



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° :037

VITAMINE D ET MALADIE D'ALZHEIMER

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Madame Chaimaa HAMZAOU

Née le 16 Septembre 1995 à Rabat

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Maladie d'Alzheimer, β -amyloïde, carence en vitamine D, vitamin D, déséquilibre hormonal

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Président

Rapporteur

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ اَعْمَلُوا فَسَيَرُ اللَّهُ عَمَلَكُمْ
وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ اِلَى
عَالَمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ
بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَلَّى
الْعَظِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

de la EMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Enseignant militaire

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*

Urologie [Inspecteur du SSM](#)

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)

Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Neurochirurgie

Enseignant militaire

Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*

Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie

Enseignant militaire

Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

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

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed

Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie

Enseignant militaire

Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRISS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel

Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale

Enseignant militaire

Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 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. KARBOUBI Lamya
 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*

Octobre 2010

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

Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [**Directeur Hôp.des Spécialités**](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne [**Directeur ERSSM**](#)
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique

Enseignant militaire

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENSCHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
 Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria

Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique

Pharmacologie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique et Bromatologie
 Traumatologie orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation

Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie

Enseignant militaire

Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBABJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUY Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBABJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSI Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JEAIDI Anass*
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. MAKRAM Sanaa*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Pharmacologie
 CCV
 Médecine Interne

Enseignant militaire

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine

Pr. EL ASRI Fouad*

Pr. ERRAMI Nouredine*

Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*

Pr. ASFALOU Ilyasse*

Pr. BOUAITI El Arbi*

Pr. BOUTAYEB Saber

Pr. EL GHISSASSI Ibrahim

Pr. HAFIDI Jawad

Pr. MAJBAR Mohammed Anas

Pr. OURAINI Saloua*

Pr. RAZINE Rachid

Pr. SOUADKA Amine

Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa

Pr. BENTALHA Aziza

Pr. EL AHMADI Brahim

Pr. EL HARRECH Youness*

Pr. EL KACEMI Hanan

Pr. EL MAJJAOUI Sanaa

Pr. FATIHI Jamal*

Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie

Rhumatologie

Chirurgie Générale

Ophtalmologie

O.R.L

O.R.L

Microbiologie

Cardiologie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Oncologie Médicale

Oncologie Médicale

Anatomie

Chirurgie Générale

O.R.L

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Chirurgie Générale

Immunologie

Médecine interne

Anesthésie-Réanimation

Anesthésie-Réanimation

Urologie

Radiothérapie

Radiothérapie

Médecine Interne

Enseignant militaire

Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIE NE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

Enseignant militaire



Dédicaces

Louange A Allah

*Le très haut, le tout puissant et miséricordieux,
pour la force qu'il m'a donné et d'avoir permis à ce
travail d'aboutir.*

A ma très chère mère

Laila Shimi

*Aucun mot ne pourrait exprimer ma gratitude pour tes sacrifices
depuis ma naissance et l'amour que je te dois.*

*Tu n'as jamais cessé de m'encourager, de me soutenir, de me pousser à
toujours faire mieux et à surmonter tous les obstacles.*

Je t'en serai à jamais reconnaissante.

Tu es le symbole de l'amour et du dévouement.

Je dédie ce travail à la plus merveilleuse des mamans.

*Que le Dieu Tout-Puissant te bénisse et t'accorde santé, longévité et
bonheur.*

A mon très cher père

M'hammed Hamzaoui

*Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense
amour que j'ai pour toi.*

Ton soutien a été pour moi un stimulant tout au long de mes études.

*J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta
fierté.*

Que ALLAH te protège et t'accorde santé, longue vie et bonheur.

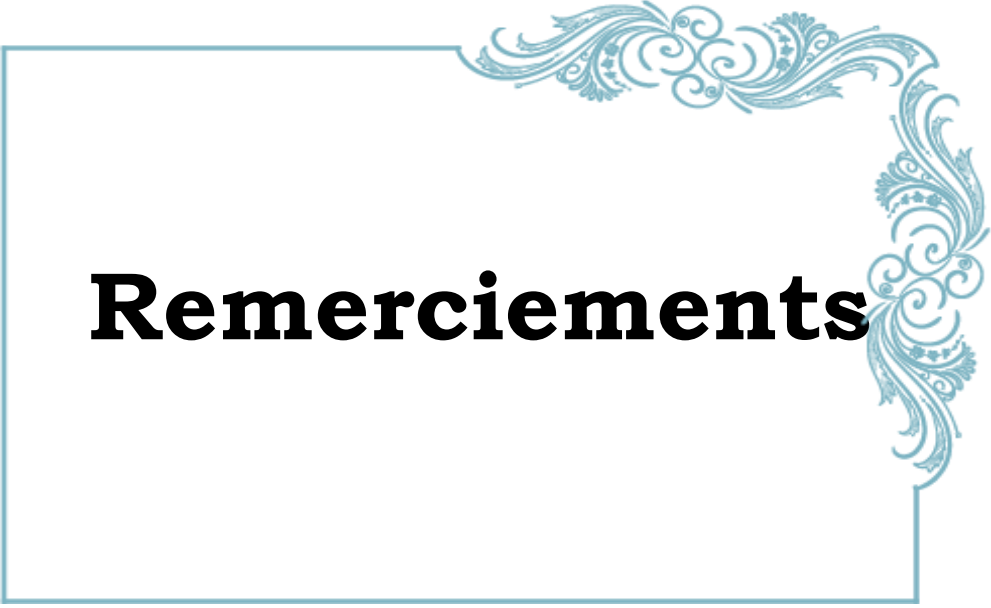
À mes chères sœurs et à mon cher frère:

Naoual Hamzaoui

Salma Hamzaoui

Oussama Hamzaoui

Vos encouragements et votre soutien m'ont toujours été d'un grand secours. Puisse Dieu, le tout puissant vous préserver du mal, vous combler de bonheur et vous procurer santé et longue vie.



Remerciements

A Monsieur le Président du jury:

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Bactériologie

CHU Ibn Sina-Rabat

*L'honneur que vous m'accordez en présidant ce travail, n'a d'égal que ma
profonde gratitude et reconnaissance.*

Veillez trouver ici, l'expression de ma haute estime et considération.

A mon maître et Rapporteur de thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

*Je tiens à vous remercier chaleureusement pour la qualité de l'enseignement
prodiguée.*

*Votre sympathie, votre humilité ainsi que votre volonté de transmettre votre
expérience m'ont permis d'avancer sereinement tout au long de ma thèse.*

*J'espère que vous trouverez dans ce travail le témoignage de ma sincère
gratitude et de mon profond respect.*

A Monsieur le professeur et juge de thèse :

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de pédiatrie

HFR-Rabat

Vous me faites l'honneur de faire partie du jury.

*Veillez accepter, cher professeur, l'expression de mon profond respect et ma
grande considération.*



Liste des abréviations

25 [OH] D	: 25-hydroxyvitamine D ou 25-hydroxycholécalférol
25 [OH] D3	: 25-hydroxyvitamine D3
ACh	: Acétylcholine
AChE	: Acétylcholine-estérase
ADL	: Activities of Daily Living
DNA	: deoxyribonucleic acid
ANZBMS	: Australian New Zealand bone and mineral society
APA	: Association américaine de psychiatrie
ApoE4	: Apolipoprotéine E type 4
APP	: Amyloid precursor protein
ATPases	: Adenosine Triphosphatase
AB	: Bêta amyloïde
AB (42)	: Bêta amyloïde clivé en position 42
BDNF	: Brain-derived neurotrophic factor
BGC 823	: Human Gastric Cancer cells
BHLH	: Basic Helix-Loop-Helix
Ca²⁺	: Calcium
CaBP	: Calbindine

CADASIL	: Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical infarctus and Leukoencephalopathy
CaSR	: Récepteur sensible au calcium
CaT1	: Transporteur du calcium
CERD	: Centre d'études et de recherches dermatologiques du Maroc
CIM 10	: Classification Internationale des maladies, 10 ^{ème} édition
CLHP-UV	: Chromatographie Liquide Haute Performance couplée à la détection UV
CREB	: cAMP-Response Element Binding Protein
D2	: Ergocalciférol
D3	: cholécalciférol
DA	: Dopamine
DAD	: Disability Assessment for Dementia
DATSCAN	: Dopamine transporter SCANNER
DBD	: DNA binding Domain
DBP	: Vitamin D- Binding Protein
DFT	: Dégénérescences fronto-temporales
DHA	: DocosaHexaenoic Acid
DLFT	: Dégénérescences lobaires fronto-temporales

DNF	: Dégénérescence Neurofibrillaire
DSM IV	: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4 ^{ème} édition
EDF	: Echelle de dysfonctionnement frontal
EEG	: Electro-encéphalographie
ELISA	: Enzyme-Linked immunosorbent assay
ENNS	: Etude national nutrition santé
ESA	: Endocrine society of Australia
Fas	: Protéine Transmembranaire appartenant à la famille des récepteurs TNF induisant la mort cellulaire
FGF 23	: Fibroblastic Growth Factor 23
Flair	: Fluid-attenuated inversion recovery
GDNF	: facteur neurotrophe dérivé de la glie
GPCOG	: General Practitioner Assessment of Cognition
GRECO	: groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs
GRIO	: Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses
HL-60	: Human Leukemia cells
HNF4A	: Hepatic Nuclear Factor 4 α
IADL	: Instrumental Activities of Daily Living

IGF- I	: Insulin-Like Growth Factor I
iNOS	: inducible nitric oxide synthase
IOF	: international osteoporosis foundation
IOM	: Institut Of medicine
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire
LBD	: Ligand binding Domain
LC-MS	: Chromatographie en phase Liquide-spectrométrie de masse
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LVSCC	: L-type voltage sensitive calcium channels
LVSCC-A1C	: L-type voltage sensitive calcium channels A1C
MA	: Maladie d'Alzheimer
MAARS	: Membrane Associated Rapid Response Steroid Binding Protein
MAP	: Mitogen- Activated Protein
MIS	: Memory Impairment Screen
MMSE	: Mini Mental Status Examination
NCX1	: Echangeur Na ⁺ /Ca ⁺
NGF	: Nerve growth factor

NINCDS-ADRDA	: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke and Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
NINDS-AIREN	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences
NO	: nitric oxide
NPI	: Neuropsychiatric Inventory
OA	: Osteoporosis Australia
OMS	: Organisation mondiale de santé
P21	: cyclin-dependent kinase inhibitor 1
P27	: cyclin-dependent kinase inhibitor
PMCA1B	: Plasma Membrane Calcium ATPase 1B
PPARalpha	: Récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxyssomes
PS	: Plaques séniles
PS1	: Preseniline 1
PTH	: Parathormone
PXR	: Pregnane X Receptor
RAF	: Serine Threonine Kinase
Ras-PKC Zêta	: Protéine Kinase C d'iso forme Zêta

RIA	: Radio-immun analyse
RXR	: Retinoid X receptor
SHP	: Small Heterodimer Partner
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism
SRAA	: Système rénine- angiotensine-aldostérone
Tau	: Tubulin-associated unit
TEMP	: Tomographie d'Emission Monophotonique
TEP	: Tomographie à Emission de Positrons
TNF α	: Facteur de nécrose tumorale α
TRPV6	: Transient Receptor Potential Cation channel
TSH	: Thyroestimuline Hypophysaire
UI	: Unité internationale
VIH	: Human immunodeficiency
1,25(OH)₂ D	: 1,25-dihydroxycholécalférol ou 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol
1,25-MARRS	: 1, 25 Dihydroxy-vitamine-D lié au récepteur MAARS



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure chimique de la Vitamine D2	6
Figure 2 : Structure chimique de la vitamine D3	6
Figure 3 : La photo-isomérisation du 7-déhydrocholesterol en vitamine D3	9
Figure 4 : Métabolisme de la vitamine D	11
Figure 5 : schéma représentant le gène du VDR	13
Figure 6 : Mécanisme d'action de la 1,25(OH) ₂ vitamine D3	14
Figure 7 : Représentation schématisée du récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR) humain	15
Figure 8 : Absorption intestinale du calcium et effets de 1,25(OH) ₂ D3 sur l'entérocyte	18
Figure 9 : Régulation du métabolisme de la vitamine D	25
Figure 10 : Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1	26
Figure 11 : Paramètres pour évaluation de statut vitaminique D	28
Figure 12 : la prévalence de l'hypovitaminose dans le monde	35
Figure 13 : Conséquences de l'activation du récepteur PXR sur le métabolisme de la vitamine D	38
Figure 14 : Courbe dose-réponse théorique illustrant la relation entre les niveaux d'apport en vitamine D (alimentation + synthèse cutanée) et les effets observés	42
Figure 15 : Illustration de la cascade amyloïde	50
Figure 16 : schéma qui représente une dégénérescence neurofibrillaire	51
Figure 17 : Des plaques séniles dans une coupe microscopique du cerveau	52
Figure 18 : Classification de Braak montrant le dépôt des lésions neurofibrillaires dans la MA	54

Figure 19 : un exemplaire du M.M.S.E.....	68
Figure 20 : (a, b) : imagerie par résonance magnétique d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer et d'une personne normale	72
Figure 21 : imagerie par résonance magnétique d'une personne souffrant d'une démence vasculaire.....	75
Figure 22 : une scintigraphie cérébrale au DATscan® d'une démence à corps de Lewy, et d'une démence- Alzheimer.	76
Figure 23 : IRM d'une personne atteinte de DFT et IRM d'un sujet sain	77
Figure 24 : IRM d'une personne atteinte de la maladie de Creutzfeld Jacob	78
Figure 25 : Les effets protecteurs de base de la vitamine D dans la maladie d'Alzheimer	86
Figure 26 : Schéma qui montre la relation entre l'utilisation inefficace de la vitamine D (ou l'hypovitaminose D) et la formation de Bêta amyloïde impliqué dans la maladie d'Alzheimer.	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Apports en vitamine D par aliment.....	8
Tableau II : Caractéristiques des différents tissus-cibles de la 1,25(OH) ₂ D chez les souris (VDR -/-).....	21
Tableau III : Concentrations physiologiques de la vitamine D et de ses principaux métabolites dans le plasma ou le sérum.....	29
Tableau IV : Valeurs de référence de 25(OH)D (nmol/L) obtenues en fonction des critères utilisés.....	31
Tableau V : Valeurs de référence (nmol/L) indiquant le taux recommandé, la carence, l'insuffisance, et la toxicité de la vitamine D.....	32
Tableau VI : les Critères basés pour les valeurs spécifiées par divers organismes mentionnés dans le tableau V	33
Tableau VII : Médicaments pouvant activer la PXR	37
Tableau VIII : Les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer	58
Tableau IX : Tableau indiquant les critères de la CIM10 pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer	59
Tableau X : les critères de l'échelle IADL.....	63
Tableau XI : les critères de l'échelle ADL.....	65



Sommaire

Introduction	1
La vitamine D.....	4
I. Historique	5
II. Définition	5
III. Structure chimique.....	6
IV. Les besoins en vitamine D.....	6
V. Métabolisme de la vitamine D.....	7
1. Les sources de la vitamine D	7
1.1. Source exogène	7
1.2. Origine endogène	9
1.2.1. La synthèse de la vitamine D3.....	9
1.2.2. Les changements de synthèse	9
1.2.3. La vitamine D3 au foie :	10
1.2.4. L'activation de la vitamine D:	10
2. Le stockage et la dégradation de la vitamine D	11
2.1. Le stockage.....	11
2.2. Le catabolisme et l'élimination du calciférol	12
VI. Le mécanisme d'action cellulaire de la vitamine D	12
1. Action génomique.....	12
1.1. Structure du récepteur de la vitamine D.....	13
1.2. Polymorphismes de VDR.....	16
2. Action non génomique.....	17
VII. Rôles classiques : homéostasie phosphocalcique et métabolisme osseux	18
1. Au niveau intestinal	18
2. Au niveau osseux	19
Si présence d'une hypocalcémie, la 1,25 (OH) 2 D3 activera directement la résorption osseuse en favorisant la différenciation des cellules souches mésenchymateuses de l'os vers les ostéoclastes	19

3. Au niveau rénal	19
4. L'action de la vitamine D active	19
VIII. Rôles non classiques	20
1. Système cardiovasculaire.....	22
2. Système nerveux central	23
3. Effets hormonaux.....	23
IX. La régulation du métabolisme de la vitamine D.....	24
1. La régulation de la synthèse.....	24
2. La régulation du catabolisme	24
X. Exploration du statut vitaminique D.....	26
1. Paramètres accessibles à l'analyse.....	26
2. Définition des valeurs de référence de 25(OH)D	29
3. Méthodes de dosage de la vitamine D	34
3.1. Les différentes techniques	34
4. États de carence.....	34
4.1. Prévalence de l'hypovitaminose.....	34
4.1.1. Étiologie des déficits en vitamine D.....	35
4.1.2. Manifestations cliniques	38
4.1.3. Chez qui évaluer le statut vitaminique D ?	39
4.1.4. Risques associés (établis ou supposés) à une insuffisance en vitamine D	40
4.1.4.1. Maladies osseuses :	40
4.1.4.2. Maladies extra-osseux.....	40
4.2. La toxicité de la vitamine D	42
4.2.1. Mécanismes de la toxicité de la vitamine D	42
4.2.2. Toxicité aiguë	43
4.2.3. Toxicité chronique	43
La maladie d'Alzheimer	45
I. Historique	46

II. Définition :	47
III. Epidémiologie.....	47
1. Dans le monde.....	47
2. Au Maroc	47
IV. La neuro-physiopathologie de la MA.....	48
1. Les lésions constatées dans la maladie d’Alzheimer	51
1.1. La dégénérescence neurofibrillaire (DNF).....	51
1.2. Les dépôts amyloïdes	52
1.3. La perte neuronale	53
1.4. La perte synaptique	53
2. Localisation des lésions	53
2.1. Les dépôts amyloïdes	53
2.2. Progression dans l’espace des lésions de dégénérescence neurofibrillaire	53
V. Facteurs de risque et facteurs protecteurs	55
1. Facteurs de risque	55
1.1. Facteurs génétiques	55
1.2. L’âge et le sexe.....	55
1.3. Facteurs de risque vasculaire.....	56
1.4. Autres facteurs.....	56
2. Facteurs protecteurs	56
2.1. Vie sociale	56
2.2. L’alimentation	56
2.3. Sport	57
VI. Les symptômes	57
VII. Le diagnostic	58
1. Evaluation initiale :	60
1.1. Entretien :	60
1.2. Évaluation cognitive globale	61
1.3. Évaluation fonctionnelle	62

1.4. Évaluation thymique et comportementale	66
1.5. Examen clinique	67
1.6. Recherche de comorbidités	67
2. Conduite à tenir après l'évaluation initiale	69
3. Évaluation neuropsychologique spécialisée	69
4. Examens para cliniques :	70
4.1. Examens biologiques.....	70
4.2. Imagerie.....	70
4.3. Analyse du LCR.....	73
4.4. EEG	73
4.5. Étude génétique	73
4.6. Biopsie cérébrale	74
VIII. Diagnostic différentiel entre la maladie d'Alzheimer et les autres démences non - Alzheimer	74
1. Démence vasculaire (figure 21)	74
2. Démence à corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson.....	75
3. Dégénérescences lobaires fronto-temporale (Figure 23):	76
4. Maladie de Creutzfeldt-Jakob : (figure 24).....	77
IX. Diagnostic précoce	78
X. Le traitement	79
1. Les modalités d'action des anticholinestérasiques	79
2. Le chlorhydrate de donepezil (Aricept*)	80
3. La rivastigmine (Exelon*)	80
4. La galantamine (Reminyl*)	80
5. En pratique : les modalités du traitement.....	81
6. La mémantine (Ebixa*).....	81

Vitamine D et Maladie Alzheimer 83

I. L'effet protecteur de la vitamine D sur le système nerveux central système (SNC)	85
---	----

1. La vitamine D et les récepteurs de la vitamine D	85
2. Les actions de la vitamine D dans le SNC :.....	86
3. Les bienfaits de la supplémentation en vitamine D dans les cellules de culture, chez les animaux et chez les êtres humains :.....	88
II. Les mécanismes de la pathologie de la maladie d’Alzheimer et les actions de la vitamine D se chevauchent :.....	89
1. La régulation des facteurs neurotrophiques :.....	89
2. Homéostasie du calcium	90
3. Stress oxydatif et réponse immunitaire :.....	91
III. Le déficit en vitamine D chez les personnes atteintes de la maladie d’Alzheimer	93
IV. Les gènes liés à la vitamine D sont facteurs de risques de la maladie d’Alzheimer	94
V. L’A β cible le métabolisme et l’action de la vitamine D	95
VI. L'utilisation inefficace de la vitamine D.....	96
Conclusion	98
Résumés	100
Bibliographie.....	104



Introduction

Une vitamine est un nutriment nécessaire à l'organisme, généralement apporté par l'alimentation ou l'environnement.

La vitamine D est différente des autres vitamines. La vitamine D est en partie produite par le corps humain après une exposition au soleil. Ce type de production se produit dans la peau sous l'action de la lumière du soleil, en particulier des rayons ultraviolets B, et on estime qu'il faut 15 à 30 minutes d'exposition directe par jour pour produire de la vitamine D.

Elle est également présente dans l'alimentation, par exemple dans les poissons gras et le jaune d'œuf.

Près d'un milliard de personnes dans le monde sont carencées en vitamine D et nécessitent un apport complémentaire. Au Maroc, une étude transversale sur 415 patients, rapporte une insuffisance en vitamine D chez 91% avec un taux moyen de $18,4 \pm 7,9$ ng/ml.

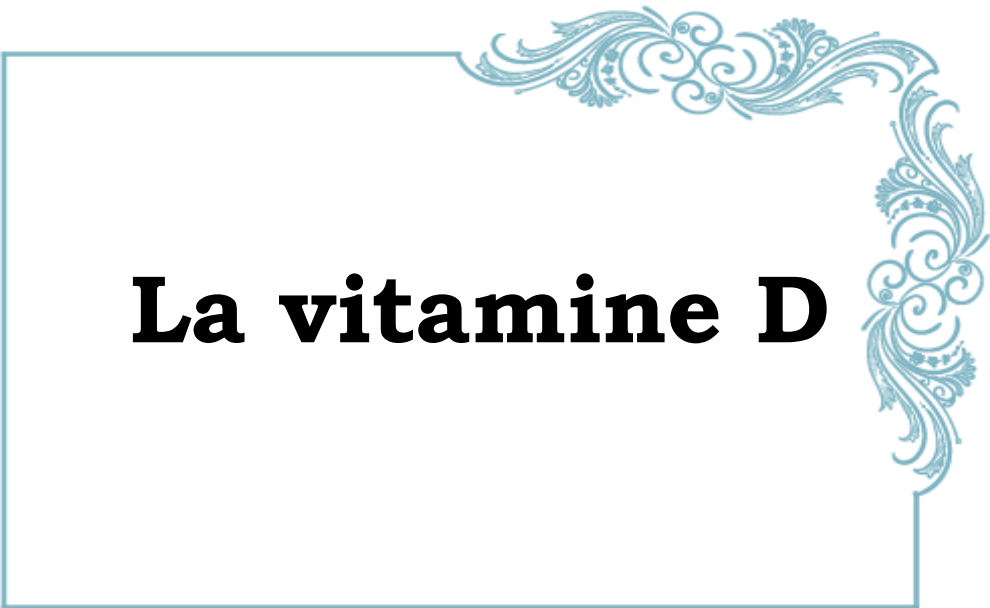
Les récepteurs de la vitamine D sont présents dans la plupart des tissus et influencent l'expression génique d'un tiers du génome. Il n'est donc pas étonnant que plusieurs associations aient pu être montrées entre un déficit en vitamine D et un nombre important de pathologies.

Au cours des dernières années, plusieurs études ont suggérées des relations épidémiologiques entre des faibles concentrations sériques en 25-hydroxy vitamine D-25(OH) D et l'augmentation des risques des pathologies du système nerveux dont la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative. Le fonctionnement des cellules du système nerveux se détériore de manière irréversible. Cette maladie du cerveau impacte la mémoire, le langage et la reconnaissance des lieux, des personnes et des objets. Les mécanismes en cause ne sont pas totalement élucidés et apparaissent complexes, d'où l'absence d'un traitement curatif.

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement capable de guérir la maladie d'Alzheimer ou de ralentir son évolution dans le cerveau. Néanmoins, les médicaments qui sont actuellement sur le marché ont pour but de traiter les symptômes cognitifs de la personne malade. Ils n'empêchent cependant pas la propagation de la maladie dans le cerveau mais restent efficaces d'un point de vue purement clinique.

L'étude bibliographique proposée a pour objectif de démontrer le rôle de la vitamine D dans la maladie d'Alzheimer. Nous visons également à définir le potentiel de l'approche de la vitamine en tant que perspective nouvelle et fondamentale dans la pathologie, la progression, le traitement et la prévention de la MA.



La vitamine D

I. Historique [1, 2]

Depuis l'Antiquité (XIXe siècle), on constate l'existence d'une maladie qui touche les enfants vivant dans la pauvreté et les zones faiblement ensoleillées, ces enfants se caractérisant par de gros os mous .

En 1918, Edward Mellanby a prouvé que la maladie était causée par des carences nutritionnelles.

Dans les années 1920, les chercheurs ont réalisé que l'huile de foie de morue aidait à combattre la maladie.

À la fin des années 1920, grâce aux efforts du Dr Harry Steenbock, il était certain que la maladie pouvait être prévenue et guérie par une exposition directe à la lumière du soleil, aux rayons ultraviolets et en mangeant des aliments irradiés ou d'huile de foie de morue.

En 1922, McCollum et Mellanby ont découvert que même si toute la vitamine A est détruite, l'huile de foie de morue avait des propriétés antirachitiques, il y avait donc un second facteur liposoluble, la vitamine D.

Dans les années 1930, des cristaux de vitamine D₂ (ergocalciférol) et D₃ (cholestérol calciférol) ont été isolés à partir d'huile de foie de thon.

En 1952, le Dr Woodward (R.B. Woodward) a réalisé la première synthèse de vitamine D₃ et a donc remporté le prix Nobel de chimie en 1965.

Avec l'introduction des suppléments de vitamine D au milieu du XXe siècle, la maladie a presque disparu dans les pays industrialisés.

II. Définition

La vitamine D est une vitamine liposoluble. Sous l'action des rayons ultraviolets, la biosynthèse cutanée produit 80 à 90% de la vitamine D. Seuls 10–20% de la vitamine D proviennent d'une source exogène, via l'absorption d'aliments riches en vitamine D. À cet égard, elle se comporte plus comme une hormone que comme une vitamine [3].

III. Structure chimique

La vitamine D se présente sous deux formes: **la vitamine D2** ou ergocalciférol obtenue par rayonnement solaire de l'ergostérol présent dans les plantes et **la vitamine D3** ou cholécalciférol qui est naturellement présente dans l'huile de foie de morue et synthétisée chez l'homme par irradiation du 7-déhydrocholestérol présent dans **l'épiderme**.

Ces deux formes se ressemblent chimiquement, ce sont **des stéroïdes** avec un noyau cyclo-pentano-phénanthrénique [1].

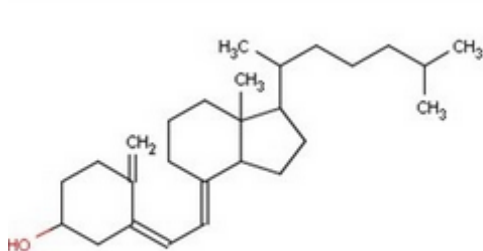


Figure 2 : Structure chimique de la vitamine D3 [1]

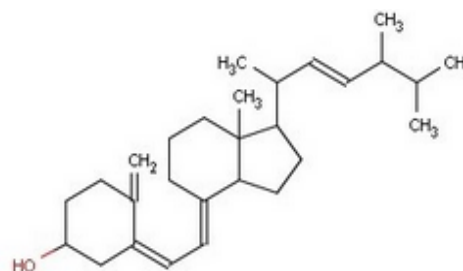


Figure 1 : Structure chimique de la Vitamine D2 [1]

IV. Les besoins en vitamine D [1]

Les *besoins nutritionnels conseillés* quotidiens en vitamine D sont de :

80 UI / jour pour les nourrissons, **400 unités** par jour pour les enfants qui ont moins de 3 ans, les personnes âgées et femmes enceintes, et de **200 UI** pour les enfants à partir de 4 ans jusqu'à l'âge adulte [1], **600 UI** par jour pour la femme de plus de 70 ans selon l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments. Cependant, des études récentes sur la vitamine D indiquent que l'apport en vitamine D chez l'adulte doit être augmenté, atteignant un niveau de 1 000 à 2 000 UI par jour afin d'atteindre un taux sérique de 25 [OH] D de 30 ng / ml [1].

En automne et en hiver, la supplémentation nutritionnelle est particulièrement importante.

V. Métabolisme de la vitamine D

1. Les sources de la vitamine D

Contrairement à d'autres vitamines qui ne peuvent être apportées que par l'alimentation, la vitamine D ou le calciférol a une double source: exogène, qui se représente par l'apport alimentaire et endogène, produite par une néosynthèse à partir d'un précurseur présent au niveau de l'épiderme.

1.1. Source exogène

✓ La vitamine D2 est apportée par les végétaux, et la vitamine D3 qui a une origine animale (**tableau I**):

Absorbé par les sels biliaires dans l'intestin grêle. Mais la teneur en vitamine D des aliments est faible.

✓ Ou par **supplémentation médicamenteuse** (vitamine D2 Ou D3).

Tableau I : Apports en vitamine D par aliment. [4]

Aliment	Portion	Teneur en vitamine D (en UI)	Ration quotidienne nécessaire pour couvrir les besoins
Huile de foie de morue	15 ml	≈1400	1 cuillère à thé
Saumon frais sauvage	100 g	600-1000	1 portion de 80 g
Sardines à l'huile	1	30	20 sardines
Anguille	100 g	≈800	1 portion de 80 g
Foie de veau	100 g	≈12	50 tranches de 100 g
Bolets /morilles sèches	100 g	≈130	4 portions de 100g
Lait entier	250 ml	≈10	60 verres de 250 ml
Margarines molles	15 ml	≈65 à 110	6 à 8 portions de 15 ml
Beurre	100 g	≈50	12 plaquettes de 100g
Œuf dur	1	≈40	15 à 20 œufs

L'**absorption** de la vitamine D d'origine alimentaire dans l'intestin se produit passivement. Ensuite elle va passer au sang par voie lymphatique, à l'aide des **chylomicrons** [1].

L'alimentation, à elle seule, ne couvre pas les besoins chez l'homme. La majeure partie de l'apport en vitamine D provient de la source endogène (80% à 90%).

1.2. Origine endogène

1.2.1. La synthèse de la vitamine D3

La synthèse commence principalement dans la peau: les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (provitamine D cutanée), qui se trouve généralement dans les couches profondes de la peau, pour produire de la pré-vitamine D3. Il s'agit d'une réaction physico-chimique dans laquelle le 7-déhydrocholestérol absorbe une certaine énergie de photons pour provoquer un réarrangement structural (photoisomérisation). Cette pré- vitamine D3 elle-même est instable, et la double liaison sera bientôt réarrangée pour former du cholécalciférol (ou vitamine D3) [1].

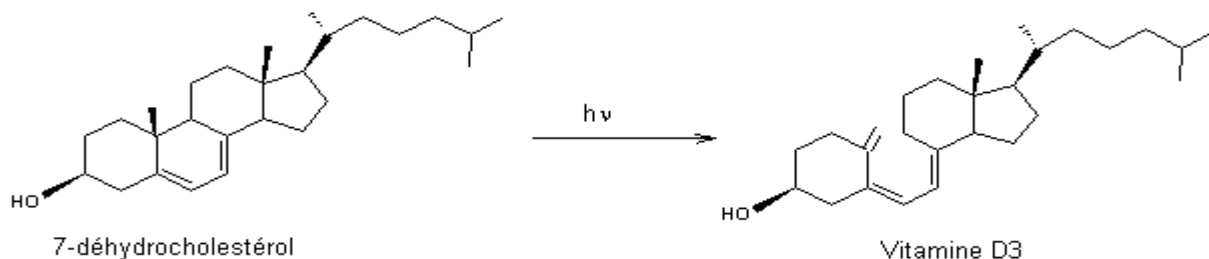


Figure 3 : La photo-isomérisation du 7-déhydrocholesterol en vitamine D3 [1].

1.2.2. Les changements de synthèse

- ✓ Les rayons ultraviolets sont bloqués par les nuages et la poussière dans l'atmosphère.
- ➔ Qui se traduit par une faible efficacité de rayonnement dans les villes polluantes.
- ✓ D'ailleurs, pour une même dose, une peau moins pigmentée va produire plus de vitamine D3 qu'une peau hyperpigmentée : la couche kératinisée ou les pigments mélaniques bloquent les rayons ultraviolets.
- ➔ Par conséquent, par exemple, lorsque les Africains vivent dans des pays peu ensoleillés, ils ont tendance à être carencés en vitamine D.

✓ La concentration de 7-déhydrocholesterol présente dans la peau diminuera avec l'âge [1] → cela conduira à une réduction significative de la synthèse de vitamine D3 dans la peau au cours du vieillissement.

1.2.3. La vitamine D3 au foie :

La vitamine D2 ou D3 pénètre dans le sang, ensuite elle est transportée vers le foie via la protéine, la **vitamin D-binding protein (DBP)**. Elle ne peut circuler librement dans le plasma qu'à travers cette protéine. Cette dernière la protège de l'oxydation [1].

1.2.4. L'activation de la vitamine D:

✚ L'étape hépatique :

La synthèse de 25-hydroxyvitamine D3 ou 25(OH) D3 :

Lorsque la vitamine D2 ou D3 atteint le foie, elle sera hydroxylée en C-25 sous l'action de 25-hydroxylase (CYP2R1) : elle est donc convertie en 25-hydroxyvitamine D3 ou calcidiol. Cette dernière correspond à la forme de stockage avec une demi-vie plasmatique de 2 à 3 semaines [1].

Il sera ensuite repris par la protéine plasmatique DBP et transporté vers le rein.

L'entrée du complexe 25 (OH) D3 / DBP dans les cellules rénales est réalisé par l'endocytose à l'aide de la mégaline. [1].

✚ L'étape rénale :

-Dans le rein, elle est hydroxylée à l'aide de la 25(OH) D1-alpha hydroxylase (CYP27b1) mitochondriale. De plus, elle est transformée en 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂ D] ou **calcitriol** : qui est la forme biologiquement active.

- Le rein est la source de la plupart du calcitriol circulant, mais d'autres tissus cibles de la vitamine D (monocytes, peau, placenta, os, parathyroïdes, pancréas, peau, ganglions lymphatiques, poumon et glandes surrénales) expriment également cette enzyme.

-Une fois synthétisée, la vitamine D3 active va diffuser dans l'organisme et agir sur ses organes cibles tels que l'intestin, l'os, les reins et les parathyroïdes [1].

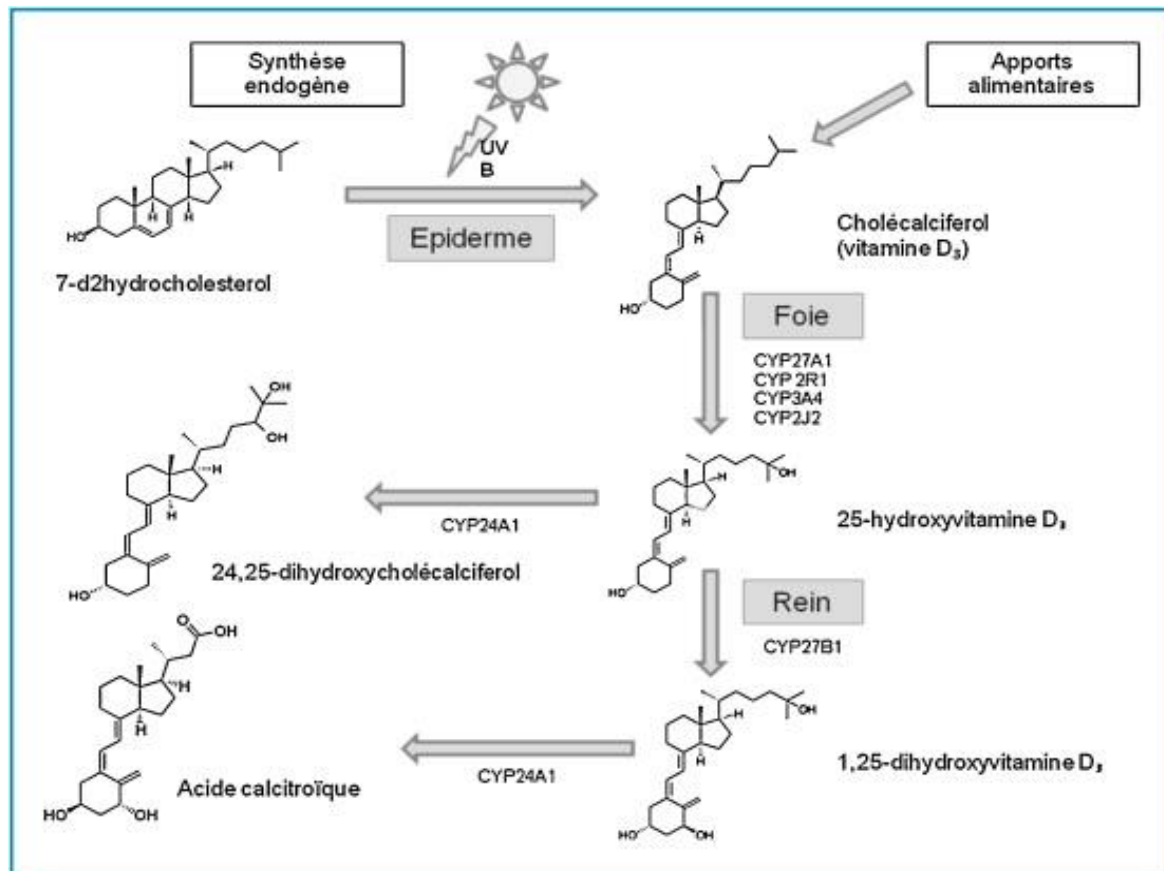


Figure 4 : Métabolisme de la vitamine D [1].

2. Le stockage et la dégradation de la vitamine D [1]

2.1. Le stockage

Le stockage se produit dans les muscles, les tissus adipeux ainsi que le foie.

Les mises à jour des stocks sont lentes: une seule charge importante peut éviter les ruptures de stock pendant deux à trois mois.

2.2. Le catabolisme et l'élimination du calciférol

La **CYP24A1** active la transformation de 1,25-dihydroxyvitamine D3 en 1, 24,25-trihydroxyvitamine D3 : c'est la première étape dans le catabolisme de la vitamine D qui permet la formation d'acide **calcitroïque inactif**.

La CYP24A1 contrôle ainsi les concentrations locales de vitamine D active au niveau des différents tissus, ainsi elle peut catalyser une hydroxylation en **C-23** et produire de la 1-alpha, 25(OH)₂ D-26,23-lactone.

Le calcitriol active ainsi sa propre destruction en stimulant l'expression de CYP24A1 tandis que la PTH l'inhibe.

La vitamine D et de ses métabolites s'éliminent par **voie fécale [1]**.

VI. Le mécanisme d'action cellulaire de la vitamine D

Le 1,25(OH)₂ D active exerce à la fois des effets génomiques et non-génomiques.

1. Action génomique

Les effets génomiques impliquent des récepteurs spécifiques, à savoir les récepteurs de la vitamine D (VDR), qui appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires. Ce VDR est exprimé dans presque toutes les types cellulaires et est donc exprimé dans tous les tissus, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol comme :

«Les cellules immunitaires, les cardiomyocytes, les îlots de Langerhans, les neurones... »

Au niveau de la cellule, le calcitriol traverse la membrane plasmique et se lie à des récepteurs spécifiques (VDR). Le complexe VDR-calcitriol forme un hétérodimère avec le récepteur X aux rétinoïdes, puis traverse la membrane nucléaire et se lie à la séquence promotrice d'ADN du gène cible (VDRE), régulant ainsi la transcription de son ARN messager. Un jeu de co-inhibiteurs et coactivateurs.

Cela conduit à l'activation / l'inhibition de la transcription du gène CYP24A ou de la parathormone.

Le gène VDR est localisé sur le chromosome 12q13, qui correspond à 6 régions promotrices entre 1a et 1f, ensuite 8 exons de 2 à 9 [1]. [1].

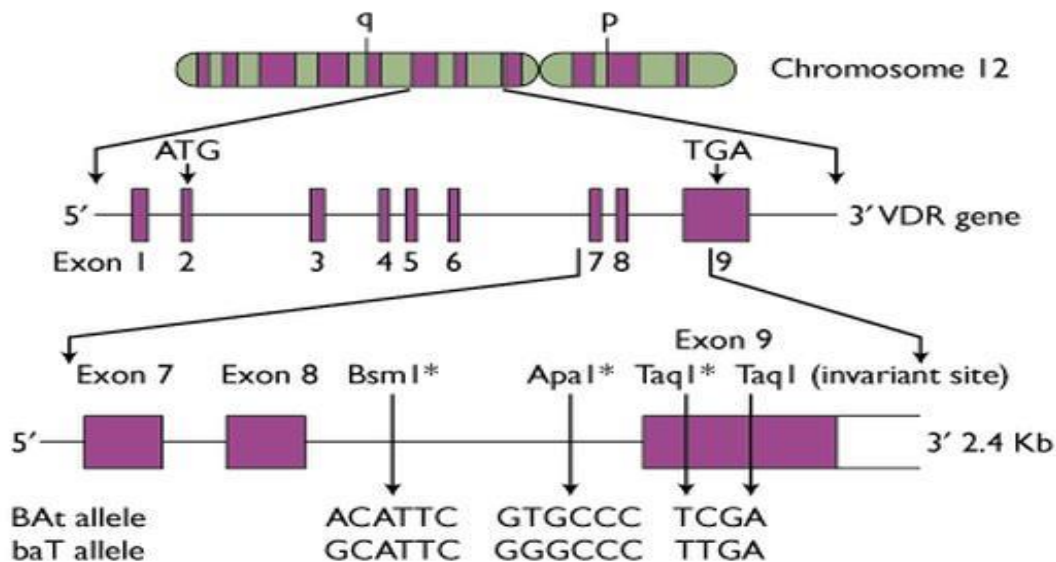


Figure 5 : schéma représentant le gène du VDR [1].

1.1. Structure du récepteur de la vitamine D :

L'action de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ dans les cellules cibles nécessite la présence du récepteur VDR et le transfert du complexe $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ -VDR dans le noyau cellulaire (Figure 6). VDR est exprimé dans quasiment toutes les cellules à l'exception des globules rouges et des cellules du muscle strié mature. Contrairement à d'autres récepteurs nucléaires, le VDR agit comme un facteur de transcription. Plusieurs domaines de VDR sont mis en jeu (Figure 7) :

- Le domaine de liaison du ligand ;
- Le domaine permettant l'hétérodimérisation avec le Retinoid X Receptor (RXR) ;
- Le domaine de liaison de l'hétérodimère formé avec les éléments de réponse à la vitamine D (ou VDRE) dans le promoteur des gènes qui répondent à $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ [199] ;

- Le recrutement de protéines nucléaires, ou corégulateurs, qui interagissent avec le VDR en facilitant ou en ralentissant la transcription [200].

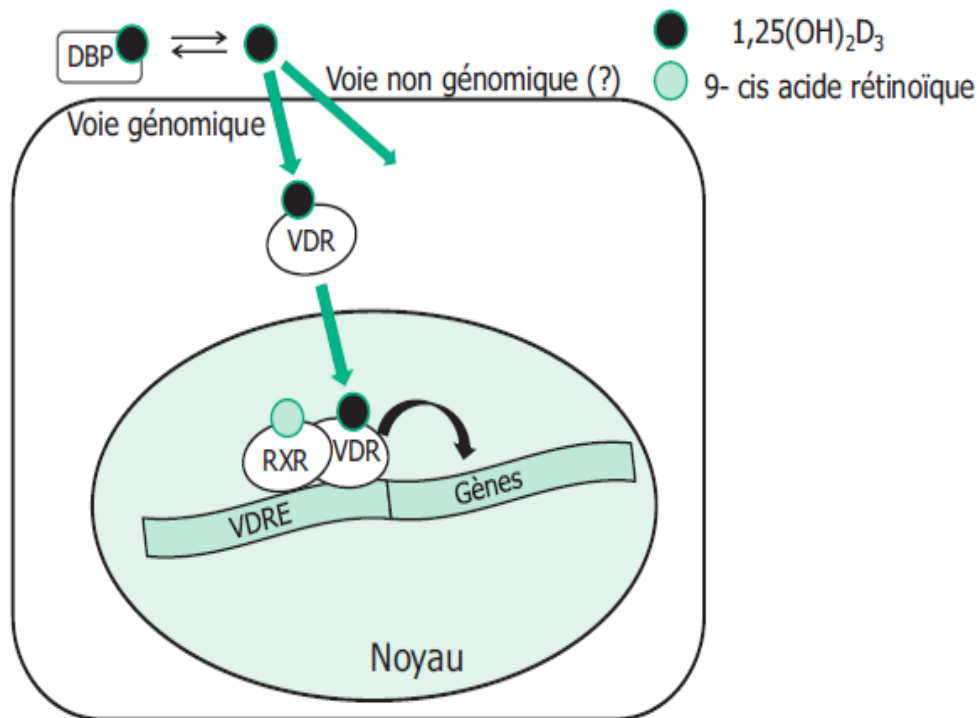


Figure 6 : Mécanisme d'action de la 1,25(OH)₂ vitamine D3 [199].

L'effet de la 1,25(OH)₂ D3 s'exerce par deux voies différentes. La première impose sa liaison à un récepteur nucléaire (VDR), qui provoque l'activation ou l'inhibition de la transcription des gènes cibles. La vitamine D active se combine avec le DBP pour circuler. Elle entre dans la cellule et se lie à VDR. Le complexe forme un hétérodimère avec RXR *dans le noyau*, le ligand correspondant est l'acide rétinoïque 9-*cis*.

Ensuite, l'hétérodimère VDR / RXR est combiné avec une séquence d'ADN spécifique (séquence VDRE, élément de réponse à la vitamine D). Cela conduit à l'activation ou à la suppression de la transcription du gène cible.

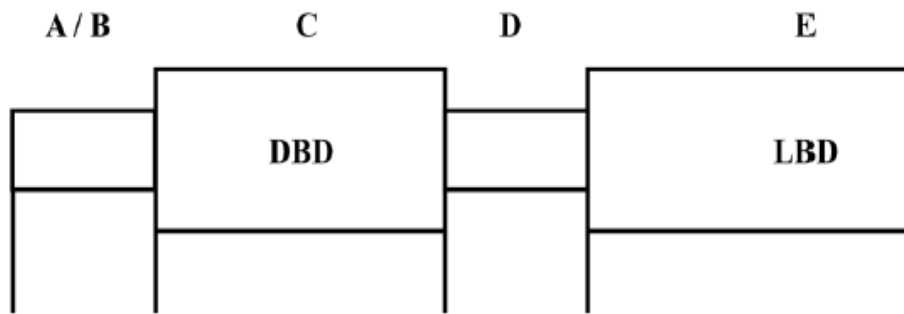


Figure 7 : Représentation schématique du récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR) humain [199].

Le domaine de liaison à l'ADN (DBD) et le domaine de liaison du ligand (LBD) sont délimités.

Les éléments de réponse peuvent être situés à plusieurs milliers de nucléotides du site transcriptionnel [201]. Le domaine de liaison (Ligand Binding Domain, LBD) localisé dans l'extrémité carboxyle de VDR possède une affinité élevée pour $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ ($K_d = 10^{-10}$ à 10^{-11} M) et une affinité faible pour $24,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ et $25(\text{OH}) \text{D}$ (respectivement, 100 et 1 000 fois moins élevée). Le cycle A de la vitamine D qui contient le groupement $1-\alpha$ -hydroxyle détermine en grande partie la capacité de liaison de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ à VDR. Cependant, d'autres domaines de VDR sont importants, ainsi que la montre la capacité qu'ont ces domaines à compenser l'absence du groupement $1-\alpha$ -hydroxyle [201].

Le niveau de l'affinité du récepteur pour le ligand ne prévoit pas totalement l'activité transcriptionnelle du VDR activé. Les variations, en fonction du type cellulaire, de l'expression des intracellular binding proteins, qui méditent le trafic intracellulaire de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, peuvent moduler les vitesses d'association et de dissociation du couple ligand/récepteur, et de ce fait, la demi-vie de VDR, qui est protégé d'une attaque par les protéases lorsqu'il est lié à son ligand.

1.2. Polymorphismes de VDR

Plusieurs polymorphismes du gène VDR ont été identifiés et étudiés chez l'homme [202]. Ils sont distribués sur l'ensemble du gène et ont été associés à de nombreuses pathologies. Leur répartition varie considérablement en fonction des origines et de l'ethnie [203].

Certains polymorphismes ont été associés à une diminution de la densité minérale osseuse [204], à une résistance au traitement par la vitamine D [205], à une plus grande susceptibilité à développer une hyperparathyroïdie [206], des infections, des maladies auto-immunes ou des cancers [207]. Ces associations n'ont pas été observées par tous les auteurs.

Les polymorphismes les plus étudiés, situés dans l'intron séparant les exons VIII et IX, ont été définis en utilisant les enzymes de restriction BsmI, ApaI et TaqI. Outre les polymorphismes BsmI, ApaI et TaqI, dans lesquels on trouve un microsatellite formé de la répétition de « A » de longueur variable (Long [L] ou court [Short, S]), qui peut affecter la stabilité de l'ARNm, d'autres polymorphismes de VDR existent : le polymorphisme FokI n'est pas relié aux autres et est associé à un raccourcissement de la séquence de VDR de trois acides aminés, dont la conséquence est une augmentation de l'activation par $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ du gène codant l'ostéocalcine dans les fibroblastes [208], ou du gène qui inhibe la croissance des mononucléaires en culture [209].

Un polymorphisme Cdx2 a été localisé dans le promoteur de VDR : le gène VDR présente un site de liaison défectueux pour le facteur de transcription intestinal Cdx2 [210]. Ce polymorphisme cause une diminution du nombre de VDR dans l'intestin et, de ce fait, une diminution de l'efficacité biologique de $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ sur l'absorption intestinale de calcium; une nouvelle isoforme VDR B1 a été isolée dans plusieurs lignées cellulaires humaines [211]. Le VDR B1 est généré par épissage alternatif, conférant à VDR une activité transcriptionnelle accrue, du fait de l'extension de 50 acides aminés de la région A/B, située dans l'extrémité NH₂. La signification physiologique des deux polymorphismes non liés à VDR (au site de restriction FokI [F/f] dans l'exon II et à un microsatellite de répétition poly A [L/S]) est devenue plus claire lorsque fut observée en même temps dans les fibroblastes humains,

recouvrant plus de vingt génotypes, une augmentation de l'activité transcriptionnelle des formes bialléliques de VDR F et L, et que furent observées des différences significatives entre les groupes.

Une exploration plus systématique des polymorphismes de VDR dans les populations pourrait conduire à des applications cliniques dans la prévention de pathologies et la prédiction de l'effet thérapeutique de la vitamine D et de ses dérivés.

2. Action non génomique

À l'instar des autres hormones stéroïdes, le calcitriol exerce une action par des voies non génomiques rapides, en moins d'une heure. une protéine nommée $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ MARRS semble également impliquée [6,7], y compris dans les neurones [8]. La $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ se fixe sur le récepteur MARRS, situé à la surface des cellules, et provoque des actions non génomiques, par exemple on prend le cas de l'entrée rapide de calcium et de phosphore dans la cellule [9]. Ainsi, la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ active diverses voies de transduction incluant les flux calciques, le relargage de stocks de Ca^{2+} intracellulaire et la modulation de l'adénylate cyclase, la phospholipase C, les protéines kinases C et D, et les voies des MAP et Raf kinases. Ces activités ont été observées dans de nombreux types cellulaires, incluant les entérocytes, les kératinocytes, les cellules musculaires, les ostéoblastes et les chondrocytes et peuvent varier selon le type cellulaire [10].

VII. Rôles classiques : homéostasie phosphocalcique et métabolisme osseux

La forme active de la vitamine D ($1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ Ou calcitriol) intervient dans l'homéostasie phosphocalcique en agissant sur les parathyroïdes, l'intestin et l'os et les reins.

1. Au niveau intestinal

La vitamine D active est une **hormone qui provoque un excès de calcium dans le sang**.

Il peut augmenter l'absorption intestinale du calcium alimentaire (Figure 8), suivie de l'absorption intestinale du phosphate. Actuellement, nous connaissons deux lieux d'opérations: Sur les bords des cellules intestinales, le $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ augmente la synthèse du transporteur de calcium (CaT1), c'est le principal mode d'action de l'absorption du calcium dans l'intestin. D'ailleurs, elle augmente la synthèse d'une protéine : [la calbindine](#) qui favorise le transport du calcium sous le gradient de concentration entre les cellules intestinales et le plasma, ce qui conduira à une diffusion passive des ions phosphate [1].

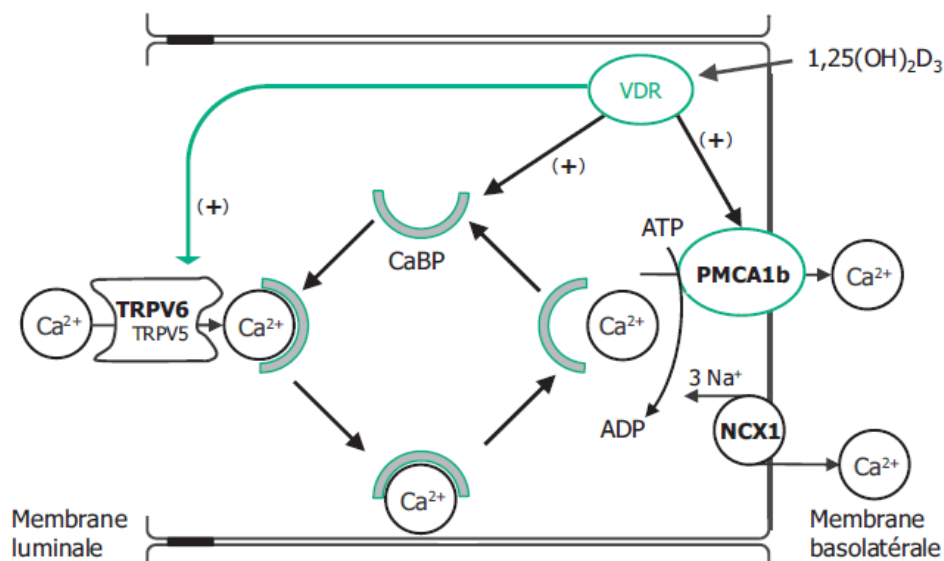


Figure 8 : Absorption intestinale du calcium et effets de $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ sur l'entérocyte [212].

La 1,25(OH)₂ D₃ stimule l'absorption intestinale du calcium en stimulant l'expression du canal calcique TRPV6 (*Transient Receptor Potential Cation Channel*), de la *Plasma Membrane Calcium ATPase 1b* (PMCA1b), de l'échangeur Na⁺/Ca²⁺ (NCX1) et des calbindines (CaBP), impliquées dans le transfert intracellulaire du calcium de la face luminale vers la face basale de l'entérocyte [212] .

2. Au niveau osseux

Une calcémie élevée et une phosphatémie jouent un rôle dans le dépôt de minéraux sur la matrice osseuse. Lorsque la vitamine D est carencée, ces concentrations chuteront, ce qui aidera à la déminéralisation des os.

Si présence d'une hypocalcémie, la 1,25 (OH) ₂ D₃ activera directement la résorption osseuse en favorisant la différenciation des cellules souches mésenchymateuses de l'os vers les ostéoclastes [1].

3. Au niveau rénal

Le 1,25 (OH) ₂ D₃ stimule la réabsorption tubulaire du calcium en agissant directement sur les canaux calciques épithéliaux.

Sa stimulation de la réabsorption tubulaire rénale du phosphate favorise l'inhibition de la sécrétion de PTH suite à une hypercalcémie, qui est liée à l'administration de vitamine D [1].

La vitamine D exerce également une action inhibitrice sur la **parathormone (PTH)**. A l'inverse, la PTH augmente la production de vitamine D active en stimulant la 1-alpha-hydroxylase [5].

4. L'action de la vitamine D active [1]

Le but est d'augmenter le pool de phosphate de calcium disponible pour la minéralisation dans le corps: c'est-à-dire une redistribution interne des minéraux de phosphate de calcium de l'os profond à la matrice ostéoïde nouvellement formée [1].

VIII. Rôles non classiques

L'identification de multiples lignées cellulaires sensibles à $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, l'approche moléculaire et génétique de VDR et la synthèse chimique d'analogues de la vitamine D ont permis d'élargir considérablement le champ des fonctions de la vitamine D dans l'organisme. Ainsi le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et de la minéralisation du squelette n'est plus considéré comme la seule fonction de cette vitamine. L'utilisation de souris, chez lesquelles le gène codant le VDR ou la 1 α -hydroxylase a été invalidé (VDR $-/-$), a permis de mieux préciser les multiples fonctions de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [213]. (Le tableau II résume les principaux traits des souris VDR $-/-$).

Tableau II : Caractéristiques des différents tissus-cibles de la 1,25(OH)₂ D chez les souris (VDR -/-) [213].

Tissu	Caractéristiques
Peau	Alopécie Cycle de pousse des cheveux anormal Effets antiprolifératifs et prodifférenciants sur les kératinocytes
Muscle	Fibres musculaires de petite taille Surexpression de marqueurs précoces de la différenciation myogénique
Système cardiovasculaire	Hypertension à rénine élevée Hypertrophie cardiaque
Système immunitaire	Fonction des macrophages altérée Formation anormale des lymphocytes Th1 Augmentation du nombre de cellules dendritiques immatures Prédisposition accrue aux maladies auto-immunes tel que le diabète de type I Diminution de la différenciation et de l'activité antibactérienne des monocytes
Îlots bêta du pancréas	Intolérance au glucose modérée
Cerveau	Troubles de la motricité
Prolifération cellulaire/cancer	Hyperprolifération des cellules du côlon Augmentation de la sensibilité aux agents carcinogènes
Système reproducteur	Hypoplasie utérine Altération de la fonction ovarienne Infertilité masculine

1. Système cardiovasculaire

L'expression de VDR et de la 1α -hydroxylase dans les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses et l'endothélium vasculaire et les données des études expérimentales ou cliniques font penser que la vitamine D peut affecter le fonctionnement du système cardiovasculaire [252].

C'est ainsi que dans l'insuffisance rénale terminale, le traitement par 25(OH)D₃ ou 1,25(OH)₂ D₃ améliore la fonction ventriculaire gauche des patients souffrant de cardiomyopathie et de myasthénie [252].

La 1,25(OH)₂ D₃ inhibe la prolifération des cardiomyocytes alors qu'elle stimule celle des cellules musculaires lisses des vaisseaux et l'expression du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) [253, 254]. Le récepteur VDR est surexprimé dans l'hypertrophie myocardique. Le génotype de VDR pourrait influencer le volume du myocarde comme le suggère l'existence d'un lien entre le polymorphisme BsmI de VDR et l'hypertrophie du ventricule gauche, ainsi que sa progression chez les patients insuffisants rénaux ou hémodialysés. Les mécanismes impliqués peuvent dépendre d'effets directs de la vitamine D, mais ils peuvent aussi dépendre des effets inhibiteurs de cette vitamine sur le SRAA. Une exposition à long terme d'animaux à l'angiotensine II induit une hypertension, une hypertrophie cardiaque et une augmentation de la fibrose. La co-administration de paricalcitol (Zemplar®), un analogue de la 1,25(OH)₂ D₃, à ces animaux annule en partie l'hypertrophie cardiaque induite par l'angiotensine II [255]. La vitamine D a un effet anti-hypertrophique. En fait, les effets protecteurs de la vitamine D sur le système cardiovasculaire peuvent impliquer de nombreux mécanismes, tels que la régulation à la baisse de la production de PTH [256], la potentialisation des effets vasodilatateurs de l'endothélium [257], la régulation de la coagulation [258], la modulation de la production des marqueurs de l'inflammation [259], et de la métallo-protéinase MMP-9 [260] et, enfin, une augmentation de la sensibilité à l'insuline des tissus insulino-dépendants et de l'insulino-sécrétion. Un déficit prolongé en vitamine D induit une hyperparathyroïdie secondaire, du fait de la diminution de l'absorption intestinale du calcium induite par ce déficit.

Une augmentation de la production de PTH peut avoir plusieurs conséquences sur le système cardiovasculaire : une hypertrophie du ventricule gauche, une calcification valvulaire, une calcification du myocarde, des arythmies cardiaques et une hypertension artérielle [261]. La vitamine D peut inhiber plusieurs processus médiés par l'inflammation dont l'athérosclérose [262] et stimuler la sécrétion de l'activateur tissulaire du plasminogène chez les animaux [263]. Enfin, la vitamine D en se liant à VDR dans les cardiomyocytes pourrait exercer un rôle direct sur le myocarde en régulant le cycle cellulaire des cardiomyocytes [253].

2. Système nerveux central

La $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ induit l'expression de VDR dans plusieurs régions du cerveau [264] et la synthèse de facteurs neurotropes, tels que le nerve growth factor (facteur de croissance nerveuse ou NGF) et les autres neurotrophines, qui exercent un effet protecteur vis-à-vis des neurones lésés [265]. Elle favorise l'expression du facteur neurotrope dérivé des cellules gliales, un candidat potentiel pour le traitement de la maladie de Parkinson [266] et influence le développement du cerveau chez l'embryon en induisant l'expression du nerve growth factor et ainsi la croissance des neurites. Un état vitaminique D altéré in utero résulte en une augmentation de la taille du cerveau, une altération de sa forme, une augmentation du volume des ventricules et une diminution de l'expression du nerve growth factor chez le rat nouveau-né.

3. Effets hormonaux

Un rétrocontrôle négatif est établi sur la synthèse et la sécrétion de PTH par la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$.

Elle contrôle aussi la sécrétion de l'insuline (effet stimulant) et de la rénine (effet inhibiteur). L'activité de l' 1α -hydroxylase a été mise en évidence dans les îlots bêta du pancréas en accord avec le contrôle autocrine de la sécrétion de l'insuline par le calcitriol. D'autre part, chez les souris VDR $-/-$, les concentrations d'angiotensine II sont augmentées, à l'origine d'une hypertension, d'une hypertrophie cardiaque et d'une augmentation de la

consommation d'eau. Par ailleurs, la 1,25(OH)₂ D inhibe l'expression de l'aromatase, l'enzyme qui catalyse la synthèse des œstrogènes à partir des androgènes. Cet effet est important dans les tissus néoplasiques, dans le cas du cancer de la prostate et celui du sein. En effet, dans ces tissus l'activité de l'aromatase est augmentée [267].

IX. La régulation du métabolisme de la vitamine D

1. La régulation de la synthèse

La concentration sanguine de 25-hydroxyvitamine D₃ est mal ajustée. En fait, plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est élevée, plus la quantité de 25 (OH) D₃ produite est élevée. Cependant, dans le foie, le CYP27A1, qui est impliqué dans sa synthèse, est régulé par les récepteurs nucléaires lors de la phase de transcription [181-182]. Parmi eux, on peut citer PPARα et γ, leurs ligands sont des acides gras polyinsaturés, HNF4α activé par phosphorylation et le récepteur nucléaire SHP à activité répressive transcriptionnelle [183]

L'activité de la CYP27B1 est strictement régulée dans les reins. Lors d'une hypocalcémie, la PTH exerce un contrôle positif. Inversement, une hypercalcémie, une hypophosphatémie et une élévation de la concentration plasmatique en 1,25(OH)₂ D₃ inhibent la libération de PTH. Cependant, les mécanismes moléculaires précis sont mal connus à ce jour. Le mécanisme d'autorégulation par la 1,25(OH)₂ D₃ sera développé ci-dessous. La PTH augmente l'activité du promoteur de la CYP27B1 par la phosphorylation du facteur de transcription CREB (*cAMP-dependent response element binding protein*) [185]. La régulation du CYP27B1 implique également de nombreux autres facteurs, tels que l'IGF-1 (facteur de croissance analogue à l'insuline I), l'insuline, la calcitonine (une hormone produite par les cellules thyroïdiennes C), le FGF 23 (facteur de croissance des fibroblastes 23) [183, 186- 188]

2. La régulation du catabolisme

La destruction de la vitamine D₃ se repose sur la régulation du CYP24A1. L'apport d'acide phosphorique et de PTH régule l'activité et l'expression de cette enzyme d'une manière opposée à leur effet sur CYP27B1. En outre, une étude récente a proposé que la calcitonine

régule l'expression du gène codant pour CYP24A1 via la voie de signalisation Ras-PKC zeta [189] (Figure 9). Néanmoins, le principal facteur de transcription impliqué dans la régulation du gène codant de la 24-hydroxylase est le récepteur de la vitamine D3, la VDR.

La 1,25(OH)₂D₃ stimule la transcription de CYP24A1 via sa liaison sur l'hétérodimère formé par VDR et RXR (retinoïc X receptor), le récepteur de l'acide rétinoïque 9-cis, qui reconnaît des séquences spécifiques (séquences VDRE, vitamin D response element) dans le promoteur du gène [190] (Figure 10). De plus, on pense que le VDR a un rôle direct dans l'inhibition de l'expression du CYP27B1 dans le rein. Cette inhibition est due à la liaison de l'hétérodimère VDR/RXR à un facteur de transcription de type bHLH (basic helix-loop-helix) capable d'interagir avec un motif consensus appelé « boîte E » présent sur le promoteur de la CYP27B1 [191]. Grâce au rôle du VDR, le 1,25 (OH)₂D₃ peut contrôler sa propre synthèse et son catabolisme. Un autre récepteur nucléaire impliqué dans la régulation des xénobiotiques et du métabolisme des médicaments, le PXR (prégnane X receptor), a induit l'induction du gène codant pour CYP24A1 en raison de son interaction avec la séquence VDRE [192] (Figure 9).

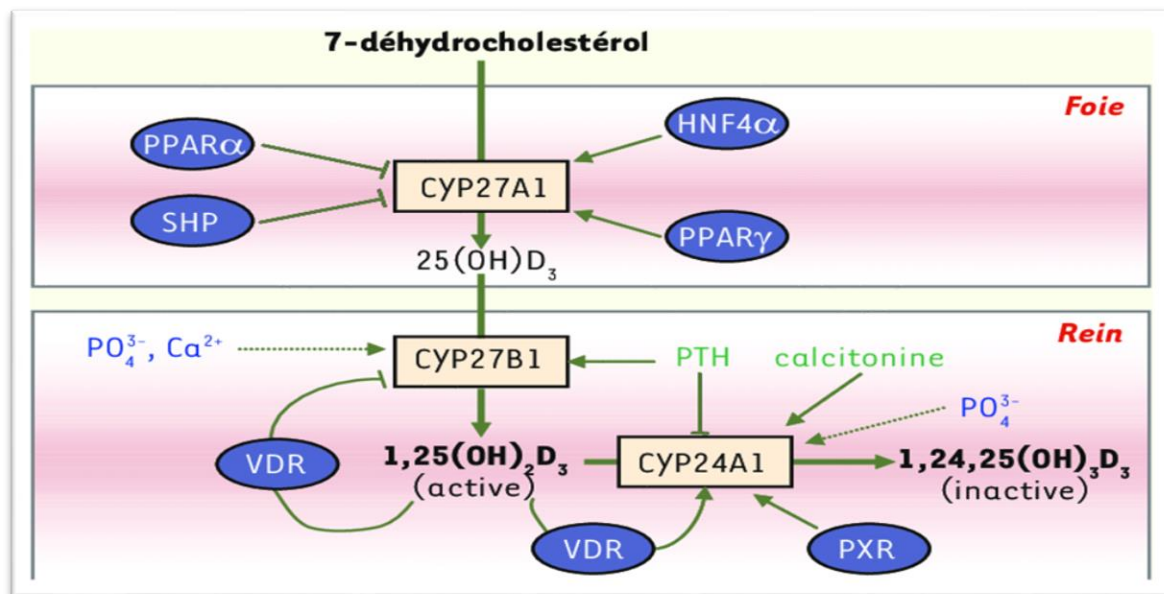


Figure 9 : Régulation du métabolisme de la vitamine D

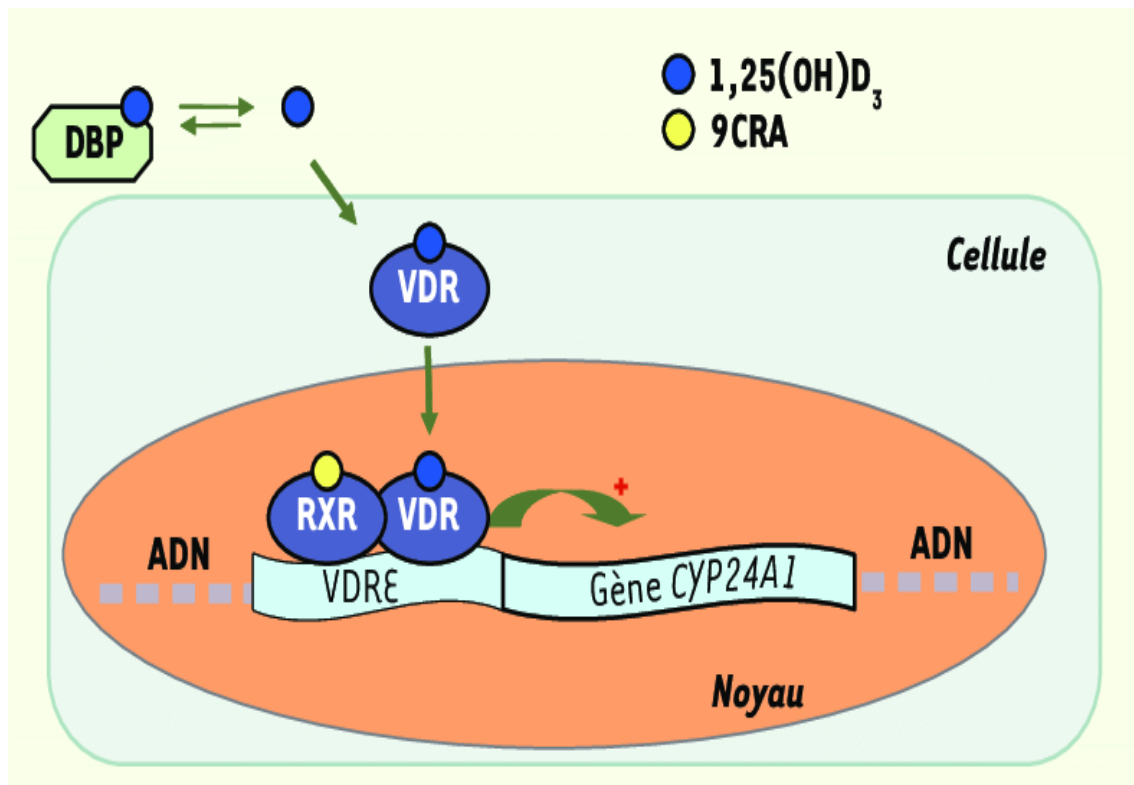


Figure 10 : Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D [190].

X. Exploration du statut vitaminique D

1. Paramètres accessibles à l'analyse

La teneur du sérum en 25(OH) D, la forme de réserve de la vitamine D, est un indicateur sensible du statut vitaminique D. En effet, ce métabolite a une demi-vie de 2 à 3 semaines et sa concentration circulante reflète à la fois les apports nutritionnels et la synthèse endogène de vitamine D. Bien que la 1,25(OH)₂ D₃ soit la forme active de la vitamine D, sa concentration plasmatique n'est pas un bon indicateur du statut vitaminique D. Sa demi-vie plasmatique est courte (3-4 heures) et ses concentrations circulantes, environ 1 000 fois plus faibles que celles de 25-(OH) D, et qui sont étroitement régulées et ne dépendent pas de la synthèse cutanée ou des apports alimentaires de la vitamine D. De plus, la concentration

sérique de 25(OH) D pourrait être considérée comme un « marqueur fonctionnel » du statut vitaminique D. En effet, la synthèse locale de 1,25(OH)₂ D dans les cellules extrarénales dépend principalement de la concentration de 25(OH)D dans le secteur plasmatique. Enfin, certains auteurs ont émis l'hypothèse que la 25(OH)D pourrait exercer des effets biologiques en se liant au récepteur VDR. Son affinité pour VDR est environ 1 000 fois plus petite que celle de 1,25(OH)₂ D, mais sa concentration est environ 1 000 fois plus grande. Chez un patient présentant un statut vitaminique D déficient, l'efficacité de l'absorption intestinale du calcium est altérée, ce qui induit une baisse de la calcémie, détectée par le récepteur sensible au calcium (CaSR), présent dans les glandes parathyroïdiennes. L'activation de CaSR entraîne la synthèse et la sécrétion de PTH, qui agit en synergie avec la vitamine D pour maintenir la calcémie au plus proche de la valeur normale par des effets directs, en augmentant la mobilisation du calcium à partir du squelette et en stimulant la réabsorption tubulaire du calcium dans les reins, et par des effets indirects, en stimulant la synthèse de 1,25(OH)₂D dans le rein. De ce fait, en cas de déficit en vitamine D, la libération de PTH permet de rétablir la teneur circulante de 1,25(OH)₂D. Le dosage de 1,25(OH)₂D ne permet donc pas d'évaluer le statut vitaminique D (figure 11). Cependant, ce dosage peut être indiqué en particulier pour apprécier si la synthèse de cette hormone est adaptée aux besoins en calcium ou en phosphates ou pour mettre en évidence un défaut de synthèse de la 1- α -hydroxylase (rachitisme pseudocarentiel de type I) ou une résistance à l'action de la 1,25(OH)₂D (rachitisme pseudocarentiel de type II) [268].

Évaluation du statut vitaminique D

Il faut doser 25(OH)D pas 1,25(OH)₂ D

- 1,25(OH)₂ D : métabolite actif !!!!

MAIS

- [1,25(OH)₂ D] finement régulée
- [1,25(OH)₂ D] diminue si 25(OH) D < 12,5 nmol/L (5 ng/ml)
- Demi-vie : 3-4 heures
- 25(OH) D : métabolite actif ?
- 25(OH) D : précurseur pour synthèse rénale et extrarénale de 1,25(OH)₂ D.
- 25(OH) D : dépend de apport et synthèse
- Demi-vie : 3-4 semaines

[25(OH)D] ⇔ stock de l'organisme

Figure 11 : Paramètres permettant d'évaluer le statut vitaminique D [268]

Le diagnostic biologique des états de carence ou de surcharge en vitamine D repose donc sur le dosage dans le plasma ou le sérum de 25(OH) D₃ et de 25(OH)D₂. Le dosage de la vitamine D₂ et de la vitamine D₃ dans le sérum est d'un intérêt limité ; il ne permet pas d'évaluer les réserves car leur hydroxylation est très rapide. Mais il peut être demandé dans le cadre de protocoles visant à évaluer la capacité de l'intestin à absorber une dose connue de ces vitamines, ou celle de l'épiderme à produire la vitamine D₃ après exposition à un rayonnement solaire ou ultraviolet. Les concentrations physiologiques de la vitamine D et de ses métabolites dans le sérum ou le plasma sont présentées dans le tableau III [269].

Tableau III : Concentrations physiologiques de la vitamine D et de ses principaux métabolites dans le plasma ou le sérum [269].

	Concentration physiologique	
	(ng/ml)	(nmol/l)
Vitamine D	1-5	2,7-13
25(OH)D2	< 5	< 12,5
25(OH)D3	20-60	50-150
24,25(OH)2D3	1-4	2,4-9,6
1,25(OH)2D3	0,025-0,065	0,060-0,154

2. Définition des valeurs de référence de 25(OH)D

La définition du seuil de suffisance en vitamine D est l'objet de nombreux débats depuis plusieurs années.

Les valeurs de référence correspondent à **plus ou moins deux** écarts types de la moyenne (95 % de la population). Avec cette méthode, la concentration sérique en 25(OH)D s'étend de **25 à 137,5 nmol/L** (10 à 55 ng/mL) [270]. Étant donné que de nombreux facteurs affecteront les résultats de la mesure et affecteront la plage de valeurs obtenues (population étudiée, la saison, latitude, âge, pigmentation de la peau,..), cette méthode ne peut pas parvenir à un consensus.[270, 271]. Cependant d'autres méthodes de détermination des valeurs de référence pour la concentration en 25(OH)D ont été proposées. [270, 271].

Détermination selon d'autres critères.

Une autre approche pour déterminer les valeurs de référence consiste à étudier la concentration en 25(OH)D en deçà de laquelle des effets délétères sur la santé sont observés.

L'hyperparathyroïdie secondaire peut constituer un de ces critères. L'insuffisance en vitamine D induit une réaction parathyroïdienne se traduisant par une augmentation de la concentration sérique en PTH. Dans ces conditions, le taux « normal » de 25(OH)D peut alors être considéré comme étant celui en delà duquel la concentration sérique en PTH commence à augmenter. La limite inférieure des valeurs de référence ainsi obtenue est fixée à 75 nmol/L au lieu de 25 nmol/L [270, 272-275].

L'absorption intestinale de calcium a également été proposée comme critère de définition des valeurs de référence, mais elle n'est pas facile à mesurer et les études permettant de définir ainsi des valeurs de référence ne seraient pas assez nombreuses. Il a néanmoins été observé que l'absorption intestinale de calcium augmente lorsque les concentrations sériques en 25(OH)D sont situées entre 30 et 80 nmol/L puis n'est plus modifiée au-delà de 80 nmol/L [271].

Ce nouveau seuil est proche de celui obtenu par la mesure de la production de PTH.

Une autre approche serait d'étudier la relation entre les concentrations de 25(OH)D et la fréquence d'apparition de maladies ou le risque de les développer. Ainsi le rachitisme ou l'ostéomalacie semblent associés à des concentrations très basses, inférieures à 12,5 nmol/l.

Les valeurs de références ainsi calculées seraient spécifiques du résultat clinique observé [271, 276].

Le tableau IV rapporte les différentes valeurs de référence selon l'approche retenue pour les déterminer.

Le tableau ci-dessous rapporte les différentes valeurs de référence selon l'approche retenue pour les déterminer.

Tableau IV : Valeurs de référence de 25(OH)D (nmol/L) obtenues en fonction des critères utilisés [271, 276].

Critère	Valeur de référence (nmol/L)
Moyenne $\pm$ 2 ET	(25 - 137,5)
Hyperparathyroïdie secondaire	75
Absorption intestinale de calcium	80
Rachitisme / Ostéomalacie	12,5

La détermination de ces valeurs de référence pour la concentration en vitamine D reste un sujet de débat et la définition d'une carence, d'une insuffisance et du taux optimal à atteindre ne semble pas encore complètement consensuelle. Alors que de nombreux auteurs et sociétés savantes considèrent que 75 nmol/L est la concentration minimale de 25(OH)D à atteindre [271, 277-279].

D'autres, comme l'Institute of Medicine (IOM) (USA) jugent suffisante une concentration de 50 nmol/L et estiment qu'une concentration de 75 nmol/L n'est pas toujours associée à un meilleur bénéfice [280, 281]. (Tableau V et VI).

Tableau V : Valeurs de référence (nmol/L) définissant la carence, l'insuffisance, les taux recommandés et la toxicité de la vitamine D retrouvées dans la littérature [280,281].

Définitions	ANZBMS, ESA, OA (2005)	ENNS (2006)	Conseil supérieur de la santé (Belgique) (2009)	IOF (2010)	Canadian médical association Osteoporosis Canada (2010) (18)	IOM (2011)	GRIO (2011)	US Endocrine society (2011)	Académie nationale de médecine (2012)
Carence	< 12,5†	< 12,5†	NR	NR	< 25	NR	< 25	< 50	< 30
Insuffisance	12,5 – 25‡	12,5 – 25‡	< 30	NR	25 - 75	NR	25 - 75	52,5-72.5	
	25 - 50§	25 - 50§		NR		NR			
Taux reco.	> 50	NR	> 50	> 75#	> 75	> 50	75 -175	75 - 250	≈ 50** 75 - 80††
Toxicité	NR	NR	NR	NR	> 250	125*	> 375	> 250	> 250

* Suspicion d'effet indésirable ;

†insuffisance sévère ;

‡ Insuffisance modérée ;

§ Insuffisance légère ; # Position non consensuelle au sein de l'IOF, deux experts recommandant un taux compris entre 50 et 75 nmol/L ;

** si apports calciques moyens de l'ordre de 1200 – 1500 mg/j ;

†† si apports calciques moyens de l'ordre de 700 – 1000 mg/j.

Tableau VI : Critères sur lesquels se fondent les valeurs spécifiées par les différents organismes mentionnés dans le tableau V [280, 281].

Méthode de Définitions des valeurs de références	ANZBMS, ESA, OA4 (2005) (34)	ENNS5 (2006) (35)	Conseil supérieur de la santé (Belgique) (2009) (17)	IOF3 2010) (36)	Canadian médical Association Osteoporosis Canada (2010) (18)	IOM1 (2011) (1)	GRIO2 (2011) (13)	US Endocrine Society (2011) (37)	Académie nationale de médecine (2012) (8)
PTH II aire	x			x	X		x	x	x
Absorption Ca					x		x	x	
Chutes					x	x	x		x
Fractures	x			x	x		x	x	
DMO	x				x				
Rachitisme/ostéomalacie	x				x				
Avis d'experts		x	x	x			x		
Autres						x			

3. Méthodes de dosage de la vitamine D

3.1. Les différentes techniques

Actuellement, deux types de méthodes sont utilisés pour doser la 25(OH)D : les méthodes immunologiques et les méthodes chromatographiques.

▪ **Les méthodes immunologiques** : reposent sur la compétition entre la 25(OH)D contenue dans l'échantillon et un traceur marqué pour un anticorps anti-25(OH)D. Les marqueurs sont soit des isotopes (méthodes radio-immunologiques, RIA), des enzymes (méthodes enzymo-immunologiques, ELISA) ou des molécules phosphorescentes (chimiluminescence) [282].

▪ **Les méthodes chromatographiques** : utilisent la chromatographie liquide haute performance couplée à la détection UV (CLHP-UV) ou à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS). Ces dernières méthodes présentent l'avantage de quantifier séparément la 25(OH)D2 et la 25(OH)D3, car le traitement des patients peut se faire par la vitamine D2 ou la vitamine D3. Les kits de dosage doivent donc reconnaître les deux formes afin de ne pas minimiser les résultats d'un dosage effectué chez une personne supplémentée par la vitamine D2. En France, les techniques immunologiques ont supplanté les méthodes séparatives, car elles ont été adaptées aux automates de biochimie clinique utilisés aussi bien dans les laboratoires hospitaliers que dans les laboratoires de biologie clinique privés. Les méthodes chromatographiques sont plus lourdes à mettre en œuvre et restent l'apanage des laboratoires de biologie clinique hospitaliers et des centres de recherche [282].

Aucun dosage ne semble exempt de problèmes de spécificité ou de sensibilité.

4. États de carence

4.1. Prévalence de l'hypovitaminose

La prévalence de la carence en vitamine D dépend du seuil utilisé pour définir une carence ou une carence. Cependant, quel que soit le seuil choisi, L'insuffisance de la vitamine D est répandue dans le monde [271, 293, 294].

Une étude bibliographique sur le statut en vitamine D des personnes dans 6 régions du monde (Asie, Europe, Moyen-Orient, Amérique du Nord, Amérique du Sud et Océanie) montre que la carence en vitamine D est un phénomène très courant. Les niveaux de 25(OH)D sériques inférieurs à 75 nmol/L sont fréquents dans toutes les régions tandis que les taux sériques les plus bas (< 25 nmol/L) touchent d'avantage les populations de l'Asie du Sud et du Moyen-Orient [295] (figure 11).

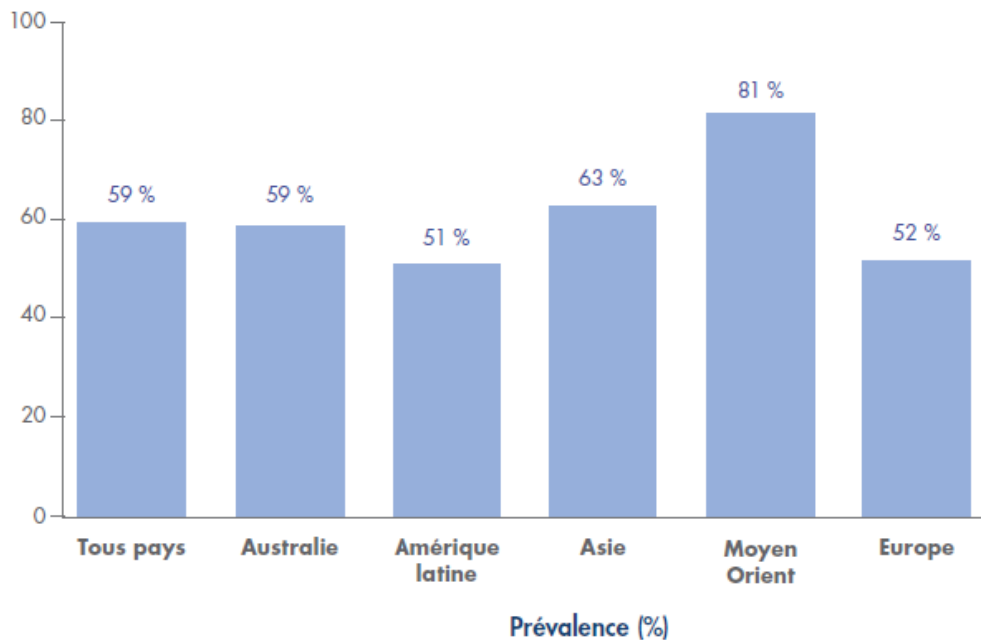


Figure 12 : la prévalence de l'hypovitaminose dans le monde [295].

4.1.1. Étiologie des déficits en vitamine D

Les déficits en vitamine D sont fréquents dans certains groupes à risque ou en présence de facteurs de risque : exposition solaire insuffisante (latitude > 36° parallèle N, saison, port de vêtements couvrants pour des raisons culturelles ou religieuses, pollution atmosphérique), forte pigmentation de la peau, régime végétalien, obésité (stockage de la vitamine D dans les tissus adipeux), chirurgie bariatrique (diminution de l'absorption intestinale), âge (diminution de la capacité de synthèse cutanée, exposition solaire insuffisante si dépendance), syndrome

de malabsorption (mucoviscidose, maladie de Crohn, maladie de Whipple, hépatopathies, diarrhées chroniques), prise à long terme de médicaments perturbant l'activation de la vitamine D (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, rifampicine) ou son absorption intestinale (huiles minérales laxatives, cholestyramine), syndrome néphrotique (fuite urinaire de la DBP), insuffisance rénale chronique (initialement, l'hyperphosphatémie réduit l'activité de la 1 α -hydroxylase et ainsi la synthèse de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$, qui induit une hypocalcémie et par conséquent une hyperparathyroïdie secondaire) [296]. Deux maladies héréditaires concernent la vitamine D : le rachitisme pseudocarentiel de type I causé par un défaut de synthèse de 1,25(OH) $_2$ D $_3$ et le rachitisme pseudocarentiel de type II qui entraîne une résistance à 1,25(OH) $_2$ D $_3$ due à l'altération de VDR.

Dès 1967, une association entre prise prolongée d'antiépileptiques et ostéomalacie a été rapportée. Depuis cette époque, plusieurs cas présentant des anomalies du métabolisme du calcium, de la vitamine D et du métabolisme osseux ont été rapportés chez des patients traités au long cours par des antiépileptiques, mais aussi par des corticoïdes, la rifampicine et des antirétroviraux [296].

Le mécanisme évoqué par la plupart des auteurs implique l'activation du récepteur PXR (Pregnane X Receptor) par ces médicaments (tableau VII.). L'activation de PXR pourrait perturber l'activité biologique de la vitamine D en stimulant l'expression de CYP24A1, la principale enzyme mise en jeu dans le catabolisme des formes hydroxylées de la vitamine D (Figure 12).

Chez la souris, un agoniste de PXR, comme la dexaméthasone, provoque in vivo une augmentation de l'ARNm de la CYP24A1 rénale et de la concentration de 24,25(OH) $_2$ D dans le sérum[296].

Tableau VII : Médicaments pouvant activer la PXR [296].

Ligands de PXR	Exemples
Antagonistes du récepteur des androgènes	Acétate de cyprotérone
Antiépileptiques	Phénytoïne, carbamazépine
Anti-oestrogènes	Tamoxifène
Antihypertenseurs	Nifédipine, spironolactone
Antimycosiques	Clotrimazole
Médicaments antirétroviraux	Éfavirenz, névirapine/ritonavir, saquinavir
Antibiotiques	Rifampicine
Corticoïdes	Dexaméthasone
Phytothérapie	Kava-kava, Hypericum perforatum (millepertuis perforé, hyperforine)
Cytostatiques	Kava-kava, Hypericum perforatum (millepertuis perforé, hyperforine)

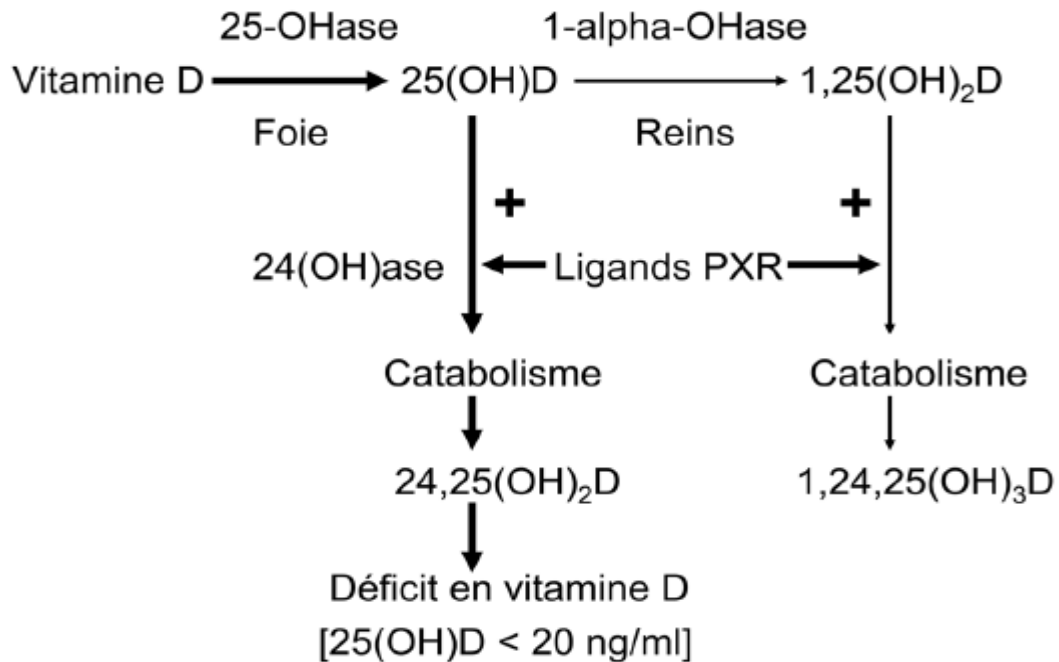


Figure 13 : Conséquences de l’activation du récepteur PXR sur le métabolisme de la vitamine D [296].

4.1.2. Manifestations cliniques

La carence en vitamine D favorise le rachitisme chez l’enfant (déformations osseuses avec retard de l’ossification, troubles de la marche, tétanie), une ostéomalacie et une ostéoporose chez l’adulte. Caractérisée par un défaut de minéralisation du tissu ostéoïde, l’ostéomalacie associe [297] :

- Des douleurs osseuses diffuses ;
- Sur les radiographies, des microfissures ou stries de Looser-Milkman, qui prédominent sur les côtes, les branches ilio- et ischio-pubiennes, le tiers supérieur des fémurs et un aspect flou de la trame osseuse ;
- Une altération de l’état général, une sensibilité accrue aux infections, un déficit musculaire proximal.

Le diagnostic, évoqué sur les manifestations cliniques, radiologiques et sur l'existence d'une hypocalcémie avec hypocalciurie, hypophosphatémie et augmentation de l'activité des phosphatases alcalines, est confirmé par le dosage vitaminique [297].

4.1.3. Chez qui évaluer le statut vitaminique D ?

L'hypovitaminose D n'est pas un diagnostic facile à poser, car les signes cliniques ne sont pas toujours spécifiques. Il n'y a pas aujourd'hui de recommandations consensuelles définissant les indications du dosage de 25(OH)D. Nous nous sommes inspirés des recommandations établies par le Groupe de recherche et d'interventions sur les ostéoporoses [298] et par la Société américaine d'endocrinologie (US Endocrine Society) [299], et des propositions publiées dans un article récent par un groupe d'experts [300].

Le statut vitaminique doit être exploré [301] :

- En cas d'exposition solaire nulle ou quasi nulle ;
- En cas de rachitisme ou d'ostéomalacie ;
- En présence de signes cliniques compatibles avec une carence en vitamine D (douleurs osseuses symétriques, non articulaires, d'horaires mécaniques, douleurs musculaires à type de pesanteur avec faiblesse musculaire) ou avec une intoxication à la vitamine D (calcifications extrarénales, néphrocalcinose, lithiases rénales à répétition) ;
- En cas d'ostéoporose (avec ou sans fracture), dans le cadre de l'évaluation des causes de la diminution de la masse osseuse. Un nouveau dosage sera pratiqué après l'instauration du traitement de maintien qui a fait suite au traitement d'attaque (quatre à six mois après dans le cas d'un traitement journalier, et six mois après dans le cas d'un traitement intermittent), afin d'adapter la posologie si besoin ;

4.1.4. Risques associés (établis ou supposés) à une insuffisance en vitamine D

4.1.4.1. Maladies osseuses :

▪ Rachitisme :

Le rachitisme est un syndrome causé par des défauts de minéralisation osseuse. Il existe plusieurs causes de la maladie, principalement liées à une carence en vitamine D. La maladie peut survenir lorsque la concentration sérique de 25 (OH) D est inférieure à 25 nmol / L [302, 303].

▪ Ostéomalacie :

L'ostéomalacie est une maladie osseuse métabolique qui s'étend à tout l'os. Il correspond à un défaut de minéralisation osseuse conduisant à une accumulation de tissu osseux. Le tissu osseux devient fragile et le risque de fracture est élevé. L'ostéomalacie se manifeste par des douleurs osseuses diffuses et des difficultés à marcher dues à une faiblesse musculaire. La cause la plus fréquente d'ostéomalacie est la carence en vitamine D, et la concentration de 25 (OH) D est toujours inférieure à 25 nmol / L [304].

▪ Ostéoporose et fractures osseuses :

La vitamine D joue un rôle important dans le métabolisme du phosphate de calcium. En cas de carence en vitamine D, l'absorption du calcium dans l'intestin sera réduite et l'hypocalcémie stimulera la sécrétion de PTH, favorisant ainsi le remodelage et la fragilité des os. Cela favorisera la maladie «ostéoporose» à long terme ».

4.1.4.2. Maladies extra-osseux

Des études épidémiologiques et observationnelles ont rapporté un lien entre les faibles taux de vitamine D et les maladies non osseuses. Cependant, la valeur de référence de 25 (OH) D liée à l'apparition ou à la détérioration de lésions non osseuses est rarement précisée.

▪ Chute :

Le rachitisme et l'ostéomalacie présentent une faiblesse musculaire ce qui peut entraîner une mauvaise fonction corporelle. Par conséquent, il a été suggéré qu'il pourrait y avoir une association entre la teneur en vitamine D et les performances physiques et/ou les chutes, ce qui est étayé par le fait que les récepteurs de la vitamine D (VDR) existent dans les cellules musculaires [271,280].

▪ Cancer :

Des études épidémiologiques ont également montré qu'il peut y avoir une association entre de faibles taux de vitamine D et la survenue de certains cancers (cancer colorectal, cancer de la prostate, cancer du pancréas, cancer du poumon, etc.). L'effet anti tumoral est lié à la forme active de la vitamine D [1,25 (OH) 2 D], dont on pense qu'elle régule les gènes liés à la prolifération cellulaire (271,305).

▪ Système immunitaire :

Les lymphocytes T et B possèdent le VDR et la 1- α -hydroxylase. Les chercheurs pensent que la 1,25 (OH) 2 D peut atténuer ou même prévenir la sclérose en plaques, le lupus systémique, le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies d'épisodes. . Les études épidémiologiques soutiennent l'association entre l'incidence de ces maladies auto-immunes et un faible apport en vitamine D ou une faible concentration sérique de 25 (OH) D [271,305].

▪ Risques cardiovasculaires :

Des études observationnelles ont également montré qu'il existe une association entre la vitamine D et le risque cardiovasculaire, qui peut être liée à l'effet de la vitamine D sur la pression artérielle [306].

4.2. La toxicité de la vitamine D

4.2.1. Mécanismes de la toxicité de la vitamine D

La vitamine D contrôlant le métabolisme du calcium, les manifestations cliniques d'une consommation excessive sont liées aux effets de la 1,25(OH)₂D libre sur la calcémie. La production accrue de la 1,25(OH)₂D ou l'augmentation anormale de la concentration de la 25(OH)D [qui déplace la 1,25(OH)₂D de sa protéine de transport] peuvent induire une hypercalcémie en favorisant l'absorption intestinale du calcium et en stimulant la mobilisation du calcium osseux. La définition du seuil d'administration chronique de la vitamine D au-delà duquel les effets secondaires et une toxicité peuvent être observés est difficile du fait de deux caractéristiques de cette vitamine : son origine mixte, endogène et exogène, et le contrôle étroit de son métabolisme [307].

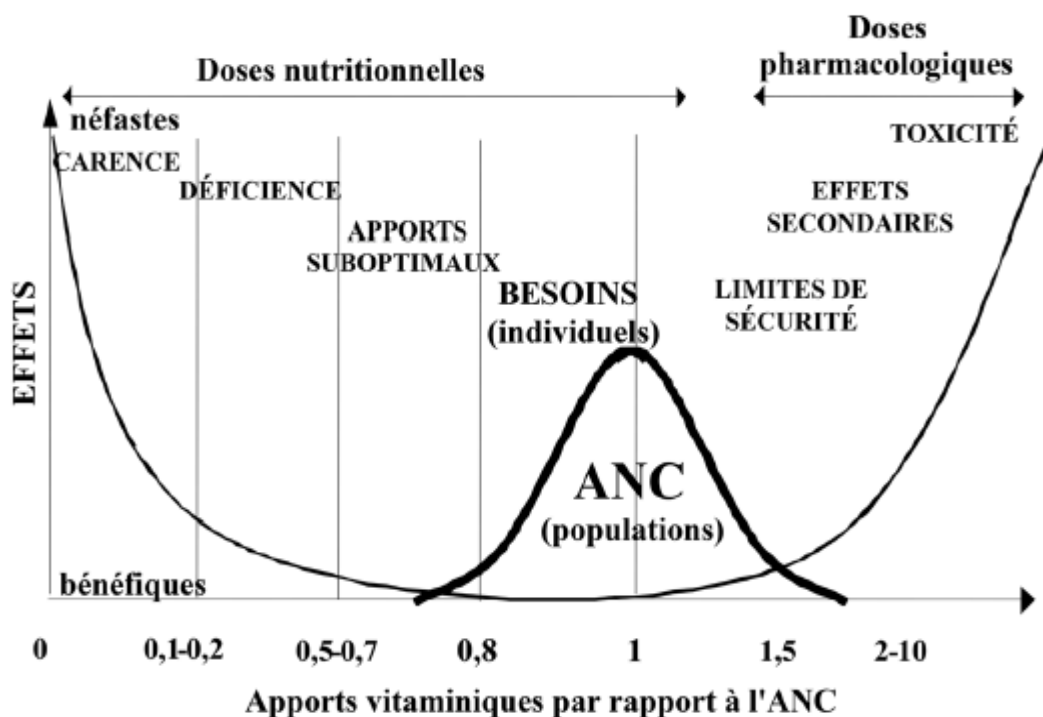


Figure 14 : Courbe dose-réponse théorique illustrant la relation entre les niveaux d'apport en vitamine D (alimentation + synthèse cutanée) et les effets observés [307].

4.2.2. Toxicité aiguë

Des sujets âgés avec une calcémie $< 2,75$ mmol/l ont toléré l'administration par voie intramusculaire d'une dose annuelle de 7 500 µg (300 000 UI) de vitamine D₂ [308, 309]. La calcémie n'ayant pas été dosée immédiatement après l'injection, il n'a pas été possible de mettre en évidence une hypercalcémie réactionnelle. La calcémie était cependant légèrement augmentée deux à trois mois après l'injection.

L'innocuité du traitement prophylactique d'enfants âgés de 1 à 2 ans par la vitamine D a été évaluée par Markestad et al. [310]. Une dose orale de 15 000 µg (600 000 UI) d'ergocalciférol fut donnée aux enfants trois à quatre fois par an, et les concentrations circulantes du calcium, du phosphore et des métabolites de la vitamine D dosées avant et deux semaines après chaque dose. La concentration de 25(OH)D augmentera pour atteindre une valeur médiane comprise entre 240 et 430 nmol/l (intervalle : 130-930 nmol/l) et diminuera à un niveau < 130 nmol/l (52 µg/l) avant la dose suivante. La calcémie fut normale chez tous les enfants avant la première dose, et chez 34 % des enfants, les calcémies furent $> 2,80$ nmol/l, indiquant que les doses prescrites étaient excessives. Dans l'étude de Misselwitz et al. [311], dix enfants âgés de 1 an et demi à 14 ans et traités par des doses proches de celles de l'étude de Markestad et al. furent atteints d'hypercalciurie et de néphrocalcinose. Dans l'étude de Zeghoud et al. [312], les enfants reçoivent par voie orale trois doses de vitamine D : 15 mg (600 000 UI), 5 mg (200 000 UI) ou 2,5 mg (100 000 UI) tous les trois mois. Les concentrations sériques de 25(OH)D furent respectivement égales à 307 ± 160 , 150 ± 55 et 92 ± 42 nmol/l (soit 122, 60 et 37 µg/l) deux semaines après la prise de la dose. La calcémie augmenta uniquement dans le groupe ayant ingéré la dose la plus élevée.

4.2.3. Toxicité chronique

Des complications sévères ont été observées lors de la consommation à moyen ou à long termes de doses très élevées de vitamine D. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont une anorexie, une perte de poids, une faiblesse, une fatigue, une désorientation, des vomissements et une constipation. L'hypercalcémie peut aussi induire un retard de croissance chez les enfants, une irritabilité, une asthénie, une fièvre persistante, une

polyurie, une polydipsie, une déshydratation, une hypertension et une insuffisance rénale fonctionnelle. Si l'hypercalcémie se prolonge, le calcium précipite dans les tissus mous, particulièrement dans le parenchyme rénal, le tractus urinaire, les parois des vaisseaux, les muscles et les tendons [313].



La maladie d'Alzheimer

I. Historique [13] :

En 1907, le psychiatre et neuropathologiste allemand Aloïs Alzheimer (1864-1915) découvre la maladie du même nom. Il a étudié le cas d'Auguste Deter, un patient de 51 ans atteint de démence et admis à l'hôpital de Francfort. Elle a montré des pertes de mémoire, du silence, de la désorientation et des hallucinations. Après le décès du patient, le patient atteint d'Alzheimer a subi une autopsie de son cerveau et a décrit les deux principaux changements neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer: plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire. Il a conclu qu'il existe «des maladies spéciales du cortex cérébral» [13].

En 1910, cette pathologie était appelée «maladie d'Alzheimer». Il convient de noter que d'autres scientifiques ont également participé à cette découverte: le psychiatre et neuropathologiste tchèque Oskar Fischer (1876-1942) a décrit la présence de plaques séniles dans le cerveau de 12 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et le médecin italien Gaetano Perusini (1879-Alois Alzheimer's The collaborateurs (1915) ont également apporté une contribution importante à la découverte de cette pathologie. Le développement de nouveaux outils d'analyse (examen microscopique, coloration de coupes de tissus cérébraux, etc.) a permis à d'autres neurologues et psychiatres de décrire plus précisément la maladie d'Alzheimer et de la définir comme une entité clinique [13].

Dès les années 1980, les composantes biologiques des deux lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer ont été déterminées: en 1984, le pathologiste américain George Glenner a prouvé que les β -amyloïdes ($A\beta$) sont les principales taches de vieillesse. Jean-Pierre Brion de Belgique a prouvé l'existence d'une protéine tau anormalement phosphorylée accumulée dans la dégénérescence neurofibrillaire en 1985[13].

Dans les années 1990, la propagation de certains gènes dans certaines familles a été identifiée: le gène APP localisé sur le chromosome 21 (une de ces mutations a été découverte en 1991 par le président du comité scientifique LECMA-Vaincre Alzheimer. Mary Chris Ting Shatil Haring) PS1 et les gènes PS2 sont situés sur les chromosomes 1 et 14, respectivement. Ces gènes mutés sont liés à la forme familiale précoce de la maladie (avant 60 ans). En 1993, l'allèle Apo ϵ 4 s'est avéré être le principal facteur de susceptibilité génétique au

développement de formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer [13].

Néanmoins, APOE4 reste un facteur de risque et ne suffit pas à développer la maladie à elle seule [13].

II. Définition :

La MA est **une affection neurodégénérative** du système nerveux central caractérisée par une détérioration progressive et irréversible des fonctions cognitives et par des **lésions neuropathologiques spécifiques** conduisant à une perte progressive d'autonomie [14].

La **MA** débute habituellement par des troubles de la mémoire. D'autres troubles cognitifs (aphasie, apraxie, agnosie) apparaissent progressivement, conduisant à la démence [14]

III. Epidémiologie

1. Dans le monde

Plus de **35,6 millions de personnes** sont touchées par la maladie d'Alzheimer. **Chaque année, on dénombre 7,7 millions de nouveaux cas**. Selon les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de malades devrait presque doubler tous **les 20 ans** [15].

2. Au Maroc

Il faut savoir que la MA est intimement liée à **l'âge**.

Les personnes âgées de plus de **60 ans** représentent **9,6 % de la population marocaine totale** qui est de 33 848 242 habitants selon le dernier recensement général de la population et de l'habitat de 2014 [16].

Selon le même recensement, 79 759 personnes âgées ont une incapacité totale par rapport à la mémoire et à la concentration [16].

En l'absence de données officielles précises sur la prévalence de la MA au Maroc, les organismes internationaux l'estimerait à **8,76 %**, en prenant en considération que la prévalence de la MA augmente avec l'âge (doublant pour chaque augmentation de 6,3 ans en âge) [17].

Cette tendance au vieillissement chez la population marocaine se confirme. En effet, selon les projections du Centre d'études et de recherches démographiques du Maroc (CERD), la proportion des personnes âgées de 60 ans et plus passera à **11,1 %** en **2020**, à **20 %** en **2040** et à **24 %** en **2050** [18].

IV. La neuro-physiopathologie de la MA [19]

La maladie d'Alzheimer est une maladie qui atteint exclusivement le cerveau. Il est vraisemblable que l'accumulation extracellulaire de substance Béta-amyloïde dans le cerveau soit le mécanisme central de la pathogénie de la maladie d'Alzheimer. Cette accumulation aboutit à la formation de **plaques séniles**.

Certains arguments renforcent cette hypothèse : **les mutations de la protéine précurseur du Béta-amyloïde** sont responsables d'une maladie d'Alzheimer à début précoce; les différentes mutations associées à une maladie d'Alzheimer mènent à **un excès de production de Béta-amyloïde**.

La substance Béta-amyloïde est responsable de **mort cellulaire** in vitro, tandis que la sur-expression de la protéine précurseur de substance amyloïde humaine chez des souris transgéniques, conduit à la production de plaques neuritiques identiques à celles observées chez les humains malades.

Par ailleurs, l'expression du génotype **apolipoprotéine E allèle epsilon 4** est associée à une accélération de l'accumulation de substance amyloïde alors que ce génotype est également **un facteur de risque important de la maladie d'Alzheimer**.

D'autre part, la vaccination par production **d'anticorps anti** « substance amyloïde » chez les humains s'accompagne d'un **enrayement** du processus de déclin cognitif.

Ces arguments sont à l'origine de l'hypothèse du processus de « cascade amyloïde».

Le mécanisme mis en jeu serait le suivant : La production excessive puis l'accumulation dans le cerveau de substance Béta-amyloïde provoquerait la formation d'une dégénérescence neurofibrillaire, une oxydation, une inflammation, une peroxydation lipidique, une toxicité glutamatergique, et enfin enclencherait en **cascade l'apoptose des neurones**.

La perte neuronale ou les dysfonctions neuronales de certaines populations cellulaires seraient ainsi à l'origine des déficits observés en neurotransmetteurs, tels que l'acétylcholine, la norépinephrine et la sérotonine. A la perte neuronale, s'associe en fait une perte synaptique, qui est vraisemblablement prépondérante lors des stades initiaux de la maladie.

La sévérité de l'expression clinique ainsi que l'intensité des troubles cognitifs dans la maladie d'Alzheimer sont corrélées à la densité des **plaques séniles** et des lésions de **dégénérescence neurofibrillaire**.

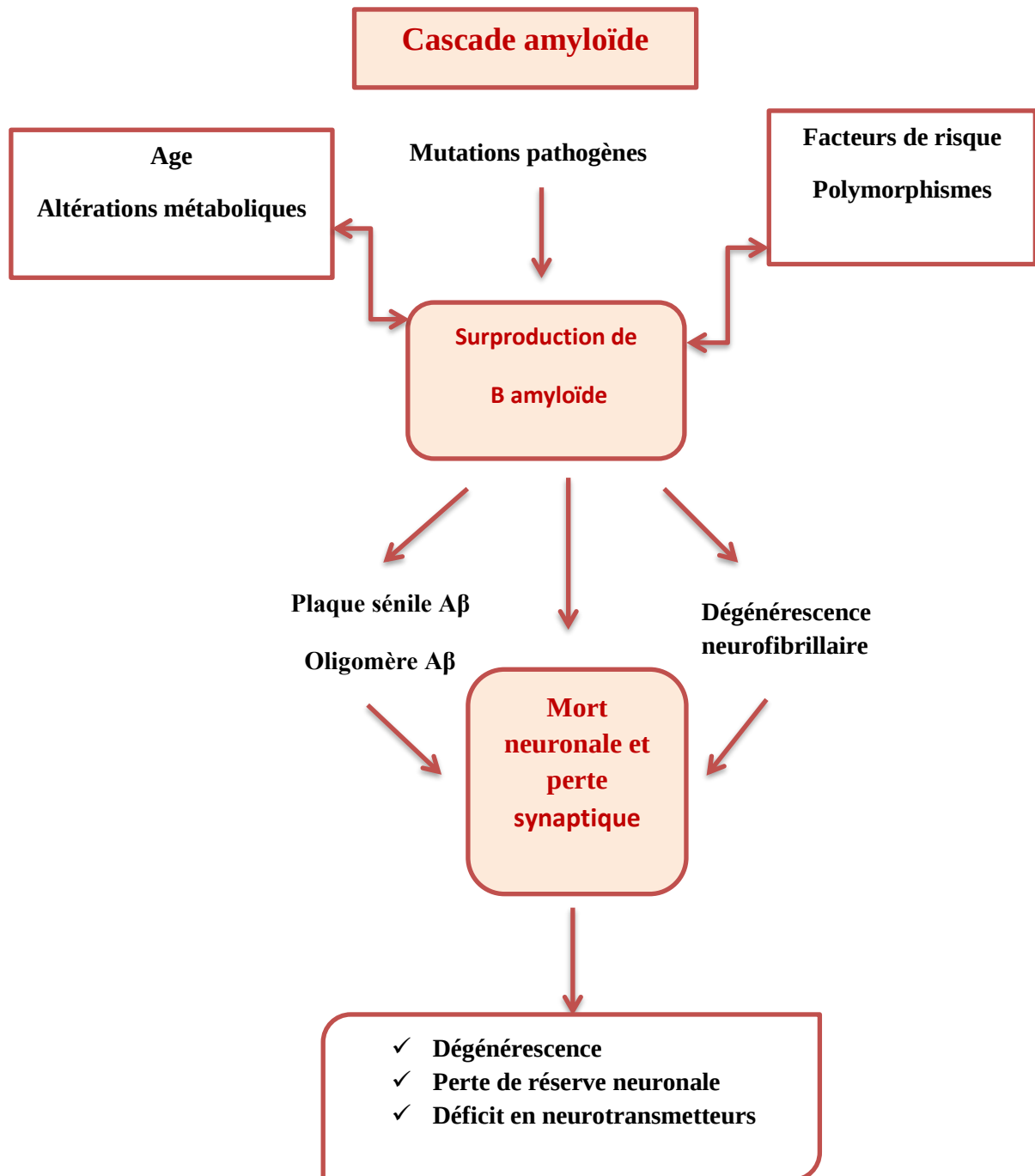


Figure 15 : Illustration de la cascade amyloïde [20].

1. Les lésions constatées dans la maladie d'Alzheimer

Aucune lésion n'est spécifique (elles peuvent être retrouvées dans le vieillissement normal), mais leur intensité et leur répartition topographique sont relativement spécifiques :

- Atrophie corticale et perte neuronale
- Plaques séniles (PS)
- Dégénérescences neuro-fibrillaires (DNF)

1.1. La dégénérescence neurofibrillaire (DNF)

Les DNF sont constituées de l'accumulation intra cytoplasmique de protéines du cytosquelette (**protéines Tau et ubiquitine**) anormalement phosphorylées, groupées en paires de filaments hélicoïdaux. Elles sont peu spécifiques, apparaîtraient plus tard que les plaques séniles, et précèdent probablement la mort cellulaire [21].

Elle est révélée par **les colorations argentiques** et le **marquage des anticorps anti-tau**. Ces techniques permettent de mettre en évidence la dégénérescence neurofibrillaire qui est intra-neuronale, la couronne des plaques séniles et enfin les fibres tortueuses [19].

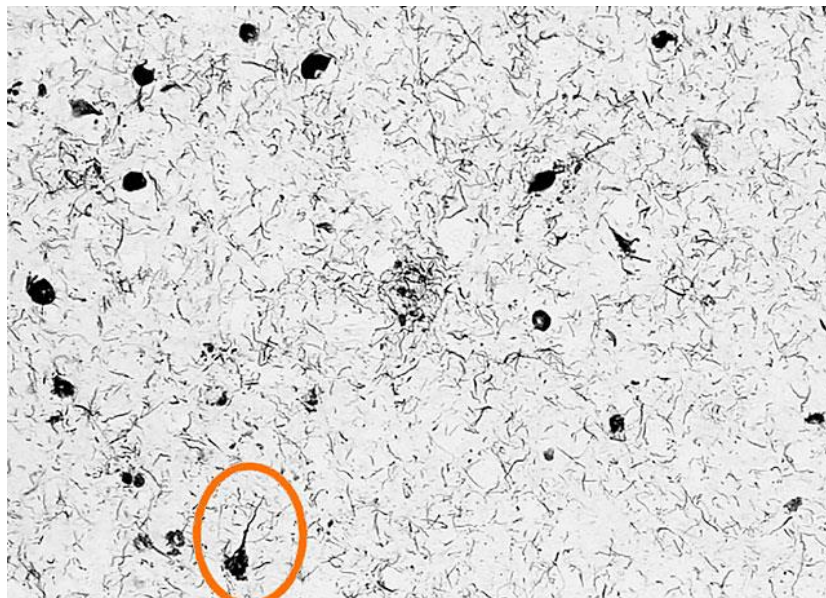


Figure 16 : schéma représentant une dégénérescence neurofibrillaire [22].

1.2. Les dépôts amyloïdes

Ils siègent quasi constamment dans la paroi des différents vaisseaux méningés et intraparenchymateux, que ce soient les veines, les artères ou les capillaires.

La substance amyloïde est insoluble du fait de son **plissement Bêta**. Dans la maladie d'Alzheimer, elle est constituée du **peptide AB**, comportant **40** ou **42 acides aminés** [19].

L'origine de ce peptide est la protéine **précurseur APP** dont le gène est situé sur **le chromosome 21** ; l'APP est un récepteur membranaire présent à la surface de nombreuses cellules (y compris en dehors du système nerveux). Les dépôts amyloïdes sont soit diffus soit en amas, constituant ainsi les plaques séniles ou plaques amyloïdes. La plaque sénile est en réalité constituée en son centre de dépôts agrégés de peptide A β , et au niveau de son pourtour il existe une couronne de prolongements marqués par les anticorps anti-tau [19].

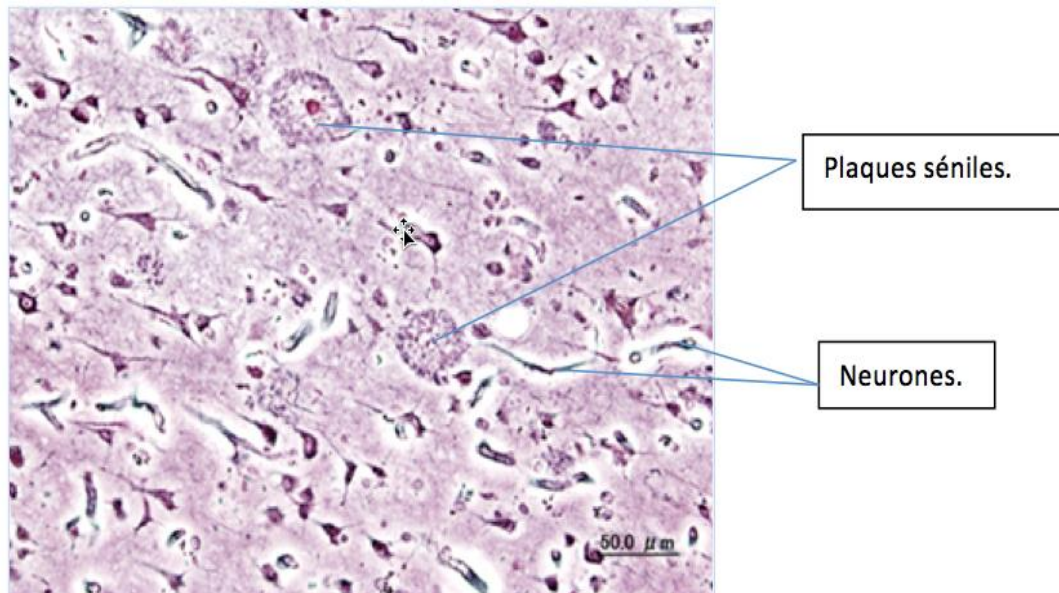


Figure 17 : Des plaques séniles dans une coupe microscopique du cerveau [23].

1.3. La perte neuronale

Il existe une perte neuronale, probablement dès les stades précoces de la maladie, mais qui est beaucoup plus importante à des stades plus tardifs. Les mécanismes de cette perte neuronale ne sont pas bien connus aujourd'hui même si certains éléments se rapprochent d'une apoptose [19]

1.4. La perte synaptique

Elle se traduit par une diminution du nombre de synapses mais par une augmentation concomitante de la surface d'apposition [19].

2. Localisation des lésions

2.1. Les dépôts amyloïdes

Il n'existe pas de superposition exacte des lésions représentées par les dépôts amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire. Les dépôts amyloïdes sont diffus, même dans les premiers stades de la maladie, et peuvent être présents dans toutes les régions corticales. La progression des dépôts de Béta-amyloïde commence par une atteinte des régions **néocorticales**, pour se poursuivre dans **l'ensemble du cortex**, puis dans les **noyaux gris centraux**, et enfin dans le **cervelet**. Il existe des cas où il n'y a pas de dégénérescence neurofibrillaire dans le cerveau alors qu'il existe à l'évidence des dépôts amyloïdes. Ce serait un argument pour penser que les dépôts amyloïdes sont à l'origine des autres lésions constatées dans la maladie d'Alzheimer. Il faut tout de même retenir que la situation inverse existe, avec notamment une dégénérescence neurofibrillaire sans dépôt amyloïde [19].

2.2. Progression dans l'espace des lésions de dégénérescence neurofibrillaire

Il existe, pour les lésions neurofibrillaires, une hiérarchie topographique avec une progression des lésions débutant par le cortex entorhinal, puis l'hippocampe, puis l'isocortex. Récemment, Delacourte et collaborateurs ont défini une séquence de 10 stades dans

l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Elle est la suivante :

Stade 1 : cortex transentorhinal

Stade 2 : cortex entorhinal

Stade 3 : cortex hippocampique

Stade 4 : cortex temporal antérieur

Stade 5 : cortex temporal inférieur

Stade 6 : cortex temporal moyen

Stade 7 : cortex temporal supérieur

Stade 8 : cortex unimodal

Stade 9 : cortex primaire moteur, somesthésique

Stade 10 : toutes les aires isocorticales

Au niveau des noyaux gris centraux, la dégénérescence neurofibrillaire siège essentiellement dans le noyau basal de Meynert, dont l'atteinte est à l'origine du déficit cholinergique observé chez les patients, le locus coeruleus, les noyaux du raphé et la substance noire. [19].

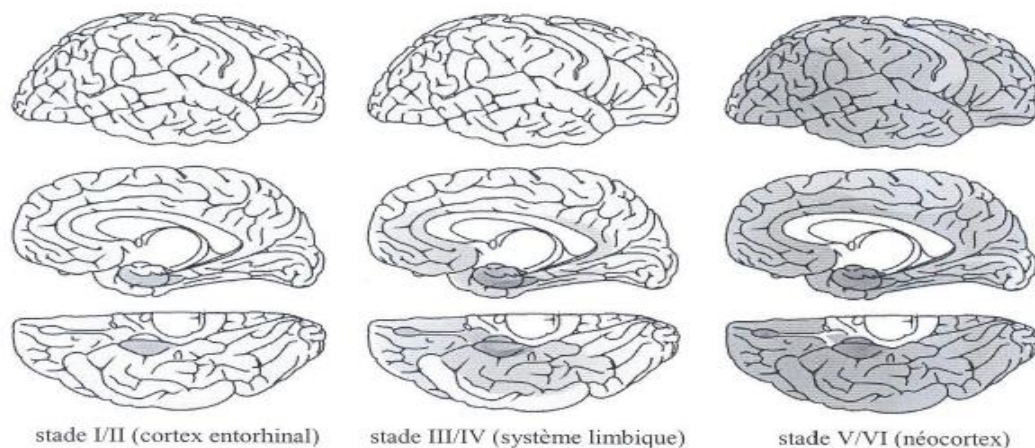


Figure 18 : Classification de Braak montrant le dépôt des lésions neurofibrillaires dans la MA [314].

V. Facteurs de risque et facteurs protecteurs

1. Facteurs de risque

1.1. Facteurs génétiques

Les facteurs génétiques constituent une source importante pour comprendre la physiopathologie de la maladie, orientant en particulier vers un *primum movens* impliquant la **protéine amyloïde**.

Il s'agit tout d'abord des rares formes **monogéniques ou familiales** (<1% des cas de MA), dont les mutations impliquent soit directement la **protéine précurseur de l'amyloïde APP** située sur le **chromosome 21** soit son « processing » protéines de la γ -sécrétase dans les mutations PS1 (préséniline 1 situé sur le chromosome 14) et PS2 (préséniline situé sur le chromosome 1), entraînant une production de **peptide amyloïde A β 42** en excès. C'est aussi le cas dans la trisomie 21, où le développement précoce et systématique d'une MA est lié à la présence de la protéine APP en trois exemplaires sur le chromosome.

Lorsque des mutations de ces 3 gènes sont en cause, la maladie est de transmission autosomique dominante avec une apparition très précoce des symptômes avant l'âge de 60 ans [14, 24].

Dans les formes sporadiques c'est-à-dire non-familiales, au cours desquelles il existe un défaut de clairance de la protéine amyloïde, le principal facteur de risque génétique qui a été mis en évidence est l'allèle **ϵ 4 d'ApoE**, qui compte pour 20% de la susceptibilité à la maladie. Or ApoE est directement en rapport avec la clairance des peptides amyloïdes [14].

1.2. L'âge et le sexe

Le premier facteur impliqué dans l'apparition de la maladie est l'âge. Au cours du vieillissement, une perte normale de la réserve en neurones est observée ainsi qu'une diminution de la neuroplasticité. Le nombre de cas de MA double tous les 5 ans après l'âge de 65 ans.

Le sexe est un autre facteur de risque, avec une augmentation significative du nombre de cas chez la femme plutôt que chez l'homme, soit environ 20,5% des femmes pour 13% des hommes au-delà de 75 ans. La diminution des œstrogènes à la ménopause serait aussi un facteur de risque montrant que la femme est plus touchée que l'homme [25-27].

1.3. Facteurs de risque vasculaire

Un diabète, une hypertension artérielle, une hyperlipidémie non traités peuvent entraîner une mort neuronale plus rapide. Le risque est aussi augmenté chez les personnes ayant déjà fait un accident vasculaire cérébral présentant une fibrillation auriculaire ou encore de l'athérosclérose [26, 28].

1.4. Autres facteurs

La liste est non exhaustive et selon les études d'autres facteurs peuvent être associés comme le tabac, l'alcoolisme chronique, la sédentarité, les anesthésies répétées et les microtraumatismes crâniens chez certains sportifs (joueur de foot, boxeur) [30].

2. Facteurs protecteurs [27, 29, 30]

2.1. Vie sociale

Différents facteurs diminueraient le risque de développer la maladie comme un niveau d'étude élevé, une activité professionnelle stimulante, un entourage important, des activités de loisir. Ils ne diminuent pas la perte en neurones mais permettent une bonne plasticité cérébrale, entraînant ainsi une adaptabilité permanente du cerveau.

2.2. L'alimentation

Une alimentation saine, type méditerranéenne, diminuerait le risque d'apparition de démence, comme une consommation régulière de poisson ou une alimentation riche en fruits et légumes. De plus, une consommation modérée de vin aurait un effet bénéfique.

2.3. Sport

La pratique d'une activité sportive régulière, telle que la marche serait un neuroprotecteur.

VI. Les symptômes

Les lésions débutent par les neurones de l'hippocampe (structure de la région temporale interne où convergent les informations mémorisées). C'est le premier site de la localisation de la maladie, ce qui explique qu'elle débute par **des troubles mnésiques**. Cette atteinte évolue vers une atrophie de l'hippocampe suivie d'une atrophie globale et d'un élargissement des ventricules. Puis, les lésions s'étendent aux aires associatives du néocortex cérébral se traduisant par des troubles du langage, de la reconnaissance, du raisonnement. . . Au final, il apparaît une atrophie corticale [31].

Mais la maladie reste longtemps asymptomatique. On distingue essentiellement trois phases :

- La maladie d'Alzheimer au stade préclinique : les anomalies dans le cerveau sont déjà présentes (premières lésions) mais l'individu reste cliniquement normal. Aucun déficit cognitif ne peut être mis en évidence par les tests neurologiques.

- La phase prédémentielle avec les premiers troubles cognitifs dus à la maladie d'Alzheimer, avec notamment une altération de la mémoire [32].

- Démence où apparaissent des perturbations cognitives et comportementales. On peut distinguer 3 stades : la démence légère, modérée et sévère.

Les premiers symptômes qui apparaissent dans la maladie d'Alzheimer, peuvent être classés selon 2 catégories, les troubles cognitifs et non cognitifs (*Tableau VIII*) [33].

Tableau VIII : Les premiers symptômes de la maladie d’Alzheimer [33].

Troubles cognitifs	Troubles non cognitifs
• Troubles de la mémoire • Aphasie (troubles du langage) • Apraxie (troubles des mouvements) • Agnosie (troubles de la reconnaissance) • Désorientation (spatiale et temporelle) • Troubles attentionnels	• Troubles du comportement (agitation, apathie, désintérêt, ...) ✓ ☐ Modification de l’affectivité (irritabilité, agressivité, explosions caractérielles, troubles anxieux, symptômes dépressifs ...)

Le trouble de la mémoire est souvent le premier symptôme qui apparaît. Il permet de poser le diagnostic de démence. Les troubles touchent dans un premier temps la mémoire épisodique (mémoire à long terme) et principalement les souvenirs les plus récents alors que les plus anciens sont préservés. Ces déficits sont dus à un dysfonctionnement d’une ou plusieurs étapes de l’encodage, stockage ou récupération des informations [35]. Puis la maladie progresse et affecte l’ensemble des fonctions intellectuelles [36].

Une autre manifestation typique de la démence est l’ensemble des symptômes comportementaux et psychologiques (SCPD). Ce terme regroupe des troubles de distorsions de la perception, du contenu de la pensée, de l’humeur ou du comportement [37].

Au stade léger et modéré de la maladie, on retrouve le plus fréquemment le syndrome dépressif et l’apathie. Et au stade sévère il s’agira plutôt d’agitation, d’agressivité et d’hallucinations [38].

VII. Le diagnostic

Il est recommandé de poser le diagnostic de la maladie d’Alzheimer dès les premiers symptômes. Ce diagnostic nécessite une évaluation cognitive approfondie, réalisée de préférence dans le cadre d’une consultation mémoire spécialisée [193].

Cliniquement, la maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative en développement continu, qui se manifeste par un déclin cognitif et des troubles de la mémoire, le plus souvent liés à des troubles du comportement, et évolue progressivement vers une perte d'autonomie, caractéristique de la démence. À cet égard, la maladie d'Alzheimer est la principale cause du syndrome de démence et concerne au moins 70% des cas [194].

Un examen histologique post-mortem du cerveau a révélé la présence de plaques amyloïdes et une dégénérescence neurofibrillaire. Pendant longtemps, cette maladie a été considérée comme une maladie dégénérative prématurée (avant 65 ans).

De très nombreux critères de maladie d'Alzheimer ont été proposés. Parmi ceux-ci :

- les critères de la Classification internationale des maladies CIM10 élaborée par l'OMS en 1993 (Tableau IX), qui sont peu utilisés [194].

Tableau IX : Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer d'après la CIM10 [194]

A-Présence d'une démence (CIM-10)
B- L'apparition est insidieuse et s'aggrave lentement
C- Selon un examen clinique et une enquête plus approfondie, l'absence de preuves d'une autre maladie physique ou cérébrale pouvant entraîner une démence (telle qu'une hypothyroïdie, une hypercalcémie, une carence en vitamine B12, une carence en vitamine B12, de la niacine, une neurosyphilis, une hydrocéphalie à pression normale ou un hématome sous-dural).
D- Apparition brutale dans les premiers stades de développement et absence de signes neurologiques locaux, par exemple : Hémiplégie, troubles sensoriels, anomalies du champ visuel ou incoordination.

- Les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV publié par APA en 1994) et du NINCDS-ADRDA publié en 1984) sont plus classiquement utilisés. Ces critères sont détaillés si dessous [194] :

Critères diagnostiques : DSM-IV ou NINCDS-ADRDA

1. Evaluation initiale :

1.1. Entretien :

Il est recommandé d'effectuer un entretien avec le patient et, si possible après son accord, avec un accompagnant identifié capable de donner des informations fiables [193].

L'entretien porte sur [193] :

- Les antécédents médicaux personnels et familiaux ;
- Les traitements antérieurs et actuels ;
- Le niveau d'éducation ;
- L'activité professionnelle ;
- L'histoire de la maladie ;
- Le changement de comportement du sujet ;
- Le retentissement des troubles sur les activités quotidiennes.

On recherche :

- Les antécédents médicaux, notamment les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer et les antécédents et facteurs de risque cérébrovasculaire [193];
- Le type et l'origine de la plainte, la prise de médicaments, d'alcool ou de toxique pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs, un syndrome confusionnel antérieur [193] ;
- Le mode et le lieu de vie (statut marital, environnement social et familial, type d'habitat, aides à domicile, etc.) qui conditionnent la prise en charge [193].

L'histoire de la maladie est reconstituée avec le patient et son accompagnant en recherchant le mode de début insidieux et l'évolution progressive des troubles [193].

Pour chacune des fonctions cognitives, les symptômes évoquant une détérioration intellectuelle doivent être recherchés :

- Trouble de la mémoire des faits récents et des faits anciens (biographie du patient) [193] ;
- Trouble de l'orientation temporo-spatiale [193];
- Trouble des fonctions exécutives, du jugement et de la pensée abstraite [193] ;
- Trouble du langage [193] ;
- Difficulté à réaliser des gestes et des actes de la vie courante malgré des fonctions motrices intactes (apraxie) [193];
- Difficulté ou impossibilité à reconnaître des personnes ou des objets, malgré des fonctions sensorielles intactes (agnosie) [193].

1.2. Évaluation cognitive globale [193]

Il est recommandé d'effectuer une évaluation globale de manière standardisée à l'aide du Mini Mental Status Examination (MMSE) dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO) [figure 19]. Cependant, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ne doit pas reposer sur le seul MMSE. L'âge, le niveau socioculturel, l'activité professionnelle et sociale, ainsi que l'état affectif (anxiété et dépression) et le niveau de vigilance du patient doivent être pris en considération dans l'interprétation de son résultat.

Il n'y a pas d'accord professionnel concernant le choix des autres tests de repérage à effectuer dans le cadre d'une évaluation des fonctions cognitives d'un patient suspect de maladie d'Alzheimer. Parmi les tests utilisés et de passation brève, on peut citer : épreuve de rappel des 5 mots, tests de fluence verbale, test de l'horloge, Memory Impairment Screen (MIS), les 7 minutes test, le GPCOG, etc. Il existe des batteries composites pouvant être réalisées au cours d'une consultation spécialisée permettant une évaluation cognitive plus détaillée [193].

1.3. Évaluation fonctionnelle [193]

Le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne doit être apprécié.

Il peut être apprécié à l'aide d'échelles évaluant les activités de la vie quotidienne :

- Echelle Instrumental Activities of Daily Living (IADL) pour les activités instrumentales de la vie quotidienne (tableau X) ;
- Echelle simplifiée comportant les 4 items les plus sensibles (utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise de médicaments, gestion des finances); la nécessité d'une aide du fait des troubles cognitifs à au moins un de ces items constitue un retentissement significatif de ces troubles sur l'activité quotidienne du patient [193] ;
- Echelle Activities of Daily Living (ADL) pour les activités basiques de la vie quotidienne. (Tableau XI) ;

Le Disability Assessment for Dementia (DAD) peut également être utilisé.

Tableau X : les critères de l'échelle IADL[195] :

Activités courantes :	
a. Utiliser le téléphone :	1. Se sert du téléphone de sa propre initiative. Recherche des numéros et les compose, etc. 2. Compose seulement quelques numéros de téléphone bien connus. 3. Peut répondre au téléphone, mais ne peut pas appeler. 4. Ne se sert pas du tout du téléphone.
b. Faire des courses :	1. Peut faire toutes les courses nécessaires de façon autonome. 2. N'est indépendant que pour certaines courses. 3. A besoin d'être accompagné pour faire ses courses. 4. Est complètement incapable de faire des courses.
c. Préparer des repas :	1. Peut à la fois organiser, préparer et servir des repas de façon autonome. 2. Peut préparer des repas appropriés si les ingrédients lui sont fournis. 3. Peut réchauffer et servir des repas précuits ou préparer des repas, mais ne peut pas suivre le régime qui lui convient. 4. A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas
d. Faire le ménage :	1. Fait le ménage seul ou avec une assistance occasionnelle (par exemple, pour les gros travaux ménagers). 2. Exécute des tâches quotidiennes légères, comme faire la vaisselle, faire son lit. 3. A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien de la maison. 4. Ne participe à aucune tâche ménagère.
e. Faire la lessive :	1. Fait sa propre lessive. 2. 2 Peut faire le petit linge, mais a besoin d'une aide pour le linge plus important tel que draps ou serviettes. 3. Nettoie et rince le petit linge, chaussettes, etc.

4. La lessive doit être faite par des tiers.
f. Utiliser les transports : 1. Voyage tout seul en utilisant les transports publics, le taxi, ou bien en conduisant sa propre voiture. 2. Utilise les transports publics à condition d'être accompagné. 3. Ses déplacements sont limités au taxi ou à la voiture, avec l'assistance d'un tiers. 4. Ne se déplace pas du tout à l'extérieur.
g. Prendre des médicaments : 1. Prend ses médicaments tout seul, à l'heure voulue et à la dose prescrite. 2. Est capable de prendre tout seul ses médicaments, mais a des oublis occasionnels. 3. Est capable de prendre tout seul ses médicaments s'ils sont préparés à l'avance. 4. Est incapable de prendre ses médicaments.
h. Gérer ses finances : 1. Gère ses finances de manière indépendante (tient son budget, libelle des chèques, paye son loyer et ses factures, va à la banque). Perçoit et contrôle ses revenus. 2. Gère ses finances de manière indépendante, mais oublie parfois de payer son loyer ou une facture, ou met son compte bancaire à découvert. 3. Parvient à effectuer des achats journaliers, mais a besoin d'aide pour s'occuper de son compte en banque ou pour des achats importants. Ne peut pas rédiger des chèques ou suivre en détail l'état de ses dépenses. 4. Est incapable de s'occuper d'argent.
i. Bricoler et entretenir la maison : 1. Peut réaliser tout seul la plupart des travaux et bricolages (réparer la tuyauterie, réparer un robinet qui fuit, entretenir la chaudière et les radiateurs, réparer les gouttières...). 2. A besoin d'une aide ou de directives pour réaliser quelques réparations domestiques. 3. Peut uniquement réaliser des travaux de bricolage élémentaires, ou des travaux tels que suspendre un cadre ou tondre la pelouse. 4. Est incapable de bricoler ou d'entretenir sa maison.

Tableau XI : les critères de l'échelle ADL 196]

<u>ECHELLE A.D.L</u>		Nom Prénom Date Score
Hygiène Corporelle	Autonome	1
	Aide partielle	½
	Dépendant	0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage	1
	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser.	½
	Dépendant	0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite.	1
	Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller.	½
	Ne peut aller à la toilette seul	0
Locomotion	Autonomie	1
	A besoin d'aide (canne, déambulateur, accompagnant)	½

	Grabataire	0
Continence	Continent	1
	Incontinence occasionnelle	½
	Incontinent	0
Repas	Se sert et mange seul	1
	Aide pour se servir, couper la viande ou peler un fruit	½
	Dépendant	0
		Total = /6

1.4. Évaluation thymique et comportementale [193]

L'entretien doit rechercher :

- **Une dépression** (critères DSM-IV-TR), qui peut parfois se présenter sous l'aspect d'un syndrome démentiel mais surtout peut accompagner ou inaugurer un syndrome démentiel. Un syndrome dépressif seul ne suffit pas à expliquer un déclin cognitif.

- Des troubles affectifs, comportementaux ou d'expression psychiatrique (troubles du sommeil, apathie, dépression, anxiété, hyperémotivité, irritabilité, agressivité, hallucinations, idées délirantes, etc.) pouvant être observés dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence (démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale, démence vasculaire). Cet entretien peut être structuré à l'aide d'échelles telles que le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) et l'échelle de dysfonctionnement frontal (EDF) [193].

1.5. Examen clinique [193]

L'examen clinique doit apprécier :

- L'état général (poids) et cardio-vasculaire (hypertension artérielle, troubles du rythme) ;
- Le degré de vigilance (recherche d'une confusion mentale) ;
- Les déficits sensoriels (visuel ou auditif) et moteurs pouvant interférer avec la passation des tests neuropsychologiques.

L'examen neurologique reste longtemps normal dans la maladie d'Alzheimer. L'existence de signes neurologiques doit faire évoquer un autre diagnostic que celui de maladie d'Alzheimer ou l'existence d'une comorbidité.

1.6. Recherche de comorbidités

Dépression, anxiété, maladie cardiovasculaire, dénutrition, insuffisance rénale, trouble métabolique, apnées du sommeil, iatrogénie, prise de toxiques [193].

Cette recherche doit être réalisée lors du diagnostic, ainsi que lors de l'aggravation brutale de troubles cognitifs ou comportementaux.

La dépression est une comorbidité fréquente et curable qu'il convient de rechercher [193].

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)		Etiquette du patient
Date :		
Évalué(e) par :		
Niveau socio-culturel :		

ORIENTATION

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

→ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | | | |
|----------------------------------|-------|------------------------------|-------|
| 1. en quelle année sommes-nous ? | [oui] | 4. Quel jour du mois ? | [oui] |
| 2. en quelle saison ? | [] | 5. Quel jour de la semaine ? | [] |
| 3. en quel mois ? | [] | | |
- Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.
- | | |
|--|-----|
| 6. Quel est le nom de l'Hôpital où nous sommes ? | [] |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | [] |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? | [] |
| 9. Dans quelle province ou région est situé ce département ? | [] |
| 10. A quel étage sommes-nous ici ? | [] |

APPRENTISSAGE

→ Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

- | | | | | | |
|------------|----|----------|----|------------|-----|
| 11. Cigare | ou | [citron] | ou | [fauteuil] | [] |
| 12. fleur | | [dé] | | [tulipe] | [] |
| 13. porte | | [ballon] | | [canard] | [] |

Répéter les 3 mots.

ATTENTION ET CALCUL

- Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?
- | | |
|--------|-----|
| 14. 93 | [] |
| 15. 86 | [] |
| 16. 79 | [] |
| 17. 72 | [] |
| 18. 65 | [] |

→ Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

RAPPEL

→ Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | | |
|------------|----|----------|----|------------|-----|
| 19. Cigare | ou | [citron] | ou | [fauteuil] | [] |
| 20. fleur | | [dé] | | [tulipe] | [] |
| 21. porte | | [ballon] | | [canard] | [] |

LANGAGE

- | | | |
|--|--------------------|-----|
| 22. quel est le nom de cet objet? | Montrer un crayon. | [] |
| 23. Quel est le nom de cet objet | Montrer une montre | [] |
| 24. Écoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET » | | [] |

→ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

- | | |
|---|-----|
| 25. prenez cette feuille de papier avec la main droite. | [] |
| 26. Pliez-la en deux. | [] |
| 27. et jetez-la par terre ». | [] |

→ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

- | | |
|---------------------------------|-----|
| 28. «faites ce qui est écrit ». | [] |
|---------------------------------|-----|

→ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :

- | | |
|---|-----|
| 29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. » | [] |
|---|-----|

PRAXIES CONSTRUCTIVES.

→ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

- | | |
|---|-----|
| 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». | [] |
|---|-----|



SCORE TOTAL (0 à 30) []

Figure 19 : un exemplaire du M.M.S.E [315].

2. Conduite à tenir après l'évaluation initiale :

Après cette première évaluation :

- Si celle-ci est en faveur d'un déclin cognitif, il est recommandé que le diagnostic et la prise en charge soient assurés conjointement par le médecin traitant et le spécialiste [193].
- S'il persiste un doute sur l'intégrité des fonctions cognitives (notamment chez les patients ayant un niveau d'études très élevé ou très faible) ou des atypies dans la présentation clinique ou neuropsychologique, un examen neurologique, neuropsychologique et psychiatrique approfondi doit être réalisé [193].
- Si, en dépit de la plainte mnésique, les fonctions cognitives appréciées par le MMSE et des tests brefs de repérages, les activités de la vie quotidienne évaluées par l'échelle IADL et le contexte clinique (absence de troubles de l'humeur et du comportement) sont strictement normaux, une évaluation cognitive comparative doit être proposée au patient dans le cadre d'un suivi, 6 à 12 mois plus tard [193].

3. Évaluation neuropsychologique spécialisée :

Le choix des tests neuropsychologiques validés à effectuer dans le cadre d'une consultation spécialisée est laissé à l'appréciation de chacun.

Le bilan neuro-psychologique doit évaluer chacune des fonctions cognitives et tout particulièrement la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales (langage, praxie, gnosie, fonctions visuo-constructives, calcul). Les tests appréciant notamment la mémoire verbale épisodique avec un apprentissage, comportant un contrôle de l'encodage, des rappels libres, indicés, immédiats et différés, ainsi qu'une reconnaissance, sont recommandés,

4. Examens para cliniques :

4.1. Examens biologiques

Des examens biologiques sont demandés afin de rechercher une autre cause aux troubles cognitifs observés et de dépister une comorbidité.

Il est suggéré de prescrire [193]:

- Un dosage sanguin du calcium, l'albumine, et la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), ainsi que la glycémie.
- Un hémogramme,
- Un ionogramme sanguin,
- La créatinine

Si ces examens biologiques ont été pratiqués récemment pour une raison quelconque, il est inutile de les prescrire à nouveau [193].

Un dosage de vitamine B12, un dosage de folates, un bilan hépatique (transaminases, gamma GT), une sérologie syphilitique, VIH ou de la maladie de Lyme seront prescrits en fonction du contexte [193].

4.2. Imagerie

Une imagerie cérébrale systématique est recommandée pour toute démence de découverte récente. Le but de cet examen est de ne pas méconnaître l'existence d'une autre cause (processus expansif intracrânien, hydrocéphalie à pression normale, séquelle d'accident vasculaire, etc.) et d'objectiver une atrophie associée ou non à des lésions vasculaires. Si une imagerie cérébrale a été récemment pratiquée, il n'est pas recommandé de la répéter en l'absence d'éléments susceptibles de la motiver. Cet examen est une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) avec des temps T1, T2, T2* et FLAIR et des coupes coronales permettant de visualiser l'hippocampe. À défaut une tomodensitométrie cérébrale sans injection de produit de contraste est réalisée [193].

La réalisation systématique d'une imagerie par tomographie d'émission monophotonique (TEMP), d'une scintigraphie cérébrale avec l'**ioflupane** (DATscan®) ou d'une imagerie par tomographie à émission de positrons (TEP) n'est pas recommandée pour porter un diagnostic positif de maladie d'Alzheimer. Une TEMP, voire une TEP, peut être demandée en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute sur une dégénérescence fronto-temporale ou autre atrophie focale (figure 20(a, b)). Un DATscan® peut être envisagé s'il existe un doute sur une démence à corps de Lewy [193].

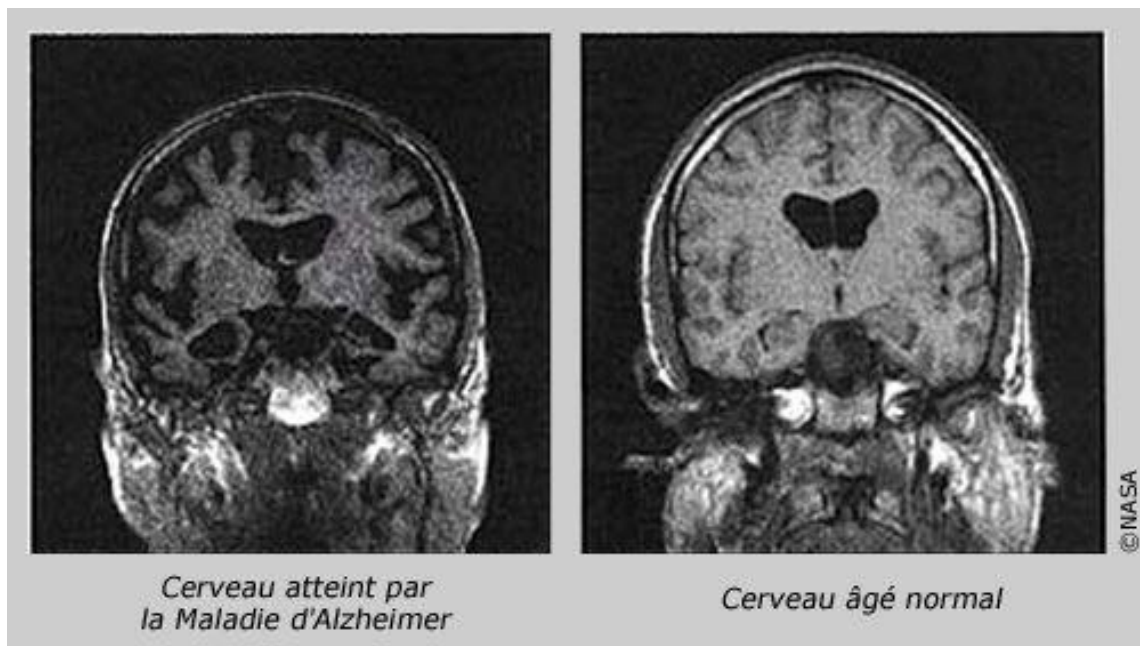


Figure 20 (a) :

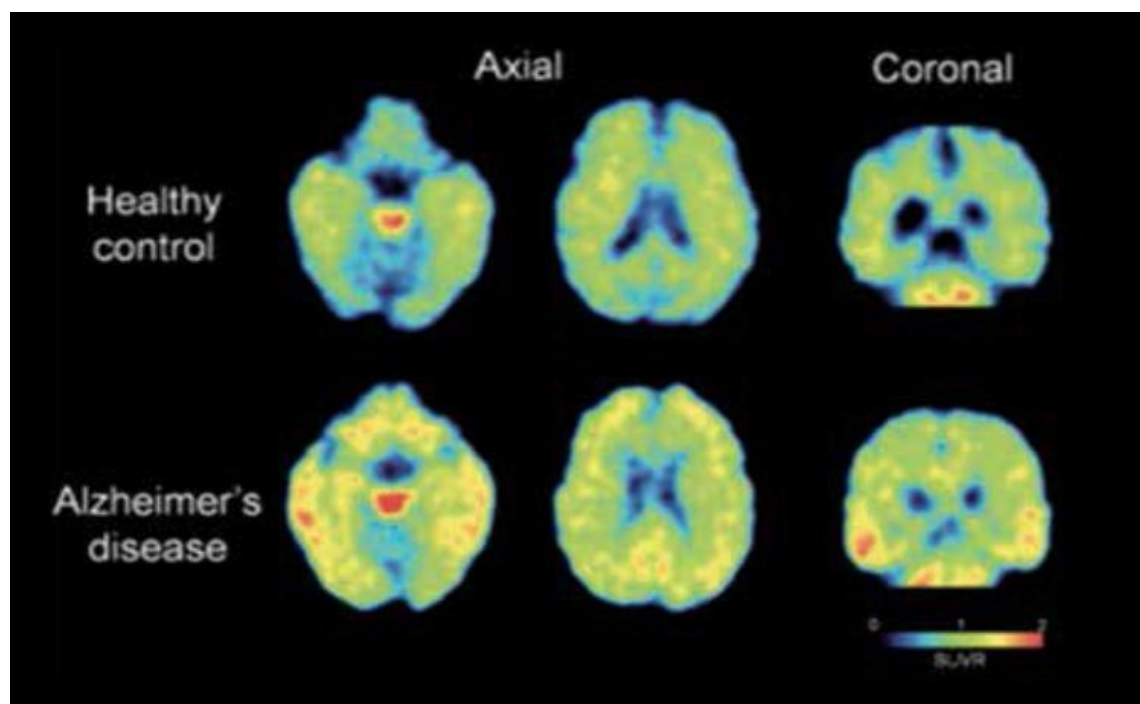


Figure 20 (b):

Figure 20 : (a, b) : IRM d'un cerveau atteint par la maladie d'Alzheimer et d'un cerveau âgé normal [316, 317].

4.3. Analyse du LCR

Une analyse standard du LCR (cellules, protéine, glucose, électrophorèse des protéines) est recommandée chez les patients avec une présentation clinique atypique inquiétante et/ou rapidement évolutive (suspicion de maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique ou de Creutzfeldt- Jakob – dosage de la protéine 14-3-3) [193].

Le dosage dans le LCR des protéines Tubulin Associated Unit (TAU) totale, phospho-TAU et A β 42 peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes [193].

4.4. EEG

La réalisation d'un électroencéphalogramme n'est recommandée qu'en fonction du contexte clinique : crise comitiale, suspicion d'encéphalite ou d'encéphalopathie métabolique, suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob, etc., ou en cas de confusion ou d'aggravation rapide d'une démence connue dans l'hypothèse d'un état de mal non convulsif [193].

4.5. Étude génétique

Le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est recommandé ni comme test de dépistage de la maladie d'Alzheimer, ni comme test diagnostique complémentaire de la maladie d'Alzheimer [193].

Après consentement écrit, la recherche d'une mutation sur l'un des trois gènes actuellement en cause (APP, PSEN1, PSEN2) peut être réalisée chez les patients avec des antécédents familiaux de démence évocateurs d'une transmission autosomique dominante. Si une mutation a été identifiée chez un patient, un diagnostic présymptomatique peut être réalisé chez les apparentés qui le souhaitent et avec leur consentement écrit. Ce diagnostic présymptomatique ne peut être entrepris que dans le cadre d'une procédure d'information et de prise en charge se déroulant au sein d'une consultation multidisciplinaire de génétique [193].

4.6. Biopsie cérébrale

La biopsie cérébrale peut fournir un diagnostic spécifique dans certaines démences rares. Ce prélèvement ne doit être entrepris qu'exceptionnellement dans des centres spécialisés [193].

VIII. Diagnostic différentiel entre la maladie d'Alzheimer et les autres démences non - Alzheimer

1. Démence vasculaire (figure 21)

Il existe plusieurs formes de démence vasculaire, dont [193] :

- Une forme comportant un lien chronologique entre un épisode cérébral vasculaire et l'apparition ou l'aggravation d'un trouble cognitif, évoluant par à-coups. Il est recommandé d'utiliser les critères NINDS-AIREN probable ou possible ou ceux du DSM-IV TR.

- Une forme plus progressive évoquée sur un profil de troubles neuropsychologiques prédominant sur les fonctions exécutives et comportementales (apathie, hyperémotivité et irritabilité).

Le diagnostic de la démence vasculaire s'appuie sur la présence de symptômes et signes neurologiques focaux et de facteurs de risque vasculaires (notamment hypertension artérielle et diabète), de maladies dysimmunitaires ou d'antécédents familiaux : *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical infarctus and Leukoencephalopathy* (CADASIL), etc. Le diagnostic doit être étayé par la présence de lésions cérébrales vasculaires (à rechercher de préférence à l'IRM, séquence T2, T2* et FLAIR) [193].

L'association entre lésions cérébro-vasculaires et lésions dégénératives est fréquente (démence mixte), particulièrement chez le sujet âgé. La part respective des deux processus pathologiques est difficile à apprécier. Les deux processus pathologiques doivent être pris en charge [193].

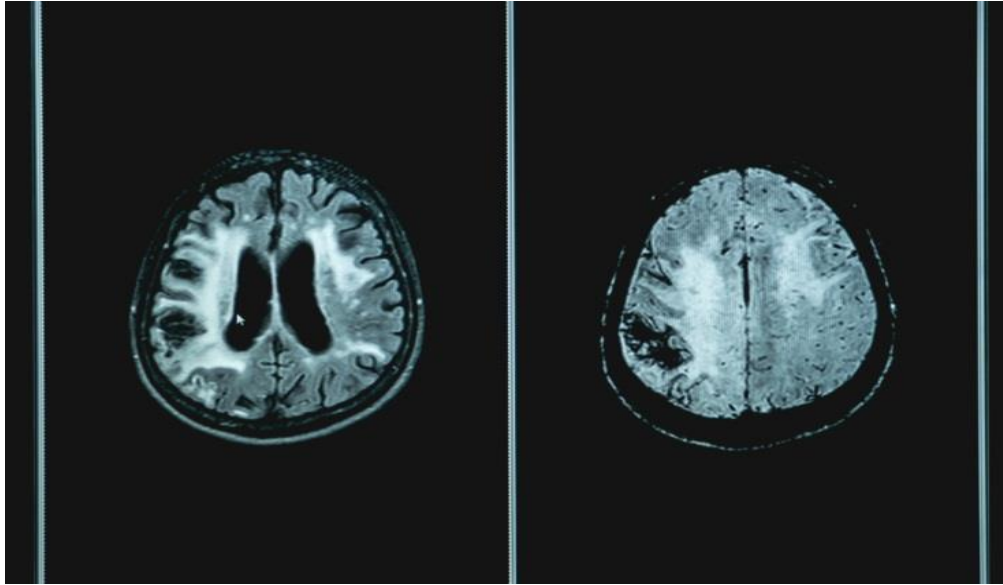


Figure 21 : imagerie par résonance magnétique d'une personne souffrant d'une démence vasculaire [318].

2. Démence à corps de Lewy et démence associée à la maladie de Parkinson

La présence d'hallucinations précoces, essentiellement visuelles, de troubles cognitifs fluctuants centrés sur les fonctions exécutives et/ou de troubles visuo-spatiaux, de symptômes parkinsoniens, de cauchemars, de troubles du sommeil paradoxal (agitation nocturne), d'une somnolence inhabituelle, de fluctuations de la vigilance, de chutes, de pertes de connaissance inexplicables, d'idées dépressives et d'idées délirantes ou interprétatives doit faire évoquer une démence à corps de Lewy [193].

Il est recommandé d'utiliser les critères de Mc Keith, 2005[193].

En cas de doute après une évaluation neuropsychologique et une IRM, une scintigraphie cérébrale au DATscan® (figure 22) et une polysomnographie (recherche d'un syndrome de troubles du sommeil paradoxal) peuvent éventuellement être envisagées[193].

La survenue de troubles cognitifs après l'apparition d'une maladie de Parkinson idiopathique est en faveur d'une démence parkinsonienne [193].

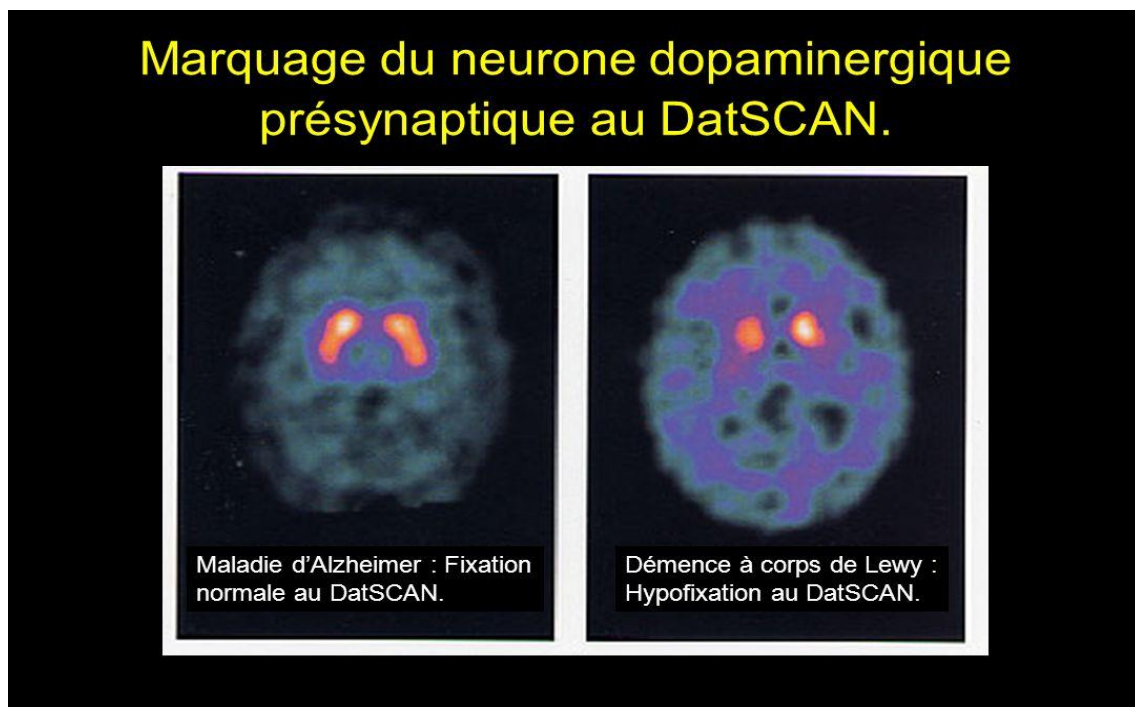


Figure 22 : une scintigraphie cérébrale au DATscan® d'une démence à corps de Lewy, et d'une démence- Alzheimer [319].

3. Dégénérescences lobaires fronto-temporale (Figure 23):

Il existe plusieurs formes de dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT). Elles sont plus fréquentes chez les sujets âgés de moins de 65 ans et souvent familiales, pouvant nécessiter le recours à une consultation génétique. La démence fronto-temporale (variante frontale ou comportementale), l'aphasie primaire progressive et la démence sémantique (variante temporelle) sont 3 phénotypes de DLFT [193].

Il est recommandé d'utiliser les critères de Neary et al. 1998.

Des troubles du comportement inauguraux (apathie, désinhibition) et prédominants par rapport aux troubles cognitifs évoquent une démence fronto-temporale [193].

Une réduction progressive et isolée de l'expression orale spontanée avec un manque du mot ou une anarthrie évoque une forme aphasique (aphasie primaire progressive) [193].

Les faibles performances aux tests cognitifs globaux, expliquées par l'aphasie, contrastent avec le maintien de l'autonomie. Un trouble de compréhension des mots isolés ou une perte de reconnaissance des visages ou des objets évoque une démence sémantique. Le diagnostic sera porté grâce à l'évaluation comportementale (*EDF, NPI, Frontal Behavioral Inventory*), au bilan neuropsychologique centré sur les fonctions exécutives, le langage et les épreuves de cognition sociale, l'imagerie morphologique (IRM) et fonctionnelle (TEMP), et éventuellement dans les cas difficiles par la TEP [193].

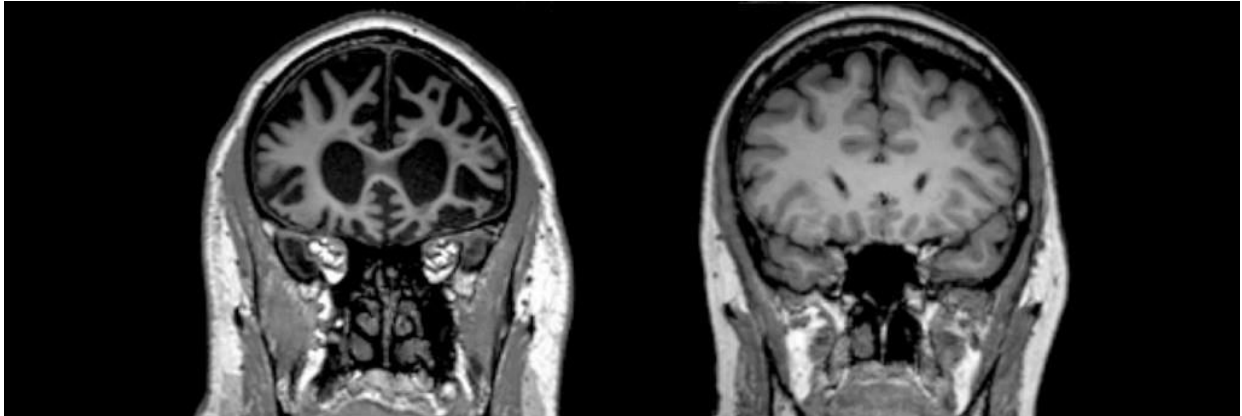


Figure 23 : IRM d'une personne atteinte de DFT et IRM d'un sujet sain [320].

L'image de gauche est une IRM d'une personne atteinte de DFT. On peut y voir les régions frontales du cerveau qui ont diminuées en raison de la mort des cellules cérébrales. L'image de droite est une IRM d'un adulte du même âge en bonne santé.

4. Maladie de Creutzfeldt-Jakob : (figure 24)

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une dégénérescence du système nerveux central qui se caractérise par l'accumulation d'un prion (forme anormale d'une protéine qui peut transmettre la maladie).

La rapidité d'aggravation des troubles cognitifs sur quelques semaines associée à des troubles neurologiques (myoclonies, crise convulsive, troubles de vigilance, anxiété) doit faire évoquer une maladie de Creutzfeldt-Jakob[193].

Le diagnostic est réalisé en centre spécialisé et nécessite notamment [193]:

- Un EEG ;
- Une IRM avec séquences de FLAIR et diffusion ;
- Une ponction lombaire avec dosage de la protéine 14-3-3.

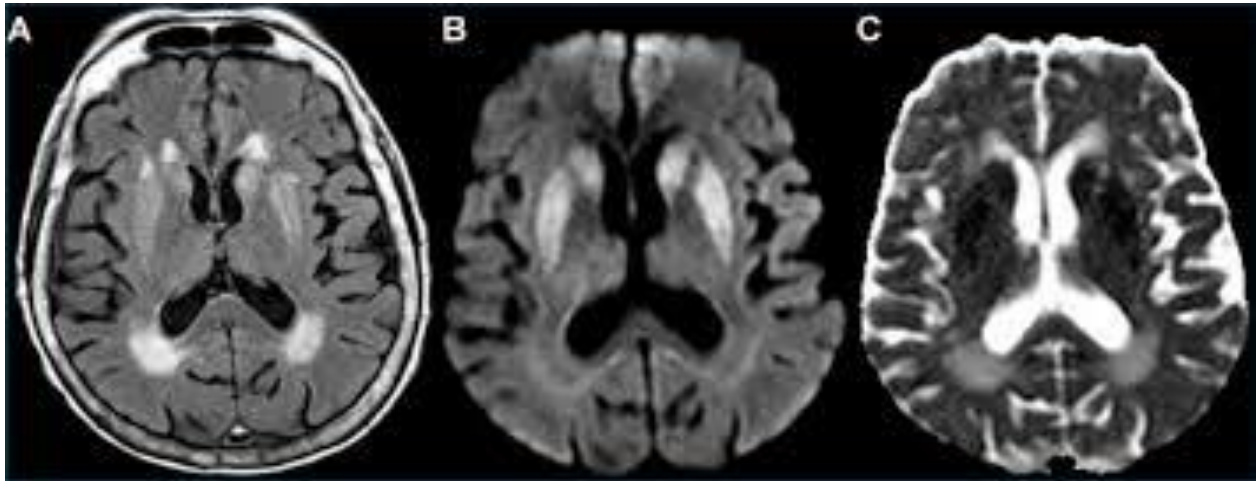


Figure 24 : IRM d'une personne atteinte de la maladie de Creutzfeld Jacob [321].

La forme sporadique de la maladie de Creutzfeld Jacob se caractérise par (A) des hyper signaux T2 FLAIR et (B) de diffusion, avec (C) une restriction du coefficient de diffusion du striatum et des thalamus.

IX. Diagnostic précoce [193]

Dans l'état actuel des connaissances et avec les moyens actuels du système de santé, le dépistage de la maladie d'Alzheimer ou apparentée n'est pas recommandé en population générale.

En revanche, une démarche diagnostique doit être proposée :

- Aux personnes se plaignant de ressentir une modification récente de leur cognition ;
- Aux personnes chez lesquelles l'entourage remarque l'apparition ou l'aggravation de troubles cognitifs ou un changement psycho-comportemental non expliqué par une pathologie psychiatrique identifiée ;

- Aux patients venant consulter ou étant hospitalisés, pour une pathologie révélant un déclin cognitif : chute, syndrome confusionnel, accident vasculaire cérébral, etc.

Le diagnostic précoce n'est recommandé dans la maladie d'Alzheimer que s'il est accompagné d'un engagement de prise en charge. La mise en place précoce de thérapeutiques, d'une prise en charge médico-sociale et d'un accompagnement assure une meilleure qualité de vie aux patients et aux aidants sur un temps plus prolongé, et pourrait retarder l'entrée en institution. Le diagnostic précoce permet d'informer le patient et la famille sur la maladie, à un moment où il est à un stade paucisymptomatique, communique encore avec ses proches et peut éventuellement formuler des directives anticipées. Il permet aussi de prévenir l'épuisement familial par la mise en place précoce et progressive des aides et soutiens nécessaires[193].

Les patients qui présentent des troubles cognitifs légers font partie d'une population à risque qui justifie un suivi régulier, à expliciter comme tel au patient[193].

X. Le traitement : [40]

Le but du traitement est double: stabiliser ou au moins freiner la progression de la maladie et améliorer les troubles psycho-comportementaux souvent associés. Nous ne parlerons ici que des traitements médicamenteux spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Ces traitements à visée symptomatique jouent sur les conséquences des lésions, mais non sur leurs causes. Les traitements symptomatiques sont prescrits pour limiter le déficit en neurotransmetteurs et améliorer ainsi la sémiologie clinique ou retarder la progression des déficits observés. Le gain thérapeutique obtenu disparaît après arrêt du traitement.

1. Les modalités d'action des anticholinestérasiques

Les anticholinestérasiques sont les premiers médicaments ayant une action démontrée dans la maladie d'Alzheimer. Ils augmentent la quantité d'Acétylcholine (ACh) dans la synapse, en bloquant l'acétylcholine-estérase (AChE), qui dégrade l'ACh dans la fente synaptique.

Les effets indésirables sont des effets cholinomimétiques, à savoir nausées, vomissements, diarrhées, agitation, confusion. A cause de ces propriétés cholinergiques, il convient d'être prudent spécialement en cas d'asthme mal équilibré, de troubles de la conduction et de la repolarisation cardiaque, d'épilepsie mal équilibrée et d'ulcère gastro-duodéal.

Trois médicaments sont actuellement disponibles sur le marché: le donepezil, la rivastigimine et la galantamine.

2. Le chlorhydrate de donepezil (Aricept*)

C'est le deuxième inhibiteur de la cholinestérase à avoir été mis sur le marché (1996 aux USA, 1998 en France). En effet, la première molécule initialement sur le marché (tacrine ou Cognex*) n'est plus utilisée en raison de sa toxicité hépatique.

L'Aricept* doit être débuté à la dose efficace d'emblée de 5 mg (en une prise quotidienne); la dose optimale à 10 mg (en une prise) est atteinte après 6 semaines de traitement. Cette augmentation progressive des doses permet de limiter au maximum les effets indésirables.

3. La rivastigmine (Exelon*)

C'est le troisième inhibiteur de l'AChE sur le marché depuis septembre 1998 en France. Il est administré en deux prises par jour. L'instauration du traitement se fait avec une recherche de dose par palier: 1,5 mg matin et soir pendant 2 semaines, puis 3 mg matin et soir (6 mg quotidiens étant la limite inférieure de la dose efficace), puis 4,5 mg matin et soir et enfin 6 mg matin et soir (12 mg quotidiens étant la dose maximale).

4. La galantamine (Reminyl*)

La posologie doit également être augmentée progressivement. Le traitement est débuté avec une posologie de 8 mg quotidien avec une augmentation progressive en moyenne à 16 mg/jour.

5. En pratique : les modalités du traitement

L'initiation du traitement est réalisée par un médecin formé au diagnostic de maladie d'Alzheimer (gériatre, neurologue, psychiatre). Les ordonnances suivantes pourront être réalisées par le médecin traitant pendant un an. Un renouvellement annuel de l'ordonnance par le spécialiste est nécessaire. En l'absence de contre-indication absolue (hypersensibilité connue à la molécule, insuffisance hépatique sévère) et relative (troubles du rythme, bloc auriculo-ventriculaire, bloc sino-auriculaire, ulcère gastrique ou duodénal en poussée, asthme sévère, broncho-pneumopathie obstructive sévère décompensée), le traitement anticholinestérasique est indiqué dans les stades légers et modérés de la maladie. Schématiquement, ces stades correspondent aux MMS supérieurs ou égaux à 10 associés à une relative bonne autonomie.

Toutefois, il semble que ces molécules soient également bénéfiques aux stades avancés de la maladie (surtout sur le comportement). Des travaux sur ce type de patients sont actuellement en cours.

Il faut s'assurer qu'un proche surveille la prise du traitement. Le traitement est débuté progressivement, avec un contrôle clinique 3 à 6 mois plus tard. Il n'y a pas une surveillance biologique recommandée pour les nouveaux anticholinestérasiques (rivastigmine, donepezil, galantamine).

Le traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer n'est envisageable que dans le cadre d'un projet de soins, comprenant le traitement des troubles comportementaux, des troubles nutritionnels et de l'humeur, une prise en charge sociale adaptée (aides à mettre en route pour soulager l'aidant familial) et les supports psychologiques.

En pratique tout patient atteint de maladie d'Alzheimer légère à modérée devrait pouvoir bénéficier d'un traitement spécifique, en l'absence de contre-indication.

6. La mémantine (Ebixa*)

En 2003, une nouvelle classe thérapeutique a été mise sur le marché. Il s'agit de la classe des anti-glutamatergiques) dont la spécialité Ebixa* (mémantine) était initialement

réservée aux formes modérément sévères et sévères de la maladie. L'indication a été récemment élargie. Sa tolérance est bonne. Son augmentation posologique se fait également de manière progressive. Quelques études récentes semblent être en faveur d'une efficacité potentialisée du traitement lorsque l'EBIXA* est associé à la classe des inhibiteurs des acétylcholines estérases.



Vitamine D et Maladie Alzheimer

Depuis plus d'un siècle, les scientifiques travaillent à découvrir les mécanismes de la maladie d'Alzheimer (MA).

Aujourd'hui encore, on est incapable de contribuer radicalement à la compréhension de la maladie d'Alzheimer du Dr Alois Alzheimer.

Chaque article commence par la même définition : La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative progressive observée chez les personnes âgées.

Comme le Dr J.Hardy l'a minutieusement passé en revue, la recherche sur la MA repose sur trois approches fondamentales :

1. L'approche neurochimique, qui tente de comprendre les mécanismes de la perte de neurotransmetteurs dans la MA.
2. L'approche pathologique, qui tente de comprendre les lésions pathologiques de la MA.
3. L'approche génétique, qui met l'accent sur une stratégie de clonage positionnel dans les formes mendéliennes de la MA pour trouver les variantes causales de l'étiologie de la maladie [41].

Chacune de ces approches a énormément contribué à la compréhension de la fonction cérébrale, de la pathologie de la MA et des facteurs de risque génétiques de la MA.

Malgré ces progrès, la cause et la solution ultime de la MA demeurent inconnues [41, 42]. Pour surmonter les obstacles actuels de la recherche sur cette maladie et déterminer sa cause et un traitement ultime, il faut une perspective nouvelle et fondamentale qui englobe les trois approches. Dans cette étude, nous visons à définir le potentiel de l'approche de la vitamine D (cholécalférol) en tant que perspective nouvelle et fondamentale dans la pathologie, la progression, le traitement et la prévention de la MA [43].

Nous tentons également de répondre à la question :

“ Pourquoi devrions- nous sérieusement considérer la vitamine D comme un facteur fondamental de la MA ? ”

I. L'effet protecteur de la vitamine D sur le système nerveux central système (SNC)

1. La vitamine D et les récepteurs de la vitamine D

Le statut en vitamine D est l'un des facteurs les plus importants dans le développement et le maintien d'une vie en bonne santé. La 1,25-dihydroxyvitamine D₃ ou le **1,25-dihydroxycholecalciférol [1,25 (OH)₂ D₃]**, la forme hormonale active de la vitamine D, est une hormone sécostéroïde reconnue pour ses fonctions analogues à celle des neurostéroïdes [84, 85].

Cette hormone exerce ses effets via son récepteur nucléaire d'hormone, **le récepteur de la vitamine D (VDR)**, qui régule la plupart des gènes sous forme d'hétérodimères (VDR / RXR) dans de nombreux organes [86, 87]. Il existe des données sur l'effet que la vitamine D elle-même pourrait jouer dans la reconnaissance de l'ADN pour la régulation des gènes [90]. Indépendamment du RXR, le VDR est également suggéré pour stimuler les voies de signalisation intracellulaires [91]. Bien que les enzymes extra-rénales activant la vitamine D telles que la 1-hydroxylase (CYP27B1) soient un sujet controversé [92, 93], **le VDR et la 1-hydroxylase sont abondamment exprimés dans presque toutes les régions du SNC en particulier les régions qui sont touchées par des affections neurodégénératives [94-97].**

L'autre récepteur proposé pour la vitamine D, appelé le récepteur MARRS, co-localisé avec la VDR dans la membrane plasmique, est responsable des actions non génomiques de la vitamine D sous forme de 1,25-MARRS soit par une régulation transcriptionnelle ou bien par le mécanisme de transduction du signal cellulaire. Bien que peu d'études aient abordé les mécanismes de régulation de la vitamine sous forme de 1,25 MARRS dans le cerveau, des études récentes ont indiqué la présence et la fonction de 1,25-MARRS dans les neurones corticaux. [100-102].

L'enzyme 24-hydroxylase **[24 (OH) ase]** qui est le cytochrome P450, famille 24, sous-famille A, polypeptide 1 (CYP24A1), est le principal régulateur des taux de 1,25 (OH)₂ D₃ dans les tissus. Cette enzyme accélère le catabolisme de 1,25 (OH)₂ D₃ en 1, 24, 25 (OH)

3D3. La fonction principale de l'enzyme 24 (OH) ase est l'inactivation de la vitamine D [103]. En tant que mécanisme autorégulateur, la 1,25-dihydroxy-vitamine D exerce un rôle autorégulateur négatif par le biais de la synthèse de 24 (OH) ase [104]. **Les études récentes ont démontré que l'ARNm de 24 (OH) ase est exprimé à la fois dans les neurones hippocampiques et corticaux.**

2. Les actions de la vitamine D dans le SNC :

Les études actuelles indiquent que la vitamine D est non seulement cruciale dans les maladies des os, telles que l'ostéomalacie et l'ostéoporose, mais que sa carence est également associée à de nombreux autres états pathologiques, tels que les maladies cardiovasculaires, les cancers, les maladies auto-immunes y compris la sclérose en plaques, les troubles de l'humeur, les psychoses, la schizophrénie, et les maladies neurodégénératives telles que la MA et la maladie de Parkinson (MP) [94, 96, 106–113]. Des études récentes ont montré les nombreuses fonctions de la vitamine D dans la MA (figure 25).

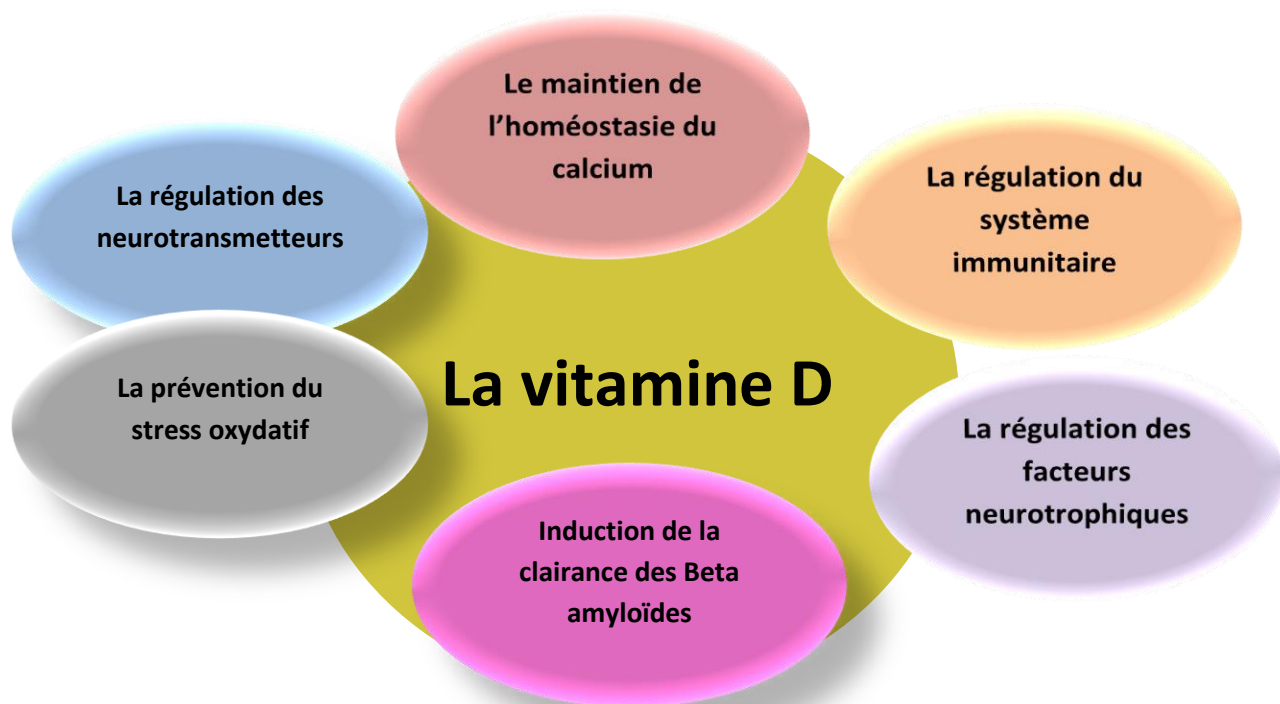


Figure 25 : Les effets protecteurs de base de la vitamine D dans la maladie d'Alzheimer
[44, 54, 56, 60, 66, 69, 70, 74, 75]

Les effets protecteurs suggérés de la vitamine D dans la maladie d'Alzheimer sont comme suit [44, 54, 56, 60, 66, 69, 70, 74, 75] :

- La régulation de la production de facteur neurotrophique.
- La régulation des niveaux des neurotransmetteurs.
- La prévention du stress oxydatif.
- Le maintien de l'homéostasie du calcium.
- La régulation du système immunitaire.
- L'augmentation de l'élimination des Béta amyloïdes.

Une revue récente d'Eyles et al. a souligné le fondement de la relation entre la carence en vitamine D et les troubles psychiatriques tels que les troubles du spectre autistique et la schizophrénie en indiquant les effets de la carence en vitamine D sur la différenciation neuronale, la connectivité axonale, l'ontogenèse de la dopamine et sur la structure et le fonctionnement du cerveau [76].

Il a également été suggéré que la carence en vitamine D déclenche le vieillissement prématuré du cerveau [77], en élargissant les ventricules latéraux cervicales et en atténuant qualitativement et quantitativement le facteur de croissance nerveuse (NGF), elle est aussi impliquée dans la réduction de l'expression de multiples gènes impliqués dans la perturbation du développement cervical.

Il a été rapporté que les rats en cours de développement cognitifs déficients en vitamine D, présentaient un profil comportemental altéré en réponse à des agents libérant et bloquant la dopamine. [78, 79].

Bien que leurs nombres soient limités, des découvertes collatérales lors d'études chez l'homme ont également rapporté que les faibles concentrations plasmatiques de 1,25-dihydroxyvitamine D dans le plasma étaient associées à des troubles de l'humeur, à la démence, à une déficience cognitive légère, à la Maladie d'Alzheimer, à la maladie de parkinson et au déclin cognitif [80–88].

3. Les bienfaits de la supplémentation en vitamine D dans les cellules de culture, chez les animaux et chez les êtres humains :

La supplémentation en vitamine D dans les cellules de culture et chez les animaux atteints de la maladie d'Alzheimer a démontré des avantages significatifs.

Ces avantages comprennent :

- La prévention de la cytotoxicité causée par les plaques amyloïdes qui entraînent une accumulation des canaux calciques sensibles au voltage et du monoxyde d'azote synthétase inductible (iNOS). Ceux-ci ont des effets toxiques sur le cerveau [60, 65, 69].

- La réduction du nombre de plaques amyloïdes, la diminution de l'inflammation et favorise la synthèse du facteur de croissance nerveuse NFG [69, 70, 90].

- L'augmentation de la clairance du peptide amyloïde soit par son élimination par efflux vers le sang ou bien par sa phagocytose [91-95].

Il a été rapporté que la 1,25 (OH)₂ D3 pouvait jouer un rôle dans le traitement des lésions du système nerveux central [54]. Il a également été démontré que la consommation accrue de vitamine D et d'huile de poisson prévient la neurodégénérescence [93]. D'autre part il a été rapporté que la 1,25 (OH)₂ D3 augmentait la croissance des neurites dans les neurones embryonnaires de l'hippocampe [74, 96].

Après une lésion cérébrale, il a été suggéré de commencer le traitement à la vitamine D immédiatement. Ceci en vue d'accélérer la récupération fonctionnelle, et augmenter l'axogénèse et le diamètre de l'axone [97].

De plus, il a été suggéré que la 1,25 (OH)₂ D3 modifie les systèmes de neurotransmetteurs cholinergiques, dopaminergiques et noradrénergiques du système nerveux central [76], par la régulation de l'activité enzymatique de l'acétylcholine transférase [98] et la tyrosine hydroxylase [102, 103] ainsi que l'activité des récepteurs cholinergiques [99], les récepteurs de la dopamine 1 (DA1) et de la dopamine 2 (DA2) [100, 101]. Par ailleurs, il a été rapporté que la 1,25-MARRS empêche l'agrégation de l'Aβ dans le liquide céphalo-rachidien [61].

La protéine de liaison à la vitamine D ou vitamine D-binding protein (DBP), est le principal transporteur de la vitamine D, a également été suggéré pour réduire l'agrégation de l'A β et prévenir la mort cellulaire induite par l'A β [64].

Enfin, un nouveau protocole de traitement de la maladie d'Alzheimer de Annweiler et Beauchet, associe la vitamine D et la mémantine (un médicament couramment utilisé contre la maladie d'Alzheimer). Ce protocole présente des bienfaits plus importants que sur l'utilisation de la mémantine seule, en augmentant de 4 points en moyenne le score MMSE des patients [105].

II. Les mécanismes de la pathologie de la maladie d'Alzheimer et les actions de la vitamine D se chevauchent :

1. La régulation des facteurs neurotrophiques :

Après la découverte du rôle de la diminution des concentrations cérébrales en acétylcholine dans les neurones cholinergiques chez les patients atteints de la MA [41, 67, 106], les chercheurs se sont concentrés sur la compréhension de la neurotransmission cholinergiques lors du développement de la maladie d'Alzheimer afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. A cet égard, les scientifiques ont utilisé l'acétylcholinestérase pour augmenter les niveaux d'acétylcholine synaptique [41, 89].

Étant donné que l'acétylcholinestérase avait un effet insuffisant sur le déclin cognitif [108], Tuszynski et al. ont transplanté des cellules souches produisant du NGF (facteur de croissance) dans le cerveau des patients atteints de MA et ont réussi à réduire le taux de déclin cognitif de 36% [109]. De nombreux neurones échappent cependant à l'action de ce premier facteur neurotrophique, ce qui a fait postuler l'existence d'autres facteurs (facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales (GDNF), le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), les neurotrophines).

Les approches liées aux cellules souches produisant les facteurs neurotrophiques pour le traitement de la MA sont encore à l'étude [110].

Concernant le rôle de la vitamine D, il a été montré que la **1,25 (OH)₂ D3** avait un effet sur la régulation des facteurs neurotrophiques [56]. Il a été suggéré que la vitamine D avait des effets protecteurs dans le système nerveux central par la régulation des NGF, BDNF, GDNF et les neurotrophines [56, 111–113]. La régulation du NGF par la vitamine D a été démontrée dans plusieurs types de cellules [44, 56, 66, 69, 70, 114-118].

2. Homéostasie du calcium

Il y a près de 25 ans, le rôle du déséquilibre de l'homéostasie du Ca^{2+} dans le vieillissement du cerveau et dans la MA a donné naissance à «l'hypothèse du Ca^{2+} dans le vieillissement du cerveau et dans la démence» [119].

Dans le cerveau, il y'a des canaux ioniques partout, notamment dans la membrane des neurones. Les flux d'ions qui traversent ces canaux permettent notamment la propagation des messages électriques sous forme de potentiels d'action ; c'est ainsi que les neurones communiquent.

Il a été montré que les ions du calcium entrent **massivement** dans les neurones des animaux vieillissants par rapport aux neurones d'animaux plus jeunes, ce flux d'ions bloque en particulier les mécanismes de plasticité synaptique cellulaire et d'apprentissage, comme la potentialisation à long-terme, et provoque la mort cellulaire [120].

Par ailleurs, la peroxydation des lipides membranaires causée par l'A β peut également altérer la fonction des ATPases membranaires (Na^+/K^+ ATPases et **Ca^{2+} ATPases**) ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane et une diminution des taux d'ATP cellulaire avec **une élévation des taux du calcium intracellulaire basal** [121-124]. Cet afflux du Ca^{2+} est induit par l'A β qui forme des pores perméables au calcium et des canaux ioniques non sélectifs dans la bicouche lipidique des membranes. Cet évènement est l'un des principaux inducteurs de la neurotoxicité causée par l'A β [125].

En plus de l'afflux de calcium induit par A β , il a été rapporté que les niveaux de **Ca^{2+}** augmentaient avec des quantités croissantes de **canaux calciques sensibles au voltage de type L (LVSCC)** dans le cerveau vieillissant et dans la maladie d'Alzheimer [119]. Il a été aussi démontré que la mort cellulaire observée dans l'hippocampe était compatible avec

l'augmentation significative du nombre de cas des **LVSCCs** dans le cerveau atteint de MA [126].

D'autre part, il a été rapporté que l'A β interagissait directement avec la sous-unité **LVSCC-A1C**. Il en résulte une augmentation de la protéine du canal **Ca²⁺** au niveau de la membrane cellulaire et donc une conductance accrue du **Ca²⁺** [127].

La synthèse de la vitamine D dépendante des ultraviolets s'est poursuivie pendant plus de 750 millions d'années sur Terre. Bien qu'il y ait peu d'informations sur les fonctions biologiques de la vitamine D chez les organismes primitifs, il a été suggéré que la régulation du métabolisme du calcium était nécessaire pour produire un squelette en os calcifié chez les vertébrés [83, 128]. Par conséquent, dans le cerveau, autre organe majeur qui utilise le calcium, la contribution de la vitamine D à la régulation de l'homéostasie du **Ca²⁺** n'est pas surprenante.

Bien que la régulation de l'homéostasie du **Ca²⁺** par la vitamine D dans d'autres tissus englobe à la fois les canaux calciques et les protéines de liaison du calcium, jusqu'à présent, seuls les canaux calciques sensibles au voltage ont été rapportés comme étant régulés par la vitamine D dans les neurones corticaux et hippocampiques [60, 65, 69, 70, 89, 129, 130].

De plus, des études récentes ont montré que la vitamine D peut empêcher l'expression de LVSCC-A1C induite par l'A β dans les neurones du cortex et de l'hippocampe [70,89] et que la perturbation des voies de la vitamine D-VDR et de 1,25-MARRS aboutisse à une surexpression de LVSCC-A1C indépendamment de la présence de A β [60, 65, 69].

3. Stress oxydatif et réponse immunitaire :

En plus d'être un trouble neurodégénératif progressif, la MA est considérée comme une maladie cérébrale inflammatoire en raison de la présence d'astrocytes réactifs et des cellules microgliales autour des plaques amyloïdes [131], principale caractéristique pathologique de la MA. La présence de niveaux élevés de cytokines et de chimiokines autour des plaques amyloïdes de la MA contribue également à la réponse immunitaire dans le cerveau des patients atteints de la MA [132-134]. Les cytokines synthétisées par les astrocytes et les cellules microgliales marquent les agrégations A β comme sites d'inflammation dans les

cerveaux affectés [135, 136]. En outre, diverses études ont rapporté une augmentation systémique du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α) qui est une cytokine pro-inflammatoire dans la MA [137-140]. La vitamine D est connue pour être un régulateur de nombreuses cytokines dans plusieurs types de cellules du système immunitaire et dans de nombreuses maladies [62, 141], notamment la sclérose en plaques, la maladie de Parkinson, l'épilepsie, la dépression et la schizophrénie. Les effets neuro-immunomodulateurs de la vitamine D ont été minutieusement examinés par Fernandes de Abreu et al. [142]. D'autre part, des études récentes de Mizwicki et al. ont fourni des données précieuses sur la capacité de la vitamine D à induire des cytokines et des macrophages qui vont augmenter la clairance de l'A β chez les patients atteints de MA [92, 143].

En plus de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoire, de grandes quantités de l'oxyde nitrique (NO) sont synthétisées par l'iNOS (oxyde nitrique synthase inductible) produite par les astrocytes et la microglie activée et qui ont été observées dans les réponses inflammatoires déclenchées par l'A β chez les patients atteints de la MA [144,145]. En temps normal chez un sujet normal, la concentration de l'oxyde nitrique (NO) est très faible, mais lors de la présence de l'A β chez un sujet atteint de la MA, l'organisme se trouve alors confronté à une grande concentration en NO devenant neurotoxique et déclenchant une apoptose.

La 1,25 (OH) $_2$ D3 a été testé sur diverses lignées cellulaires et modèles animaux afin de déterminer sa capacité à contrôler la production de NO induite par iNOS. Il a été démontré que 1,25 (OH) $_2$ D3 diminue l'expression de l'iNOS dans les monocytes, les macrophages et la microglie activée et réduit la réponse immunitaire et la mort cellulaire apoptotique dans des modèles d'inflammation cérébrale chez le rat [147, 148]. Une étude récente a suggéré que 1,25 (OH) $_2$ D3 empêche l'expression de l'iNOS induite par l'A β et que l'expression de l'iNOS est régulée par la voie de la vitamine D-VDR dans les neurones corticaux. De plus, la perturbation de cette voie a entraîné l'induction de l'expression de l'iNOS indépendamment de la présence de l'A β [60].

III. Le déficit en vitamine D chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer

L'efficacité de la synthèse de la vitamine D dans le corps dépend de facteurs tels que la pigmentation de la peau, la latitude géographique où vit une personne, la quantité de lumière du soleil présente, l'exposition au soleil, et l'âge de la personne [149]. La principale cause de la carence en vitamine D serait les conditions géographiques, les saisons, les caractéristiques culturelles et la nutrition. Après avoir réévalué les données de la 3ème Enquête nationale sur la santé et la nutrition (1988-1994) aux États-Unis, Khazai et al. ont indiqué que 61 % de la population blanche et 91 % de la population afro-américaine souffraient d'une carence en vitamine D [150]. Bien que la carence en vitamine D soit très courante chez les personnes en bonne santé et les jeunes des pays développés, elle est particulièrement répandue chez les personnes âgées souffrant de fractures de la hanche ou les personnes âgées institutionnalisées. Des études ont révélé que 65 à 74 % des patients hospitalisés et 87 % des patients qui ont reçu des soins médicaux souffrent d'une carence en vitamine D [150].

De faibles concentrations plasmatiques de 25-OH-vitamine D ont été signalées chez des personnes souffrant de la MA, de la MP (maladie de Parkinson), de troubles de l'humeur et de déclin cognitif [80, 83–86, 88, 151]. Une étude menée par Oudshoorn et al. a démontré que les patients qui ont un taux de vitamine D suffisant ont des scores de MMSE significativement plus élevés que ceux qui ont un taux de vitamine D insuffisant [87]. Bien que les études longitudinales soient trop peu nombreuses pour être concluantes, elles ont indiqué que de faibles niveaux de vitamine D sont associés à un déclin cognitif important dans la population âgée [86].

Dans le cadre de l'étude d'Annweiler et al, les auteurs ont indiqué que l'hypovitaminose D peut participer au processus de démence à partir des stades prodromaux [82]. De plus, une méta-analyse systématique effectuée par Annweiler et al. a démontré que des concentrations sériques plus faibles de 25-OH-vitamine D prédisent un dysfonctionnement exécutif, en particulier pour le transfert mental, la mise à jour de l'information et la vitesse de traitement [152]. Une méta-analyse récente effectuée par le même groupe a montré que les cas de MA

avaient des concentrations sériques de 25-OH-vitamine D plus basses que celles des témoins sains appariés âgés [153]. Une étude récente importante réalisée par Afzal et al a montré une association d'une réduction de la concentration de 25-OH-vitamine D plasmatique avec un risque accru de survenue de la MA et de démence vasculaire, cette étude de cohorte prospective a été menée auprès de 10 186 personnes avec un suivi de 30 ans [154]. Par ailleurs, des études prometteuses sur les macrophages des patients atteints de MA ont montré que la vitamine D stimulait fortement la phagocytose et la clairance de A β tout en protégeant contre l'apoptose [91, 92].

D'autre part, Fiala et Mizwicki ont suggéré que le maintien d'une production de vitamine D et d'acide docosahexaénoïque (acide gras polyinsaturé oméga 3) ainsi que la consommation accrue de vitamine D et d'huile de poisson pourraient prévenir la neurodégénérescence chez certains sujets [93].

IV. Les gènes liés à la vitamine D sont facteurs de risques de la maladie d'Alzheimer

D'autres gènes à risque pour la MA sur le chromosome 12 ont récemment été signalés [159–163]. Une étude de 2007 a fourni les premières preuves d'une possible association génétique entre la maladie d'Alzheimer et le gène VDR en indiquant qu'un polymorphisme du gène VDR pourrait augmenter le risque de la maladie d'Alzheimer de 2 à 3 fois [68].

En 2009, selon leur étude d'association génomique menée sur 518 cas de MA tardive qui analysaient 555000 polymorphismes mononucléotidiques, Beecham et al. ont montré que parmi le nombre de gènes candidats proches dans la région 12q13, Le VDR est le gène de risque le plus probable pour le développement de la MA [163]. Les polymorphismes mononucléotidiques (SNP) du gène VDR peuvent être une cause de certaines altérations de la voie vitaminique D-VDR [68, 164], le SNP le plus connu est celui de l'enzyme de restriction FokI dans l'exon 2 du gène VDR [165]. Les SNP qui sont reconnus par les BSMT, Tru9i, et les enzymes de restriction ApaI sont situés dans l'intron 8. L'autre SNP qui est reconnu par l'enzyme de restriction TaqI, est situé dans l'exon 9. En conséquence, des études récentes ont indiqué une association entre les polymorphismes du VDR et le déclin cognitif [166, 167], la

maladie d'Alzheimer [68, 164, 168] et la maladie de Parkinson [169]. Par ailleurs, une étude récente a suggéré que le haplotype « Taubf » du gène VDR est un facteur de risque dans la MA [164]. Des études récentes ont également démontré que les polymorphismes de la protéine 2 liée aux récepteurs de lipoprotéines de faible densité, également appelée mégaline, un transporteur de la vitamine D dans la membrane plasmique, sont associés à la MA [170,171] et au déclin cognitif [167].

V. L'Aβ cible le métabolisme et l'action de la vitamine D

La première étude qui a fourni une indication sur le rôle potentiel de la vitamine D et de son récepteur, le VDR, dans la MA a été publiée en 1992 par Sutherland et al [172].

Ils ont rapporté des niveaux réduits d'ARNm VDR dans les cellules pyramidales CA1 et CA2 de l'hippocampe de patients atteints de la MA [172]. D'autre part en 2011, une autre étude a démontré que l'Aβ induit une neurodégénérescence non seulement en induisant l'expression de canaux calciques sensibles au voltage et en altérant la synthèse du NGF, mais aussi en supprimant de manière significative l'expression du VDR [70].

Plus récemment, il a été montré que l'expression de l'ARNm de la 24- hydroxylase, l'enzyme qui accélère le catabolisme de la vitamine D, est induite par l'Aβ dans les neurones de l'hippocampe [89]. Cette découverte suggère que l'implication de la vitamine D dans la MA ne comprend pas seulement la carence en vitamine D et les gènes liés à la vitamine D, mais aussi la perturbation du métabolisme et de l'action de la vitamine D.

D'autre part, le principal vecteur de la vitamine D dans le sang et le régulateur de sa biodisponibilité, la *Vitamin D Binding Protein (VDBP)* a été signalé comme étant élevé dans le liquide céphalorachidien (LCR) des patients atteints de la MA [174, 175]. Ceci pourrait également être interprété comme l'incapacité de la vitamine D à atteindre les neurones et les cellules gliales du SNC. Ainsi la VDBP a été suggéré comme un biomarqueur de la MA.

VI. L'utilisation inefficace de la vitamine D

Des études ont indiqué que la voie de la vitamine D est la cible de la toxicité induite par A β dans la MA. En bref, l'A β rend les neurones déficients en vitamine D en augmentant la dégradation de la vitamine D active et de son récepteur, le VDR [70, 89]. L'A β peut perturber l'utilisation de la vitamine D dans le cerveau, même si le niveau systémique de vitamine D est suffisant. Toute altération des gènes liés à la vitamine D, y compris ses récepteurs (VDR et MARRS), les enzymes liées à son métabolisme et les transporteurs de la vitamine D, peut également entraîner une utilisation inefficace de la vitamine D ainsi que l'augmentation de la vulnérabilité des neurones au vieillissement et à la neurodégénérescence [60, 65, 68-70, 89, 164]. Cette suggestion est due aux polymorphismes du VDR et de la mégaline observés dans la MA [68, 163, 164, 167, 171] ainsi que les effets toxiques de la suppression des récepteur VDR et MARRS dans les neurones [60, 65, 69].

Une carence en vitamine D (ou hypovitaminose D) peut entraîner une accumulation d'A β par la perturbation de l'homéostasie du calcium, une augmentation du stress oxydatif ou de nombreux autres mécanismes qui peuvent aggraver l'utilisation inefficace du reste de la vitamine D. Ainsi, la question est: « l'utilisation inefficace de la vitamine D et l'hypovitaminose D doivent-elle être évaluées en tant que mécanismes différents dans la MA? » les études suggèrent que l'hypovitaminose D et l'utilisation inefficace de la vitamine D sont deux conditions différentes, mais la diaphonie entre les deux ne doit pas être ignorée dans la MA.

Par conséquent, le potentiel d'une hypovitaminose D à long terme ou d'une utilisation inefficace de la vitamine D comme inducteur principal de la neurodégénérescence dans le vieillissement et la MA ne doit pas être sous-estimé (Figure 26)

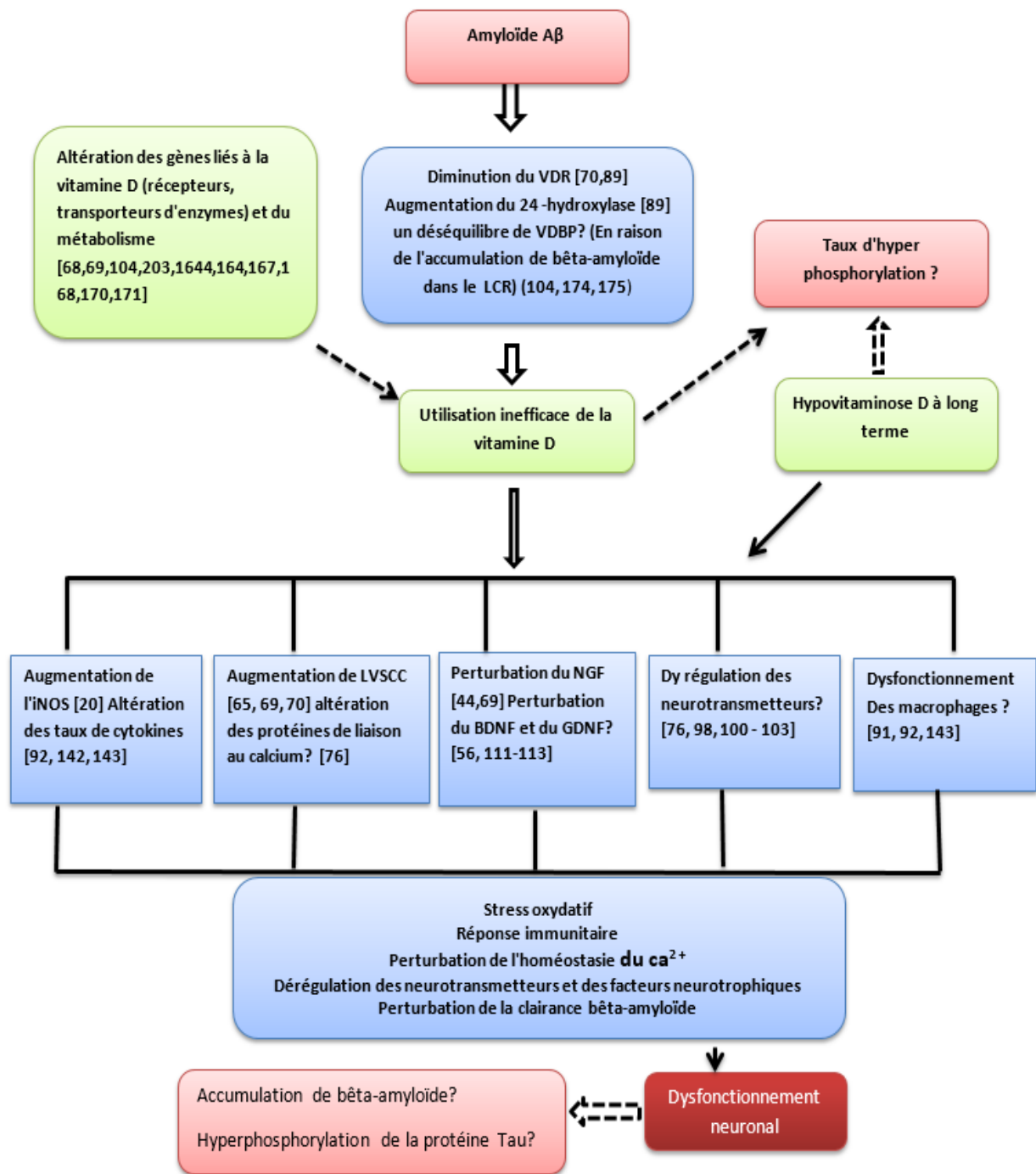
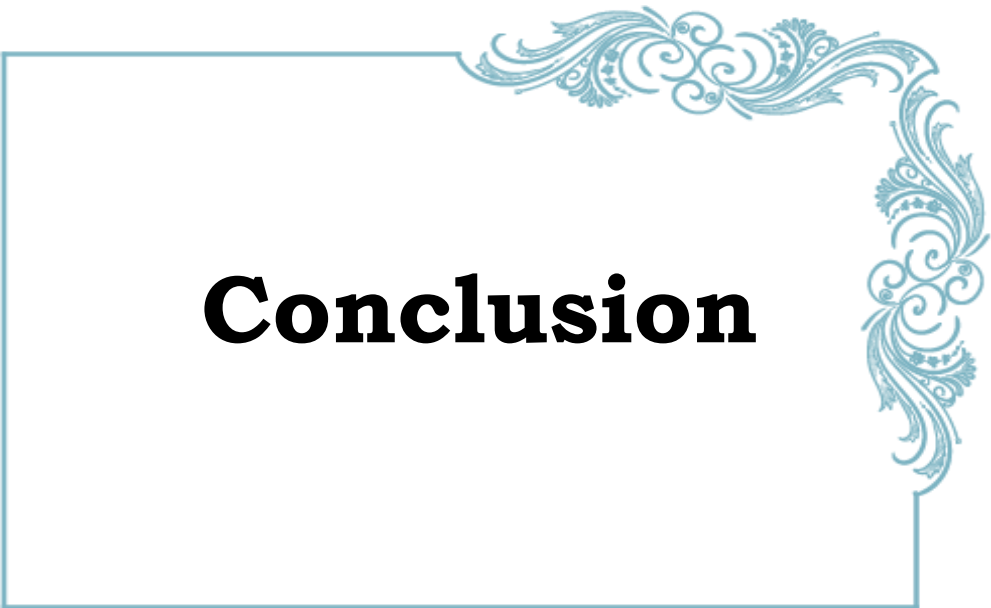


Figure 26 : Schéma qui montre la relation entre l'utilisation inefficace de la vitamine D (ou l'hypovitaminose D) et la formation de Bêta amyloïde impliqué dans la maladie d'Alzheimer.



Conclusion

La vitamine D et ses effets sur l'os sont connus depuis près d'un siècle, mais on a récemment découvert qu'elle agissait également sur de multiples autres organes, intéressant ainsi presque tous les domaines de la médecine. Elle a un rôle anti-inflammatoire, anti-infectieux, antiprolifératif et immunomodulateur. Elle aurait également des effets dans les maladies auto-immunes, dont la sclérose en plaques (SEP), les infections en général, certains cancers et le système cardio-vasculaire. Elle a trouvé aussi sa place comme stéroïde à action neurologique.

Des données récentes issues d'études cliniques et biologiques se sont intéressées à l'implication de la vitamine D dans l'apparition et/ou la progression des pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson.

Ainsi, les chercheurs ont suggéré l'effet à long terme de la carence en vitamine D sur l'apparition de la maladie d'Alzheimer dans une étude de cohorte prospective avec un suivi de 30 ans.

L'accumulation de preuves indique que l'hypovitaminose ou l'utilisation inefficace de la vitamine D peut rendre les neurones vulnérables au vieillissement et à la neurodégénérescence.

La MA peut être interprétée comme le résultat d'un déséquilibre hormonal à long terme dans lequel l'hormone est la vitamine D, un sécostéroïde qui a longtemps été mal nommé.

Pour conclure, cette étude suggère qu'il faut maintenir un statut sanguin adéquat en vitamine D chez les personnes âgées pour contribuer à retarder ou à prévenir la démence, en particulier de type Alzheimer.



Résumés

Résumé

Titre : Vitamine D et maladie d'Alzheimer

Auteur : Chaimaa Hamzaoui

Directrice de thèse : Pr. Saida Tellal

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, β -amyloïde, carence en vitamine D, vitamin D, déséquilibre hormonal

Les scientifiques travaillent depuis plus d'un siècle pour découvrir la base de la maladie d'Alzheimer (MA) dans le but ultime de découvrir un traitement. Cependant, aucune des approches utilisées n'a permis de définir la cause exacte de la maladie ou un traitement ultime pour la MA. Dans ce travail, nous voulons définir le rôle de la vitamine D dans la MA d'un point de vue nouveau et fondamental et tenter de répondre à la question suivante : Pourquoi devrions-nous sérieusement considérer la "simple" vitamine D comme un "facteur fondamental" dans la MA ? Pour répondre à cette question, nous expliquons les effets protecteurs de la vitamine D dans le système nerveux central et comment l'action de la vitamine D et la pathologie de type MA se chevauchent. De plus, les études suggèrent que le rôle de la vitamine D dans la MA comprend non seulement la carence en vitamine D et les gènes qui lui sont liés, mais aussi la perturbation du métabolisme et de l'action de la vitamine D. Cette dernière est soutenue par des preuves montrant que la perturbation des voies de la vitamine D imite la pathologie amyloïde. Nous définissons le terme "l'utilisation inefficace de la vitamine D" comme toute altération des gènes liés à la vitamine D, y compris les récepteurs, les enzymes liées à la vitamine D et le métabolisme de la vitamine D, et nous discutons de la corrélation potentielle du statut de la vitamine D avec la vulnérabilité de neurones au vieillissement et à la neurodégénérescence. Enfin, nous suggérons que la MA pourrait être le résultat d'un déséquilibre hormonal à long terme dans lequel l'hormone critique est la vitamine D.

Abstract

Title: Vitamin D and Alzheimer's disease

Author: Chaimaa Hamzaoui

Thesis director: Pr. Saida Tellal

Keywords: Alzheimer's disease, β -amyloid, vitamin D deficiency, vitamin D, hormonal imbalance

Scientists have worked for over a century to uncover the basis of Alzheimer's disease (AD) with the ultimate goal of finding a cure. However, none of the approaches used have established the exact cause of the disease or an ultimate treatment for AD. In this work, we want to define the role of vitamin D in AD from a new and fundamental point of view and attempt to answer the following question: Why should we seriously consider "simple" vitamin D as a "factor fundamental "in AD? To answer this question, we explain the protective effects of vitamin D in the central nervous system and how the action of vitamin D and type MA pathology overlap. Additionally, studies suggest that vitamin D's role in AD includes not only vitamin D deficiency and related genes, but also disruption of vitamin D metabolism and action. This is supported by evidence showing that disruption of vitamin D pathways mimics amyloid pathology. We define the term "inefficient use of vitamin D" as any alteration in genes related to vitamin D, including receptors, vitamin D-related enzymes, and vitamin D metabolism, and we discuss the potential correlation of vitamin D status with the vulnerability of neurons to aging and neurodegeneration. Finally, we suggest that AD could be the result of a long-term hormonal imbalance in which the critical hormone is vitamin D.

ملخص

العنوان: فيتامين (د) و مرض الزهايمر

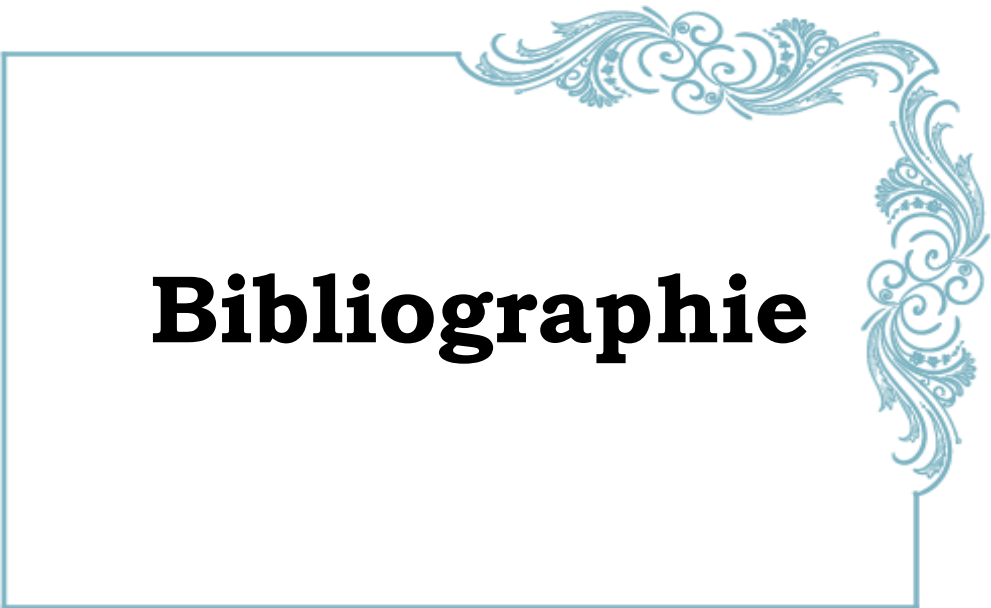
الكاتب: شيماء الحمزاوي

الأستاذ الموجه: الأستاذة سعيدة طلال

الكلمات الرئيسية: مرض الزهايمر ، بيتا أميلويد ، نقص فيتامين د ، فيتامين د ، خلل هرموني

لقد عمل العلماء لأكثر من قرن للكشف عن أساس مرض الزهايمر بهدف اكتشاف العلاج بشكل نهائي. ومع ذلك، لم تحدد أي من الأساليب المستخدمة السبب الدقيق للمرض أو العلاج النهائي لمرض الزهايمر. في هذه الدراسة، نهدف إلى تحديد دور فيتامين (د) في الإصابة بمرض الزهايمر من منظور جديد وأساسي ومحاولة الإجابة على السؤال التالي: لماذا يجب أن ننظر بجدية إلى فيتامين د "البسيط" باعتباره "عاملاً أساسياً" في مرض الزهايمر؟ للإجابة على هذا السؤال، نشرح التأثيرات الوقائية لفيتامين (د) في الجهاز العصبي المركزي وكيفية تداخل وظيفة فيتامين(د) مع مرض الزهايمر. علاوة على ذلك، تشير الدراسات أن دور فيتامين (د) في الإصابة بمرض الزهايمر لا يشمل فقط نقص فيتامين (د) والجينات المرتبطة به ولكن أيضاً اضطراب في أيض الفيتامين (د) و وظيفته ، وتدعم هذه الدراسات أدلة تبين على أن اضطراب مسارات فيتامين (د) تساعد على إنتاج الأميلويد. وكذلك نعرّف مصطلح "الاستخدام غير الفعال لفيتامين د" على أنه أي تغيير في الجينات المرتبطة بفيتامين (د) ، بما في ذلك المستقبلات، الإنزيمات المتعلقة بفيتامين (د) و في أيض الفيتامين (د) . وناقش العلاقة بين مستوى فيتامين (د) في الجسم وضعف الخلايا العصبية التي تؤدي إلى الشيخوخة والتكس العصبي.

أخيراً، نقترح أن مرض الزهايمر يمكن أن يكون نتيجة لخلل هرموني طويل الأمد يكون فيه الهرمون المهم هو فيتامين (د) .



Bibliographie

- [1]. Aimée VATAN, 2011, **''La vitamine D : ses propriétés et son utilisation en médecine humaine''**,
- [2]. MARCHAL Christophe, 2012, **''Dosage de la 25-Hydroxyvitamine D : Observation des pratiques des médecins généralistes du département de l'Indre au cours du 1^{er} semestre 2011''**
- [3]. St Arnaud R Demay MB, Vitamin D biology. Elsevier Science: London 2003
- [4]. Flora RECOULES, 2014, **'' Actualité sur la prescription de vitamine D: Essai de synthèse de La littérature en 2014 à l'usage du médecin généraliste.''**
- [5]. 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. American Society for Bone and Mineral Research. 2006; 106–14.
- [6]. Khanal R, Nemere I. Membrane receptors for vitamin D metabolites.Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2007;17(1):31—47.
- [7]. Teillaud C, Nemere I, Boukhobza F, Mathiot C, Conan N,Oboeuf M, et al. Modulation of 1 alpha, 25-dihydroxyvitaminD3-membrane associated, rapid response steroid binding protein expression in mouse odontoblasts by 1alpha, 25-(OH)2D3.J Cell Biochem 2005;94(1):139—52.
- [8]. Tohda C, Urano T, Umezaki M, Nemere I, Kuboyama T. Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D(3)-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice. Sci Rep 2012;2:535.
- [9]. Khanal RC, Peters TM, Smith NM, Nemere I. Membrane receptor-initiated signaling in 1,25(OH)2D3-stimulated calcium uptake in intestinal epithelial cells. J Cell Biochem 2008;105(4):1109—16.
- [10]. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M. Multiple actions of steroid hormones—a focus on rapid, nongenomic effects. Pharmacol Rev 2000;52(4):513—56.

- [11]. Emilie Tissandié, Yann Guéguen, Jean-Marc A. Lobaccaro, Jocelyne Aigueperse, Maâmar Souidi. Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées
- [12]. Fatima Ezzahra Abourazzak, Taoufik Harzy- Insuffisance en vitamine D : Situation clinique fréquente, de diagnostic facile, mais comment la traiter ?
- [13]. <https://www.vaincrealzheimer.org/historique-maladie-alzheimer/>
- [14]. Nathalie Philippi. Mémoire autobiographique et self dans la maladie d'Alzheimer : étude neuropsychologique et en neuro-imagerie
- [15]. <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
- [16]. http://www.hcp.ma/Recensement-general-de-la-population-et-de-l-habitat-2004_a633.html.
- [17]. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>.
- [18]. Centre d'études et de recherches démographiques : Projections à long terme de la population du Maroc, 1960-2060, Rabat : CERED, 1996, p : 18.
- [19]. Laurent LECHOWSKI. Perte d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne dans la maladie d'Alzheimer. Description, facteurs déterminants et évolution argumentés par les données de la cohorte REAL.FR, 2008
- [20]. <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-vieillessement-cerebral-maladie-alzheimer-decryptage-scientifique-1615/page/12/>
- [21]. Olivier MOREAU. Maladie d'Alzheimer (63b), 2004
- [22]. http://www.cite-sciences.fr/archives/science-actualites/home/webhost.cite-sciences.fr/cms/Satellite0241.html?c=ImageSTF&cid=1248099245098&pagename=ActualiteScientifique%2FImageSTF%2FSA_Image%2FPopin_optim_&pid=1248098838548

- [23]. <https://memoireltp.wordpress.com/la-maladie-dalzheimer/>
- [24]. Professeur Alexis Brice, La maladie d'Alzheimer, 1997
- [25]. Maladie d'Alzheimer. *l'Assurance maladie*. [En ligne] 27 octobre 2014. <http://www.ameli-sante.fr/maladie-dalzheimer/quest-ce-que-la-maladie-dalzheimernbsp.html>.
- [26]. Delacourte A., Campion D., Davous P. Maladie d'Alzheimer. *Maladie d'Alzheimer*. EMC, Neurologie. Paris : Elsevier Masson SAS, 2007.
- [27]. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Alzheimer. *Inserm*. [En ligne] Juillet 2014. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>.
- [28]. O. Hanon, E. Duron. La Revue de médecine interne. *Maladie d'Alzheimer et facteurs de risque vasculaire*. avril : s.n., 2011.
- [29]. N., EL Kadmiri. Pathologie Biologie. *Les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer*. s.l. : Elsevier Masson SAS, 2013. Vol. 61, pp. 228 - 238.
- [30]. Catherine Helmer, Florence Pasquier, Jean-François Dartigues. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. *MEDECINE/SCIENCES*. 2006, Vol. 22, 3.
- [31]. Avet S. - La prise en soins d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, au travers de situations spécifiques - NPG Neurologie, Psychiatrie, Gériatrie, 2008.
- [32]. Dubois B., Feldman HH., Jacova C., Cummings JL., Dekosky ST., et al. - Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon - The lancet, 2010; 9(11):1118-27.
- [33]. De Wouters N. - Ateliers d'art-thérapie: une nouvelle approche pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et troubles apparentés - Oplinter Kluwer, 2007.
- [34]. American Psychiatric Association. - Diagnostic and Statistical and Mental Disorders – 4ème Edition: American Psychiatric Association, 2000.

- [35]. Ergis AM., Eusop-Roussel E. - Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie D'Alzheimer - *Revue Neurologique*, 2008 ; 164(3):96-101.
- [36]. Squire L., Kandel E. -La mémoire: De l'esprit aux molécules - De Boeck Supérieur, 2002.
- [37]. Benoit M., Brocker P., Clement J.P., Cnockaert X., Hinault P., Nourashemi F., Pancrazi M.P., Portet F., Robert P., Thomas P., Verny M.- Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence: description et prise en charge- *Revue Neurologique*, 2005 ; 161(3): 357-366.
- [38]. Lyketsos CG., Steinberg M., Tschanz JT., et al. - Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County study on Memory in Aging: A Population-Based Study – *American Journal of Psychiatry*, 2000; 157: 708-14.
- [39]. Brewer LD, Porter NM, Kerr DS, Landfield PW, Thibault O (2006) Chronic 1,25-(OH)₂vitamin D₃ treatment reduces Ca²⁺-mediated hippocampal biomarkers of aging. *Cell Calcium* 40, 277-286.
- [40]. http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module05/63_poly_alzheimer.pdf
- [41]. Hardy J (2006) A hundred years of Alzheimer's disease research. *Neuron* 52, 3-13.
- [42]. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 8, 131-168.
- [43]. (1982) IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature (JCBN): Nomenclature of vitamin D. Recommendations 1981. *Eur J Biochem* 124, 223-227.
- [44]. F'eron F, Burne THJ, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sima A, Eyles DW(2005) Developmental Vitamin D₃ deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 65, 141-148.
- [45]. Rush L, McCartney G, Walsh D, Mackay D (2013) Vitamin D and subsequent all-age and premature mortality: A systematic review. *BMC Public Health* 13, 679.

- [46]. Issa L, Leong GM, Eisman JA(1997) Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* **47**, 451-475.
- [47]. Freedman LP, Arce V, Perez Fernandez R (1994) DNA sequences that act as high affinity targets for the vitamin D3 receptor in the absence of the retinoid X receptor. *Mol Endocrinol* **8**, 265-273.
- [48]. Ono K, Yamada M (2012) Vitamin A and Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* **12**, 180-188.
- [49]. Lerner AJ, Gustaw-Rothenberg K, Smyth S, Casadesus G (2012) Retinoids for treatment of Alzheimer's disease. *Biofactors* **38**, 84-89.
- [50]. Zhang J, Chalmers MJ, Stayrook KR, Burris LL, Wang Y, Busby SA, Pascal BD, Garcia-Ordenez RD, Bruning JB, Istrate MA, Kojetin DJ, Dodge JA, Burris TP, Griffin PR (2011) DNA binding alters coactivator interaction surfaces of the intact VDR-RXR complex. *Nat Struct Mol Biol* **18**, 556-563.
- [51]. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS (2007) Vitamin D signalling pathways in cancer: Potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer* **7**, 684-700.
- [52]. Shultz TD, Fox J, Heath H, 3rd, Kumar R (1983) Do tissues other than the kidney produce 1,25-dihydroxyvitamin D3 *in vivo*? A reexamination. *Proc Natl Acad Sci U S A* **80**, 1746-1750.
- [53]. Stubbs JR, Idiculla A, Slusser J, Menard R, Quarles LD (2010) Cholecalciferol supplementation alters calcitriolresponsive monocyte proteins and decreases inflammatory cytokines in ESRD. *J Am Soc Nephrol* **21**, 353-361.
- [54]. Cekic M, Sayeed I, Stein DG (2009) Combination treatment with progesterone and vitamin d hormone may be more effective than monotherapy for nervous system injury and disease. *Front Neuroendocrin* **30**, 158-172.
- [55]. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ (2005) Distribution of the vitamin D receptor and 1 alphahydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* **29**, 21-30.

- [56]. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D (2002) New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab* **13**, 100-105.
- [57]. Fernandes de Abreu DA, Eyles D, Feron F (2009) Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinol* **34S**, 265-277.
- [58]. Fleet JC (2004) Rapid, Membrane-initiated actions of 1,25 dihydroxyvitamin D: What are they and what do they mean? *J Nutr* **134**, 3215-3218.
- [59]. Chen J, Doroudi M, Cheung J, Grozier AL, Schwartz Z, Boyan BD (2013) Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1 α , 25(OH) $_2$ D $_3$. *Cell Signal* **25**, 2362-2373.
- [60]. Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S (2013) A new mechanism for amyloid-beta induction of iNOS: Vitamin D-VDR pathway disruption. *J Alzheimers Dis* **36**, 459-474.
- [61]. Erickson RR, Dunning LM, Olson DA, Cohen SJ, Davis AT, Wood WG, Kratzke RA, Holtzman JL (2005) In cerebrospinal fluid ER chaperones ERp57 and calreticulin bind beta-amyloid. *Biochem Biophys Res Commun* **332**, 50-57.
- [62]. Thota C, Farmer T, Garfield RE, Menon R, Al-Hendy A (2012) Vitamin D elicits anti-inflammatory response, inhibits contractile-associated proteins, and modulates tolllike receptors in human myometrial cells. *Reprod Sci* **20**, 463-475.
- [63]. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ (2010) Vitamin D: Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* **39**, 243-253.
- [64]. Dhawan P, Christakos S (2010) Novel regulation of 25-hydroxyvitamin D $_3$ 24-hydroxylase (24(OH)ase) transcription by glucocorticoids: Cooperative effects of the glucocorticoid receptor, C/EBP β , and the vitamin D receptor in 24(OH)ase transcription. *J Cell Biochem* **110**, 1314-1323.

- [65]. Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S (2013) Vitamin D inquiry in hippocampal neurons: Consequences of vitamin D-VDR pathway disruption on calcium channel and the vitamin D requirement. *Neurol Sci* **34**, 1453-1458.
- [66]. Bouillon R, Carmeliet G, Daci E, Segaert S, Verstuyf A (1998) Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos Int* **8**, 13-19.
- [67]. Summerday NM, Brown SJ, Allington DR, Rivey MP (2012) Vitamin D and multiple sclerosis: Review of a possible association. *J Pharm Pract* **25**, 75-84.
- [68]. Gezen-Ak D, Dursun E, Ertan T, Hanagasi H, Gurvit H, Emre M, Eker E, Ozturk M, Engin F, Yilmazer S (2007) Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* **212**, 275-282.
- [69]. Gezen-Ak D, Dursun E, Yilmazer S (2011) The effects of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCCA1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons. *PLoS One* **6**, e17553.
- [70]. Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S (2011) A novel perspective for Alzheimer's disease: Vitamin D receptor suppression by amyloid- β and preventing the amyloid- β induced alterations by vitamin D in cortical neurons. *J Alzheimers Dis* **23**, 207-219.
- [71]. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, Pittas AG, Boland R, Ferrucci L, Bikle DD (2013) Vitamin D: Beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* **1287**, 45-58.
- [72]. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne TH, Norgaard-Pedersen B, Hougaard DM, Mortensen PB (2010) Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: A population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* **67**, 889-894.
- [73]. Crews M, Lally J, Gardner-Sood P, Howes O, Bonaccorso S, Smith S, Murray RM, Di Forti M, Gaughran F (2013) Vitamin D deficiency in first episode psychosis: A casecontrol study. *Schizophr Res* **150**, 533-537.

- [74]. Brown J, Bianco JJ, McGrath JJ, Eyles DW (2003) 1,25- dihydroxyvitaminD₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett* **343**, 139-143.
- [75]. Wang JY, Wu JN, Cherng TL, Hoffer BJ, Chen HH, Borlongan CV, Wang Y (2001) Vitamin D₃ attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. *Brain Res* **904**, 67-75.
- [76]. Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ (2013) Vitamin D, effects on brain development, adult brain function and the links between low levels of vitamin D and neuropsychiatric disease. *Front Neuroendocrinol* **34**, 47-64.
- [77]. Keisala TMA, Lou YR, Zou J, Kalueff AV, Pyykkö I, Tuohimaa P (2009) Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. *J Steroid Biochem Mol Biol* **115**, 91-97.
- [78]. Cui X, Pelekanos M, Liu PY, Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW (2013) The vitamin D receptor in dopamine neurons; its presence in human substantia nigra and its ontogenesis in rat midbrain. *Neuroscience* **236**, 77-87.
- [79]. Kesby JP, Cui X, Burne TH, Eyles DW (2013) Altered dopamine ontogeny in the developmentally vitamin D deficient rat and its relevance to schizophrenia. *Front Cell Neurosci* **7**, 111.
- [80]. Annweiler C, Schott AM, Allali G, Bridenbaugh SA, Kressig RW, Allain P, Herrmann FR, Beauchet O (2010) Association of vitamin D deficiency with cognitive impairment in older women: Cross-sectional study. *Neurology* **74**, 27-32.
- [81]. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Beauchet O (2012) Serum vitamin D deficiency as a predictor of incident non-Alzheimer dementias: A 7-year longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* **32**, 273- 278.
- [82]. Annweiler C, Fantino B, Schott AM, Krolak-Salmon P, Allali G, Beauchet O (2012) Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: Cross-sectional association. *Eur J Neurol* **19**, 1023-1029.

- [83]. Cherniack EP, Florez H, RoosBA, Troen BR, Levis S (2008) HypovitaminosisDin the elderly: From bone to brain. *J Nutr Health Aging* **12**, 366-373.
- [84]. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V (2008) Prevalence of vitamin D insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol* **65**, 1348-1352.
- [85]. Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA (2009) Serum 25- hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* **22**, 188-195.
- [86]. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, Ferrucci L, Melzer D (2010) Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med* **170**, 1135-1141.
- [87]. Oudshoorn C, Mattace-Raso FUS, van der Velde N, Colin EM, van der Cammen TJM (2008) Higher serum vitamin D3 levels are associated with better cognitive test performance in patients with alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **25**, 539-543.
- [88]. Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC (2006) Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* **14**, 1032-1040.
- [89]. Dursun E, Gezen-Ak D, Yilmazer S (2013) Beta amyloid suppresses the expression of the vitaminDreceptor gene and induces the expression of the vitamin D catabolic enzyme gene in hippocampal neurons. *Dement Geriatr Cogn Disord* **36**, 76-86.
- [90]. Yu J, Gattoni-Celli M, Zhu H, Bhat NR, Sambamurti K, Gattoni-Celli S, KindyMS(2011)Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of A_PP transgenic mice. *J Alzheimers Dis* **25**, 295-307.
- [91]. Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, Avagyan H, Zaghi J, Abel K, Zheng X, Espinosa-Jeffrey A, Mahanian M, Liu PT, Hewison M, Mizwickie M, Cashman J, Fiala M (2009) 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuma noids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* **17**, 703- 717.

- [92]. Mizwicki MT, Menegaz D, Zhang J, Barrientos-Dur'an A, Tse S, Cashman JR, Griffin PR, Fiala M (2011) Genomic and nongenomic signaling induced by 1,25(OH)₂-vitamin D₃ promotes the recovery of amyloid- phagocytosis by Alzheimer's disease macrophages. *J Alzheimers Dis* 29, 51- 62.
- [93]. Fiala M, Mizwicki MT (2011) Neuroprotective and immune effects of active forms of vitamin D₃ and docosahexaenoic acid in Alzheimer disease patients. *Funct Foods Health Dis* 12, 545-554.
- [94]. Briones TL, Darwish H (2012) Vitamin D mitigates age-related cognitive decline through the modulation of pro-inflammatory state and decrease in amyloid burden. *J Neuroinflammation* 9, 244.
- [95]. Ito S, Ohtsuki S, Nezu Y, Koitabashi Y, Murata S, Terasaki T (2011) 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhances cerebral clearance of human amyloid-beta peptide(1-40) from mouse brain across the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS* 8, 20.
- [96]. Marini F, Bartoccini E, Cascianelli G, Voccoli V, Baviglia MG, Magni MV, Garcia-Gil M, Albi E (2010) Effect of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in embryonic hippocampal cells. *Hippocampus* 20, 696-705.
- [97]. Chabas JF, Alluin O, Rao G, Garcia S, Lavaut MN, Risso JJ, Legre R, Magalon G, Khrestchatisky M, Marqueste T, Decherchi P, Feron F (2008) Vitamin D₂ potentiates axon regeneration. *J Neurotrauma* 25, 1247-1256.
- [98]. Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S (1986) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ treatment results in increased choline acetyltransferase activity in specific brain nuclei. *Endocrinology* 118, 1433-1439.
- [99]. Kumar PT, Antony S, Nandhu MS, Sadanandan J, Naijil G, Paulose CS (2011) Vitamin D₃ restores altered cholinergic and insulin receptor expression in the cerebral cortex and muscarinic M₃ receptor expression in pancreatic islets of streptozotocin induced diabetic rats. *J Nutr Biochem* 22, 418-425.

- [100].** Peeyush KT, Savitha B, Sherin A, Anju TR, Jes P, Paulose CS (2010) Cholinergic, dopaminergic and insulin receptors gene expression in the cerebellum of streptozotocin-induced diabetic rats: Functional regulation with Vitamin D3 supplementation. *Pharmacol Biochem Behav* 95, 216- 222.
- [101].** Peeyush Kumar T, Paul J, Antony S, Paulose CS (2011) Expression of cholinergic, insulin, vitamin D receptors and GLUT 3 in the brainstem of streptozotocin-induced diabetic rats: Effect of treatment with vitamin D(3). *Neurochem Res* 36, 2116-2126.
- [102].** Smith MP, Fletcher-Turner A, Yurek DM, Cass WA (2006) Calcitriol protection against dopamine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopamine. *Neurochem Res* 31, 533-539.
- [103].** Cass WA, Peters LE, Fletcher AM, Yurek DM (2012) Evoked dopamine overflow is augmented in the striatum of calcitriol-treated rats. *Neurochem Int* 60, 186-191.
- [104].** Moon M, Song H, Hong HJ, Nam DW, Cha MY, Oh MS, Yu J, Ryu H, Mook-Jung I (2013) Vitamin D-binding protein interacts with Abeta and suppresses Abeta-mediated pathology. *Cell Death Differ* 20, 630-638.
- [105].** Annweiler C, Herrmann FR, Fantino B, Brugg B, Beauchet O (2012) Effectiveness of the combination of memantine plus vitamin D on cognition in patients with Alzheimer disease: A pre-post pilot study. *Cogn Behav Neurol* 25, 121-127.
- [106].** Davies P, Maloney AJ (1976) Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 2, 1403.
- [107].** Bowen DM, Smith CB, White P, Davison AN (1976) Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 99, 459-496.
- [108].** Sink K, Holden KF, Yaffe K (2005) Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: A review of the evidence. *JAMA* 293, 596-608.

- [109]. Tuszynski MH, Thal L, PayM, Salmon DP, Sang UH, Bakay R, Patel P, Blesch A, Vahlsing HL, Ho G, Tong G, Potkin SG, Fallon J, Hansen L, Mufson E, Kordower JH, Gall C, Conner J (2005) A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat Med* 11, 551-555.
- [110]. Singh S, Kushwah AS, Singh R, Farswan M, Kaur R (2012) Current therapeutic strategy in Alzheimer's disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16, 1651-1664.
- [111]. Naveilhan P, Neveu I, Wion D, Brachet P (1996) 1,25- Dihydroxyvitamin D3, an inducer of glial cell line-derived neurotrophic factor. *Neuroreport* 7, 2171-2175.
- [112]. Wang Y, Chiang YH, Su TP, Hayashi T, Morales M, Hoffer BJ, Lin SZ (2000) Vitamin D(3) attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats. *Neuropharmacology* 39, 873-880.
- [113]. Naveilhan P, Neveu I, Baudet C, Funakoshi H, Wion D, Brachet P, Metsis M (1996) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of the low-affinity neurotrophin receptor. *Brain Res Mol Brain Res* 41, 259-268.
- [114]. Cornet A, Baudet C, Neveu I, Baron-Van Evercooren A, Brachet P, Naveilhan P (1998) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the expression of VDR and NGF gene in Schwann cells in vitro. *J Neurosci Res* 53, 742-746.
- [115]. Holick M (1995) Noncalcemic actions of 1,25- dihydroxyvitamin D3 and clinical applications. *Bone* 17, 107-111.
- [116]. Kato S, Sekine K, MatsumotoT, YoshizawaT(1998) Molecular genetics of vitamin D receptor acting in bone. *J Bone Miner Metab* 16, 65-71.
- [117]. Neveu I, Naveilhan P, Jehan F, Baudet C, Wion D, De Luca HF, Brachet P (1994) 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells. *Brain Res Mol Brain Res* 24, 70-76.
- [118]. Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P (1991) 1,25 dihydroxvitamin-D3 is a potent inducer of NGF synthesis. *J Neurosci Res* 28, 110-114.

- [119]. Thibault O, Gant JC, Landfield PW (2007) Expansion of the calcium hypothesis of brain aging and Alzheimer's disease: Minding the store. *Aging Cell* 6, 307-317.
- [120]. Thibault O, Hadley R, Landfield PW (2001) Elevated postsynaptic $[Ca^{2+}]_i$ and L-type calcium channel activity in aged hippocampal neurons: Relationship to impaired synaptic plasticity. *J Neurosci* 21, 9744-9756.
- [121]. Blanc EM, Keller JN, Fernandez S, Mattson MP (1998) 4-Hydroxynonenal, a lipid peroxidation product, inhibits glutamate transport in astrocytes. *Glia* 22, 149-160.
- [122]. Mark RJ, Hensley K, Butterfield DA, Mattson MP (1995) Amyloid beta-peptide impairs ion-motiveATPase activities: Evidence for a role in loss of neuronal Ca^{2+} homeostasis and cell death. *J Neurosci* 15, 6239-6249.
- [123]. Mark RJ, Pang Z, Geddes JW, Mattson MP (1997) Amyloid beta-peptide impairs glucose uptake in hippocampal and cortical neurons: Involvement of membrane lipid peroxidation. *J Neurosci* 17, 1046-1054.
- [124]. Mattson MP, Chan SL (2003) Neuronal and glial calcium signaling in Alzheimer's disease. *Cell Calcium* 34, 385-397.
- [125]. Kawahara M, Kuroda Y (2000) Molecular mechanism of neurodegeneration induced by Alzheimer's β -amyloid protein: Channel formation and disruption of calcium homeostasis. *Brain Res Bull* 53, 389-397.
- [126]. Coon A, Wallace DR, Mactutus CF, Booze RM (1999) Ltype calcium channels in the hippocampus and cerebellum of Alzheimer's disease brain tissue. *Neurobiol Aging* 20, 597-603.
- [127]. Pearson HA, Peers C (2006) Physiological roles for amyloid peptides. *J Physiol* 575, 5-10.
- [128]. Holick M (1995) Noncalcemic actions of 1,25- dihydroxyvitamin D3 and clinical applications. *Bone* 17, 107-111.

- [129]. Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM (2001) Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 21, 98-108.
- [130]. Brewer LD, Porter NM, Kerr DS, Landfield PW, Thibault O (2006) Chronic 1,25-(OH)₂vitamin D₃ treatment reduces Ca²⁺-mediated hippocampal biomarkers of aging. *Cell Calcium* 40, 277-286.
- [131]. Nathan C, Calingasan N, Nezezon J, Ding A, Lucia MS, La Perle K, Fuortes M, Lin M, Ehrt S, Kwon NS, Chen J, Vodovotz Y, Kipiani K, Beal MF (2005) Protection from Alzheimer's-like disease in the mouse by genetic ablation of inducible nitric oxide synthase. *J Exp Med* 202,1163-1169.
- [132]. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, Cooper NR, Eikelenboom P, Fiebich EM, Finch BL, Frautschy CE, Griffin S, Hampel WS, Hull H, Landreth M, Lue G, Mrak L, Mackenzie R, McGeer IR, O'Banion PL, Pachter MK, Pasinetti J, P-SC G, Rogers J, Rydel R, Shen Y, StreitW, Strohmeyer R, Tooyoma I, Van Muiswinkel FL, Veerhuis R, Walker D, Webster S, Wegrzyniak B, Wenk G, Wyss-Coray T (2000) Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21, 383-421.
- [133]. Moore AH, O'Banion MK (2002) Neuroinflammation and anti-inflammatory therapy for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 54, 1627-1656.
- [134]. Lee YB, Nagai A, Kim SU (2002) Cytokines, chemokines and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res* 69, 94-103.
- [135]. Tuppo EE, Arias HR (2005) The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 37, 289-305.
- [136]. Rogers J, Lue LF (2001) Microglial chemotaxis, activation, and phagocytosis of amyloid -peptide as linked phenomena in Alzheimer's disease. *Neurochem Int* 39, 333-340.

- [137]. Bonotis K, Krikki E, Holeva V, Aggouridaki C, Costa V, Baloyannis S (2008) Systemic immune aberrations in Alzheimer's disease patients. *J Neuroimmunol* 193, 183- 187.
- [138]. Gezen-Ak D, Dursun E, Hanagasi H, Bilgic B, Lohman E, Araz OS, Atasoy I, Alaylioglu M, Onal B, Gurvit H, Yilmazer S (2013) BDNF, TNFalpha, HSP90, CFH, and IL-10 serum levels in patients with early or late onset Alzheimer's disease or mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 37, 185-195.
- [139]. Guerreiro RJ, Santana I, Bras JM, Santiago B, Paiva A, Oliveira C (2007) Peripheral inflammatory cytokines as biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis* 4, 406-412.
- [140]. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Culliford D, PerryVH (2011) Proinflammatory cytokines, sickness behavior, and Alzheimer disease. *Neurology* 77, 212-218.
- [141]. Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, Ichiyama K, Yoshimura A, Steinman L, Christakos S, Youssef S (2011) 1,25-dihydroxyvitamin D(3) ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol* 31, 3653- 3669.
- [142]. Fernandes de AbreuDA, Eyles D, F'eron F (2009)Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology* 34, 265-277.
- [143]. Mizwicki MT, Liu G, Fiala M, Magpantay L, Sayre J, Siani A, Mahanian M, Weitzman R, Hayden EY, Rosenthal MJ, Nemere I, Ringman J, Teplow DB (2013) 1alpha,25- dihydroxyvitamin D3 and resolvin D1 retune the balance between amyloid-beta phagocytosis and inflammation in Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 34, 155-170.
- [144]. Fernandez-Vizarra P, Fernandez AP, Castro-Blanco S, Encinas JM, Serrano J, Bentura ML, Munoz P, Martinez-Murillo R, Rodrigo J (2004) Expression of nitric oxide system in clinically evaluated cases of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 15, 287-305.

- [145]. Luth HJ, Munch G, Arendt T (2002) Aberrant expression of NOS isoforms in Alzheimer's disease is structurally related to nitrotyrosine formation. *Brain Res* 953, 135-143.
- [146]. Akama KT, Van Eldik LJ (2000) Beta-amyloid stimulation of inducible nitric-oxide synthase in astrocytes is interleukin-1 β - and tumor necrosis factor α (TNF α)-dependent, and involves a TNF α receptor-associated factor- and NF κ B-inducing kinase-dependent signaling mechanism. *J Biol Chem* 275 7918-7924.
- [147]. Garcion E, Nataf S, Berod A, Darcy F, Brachet P (1997) 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis. *Brain Res Mol Brain Res* 45, 255-267.
- [148]. Garcion E, Sindji L, Montero-Menei C, Andre C, Brachet P, Darcy F (1998) Expression of inducible nitric oxide synthase during rat brain inflammation: Regulation by 1,25- dihydroxyvitamin D₃. *Glia* 22, 282-294.
- [149]. Norman AW, Bouillon R (2010) Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med (Maywood)* 235, 1034-1045.
- [150]. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V (2008) Calcium and vitamin D: Skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep* 10, 110-117.
- [151]. McCann J, Ames BN (2008) Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? *FASEB J* 22, 982-1001.
- [152]. Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O (2013) Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis* 37, 147-171.
- [153]. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O (2013) Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 33, 659-674.

- [154]. Afzal S, Bojesen SE, Nordestgaard BG (2013) Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimers Dement*, doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1765.
- [155]. Annweiler C, Fantino B, Parot-Schinkel E, Thiery S, Gautier J, Beauchet O (2011) Alzheimer's disease—input of vitamin D with mEmantine assay (AD-IDEA trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 12, 230.
- [156]. Buell JS, Dawson-Hughes B, Scott TM, Weiner DE, Dallal GE, Qui WQ, Bergethon P, Rosenberg IH, Folstein MF, Patz S, Bhadelia RA, Tucker KL (2010) 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. *Neurology* 74, 18-26.
- [157]. Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM (2012) 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: A prospective study and meta-analysis. *Stroke* 43, 1470-1477.
- [158]. Brondum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M (2013) 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: An original study and meta-analysis. *Ann Neurol* 73, 38-47.
- [159]. Poduslo SE, Yin X (2001) Chromosome 12 and late onset Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 310, 188-190.
- [160]. Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, Rodes L, Horvath SM, Go RC, Perry R, Watson B Jr, Bassett SS, McInnis MG, Albert MS, Hyman BT, Tanzi RE (1998) Alpha-2 macroglobulin is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 19, 357-360.
- [161]. Hollenbach E, Ackermann S, Hyman BT, Rebeck GW (1998) Confirmation of an association between a polymorphism in exon 3 of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene and Alzheimer's disease. *Neurology* 50, 1905-1907.
- [162]. Luedeking-Zimmer E, DeKosky S, Nebes R, Kamboh I (2003) Association of the 3'UTR transcription factor LBP- 1c/CP2/LSF polymorphism with late-onset Alzheimer's disease. *Am J Med Gene Part B* 117, 114-117.

- [163]. Beecham GW, Martin ER, Li YJ, Slifer MA, Gilbert JR, Haines JL, Pericak-Vance MA (2009) Genome-wide association study implicates a chromosome 12 risk locus for late-onset Alzheimer disease. *Am J Hum Genet* 84, 35-43.
- [164]. Gezen-Ak D, Dursun E, Bilgic B, Hanaçgasi H, Ertan T, Guřrvit H, Emre M, Eker E, Ulutin T, Uysal O , Yilmazer S (2012) Vitamin D receptor gene haplotype is associated with late-onset Alzheimer's disease. *Tohoku J Exp Med* 228, 189-196.
- [165]. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP (2004) Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene* 338, 143-156.
- [166]. Kuningas M, Mooijaart SP, Jolles J, Slagboom PE, Westendorp RGJ, Van Heemst D (2009) VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiol Aging* 30, 466-473.
- [167]. Beydoun MA, Ding EL, Beydoun HA, Tanaka T, Ferrucci L, Zonderman AB (2012) Vitamin D receptor and megaline gene polymorphisms and their associations with longitudinal cognitive change in US adults. *Am J Clin Nutr* 95,163-178.
- [168]. Lehmann DJ, Refsum H, Warden DR, Medway C, Wilcock GK, Smith DA (2011) The vitamin D receptor gene is associated with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 504, 79-82.
- [169]. Butler MW, Burt A, Edwards TL, Zuchner S, Scott WK, Martin ER, Vance JM, Wang L (2011) Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease. *Ann Hum Genet* 75, 201-210.
- [170]. Vargas T, Bullido MJ, Martinez-Garcia A, Antequera D, Clarimon J, Rosich-Estrago M, Martin-Requero A, Mateo I, Rodriguez-Rodriguez E, Vilella-Cuadrada E, Frank A, Lleo A, Molina-Porcel L, Blesa R, Combarros O, Gomez- Isla T, Bermejo-Pareja F, Valdivieso F, Carro E (2010) A megalin polymorphism associated with promoter activity and Alzheimer's disease risk. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 153B, 895-902.

- [171]. Wang LL, Pan XL, Wang Y, Tang HD, Deng YL, Ren RJ, XuW, Ma JF, Wang G, Chen SD (2011) A single nucleotide polymorphism in LRP2 is associated with susceptibility to Alzheimer's disease in the Chinese population. *Clin Chim Acta* 412, 268-270.
- [172]. Sutherland MK, Somerville MJ, Yoong LK, Bergeron C, Haussler MR, McLachlan DR (1992) Reduction of vitamin D hormone receptor mRNA levels in Alzheimer as compared to Huntington hippocampus: Correlation with calbindin-28k mRNA levels. *Brain Res Mol Brain Res* 13, 239-250.
- [173]. White P, Cooke N (2000) The multifunctional properties and characteristics of vitamin D-binding protein. *Trends Endocrinol Metab* 11, 320-327.
- [174]. Zhang J, Sokal I, Peskind ER, Quinn JF, Jankovic J, Kenney C, Chung KA, Millard SP, Nutt JG, Montine TJ (2008) CSF multianalyte profile distinguishes Alzheimer and Parkinson diseases. *Am J Clin Pathol* 129, 526-529.
- [175]. Abdi F, Quinn JF, Jankovic J, McIntosh M, Leverenz JB, Peskind E, Nixon R, Nutt J, Chung K, Zabetian C, Samii A, Lin M, Hattan S, Pan C, Wang Y, Jin J, Zhu D, Li GJ, Liu Y, Waichunas D, Montine TJ, Zhang J (2006) Detection of biomarkers with a multiplex quantitative proteomic platform in cerebrospinal fluid of patients with neurodegenerative disorders. *J Alzheimers Dis* 9, 293-348.
- [176]. Gressner OA, Schiffers MC, Kim P, Heuts L, Lahme B, Gressner AM (2009) Questioning the role of actin-free Gc-globulin as actin scavenger in neurodegenerative central nervous system disease: Relationship to S-100B levels and blood-brain barrier function. *Clin Chim Acta* 400, 86-90.
- [177]. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttilä T (2009) Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol* 66, 382-389.
- [178]. Sjogren M, Andreasen N, Blennow K (2003) Advances in the detection of Alzheimer's disease use of cerebrospinal fluid biomarkers. *Clin Chim Acta* 332, 1-10.

- [179]. Grant WB (2014) Trends in diet and Alzheimer's disease during the nutrition transition in Japan and developing countries. *J Alzheimers Dis* **38**, 611-620.
- [180]. PDF (480.1 KB) www.ocl-journal.org > ocl > pdf > 2014/03 > ocl130040
- [181]. Post SM, Duez H, Gervois PP, et al. Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor- α -mediated downregulation of cholesterol 7 α -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ; 21 : 1840-5.
- [182]. Eloranta JJ, Kullak-Ublick GA. Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism. *Arch Biochem Biophys* 2005 ; 433 : 397-412.
- [183]. Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : F157-75.
- [184]. Souidi M, Dubrac S, Parquet M, Lutton C. Hepatic and extrahepatic sterol 27 hydroxylase: roles in cholesterol and bile acid metabolism and associated diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 100-11.
- [185]. Armbrecht HJ, Hodam TL, Boltz MA. Hormonal regulation of 25- hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase and 24-hydroxylase gene transcription in opossum kidney cells. *Arch Biochem Biophys* 2003 ; 409 : 298-304.
- [186]. Miller WL, Portale AA. Vitamin D 1 α hydroxylase. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11 : 315-9.
- [187]. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM. 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *Mol Endocrinol* 2000 ; 25 : 141-8.
- [188]. Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1-14.
- [189]. Gao XH, Dwivedi PP, Omdahl JL, et al. Calcitonin stimulates expression of the rat 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase (CYP24) promoter in HEK-293 cells expressing calcitonin receptor: identification of signaling pathways. *J Mol Endocrinol* 2004 ; 32 : 87-98.

- [190]. Chen KS, DeLuca HF. Cloning of the human 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D-3 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D responsive elements. *Biochem Biophys Acta* 1995 ; 1263 :1-9.
- [191]. Murayama A, Kim M, Yanagisawa J, et al. Transrepression by a liganded nuclear receptor via a bHLH activator through co-regulator switching. *EMBO J* 2004 ; 23 : 1598-608.
- [192]. Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 177-86.
- [193]. HAS_Mars 2008_maladie d'alzheimer_synthèse diagnostic .pdf
- [194]. http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Chapitre_8.html#Chap8-tab8.II
- [195]. ECHELLE A.D.L Echelle d'autonomie (ADL). library.unio-sante.fr > grille_adl
https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjOtaWqsc_sAhUDUBUIHbyJDhYQFjAIegQIDRAC&url=https%3A%2F%2Flibrary.unio-sante.fr%2F00%2F00%2F32%2F00003242-e7a701c7dbcb5584d108dab312fa205c%2Fgrille_adl.pdf&usg=AOvVaw2oGUa6A-UMpY4YXlyG5dzD
- [196]. https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwijhoe8ss_sAhWORhUIHTRRA9oQFjAIegQIHBAC&url=https%3A%2F%2Flibrary.unio-sante.fr%2F00%2F00%2F32%2F00003242-e7a701c7dbcb5584d108dab312fa205c%2Fgrille_adl.pdf&usg=AOvVaw2oGUa6A-UMpY4YXlyG5dzD
- [197]. <http://geriatrie-albi.com/NPI.htm>
- [198]. <http://geriatrie-albi.com/EDF.htm>
- [199]. Christakos S, Dhawan P, Liu Y, et al. New insights into the mechanisms of vitamin D action. *J Cell Biochem.* 2003; 88 : 695-705.

- [200]. McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev.* 1999; 20 : 321-44.
- [201]. Kim S, Yamazaki M, Zella LA, et al. Activation of receptor activator of NF- κ B ligand gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D3 is mediated through multiple longrange enhancers. *Mol Cell Biol.* 2006; 26 : 6469-86
- [202]. Koshiyaa H, Sone T, Nakao K. Vitamin D-receptor-gene polymorphism and bone loss. *Lancet.* 1995; 345 : 990-1.
- [203]. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, et al. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene.* 2004; 338 : 143-56.
- [204]. Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev.* 1999; 20 : 788-804.
- [205]. Kontula K, Välimäki S, Kainulainen K, et al. Vitamin D receptor polymorphism and treatment of psoriasis with calcipotriol. *Br J Dermatol.* 1997; 136 : 977-8
- [206]. Gomez Alonso C, Naves Diaz ML, Diaz-Corte C, et al. Vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms: effect on bone loss and parathyroid hormone regulation. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13 (Suppl. 3) : 73-7.
- [207]. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to vitamin D-related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90 : 187-93.
- [208]. Whitfield GK, Remus LS, Jurutka PW, et al. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene. *Mol Cell Endocrinol.* 2001; 177 : 145-59
- [209]. Colin EM, Weel AE, Uitterlinden AG, et al. Consequences of vitamin D receptor gene polymorphisms for growth inhibition of cultured human peripheral blood mononuclear cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Clin Endocrinol.* 2000; 52 : 21121-6.
- [210]. Arai H, Miyamoto KI, Yoshida M, et al. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene. *J Bone Miner Res.* 2001; 16 : 1256-64

- [211]. Gardiner EM, Esteban LM, Fong C, et al. Vitamin D receptor B1 and exon 1d: functional and evolutionary analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89 : 233-8
- [212]. La vitamine D, Jean claude guilland, page 40
- [213]. Muskat P, Camargo MBR, Griz LHM, et al. Evidence-based non-skeletal actions of vitamin D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010; 54 : 110-7.
- [214]. la vitamine D_Jean claude Guillard, page 52-53 ;
- [215]. Young MR, Ihm J, Lozano Y, et al. Treating tumor-bearing mice with vitamin D3 diminishes tumor-induced myelopoiesis and associated immunosuppression and reduces tumor metastasis and recurrence. *Cancer Immunol Immunother*. 1995; 41 : 37-45.
- [216]. Evans SR, Shchepontin EI, Young H, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 synthetic analogues inhibit spontaneous metastases in a 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis model. *Int J Oncol*. 2000; 16 : 1249-54.
- [217]. Fujioka T, Hasegawa M, Ishikura K, et al. Inhibition of tumor growth and angiogenesis by vitamin D3 agents in murine renal cell carcinoma. *J Urol*. 1998; 160 : 247-51.
- [218]. Sundaram S, Sea A, Feldman S, Strawbridge R, et al. The combination of a potent vitamin D3 analog, EB 1089, with ionizing radiation reduces tumor growth and induces apoptosis of MCF-7 breast tumor xenografts in nude mice. *Clin Cancer Res*. 2003; 9 : 2350-6.
- [219]. Lokeshwar BL, Schwartz GG, Selzer MG, et al. Inhibition of prostate cancer metastasis in vivo: a comparison of 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) and EB1089. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999; 8 : 241-8.
- [220]. Rogers CS, Yedjou CG, Sutton DJ, Tchounwou PB. Vitamin D3 potentiates the antitumorigenic effects of arsenic trioxide in human leukemia (HL60). *Cells Exp Hematol Oncol*. 2014; 3 : 9.

- [221]. Bao A, Li Y, Tong Y, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and cisplatin synergistically induce apoptosis and cell cycle arrest in gastric cancer cells. *Int J Mol Med*. 2014; 33 : 1177-84.
- [222]. Hasan SS, Rivzi A, Naseem I. Calcitriol-induced damage: toward a molecular mechanism of selective cell death. *IUBMB Life*. 2013; 65 : 787-92.
- [223]. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science*. 1983; 221 : 1181-3.
- [224]. Rigby WF, Stacy T, Fanger MW. Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol). *J Clin Invest*. 1984; 74 : 1451-5.
- [225]. Adam JS, Sharma OP, Gacad MA, Singer FR. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. *J Clin Invest*. 1983; 72 : 1856-60.
- [226]. Rook GA, Steele J, Fraher L, et al. Vitamin D3, γ interferon, and control of proliferation of *Mycobacterium tuberculosis* by human monocytes. *Immunology*. 1986; 57 : 159-63.
- [227]. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006; 311 : 1770-3
- [228]. Ponsonby AL, McMichael A, van der Mei I. Ultraviolet radiation and autoimmune disease: insights from epidemiological research. *Toxicology*. 2002; 181-182 : 71-8.
- [229]. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*. 2001; 296 : 2832-8.
- [230]. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006; 296 : 2832-8.
- [231]. Litonjua AA, Weiss ST. Is vitamin D deficiency to blame for the asthma epidemic? *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 120 : 1031-5.

- [232]. Schneider LE, Shedd HP, McCain T, Haussler MR. Experimental diabetes reduces circulating 1,25-dihydroxyvitamin D in rat. *Science*. 1977; 196 : 1452-4.
- [233]. Scragg R, Holdaway I, Singh V, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose-tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 1995; 27: 181-8.
- [234]. Behall KM, Schofield DJ, Hallfrisch JG, et al. Seasonal variation in plasma glucose and hormone levels in adult men and women. *Am J Clin Nutr*. 1984; 40 : 1353-6.
- [235]. Bland R, Markovic D, Hills CE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89-90 : 121-5.
- [236]. Maestro B, Davila N, Carranza MC, Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2003; 84 : 223-30.
- [237]. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, et al. Impaired insulin secretion capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J*. 2003; 17 : 509-11.
- [238]. Maestro B, Molero S, Bajo S, et al. Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Cell Biochem Funct*. 2002; 20 : 227-32.
- [239]. Lee S, Clatk SA, Gill RK, Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and pancreatic β -cell function: vitamin-D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology*. 1994; 134 : 1602-10.
- [240]. Riachy R, Vandewalle B, Conte JK, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. *Endocrinology*. 2002; 143 : 4809-19.
- [241]. Riachy R, Vandewalle B, Moerman E, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokine-induced apoptosis via down-regulation of the Fas receptor. *Apoptosis*. 2006; 11 : 151-9.

- [242]. Zhou QG, Hou FF, Guo Z, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D improves the free fatty acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes Metab Res Rev*. 2008; 24: 459-64.
- [243]. [243]. Maestro B, Campion J, Davila N, Calle C. Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocrinol J*. 2000; 47 : 383-91.
- [244]. McCarty MF. Vitamin D, parathyroid hormone, and insulin sensitivity. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80 : 1451-2.
- [245]. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: Emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2009; 22 : 82-92.
- [246]. Valdy A, Williams JS. The relationship between vitamin D and the renin-angiotensin system in the pathophysiology of hypertension, kidney disease, and diabetes. *Metab Clin Exp*. 2012; 61 : 450-8.
- [247]. Li YC, Kong MJ, Wei ZF, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2008; 73 : 229-38.
- [248]. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev*. 1986; 7 : 434-48.
- [249]. Endo I, Inoue D, Mitsui T, et al. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal muscle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology*. 2003; 144 : 5138-44.
- [250]. Rodman JS, Baker T. Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin-D-depleted rats. *Kidney Int*. 1978; 13 : 189-93.
- [251]. Polly P, Tan TC. The role of vitamin D in skeletal and cardiac muscle function. *Frontiers Physiol*. 2014; 5 : 1-6.
- [252]. la vitamin D_Jean claude guilland ,page 63

- [253]. O'Connell TD, Berry JE, Jarvis AK, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy. *Am J Physiol.* 1997; 272 : H1751-H1758.
- [254]. Carthy EP, Yamashita W, Hsu A, Ooi BS. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and rat vascular smooth muscle cell growth. *Hypertension.* 1989; 13 : 954-9.
- [255]. Chen S, Gardner DG. Liganded vitamin D receptor displays antihypertrophic activity in the murine heart. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013; 136 : 150-5.
- [256]. Anderson JL, Vanwoerkotn RC, Horne BD, et al. Parathyroid hormone, vitamin D, renal dysfunction, and cardiovascular disease: dependent or independent risk factors ? *Am J Heart J.* 2011; 331-9.
- [257]. Borges ACR, Feres T, Vianna LM, et al. Effect of cholecalciferol treatment on the relaxant responses of spontaneously hypertensive rat arteries to acetylcholine. *Hypertension.* 1999; 34 : 897-901.
- [258]. Ohsawa M' Koyama T, Yamamoto K, et al. 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 and its potent synthetic analogs down regulate tissue factor and upregulate thrombomodulin expression in monocytic cells, counteracting the effects of tumor necrosis factor and oxidized LDL. *Circulation.* 2000; 102 : 2867-72.
- [259]. Dobnig H, Pilz S, Schnagl 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.
- [260]. Timms PM, Mannan N, Hitman GA, et al. Circulating MMP-9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM.* 2002; 95 : 787-96.
- [261]. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease: a review. *Eur Heart J.* 2004; 25 : 1776-87.
- [262]. Weng S, Sprague JE, Oh J, et al. Vitamin D deficiency induces high blood pressure and accelerates atherosclerosis in mice. *PLoS One.* 2013; 8 : e54625.

- [263]. Puri S, Bansal DD, Uskovic MR, et al. Induction of tissue plasminogen activator secretion from rat heart microvascular cells by fM 1,25(OH)₂D₃. *Am J Physiol Endocrin Metab.* 2000; 278 : E293-E301.
- [264]. Brown J, Bianco JO, McGrath JJ, Eyles DW. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ induces nerve growth factor, promotes neurite outgrowth and inhibits mitosis in embryonic rat hippocampal neurons. *Neurosci Lett.* 2003; 343 : 139-43.
- [265]. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ reversibly blocks the progression of relapsing encephalomyelitis, a model of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1996; 93 : 7861-4.
- [266]. Sanchez B, Lopez-Martin E, Segura C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ increases striatal GDNF mRNA and protein expression in adult rats. *Brain Res Mol Brain Res.* 2002; 108 : 143-6.
- [267]. La vitamin D_Jean claude guilland page 64-65;
- [268]. La vitamin D_Jean claude guilland page 239-240 ;
- [269]. La vitamin D_Jean claude guilland page 241 ;
- [270]. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009;19(2):73-8.
- [271]. Cavalier E, Souberbielle J-C. An update on the classical and non classical effects on vitamin D; evaluation of the patient's status. *Médecine Nucléaire* 2009;33:7-16.
- [272]. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 2011;364(3):248-54.
- [273]. Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses, Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, Fardellone P, Gauthier J-B, et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIIO. *Presse Med* 2011;40:673-82.

- [274]. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr* 2005;135(2):317-22.
- [275]. 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.
- [276]. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Wason-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84(1):18-28.
- [277]. Endocrine Society, Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, *et al.* Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911- 30.
- [278]. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, *et al.* Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010;9(11):709-15.
- [279]. Bischoff-Ferrari H, Stähelin HB. Supplémentation en vitamine D et en calcium. Nouvelles recommandations et aspects de santé publique. *Forum Med Suisse* 2011;11(50):930-6.
- [280]. Institute of Medicine, Ross,AC, Taylor,CL, Yaktine,AL, Del Valle,HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academics Press; 2011. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/pdf/TOC.pdf>
- [281]. Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia, Osteoporosis A. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2005;182(6):281-5.
- [282]. La vitamine D_Jean claude guilland ; page 245-246

- [283]. Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25- hydroxyvitamin D2 in human serum using isotopedilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem* 2010;82(5):1942-8.
- [284]. National Institute of Standards and Technology. Standard Reference Material 972. Vitamin D in Human Serum. Gaithersburg: NIST; 2009.
- [285]. Carter GD. Accuracy of 25-hydroxyvitamin D assays: confronting the issues. *Curr Drug Targets* 2011;12(1):19-28.
- [286]. de la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet and Nutrition Survey. *Br J Nutr* 2010;104(4):612-9.
- [287]. Wallace AM, Gibson S, de la HA, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids* 2010;75(7):477-88.
- [288]. Binkley N, Krueger D, Cowgill CS, Plum L, Lake E, Hansen KE, *et al.* Assay variation confounds the diagnosis of hypovitaminosis D: a call for standardization. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(7):3152-7.
- [289]. Roth HJ, Schmidt-Gayk H, Weber H, Niederau C. Accuracy and clinical implications of seven 25- hydroxyvitamin D methods compared with liquid chromatography-tandem mass spectrometry as a reference. *Ann Clin Biochem* 2008;45(Pt 2):153-9.
- [290]. Carter GD. 25-Hydroxyvitamin D assays: the quest for accuracy. *Clin Chem* 2009;55(7):1300-2.
- [291]. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D 2009. [http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/origin_al/application/b8d261e1e6faae42c5423a93bc104224. pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/origin_al/application/b8d261e1e6faae42c5423a93bc104224.pdf)

- [292]. La vitamine D _Jean claude guilland ,page 248,249
- [293]. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006;81(3):353-73.
- [294]. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357(3):266-81.
- [295]. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, wson-Hughes B, Eisman JA, *et al.* Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporos Int 2009;20(11):1807-20.
- [296]. la vitamin D,Jean claude guilland,page 261,262
- [297]. la vitamin D,Jean claude guilland,page 266,267
- [298]. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. Presse Méd. 2011; 40 : 673-82.
- [299]. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Praticce Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96 : 1911-30.
- [300]. 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; 72 : 129-35.
- [301]. la vitamin D_jean claude guilland ; p 267-268
- [302]. Ontario Association of Medical Laboratories. Guideline for the appropriate ordering of serum tests for 25-hydroxy vitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D (CLP026). North York: OAML; 2010.
<http://www.oaml.com/PDF/2010/OAML%20Vit%20D%20Guideline%20Jn%20162010%20FINAL.pdf>
- [303]. David L, Salle B. Rachitismes. Encycl Méd Chir Pédiatrie-Maladies infectieuses 2007;4-008-A-10.

- [304]. Lafage-Proust M-H. Ostéomalacies. Encycl Méd Chir Appareil Locomoteur 2000;14-024-B-10.
- [305]. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, *et al.* Vitamine D : effet osseux et extraosseux ; recommandations de bon usage. Presse Med 2009;38(1):43-54.
- [306]. Académie nationale de médecine, Salle,B, Duhamel,JF, Souberbielle,J-C. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations. Paris: ANM; 2012. <http://www.academiemedecine.fr/Upload/rapport%20vitamine%20D.%20Juin%20docx%291.pdf>
- [307]. La vitamin D_jean claude guilland ; p 283,284
- [308]. Heikinheimo RJ, Haavisto MV, Harju EJ, et al. Serum vitamin D level after an annual intramuscular injection of ergocalciferol. Calcif Tissue Int. 1991; 49 (Supl.) : 87.
- [309]. Heikinheimo RJ, Inkovaara JA, Harju EJ, et al. Annual injection of vitamin D and fractures of aged bones. Calcif Tissue Int. 1992; 51 : 105-10.
- [310]. Markestad T, Hesse V, Siebenhuner M, et al. Intermittent high-dose vitamin D prophylaxis during infancy: Effect on vitamin D metabolites, calcium and phosphorus. Am J Clin Nutr. 1987; 46 : 652-8.
- [311]. Misselwitz J, Hesse V, Markestad T. Nephrocalcinosis, hypercalciuria and elevated serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D in children. Possible link to vitamin D toxicity. Acta Paediatr Scand. 1990; 79 : 637-43.
- [312]. Zeghoud F, Ben-Mekhbi H, Djeghri N, Garabédian M. Vitamin D prophylaxis during infancy: comparison of the long-term effects of intermittent doses (15, 5, 2.5 mg) on 25-hydroxyvitamin D levels. Am J Clin Nutr. 1994; 60 : 393-6.
- [313]. La vitamine D_Jean claude Guilland, p 287

- [314]. H. Braak and E. Braak. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol (1991) 82:239 – 259.
- [315]. <http://chatdomino.centerblog.net/320-mmse-mini-mental-state-examination>
- [316]. https://www.researchgate.net/figure/18F-THK5105-PET-images-from-60-to-80min-after-injection-in-a-healthy-control-subject-72_fig1_277580979
- [317]. <https://www.techno-science.net/actualite/hyperactivation-anormale-cerveau-signe-precocite-maladie-alzheimer-N20505.html>
- [318]. <https://blog.cognifit.com/fr/demence-vasculaire/>
- [319]. <https://slideplayer.fr/slide/1302095/>
- [320]. <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/la-degenerescence-fronto-temporale/>
- [321]. https://www.researchgate.net/figure/Maladie-de-Creutzfeld-Jacob-La-forme-sporadique-de-la-maladie-de-Creutzfeld-Jacob-se_fig8_247000861



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوماً وفياً لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتألا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترف.

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.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة: 037

سنة : 2021

فيتامين (د) ومرض الزهايمر

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيدة شيماء الحمزاوي

المزودة في 16 شتنبر 1995 بالرباط

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مرض الزهايمر، بيتا أميلويد ، نقص فيتامين د ، فيتامين د ، خلل هرموني

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

مشرفة

عضو

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية

السيد أحمد غوزي

أستاذ في طب الأطفال