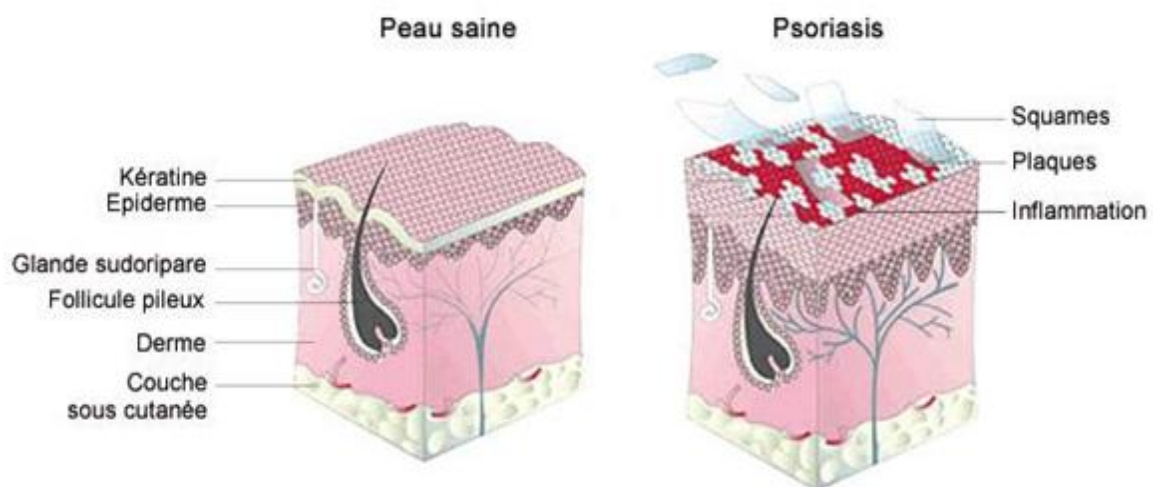


Figure 10: Schéma d'un psoriasis [36]

Le traitement du psoriasis est un des grands succès thérapeutiques des analogues de vitamine D. Utilisés localement directement sur les lésions cutanées, ils réduisent la surface et la sévérité des lésions psoriatiques avec peu ou pas d'effets secondaires.

Une étude de Phase IIa a montré que l'utilisation de l'inécalcitol sous forme de pommade réduit de manière statistiquement significative le PSI (indice de sévérité du psoriasis) et les scores de biopsies cutanées tout en étant très bien toléré. En revanche, une autre étude par voie orale n'a pas permis d'atteindre un niveau d'efficacité thérapeutique statistiquement significatif par rapport au placebo [35].

### 5.2.2) Cancers :

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  contrôle l'expression de plus de 200 gènes, incluant des gènes qui régulent la prolifération des cellules saines et cancéreuses, leur différenciation, l'apoptose et l'angiogenèse [20,25].

Il a été régulièrement démontré que les personnes vivant à des latitudes hautes ont une augmentation du risque de décès par cancer [37, 38]. De plus de nombreuses études épidémiologiques ont prouvé le lien entre un taux de vitamine D bas et un risque d'apparition de cancer colorectal, de la prostate, des poumons, des ovaires et des lymphomes.

Un essai randomisé chez des femmes ménopausées, recevant soit un placebo soit du calcium seul soit du calcium avec 1 100 UI de vitamine D par jour, a montré que les groupes ayant du calcium ou l'association calcium-vitamine D présentaient une réduction significative du risque de cancer [39].

Ainsi une étude a rapporté que des femmes ayant un taux de vitamine D inférieur à 30 nmol/l auraient un risque de développer un cancer colorectal majoré de 253 % au cours des 8 prochaines années à venir. Il en est de même pour le cancer de la prostate. La maladie apparaît 3 à 5 ans plus tard chez les travailleurs exposés au soleil par rapport à ceux qui ne le sont pas [35].

Une étude américaine réalisée sur 36 000 patientes avait montré l'absence de réduction de cancer du côlon chez des patientes recevant soit un placebo, soit vitamine D et du calcium. Mais il faut remarquer que durant cette étude, les patients recevaient seulement 400 UI de vitamine D par jour [40].

Il existe donc un lien entre vitamine D et cancer. Toutefois, d'autres études sont nécessaires afin d'évaluer l'intérêt d'un traitement préventif par la vitamine D.

### 5.2.3) Maladies Auto-Immunes :

Le VDR et la 1 alpha-hydroxylase ont également été mis en évidence sur certaines lignées de leucocytes notamment les macrophages, les lymphocytes T et B et les cellules présentatrices d'antigène. La vitamine D

- ✓ est un puissant immunomodulateur in vitro, avec des possibles conséquences sur le contrôle du système immunitaire et de l'auto-immunité in vivo (les lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques expriment le VDR) [30],
- ✓ inhibe la prolifération des lymphocytes T, particulièrement ceux de la réponse immunitaire Th1,

- ✓ inhibe la prolifération des lymphocytes CD4 et modifie la sécrétion des cytokines (diminution de l'IL2 et INF gamma, et augmentation de l'IL5 et IL10 qui oriente la réponse lymphocytaire T vers la voie des Th2)
- ✓ inhibe la production d'IL6, qui joue un rôle important dans la stimulation des cellules Th17 impliquées dans les réactions auto-immunes.
- ✓ régule également la sécrétion des anticorps par les lymphocytes B, favorise la différenciation des macrophages et bloque la différenciation des cellules dendritiques.

Chez les animaux, des études ont prouvé qu'en association avec un régime riche en calcium, la vitamine D était capable d'inhiber ou de diminuer la survenue de pathologies inflammatoires [41,42].

Concernant la sclérose en plaques, des études épidémiologiques chez les humains ayant passé les 10 premières années de vie sous 35 degrés de latitude, ont montré une baisse de 50 % du risque de développer cette pathologie [18]. Ce risque est diminué de 42% chez des femmes ayant pris plus de 400 UI/j de vitamine D [17]. En milieu militaire, une étude américaine a montré qu'un taux de vitamine D supérieur à 99 nmol/l est associé à une réduction significative du risque de sclérose en plaques ( $p = 0,006$ ) [43].

Concernant le diabète de type 1, une étude finlandaise a suivi des enfants qui absorbaient 2 000 UI/j de vitamine D durant la première année de leur vie. Elle a rapporté que le risque de développer cette maladie est diminué de 80 % sur un suivi de 31 ans [35].

De même, pour d'autres pathologies auto-immunes comme les maladies inflammatoires intestinales ou la polyarthrite rhumatoïde, la carence en vitamine

D favorise les poussées. Par contre, il reste à préciser la valeur seuil au-delà de laquelle la vitamine a un effet protecteur [37].

#### 5.2.4) Pathologies cardiovasculaires :

La vitamine D serait impliquée dans les pathologies cardiovasculaires du fait de la présence de VDR au niveau des cellules endothéliales et myocardiques.

La vie à des latitudes élevées serait à l'origine de l'augmentation du risque de pathologies cardiovasculaires. Il a été prouvé que des séances de photothérapie avec des UVB trois fois par semaine durant trois mois chez des patients hypertendus entraînaient une baisse significative des chiffres tensionnels de 6 mmHg aux niveaux systolique et diastolique [35].

Zittermann A. et coll. ont essayé d'évaluer le lien entre le statut en vitamine D et l'insuffisance cardiaque congestive. L'étude a concerné 20 patients d'âge inférieur à 50 ans, 34 patients d'âge supérieur à 50 ans au stade 2 selon la NYHA (New York Heart Association) et 34 sujets contrôles d'âge supérieur ou égal à 50 ans. Cette étude a rapporté qu'un faible taux de vitamine D est alors retrouvé de manière significative chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive ( $p < 0,001$ ) et a conclut que la baisse du taux de la vitamine D pourrait expliquer le dysfonctionnement myocardique chez les insuffisants cardiaques et pourrait même être un facteur de risque [44].

Le système rénine-angiotensine joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle. Récemment, des modèles expérimentaux ont mis en évidence que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  interfère avec le système rénine-angiotensine en

diminuant l'expression du gène codant pour la rénine. Ainsi, un niveau de vitamine D adéquat pourrait être important pour diminuer le risque cardiovasculaire lié à l'hypertension artérielle.

De plus l'activité anti-inflammatoire de la vitamine D permettrait de diminuer le taux de protéine C réactive médiateur de l'inflammation et probablement liée à l'artériosclérose [35].

#### 5.2.5) Vitamine D et hypertension artérielle :

Le blocage du système rénine-angiotensine est maintenant bien reconnu dans le traitement de l'HTA et de l'insuffisance cardiaque congestive [45].

Plusieurs études épidémiologiques rapportent une relation inverse entre la concentration sérique de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  et la pression artérielle. Une faible exposition de la peau au soleil est associée à une plus grande prévalence de l'HTA et inversement, une exposition aux ultraviolets B diminue la pression artérielle [46,47,48].

Il semble que la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la régulation de la pression artérielle mais son rôle exact mérite d'être encore exploré.

#### 5.2.6) Autres :

Le déficit en vitamine D, d'après l'étude NHANES, montre un risque accru d'apparition d'un syndrome métabolique (obésité, hyperglycémie à jeun, hypertriglycéridémie) lorsque le taux est inférieur à 50 nmol/l [49]. Elle serait

aussi liée à une augmentation de l'incidence de pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie ou la dépression [35].

## 6) Dosage :

Le traitement par vitamine D est nécessaire dans certaines situations cliniques, pour autant dans la plupart des cas, doser cette vitamine dans le sang n'apporte pas de renseignements utiles pour les professionnels de santé. On assiste toutefois à une augmentation du nombre de dosage sanguins de la vitamine D [50].

La recherche du statut vitaminique D idéal a conduit à la publication de nombreuses observations et recommandations cliniques [51].

Conventionnellement, ce statut est établi par l'analyse sanguine des deux formes mono-hydroxylées de la vitamine D, la 25(OH)D<sub>3</sub> et la 25(OH)D<sub>2</sub>. La désignation «25(OH)D» est utilisée pour intituler les résultats rendus, lorsque la méthode de mesure ne permet pas de les distinguer [52].

### 6.1) Phase pré analytique

Pour le dosage de la 25(OH)D, on peut utiliser le sérum ou le plasma. En pratique courante, c'est le sérum qui est le plus utilisé. Elder et col. ont montré en 2009 qu'une surestimation du taux de 25(OH)D en chromatographie liquide haute performance (CLHP) ou en spectrométrie de masse (SM) est possible lorsque l'échantillon est recueilli sur des tubes avec gel séparateur. Comme la 25

hydroxy D est extrêmement stable dans le sérum, il est inutile de prendre des précautions particulières pour la conservation des échantillons.

En pratique, si le dosage est effectué dans la journée, l'échantillon (décanté) peut rester à température ambiante (dans les régions où la température ambiante dépasse 25°C, il serait préférable de conserver le sérum au réfrigérateur). Si le dosage est effectué un autre jour (au-delà de 24 heures), il est conseillé de conserver le tube décanté à -20°C [53].

### 6.2) Phase analytique (Techniques de dosage) :

Les procédures analytiques usuelles de vitamine D se regroupent en deux grandes familles, selon les méthodes de mesure auxquelles elles se réfèrent.

- ❖ La première famille comprend les procédures qui font appel aux méthodes séparatives CLHP et LC-Tandem MS (chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse),
- ❖ la seconde, la plus répandue, rassemble celles qui recourent à l'immunoanalyse RIA (radio-immunoassay), enzyme-linked immunoassay (EIA), etc., ou autres méthodes associées [51].

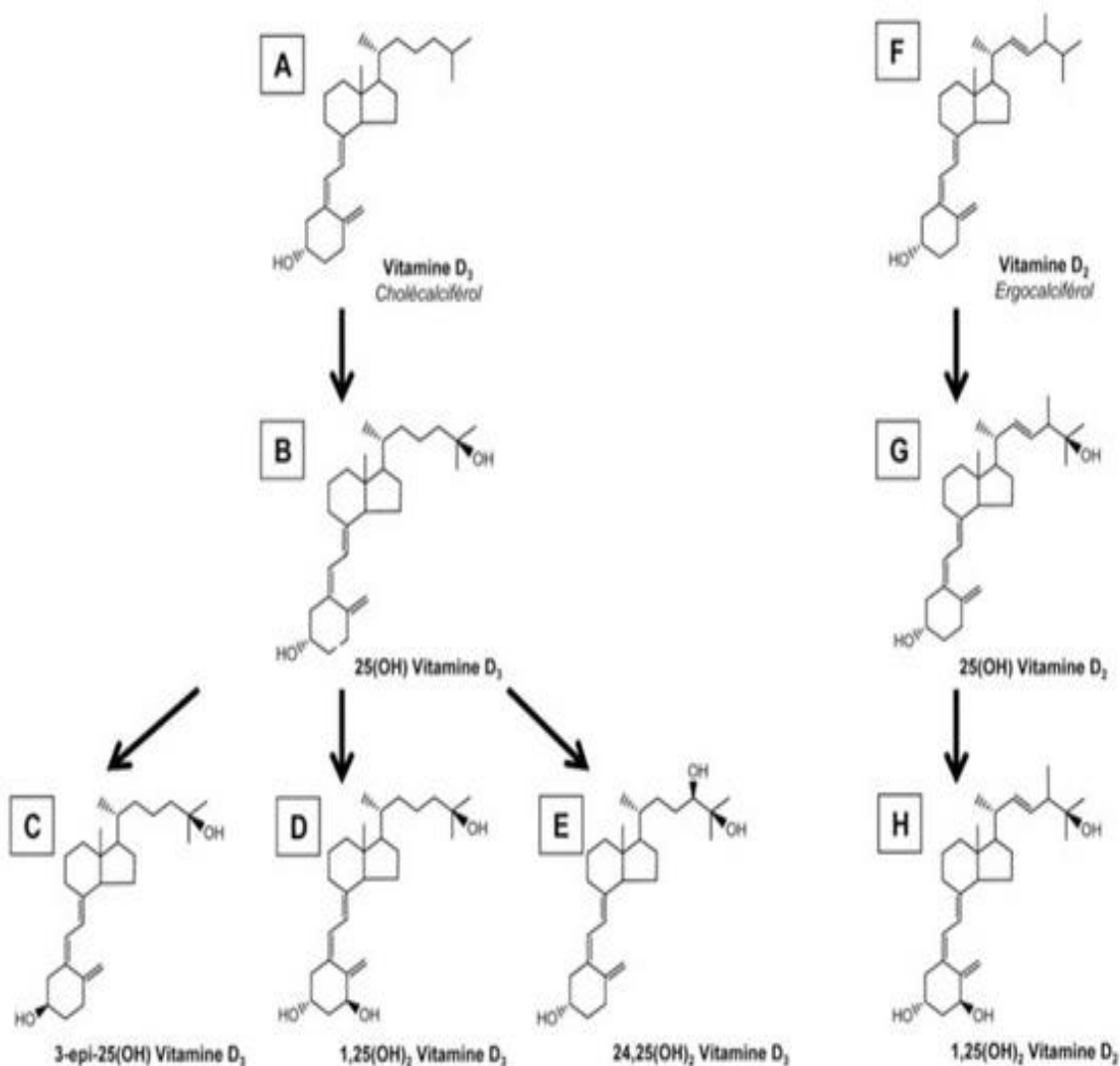
La qualité des mesures dépend essentiellement des propriétés des procédures appliquées et peut fortement différer de l'une à l'autre.

Les méthodes de mesure basées sur les principes de l'immunodosage ont été développées pour permettre la quantification simultanée des formes D3 et D2 de la 25(OH) vitamine D, sans en permettre la distinction. Dans tous les cas,

le suivi d'un patient doit toujours se faire avec la même technique de dosage [52].

### 6.3) Estimation du taux de la vitamine D

Dans un déficit en vitamine D, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sérique peut être normale, élevée ou basse. Certains précurseurs et métabolites des deux formes de la  $25(\text{OH})$  vitamine D, présentant des analogies structurales, peuvent conduire, par «réactions croisées», à une surestimation des taux (figure 11). L'exemple de l'épimère C-3 de la  $25(\text{OH})\text{D}_3$  est illustratif à ce sujet. Présent en proportions notables chez l'adulte et surtout chez l'enfant, ce composé (peu actif biologiquement) est reconnu à divers degrés selon la procédure analytique appliquée. Le RIA de référence fournit les résultats les plus justes en regard de ceux qui sont obtenus par la plupart des techniques chromatographiques les plus performantes [51].



**Figure 11 :** Précurseurs et métabolites des deux formes hydroxylées de la vitamine D ; implications analytiques : Les précurseurs et métabolites analytiquement importants des deux formes hydroxylées de la vitamine D (**B**) et (**G**) sont représentés dans cette figure [51]

Les procédures analytiques d'immunoanalyse et les techniques apparentées permettent toutes, mais de manière différenciée, la mesure simultanée de plusieurs formes. En référence à la mesure de la 25(OH)D<sub>3</sub> (**B**), les précurseurs et métabolites sont «reconnus» de 0 à 100%. Ainsi, le RIA DiaSorin de

référence mesure pleinement (100%) la 25(OH) vitamine D2 (G) et la 24,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D3 (E) alors qu'il ne reconnaît que partiellement (11%) les deux formes dihydroxylées (D) et (H), très peu (0,8%) les formes non hydroxylées (A) et (F), et pas du tout la 3-epi-25(OH) vitamine D3 (C) présente en concentrations non négligeables, particulièrement chez les enfants. Les performances des méthodes automatisées se distinguent selon le % de réaction croisée.

Les formes moléculaires figurant ci-dessus diffèrent en quantités et proportions d'un sujet à l'autre, expliquant pourquoi certains résultats peuvent dépendre de la procédure analytique employée (en particulier si la forme (C) est présente). Les biais systématiques dépendent par contre plus fréquemment des procédures d'extraction utilisées et du choix des calibrateurs des différents essais.

La sélectivité, la sensibilité et la spécificité apportées aux méthodes de mesure par les nouvelles technologies (LC – Tandem-MS, notamment), permettent d'envisager le développement d'une méthode de référence pour le statut vitaminique D.

Ces quelques constats amènent à conclure que les informations obtenues à partir des études épidémiologiques ne sont actuellement pas toutes directement transférables en pratique clinique.

Face à la très forte augmentation des demandes de dosage, certains spécialistes précisent les indications [52].

#### 6.4) Les formes à doser :

Plus de 95% de la 25(OH)D mesurable dans le sérum est représentée par la 25(OH)D3, tandis que la 25(OH)D2 atteint des niveaux mesurables seulement chez des patients traités par des suppléments en vitamine D2. Il serait souhaitable de choisir une technique de dosage qui mesure les deux formes 25(OH)D2 et 25(OH)D3.

Certains médicaments de suppléments sont à base de vitamine D2 et d'autres sont à base de vitamine D3. Il n'est donc pas toujours facile de savoir ce que les patients ont pris. Une technique qui ne dose que la 25(OH)D3 sous-estimera obligatoirement la concentration de 25(OH)D d'un patient qui prend de la vitamine D2.

Pour les laboratoires qui utilisent une technique qui dose de manière séparée la 25(OH)D2 et la 25(OH)D3 (chromatographie liquide de haute performance ou spectrométrie de masse) il est impératif que la somme des deux formes apparaisse comme résultat principal sur la feuille des résultats.

Le dosage de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D métabolite le plus actif de la vitamine D, doit être limité à certains troubles rares du métabolisme phosphocalcique. Ainsi, il est réalisé chez les patients présentant une hypercalcémie/hypercalciurie associée à un taux de parathormone bas dans le diagnostic différentiel des rachitismes vitamino-résistants pseudo-carenciels (dans le RVR de type 1 la concentration de 1,25(OH)<sub>2</sub>D est effondrée alors qu'elle est élevée dans le type 2). Ce dosage ne devrait être demandé que dans le cadre de consultations spécialisées [53].

### 6.5) Statut vitaminique D :

Le taux de 25(OH)D circulante est le reflet de l'imprégnation en vitamine D. On observe de grandes variations des taux de 25(OH)D en fonction du niveau d'exposition solaire selon les saisons (plus élevé en fin d'été qu'en fin d'hiver), de la pigmentation cutanée, et du poids.

Le diagnostic d'insuffisance en vitamine D est établi par le dosage de la 25(OH)D dans le sérum/plasma et non par celui de la 1,25diOHD qui est réservé à des situations très particulières [54]. Les taux recommandés de 25(OH)D permettant d'assurer les fonctions physiologiques sont largement débattus.

Comme précisé précédemment, le dosage de la vitamine D est très discuté, certains auteurs recommandent ce dosage dans certaines situations (Tableau III) [55, 56,57].

Bien qu'il n'existe pas de consensus, la plupart des sociétés savantes recommandent un taux minimum de 30 ng/ml (75 nmol/l), et la carence en vitamine D est définie par un taux de 25(OH)D inférieur à 10 ng/ml [57,58].

L'insuffisance en vitamine D, quant à elle, correspond à des valeurs comprises entre 10 et 30 ng/ ml pour certains auteurs et inférieures à 20 ng/ml pour d'autres [2].

Tableau III : Situations où un dosage de la 25(OH)D est recommandé [55,56,57]

- Rachitisme
- Ostéoporose ou ostéomalacie connue
- Douleurs osseuses ou musculaires
- Pathologie rénale chronique (baisse de l'activité de la 1-alpha-hydroxylase en cas de clairance en dessous de 50 ml/min)
- Insuffisance hépatique
- Diabète
- Port du voile ou faible exposition au soleil
- Maladie auto-immune
- Cancer (en particulier femme préménopausée avec un cancer du sein sous chimiothérapie)
- Transplantation d'organes
- Hyperparathyroïdie
- Syndrome de malabsorption (pathologie digestive inflammatoire, mucoviscidose, entérite postactinique)
- Traitements: antiépileptiques, corticoïdes, antirétroviraux, antifongiques, cholestyramine, millepertuis
- Peau foncée vivant sous nos latitudes
- Allaitement ou grossesse
- Age avancé en particulier si notion de chute
- Personnes âgées avec fracture de fragilité
- Obésité (mauvaise biodisponibilité)
- Pathologies granulomateuses: sarcoïdose, tuberculose, histoplasmose, coccidiomycose, béryllose

D'autres auteurs proposent encore 4 états du statut en vitamine D :

- déficit sévère (< 10 ng/ml) ;
- déficit modéré (10 à 19 ng/ml) ;
- déficit léger (20 à 29 ng/ml),
- taux normal ou optimal (30- 80 ng/ml) [54].

#### 6.6) Prescription du dosage de la vitamine D en pratique clinique :

Suite à l'enthousiasme de la communauté scientifique et médicale concernant les différents effets potentiels de la vitamine D, une augmentation considérable de la prescription du dosage de 25(OH)D a été enregistrée. Ce qui impose un questionnement sur la légitimité de la prescription de ces analyses. Puisque l'insuffisance en vitamine D est apparemment très fréquente, que le traitement est peu coûteux et a une grande marge de sécurité, et puisque nous avons déjà assez de données suggérant que, outre ses effets classiques sur les métabolismes osseux et minéral, la vitamine D peut potentiellement être utile pour prévenir ou influencer le pronostic de plusieurs maladies, peut-être devrait-elle être prescrite systématiquement ?

Il n'y a pas aujourd'hui de consensus absolu, mais certains experts suggèrent qu'il existe des groupes de patients, chez qui l'estimation du statut en vitamine D est légitime et peut être recommandé. Cela inclut les patients chez qui une concentration cible devrait être atteinte et/ou maintenue tels que les patients souffrant de rachitisme, d'ostéomalacie, d'ostéoporose, d'une maladie rénale chronique ou transplantés rénaux, d'hyperparathyroïdie primaire, d'une maladie granulomateuse et ceux qui reçoivent des traitements pouvant induire une perte osseuse [50,53]. D'autres patients, chez qui le dosage de la vitamine D peut être réalisé, sont ceux présentant des symptômes compatibles avec une carence profonde en vitamine D (telles les personnes présentant des douleurs diffuses) ou les personnes qui reçoivent des thérapeutiques qui modifient le traitement de la vitamine D comme les anticonvulsivants.

Certains auteurs recommandent de ne pas réaliser une évaluation systématique du statut vitaminique D chez les patients atteints (ou à risque de)

maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes, cancers, infections, ou chez les femmes enceintes ou qui allaitent. Selon les experts, cette opinion peut encore changer selon des données nouvellement publiées (par exemple si les futures études démontrent que la vitamine D améliore un ou plusieurs résultats cliniques une fois qu'une concentration bien définie de la 25(OH)D est atteinte [53].

Devant cette augmentation du nombre de dosage de la vitamine D, la Haute Autorité de Santé (HAS) française, a publié en octobre 2013, un état des lieux qui a évalué l'intérêt de la détermination du taux sérique de la 25(OH)D dans différentes situations cliniques pour prévenir, suivre ou traiter des pathologies éventuellement associées [50].

## 9) L'hypovitaminose D :

### 7.1) Définition :

On attribue à la vitamine D, véritable hormone, un rôle majeur dans la croissance et la minéralisation osseuse : le rachitisme carenciel et l'ostéomalacie carencielle sont les manifestations les plus connues d'une carence en vitamine D.

Dans ces deux pathologies, le dosage de 25(OH)D est un acte indispensable du diagnostic étiologique.

Par ailleurs, la vitamine D jouant un rôle dans le métabolisme phosphocalcique, son déficit peut être impliqué dans les mécanismes augmentant la fragilité osseuse et le risque de fracture.

Le calcium garantit la solidité des os, tandis que la vitamine D contribue à sa fixation au niveau de l'ossature.

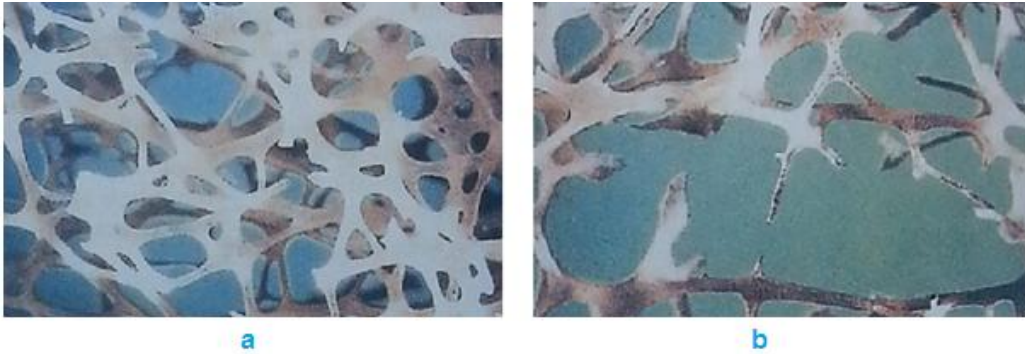


Figure n°12 : a-Os montrant des travées normales  
b- Perte osseuse par ostéoporose [60]

Parallèlement aux effets osseux de la vitamine D, des effets non osseux ont été suggérés en raison de :

- ✓ l'expression par de nombreuses cellules du récepteur à vitamine D,
- ✓ d'une production locale de 1- $\alpha$ -hydroxylase capable de transformer localement le calcidiol en calcitriol,
- ✓ l'existence d'études observationnelles qui ont relié de faibles taux sériques de 25(OH)D et l'incidence de pathologies.

Les actions paracrine et autocrine de la vitamine D renforcent la plausibilité physiologique de ces associations. [50]

Rappelons qu'il s'agit du dosage de la 25(OH)D qui reflète l'état des réserves en vitamine D de l'organisme. En effet une carence en 25(OH)D entraîne une moindre absorption de calcium au niveau intestinal compensée par une majoration de la sécrétion de PTH. Cette hyperparathyroïdie secondaire provoque une stimulation de la 1-alpha hydroxylase ce qui va augmenter la concentration sérique de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D [35].

Pour définir les valeurs seuils de vitamine D, les experts se sont basés sur l'observation de la relation étroite et inversée entre le taux de vitamine D et le taux de parathormone. Ainsi une carence en vitamine D engendre une

augmentation de la PTH. Cette majoration, même minime, produit un début de conséquence sur la santé osseuse. A l'inverse la baisse de la PTH se stabilise lorsque la vitamine D atteint une valeur seuil. Le taux de vitamine D est situé alors entre 75 et 100 nmol/l en fonction des études [35,61].

De manière consensuelle, cette étude de courbe inversée a permis de définir la valeur normale inférieure de la vitamine D. Il est admis que cette limite inférieure est de 75 nmol/l (soit 30 ng/ml). En dessous de ce seuil, il existe différents stades de carences [62].

Au cours de la dernière décennie, de nombreuses données ont permis de montrer que la vitamine D avait un effet protecteur contre les infections, les pathologies auto-immunes, les cancers et les affections cardiovasculaires. Ainsi, un déficit en vitamine D est un facteur de risque de survenue de diabète de type 1, de cancer (et en particulier cancers du colon, de la prostate et du sein), de maladies inflammatoires ou dysimmunitaires (sclérose en plaques, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux) et d'infection (tuberculose, épisodes ORL hivernaux) [63,71]. Ces associations sont d'ailleurs cohérentes avec la notion épidémiologique classique d'un risque accru de diabète et de pathologies dysimmunitaires quand la latitude augmente. Le tableau IV présente de manière non exhaustive différentes études visant à évaluer l'impact du déficit en vitamine D sur la survenue de certaines pathologies.

Tableau IV : Déficit en vitamine D et risque de survenue de pathologies systémiques ou dysimmunitaires [72-91]

<b>Événement</b>	<b>Résultats</b>
<b>Mortalité globale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NHANES III (13 331 adultes américains) : association entre 25(OH) vitamine D et âge, sexe féminin, ethnie non caucasienne, diabète, tabagisme et IMC élevé. D'une manière générale, avoir une concentration sérique en 25(OH) vitamine D dans le quartile le plus bas (&lt;17,8ng/ml) augmente le risque de mortalité de 26%.</li> <li>• Cohorte prospective de 3258 patients ayant une coronarographie, suivi médian 7,7 ans : une concentration sérique basse de 25(OH) vitamine D à l'inclusion est un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire et de mortalité globale [72,73]</li> </ul>
<b>Diabète de type 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méta-analyse (13 études observationnelles et 18 essais thérapeutiques) : l'association entre 25(OH) vitamine D et devenir « cardiométabolique » est incertaine, notamment en ce qui concerne la survenue de diabète de type 2 [74]</li> </ul>
<b>Cancer du sein</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méta-analyse (2 études, 1760 sujets) : les femmes avec une concentration sérique en 25(OH) vitamine D aux environs de 52 ng/ml ont un risque de cancer du sein diminué de 50% par rapport aux femmes avec une concentration sérique en 25(OH) vitamine D inférieure à 13ng/ml [75]</li> </ul>

<p><b>Cancer du colon</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Méta-analyse (17 études) : relation inverse entre concentration sérique en 25(OH) vitamine D et risque d'adénome colique</li> <li>• Méta-analyse (8 études) : relation inverse entre concentration sérique en 25(OH) vitamine D et risque de cancer colorectal</li> <li>• Méta-analyse ( 5 études) : la prise quotidienne de 1000 à 2000 UI de vitamine D3 pourrait diminuer le risque de cancer colorectal [76,77,78]</li> </ul>
<p><b>Maladies cardiovasculaires</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NHANES III : association entre concentration sérique basse de 25(OH) vitamine D et risque d'artériopathie périphérique</li> <li>• NHANES III : (16603 adultes) : les adultes avec pathologie cardiovasculaire ont après ajustement une proportion plus importante de déficit en 25(OH) vitamine D par rapport aux adultes sans pathologie cardiovasculaire (29% VS 21%, <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>• Cohorte prospective de 3316 patients ayant une coronarographie, suivi médian 7,7 ans : une concentration sérique basse de 25(OH) vitamine D à l'inclusion est un facteur de risque indépendant de mortalité cardiovasculaire et de survenue d'accident vasculaire cérébral. Résultats similaires pour le risque de dysfonction myocardique et de mort subite [73, 79, 80, 81,82]</li> </ul>
<p><b>Obésité</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Association entre 25(OH) vitamine D basse et obésité (au moins 2 facteurs à prendre en compte : rétention de vitamine D dans le tissu adipeux et gain de poids plus important en situation de déficit en vitamine D)</li> <li>• Chez les personnes obèses avec chirurgie, augmentation rapide de la 25(OH) vitamine D en post-opératoire, en parallèle avec la perte de poids [83,84]</li> </ul>

<p><b>Polyarthrite rhumatoïde</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Association entre concentration basse en 25(OH) vitamine D et augmentation du risque de survenue de polyarthrite rhumatoïde d'une part, et entre concentration basse en 25(OH) vitamine D et plus importante activité de la pathologie d'autre part [85,86,87]</li> </ul>
<p><b>Lupus</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etude de 123 patients avec diagnostic récent de lupus (et 240 témoins) : chez les patients lupiques caucasiens, 25(OH) vitamine D est significativement plus basse.</li> <li>• Etude de cohorte, 186 389 femmes américaines : il ne semble pas exister d'association entre apports de vitamine D et risque de survenue de lupus</li> <li>• Chez les patients lupiques, corrélation inverse entre 25(OH) vitamine D sérique et activité de la pathologie [88,89,90]</li> </ul>
<p><b>Sclérose en plaques</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'hypovitaminose D semble être associée au risque de sclérose en plaques. Par ailleurs, des polymorphismes spécifiques de la 1<math>\alpha</math>-hydroxylase sont associés à la sclérose en plaques [91]</li> </ul>

Au niveau cellulaire, la vitamine D pourrait inhiber la voie des lymphocytes TH1 en stimulant la voie TH2 [87], alors qu'au niveau cytokinique, l'activation du VDR induit à la fois une diminution des cytokines pro-inflammatoires (tumor necrosis factor  $\alpha$  [TNF $\alpha$ ], interleukine 1, interféron  $\gamma$ ) et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (notamment, l'interleukine 10).

A noter également que la vitamine D entraîne une augmentation des agents antithrombotiques (antithrombine 3 et thrombomoduline notamment) [92].

Parallèlement à ces effets hormonaux systémiques, la vitamine D semble agir comme une cytokine, avec un rôle paracrine local sur la croissance et la différenciation cellulaires, l'apoptose, l'angiogénèse et l'immunomodulation [93,83]. En effet, si la 1-alpha hydroxylation est essentiellement rénale, des synthèses locales de vitamine D par cette enzyme ont également été décrites au niveau de nombreux types cellulaires (macrophages, ostéoblastes, kératinocytes, cellules placentaires) [93].

## 7.2) Facteurs de risque :

Tous les éléments qui interfèrent avec la pénétration des rayons UVB sur la terre ou la transmission des UVB sur la peau, mais également les éléments induisant des malabsorptions digestives auront un effet négatif sur le taux circulant de vitamine D.

### 7.2.1). Causes intrinsèques :

Ces causes organiques sont directement liées au métabolisme de la vitamine D. Un dysfonctionnement de chacune des étapes du métabolisme peut donc entraîner une carence.

Avant tout, de nombreuses études ont montré une différence significative en fonction du sexe. Les femmes ont un taux plus bas que les hommes, les causes de cette différence seraient multiples (apport nutritionnel, exposition solaire ou influence hormonale) [94,95].

### 7.2.1.1) Synthèse cutanée :

La synthèse cutanée est tributaire de plusieurs facteurs entre autre :

- La mélanine responsable de la pigmentation de la peau a un rôle protecteur contre les rayons ultraviolets dont les UVB [96] : à quantité égale de vitamine D synthétisée, une personne de phototype foncé devra rester exposée plus longtemps [97].

La prévalence de carence en vitamine D est plus élevée chez les personnes ayant un phototype foncé. En effet, dans une étude américaine, le taux de vitamine D chez des jeunes filles de phototype clair en été était de 102 nmol/l pour 72 nmol/l dans le groupe phototype foncé [98].

Susan S Harris et Bess Dawson-Hughes ont mesuré le taux de vitamine D chez 51 patientes à phototype foncé et 39 à phototype clair de 20 à 40 ans. Les prélèvements ont été effectués en février-mars, juin-juillet, octobre-novembre et encore février-mars. Le taux de vitamine D est toujours inférieur chez les personnes à phototype foncé [99].

- L'âge du patient intervient également dans la capacité à synthétiser la vitamine D. En effet,

- ✓ une analyse de la concentration du précurseur de la vitamine D, le 7 dehydrocholesterol, a montré une baisse de sa concentration dans les tissus cutanés avec l'âge. L'épaisseur de la peau diminue de manière linéaire chez l'homme à partir de 20 ans.

- ✓ Une étude a comparé, après une durée d'exposition égale, le taux de vitamine D chez des patients jeunes par rapport à des patients âgés de 62 à 80 ans. La concentration maximale retrouvée est de 78,1 nmol/l chez les patients jeunes pour 20,8 nmol/l chez les sujets âgés [96].

#### 7.2.1.2) Absorption digestive :

Toutes les pathologies de malabsorption peuvent affecter le taux sérique de vitamine D. Parmi celles-ci, les plus souvent citées sont : la mucoviscidose, la maladie de Crohn, la maladie de Whipple ou la maladie coeliaque.

Certains traitements provoquent une malabsorption comme les gastroplasties avec la technique par bypass et les médicaments réduisant l'absorption du cholestérol.

#### 7.2.1.3) Activation hépatique

Le foie est le lieu indispensable de la première hydroxylation. Seules les pathologies hépatiques diminuant de 90 % son activité entraînent une diminution de cette étape. En dessous de ce seuil, l'activation sera possible mais l'absorption digestive sera perturbée [35].

#### 7.2.1.4) Activation rénale

Le rein est l'organe principal de la formation du métabolite actif. Une insuffisance rénale a des conséquences sur l'homéostasie vitamino-calcique. Dès

lors que la clairance de la créatinine est inférieure à 89 ml/min, il existe une baisse des taux de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Puis pour des valeurs de clairance inférieure à 30 ml/min, il existe une hypocalcémie avec hyperparathyroïdie secondaire entraînant à terme une ostéodystrophie rénale.

Les syndromes néphrotiques abaissent également le taux sérique par leur excrétion substantielle [35].

#### 7.2.1.5) Stockage :

La vitamine D est séquestrée au niveau du tissu adipeux ce qui provoque une baisse de sa biodisponibilité [100].

Une étude a rapporté que le taux de la vitamine D varie de manière significative en fonction de l'obésité. Dans le groupe obésité morbide le taux est de  $37,9 \pm 16$  nmol/l versus  $40,2 \pm 13$  nmol/l dans le groupe obésité non morbide versus  $56,7 \pm 21$  nmol/l dans le groupe non obèse [101].

#### 7.2.1.6) Catabolisme :

Le catabolisme de la vitamine D peut être modifié par certains traitements comme les anticonvulsivants, la rifampicine, les corticoïdes, certains traitements anti-rejets de greffe et certains médicaments utilisés dans la trithérapie anti-VIH [35].

### 7.2.2) Causes extrinsèques :

#### 7.2.2.1) Géographie :

La majorité des apports de vitamine D provient de la voie endogène liée à l'exposition aux rayonnements UV variables avec la latitude, la saison, l'heure et la durée d'exposition.

➤ Latitude : plus on se rapproche de l'équateur donc latitudes basses, plus le taux de vitamine D est haut [102].

L'étude SUVIMAX a analysé 1 569 personnes d'âge moyen de  $50 \pm 6$  ans. Ces individus étaient répartis sur l'ensemble du territoire français de la latitude  $53^\circ$  N à  $43^\circ$  N. Un gradient Nord-Sud a été mis en évidence avec, pour la région Nord, une moyenne de vitamine D de  $43 \pm 21$  nmol/l par rapport à  $94 \pm 38$  nmol/l pour la région Sud Ouest ( $p= 0.01$ ).

➤ La saison joue également un rôle sur la quantité d'UVB transmis et donc sur la vitamine D. Par exemple en France, la synthèse cutanée de pré-vitamine D<sub>3</sub> est maximale de juin à août alors qu'elle est indétectable de novembre à mars [94].

Une étude suisse réalisée d'octobre à juin, sur 3 cantons situés entre le  $46^\circ$  N et le  $47^\circ$  N, a montré cette variation saisonnière. Le point le plus bas se situait en février avec une médiane à 41 nmol/l et le taux le plus haut était atteint en juin avec une médiane à 55 nmol/l [103].

Cette variation a été aussi démontrée dans le sud de la Floride à la latitude  $25,46^\circ$  N. Par exemple pour le sous-groupe des femmes, la moyenne du taux de vitamine D en hiver était de 22 nmol/l ( $55 - 20,8$  nmol/l) et augmentait significativement l'été à 25 nmol/l ( $62,5 - 23,5$  nmol/l) ( $p < 0,01$ ) ce qui représente une augmentation saisonnière de 13 %. La prévalence entre l'hiver et

l'été diminue de 40 % à 22 % pour un taux défini comme inférieur à 50 nmol/l ( $p < 0,001$ ) [104].

➤ L'heure d'exposition influence aussi la production de vitamine D. Ainsi à Boston (42° N), la photosynthèse de précholécalférol est efficace de 7h00 à 17h00 en période d'été, alors qu'au printemps et en automne elle n'est efficace que de 10h00 à 15h00 [96].

#### 7.2.2.2) Modes de vie :

Le type vestimentaire est un facteur influençant le risque de carence de vitamine D. Le travail du Dr Belaïd a montré la forte prévalence de carence chez les patientes portant un vêtement couvrant. En effet, 99 % des 96 patientes étudiées avaient un taux de vitamine inférieur à 53 nmol/l [105].

A la suite de ce travail, le Dr Contardo a montré le lien entre port de vêtement couvrant et carence en vitamine D : il correspond à un risque relatif significatif de 1,32 d'avoir un taux de vitamine D inférieur à 52 nmol/l et de 2,17 pour un taux inférieur à 30 nmol/l [106].

Ces résultats concordent avec la littérature internationale. De nombreuses études ont été effectuées dans des pays ayant une latitude plus basse que la France et ont confirmé ce résultat. Ainsi au Liban (33° N), une étude a comparé des hommes et des femmes (respectivement  $n=99$  et  $n=217$ ), portant ou non un vêtement couvrant, vivant en milieu rural ou urbain. La prévalence de carence sévère en vitamine D est observée chez 41,5 % des femmes et 61,8 % parmi les femmes voilées.

En analyse multivariée le vêtement couvrant est considéré comme un facteur de risque d'hypovitaminose [107].

En Turquie (Istanbul 41° N), des femmes de 14 à 44 ans ont été réparties en fonction de leur style vestimentaire :

- groupe I : les zones habituelles de la peau sont exposées au soleil,
- groupe II : vêtement traditionnel les mains et la face sont découvertes,
- groupe III : habit recouvrant totalement le corps (mains et face incluses).

La moyenne respective du taux de vitamine D pour chaque groupe est de  $56 \pm 41,3$  nmol/l,  $31,9 \pm 24,4$  nmol/l et  $9 \pm 5,7$  nmol/l. La différence est significative entre les groupes I et III ( $p < 0,001$ ), entre les groupes II et III ( $p < 0,03$ ), mais pas entre les groupes I et II ( $p > 0,05$ ). Cette dernière comparaison suggère que l'exposition des mains et de la face permet de synthétiser la vitamine D mais pas de manière suffisante pour éliminer une carence [108].

L'effet néfaste des UV sur la peau est bien connu. Il est le principal facteur de risque de cancer cutané type mélanome et favorise le vieillissement de la peau.

La protection solaire est le sujet de nombreuses campagnes de prévention en France, au Maroc et dans le reste du monde. Cette prévention conseille d'utiliser des crèmes solaires, de porter des vêtements longs et un chapeau et d'éviter l'exposition aux heures les plus dangereuses. Les crèmes solaires fonctionnent comme des barrières bloquant les rayons UV.

MF Holick suggère que certaines personnes, notamment celles ayant un phototype II et III, exposent leur corps au soleil de 5 à 15 minutes sur la période de 10h00 à 15h00 au cours du printemps et de l'été ce qui pourrait être suffisant. Cette exposition permet d'obtenir une légère roseur de la peau « a slight pinkness to the skin ». L'auteur recommande par la suite l'usage d'un écran

solaire avec un indice de protection supérieur à 15 afin de prévenir les effets néfastes d'une exposition solaire chronique [97].

Cependant de nombreuses études n'ont pas pu mettre en évidence un lien entre l'utilisation de crème solaire et l'hypovitaminose [109,110]. Néanmoins, il est nécessaire de continuer à promouvoir l'utilisation de crème solaire pour palier aux risques de cancers cutanés induits par les UV [111].

Les causes et les conséquences de l'hypovitaminose D sont représentées sur la figure ci-dessous (figure 13).

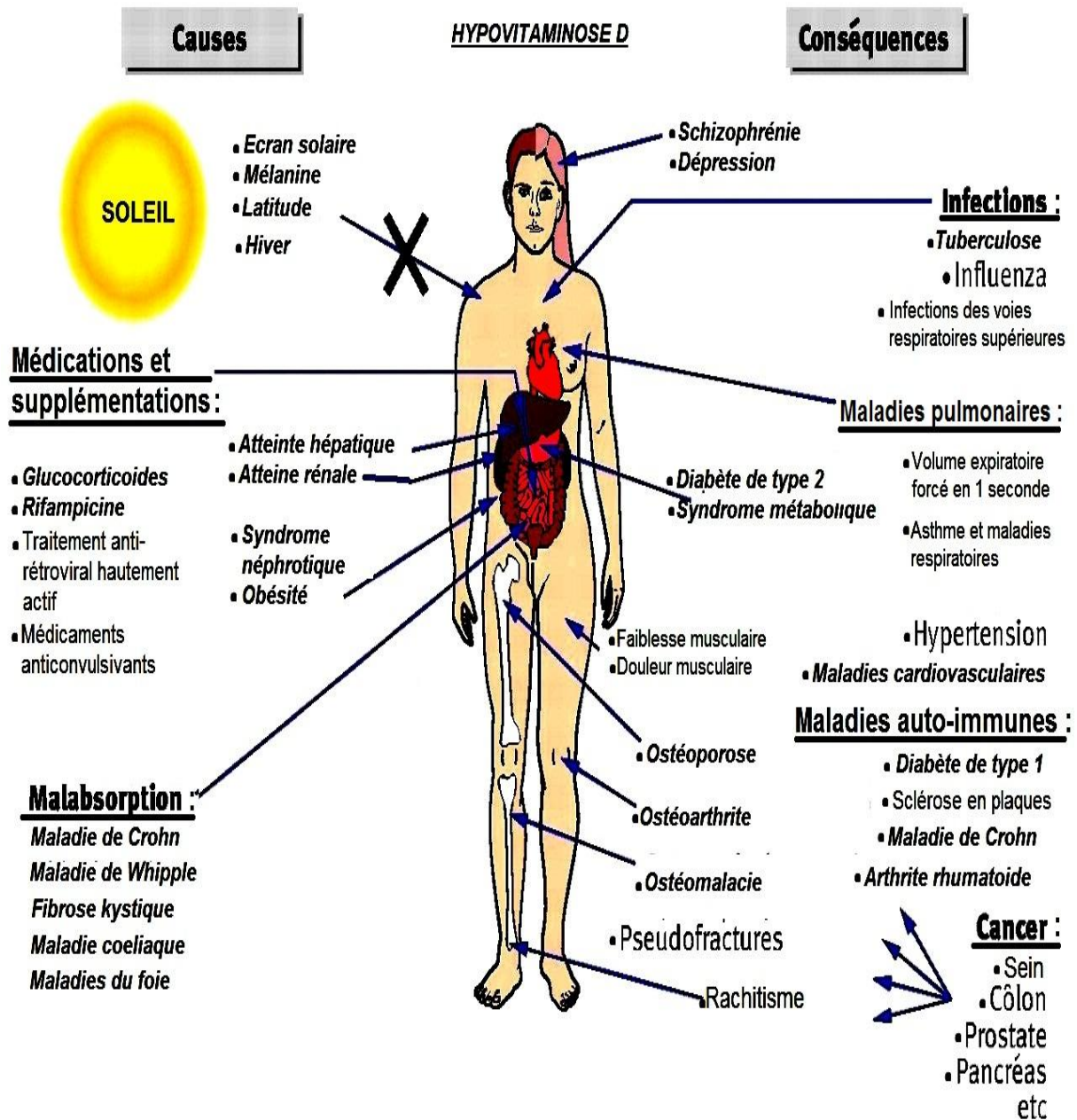


Figure n° 13 : Hypovitaminose D : Causes et conséquences (Figure traduite)  
[112]

## 10) L'hypervitaminose D

L'hypervitaminose D est causée par un excès d'apports exogènes. Elle est due à un abus thérapeutique par ingestion de doses supérieures ou égales à 100-250 µg/jour [5, 8, 113].

Les cas d'hypervitaminose endogène sont rares sauf lors de production non contrôlée de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  par les macrophages dans le cas de granulomatoses (causées par des pathologies telles la tuberculose et les sarcoïdoses) ou de lymphomes [5,8, 114, 115, 116].

L'hypervitaminose D se traduit par :

- des signes généraux et digestifs : fatigue, anorexie, vomissements, diarrhée, céphalées
- une hypercalcémie pouvant inhiber la croissance pendant plusieurs mois
- des signes rénaux : polyurie, polydipsie, protéinurie
- des signes cardiovasculaires : hypertension, calcifications artérielles.

Si elle est très sévère, elle peut produire des troubles de la vigilance et mener au coma [5, 113, 117].

L'intoxication chronique et prolongée entraîne des calcifications vasculaires, une néphrolithiase, une néphrocalcinose et une insuffisance rénale irréversible. Une surveillance de la calcémie, de la calciurie et de la fonction rénale s'avèrent donc nécessaires en cas de traitement vitaminique D prolongé.

Le traitement de l'hypervitaminose comporte l'arrêt de la vitamine D, la diminution du calcium, la prise de liquide et l'administration éventuelle de glucocorticoïdes [5, 117].

➤ Toxicité :

Aux Etats-Unis, l'Institute of Medicine (IOM) pointe l'absence de travaux à long terme sur les effets indésirables d'apport en vitamine D supérieurs à 10 000 UI/j ou le maintien d'une concentration en 25(OH)D supérieure à 250 nmol/l. Néanmoins, d'après les données disponibles, il semble peu probable d'observer des signes de toxicité avec des apports journaliers inférieurs à 10 000 UI.

Selon l'Académie nationale de médecine, l'intoxication à la vitamine D ne serait pas associée à des concentrations de 25(OH)D inférieures à 250 nmol/l. Elle précise toutefois qu'aucune étude clinique sur la tolérance au long cours (plusieurs mois ou années) de concentrations supérieures à 150-200 nmol/l n'a été publiée [50].

## **B – L'obésité :**

### **1) Définition :**

L'obésité est une maladie chronique, en développement constant dans les pays économiquement développés. Elle constitue un enjeu majeur de Santé Publique. L'Organisation Mondiale de la Santé considère cette maladie chronique multifactorielle comme l'une des principales épidémies non infectieuses du XXe et du XXIe siècle.

Sensu stricto, l'obésité se définit comme une inflation des réserves lipidiques stockées sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux.

Définition médicale de l'obésité : à la notion d'excès pondéral, se joint l'évaluation des facteurs de risques cardio-vasculaires, ostéo-articulaires, psychologiques, etc... [118]



**Figure n° 14 : Personne souffrant d'une obésité morbide [119]**

La mesure de référence internationale actuelle est l'indice de masse corporelle (IMC) [ou indice de Quételet ou Body Mass Index (BMI)], égal au rapport du poids (en kg) sur le carré de la taille (en mètres) :

$$\text{IMC} = \text{P}/\text{T}^2 \text{ en kg/m}^2$$

L'IMC, qui est une mesure de corpulence, ne tient pas compte de la répartition du tissu adipeux dont dépend, en partie, le risque de complications associées à l'obésité. C'est le cas de l'adiposité abdominale (mesurée par le tour de taille ou par le rapport tour de taille/tour de hanches) impliquée dans l'augmentation de la mortalité cardiovasculaire et la prévalence du diabète de type 2 [120].

Ainsi, il existe certaines limitations de l'utilisation de l'IMC, notamment lorsqu'il s'agit de comparer des populations très différentes.

Chez l'enfant, l'obésité se définit par des valeurs supérieures au 97<sup>e</sup> percentile de la distribution de l'IMC pour une classe d'âge donnée [118].

Le tableau V montre la classification selon l'IMC chez l'adulte :

Tableau V : Valeurs d'IMC et correspondances [121]

<b>Classification selon l'IMC</b>	<b>IMC (en kg / m<sup>2</sup>)</b>
<b>Maigreur</b>	<b>&lt; 18,5</b>
<b>Normal</b>	<b>18,5 – 24,9</b>
<b>Surpoids</b>	<b>25 – 29,9</b>
<b>Obésité classe I</b>	<b>30 – 34,9</b>
<b>Obésité classe II</b>	<b>35 – 39,9</b>
<b>Obésité classe III</b>	<b>≥ 40</b>

De nombreux déterminants environnementaux et comportementaux interviennent dans ce développement; et ce d'autant qu'il existe des facteurs biologiques, en particulier génétiques de prédisposition à la prise de poids:

- l'alimentation (consommation de lipides élevée, déstructuration des rythmes alimentaires, troubles du comportement alimentaire, apports alimentaires extra-prandiaux, etc.) ;
- l'activité physique (mode de vie sédentaire, urbanisation et progrès techniques entraînant une diminution de l'activité musculaire et des dépenses de thermo-régulation) [122]
- les facteurs génétiques (principalement maladie multi-génique intervenant dans la constitution de l'adiposité et de l'obésité abdominale) [123]
- les déterminants psychologiques (baisse de l'estime de soi, troubles de l'image corporelle, pensées dysfonctionnelles, traumatismes cumulatifs, etc.), sociaux (rejet, ségrégation, stigmatisation, etc.) et culturels [124]

#### 4) Épidémiologie de l'obésité :

Les données les plus récentes estiment que 1,6 milliard d'individus dans le monde sont en surpoids (IMC > 25 Kg/m<sup>2</sup>) et parmi ceux-ci, au moins 400 millions sont obèses [125].

La prévalence ne cesse d'augmenter et les prédictions de l'OMS à l'horizon 2015 sont d'environ 2,3 milliards d'adultes en surpoids dont 700 millions d'obèses. Tous les groupes ethniques sont touchés par l'obésité mais à des degrés divers : de moins de 5 % en Chine, au Japon et dans certains pays africains jusqu'à plus de 75 % dans certaines îles de Polynésie.

En France, l'enquête OBEPI Roche 2009 donne des chiffres de 14,5 % d'obèses dans la population générale (contre 8,5% en 1997) et 31,9 % de la population adulte est en surpoids (contre 29,8 % en 1997) [126].

L'obésité est un problème particulièrement préoccupant chez l'enfant notamment en Europe où l'on a rapporté qu'en 2010, un enfant sur dix était obèse.

L'obésité est une maladie chronique clairement associée à une surmortalité et à une morbidité importante qui ne se limite pas au diabète et aux pathologies cardiovasculaires mais concerne aussi le risque d'accident de la vie quotidienne, de maladies articulaires, voire de cancer et de maladies respiratoires.

En Europe l'obésité serait responsable de 2 à 8 % des dépenses de santé et de 10 à 13 % des décès [127]. Au Maroc, un tiers de la population marocaine (10,3 millions de marocains adultes), dont 63,1% de femmes, sont en situation d'obésité ou de pré-obésité [125].

### 5) Les pathologies liées à l'obésité :

Reconnue par l'OMS comme une maladie « chronique » grave à l'origine de complications sévères parfois mortelles, l'obésité est un enjeu majeur de santé publique à l'échelon mondial.

Elle est définie par une adiposité accrue mais s'accompagne d'un syndrome d'insulinorésistance ou syndrome métabolique. En outre, plus la quantité de graisses dans le corps est importante, plus l'organisme devient résistant à l'effet de l'insuline. Lorsque la production d'insuline ne suffit plus à compenser la résistance périphérique à l'insuline, notamment au niveau du muscle, c'est le diabète :

- une personne obèse a trois fois plus de risque d'être diabétique qu'une personne non obèse

- plus de 80 % des diabètes de type 2 peuvent être attribués à l'obésité.

D'autres pathologies sont associées au développement de l'obésité et de l'insulinorésistance : l'hypertension artérielle (HTA), l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les artériopathies diffuses et autres complications propres à ces états pathologiques. Les dyslipidémies, associées au syndrome métabolique en lien avec un dysfonctionnement hépatique, renforcent le risque vasculaire.

Les problèmes respiratoires liés à l'obésité sont avant tout les problèmes d'hypoventilation alvéolaire et les apnées du sommeil. Ces derniers affectent 20 à 30 % des sujets obèses.

Les problèmes rhumatologiques sont aussi fréquents, responsables d'arthralgies invalidantes induisant une consommation importante d'antalgiques voire d'antidépresseurs.

Au niveau des membres inférieurs, l'obésité est aussi l'origine de jambes lourdes, de varices et de phlébites limitant la qualité de vie.

Il existe également une relation entre excès de poids et certains cancers. Ainsi, chez l'homme, les incidences des cancers gastriques, prostatiques et rénaux sont majorées chez l'obèse tandis que chez la femme le même phénomène est observé pour les cancers mammaires et utérins [128].

## C - la stérilité :

### 4) Définition :

La stérilité représente l'incapacité de concevoir naturellement, de porter ou d'accoucher un enfant sain. C'est donc un problème clinique nécessitant le recours à un soutien médical.

### 5) Causes de la stérilité :

Le corps médical considère généralement un couple comme stérile si, après 2 ans de rapports sexuels réguliers, il n'a toujours pas d'enfant.

Dans le monde, un couple sur sept est touché par la stérilité :

- dans 30 à 50 % des cas le problème vient de l'infertilité masculine seulement,
- dans 30 % des cas le problème vient de la femme seulement,
- dans 30 % des cas le problème vient des deux conjointes,
- dans 10 % des cas, il n'y a pas de problème physique qui empêcherait la fécondation [129].

Certaines causes d'infertilités sont génétiques, congénitales, fonctionnelles (absence de spermatogenèse par port de pantalons serrés) ou bien accidentelles (détérioration de l'appareil génital à la suite d'un grave traumatisme), voire psychosomatiques ou encore liées à des polluants environnementaux reprotoxiques ou se comportant comme des leurrex hormonaux pour l'organisme.

## 2.1) Chez la femme :

Le premier problème étant lié à l'ovaire et à l'ovulation, on observe aussi un mauvais captage des ovules par les pavillons ovariens lors de l'ovulation, une réaction corticale (réaménagements dans l'ovule lors de la fécondation) anormale, un arrêt des divisions de l'embryon, etc...

Chez la femme, la stérilité peut être liée à :

- ✓ l'incapacité de produire un ovule sain (pas d'ovulation, problèmes de l'hypophyse, manque de progestérone, pas de maturation des follicules) ;
- ✓ une mauvaise conformation des trompes de Fallope ;
- ✓ une absence ou mauvaise qualité de la glaire cervicale ;
- ✓ l'incapacité de mener à terme une grossesse due à des problèmes hormonaux ou de conformation de l'utérus ;
- ✓ Facteurs endocriniens ;
- ✓ Facteurs ovariens ;
- ✓ Facteurs tubaux / péritonéaux ;
- ✓ Facteurs utérins ;
- ✓ Facteurs cervicaux ;
- ✓ Facteurs vaginaux [130].

## 2.2) Chez l'homme :

Certaines causes de stérilité masculine peuvent être déterminées par l'analyse de l'éjaculat, qui contient le sperme. Cet examen comprend la numération des spermatozoïdes et la mesure microscopique de leur mobilité :

- ✓ faible production de spermatozoïdes, oligospermie, ou absence de spermatozoïdes (azoospermie) ou spermatozoïdes morts (nécrospermie);
- ✓ un échantillon de sperme normal quant à la numération mais de mobilité faible, ou asthénospermie
- ✓ Ces anomalies peuvent être cumulatives, oligoasthénotéatospermie
- ✓ Anomalies des spermatozoïdes : des spermatozoïdes anormaux (sans flagelle, sans tête ou acrosome, immobiles, insensibles au chimiotactisme) ;
- ✓ Anomalies testiculaires
- ✓ Causes endocriniennes
- ✓ Anomalies génétiques [130].

## 6) Conduite à tenir devant un examen clinique normal :

### 3.1) Chez l'homme :

Dosages hormonaux :

- FSH
- LH
- Testostérone
- Prolactine

### 3.2) Chez la femme :

Dosages hormonaux plasmatiques : ils ne peuvent être interprétés que s'ils sont réalisés dans des jours précis du cycle au cours d'un cycle spontané.

Les prélèvements sanguins sont pratiqués de préférence en fin de matinée, loin des repas :

- ✓ Au 5<sup>ème</sup> jour du cycle : FSH, LH, prolactine, oestradiol, testostérone, delta androstène-dione, SDHA, TeBG, 17-OH-progestérone ( si hirsutisme ou hyperandrogénie)
- ✓ Au 3<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> jour du plateau thermique : oestradiol et progestérone [131].

*Deuxième partie :*

*Corrélation entre vitamine D, obésité et  
stérilité*

## A – Liens entre vitamine D et obésité :

### 5) L'obésité, facteur de risque de carence en vitamine D :

L'obésité est un facteur de risque indépendant reconnu de déficit en vitamine D.

Selon les études et les critères retenus pour définir le statut en vitamine D, la fréquence des déficits varie entre 21 et 81% chez l'obèse [132,133].

Goldner et coll., en utilisant les critères actuellement admis (carence pour des taux de 25OH vitamine D inférieure à 50 nmol/L et insuffisance pour des taux compris entre 50 et 75 nmol/L) rapportent que chez des sujets obèses (IMC moyen :  $56,4 \pm 12,3$  kg/m<sup>2</sup>), la fréquence des carences est de 61% et celle des insuffisances de 90% contre respectivement 12 et 32% chez des témoins appariés pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'exposition solaire [134].

Goldner et coll, en définissant l'hyperparathyroïdie par un taux de PTH supérieure à 70 ng/L, trouvent que 49% des sujets obèses sont en hyperparathyroïdie, contre 2% pour les sujets témoins [134].

Finalement c'est tout l'axe parathyroïde-vitamine D qui est influencé par l'IMC et l'obésité associée à un taux accru d'hyperparathyroïdie variable de 25 à 50 % selon les études [132,133].

## 6) Mécanismes expliquant la carence en vitamine D chez l'obèse :

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'association entre l'obésité et l'hypovitaminose D :

- ✓ carence d'apport alimentaire,
- ✓ moindre exposition solaire du fait de la sédentarité
- ✓ ou encore un rétrocontrôle négatif sur la synthèse hépatique de 25(OH)D par la 1,25(OH)<sub>2</sub>D qui est augmentée en cas d'obésité [135].

Il est toutefois démontré que s'ils existent, ces mécanismes sont secondaires et que des mécanismes spécifiques sont en cause. Il est rapporté dans plusieurs études que les taux circulants de 25(OH)D sont corrélés négativement à l'IMC et à l'adiposité et, qu'à l'inverse, les taux de PTH sont corrélés positivement à ces deux paramètres [134,136].

Les études de régression multiples montrent, après ajustement sur l'âge, l'apport alimentaire et l'exposition solaire, que l'IMC et l'adiposité sont les seuls déterminants des taux circulants de 25OH vitamine D. De plus, chez les sujets obèses, les taux circulants de vitamine D ne diffèrent pas entre les saisons hivernales et estivales, à la différence de ce que l'on observe chez les sujets de poids normaux [134]. Tout cela rend compte d'un métabolisme particulier de la vitamine D au cours de l'obésité. La diminution de la réponse à l'exposition solaire pourrait être due à une baisse de la conversion cutanée de la provitamine D3 en pré vitamine D3 comme cela est suggéré par les travaux de Wortsman et al. La deuxième théorie retenue est celle d'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 [137].

Bouloumié et coll ont démontré que les métalloprotéinases matricielles (MMP) jouent un rôle important dans la pathogenèse de l'obésité [138].

Les MMP sont des enzymes protéolytiques qui sont responsables du remodelage de la matrice extracellulaire et de la régulation de la migration des leucocytes à travers la matrice extracellulaire. Cette migration est une étape importante dans la physiopathologie inflammatoire et infectieuse.

Les MMP sont produites par de nombreux types cellulaires, y compris les lymphocytes, les granulocytes, les astrocytes et les macrophages activés.

Le calcitriol module l'expression tissulaire de MMP [139]. Par ailleurs, un analogue de la vitamine D a également été impliqué dans la réduction de certaines MMP notamment la MMP-2, MMP-9, Ainsi, le calcitriol pourrait jouer un rôle important dans les processus pathologiques de l'obésité par régulation du niveau de MMP et la régulation des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases [140].

## 7) Conséquences de la carence :

Les conséquences chez le sujet obèse du déficit chronique en vitamine D sont débattues. Dans la population générale, ce déficit est associé à une augmentation des évènements cardiovasculaire [141] et l'augmentation de la PTH est un facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire [142]. Les conséquences métaboliques de l'altération de l'axe parathyroïde-vitamine D chez l'obèse morbide sont plus controversées.

Ainsi Hjelmessaeth et coll. [143] montrent que la PTH est un facteur prédictif indépendant de syndrome métabolique dans une cohorte de 1170 sujets obèses morbides alors que d'autres ne rapportent aucune association significative entre PTH, vitamine D et syndrome métabolique dans une population similaire [144]. L'obésité est habituellement considérée comme protectrice vis-à-vis de l'ostéoporose et il est licite de s'interroger sur les conséquences osseuses du déficit chronique en vitamine D dans cette population. Dans une étude récente, Casagrande et coll. rapportent chez 33 femmes obèses morbides (IMC moyen  $43,2 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup>) dont 81,8% présentaient une insuffisance en vitamine D, une augmentation significative de la résorption osseuse, corrélée à l'IMC et au déficit en vitamine D sans répercussion sur la densité minérale osseuse [132].

## 8) Rapport entre obésité et vitamine D

Les chercheurs de l'Institute of Child Health (Londres), des Universités de Cambridge, Boston, d'Helsinki, de la VU University (Amsterdam), de la McGill University ont montré que les personnes ayant des variations génétiques connues pour être associées à l'obésité ont aussi de plus faibles niveaux de vitamine D. En revanche, les personnes ayant des variations génétiques liées à de faibles taux de vitamine D n'ont pas de risque accru d'obésité. Cela établit le sens de la relation, l'obésité provoquant des niveaux plus faibles de vitamine D. C'est une méta-analyse de 21 études génétiques portant sur le lien entre les niveaux de vitamine D et l'IMC.

Cette méta-analyse a validé les associations entre vitamine D, variations génétiques et IMC, identifiées chez plus de 120 000 personnes participant à une grande étude génétique (GIANT).

Les chercheurs ont constaté que :

- chaque augmentation d'une unité d'IMC (soit d'1kg/m<sup>2</sup>) est associée à une réduction de 1,15% du niveau de vitamine D dans le sang,
- chaque augmentation de 10% de l'IMC est associée à une réduction de 4,2% des niveaux de vitamine D,
- chaque augmentation d'un point du score de variation génétique liée à l'IMC est associée à une diminution faible mais significative des niveaux en vitamine D,
- les variations de score de variation génétique liée à l'IMC, le sont aussi à la variation des taux de vitamine D,
- les variations génétiques associées aux niveaux de vitamine D sont bien fortement associées aux niveaux mesurés de vitamine D dans le corps, mais pas à l'IMC.

Ils ont conclut que lutter contre l'obésité, c'est aussi, lutter contre la carence en vitamine D et donc qu'un IMC plus élevé peut entraîner une baisse des niveaux de vitamine D, mais que l'effet inverse des taux de vitamine D sur l'IMC est probablement faible.

La vitamine D étant stockée dans les cellules graisseuses, les chercheurs pensent que la plus grande capacité de stockage chez les personnes obèses empêche la vitamine D de circuler normalement dans le sang [145].

D'après une étude américaine, qui rejoint ce qui précède, l'apport quotidien en vitamine D chez les adolescents obèses devrait être bien plus élevé que les recommandations actuelles. L'obésité empêche en effet la vitamine D de passer dans le sang, en la stockant dans les graisses. Or cet apport est très important pour la santé osseuse.

Selon une autre étude américaine publiée en début novembre 2011, les adolescents obèses auraient besoin d'apports bien plus importants en vitamine D que les adolescents en sous poids

Une étude menée par Catherine Peterson et col de l'université de Missouri-Columbia a rapporté que les jeunes obèses ont besoin d'un apport quotidien d'au moins 4.000 UI (Unité internationale) de cette vitamine, soit sept fois plus que les recommandations actuelles (600 UI) de l'Institut de médecine américain.

Pour mener à bien l'étude, les chercheurs ont donné à un groupe d'adolescents en surpoids des compléments de vitamine D3 (4.000 UI/jour pendant six mois) et à un autre un placebo. Ils sont parvenus à la conclusion que même si le seuil maximum recommandé était largement dépassé, ce traitement était sûr et améliorait la santé des jeunes [146].

*Cela signifie que les médecins doivent évaluer avec attention le taux de vitamine D de leurs patients obèses ou en surpoids.*

Des travaux récents apportent de nouvelles preuves sur le lien existant entre l'obésité et de faibles taux de vitamine D. Cette découverte pourrait aider à expliquer pourquoi le fait d'avoir des kilos en trop augmente le risque d'un grand nombre de maladies.

Le travail réalisé par Zoya Lagunova, du Centre-Rikshospitalet Radiumhospitalet à Oslo, en Norvège, a permis d'étudier les taux de vitamine D et de sa forme hormonale active  $1,25(OH)_2D$  chez près de 1.800 personnes. La plupart des sujets étaient en surpoids et 11% ont été considérés comme souffrant d'obésité morbide, avec un indice de masse corporelle :  $IMC \geq 40Kg/m^2$ .

Cette étude a rapporté que la tendance à l'augmentation du poids était concomitante à la tendance à la baisse du taux de la vitamine D.

Les auteurs ont attribué l'association de l'obésité à un taux bas de vitamine D au fait qu'une grande partie de la vitamine D, produite par la peau ou ingérée, est distribuée dans les tissus adipeux. Les personnes obèses peuvent prendre autant de vitamine D dans leur alimentation, dans les suppléments alimentaires ou par exposition solaire, que les gens qui ne sont pas obèses, mais leur taux sanguin aura tendance à être plus bas.

Les chercheurs ont conclu que les taux de  $1,25(OH)_2D$  pourraient être un meilleur indicateur de la vitamine D que les taux circulants de vitamine chez les personnes obèses.

Selon Clifford J. Rosen, du Maine Medical Center Research Institute, le dosage de la  $1,25(OH)_2D$  est plus difficile et coûteux et ne serait pas un très bon indicateur du statut en vitamine D [147].

Une autre étude prospective menée par Carlin AM et coll a évalué l'état nutritionnel en vitamine D chez 279 patients souffrant d'obésité morbide avant la chirurgie de pontage gastrique. L'âge moyen des patients était de  $43 \pm 9$  ans ; 87% d'entre eux étaient des femmes et 72% étaient de race blanche.

Avant la chirurgie de pontage gastrique, la majorité des patients obèses morbides avaient une hypovitaminose D et une hyperparathyroïdie secondaire.

Pour la vitamine D, l'état nutritionnel a été évalué par la mesure du taux sérique de 25(OH)D. En outre, des échantillons de sérum ont été analysés pour le calcium, la phosphatase alcaline, la PTH intacte et la 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

- La calcémie et la phosphatase alcaline étaient normales chez respectivement 88% et 89% des patients,
- L'hypovitaminose D, définie quand le taux sérique de 25(OH)D est inférieur ou égal à 20 ng /ml était retrouvée chez 166 patients (60%).
- Un niveau de PTH élevé était constaté chez 48% des patients.
- Une corrélation inverse significative a été trouvée à la fois entre le taux sérique de la 25(OH)D et l'indice de masse corporelle ( $r = 0.15$ ,  $p = 0.012$ ) et taux de PTH sérique ( $r = 0.45$ ,  $p < .001$ ) [148].

Buffington C et coll. du département de chirurgie de l'Université du Tennessee ont examiné les taux de 25(OH)D chez 60 femmes souffrant d'obésité morbide en pré-opératoire. 62% d'entre elles présentaient des taux de 25 OHD sous la normale (16-74 ng / ml). Ces taux n'étaient pas associés à la réduction de la calcémie, des phosphatases alcalines, ou à une dysfonction rénale, et ne sont pas significativement corrélés à l'âge des patients.

Cependant, les niveaux de 25(OH)D étaient significativement ( $p < 0,0001$ ) et négativement corrélés à la masse corporelle ( $r = -0,49$ ).

Ces données suggèrent que les faibles doses de vitamine D peuvent être associées à l'obésité en soi [149].

Une étude réalisée aux USA s'est intéressée aux relations entre les concentrations sériques de 25(OH)D et les indices de risque cardio-métabolique chez 3890 individus non diabétiques, parmi lesquels 1882 personnes issues de la cohorte de Framingham (54% étaient des femmes) dont l'âge moyen était de  $40 \pm 8,7$  ans et l'IMC de  $26 \pm 5,3$  kg/m<sup>2</sup>. Les volumes des tissus adipeux sous-cutanés (SAT) et viscéraux (VAT) ont été estimés par multidétecteur tomодensitométrie (CT).

Les volumes d'adiposité plus élevés ont été corrélés avec un taux bas de 25(OH)D entre les différentes catégories de l'IMC, y compris chez les personnes maigres (IMC < 25 kg / m<sup>2</sup>).

La prévalence de la carence en vitamine D (25(OH)D < 20 ng / ml) était trois fois plus élevée chez les personnes à haut SAT et haut VAT que chez ceux à faible SAT et faible VAT (P < 0,0001).

Il en résulte que le lien négatif entre IMC et vitamine D persiste après ajustement sur les apports alimentaires et le niveau d'activité physique.

Le statut en vitamine D est fortement associé à la variation de l'adiposité sous-cutanée et viscérale en particulier [150] (Figure n°15 et 16).

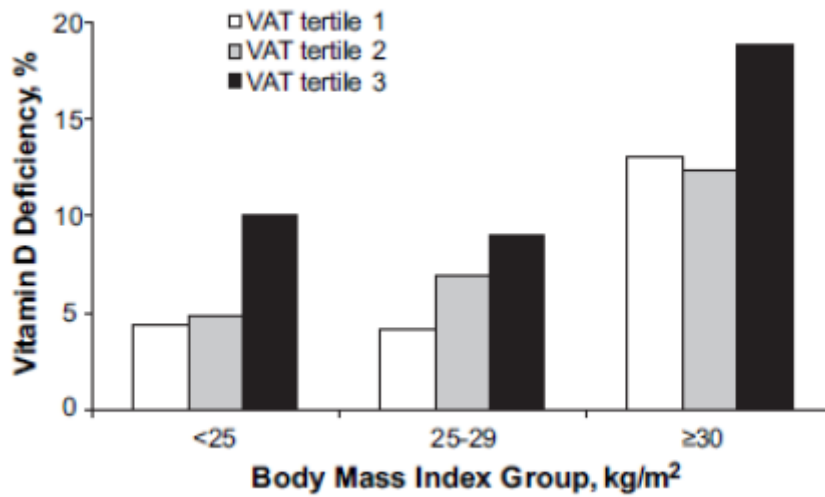


Figure n° 15 : Prévalence du déficit en vitamine d (<20 ng/ml) en fonction du tertile de tissu adipeux viscéral [150]

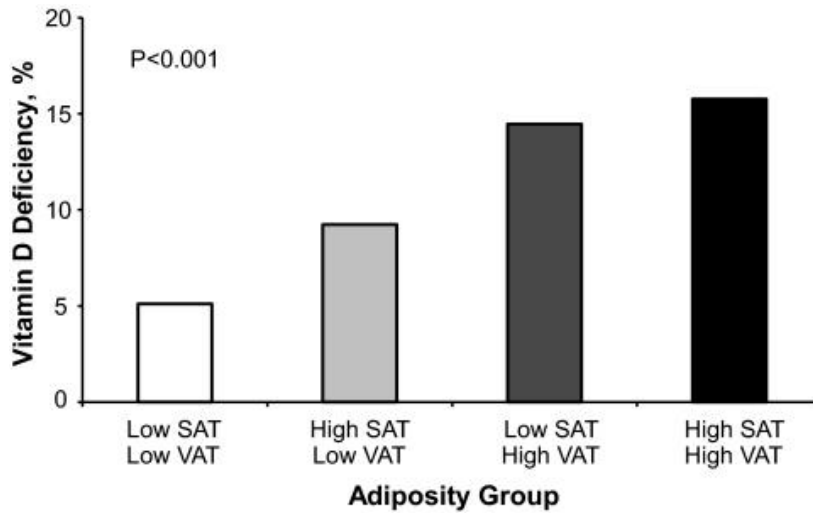


Figure n°16 : Prévalence de la carence en vitamine D par groupe d'adiposité (SAT et VAT) [150]

Une autre étude américaine réalisée cette fois-ci par Parikh SJ et coll. en 2004, incluant une large cohorte d'adultes dont 154 obèses (IMC moyen de  $37,3 \pm 5,8$  kg / m<sup>2</sup>) et 148 témoins (IMC moyen de  $25,6 \pm 2,9$  kg / m<sup>2</sup>), s'est intéressée à la nature de la relation entre l'obésité et l'augmentation de la 1,25(OH)D, et ce en examinant les relations entre les hormones calciotropes et l'adiposité corporelle.

Des mesures du taux sérique de PTH intacte, de 25(OH)D, et de 1,25(OH)<sub>2</sub>D ont été réalisées et ont montré que :

- la PTH sérique était positivement corrélée à la fois avec l'IMC ( $r = 0,42$  ;  $p < 0,0001$ ) et à la masse grasse corporelle ( $r = 0,37$  ;  $p < 0,0001$ ) .
- La 25(OH)D sérique était négativement corrélée à l'IMC ( $r = -0,4$  ;  $p < 0,0001$ ) et à la masse grasse corporelle ( $r = -0,41$  ;  $p < 0,0001$ ) .
- La 1,25(OH)<sub>2</sub>D sérique était également négativement corrélée à l'IMC ( $r = -0,26$ ,  $p < 0,0001$ ) et à la masse grasse corporelle ( $r = -0,25$  ;  $p = 0,0001$ ) .
- La 1,25(OH)<sub>2</sub>D sérique était significativement plus faible chez les obèses que chez les sujets non obèses ( $105,7 \pm 41,1$  vs  $124,8 \pm 36,7$  pmol / l ;  $p < 0,0001$ ).

Les auteurs attribuent ces corrélations au stockage de la vitamine D dans les cellules adipeuses et voient donc plutôt l'obésité comme une cause de la carence en vitamine D que l'inverse [151].

Une étude, espagnole cette fois-ci, a été réalisée par Vilarrasa N en 2007 à partir d'une cohorte de:

- 43 femmes avec obésité morbide,
- 28 femmes avec obésité non morbide (modérée ou sévère)
- 50 femmes avec IMC <30 kg/m<sup>2</sup>

Les femmes obèses avaient des concentrations de 25(OH)D plus basses que celles avec IMC < 30 kg/m<sup>2</sup> (p=0,001).

Par ailleurs, la concentration de 25(OH)D était inversement associée au poids, à l'IMC, au rapport tour de taille / tour de hanche et à la quantité de masse grasse corporelle (p=0,0001).

Cette relation entre masse grasse et 25(OH) D persistait même après ajustement sur le poids, l'IMC et le rapport tour de hanche [152].

D'autre part, une étude menée par Konradsen S et coll. en 2008 sur 2187 sujets avait pour but d'évaluer la relation entre l'IMC et les concentrations sériques de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

L'IMC, la 25(OH)D et la 1,25(OH)<sub>2</sub>D ont été évalués. La cohorte a été divisée en 5 groupes en fonction de l'IMC.

Les résultats montrent que plus l'IMC est élevé, plus il y a une diminution significative de la 25(OH)D sérique et de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D (p<0.001).

L'étude a conclu qu'il existe une association inverse entre l'IMC et les concentrations sériques de 25(OH)D et de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Les auteurs en concluent que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D n'est pas un facteur biologique déterminant dans le développement de l'obésité [153].

Par ailleurs, en 2011, une étude menée par Marie Deniel et coll. a évalué sur une durée de 12 mois, l'effet de la perte de poids sur les niveaux de la

25(OH)D. Au total, 439 femmes ménopausées, en surpoids ou obèses ont été recrutées et assignées dans 4 groupes différents et de façon randomisée :

- restriction calorique (n=118)
- pratique d'une activité physique (n=117)
- restriction + activité physique (n=117)
- groupe contrôle (n=87)

La restriction calorique avait pour objectif d'atteindre une perte de poids de 10% et la pratique de sport consistait à 45 min d'activité 5 fois par semaine.

Dans cette évaluation, aucun changement significatif des niveaux sériques de 25(OH)D n'a été trouvé entre les groupes d'intervention et le groupe contrôle. Cependant, les femmes ayant perdu moins de 5%, entre 5-9,9%, 10-14,9% et plus de 15% de leur poids initial ont vu leur taux de 25(OH)D augmenter de 2.1, 2.7, 3.3 et 7.7 ng/ml respectivement ( $p = 0.002$ ).

Cette étude montre qu'une perte de poids importante, par une restriction calorique ou éventuellement par une activité physique, permet d'augmenter le taux de 25(OH)D circulante [154].

Snijder et coll., dans le but d'évaluer l'association entre l'adiposité et les concentrations sériques de 25(OH)D et de PTH, ont réalisé une étude sur 453 participants originaires d'Amsterdam et âgés de 65 ans et plus.

Les concentrations sériques de 25(OH)D et PTH, l'indice de masse corporelle, le tour de taille, rapport taille/hanche ont été déterminés. La masse grasse a été évaluée par DEXA.

L'indice de masse corporelle, le tour de taille, et la somme des plis cutanés ont été associés de manière significative avec des taux faibles de 25(OH)D ( $p < 0,05$ ) et des taux élevés de PTH ( 0,166, 0,113, et 0,114, respectivement ; tous  $p < 0,05$  ).

Le pourcentage de graisse corporelle totale était plus fortement associée à la 25-OH - D et à la PTH (-0,261 et 0,287 respectivement,  $p < 0,001$ ).

Les auteurs ont conclu que la graisse corporelle totale est inversement associée à des niveaux de 25 -OH- D et est positivement associée à des taux de PTH [155] (Figure n°17).

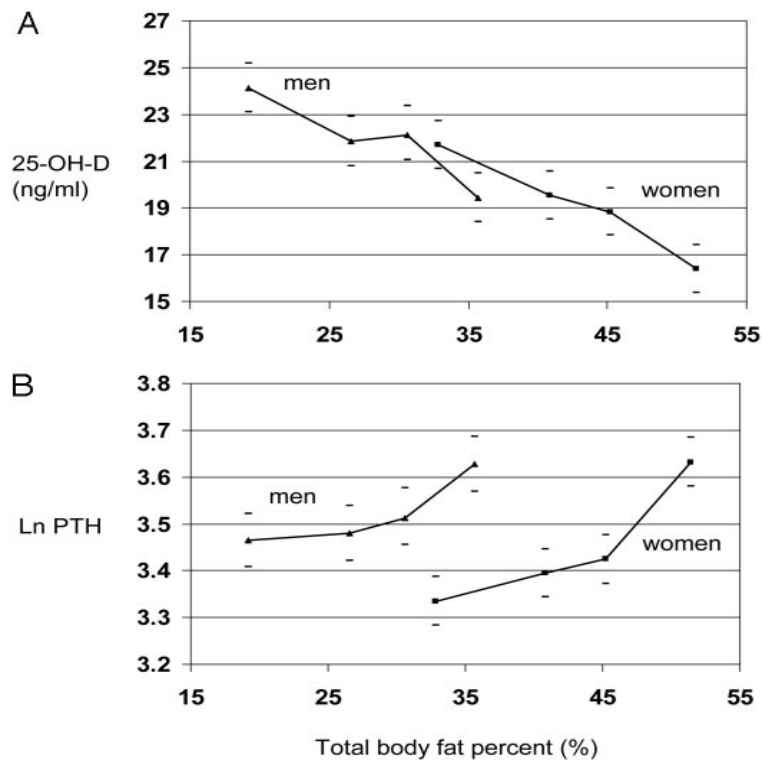


Figure n°17 : Associations entre masse grasse et concentration sérique de 25(OH)D et taux de PTH [155]

Enfin, une étude transversale a été réalisée par Bellia A et coll. chez les patients obèses subissant une évaluation clinique avant la chirurgie bariatrique. Un total de 147 sujets obèses dont l'IMC moyen était de  $43,6 \pm 4,3 \text{ kg / m}^2$  ont été inclus.

Les paramètres sériques recueillis étaient : la 25(OH)D , la protéine C-réactive haute sensibilité ( hs CRP ) , le fibrinogène , l'interleukine- 6 (IL- 6 ) , le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  ( TNF-  $\alpha$  ) , la leptine , l'adiponectine et le profil lipidique.

La graisse corporelle totale (FAT kg), le pourcentage de graisse corporelle totale (FAT %) et la masse grasse du tronc ( TrFAT ) ont été évalués.

Les patients dans le tertile le plus bas de 25 (OH) D étaient significativement plus obèses avec un taux plus élevé de masse grasse du tronc, plus résistants à l'insuline, et avaient des niveaux plus élevés de glycémie à jeun et post prandiale ( $p < 0,05$  pour tous).

Dans une analyse de régression multivariée, le taux de 25(OH)D était inversement lié aux niveaux de hs CRP, IL- 6 et TNF-  $\alpha$  après prise en compte de l'âge , du sexe , de la saison du recrutement , de l'IMC , de la masse grasse corporelle totale et de la masse grasse du tronc (  $p < 0,01$  pour tous) .

Cette étude a clairement montré que chez les sujets extrêmement obèses, les concentrations sériques de 25(OH)D sont inversement associés à plusieurs biomarqueurs de l'inflammation systémique, indépendamment de la quantité totale de la masse grasse [156] (figure n°18).

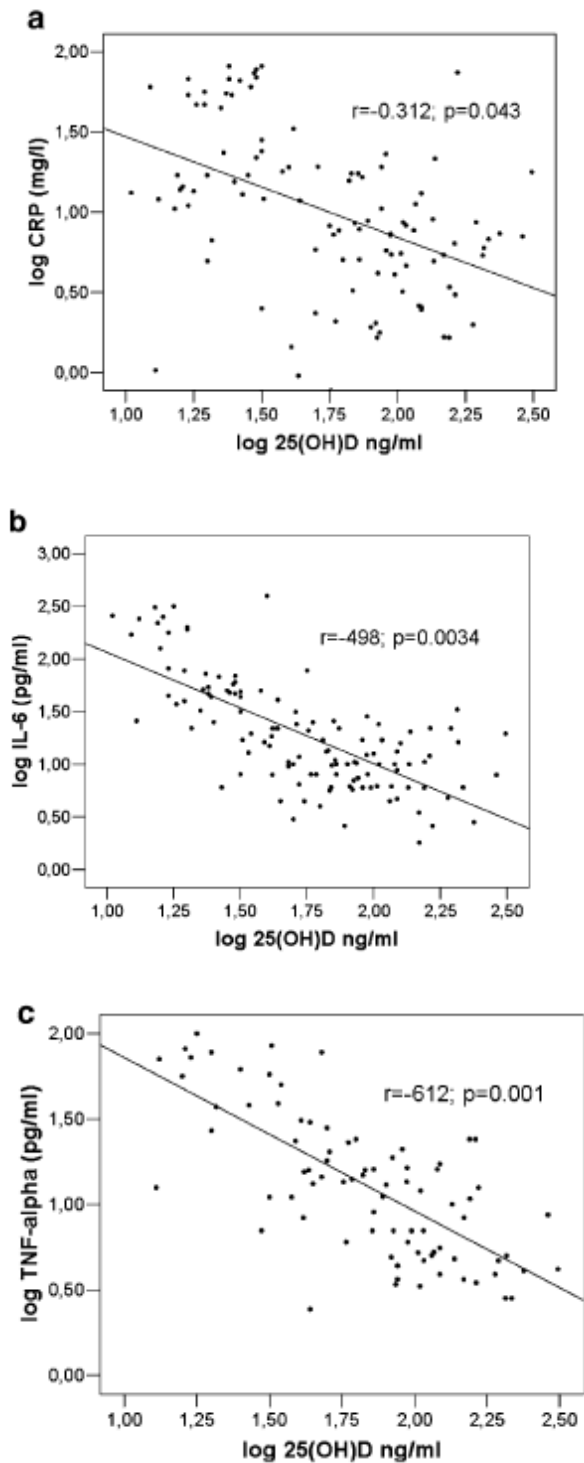


Figure n° 18 : Associations de la concentration sérique de 25(OH) vitamine D avec la CRP (a), IL-6(b) et le TNF $\alpha$  (c) [156]

## **B – Liens entre vitamine D et stérilité :**

Rappelons que plusieurs raisons peuvent expliquer l'infertilité chez un couple. Dans 30 à 40% des cas, la cause serait liée à la qualité du sperme. Dans d'autres cas, un désordre hormonal ayant des répercussions sur les ovaires peut être le facteur déclencheur. Beaucoup de couples n'arrivant pas à concevoir un enfant se tournent vers des traitements coûteux.

Depuis quelques années, un nombre important d'études évoque la place de la vitamine D en biologie de la reproduction et les effets éventuellement néfastes sur la fertilité humaine d'une insuffisance en vitamine D (figure 19).

Déjà présent dans la plupart des tissus, le récepteur à la vitamine D (VDR) l'est aussi dans les tissus reproducteurs.



Figure 19 : Effets non classiques des vitamines D sur les différents tissus (relatifs à la fertilité humaine) [157]

### 3) Vitamine D et modèle animal :

Des études expérimentales ont démontré que l'ovaire est un organe cible de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  soulevant la possibilité qu'il peut jouer un rôle dans la modulation de l'activité ovarienne [158]. Des expériences portant sur l'importance de la

fertilité dans la capacité de reproduction, montrent que l'hypovitaminose D chez des rats réduit les taux de fécondité [159].

Dans le tractus génital de rongeurs mâles, le VDR a été trouvé dans les muscles lisses de l'épididyme, dans les spermatogonies, et les cellules de Sertoli, indiquant un rôle de la vitamine D dans la spermatogenèse et la maturation des spermatozoïdes chez les rats [160,161].

Dans le modèle animal, la majorité des modèles expérimentaux se sont intéressés à la carence en 25(OH)D, sur des souris placées en situation de diète en vitamine D ou des souris transgéniques.

Chez des souris transgéniques, la carence en vitamine D serait à l'origine d'une oligospermie, un hypogonadisme, une diminution de l'expression de l'activité aromatasase. Pour certains auteurs, cet effet délétère serait lié à un mécanisme primaire d'hypocalcémie, d'hypophosphorémie, en rapport avec l'insuffisance en vitamine D.

Chez les rongeurs, le déficit en vitamine D se traduisait par une baisse de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes, et par une diminution de la fertilité [162].

Zanatta et coll . ont rapporté que  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  déclenche les actions de la membrane plasmique en modulant l'absorption du calcium et en modifiant l'activité de la gamma -glutamyl transférase (impliquée dans la synthèse de protéines spécifiques sécrétées par les cellules de Sertoli) dans les testicules immatures de rats [163].

Récemment, il a été montré chez les souris que le traitement par la vitamine D augmenterait la régulation de certains gènes spécifiques des testicules, parmi lesquels, le régulateur des cellules impliquées dans l'homéostasie du cholestérol, exprimé principalement dans les cellules de

Sertoli , et dont l'augmentation de la régulation suite au traitement par la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pourrait influencer sur la fertilité masculine [164].

Des études menées chez les rats ont permis de conclure que la vitamine D jouait un rôle important dans le testicule par des effets génomiques [165].

Enfin, l'université de Graz en Autriche a effectué une recherche sur le modèle humain et animal. Elle a rapporté que la suppression des récepteurs à la vitamine D, chez des souris, entraînait une réduction du nombre de spermatozoïdes et de leur mobilité. De plus, les structures des testicules, des ovaires et de l'utérus seraient affectées [166].

#### 4) Vitamine D et reproduction humaine

##### 2.1) Chez la femme :

##### 2.1.1) Analyse biologique des marqueurs en rapport avec la vitamine D

Chez les femmes, il a été démontré que le VDR est exprimé dans les ovaires [167], dans des cellules ovariennes mixtes, et dans des cultures purifiées de cellules de la granulosa indiquant un rôle dans la stéroïdogénèse des hormones sexuelles [168].

De même, le placenta humain exprime le CYP27B1 (encodage de la 1 $\alpha$ -hydroxylase) et le VDR [168, 169]. De plus, ce dernier a été trouvé dans l'endomètre humain [167].

Vigano et coll. [171] ont découvert par la mesure des concentrations de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> dans le surnageant des cellules de l'endomètre traitées avec de la

vitamine D, que l'endomètre était capable d'effectuer la synthèse extrarénale de la forme active de la vitamine D.

Les auteurs ont également montré que la forme active du gène  $1\alpha$ -hydroxylase était exprimée dans les cellules du stroma endométrial humain [171].

De même, il a été démontré dans une lignée cellulaire de choriocarcinome que l'activité du cytochrome P450 aromatasase (qui catalyse la biosynthèse des oestrogènes) et son expression sont stimulées par le calcitriol [172].

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  régule l'expression et la sécrétion de la gonadotrophine chorionique humaine dans les syncytiotrophoblastes humains [173] et augmente la production placentaire des stéroïdes sexuels [174].

D'autres études ont montré que le calcitriol :

- favorise le transport du calcium dans le placenta [175],
- stimule l'expression de l'hormone lactogène placentaire [176]
- et régule l'expression du gène HOXA10 dans les cellules du stroma de l'endomètre humain [177].

### 2.1.2) Effets de la vitamine D sur les tissus reproducteurs féminins :

Il existe des preuves que la vitamine D exerce des effets sur la reproduction des femmes y compris lors des Fécondation In Vitro (FIV), syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), endométriose ainsi que sur la stéroïdogénèse (figure 20).

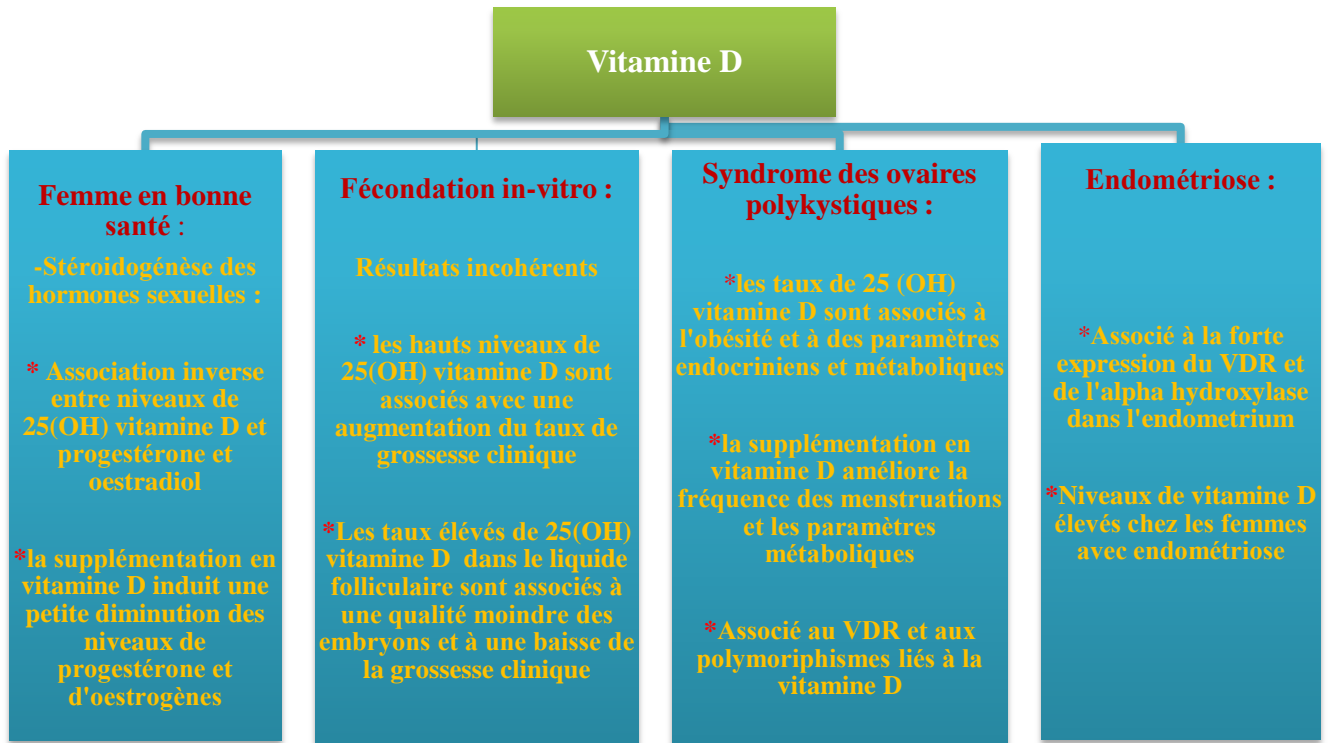


Figure n°20 : Les associations proposées du statut en vitamine D avec la reproduction féminine [157]

Dans une étude chez 84 femmes stériles subissant une FIV,

- les femmes avec des niveaux plus élevés de 25(OH)D dans le sérum et le liquide folliculaire étaient significativement plus susceptibles d'atteindre une grossesse clinique après FIV
- et les niveaux élevés en vitamine D étaient significativement associés à des paramètres améliorés d'hyperstimulation ovarienne contrôlée [178].

En revanche, Aleyasin et al, chez 82 femmes stériles subissant une technique de reproduction assistée n'ont trouvé aucune association significative entre le taux de la 25 (OH) D et les résultats de la FIV [179].

La vitamine D joue un rôle biologiquement plausible dans la reproduction chez les femmes. Dans les tissus ovariens humains, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stimule :

- 13%, de la production de progestérone
- 9% de la production d'estradiol,
- 21% de la production d'estrone [168].

Des études ont démontré que le calcitriol favorise le développement de l'utérus et est essentiel pour le développement de l'endomètre, ce qui permet la réceptivité utérine pour l'implantation [180].

Chez les femmes atteintes de SOPK, les concentrations faibles de 25(OH)D sont associés à l'obésité, aux perturbations métaboliques et endocriniennes. La supplémentation en vitamine D pourrait améliorer la fréquence des menstruations et les troubles métaboliques de ces femmes.

En outre, la vitamine D pourrait influencer la stéroïdogénèse des hormones sexuelles (estradiol et progestérone) chez les femmes en bonne santé et des niveaux élevés de 25(OH)D pourraient être associés à l'endométriose [157].

Une étude de Lerchbaum E et Obermayer-Pietsch B. a rapporté que la carence en vitamine D chez la femme pouvait provoquer des anomalies histologiques des ovaires et de l'utérus, et influencerait la stéroïdogénèse des hormones sexuelles (oestradiol et progestérone) [181].

Dans une étude citée précédemment [166], il a été rapporté que la vitamine D agissait sur le développement des cellules ovariennes. D'après cette étude, la

vitamine D régulerait le cycle menstruel et équilibrerait les hormones sexuelles chez la femme.

## 2.2) Chez l'homme :

### 2.2.1) Analyse biologique des marqueurs en rapport avec la vitamine D :

Les mécanismes spécifiques par lesquels la vitamine D influence la reproduction masculine ne sont toujours pas clairs.

Les VDR ont été détectés dans les spermatozoïdes, avec des sites de liaison dans le noyau et la pièce intermédiaire du sperme [182,183]. Une localisation ultra structurale du VDR dans le sperme humain a montré qu'il est en grande partie situé dans le noyau des spermatozoïdes [184].

Récemment, il a été rapporté que le VDR et les enzymes intervenant dans le métabolisme de la vitamine D sont exprimés de manière concomitante dans les spermatides, les vésicules au sein de l'épididyme, dans l'épithélium glandulaire de la queue de l'épididyme, les vésicules séminales, et la prostate [185].

### 2.2.2) Effets de la vitamine D sur les tissus reproducteurs masculins :

Il est amplement prouvé que le calcium joue un rôle important sur le tractus génital mâle, où il est essentiel pour la spermatogenèse, la motilité des spermatozoïdes etc.... Toutefois, le rôle de la vitamine D, qui est connu comme

un régulateur important du métabolisme du calcium, dans la qualité du sperme et la spermatogenèse est moins claire et a été l'objet de plusieurs études menées ces dernières années [186] (figure 21).

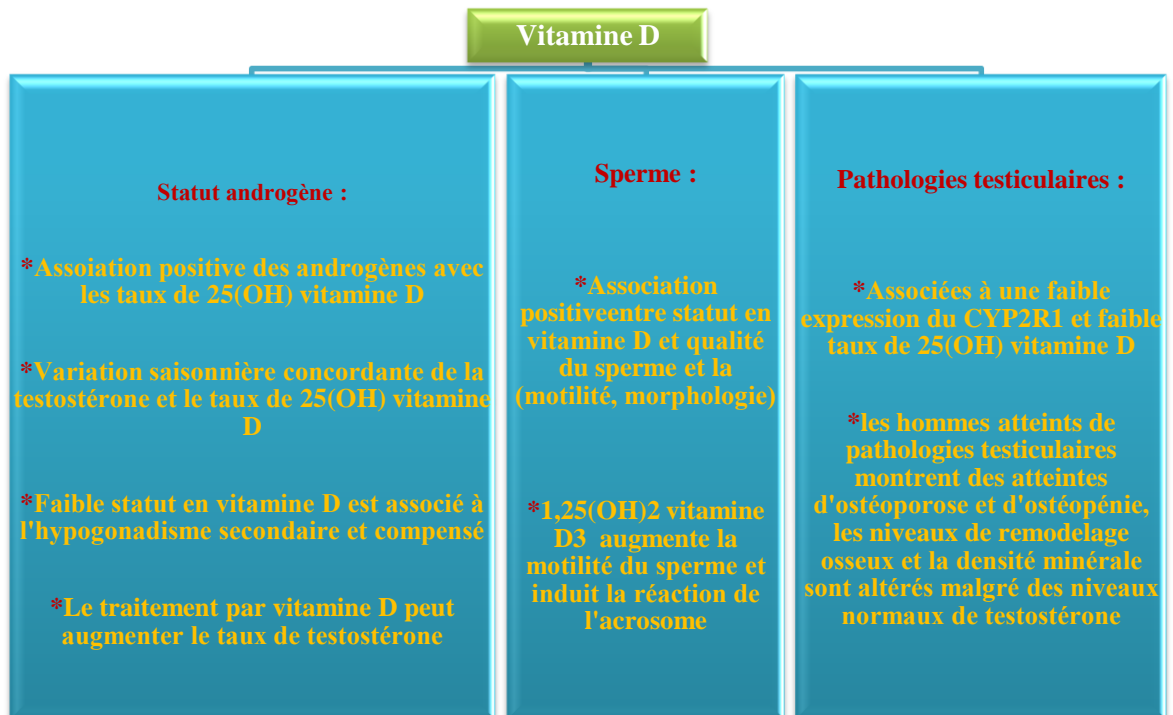


Figure n°21 : Les associations proposées du statut en vitamine D avec la reproduction masculine [157]

Cependant, une autre étude portant sur l'association de la vitamine D et la qualité du sperme, chez 307 jeunes hommes, a trouvé une tendance vers l'association des niveaux élevés de vitamine D avec un nombre total de spermatozoïdes faible et un pourcentage bas de spermatozoïdes de morphologie normale [187].

Il existe plus de preuves pour une interaction de la vitamine D et le métabolisme des androgènes.

Il a été montré que les androgènes stimulent la 1 alpha- hydroxylase [188]. De plus, il a été démontré que la régulation de l'expression génique par des métabolites de la vitamine D est modifiée en fonction des niveaux d'androgènes [189].

Ces données peuvent suggérer que la carence en androgène pourrait hypothétiquement amplifier les conséquences néfastes sur la santé des carences en vitamine D.

Dans une étude menée sur 2299 hommes visés pour l'angiographie coronaire, les taux d'androgènes et de 25(OH)D étaient indépendamment associés et a révélé une variation saisonnière concordante [190] .

De même, les résultats certaines études publiées en 2012 suggèrent une association indépendante entre le statut en vitamine D et l'hypogonadisme secondaire [191].

Chez les hommes, le statut en vitamine D pourrait être associé à la spermatogénèse, la qualité du sperme, les testiculopathies ainsi que l'hypogonadisme masculin.

Blomberg Jensen M et coll. ont réalisé :

- Sur 300 hommes de la population générale, une étude d'association transversale de la qualité du sperme et de la concentration sérique de vitamine D ,
- Sur 40 hommes, des études in vitro sur les spermatozoïdes afin d'évaluer les effets de la vitamine D sur le calcium intracellulaire et la motilité des spermatozoïdes.

Ils ont constaté que :

- Les taux sériques de vitamine D étaient corrélés positivement avec la motilité des spermatozoïdes et la motilité progressive ( $p < 0,05$ ),
- les hommes présentant un déficit en vitamine D ( $< 25$  nM) avaient une plus faible proportion de mobiles ( $p = 0,027$ ), mobile progressif ( $p = 0,035$ ) et de spermatozoïdes morphologiquement normaux ( $p = 0,044$ ) par rapport aux hommes avec des niveaux élevés de vitamine D ( $> 75$  nM).

Selon les résultats de cette étude, les taux sériques de vitamine D ont été positivement associés à la motilité des spermatozoïdes, ce qui suggère un rôle de la vitamine D dans la fonction du sperme humain [192].

En Janvier 2013, le travail d'Anagnostis P, Karras S et Goulis DG a rapporté l'effet favorable de la supplémentation en vitamine D sur la qualité du sperme, les concentrations de testostérone et l'état de la fertilité [193].

Une autre enquête transversale sur 3369 hommes âgés de 40-79 ans dans huit centres européens a été réalisée par David M Lee et coll, et ce en dosant la testostérone, l'oestradiol, la dihydrotestostérone, la LH, FSH, SHBG et la 25(OH)D. Il en résulte que l'hypogonadisme chez l'homme résulte d'une carence en vitamine D [194].

Une étude récente confirme que la relation vitamine D/spermatozoïdes existe aussi chez l'Homme. Les chercheurs ont étudié la qualité du sperme et mesuré les niveaux sanguins de vitamine D chez 300 hommes et ont constaté :

- que près de la moitié d'entre eux souffraient d'une déficience marquée en vitamine D ( $< 20$  ng/ml).
- qu'il existe effectivement une corrélation entre taux sanguin de vitamine D et motilité des spermatozoïdes. Comparé aux sujets avec statut adéquat en vitamine D ( $> 30$  ng/ml), ceux carencés (vitamine D  $< 10$

ng/ml) avaient un sperme de qualité moindre, ceci se vérifiant tant au niveau de la motilité que de la morphologie des spermatozoïdes.

Il a été rapporté que la vitamine D agissait sur le développement des spermatozoïdes, régulerait le nombre de spermatozoïdes, et augmenterait la libido et le taux de testostérone [166].

D'autre part, une étude citée précédemment [181] a montré que la carence en vitamine D était à l'origine :

- d'une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes
- des anomalies histologiques des testicules.

Ce travail a démontré clairement l'implication de la vitamine D dans la reproduction. Elle serait associée positivement à la qualité du sperme et au statut des androgènes. Le traitement par vitamine D pourrait augmenter les niveaux de testostérone.

Dans une étude publiée en 2012, la même équipe de chercheurs confirmait l'importance de la vitamine D dans la spermatogenèse et la maturation des spermatozoïdes [195].

Il apparaît donc que la vitamine D a un impact positif tant sur la fertilité masculine que féminine. Les femmes ayant des difficultés à concevoir un enfant ont la plupart du temps un mauvais statut en vitamine D. Une étude conduite chez des femmes en attente d'une fécondation in vitro (FIV) a révélé que dans le liquide folliculaire, chaque augmentation d'un nanogramme de vitamine D, augmenterait de 1 % la probabilité de mener la grossesse à terme [196].

L'association entre l'obésité et l'infertilité chez les femmes est reconnue depuis longtemps. Des études épidémiologiques ont démontré que certaines femmes obèses en période de procréation présentaient fréquemment dans leur cycle menstruel, une anovulation chronique ou intermittente et des signes d'un

excès d'androgènes [197, 198,199]. Lake et al. ont confirmés dans une large cohorte que l'augmentation excessive du tissu adipeux au cours de l'adolescence joue donc un rôle crucial favorisant ses irrégularités [198]. La composante génétique est fortement présente chez les femmes obèses avec syndrome des ovaires polykystiques [200 ,201].

L'obésité entraine des perturbations à l'origine de l'infertilité tel que l'hyperplasie de l'endomètre entre autres [202,203,204,205]. Tous ces facteurs sont liés en partie aux anomalies d'équilibre des stéroïdes [206].

Le modèle de distribution de graisse corporelle peut réguler la production d'androgènes et le métabolisme de façon significative [207- 214].

Chez les hommes obèses, contrairement à ce qui a été observé chez les femmes obèses, la concentration sanguine en testostérone totale et libre diminuent progressivement avec l'augmentation du poids corporel [215].Cependant La spermatogenèse chez la majorité des hommes obèses n'est pas nettement réduite [216].

Bien que les niveaux de testostérone soient inversement liés à l'obésité, le fait que la testostérone soit en corrélation avec la distribution des graisses dans l'obésité masculine est encore en débat [217, 218].

Si la littérature est assez claire en associant la masse corporelle avec une incidence plus élevée d'infertilité elle ne l'est cependant pas quant à l'association obésité - infertilité et taux de vitamine D.

## **C- Synthèse globale :**

La vitamine D, est indispensable au fonctionnement du corps et à sa croissance. Elle joue un rôle prépondérant dans le métabolisme.

Le statut vitaminique D d'un individu est défini par la mesure de la 25(OH) D sérique, en accord avec l'ensemble de la communauté scientifique internationale.

Les résultats du dosage peuvent dépendre de la procédure analytique employée en particulier si la forme 3-épi-25 (OH) vitamine D 3 est présente. Les biais systématiques dépendent par contre plus fréquemment des procédures d'extraction utilisées et du choix des calibrateurs des différents essais.

La sélectivité, la sensibilité et la spécificité apportées aux méthodes de mesure par les nouvelles technologies, permettent d'envisager le développement d'une méthode de référence pour le statut vitaminique D afin de pouvoir harmoniser les résultats obtenus.

En effet, en absence d'une méthode de référence pour le dosage du statut de la vitamine D, les informations obtenues à partir des études épidémiologiques ne sont actuellement pas toutes directement transférables en pratique clinique.

Cependant selon la majorité des auteurs, le taux de 25OHD sérique doit être supérieur à 75 nmol/L (ou 30 ng/ml) pour admettre un statut vitaminique normal et ne pas dépasser 200nmol/L,

Du fait des constats effectués concernant les marqueurs du statut vitaminique D, il n'est pas inutile de réviser l'indication au dosage de celle-ci, lors de suspicion de déficits infra cliniques.

Concernant les résultats rendus, il faut :

- ✓ utiliser les valeurs de références spécifiques à la méthode de mesure utilisée ;

- ✓ adapter les valeurs seuils issues de la littérature en fonction de la méthode
- ✓ et effectuer le suivi d'un patient avec une seule et même méthode analytique.

Sur le plan pratique :

- Demander la 25(OH)D pour déterminer le statut vitaminique D
- Se renseigner auprès du laboratoire fournisseur de prestations sur les performances diagnostiques des méthodes de mesure utilisées.
- S'adresser toujours au même laboratoire pour un suivi du patient
- Interpréter les résultats rendus en prenant en compte la variabilité biologique intra-individuelle.

Il est inutile de rappeler que le taux de vitamine D dans l'organisme dépend de plusieurs facteurs (exogènes et endogènes).

La carence en cette vitamine entraîne un rachitisme chez l'enfant et l'adolescent et une ostéomalacie ou une ostéopénie chez l'adulte. La vitamine D aurait également d'autres effets ayant fait l'objet de plusieurs travaux.

Parmi ces études :

- la relation entre l'obésité et la carence en vitamine D :

La plupart des travaux s'accordent sur la relation inverse entre le taux de vitamine D et l'IMC ou masse grasse (la fréquence de la carence est de 40-97% selon le seuil de 20/30 ng/l). Les auteurs attribuent ces corrélations au stockage

de la vitamine D dans les cellules adipeuses et voient donc plutôt l'obésité comme une cause de la carence en vitamine D que l'inverse [151] et que cette dernière n'est pas un facteur biologique déterminant dans le développement de l'obésité.

Des travaux ont clairement montré que chez les sujets extrêmement obèses, des concentrations sériques de 25(OH)D sont inversement associées à plusieurs biomarqueurs de l'inflammation systémique, indépendamment de la quantité totale de la masse grasse [156].

➤ la possible intervention de la vit D dans la stérilité :

Cette relation a été examinée aussi bien chez les animaux que les humains. Les mécanismes spécifiques par lesquels la vitamine D influencerait la reproduction masculine ne sont toujours pas clairs.

Cependant, la vitamine D joue un rôle important dans la spermatogenèse et la maturation des spermatozoïdes. Les hommes carencés en vitamine D ont un sperme de qualité moindre, ceci se vérifiant tant au niveau de la motilité que de la morphologie des spermatozoïdes. La cellule de Sertoli semble la cible de la 1,25OHD, mais le mécanisme n'est pas encore élucidé.

Chez la femme, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D a un rôle modulateur de la fonction ovarienne et l'élévation du taux de la vitamine D dans le liquide folliculaire, augmenterait la fertilité.

Suite à notre analyse bibliographique, nous ne pouvons pas nous prononcer sur un lien concret entre la vitamine D et les deux précédentes pathologies. Cela est dû entre autres au nombre réduit d'études, aux différences méthodologiques utilisées, aux variabilités génétiques

De nos jours, on assiste à une augmentation du nombre de dosages sanguins de la vitamine D. Pourtant en octobre 2013(50), la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié un état des lieux de l'utilité établie du dosage sanguin de la vitamine D dans différentes situations cliniques pour prévenir, suivre ou traiter des pathologies éventuellement associées. Elle précise que ce travail n'a pas porté sur l'intérêt d'un traitement par vitamine D, ni sur les doses à utiliser. Elle a conclut que :

- Doser la vitamine D ne présente aucune utilité démontrée dans les situations clinique suivantes : performance fonctionnelle, cancer colorectal, cancer du sein, cancer de la prostate, hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, allergie, maladies auto-immunes, diabète de type II, maladie rénale chronique, grossesse, maladies infectieuses, performances cognitives, profil lipidique, mucoviscidose. Les données recueillies lors de cette évaluation fondée sur l'analyse de la littérature et la position des experts d'un groupe de travail ne permettent pas de déterminer une utilité clinique du dosage de vitamine D.
- Un dosage à réserver à ce jour à des indications limitées au diagnostic de rachitisme et d'ostéomalacie, à certaines situations particulières comme les personnes âgées faisant des chutes répétées, le suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation, et le traitement chirurgical de l'obésité chez l'adulte.

Il en ressort donc que pour évaluer les effets potentiellement bénéfiques de la vitamine D, il faut attendre les résultats d'études prospectives randomisées encore insuffisantes.



CONCLUSION

Quel que soit le domaine considéré, il est clair que la concentration sérique de vitamine D constitue un puissant biomarqueur de l'état de santé d'un individu. Les concentrations basses de la 25(OH)D sont associées à de nombreuses pathologies.

Dans notre analyse bibliographique, nous avons vu que outre les maladies classiques comme le rachitisme, l'ostéoporose et l'ostéomalacie, la carence en vitamine D avait une relation possible avec l'obésité pouvant être expliquée par plusieurs hypothèses. La carence en vitamine D pourrait également être associée à une fécondité plus faible compte tenu des relations possibles entre vitamine D et reproduction féminine et masculine. A ce stade, les niveaux optimaux de 25(OH)D3 pour les actions non - classiques de la vitamine D dans la période de reproduction ne sont pas claires.

Les études actuelles, en majorité observationnelles, ne répondent pas à toutes les questions et en particulier ne permettent pas de déterminer si la carence en vitamine D est un reflet du mauvais état de santé ou si elle induit directement les pathologies, en particulier en raison de ses effets à l'échelon génomique et cellulaire. Les études thérapeutiques randomisées sont encore trop peu nombreuses pour pouvoir répondre à toutes ces questions. La plupart des conclusions chez les humains sont des associations ou des études de laboratoire ou basées sur le modèle animal et ne peuvent donc pas déterminer la causalité.

Les résultats parfois contradictoires observés au cours de notre analyse, peuvent s'expliquer non seulement par des différences méthodologiques mais également par les différences génétiques, ethniques et raciales ainsi que la latitude et la saison de résidence. Ces derniers peuvent expliquer les écarts observés.

D'ores et déjà, une politique de supplémentation vitaminique paraît légitime dans le but de maintenir un état de santé optimal chez tous les sujets présentant une subcarence en Vit D.

La carence en vitamine D est souvent non reconnue cliniquement, malgré que les mesures de laboratoire sont faciles à réaliser, mais le dosage est tout de même coûteux.



RESUME

## RESUME

**TITRE :** Place de la vitamine D dans l'obésité et la stérilité

**MOTS CLES :** Vitamine D, obésité, stérilité

**AUTEUR :** Ghizlane CHANA

A la lumière des nouvelles données qui recentrent la vitamine D non plus comme une hormone à tropisme uniquement osseux et phosphocalcique, mais plutôt comme une hormone « d'intérêt général » : elle ne peut donc plus être considérée comme étant uniquement nécessaire à la prévention du rachitisme et de l'ostéomalacie puisque de très nombreuses données épidémiologiques et expérimentales sont en faveur de son rôle protecteur contre de nombreuses affections extra-osseuses.

En effet, les récepteurs à la vitamine D sont présents dans la plupart des tissus et influencent l'expression génique d'un tiers du génome. Il n'est donc pas étonnant que plusieurs associations aient pu être montrées entre un déficit en vitamine D et un nombre important de pathologies dont l'obésité et la stérilité. Plusieurs études constatent l'association entre obésité et carence en vitamine D par le fait que cette vitamine liposoluble serait stockée dans les tissus adipeux diminuant ainsi son taux dans le sang. Les auteurs pour la plupart concluent que cette carence serait considérée comme conséquence de l'obésité et non la cause, suggérant que lutter contre l'obésité, serait aussi, lutter contre la carence en vitamine D.

Quant à l'association avec la stérilité, il a été rapporté que la vitamine D agirait sur la reproduction féminine et masculine. Ceci entre autres, en jouant un rôle modulateur sur la fonction ovarienne et en influençant la qualité et la quantité du sperme, favorisant ainsi la fertilité.

Cependant, l'interprétation des données est difficile : certaines données proviennent d'analyses secondaires, il manque encore des études solides sur le plan méthodologique, et de tailles suffisantes permettant d'objectiver une relation de cause à effet.

## **SUMMARY**

Title : Place of vitamin D in obesity and sterility

Keywords : Vitamin D – Obesity - Sterility

Autor : Ghizlane CHANA

In light of the new data which refocus the vitamin D not as a hormone and calcium phosphate bone tropism only , but rather as a hormone of "general interest" : she can no longer be considered only necessary to prevent the rickets and osteomalacia since many epidemiological and experimental data are in favor of a protective role against many extra- skeletal disorders.

In fact, vitamin D receptors are found in most tissues and influence gene expression of one third of the genome. It is therefore not surprising that many associations have been shown between vitamin D deficiency and a large number of diseases including obesity and infertility.

Several studies have found an association between obesity and vitamin D deficiency by the fact that this fat-soluble vitamin is stored in adipose tissue and reducing its levels in the blood . The authors conclude that for most this deficiency would be considered as a consequence of obesity and not the cause , that suggest the fight against obesity would also fight against vitamin D deficiency

As for the association with infertility, it has been reported that vitamin D would act on male and female reproduction. This among other things , playing a modulator of ovarian function and influencing the quality and quantity of sperm role , promoting fertility.

However , interpretation of data is difficult : some data from secondary analyzes, it still lacks a solid methodological studies , and sufficient to objectify a relationship of cause and effect sizes.

## ملخص

العنوان : مكانة الفيتامين (د) في السمنة و العقم

الكلمات الأساسية : الفيتامين (د) - السمنة - العقم

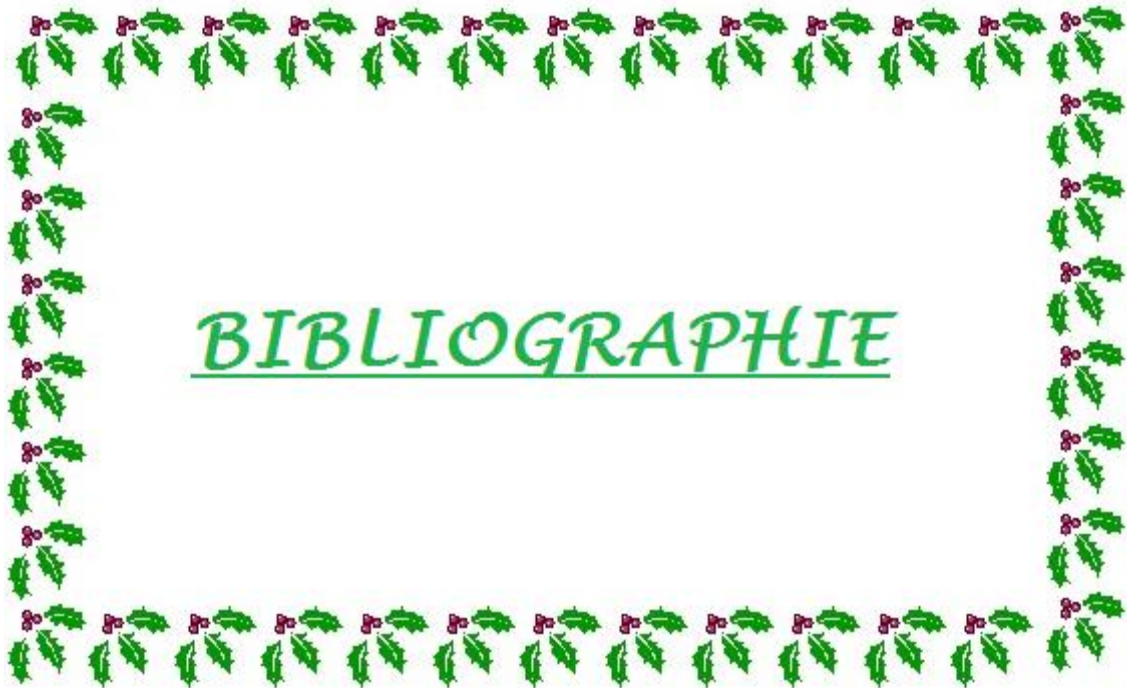
مكتوب من طرف : غزلان شاننا

على ضوء المعطيات الجديدة التي تعيد تركيز الفيتامين (د) ليس فقط كهرمون ذو توجه خاص بالعظام و الفوسفات الكلسي، و لكن بالأحرى كهرمون "مصلحة عامة" لذى لا يمكن اعتباره فقط ضروري للوقاية من الكساح و هشاشة العظام بما أن العديد من المعطيات الوبائية و التجريبية جاءت لتأكد دوره الوقائي ضد العديد من أمراض العظام الإضافية في الواقع فمستقبلات الفيتامين (د) حاضرة في جل الأنسجة و يؤثر على التعبير الجيني من ثلث الجينوم. إذن ليس مدهشا أن العديد من العلاقات بين الخصاص في الفيتامين (د) و مجموعة مهمة من الأمراض بما فيها السمنة و العقم.

مجموعة من الدراسات لاحظت العلاقة بين السمنة و نقص الفيتامين (د) على أساس أن هذا الفيتامين القابل للذوبان في الدهون سيخزن في الأنسجة الدهنية و يخفض كذلك نسبتها في الدم. أغلب المؤلفين أستخلصوا أن هذا الخصاص يمكن اعتباره نتيجة و ليس سببا للسمنة مما يؤشر على أن محاربة السمنة سيكون كذلك محاربة لنقص الفيتامين (د)

فيما يخص العلاقة بالعقم فقد أفيد أن الفيتامين (د) يؤثر على الخصوبة عند الرجل و المرأة. هذا من بين أمور أخرى تلعب دور المغير لأداء المبيض و المؤثر من حيث الكم و الكيف على الحيوانات المنوية معززين كذلك الخصوبة

لكن ترجمة المعطيات صعبة : فبعض المعطيات تأتي من تحاليل ثانوية، مع شح الدراسات القوية على مستوى المنهجية و القدر الكافي الذي يمكن من اخضاع العلاقة بين السبب و النتيجة للموضوعاتية



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Allali F. Semin Arthritis Rheum 2009
- [2] World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva
- [3] Kirschner MA. Obesity, androgens, oestrogens, and cancer risk. Cancer Res 1982;42:3281–5
- [4] S. Limbach, J.-C. Guillard. Vitamines. Dans : Noël Cano, Xavier Leverage. Traité de nutrition artificielle de l'adulte. 3<sup>ème</sup> édition: Springer 2007. p. 127-143
- [5] Livia Miravet. Vitamine D. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Éditions Scientifiques et Médicales, Endocrinologie-Nutrition, 10-547-A-10, 1993
- [6] Yojitachibana and Masahiro Tsuji .Structure-activity relationships of naturally occurring active forms of vitamin D analogues. Atta-ur-Rahman (Ed.) Studies in Natural Products Chemistry, Vol. 30. 2005 Elsevier. p. 483- 513.
- [7] G. Dutau, \*, F. Lavaud, Revue française d'allergologie 52 (2012) S10-S18, Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie Vitamin D, immunity, asthma and symptoms of atopy
- [8] Michel Vidailhet. Vitamine D chez l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Éditions Scientifiques et Médicales, Pédiatrie, 4-008-A-20, 2001.
- [9] L. David, B. Salle. Rachitismes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-008-A-10, 2007.
- [10] E. Mallet. Vitamine D. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002- G- 10, 2010.
- [11] <http://vitamined.over-blog.com/pages/petit-historique-de-la-vitamine-d-4538194.html> (consulté le 3 septembre 2013)
- [12] Trémolière F. Effets extra- osseux de la vitamine D chez la femme et le fœtus au cours de la grossesse. JTA. [http://www.lesjta.com/article.php?ar\\_id=1520](http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1520) (consulté le 3 septembre 2013)

- [13] Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81
- [14] Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health Mayo Clin Proc 2006;81:353-73.
- [15] <http://www.asfoder.net/?p=2099> (consulté le 3 septembre 2013)
- [16] <http://polgm.free.fr/travail/TPE/partie1.html> (consulté le 12/11/2013)
- [17] Serge Weinman, Pierre Méhul. Toute la biochimie.. Edition DUNOD Paris, 2004
- [18] Vincent Amstutz, Bernard Favrat, Jacques Cornuz, Marc-Antoine Krieg  
Vitamine D : actualité et recommandations Rev Med Suisse 2011;7:2332-2338
- [19] Amstutz V et al, Vitamin D: update and recommendations.Revue Med Suisse 2011: 7 (319); 2332,2334–7
- [20] Holick MF and TC Chen, Vitamin D deficiency : a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr 2008: 87 (4); 1080S–6S.
- [21] Holick MF, Vitamin D deficiency entire monograph. BMJ point of care 2011; 1–19.
- [22] Matsuoka LY et al, Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. J Clin Endocrinol Metab 1987: 64 (6); 1165–8.
- [23] [www.pharmacienaturelle.eu/wp-content/uploads/2012/09/vitamine-D.jpg](http://www.pharmacienaturelle.eu/wp-content/uploads/2012/09/vitamine-D.jpg)
- [24] Aude Tonson la Tour\*, Alexandra Wilhelm-Bals\*, Elsa Gonzalez Nguyen Tang\*, Eric Girardin\*, Paediatrica Vol. 23 No. 4 2012 Le point sur la vitamine D Genève
- [25] Dietary reference intakes for calcium, phosphorous, magnesium, vitamin D, and fluoride. Institute of Medicine Food and Nutrition Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: Washington 1997; 263–285.

[26] Wuerzner G M Burnier and B Waeber, Hypertension and vitamin D: not again. Rev Med Suisse 2011; 7 (278); 121–4.

[27] Christine Franzini, Maria Wertli Medizinische Poliklinik, Kantonsspital Winterthur. Forum Med Suisse 2009;9(13):260–264 Vitamine D – Ses effets moins connus.

[28] DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. Am J Clin Nutr. 2004;80(6 Suppl): 1689S–96S.

[29] Bacchetta J et al, Vitamin D revisited : a cornerstone of health?. Arch Pediatr 2010; 17 (12); 1687–95

[30] Holick MF and G M, Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications, in Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism 2006: American Society for Bone and Mineral Research; 106–14.

[31] Revue francophone des laboratoires , 2012: 59–64

[32] Holick MF, Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007; 357 (3); 266–81.

[33] [www.medicalorama.com/encyclopedie/1440](http://www.medicalorama.com/encyclopedie/1440) (consulté le 1er décembre 2013)

[34] Marie Courbebaisse, Dominique Prié, Jean-Claude Souberbielle Eric Thervet, Gérard Friedlander. Revue francophone des laboratoires – Février. Vitamine D : un champ qui s’élargit. (p 32-35)

[35] Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266

[36] Davis CD, Milner JA. Nutrigenomics, vitamin D and cancer prevention. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2011;4(1):1-11.

[37] Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. [Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice]. *Presse Med.* 2009 Jan;38(1):43-54.

[38] Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 2004 Mar;79(3):362-371

[39] Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jun;85(6):1586-91

[40] Souberbielle JC, Prie D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al. [Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status]. *Ann Endocrinol (Paris).* 2008 Dec;69(6):501-10

[41] Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, and the immune system. *Am J Clin Nutr.* 2004 Dec;80(6 Suppl):1717S-20S

[42] Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001 Dec;15(14):2579-85.

[43] Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2832-8.

[44] Zittermann A, Schleithoff SS, Tenderich G, Berthold HK, Korfer R, Stehle P. Low vitamin D status: a contributing factor in the pathogenesis of congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jan 1;41(1):105-12.

[45] Burnier M, Brunner HR. Angiotensin II receptor antagonists in hypertension. *Kidney Int Suppl* 1998;68: S107-11.

[46] Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-6.

- [47] He J, Klay MJ, Whelton PK. Stroke in the People's Republic of China. I. Geographic variations in incidence and risk factors. *Stroke* 1995;26:2222-7.
- [48] Krause R, Buhring M, Hopfenmuller W, et al. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-10.
- [49] Bouillon R. [Vitamin D and human health]. *Presse Med.* 2009 Jan;38(1):3-6.
- [50] Haute Autorité de Santé, Utilité du dosage de la vitamine D. Octobre 2013
- [51] Souberbielle JC, Courbebaisse M, Cormier C, et al. *When should we measure vitamin D concentration in clinical practice ? Scand J Clin Lab Invest Suppl* 2012; 243:129-35.
- [52] Olivier Boulat, François Rey, Vincent Mooser. Marqueurs biologiques des statuts vitaminiques B12 et D : aspects analytiques d'importance clinique. *Rev Med Suisse* 2012;8:2052-2058
- [53] *Journal de Biologie Médicale* volume 1 numéro 4 Janvier-Mars 2013
- [54] Bener A, Ehlayel MS, Tulic MK, Hamid Q. Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:168- 75.
- [55] Holick MF. *Vitamin D deficiency. N Engl J Med* 2007;357:266-81.
- [56] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency : An endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
- [57] Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, et al. *Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer : Recommendations for clinical practice. Autoimmunity Rev* 2010;9:709-15.
- [58] Rosen CJ, Gallagher JC. The 2011 IOM report on vitamin D and calcium requirements for North America: clinical implications for providers treating patients with low bone mineral density. *J Clin Densit: Assessment of Skeletal Health* 2011;14:79- 84.
- [59] Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Committee to

review dietary reference intakes for vitamin D and calcium. Washington: Food and Nutrition Board, Institute of Medicine 2010 30 November. ISBN- 10: 0- 309- 16394- 3

[60] Allan Gaw, Michael J.Murphy, Robert A. Cowan. Biochimie Clinique. Elsevier Campus illustré édition française 2008, page 74

[61] Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol. 2006 Sep;92(1):4-8.

[62] Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. Osteoporos Int. 2005 Jul;16(7):713-6.

[63] Hayes CE. Vitamin D: a natural inhibitor of multiple sclerosis. Proc Nutr Soc 2000;59:531-5.

[64] Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008;122:1142-52.

[65] Hypponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. Lancet 2001;358:1500-3.

[66] Peterlik M, Grant WB, Cross HS. Calcium, vitamin D and cancer. Anticancer Res 2009;29:3687-98.

[67] Nancy AL, Yehuda S. Prediction and prevention of autoimmune skin disorders. Arch Dermatol Res 2009;301:57-64.

[68] Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. Arthritis Rheum 2004;50: 72-7.

[69] Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. Curr Opin Rheumatol 2008;20:532-7.

[70] Martineau AR, Honecker FU, Wilkinson RJ, et al. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103:793-8.

[71] Rehman PK. Subclinical rickets and recurrent infection. *J Trop Pediatr* 1994;40:58.

[72] 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.

[73] Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2008;168:1340–9.

[74] Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152:307–14.

[75] Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al. Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:708–11.

[76] Wei MY, Garland CF, Gorham ED, et al. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2008;17:2958–69.

[77] Yin L, Grandi N, Raum E, et al. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:113–25.

[78] Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative metaanalysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210–6.

[79] Melamed ML, Muntner P, Michos ED, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1179–785.

[80] Kendrick J, Targher G, Smits G, et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009;205:255–60.

[81] Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke* 2008;39:2611–3.

[82] Pilz S, Marz W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3927–35.

[83] Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:471–8.

[84] De Luis DA, Pacheco D, Izaola O, et al. Clinical results and nutritional consequences of biliopancreatic diversion: three years of follow-up. *Ann Nutr Metab* 2008;53:234–9.

[85] Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50: 72–7.

[86] Oelzner P, Muller A, Deschner F, et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998;62:193–8.

[87] Cutolo M, Otsa K, Uprus M, et al. Vitamin D in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev* 2007;7:59–64.

[88] Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:532–7.

[89] Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, et al. Vitamin D intake and risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 2008;67:530–5

[90] Amital H, Szekanecz Z, Szucs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D? *Ann Rheum Dis* 2010;69:1155–7.

[91] Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010;133:1869–88.

[92] Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Vitamin D receptor activation and survival in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008;73:1355–63.

[93] Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington: American Society for Bone and Mineral Research; 2006. p. 106–14.

[94] Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*. 1997;7(5):439-43.

[95] Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis*. 2005 Autumn;15(4 Suppl 5):S5-97-101.

[96] Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995 Mar;61(3 Suppl):638S-45S.

[97] Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S.

[98] Willis CM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Lewis RD. A prospective analysis of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in white and black prepubertal females in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan;85(1):124-30.

[99] Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25 hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr*. 1998 Jun;67(6):1232-6.

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

[101] Vilarrasa N, Maravall J, Estepa A, Sanchez R, Masdevall C, Navarro MA, 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 Sep;30(8):653-8.

[102] Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar;81(3):353-73.

[103] Burnand B, Sloutskis D, Gianoli F, Cornuz J, Rickenbach M, Paccaud F, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D: distribution and determinants in the Swiss population. *Am J Clin Nutr.* 1992 Sep;56(3):537-42.

[104] Levis S, Gomez A, Jimenez C, Veras L, Ma F, Lai S, et al. Vitamin d deficiency and seasonal variation in an adult South Florida population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Mar;90(3):1557-62.

[105] Belaid S, Martin A, Schott AM, Laville M, Le Goaziou MF. [Hypovitaminosis D among 18-to-49-years-old women wearing concealing clothes, an ignored reality in general practice]. *Presse Med.* 2008 Feb;37 (2 Pt 1):201-6.

[106] Contardo-Bouvard G. Etude VESTAL. L'hypovitaminose D chez les femmes de 19 à 49 ans durant l'hiver : prévalence et facteurs de risque [Thèse de Médecine]. Lyon: Lyon : UFR Lyon Grange-Blanche 2008.

[107] Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res.* 2000 Sep;15(9):1856-62.

[108] Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest.* 2000 Mar;23(3):173-7.

[109] Scarlett WL. Ultraviolet radiation: sun exposure, tanning beds, and vitamin D levels. What you need to know and how to decrease the risk of skin cancer. *J Am Osteopath Assoc*. 2003 Aug;103(8):371-5.

[110] Farrerons J, Barnadas M, Rodriguez J, Renau A, Yoldi B, Lopez-Navidad A, et al. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers. *Br J Dermatol*. 1998 Sep;139(3):422-7.

[111] 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 Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):9-16.

[112]<http://chockalingamdr.blogspot.com/2012/06/vitamin-d-deficiency-in-india-may-be.html?m=1>

[113] Karine Briot, Maurice Audran, Bernard Cortet et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *Presse Med*. 2009; 38: 43-54.

[114] M. Garabedian. Dosage des vitamines D circulantes (méthodologie, pièges analytiques, inter t clinique). *Immunoanal Biol Spéc* 1991 ; 25 : 29-35.

[115] Emilie Tissandié, Yann Guéguen, Jean-Marc A. Lobaccaro et al. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *MEDECINE/SCIENCES* 2006 ; 22: 1095-1100.

[116] Michèle Garabedian. La 1,25- dihydroxyvitamine D et son recepteur. *Rev Rhum [Ed Fr]* 2000; 67 Suppl 2 : 39-41

[117] L. Elarqam, A. Babakhouya, S. Chaouki et al. L'intoxication par la vitamine D chez le nourrisson. *Journal de pédiatrie et de puériculture* Septembre 2007; Volume 20, n° 5 : 203-205.

[118] World Health Organization. Technical report series 894: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Geneva : World Health Organization ; 2000.

[119] <http://le-ventre-plat.blogspot.com/2011/01/les-premiers-pas-pour-lutter-contre.html>

[120] <http://www.terraeco.net/L-obesite-en-infographies,15476.html>

[121] <http://www.les-omega-3.fr/tag/imc/>

[122] Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science* 1998;280:1371-3.

[123] Bouchard C. Genetics of obesity in humans: current issues. In: « The origin and consequence of obesity », Ciba Foundation Symposium 201. Wiley 1996, Chichester: 108-17.

[124] Poulain JP. Les dimensions sociales de l'obésité. In: Obésité, dépistage et prévention chez l'enfant. Expertise collective. Paris, INSERM, 2000.

[125] World Health Organization. Obesity and overweight. September 2006. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.

[126] ObEpi-Roche 2009 <http://www.Roche.fr> consulté le 26 septembre 2013

[127] World Health Organization. Obesity in Europe. WHO European Ministerial Conference on Counteracting Obesity. November 2006. <http://www.euro.who.int/obesity>.

[128] Basdevant A, Guy-Grand B. Médecine de l'obésité. Paris : Flammarion-Médecine-Sciences ; 2004.

[129] D<sup>r</sup> Philippe Presles Article du 09 juillet 2001 sur e-sante.fr

[130] « Infertilité masculine : la génétique en cause » Communiqué de presse de l'Institut Pasteur, 30 septembre 2010

- [131] J.Tourniaire. Endocrinologie Diabète Nutrition pour le praticien. SIMEP SA 1994 Paris-France (page 204-209)
- [132] Casagrande DS, Repetto G, Mottin CC, Schneider R, Rizzolli J, Moretto M, et al. Bone mineral density and nutritional profile in morbidly obese women. *Obes Surg* 2010 [Epub ahead of print].
- [133] Ybarra J, Sanchez-Hernandez J, Gich I, et al. Unchanged hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in morbid obesity after bariatric surgery. *Obes Surg* 2005;15:330–5.
- [134] 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.
- [135] Bell NH, Epstein S, Greene A, et al. Evidence for alteration of the vitamin D- endocrine system in obese subjects. *J Clin Invest* 1985;76:370–3.
- [136] Manco M, Calvani M, Nanni G, et al. Low 25-hydroxyvitamin D does not affect insulin sensitivity in obesity after bariatric surgery. *Obes Res* 2005;13:1692–700.
- [137] Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690–3.
- [138] Bouloumié A, Sengenès C, Portolan G, *et al.*: Adipocyte produces matrix metalloproteinases 2 and 9: involvement in adipose differentiation. *Diabetes*. 2001, 50:2080-2086.
- [139] Dean DD, Schwartz Z, Schmitz J, Muniz OE, Lu Y, *et al.*: Vitamin D regulation of metalloproteinase activity in matrix vesicles. *Connect Tissue Res*. 1996, 35:331–336
- [140] De Murcia JM, Niedergang C, Trucco C, Ricoul M, Dutrillaux B, *et al.*: Requirement of poly(ADP-ribose) polymerase in recovery from DNA damage in mice and in cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997, 94:7303-7307.
- [141] Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008;117:503–11.
- [142] Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation* 2009;119:2765–71.

- [143] Hjelmessaeth J, Hofso D, Aasheim ET, et al. Parathyroid hormone, but not vitamin D, is associated with the metabolic syndrome in morbidly obese women and men: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:7.
- [144] Rueda S, Fernandez-Fernandez C, Romero F, et al. Vitamin D, PTH, and the metabolic syndrome in severely obese subjects. *Obes Surg* 2008;18:151–4.
- [145] PLoS One Medicine Causal Relationship between Obesity and Vitamin D Status: Bi-Directional Mendelian Randomization Analysis of Multiple Cohorts February 2013
- [146] <http://www.futura-sciences.com/magazines/sante/infos/actu/d/medecine-adolescents-obeses-ont-besoin-bien-plus-vitamine-d-34560/> (consulté le 14 septembre 2013)
- [147] <http://www.commentguerir.com/news/obesite-vitamine-d-20122010> (consulté le 14 septembre 2013)
- [148] Carlin AM, Rao DS, Meslemani AM, Genaw JA, Parikh NJ, Levy S, Bhan A, Talpos. *GBSurg Obes Relat Dis.* 2006 Mar-Apr;2(2):98-103; discussion 104. Epub 2006 Feb 28. Prevalence of vitamin D depletion among morbidly obese patients seeking gastric bypass surgery.. Department of Surgery, Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan 48082, USA.
- [149] Buffington C, Walker B, Cowan GS Jr, Scruggs D. *Obes Surg.* 1993 Nov;3(4):421-424. Vitamin D Deficiency in the Morbidly Obese. Department of Surgery, University of Tennessee, Memphis, TN 38163 USA.
- [150] Cheng S, Massaro JM, Fox CS, Larson MG, Keyes MJ, McCabe EL, Robins SJ, O'Donnell CJ, Hoffmann U, Jacques PF, Booth SL, Vasan RS, Wolf M, Wang TJ. *Diabetes.* 2010 Jan;59(1):242-8. Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study.
- [151] Parikh SJ, Edelman M, Uwaifo GI, Freedman RJ, Semega-Janneh M, Reynolds J, Yanovski JA. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1196-9. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults.
- [152] Vilarrasa N, Maravall J, Estepa A, Sánchez R, Masdevall C, Navarro MA, Alía P, Soler J, Gómez JM. *J Endocrinol Invest.* 2007 Sep;30(8):653-8.

Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables.

[153] Konradsen S, Ag H, Lindberg F, Hexeberg S, Jorde R. Eur J Nutr. 2008 Mar;47(2):87-91. Serum 1,25-dihydroxy vitamin D is inversely associated with body mass index.

[154] Marie Deniel. D'après C.Mason, L.Xiao, I.Imayama, C.R Duggan, C.Bain, K. E Foster-Schubert, A.Kong, K.L Campbell, C-Y Wang, M.L Neuhouser, L.Li, R.W Jeffery, K.Robien, C.M Alfano, G.L Blackburn, and A.McTiernan.. American Journal of Clinical Nutrition, vol. 94, n°1: 95-103. July 1, 2011) Effects of weight loss on serum vitamin D in postmenopausal women.

[155] Marieke B. Snijder, Rob M. van Dam, Marjolein Visser, Dorly J. H. Deeg, Jacqueline M. Dekker, Lex M. Bouter, Jaap C. Seidell and Paul Lips Adiposity in Relation to Vitamin D Status and Parathyroid Hormone Levels: A Population-Based Study in Older Men and Women Published online before print April 26, 2005, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism July 1, 2005 vol. 90 no. 7 4119-4123

[156] Bellia A, Garcovich C, et al. (2013). Serum 25-hydroxyvitamin D levels are inversely associated with systemic inflammation in severe obese subjects. Intern Emerg Med 8 (1): 33-40.

[157] Elisabeth Lerchbaum and Barbara Obermayer-Pietsch Vitamin D and fertility: a systematic review, European Journal of Endocrinology (2012) 166 765–778

[158] Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S, Helms PJ, Seaton A, Weiss ST. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. Am J Clin Nutr. 2007;85(3):853–859

[159] Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child. 2008;93(6):512–517.

[160] Johnson JA, Grande JP, Roche PC & Kumar R. Immunohistochemical detection and distribution of the 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in rat reproductive tissues. *Histochemistry and Cell Biology* 1996 105 7–15

[161] Merke J, Hügler U & Ritz E. Nuclear testicular 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in Sertoli cells and seminiferous tubules of adult rodents. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1985 127 303–309.

[162] JANELLE LUK et Coll. Relevance of vitamin D in reproduction. *Human Reproduction* Vol. 27 n°10 pp3015, 2012

[163] Zanatta L, Zamoner A, Gonçalves R, Zanatta AP, Bouraima-Lelong H, Bois C, Carreau S & Silva FR. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in plasma membrane targets in immature rat testis: ionic channels and glutamyl transpeptidase activity. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 2011 515 46–53.

[164] Hirai T, Tsujimura A, Ueda T, Fujita K, Matsuoka Y, Takao T, Miyagawa Y, Koike N & Okuyama A. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D on testicular morphology and gene expression in experimental cryptorchid mouse: testis specific cDNA microarray analysis and potential implication in male infertility. *Journal of Urology* 2009 181 1487–1492.

[165] Menegaz D, Rosso A, Royer C, Leite LD, Santos AR & Silva FR. Role of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> on a-[1-(14)C]MeAIB accumulation in immature rat testis. *Steroids* 2009 74 264–269

[166] <http://www.shytobuy.fr/press/le-soleil-booste-la-fertilite-2308.html>  
(consulté le 26 septembre 2013)

[167] Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, Friedrich M, Taylor RN & Hornung D. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor, vitamin D 1 $\alpha$ -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reproductive Sciences* 2007 14 486–497

[168] Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L & Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth

factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hormone and Metabolic Research* 2010 42 754–757

[169] Tanamura A, Nomura S, Kurauchi O, Furui T, Mizutani S & Tomoda Y. Purification and characterization of 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor from human placenta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1995 21 631–639.

[170] Henry HL & Norman AW. Vitamin D: metabolism and biological actions. *Annual Review of Nutrition* 1984 4 493–520.

[171] Viganò P, Lattuada D, Mangioni S, Ermellino L, Vignali M, Caporizzo E, Panina-Bordignon P, Besozzi M & Di Blasio AM. Cycling and early pregnant endometrium as a site of regulated expression of the vitamin D system. *Journal of Molecular Endocrinology* 2006 36 415–424.

[172] Sun T, Zhao Y, Mangelsdorf DJ & Simpson ER. Characterization of a region upstream of exon I.1 of the human CYP19 (aromatase) gene that mediates regulation by retinoids in human choriocarcinoma cells. *Endocrinology* 1998 139 1684–1691.

[173] Barrera D, Avila E, Hernández G, Méndez I, González L, Halhali A, Larrea F, Morales A & Díaz L. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2008 6 3.

[174] Barrera D, Avila E, Hernandez G, Halhali A, Biruete B, Larrea F & Díaz L. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007 103 529–532.

[175] Tuan RS, Moore CJ, Brittingham JW, Kirwin JJ, Akins RE & Wong M. In vitro study of placental trophoblast calcium uptake using JEG-3 human choriocarcinoma cells. *Journal of Cell Science* 1991 98 333–342.

[176] Stephanou A, Ross R & Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinology* 1994 135 2651–2656.

- [177] Du H, Daftary GS, Lalwani SI & Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Molecular Endocrinology* 2005 19 2222–2233
- [178] Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C & Pal L. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* 2009 94 1314–1319.
- [179] Aleyasin A, Hosseini MA, Mahdavi A, Safdarian L, Fallahi P, Mohajeri MR, Abbasi M & Esfahani F. Predictive value of the level of vitamin D in follicular fluid on the outcome of assisted reproductive technology. *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology* 2011 159 132–137.
- [180] Bagot CN, Troy PJ & Taylor HS. Alteration of maternal Hoxa10 expression by in vivo gene transfection affects implantation. *Gene Therapy* 2000 7 1378–1384.
- [181] Leerschbaum E, Obermayer-Pietsch B. Eur J Endocrinol. 2012 May;166(5):765-78. doi: 10.1530/EJE-11-0984. Epub 2012 Jan 24. Vitamin D and fertility: a systematic review.
- [182] Habib FK, Maddy SQ & Gelly KJ. Characterisation of receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in the human testis. *Journal of Steroid Biochemistry* 1990 35 195–199.
- [183] Corbett ST, Hill O & Nangia AK. Vitamin D receptor found in human sperm. *Urology* 2006 68 1345–1349.
- [184] Aquila S, Guido C, Perrotta I, Tripepi S, Nastro A & Ando` S. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1a,25- dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. *Journal of Anatomy* 2008 213 555–564.
- [185] Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E,

Kristensen DM, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Juul A & Leffers H. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Human Reproduction* 2010 25 1303–1311.

[186] Yoshida M, Kawano N & Yoshida K. Control of sperm motility and fertility: diverse factors and common mechanisms. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2008 65 3446–3457.

[187] Ramlau-Hansen CH, Moeller UK, Bonde JP, Olsen J & Thulstrup AM. Are serum levels of vitamin D associated with semen quality? Results from a cross-sectional study in young healthy men. *Fertility and Sterility* 2011 95 1000–1004.

[188] Somjen D, Katzburg S, Stern N, Kohen F, Sharon O, Limor R, Jaccard N, Hendel D & Weisman Y. 25 Hydroxy-vitamin D(3)-1 $\alpha$  hydroxylase expression and activity in cultured human osteoblasts and their modulation by parathyroid hormone, estrogenic compounds and dihydrotestosterone. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2007 107 238–244.

[189] Mordan-McCombs S, Brown T, Wang WL, Gaupel AC, Welsh J & Tenniswood M. Tumor progression in the LPB-Tag transgenic model of prostate cancer is altered by vitamin D receptor and serum testosterone status. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2010 121 368–371.

[190] Wehr E, Pilz S, Boehm BO, März W & Obermayer-Pietsch B. Association of vitamin D status with serum androgen levels in men. *Clinical Endocrinology* 2010 73 243–248.

[191] Lee DM, Tajar A, Pye SR, Vanderschueren D, Bouillon R, O'Neill TW, Bartfai G, Casanueva FF, Finn JD, Forti G, Han TS, Huhtaniemi IT, Kula K, Lean ME, Punab M & Wu FC & the EMAS study group. Association of hypogonadism with vitamin D status. *European Journal of Endocrinology* 2012 166 77–85.

[192] *Blomberg Jensen M, Bjerrum PJ, Jessen TE, Nielsen JE, Joensen UN, Olesen IA, Petersen JH, Juul A, Dissing S, Jørgensen N; Vitamin D is positively*

*associated with sperm motility and increases intracellular calcium in human spermatozoa. Hum Reprod. 2011 Jun;26(6):1307-17. Epub 2011 Mar 22..*

[193] Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. *Int J Clin Pract.* 2013 Mar;67(3):225-35. doi: 10.1111/ijcp.12031. Epub 2013 Jan 7. Vitamin D in human reproduction: a narrative review.

[194] Boonen S, Pendleton N, Giwercman A, Eur J Endocrinol. 2012 Janvier. the European Male Ageing Study.

[195][http://vitamined.overblog.com/pages/Vitamine D amp fertilite masculine -5403932.html](http://vitamined.overblog.com/pages/Vitamine_D_amp_fertilite_masculine_-5403932.html) consulté le 26 septembre 2013

[196][http://vitamined.over-blog.com/article-vitamine-d-et-fertilite 100137123.html](http://vitamined.over-blog.com/article-vitamine-d-et-fertilite_100137123.html) consulté le 26 septembre 2013

[197] Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes Rel Metab Dis* 1979;3:57–77.

[198] Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health—the role of body mass index in early and adult life. *Int J Obes Rel Metab Dis* 1997;21:432–8.

[199] Azziz R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil Steril* 1989;52:703–25.

[200] Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005;11:357–74.

[201] Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ* 1993;306:484–7.

[202] Ricci E, Moroni S, Parazzini F, et al. Risk factors for endometrial hyperplasia: results from a case–control study. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:257–60.

[203] Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect* 2003;111:1037–54.

[204] Kirschner MA. Obesity, androgens, oestrogens, and cancer risk. *Cancer Res* 1982;42:3281–5.

[205] Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal “window of risk”, and isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3–15.

[206] Pasquali R, Vicennati V, Pagotto U. Endocrine determinants of fat distribution. In: Bray GA, Bouchard C, editors. *Handbook of obesity*. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc.; 2004. p.671–92.

[207] Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:1–16.

[208] Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N. Androgen–estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:473–9.

[209] Samojlik E, Kirschner MA, Silber D, Schneider G, Ertel NH. Elevated production and metabolic clearance rates of androgens in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:949–54.

[210] Pasquali R. Obesity and androgens: fact and perspectives. *Fertil Steril* 2006;85:1319–40.

[211] Longcope C, Kato T, Horton R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Invest* 1969;48(48):2191–201.

[212] Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes* 1979;3:57–73.

[213] Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994;5:247–50.

[214] Diamanti-Kandarakis E, Bergiele A. The influence of obesity on hyperandrogenism and infertility in the female. *Obes Rev* 2001;2(4):231–8.

[215] Zumoff B, Strain G, Miller LK, et al. Plasma free and non-sexhormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:929–31.

[216] Tchernoff A, Després J-P, Bélanger A, et al. Reduced testosterone and adrenal C19 steroid levels in obese women. *Metabolism* 1995;44:513–9.

[217] Kokkosis P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:895–914.

[218] Vermeulen A, Kaufman JM, Deslypere JP, Thomas G. Attenuated luteinizing hormone (LH) pulse amplitude but normal LH pulse frequency, and its relation to plasma androgens in hypogonadism of obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1140–6.

## *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 la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحسن باللهن والعظم

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



جامعة محمد الخامس - السويسي  
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 98

سنة: 2013

مكانة الفيتامين (د) في السمنة و العقم  
أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة : غزلان شاننا

المزداة في: 26 مارس 1989 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الفيتامين (د) - السمنة - العقم

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: الموساوي الرحالي إدريس  
أستاذ في طب النساء والتوليد

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيدة: سكيينة الحمزاوي

أستاذة في علم الجراثيم

السيدة: نزهة مسعودي

أستاذة في علم الدم

السيد: عبد الحي فيلالي أديب

أستاذ مبرر في طب النساء والتوليد