



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



Année: 2021

Thèse N°: 69

Rol e du phaRmacien d'officine dans la prise en charge de l'hypovitaminose d

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Oussama EL MOUSTAKIM

Né le 22 Juillet 1996 à Fès

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Hypovitaminose; Enquête; Officine; Prise en charge

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Mohammed OULAD BOUYAHYA IDRISI

Professeur de Chimie Analytique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



قالوا سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك
أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur 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. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA 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
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie

**Enseignant militaire*

Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

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

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

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

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

**Enseignant militaire*

Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

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*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL 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
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale

**Enseignant militaire*

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

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. 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*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
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

Janvier 2004

Pr. ABDELLEH 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

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

**Enseignant militaire*

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
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

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
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
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

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation

**Enseignant militaire*

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 Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
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

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

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

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

**Enseignant militaire*

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*

Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

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

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

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

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSghIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAoudI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire

**Enseignant militaire*

Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE 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*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

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*

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.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

**Enseignant militaire*

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Nouredine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAITI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. MAJBAR Mohammed Anas	Chirurgie Générale
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. SOUADKA Amine	Chirurgie Générale
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa	Médecine interne
Pr. BENTALHA Aziza	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL AHMADI Brahim	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL HARRECH Youness*	Urologie
Pr. EL KACEMI Hanan	Radiothérapie
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa	Radiothérapie
Pr. FATIHI Jamal*	Médecine Interne
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah	Anesthésie-Réanimation
Pr. JROUNDI Imane	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil	Radiologie
Pr. TADILI Sidi Jawad	Anesthésie-Réanimation
Pr. TANZ Rachid*	Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rajae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*	Néphrologie
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid	Radiothérapie
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. BASSIR RIDA ALLAH	Anatomie
Pr. BOUATTAR TARIK	Néphrologie
Pr. BOUFETTAL MONSEF	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale

**Enseignant militaire*

Pr. BOUZELMAT HICHAM*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS JALAL*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI HAFSA*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI AMAL*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI NAWFAL*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ HICHAM*	Virologie
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI HAKIM*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA ISSAM*	Radiologie
Pr. HAMAMA JALAL*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*	O.R.L
Pr. HJIRA NAOUFAL*	Dermatologie
Pr. JIRA MOHAMED*	Médecine interne
Pr. JNIENE ASMAA	Physiologie
Pr. LARAQUI HICHAM*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD TARIK*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE MOHAMMED*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI YASSINE*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI HAFIDA*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

**Enseignant militaire*

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



À ma très chère mère ASSIA DAALI

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice. Ta prière et ta Bénédiction m'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie. Quoique je puisse dire et écrire, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices. Puisse Dieu tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et Bonheur.

A mon très cher père HAFID EL MOUSTAKIM,

qui m'a accompagné et soutenu durant tout ce long chemin, que je n'aurais pu parcourir sans ses précieux conseils, ses encouragements.

À ma sœur SANAE

Je ne saurai traduire sur du papier l'affection que j'ai pour Toi, je n'oublierai jamais ces merveilleux moments passés ensemble, j'implore Allah de te réserver un avenir meilleur

À mes chers amis

Ghizlane, Souhair, Saad, Brahim, Anas, Jihad, Nawfal, Walid. Simohammed. Younes, pour toute l'ambiance dont vous m'avez entouré et pour les moments passés ensemble durant toutes ces années. Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour et Je vous remercie chaleureusement pour toute l'aide que vous m'avez procuré pendant mon parcours professionnel. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, et de réussite.

À ceux que j'ai omis de citer par mégarde,

Je remercie toutes les personnes qui ont contribué à l'accomplissement de ce travail de près ou de loin



Remerciements



A notre maître et Présidente de thèse

Monsieur BOUSLIMAN Yassir

Professeur de Toxicologie

*Nous vous remercions pour le grand honneur que vous nous faites en acceptant
de présider cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme, ainsi que vos qualités humaines et
professionnelles exemplaires ont toujours suscité notre admiration.*

*Qu'il soit permis, cher maître, de vous exprimer notre sincère reconnaissance,
notre profond respect et notre plus grande estime.*

À notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur EL HARTI Jaouad

Professeur de Chimie Thérapeutique

C'est un honneur pour moi de vous avoir comme rapporteur de thèse, vous m'avez guidé de la meilleure des manières. Je vous remercie de m'avoir accordé de votre précieux temps et de m'avoir encadré, pour que ce travail puisse voir le jour dans les meilleures conditions. Je vous exprime par ces mots ma gratitude et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce modeste travail et de m'avoir encadré tout au long de cette thèse en me prodiguant vos précieux conseils qui ont rendu mon travail plus qualitatif. Je vous prie de trouver ici, le témoignage de mon profond respect, mes considérations les plus nobles et de ma reconnaissance éternelle pour tout. J'implore Dieu le tout puissant de vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur

A notre maître et juge de thèse

Monsieur OUIAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed

Professeur de Chimie analytique

C'est pour nous un immense plaisir de vous voir siéger parmi le jury de notre thèse. Nous avons toujours été impressionné par vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez agréer, cher maître, nos dévouements et notre éternelle reconnaissance.

***A notre maître et juge de thèse
Madame BENKIRANE Souad
Professeur Hématologie biologique***

*Permettez-nous de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire partie
de nos juges.*

*En dehors de vos connaissances claires et précises, dont nous avons bénéficié, vos
remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute admiration et
tout respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage respectueux de notre reconnaissance et
admiration.*



Liste des abréviations



Abréviations

AGA	: American Gastroenterology Association
AJR	: Apports journaliers recommandés.
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique
ANC	: Apport nutritionnel conseillé.
ANSES	: Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARV	: Antirétroviral.
ATP	: Adénosine triphosphate
AVC	: Accident vasculaire cerebral.
B-AP	: Peptide β -amyloïde.
BK	: Mycobacterium tuberculosis.
BOKS	: Boston Osteoarthritis of the Knee Study.
BPCO	: Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CLIA	: Chemiluminescence immunoassay
CNAMTS	: Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
COX	: Cyclooxygenase.
CRP	: Protéine C Réactive.
CV	: Coefficients de variation
CYP 450	: Cytochrome P 450.
DAS	: Disease Activity Score.
DBP	: Vitamin D-binding protein.
DC	: Cellules dendritiques.
DFG	: Débit de filtration glomérulaire
DHA	: Acide docasaheptaénoïque.
DHC	: 7-déhydrocholestérol
DMO	: Densité minérale osseuse.
DT1	: Diabète de type 2.
DT2	: Diabète de type 2.
DVD	: Déficit en vitamine D.
ECLIA	: Électrochimiluminescenc
EIA	: Enzyme immunoassay
ELISA	: Enzyme linked immunosorbent assay
ENNS	: Étude nationale nutrition santé.
EPIC	: European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.
ETP	: Education thérapeutique
FGF	: Fibroblast Growth Factor.

FIV	: Fécondation In Vitro
GnRH	: Hormone gonadotropique.
GRIO	: Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses.
HAQ	: Health Assessment Questionnaire.
HAS	: Haute autorité de santé
HPLC	: Chromatographie liquide haute performance.
HR	: Hazard ratio.
HTA	: Hypertension artérielle.
IDBP-3	: Intracellular vitamin D-binding Protein 3
IGFBP-3	: Insulin-like growth factor binding protein 3
IMC	: Indice de masse corporelle.
MA	: Maladie d'Alzheimer.
MAI	: Maladies auto immunes.
MARRS	: Membrane-Associated Rapid-Response Steroid-binding
MGEN	: Mutuelle générale de l'Éducation nationale.
MPK	: Maladie de Parkinson.
NHANES	: National Health and Nutrition Examination Surveys.
PR	: Polyarthrite rhumatoïde.
PTH	: Parathormone.
RAP	: Receptor Associated Protein
RXR	: Récepteur de l'acide rétinoïque.
SEP	: sclérose en plaques.
SPF	: Sun Protection Factor
TCP	: Tubule contourné proximal
TLR	: Toll like Receptor.
TNF	: Tumor necrosis factor
UI	: Unité internationale.
UVB	: Rayonnements ultra-violet type B.
VDR	: Récepteur de la vitamine D.
VDRE	: Eléments de réponse à la vitamine D.
VHC	: Virus d'hépatite C.
β -AP	: β -amyloïde
1,25(OH) 2D	: 1,25 dihydroxyvitamine D.
11 β -HSD1	: 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type
25(OH) D	: 25- hydroxyvitamine D



Liste des illustrations



Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de la 1,25-dihydroxyvitamine D, la vitamine D2 et la vitamine D3	6
Figure 2 : Noyau cyclopentanophénanthréniq.	6
Figure 3 : Flexibilité conformationnelle de 1,25(OH) ₂ D.....	8
Figure 4 : Représente la formation de la vitamine D dans la peau	10
Figure 5 : Représentation de la fonction de la mégaline dans l'absorption et l'activation rénale de la 25-(OH) vitamine D.	13
Figure 6 : Catabolisme de la 1,25-(OH) ₂ D ₃ via la CYP24A1.	16
Figure 7 : mécanisme d'action par voie génomique.	17
Figure 8 : Principe du dosage de la 25(OH)D par une méthode de compétition	23
Figure 9 : principe du dosage immunologique micro-particulaire par chimiluminescence.....	24
Figure 10 : principe de la LC-MS/MS	25
Figure 11 : Répartition de la prévalence d'hypovitaminose D en fonction de la saison et de l'âge	28
Figure 12 : Répartition de la population étudiée en fonction du statut en 25 OH vitamine D.....	29
Figure 13 : absorption intestinale du calcium et du phosphate par voie passive et active.....	35
Figure 14 : réabsorption du calcium au niveau d'une cellule tubulaire distale.	37
Figure 15 : Principales modifications biochimiques et endocriniennes conduisant à un trouble de minéralisation osseux de type ostéomalacie.	40
Figure 16 : Mécanismes d'action de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline au niveau de la cellule β pancréatique.....	52
Figure 17 : : Actions de la vitamine D sur le métabolisme de l'adipocyte.	54
Figure 18 : Mécanismes par lesquels la vitamine D exerce son effet anti-tumorigène sur différents cancers gastro-intestinaux.	68
Figure 19 : Effet biologique sur différents tissus de la vitamine D au cours de la grossesse.	81
Figure 20 : Les étapes de l'éducation thérapeutique du patient	90
Figure 21 : Schéma des différents contextes influençant la communication pharmacien-patient.	92

Figure 22 : Analyse des réponses obtenues à la question n°1	98
Figure 23 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 2.....	99
Figure 24 : Analyse des réponses obtenues à la question n°3	99
Figure 25 : Analyse des réponses obtenues à la question n°4	100
Figure 26 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 5.....	100
Figure 27 : Analyse des réponses obtenues à la question n°6	101
Figure 28 : Analyse des réponses obtenues à la question n°7	101
Figure 29 : Analyse des réponses obtenues à la question n°8	102
Figure 30 : Analyse des réponses obtenues à la question n°9	102
Figure 31 : Analyse des réponses obtenues à la question n°10.....	103
Figure 32 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 11.....	103
Figure 33 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 12.....	104
Figure 34 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 13.....	104
Figure 35 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 14.....	105
Figure 36 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 15.....	105
Figure 37 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 16.....	106
Figure 38 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 17.....	106
Figure 39 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 18.....	107
Figure 40 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 19.....	107
Figure 41 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 20.....	108
Figure 42 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 21.....	108

Liste des tableaux

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des vitamines D2 et D3.....	6
Tableau 2 : sources naturelles de la vitamine D2 et D3.....	9
Tableau 3 : Concentration de la vitamine D totale dans les tissus.....	11
Tableau 4 : interprétation des valeurs de la vitamine D.....	20
Tableau 5 : Apport journalier recommandé pour la vitamine D.....	26
Tableau 6 : Facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D.	32
Tableau 7 : Les principales causes de l'ostéomalacie carencielle.....	40
Tableau 8 : Diagnostic différentiel des différents types de rachitisme.....	41
Tableau 9 : Les effets de la vitamine D sur les cellules de l'immunité.....	56
Tableau 10 : Impacts potentiels d'une carence en vitamine D pendant le grossesse chez la mère et le nourrisson.....	80
Tableau 11 : Protocole de prise en charge de l'hypovitaminose D selon Souberbielle en Décembre 2008.....	84
Tableau 12 : Les recommandations marocaines pour le traitement de l'hypovitaminose D en se basant sur les produits disponibles au Maroc.....	84
Tableau 13 : Spécialités disponible sur le marché marocain.....	85



Sommaire



Introduction	1
Chapitre I : généralités sur la vitamine D	4
1. Historique	4
2. Définition de la vitamine D	5
3. Structures et propriétés physicochimique.....	5
3.1. Propriétés physico-chimiques	6
3.2. Relation structure activité	6
3.3. Les changements conformationnels	7
4. Origines et stockage	8
4.1. Origine exogène	9
4.2. Origine endogène	10
4.3. Stockage	10
5. Métabolisme et sa régulation	11
5.1. Absorption intestinal et transport	11
5.2. Biosynthèse.....	12
5.2.1. Hydroxylation hépatique en C-25	12
5.2.2. Hydroxylation en C-1 α	12
6. Excrétion	14
7. La régulation du métabolisme.....	14
7.1. Régulation de la synthèse	14
7.2. Régulation du catabolisme.....	15
8. Mécanisme d'action	16
8.1. La voie génomique	16
8.2. La voie non-génomique.....	18
Chapitre II : Evaluation du statut vitaminique D	20
I. Dosage de la vitamine D	20
1.1. Les techniques de dosages de la 25(OH)D	21
1.1.1. Les facteurs pré-analytiques	21
1.1.2. Les facteurs analytiques	22
1.1.3. Quelques exemples des techniques de dosage de la vitamine D.....	23
II. Besoins nutritionnels en vitamine D.....	26
1 Apport journalier recommandé pour la vitamine D	26
2 Hypovitaminose	27
2.1 Définition de l'hypovitaminose	27
2.2 Prévalence	27
3 Facteurs influençant le taux de vitamine D	29
3.1 Facteurs influençant l'absorption intestinale de la vitamine D d'origine alimentaire ..	30
3.2 Facteurs influençant la synthèse cutanée	30
III. Apport maximal tolérable pour la vitamine D	32
IV. Intoxication.....	32

Chapitre III : Rôles physiologiques de la vitamine D et conséquences de l'hypovitaminose D	34
I. Vitamine D et l'homéostasie phosphocalcique	34
1 Mécanisme d'action	34
1.1 Au niveau intestinal	34
1.2 Au niveau de l'os	36
1.3 Au niveau rénale	36
2 Conséquences osteo-articulaires de l'hypovitaminose D	38
2.1 Rachitisme et ostéomalacie	38
2.2 L'ostéoporose	42
2.3 Arthrose.....	42
II. Vitamine D et fonction musculaire.....	43
1. Mécanisme d'action	43
2. Conséquences cliniques de l'hypovitaminose D sur le muscle	44
2.1 Le risque des chutes	45
2.2 Sarcopénie	45
2.3 Les douleurs musculaires	46
III. Vitamine d et risque cardiovasculaire	46
1. Vitamine D et hypertension	47
2. Vitamine D et athérosclérose	48
3. Effet sur les cellules cardiaques	48
IV. Vitamine D et diabète	49
1. Vitamine D et diabète de type 1	49
2. Vitamine D et diabète type 2	51
V. Vitamine D et obésité	53
VI. Vitamine D et système immunitaire.....	55
1 Vitamine D et infection	56
1.1 Infections respiratoires aiguës	57
1.1.1 Gripes et pneumopathies	57
1.1.2 COVID-19	58
1.2 Tuberculose	59
1.3 VIH	60
1.4 Hépatite C	62
2 Maladies auto-immunes	62
2.1 Lupus	63
2.2 Sclérose en plaque (SEP)	64
2.3 Polyarthrite rhumatoïde.....	65
VII. Vitamine D et cancer	65
1 Cancer du sein	66
2 Cancer de la prostate	67
3 Tumeurs gastro-intestinaux	68
3.1 Cancer de l'œsophage.....	69

3.2 Cancer gastrique	69
3.3 Le cancer du foie	70
3.4 Cancer du pancréas	70
3.5 Cancer colorectal	71
VIII. Vitamine d et neurologie	72
1 Troubles cognitifs	72
1.1 Alzheimer	73
1.2 Maladie de Parkinson.....	74
2 Epilepsie	74
3 Dépression	75
IX. Vitamine D et grossesse	76
1 Les conséquences de la carence maternelle en vitamine D chez la mère	77
1.1 Pré-éclampsie	77
1.2 Diabète gestationnel.....	77
1.3 Vaginose bactérienne	78
1.4 Accouchement prématuré.....	78
2 Les conséquences de la carence maternelle en vitamine D Chez le nourrisson.....	79
2.1 A court terme.....	79
2.2 À moyen et long terme.....	79
Chapitre IV : la prise en charge en officine	83
I. Prise en charge thérapeutique.....	83
1 Le traitement pharmacologique	83
1.1 Quel type de vitamine D choisir ?	83
1.2 Qui traiter ?.....	83
1.3 Schéma thérapeutique	84
1.4 Interaction médicamenteuses.....	86
1.5 Contre-indications à la prise de vitamine D chez l'adulte.....	87
2 Traitement non-médicamenteux de l'hypovitaminose D	87
2.1 Exposition solaire	88
2.2 Alimentation riche en vitamine D.....	88
II. Rôle du pharmacien d'officine	89
1. Education thérapeutique	89
1.1. Définition	89
1.2. La mise en place de l'éducation thérapeutique.....	89
1.3. Implication du pharmacien dans l'éducation des patients	91
2. La communication pharmacien-patient	91
3. Évaluation du niveau d'adhésion du patient	93
4. Les conseils en pharmacie	94
4.1. Les conseils et les informations nécessaires pour un bon usage.....	94
4.2. Conseils sur l'automédication	94
5. Prévention de l'hypovitaminose.....	95

Chapitre V : Évaluation des connaissances des pharmaciens d'officine à propos la vitamine D	97
I. Introduction.....	97
II. Matériels et méthodes.....	97
1. Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine.....	97
2. Durée.....	97
3. Population cible.....	98
4. Considérations éthiques.....	98
III. Résultats.....	98
Question 1 : la répartition géographique des officines.....	98
Question 2 : la vitamine D est une vitamine ou hormone.....	99
Question 3 : Le cholécalciférol.....	99
Question 4 : Un déficit en vitamine D peut provoquer.....	100
Question 5 : Quelles sont les facteurs diminuants le taux de la vitamine D.....	100
Question 6- Expliquez-vous au patient la manière d'utilisation de son traitement ?.....	101
Question 7 : Expliquez-vous au patient la nature de la maladie ?.....	101
Question 8- Donnez-vous des conseils non-médicamenteux qui vont aidez le patient à mieux s'établir ?.....	102
Question 9 : Avez-vous remarquez une augmentation de la demande de la vitamine D après le deconfinement.....	102
Question 10 : Quelle est la forme pharmaceutique la plus demandée.....	103
Question 11 : Avez-vous déjà rencontrer un cas de surdosage?.....	103
Question 12 : Si oui, le patient a pris la vitamine D.....	104
Question 13 : Conseillez-vous la vitamine D à vos patients ?.....	104
Question 14 : Si oui, pour quelles indications.....	105
Question 15 : à quelle(s) dose.....	105
Question 16 : Quelle est l'intervalle du temps entre deux doses.....	106
Question 17 : Si le patient est revenu après votre conseille, que remarqué vous.....	106
Question 18 : Si un patient vous demande la VITAMINE D avec une dose unitaire supérieur ou égale 200 000 UI. Délivrez-la sans ordonnance.....	107
Question 19 : Si oui, insistez-vous sur l'intervalle entre les 2 prises.....	107
Question 20 : Existe-il une interaction médicamenteuse avec la vitamine D.....	108
Question 21 : L'utilisation de la Vitamine D est contre-indiquée ou à prendre en compte dans les cas suivants.....	108
IV. Discussion.....	109
Conclusion.....	115
Résumés.....	117
Annexe.....	121
Références bibliographiques.....	126



Introduction



La carence en vitamine D est une thématique d'actualité, en raison de sa globalisation. Au niveau mondial, on estime qu'un milliard de personnes auraient un tel déficit, au Maroc la fréquence de l'hypovitaminose est importante, plus de 90% des femmes sont touchée. [1], [2]

Les connaissances sur la vitamine D ont considérablement progressé ces dernières années. La faisant évoluer d'une simple vitamine à tropisme uniquement phosphocalcique et osseux vers une hormone qui joue un rôle indispensable dans de nombreux processus physiologiques. La présence dans la majorité des tissus (à l'exception des globules rouges, des cellules du muscle strié mature, et de quelques cellules cérébrales très différenciées) du récepteur spécifique de la vitamine D (VDR) des tissus est à l'origine des effets extra-osseux de la vitamine D qui sont nommés des effets non classiques.[3]

Les effets de la supplémentation en vitamine D sur la limitation du risque de fractures et de chutes ont été prouvés par différentes études d'intervention. Les autres effets extra-osseux potentiels sont principalement documentés par des études observationnelles et expérimentales.[4]

Ainsi, pour que la vitamine D puisse exercer son action sur l'organisme, la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D (25OHD) doit nécessairement être supérieure au seuil de 20 ng/mL, c'est cette concentration qui représente le statut vitaminique et non pas celle de la vitamine D.[2]

La vitamine D apparaît donc de plus en plus comme un des facteurs protecteurs permettant de prévenir la survenue et l'évolution de certaines pathologies chroniques notamment les maladies métaboliques et cardiovasculaires. [5]

Les objectifs de cette étude sont centrés sur les points suivants :

- ✓ Rappels sur la vitamine D : ses différentes formes, source, synthèse, métabolisme, déficit...
- ✓ Réaliser une synthèse sur les liens mis en évidence dans de nombreux travaux de recherche entre le statut vitaminique D.
- ✓ Décrire les effets osseux et extra osseux de la vitamine D et les conséquences de l'hypovitaminose.
- ✓ Rôle du Pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient déficitaire en vitamine D.



Chapitre I : généralités sur la vitamine D



Chapitre I : généralités sur la vitamine D

1. Historique

L'histoire de la vitamine D remonte au **XVIIe** siècle, quand Glisson a décrit la situation clinique fréquente du rachitisme, avec ses déformations osseuses et son hypotonie, chez les enfants des villes industrialisées des pays d'Europe du Nord. [6]

Au **XIXe** siècle : en Angleterre, le Dr Dale Perceval a eu l'idée de donner de l'huile de foie de morue aux enfants souffrant de rachitisme.[6]

1827 en France, BRETONNEAU et TROUSSEAU ont démontré le pouvoir antirachitique de l'huile de foie de morue. [6]

Le potentiel antirachitique de l'huile de foie de morue, a été ultérieurement avalisé par d'autres médecins (le Français Armand Trousseau en **1865** et Sir Edward Mellanby en **1919**).[7]

En **1921**, le Dr Mac Collum a pu extraire à partir de l'huile de foie de morue une substance différente de la vitamine A qu'il a nommée vitamine D. C'est cette substance qui s'avère être l'élément antirachitique.[6]

1924: aux États-Unis, des chercheurs de deux universités découvrent simultanément que la lumière du soleil transforme un précurseur présent dans la peau en vitamine D.[6]

1932 : le chimiste allemand, Windaus, prix Nobel de chimie en **1928**, parvient à isoler la vitamine D₂, forme de vitamine D d'origine végétale (ergocalciférol) en **1932**. Et en 1936 il a pu isoler la vitamine D₃ à partir de l'huile de foie de thon.[8]

1952 : La synthèse de la vitamine D₃ a été réalisée par Robert B. Woodward, chimiste à Harvard, ce qui lui valut le prix Nobel de chimie en **1965**. [9]

1967: aux USA, le Pr Anthony Norman découvre que la vitamine D est convertie par l'organisme en une véritable hormone stéroïde, le calcitriol ou 1,25-dihydroxyvitamine D. [10]

En **1969**, Anthony W. Norman découvre l'existence d'un récepteur spécifique de la vitamine D (VDR, ou « Vitamin D Receptor »), présent dans la majorité des tissus et organes.[10]

2. Définition de la vitamine D

La vitamine D ne répond pas à la définition stricte d'une vitamine, c'est-à-dire un produit vital que l'organisme ne peut pas produire.[11]

Également appelée calciférol, qui signifie étymologiquement « porte le calcium », est un descriptif qui s'applique à l'ensemble des sécostéroïdes de la famille de la vitamine D, numérotés de 1 à 7, et qui ont tous une action antirachitique. Ce sont :

- La vitamine D1, produite photo-chimiquement à partir de l'ergostérol (provitamine D2). [12]
- La vitamine D2, l'ergocalciférol ou ercalciol, d'origine végétale.
- La vitamine D3, le cholécalciférol ou calciol, d'origine animale.
- La vitamine D4, le 22,23- dihydroergocalciférol.
- La vitamine D5, le sitocalciférol.
- La vitamine D6, dérivé éthyly du 22,23-didehydrocholecalciférol.[13]

Cependant, quand on parle de vitamine D, on considère indifféremment la vitamine D3 (cholécalciférol), d'origine humaine ou animale, et la vitamine D2 (ergocalciférol), d'origine végétale, et dont la fonction la plus connue est le maintien de l'homéostasie calcique et le développement normal du squelette.[11]

3. Structures et propriétés physicochimique

La structure moléculaire de la vitamine D est très proche de celle des hormones stéroïdiennes classiques (par exemple : l'estradiol, le cortisol et l'aldostérone), sauf que la vitamine D présente une ouverture d'un des cycles du noyau cyclopentanoperhydrophénanthrène, et précisément au niveau du cycle B entre le C9 et le C10 d'où le terme secostéroïde. [14]

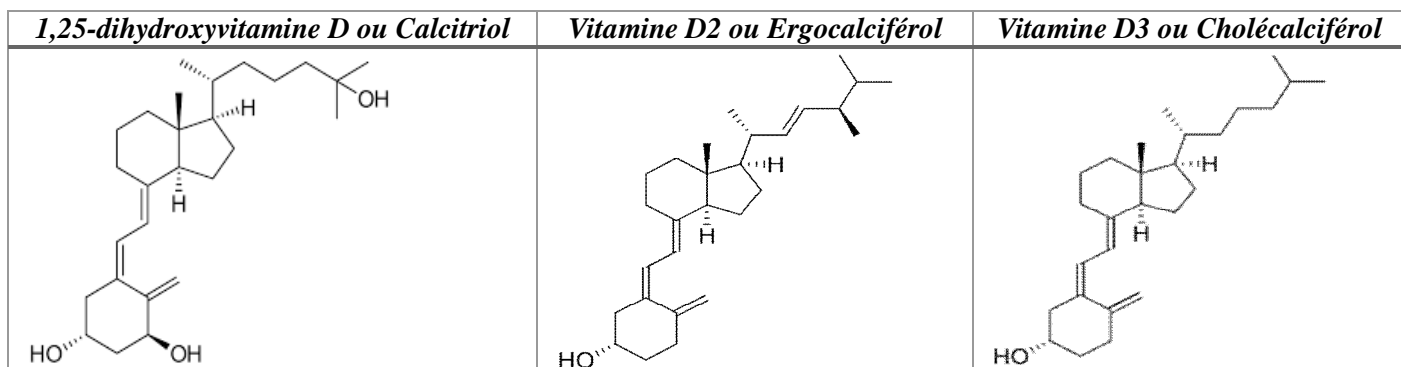


Figure 1 : Structure chimique de la 1,25-dihydroxyvitamine D, la vitamine D2 et la vitamine D3. [1], [15]

3.1. Propriétés physico-chimiques

Tableau 1: Propriétés physico-chimiques des vitamines D2 et D3. [16], [17]

	<i>Vitamine D2</i>	<i>Vitamine D3</i>
<i>Formule brute</i>	$C_{28}H_{44}O$	$C_{28}H_{44}O$
<i>Poids moléculaire</i>	396.65 g/mol	384,6377 g/mol
<i>nomenclature</i>	9,10-seco(5Z,7E)- 5,7,10(19),22ergostatetraene- 3 β -ol	9,10-seco(5Z,7E)- 5,7,10(19) cholestatriene- 3 β -ol
<i>Point de fusion</i>	113-118 °C	84 à 85 °C
<i>Caractères organoleptiques</i>	Cristaux blanches	Cristaux blanches ,inodores
<i>Solubilité</i>	Insoluble dans l'eau , soluble dans ethanol,ether et chloroforme	

3.2. Relation structure activité

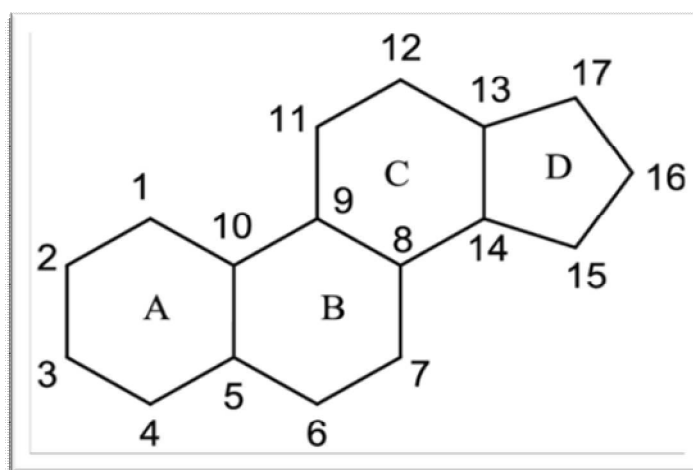


Figure 2 : Noyau cyclopentanophénanthrénique. [18]

- Le cycle B du noyau cyclopentanoperhydrophenanthrene est inutile pour l'activité.
- Le remplacement de 3-OH par un groupement sulfonyle ou un groupement halogène n'altère pas l'activité.
- Les doubles liaisons conjuguées en C10-C19 / C5-C6 / C7-C8 affectent significativement l'activité biologique de la vitamine D, le maximal de l'activité est atteint quand la double liaison est à la même position de la vitamine D.
- Une chaîne latérale au moins d'une longueur équivalente à celle du cholestérol ou ergostérol est nécessaire à l'activité, quand la chaîne latérale est remplacée par un groupement hydroxyle ou une chaîne latérale des acides biliaires l'activité est perdue. [19]

Cependant malgré la différence de structure entre la D3 et la D2, plusieurs recherches chez les rats, ont démontré que la vitamine D2 et la vitamine D3 ont des activités biologiques équivalentes, par contre chez les poussins la vitamine D2 n'a qu'un dixième l'activité de la vitamine D3. [20]

3.3. Les changements conformationnels

Contrairement aux stéroïdes la vitamine D est dotée d'une flexibilité conformationnelle inhabituelle, Ceci est dû à la flexibilité à trois régions de la molécule

- La chaîne latérale a une rotation de 360° autour des liaisons des Cinq carbones.
- Le cycle A effectue une interconversion chaise-chaise, qui modifie l'orientation des groupements 1- α -hydroxyle et 3- β -hydroxyle ;
- La rupture du cycle B permet une rotation de 360° autour de la liaison entre le C6 et C7, cette flexibilité entraîne des changements rapides de la conformation, générant une grande variété des ligands, passant de la conformation 6-trans à la conformation 6-cis (Figure 3). [21]

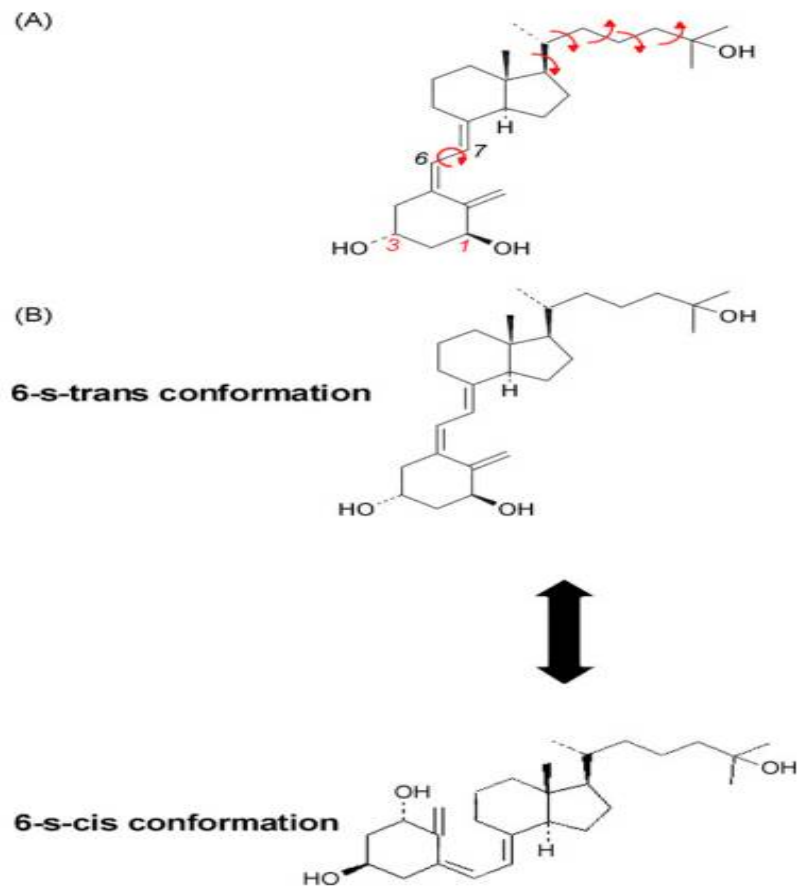


Figure 3 : flexibilité conformationnelle de 1,25(OH)₂D₃. [22]

4. Origines et stockage

Contrairement aux autres vitamines, les réserves en vitamine D ont une double origine, alimentaire et endogène. Elles ne peuvent pas donc être simplement déduites des apports alimentaires [23]

La vitamine D a deux origines :

- Exogène : l'alimentation, y compris les suppléments, apporte la vitamine D₂ et D₃.
- Endogène : résultat d'une synthèse au niveau de l'épiderme, uniquement de la forme D₃.

4.1. Origine exogène

Les deux formes sont apportées par l'alimentation: la vitamine D2, apportée essentiellement par les végétaux et les champignons. Les aliments contenant de la vitamine D3 sont peu nombreux, on la retrouve essentiellement dans les huiles de foie de poissons, dans certains poissons (saumons, sardines, harengs, maquereaux), dans le jaune d'œuf, dans le foie. elle est également présente en petite quantité naturellement dans le lait, le jus d'orange, les céréales ou le pain.[24]

L'absorption digestive de vitamine D se fait dans l'intestin grêle, via des micelles faites de sels biliaires et de monoglycérides. Il s'agit d'une absorption lente et non saturable.

Tableau 2 : sources naturelles de la vitamine D2 et D3. [25], [26]

<i>Sources naturelles</i>	Teneur en vitamine D (UI)
<i>Saumon sauvage</i>	600 à 1000 par 100 g
<i>Saumon d'élevage</i>	100 à 250 par 100 g
<i>Sardines en boîtes</i>	300 à 600 par 100 g
<i>Maquereau en conserves</i>	250 par 100 g
<i>Hareng</i>	600 à 1000 par 100 g
<i>Anchois</i>	600 à 1000 par 100 g
<i>Thon en boîtes</i>	236 par 100 g
<i>Huile de foie de morue</i>	440 par 1 cuillère à soupe
<i>Foie de veau</i>	20 par 100 g
<i>Foie de bœuf</i>	40 par 100 g
<i>Foie de poulet</i>	80 par 100 g
<i>Jaune d'œuf</i>	20 UI par jaune
<i>Champignons shiitaké frais</i>	100 par 100 g
<i>Champignons shiitaké, séchés</i>	1600 par 100 g
<i>Beurre</i>	52 par 10 g
<i>Fromage type Emmental</i>	44 par 100 g
<i>Laitages ou céréales enrichis en vitamine D</i>	50 UI par 100 g ou 100 mL
<i>foie de veau</i>	20 UI par 100 g

4.2. Origine endogène

Sous l'action des UVB solaires de longueurs d'onde entre 290 à 315 nm, le 7-dihydrocholesterole subit une réaction purement photochimique et non enzymatique aboutit à la pré-vitamine D₃ ; cette dernière étant instable à température corporelle va se transformer en vitamine D₃ par une isomérisation thermique (en 28h 50% est convertie en vitamine D₃) ce réarrangement des doubles liaisons est réversible. La vitamine D₃ ainsi formée peut soit rejoindre la circulation sanguine, soit retourner à l'état previtamine. Une exposition excessive à la lumière du soleil génère des photo-produits inactifs (lumistérol, tachystérol...).[27]

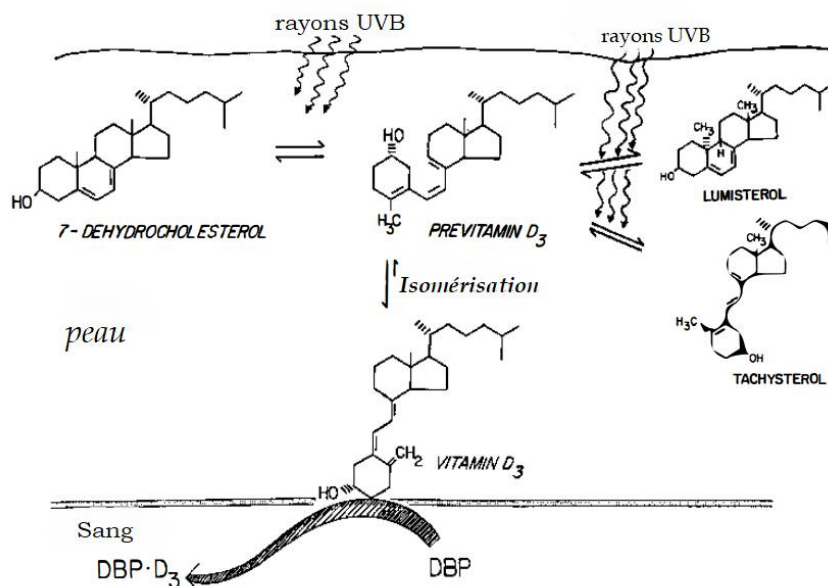


Figure 4 : représente la formation de la vitamine D dans la peau .[28]

4.3. Stockage

Quel que soit son origine la vitamine D est stockée principalement dans les adipocytes et les cellules musculaires à la fois sous forme de vitamine D et de 25(OH)D. [29]

Néanmoins il existe une différence selon la forme, le cholécalférol qui représente 65% de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme, est surtout stocké dans les tissus adipeux (75%) ; alors que le calcidiol (25-hydroxyvitamine D) qui est la principale forme circulante et dont le taux sérique reflète les réserves en vitamine D, a une répartition plus généralisée dans le corps. [30]

Tableau 3 : Concentration de la vitamine D totale dans les tissus. [30]

	Vit D (UI)	25-OH,Vit D (UI)	Total (UI)
Graisses	6960	1763	8723
muscles	1527	1055	2581
foie	168	214	382
sérum	271	1559	1830
Le reste du corps	571	578	1149
Total	9496	5169	14665

5. Métabolisme et sa régulation

5.1. Absorption intestinal et transport

L'Ergocalciférol et le Cholécalfiérol d'origine alimentaire sont absorbées de l'intestin grêle, 55% à 99% absorbé par les entérocytes, Ce processus a été considéré exclusivement passif, jusqu'à la mise en évidence de l'intervention de plusieurs transporteurs à savoir le Scavenger Receptor class B type I (SR-BI) ,Cluster Determinant 36 (CD36) ,Niemann-Pick C1 Like 1 (NPC1L1) cette hypothèse été basée sur la similitude structurale entre les deux molécules .[31], [32]

La vitamine D2 est transportée par les chylomicrons, tandis que la vitamine D3 est transportée vers les organes cibles en se liant à sa protéine vectrice (VDBP) ou (DBP), jusqu'au foie. [33]

La VDBP est une α -globuline glycosylée appartenant à la famille multigénique de l'albumine, α -fétoprotéine, et α -albumine. Cette protéine lie non seulement à la vitamine D mais également ses métabolites (25-hydroxyvitamine D et 1,25-dihydroxyvitamine D).[34]

La VDBP est présente en grand excès par rapport à ses ligands, Ces différents métabolites sont quasiment liés à la VDBP (environ 88 % sous forme liée) dans la circulation sanguine.

Cette liaison empêche l'accessibilité des métabolites aux cellules utilisatrices, ce qui permettrait ainsi de temporiser leur T1/2 plasmatique et d'adapter leurs taux plasmatiques.[24]

5.2. Biosynthèse

Quel que soit son origine animal ou végétal la vitamine D doit subir un double hydroxylation pour se transformer en métabolite actif nommé calcitriol. [27]

5.2.1. Hydroxylation hépatique en C-25

Au niveau du parenchyme hépatique se fait la première hydroxylation via le cytochrome P450s pour donner naissance à la 25-hydroxyvitamine D3 qui reflète le taux les réserves en vitamine D, et dont la demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines

Cette hydroxylation hépatique peut être assurée par plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450 parmi lesquels le CYP2R1, le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2 situées dans le réticulum endoplasmique ou dans les mitochondries.

- La CYP27A1 mitochondriale :(qui intervient également dans la biosynthèse des acides biliaires), qui est la première enzyme identifiée pouvant réaliser cette première étape hépatique. En effet, en cas d'une mutation du gène de la CYP2R1 possèdent le taux circulant de 25(OH)D3 est anormalement bas.

- La CYP2R1 : localisée dans les microsomes apparaît comme le principal acteur intervenant dans la synthèse de 25(OH)D3.

- La CYP2J3 et la CYP3A4 microsomales. [35]–[37]

5.2.2. Hydroxylation en C-1 α

Une deuxième hydroxylation dans les tissus dotés de l'enzyme 1- α hydroxylase (principalement les cellules tubulaires rénales) par laquelle le calcifédiol est alpha-hydroxylé en calcitriol (1,25- dihydroxyvitamine D ou 1,25OHD) qui est la forme active de la vitamine D ,l'activité de cette enzyme est régulée par des paramètres phosphocalcique [38]

-la 25-OH D passe dans le sang en s'attachant à la protéine plasmatique DBP afin d'être acheminés jusqu'au rein. Le complexe 25(OH)D-DBP est filtré par le glomérule rénal et va passer dans les cellules du tube contourné proximal (TCP) selon un processus actif.

Les cellules épithéliales du tubule proximal semblent être les plus impliquées dans l'activation de la 25-OH, Ce type de cellule absorbe le précurseur 25-(OH) vitamine D3 et le transforme en vitamine active grâce à 1 α -hydroxylase mitochondriale.

- L'endocytose est principale voie d'entrée de la vitamine D dans le parenchyme rénal. Se fait au niveau de la bordure en brosse des cellules parenchymateuses via le complexe mégaline-cubiline permet l'endocytose de la 25(OH)D qui permet la liaison apicale (Figure 5). [39]

Le DBP est dégradé par les lysosomes, libérant par conséquent la 25(OH)D qui va servir comme substrat aux enzymes du CYP P450 ; les corécepteurs sont redirigés vers le pôle apicale de la cellule.[40]

Une petite fraction de cette 25(OH)D libérée rejoint la circulation sanguine par le pôle basal des cellules parenchymateuses sans subir aucune modification, cependant la majeure partie est livrée aux mitochondries grâce à des transporteurs intracellulaires de la vitamine D de type 3 (IDBP-3). Au niveau mitochondrial, la 25(OH)D subit sa deuxième hydroxylation, sur le carbone 1, sous l'effet de la 25-hydroxyvitamine D-1- α -hydroxylase générant ainsi la 1,25-dihydroxyvitamine D (calcitriol), considérée comme la principale forme active de la vitamine D, la 1- α -hydroxylase est un complexe incluant un cytochrome P450 spécifique qui est le CYP27B1, ubiquitaire mais fortement exprimé au niveau du rein. L'hydroxylation via le CYP27B1 est fortement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique. [41]

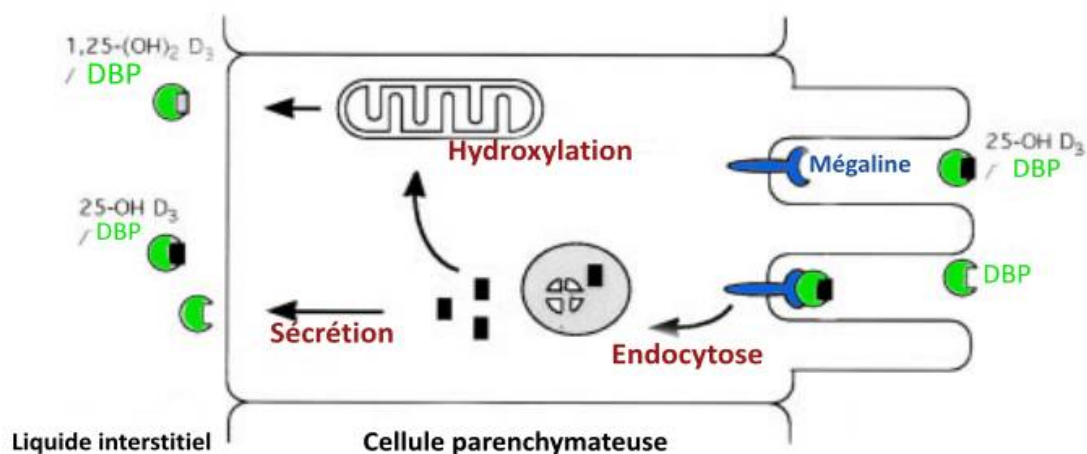


Figure 5 : Représentation de la fonction de la mégaline dans l'absorption et l'activation rénale de la 25-(OH) vitamine D. [42]

6. Excrétion

Outre son rôle anabolique dans la production de 25(OH)D, le foie participe également à l'excrétion des métabolites de la D. En effet, il joue un rôle important dans la conjugaison des métabolites de la vitamine et dans leur excrétion biliaire subséquente. Les métabolites ainsi excrétés retournent dans l'intestin grêle et certains subissent une réabsorption entérohépatique. Ce cycle a néanmoins une importance physiologique négligeable puisque plusieurs de ces métabolites sont pour la plupart inactifs et peu d'entre eux se retrouvent en circulation systémique. Certaines études ont démontré qu'une quantité négligeable de 25(OH)D et de 1,25(OH)2D intacte était ainsi excrétée dans la bile puis réabsorbée dans l'intestin grêle, n'apportant aucune contribution aux concentrations sanguines de ces deux substances. Lorsque les concentrations sanguines des différents métabolites de la D sont normales, le cycle entérohépatique demeure une voie mineure d'excrétion qui devient toutefois fort importante en présence de concentrations très élevées voire toxiques.[43], [44]

7. La régulation du métabolisme

La régulation du métabolisme de la vitamine D3 se fait selon les besoins de l'organisme et repose principalement sur les enzymes impliquées dans son anabolisme à savoir (CYP27A1 et CYP27B1), ainsi que les enzymes responsables de son catabolisme (CYP24A1). [37]

7.1. Régulation de la synthèse

Au niveau du foie le gène codant pour une cytochrome P450 oxydase (CYP27A1), impliquée dans la première hydroxylation, est modulée à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires (PPAR α et PPAR γ), dont les ligands sont des acides gras polyinsaturés, HNF4 α activé par des phosphorylations, et SHP (Small heterodimer partner), un récepteur nucléaire ayant une activité de répression transcriptionnelle.[37]

La **PTH** intervient en augmentant l'activité de la CYP27B1(enzyme intervenant dans l'activation de la vitamine D en 1,25-dihydroxyvitamine D) via la phosphorylation du facteur de transcription CREB (cAMP-dependent response element binding protein), la PTH stimule également la libération du calcium et du phosphate par les os, la réabsorption rénale du calcium et l'absorption intestinale du calcium et du phosphate en induisant la production rénale de calcitriol. En outre, la PTH inhibe la réabsorption du phosphate dans les cellules tubulaires proximales, contribuant ainsi à l'homéostasie du phosphate.[45]

On peut citer d'autres facteurs interviennent également dans l'augmentation de l'activité de la 1 α -hydroxylase comme :

-L'activité de la 1 α -hydroxylase rénale et de l'ARNm P450c1a est stimulée par la **Calcitonine** le **IGF-I** (insulin-like growth factor I), l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie, et inhiber par l'hypercalcémie, l'hyperphosphatémie et l'augmentation des taux sérique de 1,25(OH)₂D. [46], [47]

- **la prolactine** qui partage avec **GH** une concordance au niveau des séquences des acides aminés, augmente la production du 1,25(OH)₂D. [48]

-**FGF-23** en faisant partie d'un axe hormonal os-parathyroïde-rein. Le FGF23 inhibe à son tour la synthèse de 1,25(OH)₂D, il peut réguler négativement la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) par les glandes parathyroïdes, et augmenter la clairance rénale du phosphate (figure). [49]

7.2. Régulation du catabolisme

Le catabolisme du 25(OH)D et du 1,25(OH)₂D en molécules biologiquement inactives est assuré par l'intermédiaire de deux enzymes de la famille des cytochromes P-450, à savoir la CYP24 et CYP3A4. Ces enzymes agissent spécifiquement sur la chaîne aliphatique latérale du calcitriol et calcidiol, les deux secosteroides sont hydroxylés en position 24 ou en 23 conduisant ainsi à des métabolites biologiquement inactifs. Par ailleurs, l'hydroxylation du C23 aboutit à la production de la 1 α ,25(OH)₂D-26,23-lactone aussi inactive.[50] Tandis que l'hydroxylation en position C-24 par la CYP24, génère la 24,25-dihydroxyvitamine D et 1,24,25- trihydroxyvitamine D, qui sont ensuite catabolisés en acide calcitroïque ou d'autres métabolites hydrosolubles dont l'activité biologique est faible ou méconnue (Figure 6), afin d'être excrétés par la suite dans la bile ou dans les urine. [27], [51]

Le CYP24 amorce la dégradation des 25(OH)D et 1,25(OH)₂D majoritairement dans le rein et également dans d'autres tissus avec des proportions plus faible; tandis que le CYP3A4 assure la régulation de leur catabolisme dans le foie et l'intestin grêle. [52]

Le principal facteur impliqué dans la transcription du gène codant pour la 24-hydroxylase est le récepteur classique de la vitamine D (VDR) qui est en fait un récepteur nucléaire. La vitamine D stimule la transcription du CYP2A1 par sa fixation sur l'heterodimere VDR-RXR (retinoic X receptor); d'autre part le VDR inhibe directement l'expression du CYP27B1 dans les reins, cette répression est le résultat de la liaison de l'heterodimere VDR-RXR a un facteur de transcription type bHLH (basic-helix-loop-helix); L'activation du gène codant CYP2A1 se fait également par l'intervention d'un autre récepteur nucléaire le PXR (pregnane X receptor). [37]

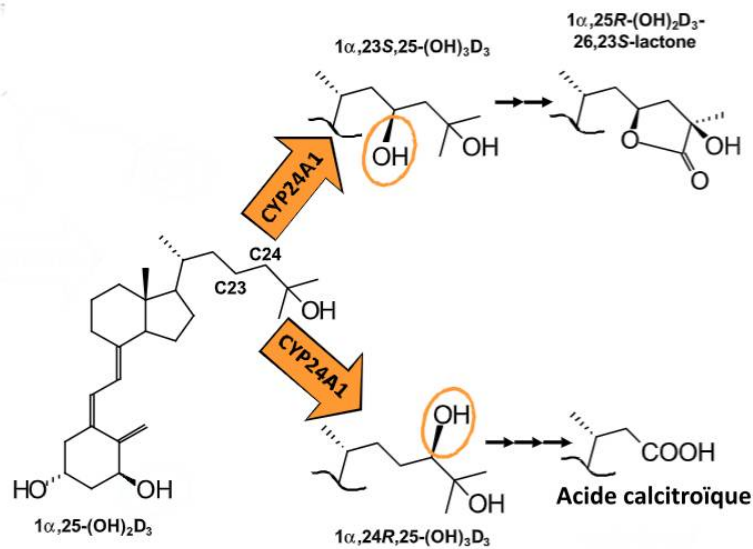


Figure 6 : Catabolisme de la 1,25-(OH)₂D₃ via la CYP24A1.[53]

8. Mécanisme d'action

Le rôle biologique de la vitamine D est assuré par la forme active 1,25(OH)₂D₃ ou calcitriol qui possède des effets génomiques et non génomiques.

8.1. La voie génomique

Tous les actions génomiques de 1,25(OH)₂D₃ sont médiatisées par le VDR, qui est considéré comme facteur de transcription appartenant au groupe des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdiennes.[54]

Le VDR est présent dans la plupart des cellules, à l'exception des globules rouges, des cellules du muscle strié mature, et de quelques cellules cérébrales ce qui explique les différents effets du calcitriol. [55]

A l'intérieur de la cellule, la vitamine D se lie à son récepteur classique VDR, Le complexe VDR-1,25(OH)₂D est acheminé vers le noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). Le complexe RXR-VDR-1,25(OH)₂D se lie à des séquences génomiques spécifiques dans la région promotrice du gène appelée éléments de réponse à la vitamine D (VDRE). [3]

Au niveau des cellules dotées à la fois de la 1- α -hydroxylase et du récepteur VDR, dès que la 25OH pénètre, s'hydroxyle en hormone active 1,25(OH)₂D qui agit localement d'où son effet autocrine ; toutefois, la 1,25(OH)₂D exerce également un effet endocrine quand elle est transportée par le sang vers ses tissus cibles. [3]

La forte répartition des VDR explique le nombre important de gènes impliqués dans la régulation est sous le contrôle directe ou indirecte de la calcitriol. Cela se manifeste par des effets sur la régulation de gènes impliqués dans plusieurs voies métaboliques, la différenciation, la prolifération cellulaire, l'inflammation, l'angiogénèse ou l'apoptose. [24]

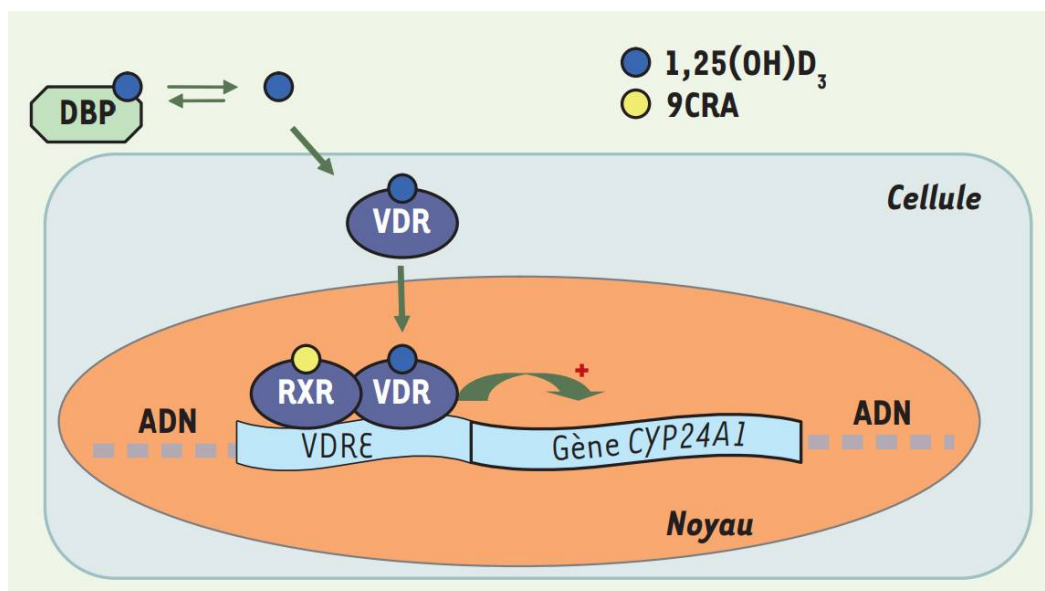


Figure 7 : mécanisme d'action par voie génomique.[56]

8.2. La voie non-génomique

Ce stérol actif **1,25(OH)2D** peut déclencher des réponses rapides qualifiés de non-génomiques, puisqu'elles prennent place dans le cytosol et au niveau de la membrane plasmique, dans les cellules cibles du système endocrinien de la vitamine D.[57]

En effet, le signal déclenché par la vitamine D, active les voies de signalisation intracellulaires classiques pouvant impliquer l'AMPc, la protéine kinase A, la protéine kinase C, la phospholipase C, le phosphatidylinositol-3-phosphate kinase, la MAP kinase et des RAF Kinases, ce qui provoque des modifications dans les flux transmembranaires des ions tels que le calcium. [58]

Les effets non-génomiques ont été mis en évidence dans de nombreuses cellules comme les kératinocytes, les entérocytes, les cellules musculaires, les ostéoblastes, les chondrocytes, les hépatocytes ou les cellules β du pancréas, Au niveau de l'intestin, le calcitriol agit sur les composants cellulaires nécessaires au transport du calcium et du phosphate par voie génomique, mais il permet aussi d'amorcer rapidement le transport de ces deux ions par voie non-génomique. Les deux voies peuvent donc être empruntées pour servir la même action.[59]

Il paraît que les effets non génomiques du calcitriol implique un récepteur membranaire, la protéine disulfure isomérase de la famille A membre 3 (Pdia3), appelée également 1,25D3-MARRS. Le rôle de ce récepteur a été bien mis en évidence dans l'entérocyte, où il participe à l'absorption rapide du calcium. Après fixation et activation par le calcitriol, le récepteur Pdia3 stimule les voies de transduction du signal qui sera à l'origine des réponses très rapides médiées grâce à ce récepteur en réponse au calcitriol. [60]

Ces actions non génomiques sont la cause des hypercalcémies secondaires aux traitements au calcitriol ou ses dérivés (notamment dans les traitements anti-tumoraux). Actuellement les deux récepteurs reconnus pour leur action dans la signalisation non-génomique de la vitamine D sont le MARRS et le VDR.



Chapitre II : **Evaluation du statut** **vitaminique D**



Chapitre II : Evaluation du statut vitaminique D

I. Dosage de la vitamine D

Anciennement, la carence en vitamine D était suspectée par la présence des signes cliniques accompagnant le rachitisme, l'ostéomalacie carencielle et manifestations douloureuses. Cependant, ces signes cliniques sont peu spécifiques. Les techniques de dosage plasmatique de la vitamine D ont fait leur apparition, il est désormais possible de déterminer si un patient est carencé ou non et de mettre en place des mesures préventives et thérapeutiques. Ce dosage est devenu une étape indispensable pour la détermination du statut en vitamine D et a connu un réel essor.[61]

Bien que la forme active de la vitamine D est la 1,25-dihydroxyvitamine, cette dernière ne reflète pas le statut vitaminique, seul le dosage sérique de la 25(OH)D permet d'apprécier le statut vitaminique D, la 25-hydroxyvitamine D constitue la forme de réserve du calcitriol, des études ont prouvé qu'en cas de déficit la concentration sérique de la 1,25-hydrovitamine D peut être normale, basse ou même élevée ceci est due à une sécrétion excessive de la PTH lors de l'hypovitaminose D.[62]

La concentration plasmatique de 25(OH) D est représentative des réserves en vitamine D. Au moment du dosage, il faut veiller à ce que le test détecte les deux formes circulantes, la 25(OH) D2 et la 25(OH)D3. La concentration de 25(OH)D est exprimée en nmol/l (= 2,5×ng/ml), elle diminue généralement en hiver et augmente en été.[63]

Les valeurs de référence diffèrent d'un laboratoire à l'autre, toutefois la concentration idéale considérée par les spécialistes varie entre 75 à 200 nmol/l (30 et 80 ng/ml), néanmoins, cette valeur est fondée sur la santé ce qui signifie qu'il n'existe pas une valeur de référence pour une personne de santé normale, mais plutôt une concentration de vitamine D en dessous de laquelle le patient risque de développer des problèmes principalement osseux.[64]

Tableau 4 : interprétation des valeurs de la vitamine D

Taux de 25-(OH)-vitamine D		
	ng/mL	nmol/L
Carence vitaminique D	< 10	< 25
Insuffisance vitaminique D	10 à < 30	25 à < 75
Taux recommandés	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	> 150	> 375

1.1. Les techniques de dosages de la 25(OH)D

Les techniques sont réparties en 2 groupes : les méthodes d'immuno-analyse (les plus pratiquées), et les méthodes séparatives à détection directe.

-Les techniques immunologiques

La 25(OH)D entre en compétition avec traceur marqué entrent en compétition pour la reconnaissance par un anticorps anti 25(OH)D, Le type des marqueurs diffère selon la méthode il peut être :

- Un isotopes → méthodes radio-immunologiques,
- Un enzyme → méthodes enzymo-immunologique,
- Une molécules phosphorescentes → méthodes lumino-immunologiques.

Ces tests immunologiques sont adaptés à des activités importantes, utilisés de façon routinière dans les plates-formes techniques. Ces méthodes sont plus simples, plus rapides et plus accessibles que les méthodes séparatives. [65]

-Les techniques séparatives

Non immunologiques, à détection directe, reposent sur un processus de séparation physique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) ou spectrométrie de masse. Ces 2 méthodes peuvent être couplées (LC-MS). Elles sont plutôt réservées à la recherche car ont des performances analytiques supérieures mais nécessitent un équipement coûteux et une expertise élevée. Elles permettent de rendre le résultat global (D2+D3) ou les métabolites séparément.[66], [67]

1.1.1. Les facteurs pré-analytiques

- prélèvement : il peut se pratiquer soit à partir du sérum soit du plasma, portant les prélèvements sur sérum sont les plus pratiqués. Toutefois, des travaux ont signalé des problèmes pour HPLC ou MS lorsque l'échantillon est recueilli dans les tubes sec à gel.[68]

- stabilité : La 25(OH)D est extrêmement stable dans le sérum. Une étude de Lissner et al. a montré que les métabolites de la vitamine D sont stables dans le sang conservé à 24 °C pendant 72 heures. La 25(OH)D est peu sensible aux UV en raison de leur forte liaison à la DBP, rendant inutile des préconisations particulières pour la conservation des échantillons. En pratique, si le dosage est effectué dans la journée, l'échantillon peut rester à température ambiante. Par contre, si le dosage est différé, il est conseillé de conserver l'échantillon décanté à -20 °C.[69]

1.1.2. Les facteurs analytiques

- la phase de préparation : L'étape de dissociation de la 25(OH)D des protéines porteuses est nécessaire quelle que soit la méthode de dosage adoptée. La concentration de ces protéines peut influencer la cinétique de dissociation. De plus le caractère très lipophile de la vitamine D et sa liaison à la DBP rendent l'opération difficile. On estime que plus de 99% de la 25(OH)D circulante serait liée aux protéines plasmatiques dont environ 85% à la DBP, la majorité de la partie restante étant liée à l'albumine. [70]

- le choix de la méthode : Il est important de choisir une technique de dosage qui mesure les formes la 25(OH)D2 et la 25(OH)D3. Une technique qui ne dose que la 25(OH)D3 sous-estimera la concentration de 25(OH)D d'un patient qui prend de la vitamine D2.[71] Il n'existe pas de méthode de référence pour le dosage de la 25(OH)D. Cependant, Vogeser et al. ont proposé en 2004 une méthode basée sur la HPLC couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC/MS/MS) qui s'impose de plus en plus comme technique de référence dans les laboratoires cliniques. Cette technique rend la quantification exacte et précise aux concentrations critiques définissant l'insuffisance en vitamine D, ainsi qu'une quantification séparée de la 25OHD2, la 25OHD3 et leurs épimères.[72]

Au Maroc il n'existe actuellement aucune méthode de dosage standardisée, ce qui entraîne une difficulté à établir des valeurs de référence, et réduit la comparabilité des résultats. Il est recommandé d'effectuer les contrôles dans le même laboratoire ou dans un laboratoire qui utilise une technique de dosage identique.[2]

1.1.3. Quelques exemples des techniques de dosage de la vitamine D

Exemple 1 : Le test Elecsys Vitamin D total de Roche Diagnostics: [73], [74]

Test basé sur électrochimiluminescence (ECLIA).

Principe du test est basé sur la compétition entre la 25(OH)D marquée à la biotine et celle présente dans le prélèvement, pour se fixer à une protéine porteuse de la vitamine D (VDBP) recombinante.

- Étape 1 : dénaturation de la VDBP (avec un tampon très acide) pour dissocier la 25(OH)D.

- Étape 2 : incubation avec une VDBP recombinante marquée au ruthénium, afin de former un nouveau complexe 25(OH)D-VDBP ruthénylée.

- Étape 3 : ajout de 25(OH)D biotinylée qui va occuper les sites restés libres de la VDBP ruthénylée. La 25(OH)D biotinylée entre en compétition avec la 25(OH)D de l'échantillon. Après l'ajout de microparticules tapissées de streptavidine qui interagit avec la biotine pour laquelle elle a une forte affinité. L'immuno-complexe se lie à la phase solide par l'interaction biotine streptavidine.

- Étape 4 : les microparticules tapissées d'immuno-complexes se déposent à la surface de l'électrode. Les éléments non liés sont évacués par lavage de la cellule de mesure. L'application d'une tension électrique à l'électrode lance la réaction d'électrochimiluminescence.

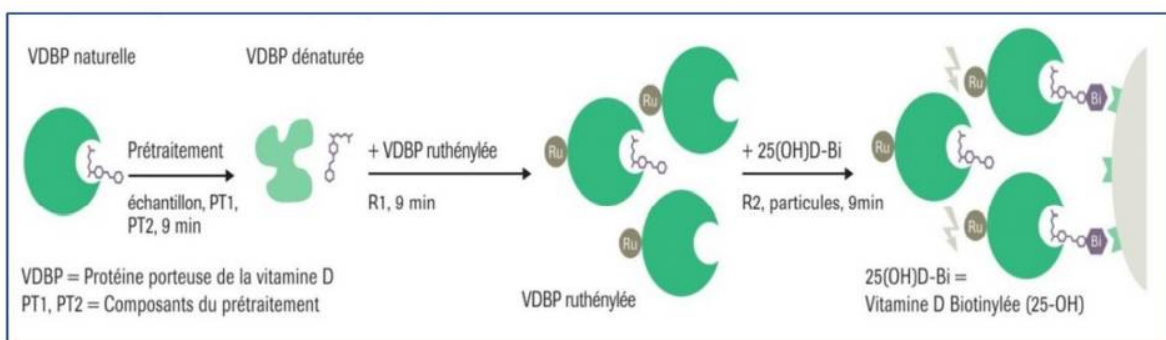


Figure 8 : Principe du dosage de la 25(OH)D par une méthode de compétition

Exemple 2 : ARCHITECT 25 OH vitamine D de chez Abbott

Un dosage retardé par compétition utilisant une méthode immunologique micro-particulaire par chimiluminescence. Après le prétraitement du sérum on ajoute des microparticules paramagnétiques revêtues d'anticorps anti-vitamine D (Ac anti-25(OH)D). La vitamine D que renferme l'échantillon se combine avec les microparticules. Le complexe [vitamine D biotinylée marqué à l'acridinium - IgG antibiotine] est ajouté au mélange réactionnel après incubation, pour se fixer aux sites libres de liaison des microparticules. Ensuite, les solutions d'activation sont ajoutées après le lavage. La réaction chimiluminescente générée est quantifiée en unités relatives de lumière (URL). Les URL détectées par le système optique sont indirectement liés à la quantité de vitamine D présente dans l'échantillon. [75]

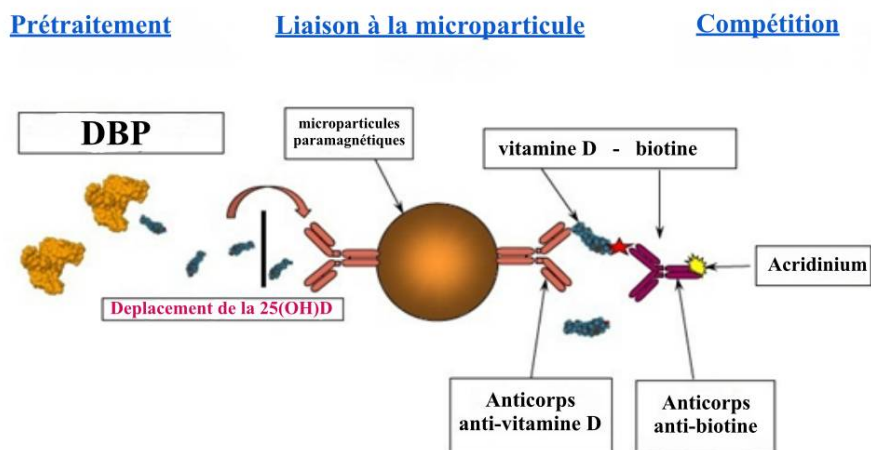


Figure 9 : principe du dosage immunologique micro-particulaire par chimiluminescence

Exemple 3 : la chaîne HPLC couplé au spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS)

La chromatographie en phase liquide avec spectrométrie de masse en tandem (LC-MS-MS) est une technique analytique puissante qui associe le pouvoir séparateur de la chromatographie en phase liquide à la capacité d'analyse hautement sensible et sélective de la spectrométrie de masse à triple quadripôle, qui permet l'analyse de l'ion précurseur et des ions fragments.[76]

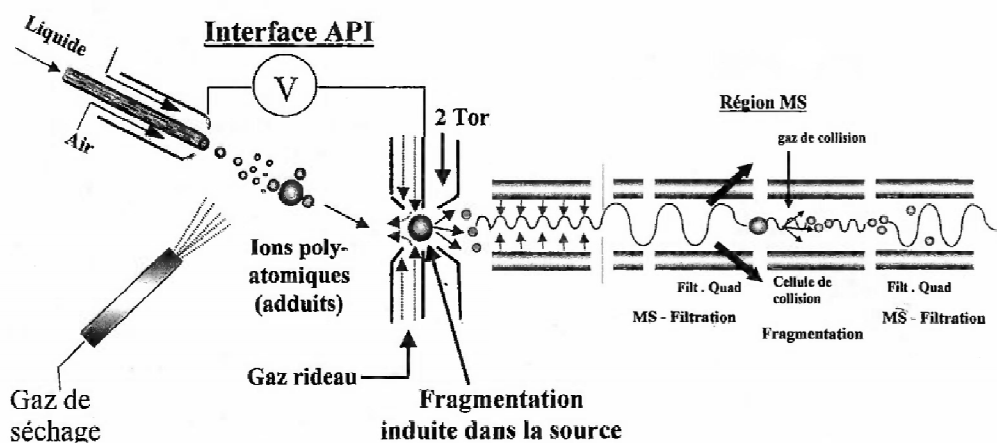


Figure 10 : principe de la LC-MS/MS

Le LC-MS/MS se compose d'un spectromètre de masse en tandem dont le but est d'analyser les ions précurseurs et les ions fragments. La majeure différence entre une LC-MS et une LC-MS/MS se retrouve ainsi au niveau de l'analyseur des ions.

La solution d'échantillon passe à travers une phase stationnaire (colonne LC) par une phase mobile s'écoulant à haute pression. Les interactions entre les composants de l'échantillon, la phase stationnaire et la phase mobile affectent la vitesse de migration, et par conséquent affecte également la séparation. Après élution, l'effluent est dirigé vers le spectromètre de masse où il est nébulisé, désolvaté et ionisé, créant ainsi des particules chargées. Ces particules ionisées traversent une série d'analyseurs de masse (quadripolaires) par sous vide poussé en appliquant des champs électromagnétiques. La spectrométrie de masse en tandem utilise une cellule de collision pour fragmenter les ions sélectionnés dans le premier filtre quadripolaire. Un ion précurseur de masse / charge spécifique est sélectionné pour passer le premier quadripôle. Au niveau de la cellule de collision, les ions retenus sont ensuite fragmentés par collision avec un gaz inerte. Le troisième quadripôle est utilisé pour filtrer des ions fragmentés spécifiques. Les ions isolés sont ensuite quantifiés avec un multiplicateur d'électrons. [77], [78]

II. Besoins nutritionnels en vitamine D

1 Apport journalier recommandé pour la vitamine D

Les recommandations nutritionnelles en vitamine D3 font toujours l'objet d'une large discussion. Le Conseil Supérieur de la Santé (CSS) recommande une supplémentation sous forme de complément alimentaire dès la naissance, fournissant des apports de 10 µg par jour pour les enfants, et de 10 µg à 15 µg pour les adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans, en fonction de leur exposition à la lumière solaire. Chez l'adulte, l'apport complémentaire conseillé est de 10 µg/jour, mais il devrait être augmenté à 15 µg/jour chez les personnes à risque d'ostéoporose, et à 20 µg/jour pour les personnes âgées, et lors du grossesse et allaitement.[79]

Compte tenu de la prévalence de la carence en vitamine D chez les femmes enceintes, la Société Européenne de Gastroentérologie Hépatologie et Nutrition Pédiatrique (ESPGHAN) recommande un apport de 20 à 25 µg/jour pendant le premier mois de vie chez les prématurés.[80]

Tableau 5 : Apport journalier recommandé pour la vitamine D.[81]

<i>Age</i>	<i>Sexe</i>	<i>Apport journalier recommandé pour la vitamine D (µg/jour)</i>
<i>0-6 mois</i>	H/F	10
<i>7-12 mois</i>	H/F	10
<i>1-3 ans</i>	H/F	10
<i>4-6 ans</i>	H/F	10
<i>7-10 ans</i>	H/F	10
<i>11-14 ans</i>	H/F	10-15
<i>15-18 ans</i>	H/F	10-15
<i>Adultes (19-70 ans)</i>	H/F	10-15
<i>Plus de 70 ans</i>	H/F	20
<i>Grossesse</i>	F	20
<i>Allaitement</i>	F	20

2 Hypovitaminose

2.1 Définition de l'hypovitaminose :

L'établissement des valeurs de référence du statut de la vitamine D n'est pas le même utilisé pour la majorité des paramètres biologiques (c'est-à-dire recruter une population en bonne santé et doser le paramètre pour évaluer et définir le statut normal) ne s'applique pas à la 25-(OH)D. La vitamine D étant plus basse en période d'hiver qu'en été, les normes sont donc définies selon la saison.[82]

Le déficit en vitamine D est un problème fréquent et sous-diagnostiqué. On estime ainsi qu'au niveau mondial un milliard de personnes seraient concernées. Le paramètre biologique qui détermine le statut de la vitamine D est la concentration sérique de 25(OH)D et surtout pas la concentration calcitriol, la carence en vitamine D est définie par la plupart des experts comme un niveau de 25-hydroxyvitamine D inférieur à 30 ng/ml. Cette valeur seuil de 30 ng/mL était basée sur la relation entre la 25(OH)D et la PTH retrouvée dans des populations en bonne santé apparente (la concentration de 25(OH)D au-dessous de laquelle la PTH peut s'élever). En effet, le taux de vitamine D altère la calcémie, et par conséquent altère également la sécrétion de PTH. Cette valeur est cohérente avec une étude dans laquelle les signes de défaut de minéralisation osseuse détectés sur des biopsies osseuses étaient retrouvés pour des taux de 25OHD allant jusqu'à 30 ng/mL, ainsi dans une autre étude, la PTH a baissé après administration de vitamine D chez les patients dont la concentration initiale de 25OHD < 28 ng/mL.[4], [27]

2.2 Prévalence :

La fréquence de l'hypovitaminose D est particulièrement élevée au Maroc où plus de 90% des femmes sont concernées. [83]

Une étude réalisée dans la région de Meknès-Tafilalt portée sur un échantillon de 1247 femmes dont la moyenne d'âge était de $55,24 \pm 13,98$ ans et la concentration médiane de 25(OH)D était de 12 ng/ml, 874 des femmes avaient une concentration inférieure à 20 ng/ml, soit une prévalence de **70,1%**. La moyenne de calcémie était de $2,28 \pm 0,22$ mg/l pour les 759 patientes. Parmi les femmes ayant une hypovitaminose D (62,2%) présentaient une calcémie

normale ($2,38 \pm 0,08 \text{mmol/L}$), alors que (37,8%) présentaient une hypocalcémie ($2,1 \pm 0,13 \text{mmol/L}$). Dans cette étude les auteurs ont réalisé une répartition de la prévalence de l'hypovitaminose selon l'âge et la saison (Figure 11). Il apparaît que la prévalence d'hypovitaminose D la plus élevée était située durant la saison d'hiver. [84]

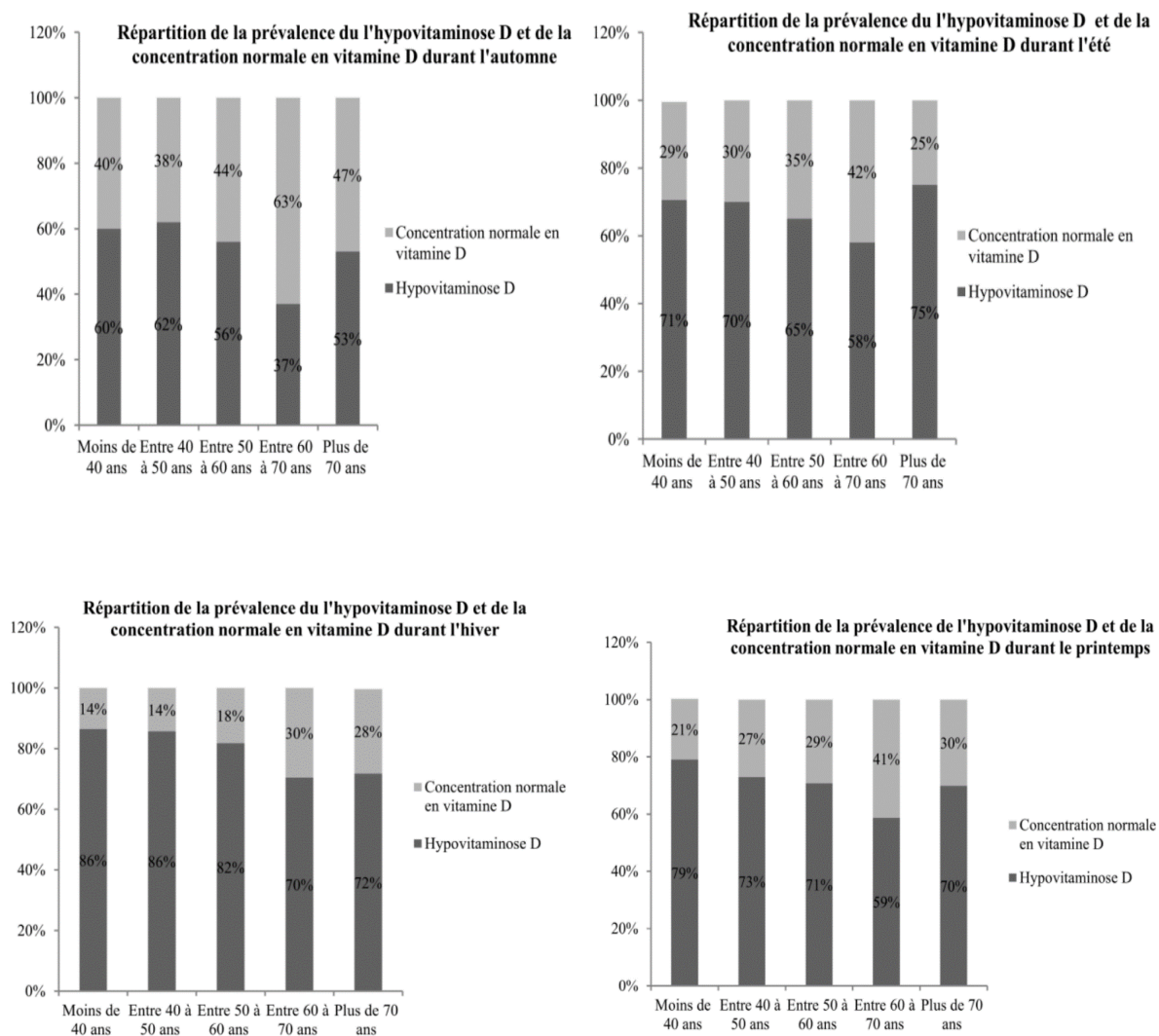


Figure 11 : Répartition de la prévalence d'hypovitaminose D en fonction de la saison et de l'âge.[84]

Dans une autre étude réalisée au CHU ibn sina à rabat auprès de 350 patients avec un sex-ratio H/F de 0,27, 76,6% des patients souffrant d'insuffisance en vitamine D, 12,3% et de carence en vitamine D au total 320 (91%) cas avec une hypovitaminose (Figure 12).[85]

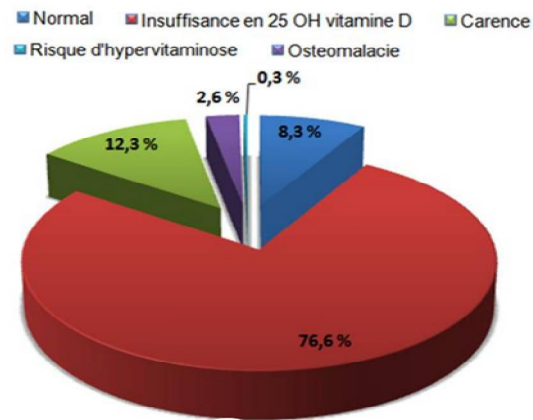


Figure 12 : Répartition de la population étudiée en fonction du statut en 25 OH vitamine D.[85]

3 Facteurs influençant le taux de vitamine D

Différents facteurs pouvaient influencer le statut en vitamine D, en particulier les facteurs directement liés à sa synthèse (ex. exposition solaire, lieu d'habitation, saison, couleur de la peau, âge) ou à son absorption (ex. apports alimentaires). D'autres facteurs pourraient également influencer le statut en vitamine D, c'est le cas notamment du sexe, du statut pondéral, de facteurs liés au mode de vie comme la consommation d'alcool ou l'activité physique, ou des facteurs génétiques. [86]–[88]

En effet, les polymorphismes de gènes impliqués dans le métabolisme de la vitamine D et/ou du calcium pourraient influencer la concentration en 25(OH)D comme par exemple les gènes codants pour :

- Le récepteur de la vitamine D (VDR),
- L'enzyme CYP24A1 de dégradation de la vitamine D,
- Le récepteur de détection du calcium circulant (CaSR),
- Le récepteur rétinoïde X (RXR),
- La protéine de transport de la vitamine D (GC).[89], [90]

Cependant, il existe peu d'information sur l'association entre ces gènes et le statut en vitamine D

3.1 Facteurs influençant l'absorption intestinale de la vitamine D d'origine alimentaire :

Toute affection conduisant à un syndrome malabsorption intestinale, peut gêner l'absorption de la vitamine D par exemple : la mucoviscidose, la maladie cœliaque, la cholestase, la maladie de Crohn, une pancréatite chronique ou une intervention chirurgicale type by-pass ou gastrectomie large.[27]

3.2 Facteurs influençant la synthèse cutanée :

- Pigmentation cutanée :

La mélanine, agit comme un filtre pour les rayons UV. Elle joue le rôle d'un écran solaire naturel, cependant l'augmentation de ce pigment réduit la quantité des UVB et par conséquent réduit la synthèse cutanée de la prévitamine D3. Ainsi, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les sujets nègres. Un sujet à peau foncée a besoin de 3 à 5 fois plus d'exposition qu'un sujet à peau claire pour obtenir des concentrations équivalentes en vitamine D.[91], [92]

- Âge :

La capacité de la production cutanée de la vitamine D diminue avec l'âge, les personnes plus 70 ans produisent 4 fois moins la vitamine D3 que les personnes âgées de 20 ans. Ce phénomène peut être expliqué par deux hypothèse, d'une part une diminution nette de l'épaisseur de la peau chez les sujets âgés et d'autre part une diminution de la quantité de 7-DHC dans la peau avec l'âge.[93], [94]

- Poids et la quantité de masse grasse :

Les concentrations de vitamine D circulante sont inversement proportionnelles à l'indice de masse corporel (IMC). En effet, l'excès de poids serait responsable d'une diminution de la production cutanée, d'une diminution de l'absorption intestinale de vitamine D2 et d'une diminution de la biodisponibilité à cause de sa séquestration dans les tissus adipeux, du fait de sa nature liposoluble.[95]

La vitamine D est stockée préférentiellement dans le tissu adipeux, ce stockage pourrait être à l'origine de déficiences très fréquemment observées chez les personnes obèses dont la masse adipeuse est accrue. Cette augmentation du tissu adipeux et du volume global serait à la base d'une dilution volumétrique de la vitamine D.[30]

- Latitude et saison :

Pour que l'intensité du rayonnement UV soit efficace, elle doit être supérieure à 18 mJ/cm². Généralement cette dose n'est atteinte entre le mois d'avril et le mois d'octobre, d'où une fluctuation saisonnière importante. Pendant les mois d'hiver, les radiations sont moins intenses ce qui conduit à une néo-synthèse très faible entre novembre et mars. La synthèse de vitamine D₃ sera plus faible aux latitudes élevées car les radiations sont moins intenses du fait de l'obliquité des rayons, d'une épaisseur d'atmosphère plus importante à parcourir et d'une durée d'ensoleillement diminuée.[96]

- La durée d'exposition :

La synthèse cutanée de vitamine D augmente avec la durée de l'exposition solaire. Chez un individu à la peau claire, une exposition de 10 à 15 minutes du corps entier en été produit entre 10 et 25 000 UI de vitamine D. Actuellement, il est admis comme suffisante une exposition des bras et des jambes aux UVB, durant 10 à 15 minutes par jour, sauf en hiver.

- Crèmes solaires et vêtements :

L'utilisation des crèmes solaires et le port de vêtement réduit l'action des UVB. L'application d'une crème solaire d'indice supérieur ou égale 15 réduit la synthèse de 90 % en diminuant la photo-conversion du 7-DHC en pré-vitamine D₃, et pour un indice de 30, la diminution va au-delà de 95%. [97], [98]

- La pollution atmosphérique :

Les UVB peuvent être absorbés, diffusés ou réfléchis par les composants de l'atmosphère, notamment l'oxygène et l'azote, les aérosols, la vapeur d'eau, les particules polluantes et la matière nuageuse. Par exemple les régions typiquement urbaines, le rayonnement de surface peut être réduit de 5% ce qui réduit également la synthèse de vitamine D.[52]

Tableau 6 : Facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D. [4]

<i>Facteurs susceptibles d'influencer le statut de la vitamine D</i>	<i>Les études épidémiologiques montrent que la concentration sérique de 25OHD est en général plus basse</i>
<i>Âge</i>	Chez les sujets âgés que chez les jeunes
<i>Masse grasse</i>	Chez les obèses que chez les « maigres »
<i>Pigmentation</i>	Chez les sujets à la peau foncée que chez les sujets à la peau claire
<i>Sexe</i>	Chez les femmes que chez les hommes
<i>Habitudes vestimentaires</i>	Chez les sujets qui portent des vêtements couvrants Chez les sujets qui ont très peu d'activité en « extérieur »
<i>Latitude</i>	Dans les pays situés loin de l'équateur
<i>Politiques de supplémentation</i>	Dans les pays où l'alimentation n'est pas supplémentée
<i>Saison</i>	En hiver

III. Apport maximal tolérable pour la vitamine D

Les effets secondaires liés à une administration de doses élevées de vitamine D se manifestent sous la forme d'une hypercalcémie, de troubles neurologiques et d'un risque de lithiase rénale.

Les apports maximaux tolérables ont été fixés par le CSS en 2009 à 25 µg/jour chez les enfants (0-10 ans) et à 50 µg/jour chez tous les individus à partir de 11 ans, sur la base des recommandations de l'EFSA .[99]

IV. Intoxication

La vitamine D est une molécule potentiellement toxique. De ce fait les doses préconisées pour la supplémentation sont peu élevées. Un excès de supplémentation va entraîner une augmentation de l'absorption intestinale et de la la réabsorption tubulaire distale du calcium, et par conséquent une hypercalcémique, qui ralentira la libération de PTH, ce qui va générer une calciurie avec ses éventuelle risques rénaux (néphrocalcinose, lithiase). Selon la revue de Vieth que les effets hypervitaminose sont absents pour des doses inférieures à 10 000 UI/jour ou des concentrations plasmatiques de 25-hydroxyvitamine D inférieure à 100 ng/ml. [100]



Chapitre III : **Rôles physiologiques de la** **vitamine D et conséquences de** **l'hypovitaminose D**



Chapitre III : Rôles physiologiques de la vitamine D et conséquences de l'hypovitaminose D

Plusieurs d'études observationnelles et interventionnelles ont été menées ans le but de comprendre les conséquences de l'hypovitaminose D. La découverte de récepteurs de la vitamine D dans la majorité des tissus de l'organisme a fait évoluer le rôle de la vitamine D d'une vitamine exclusivement phosphocalcique de tropisme osseux, à une véritable hormone pléiotropique participant à la prolifération et la différenciation des cellules, jouant alors un rôle majeur dans la santé générale. On distinguera les actions dites classiques (essentiellement via la voie endocrine), concernant le métabolisme osseux, et des actions non classiques (via la voie autocrine et paracrine) qui affectent les autres tissus.. [101]

I. Vitamine D et l'homéostasie phosphocalcique

1 Mécanisme d'action

La vitamine D joue un rôle central dans le métabolisme phosphocalcique, elle agit soit directement sur l'os, soit d'une façon indirecte sur différents sites tissulaires y compris l'intestin, l'os et le rein :

1.1 Au niveau intestinal

La 1,25 (OH)₂D augmente l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, en favorisant les flux de calcium, phosphate et sodium aux pôles basal et apical cellulaires par des mécanismes actifs et également passifs.

Transport actif

Le complexe trimérique (RXR-VDR-1,25(OH)₂D) se lie à l'ADN des entérocytes. Ceci active l'expression différentes protéines :

- La TRP6 : qui crée un canal calcique
- La calbindine-9k : transporte le calcium dans l'entérocyte
- La Ca-ATPase : la protéine NPT2b qui est un cotransporteur sodium-phosphate favorisant l'entrée du phosphate dans l'entérocyte.

La TRPV6 (transient receptor potential channel vanilloid subtype 6) exprimée au niveau de la bordure en brosse lumineuse de l'entérocyte, représente le canal calcique permettant l'entrée du calcium à l'intérieur des cellules, dans le cytosol le Calcium se lie à la calbindine-9k, qui le transporte du pôle apical au pôle basolatéral de l'entérocyte, afin d'être libéré pour que la Ca-ATPase l'excrète dans la voie sanguine (Figure 13). Ce processus actif est déclenché lorsque les apports calciques et phosphorés sont insuffisants, en cas des conditions physiologiques exigeantes (période de croissance ou grossesse) ou certaines pathologies (granulomatoses, hyperparathyroïdies...).[55]

Transport passif :

Le calcium est aussi absorbé de manière passive par voie paracellulaire, non saturable, à travers les jonctions serrées et les espaces intercellulaires, ce processus dépend de la concentration plasmatique en calcium, il est déclenché lorsque les apports calciques sont élevés (Figure 13). [3], [55]

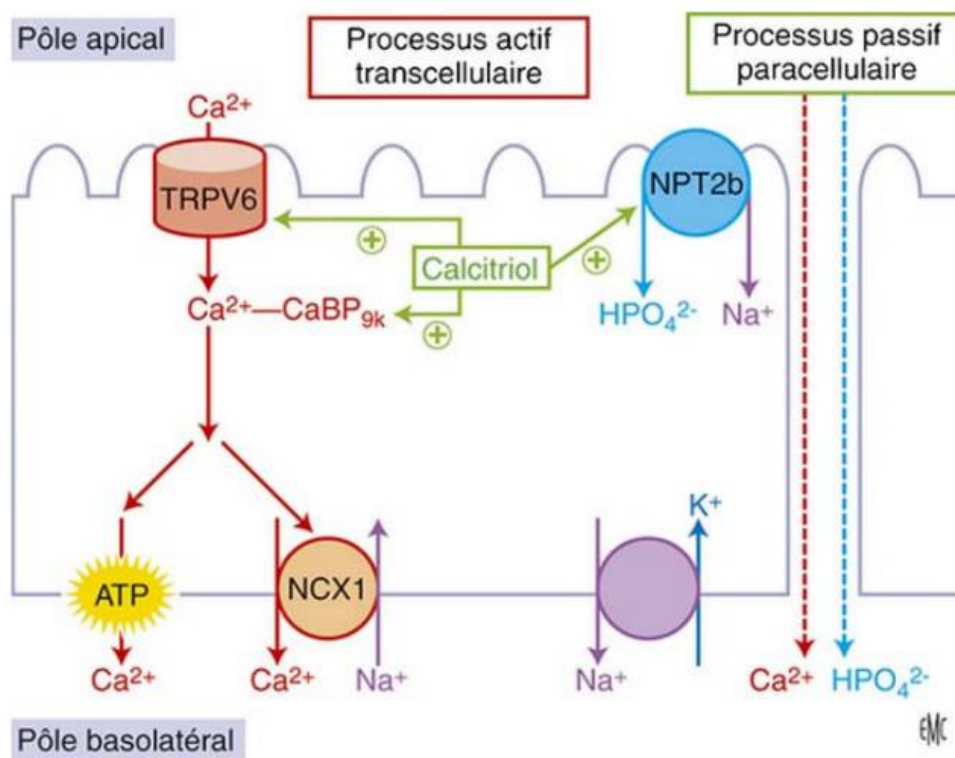


Figure 13 : absorption intestinale du calcium et du phosphate par voie passive et active.[102]

Comme pour le calcium l'absorption intestinale du phosphore se fait selon un processus actif saturable et un processus passif paracellulaire non saturable, sauf qu'elle est moins contrôlée par rapport au calcium. Le processus actif transcellulaire fait intervenir un cotransporteur sodium/phosphate NPT2b situé dans la membrane apicale, et dont l'expression est l'influencée du calcitriol.[102]

1.2 Au niveau de l'os

Le calcitriol active la minéralisation osseuses et cartilagineuse par une augmentation des concentrations extracellulaires disponibles en calcium et en phosphates assurant ainsi un environnement phosphocalcique favorable à la minéralisation osseuse.[102]

Au niveau osseux deux actions médiées par le VDR :

- le complexe trimérique RXR-VDR-1,25(OH)₂D active la production de RANKL par les ostéoblastes, ce qui active la résorption osseuse ostéoclastique, tout en induisant simultanément le FGF23, la SPP1, la BGLP, la LRP5, l'ANK1, l'ENPP1 et la TNAP, et en réprimant l'expression du RUNX2 et de la PHEX, ce qui aboutit à un contrôle local de la minéralisation osseuse. [103]
- le calcitriol va favoriser la synthèse de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène I, l'ostéopontine, ainsi que de l'ostéocalcine et des phosphatases alcalines. De plus, en présence de PTH, il agit sur la différenciation et la maturation des ostéoblastes.
- En situation d'hypocalcémie, l'action de la vitamine D va porter sur la différenciation et l'activation des progéniteurs hématopoïétiques du stroma médullaire en lignées ostéoclastiques entraînant la résorption osseuse. Pour ce faire, elle stimule l'expression du récepteur RANK des précurseurs ostéoclastiques ainsi que l'expression du ligand nucléaire.[104]

1.3 Au niveau rénale

La 1,25 (OH)₂D contribue, en synergie avec la PTH, à la réabsorption du calcium au niveau des cellules du tubule distal (Figure 14). Elle exerce par ailleurs un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH par les parathyroïdes, limitant ainsi le risque d'hyperplasie parathyroïdienne. [45]

La réabsorption du calcium dans le tube contourné distale se fait en trois étapes calcitriol:

1^{ère} étape : Entrée du calcium à l'intérieur de la cellule par un canal calcique apical (TRPV5)

2^{ème} étape : Transport du calcium dans le cytosol par la Calbindine-D28K (CaBP28K),

3^{ème} étape : Sortie du calcium via des protéines membranaux (NCX1 échangeur Na/Ca, calcium-ATPase et la PMCA1b)

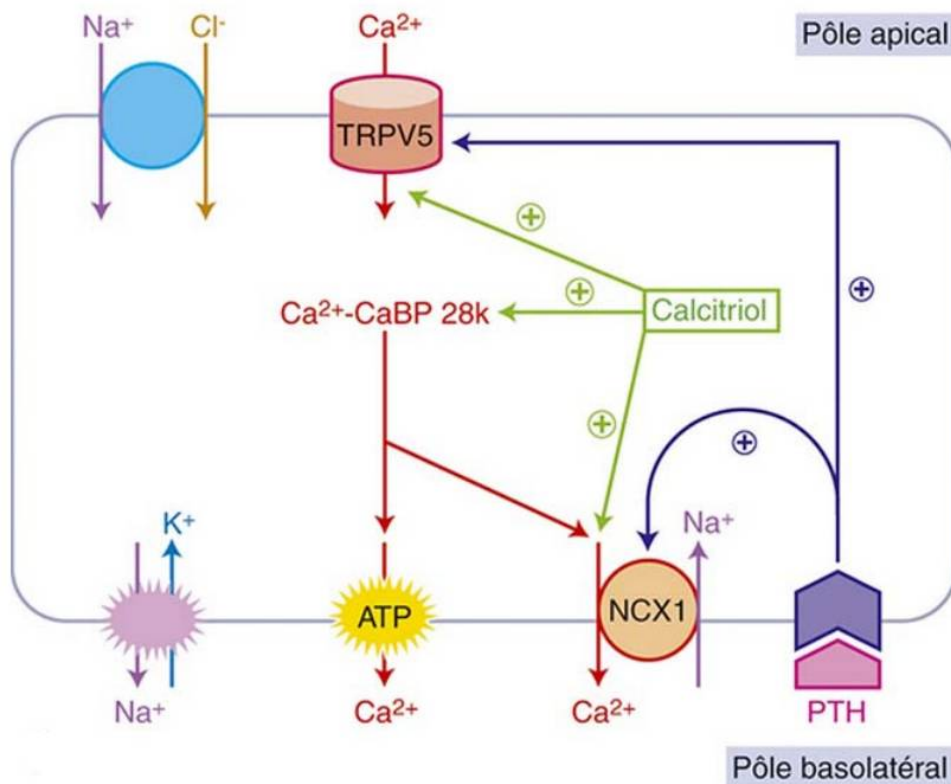


Figure 14 : réabsorption du calcium au niveau d'une cellule tubulaire distale.[102]

2 Conséquences osteo-articulaires de l'hypovitaminose D :

Le déficit en vitamine D entraîne une hypocalcémie par diminution de l'absorption intestinale et de la réabsorption rénale du calcium. La chute du calcium provoque une augmentation de la synthèse et de la sécrétion de PTH, augmentant par conséquent l'hydroxylation de 25(OH)D en 1,25 (OH)2D active.[105]

La diminution du calcitriol entraîne également une diminution du rétrocontrôle de la PTH, ce qui provoque une élévation de cette dernière. D'où une hyperparathyroïdie secondaire afin de maintenir le taux de calcium dans le sang, tout en mobilisant les réserves osseuses ce qui engendre notamment une déminéralisation osseuse, en fait l'hyperparathyroïdie secondaire est une réaction du corps visant à compenser les troubles du métabolisme phosphocalcique. [106]

La vitamine D a un effet sur la densité et la solidité des os, ainsi que sur la croissance optimale du squelette. Une carence profonde et prolongée en vitamine D peut provoquer des pathologies osseuses caractérisées par un défaut de minéralisation de la matrice osseuse : rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte.[107]

2.1 Rachitisme et ostéomalacie:

Une chute du taux sériques de 25(OH)D quel que soit âge est accompagnée d'une majoration de l'incidence de l'ostéoporose, une carence profonde en vitamine D est à l'origine de certaines pathologies caractérisées par un manque de minéralisation osseuse, comme le rachitisme chez les enfants et ostéomalacie chez l'adulte. Cependant les défauts peu profonds n'entraînent pas des défauts de minéralisation, mais favorisent l'ostéoporose.[55]

Il est reconnu que certains déficits en vitamine D ne sont pas accompagnés par du rachitisme ou d'ostéomalacie, il peut y avoir plusieurs origines du rachitisme ou d'ostéomalacie, la carence vitaminique représente la principale cause. Une concentration plasmatique de 25(OH)D inférieure à 25 nmol/L (< 10 ng/ml) est constamment retrouvée dans l'ostéomalacie et le rachitisme carenciel.[108]

Le rachitisme est une maladie squelettique qui affecte les zones osseuses à croissance rapide et qui est principalement causée par une carence en vitamine D.[109]

Il existe trois stades évolutifs du rachitisme selon la classification de Fraser :

- Stade 1 : est caractérisé par une hypocalcémie et des signes radiographiques discrets, la PTH est encore normale.
- Stade 2 : l'hyperparathyroïdie réactionnelle à l'hypocalcémie est responsable d'une résorption osseuse augmentée.
- Stade 3 : la calcémie est très abaissée malgré une PTH et une phosphatase alcaline très élevées, la phosphatémie est très abaissée et les signes de déminéralisation osseuse sont majeurs. [110]

Le stade de rachitisme sévère est le résultat d'un manque prolongé d'apport chez les enfants de plus de 2 ans. Ce stade est caractérisé par une déminéralisation osseuse et déformation des membres. Il existe des incurvations diaphysaires nettes, surtout des membres inférieurs, à cause du poids. Il y a des déformations du tibia inférieur, une angulation des têtes fémorales en coxa vara déterminant une allure de "canard" mais aussi un véritable varum avec des jambes en forme de "parenthèses". Au niveau du thorax, la déformation est variable, mais il y avait notamment une dépression horizontale le long du bord inférieur déformé en "crinoline". Enfin, il y a une limitation de la croissance staturopondérale avec une infléchissement des courbes.[109]

La principale cause d'ostéomalacie chez l'adulte est une déficience sévère et prolongée en calcitriol, à la différence de l'ostéoporose qui ne se manifeste cliniquement que lors de complications de fractures, l'ostéomalacie peut entraîner des douleurs osseuses, pelvicurales ou de la ceinture scapulaire, une sensibilité douloureuse à la pression des côtes, du sternum, de la crête tibiale. La douleur et une importance fonctionnelle pseudo-myopathique des membres inférieurs provoquent des troubles de la marche, et peut même immobiliser les patients. Des déformations de certains os longs ont été observé tardivement. Cette diversité des signes cliniques est trompeuse et fait souvent faussé le diagnostic, les signes étant attribués au vieillissement, à l'arthrose, rhumatisme des ceintures, et fibromyalgie. [111]

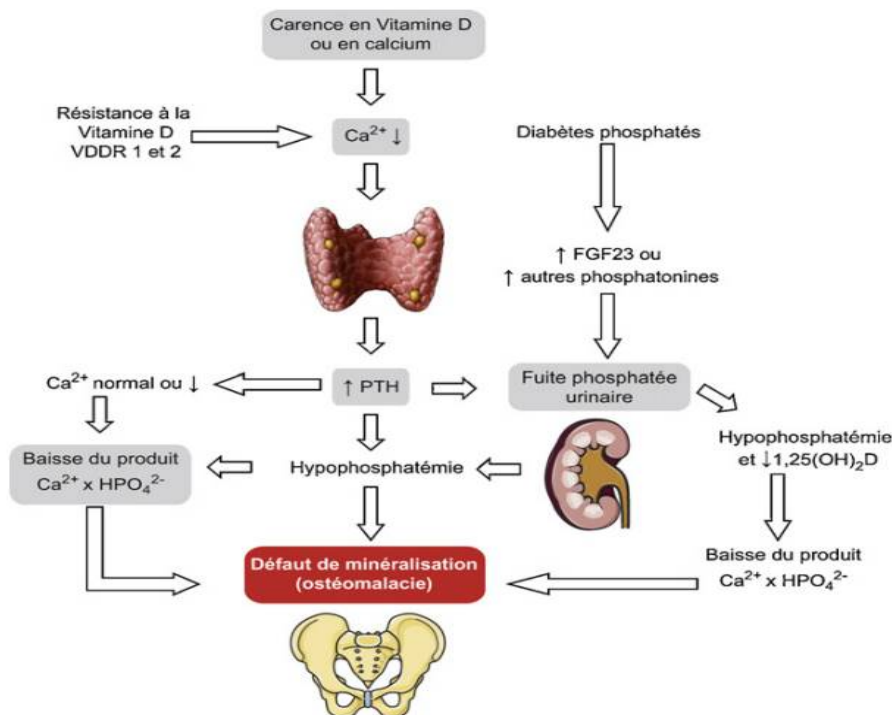


Figure 15 : Principales modifications biochimiques et endocriniennes conduisant à un trouble de minéralisation osseux de type ostéomalacie. [111]

Les principales causes de l'ostéomalacie carentielle sont présentées dans le (Tableau 7).

Tableau 7 : Les principales causes de l'ostéomalacie carentielle.[111]

Pathologie	Mécanisme
<i>Défaut d'exposition solaire (anhélie) Pigmentation cutanée</i>	Déficit de synthèse cutanée de la vitamine D
<i>Vieillesse</i>	Baisse du 7-déhydrocholestérol cutané et moindre synthèse cutanée de la vitamine D
<i>Obésité</i>	Stockage de la vitamine D dans le tissu adipeux
<i>Maladie cœliaque, bypass ou résection de l'intestin, maladie de Crohn, pancréatite chronique, mucoviscidose</i>	Malabsorption intestinale et diminution de la biodisponibilité de la vitamine D
<i>Hépatopathie sévère (cirrhose biliaire primitive)</i>	Défaut de 25 hydroxylation de la vitamine D
<i>Syndrome néphrotique</i>	Fuite rénale de vitamine D associée à sa protéine de transport (DBP)
<i>Anticonvulsivants, rifampicine</i>	Accélération du catabolisme de la 25(OH)D
<i>Mutation du gène CYP2R1 [OMIM 600081]</i>	Anomalie génétique de la 25 hydroxylation

Rachitismes par anomalie du métabolisme de la vitamine D

Le rachitisme pseudo-carenciel : est le résultat d'une anomalie génétique de la voie de stimulation de la vitamine D. Il existe deux types :

Le rachitisme pseudo-carenciel de type I : le plus répandu, également connu sous le nom de **PDDR** (Pseudo-vitamin D Deficiency Rickets), il est secondaire à un déficit de la 1-alpha-hydroxylase rénale, se traduit par une incapacité d'achever l'étape finale d'activation de la 1,25OH₂ vitamine D. Le bilan phosphocalcique révèle une hypocalcémie sévère malgré une PTH élevée et un taux de 25-OH vitamine D3 normal, le taux de 1,25-OH₂ vitamine D3 est lui très abaissé.[110]

Le rachitisme pseudo-carenciel de type II ou **Rachitismes vitamino-D-résistants** : Certaines formes de rachitisme et d'ostéomalacie présentent une résistance à l'administration de vitamine D, causé par des mutations du gène codant pour le VDR provoquent cette rare maladie génétique récessive connue sous le nom de rachitisme héréditaire résistant à la vitamine D (HVDRR), également connu sous le nom de rachitisme dépendant de la vitamine D de type II. Les patients atteints d'HVDRR développent un rachitisme précoce et présentent une hypocalcémie, une hypophosphatémie, des taux élevés de calcitriol sérique et une hyperparathyroïdie secondaire, certains patients souffrent également d'une alopecie corporelle totale et peuvent développer des lésions cutanées ou des kystes dermiques.[112]

Tableau 8 : Diagnostic différentiel des différents types de rachitisme. [110]

	Rachitisme carenciel	Rachitisme vitamino-résistant de type I	Rachitisme vitamino-résistant de type II
Clinique		• Début précoce	• Début précoce • Rachitisme sévère • Alopecie
Calcémie	Normale ou ↓	↓	↓
Phosphatase alcaline	↑	↑	↑
Phosphatémie	Normale ou ↓	Normale ou ↓	Normale ou ↓
PTH	↑	↑	↑
↑ 25-OH vitamine D3	↓↓	Normale	Normale
1,25-OH₂ vitamine D3	↓	↓	↑↑
FGF23	Normale	Normale	Normale

2.2 L'ostéoporose :

L'ostéoporose est définie comme une maladie osseuse métabolique caractérisée une diminution de la masse osseuse et une détérioration microarchitecturale du tissu osseux, ce qui entraîne une fragilité osseuse accrue et par conséquent augmentation du risque de fractures osseuses caractéristiques notamment des vertèbres.[113]

Un déficit en vitamine D est responsable directement et indirectement d'un risque fracturaire élevé, en effet l'hypovitaminose D entraîne une diminution d'absorption du calcium intestinal. Et donc une hypocalcémie qui augmente les taux plasmatiques de PTH. Celle-ci augmente le remodelage ce qui contribue à long terme à la déminéralisation osseuse, à la diminution de la densité minérale osseuse augmentant ainsi le risque des fractures. [114], [115]

2.3 Arthrose

L'arthrose est la maladie articulaire la plus fréquente, touche préférentiellement les genoux, les hanches, les mains et le rachis. Elle est caractérisée par une dégradation progressive du cartilage articulaire avec douleur et raideur articulaires.[116]

Les chondrocytes, cellules constitutives du cartilage expriment le VDR, une hypovitaminose D risque d'augmenter le catabolisme du cartilage. En outre, la vitamine D a un effet sur l'os sous chondral et les muscles péri-articulaires. Des études longitudinales ont révélé qu'un faible taux de vitamine D est associé à une aggravation de l'arthrose. [117]

Une étude réalisée dans la cohorte de Framingham, Mc Alindon et al ont constaté que les sujets avec des concentrations en 25(OH)D inférieures à 30 ng/ml présentaient un risque trois fois plus élevé d'aggravation de l'arthrose du genou.[118]

Une étude à l'université de Californie aux États-Unis menée auprès de 1107 personnes âgés de 77 ans a montré que le risque de souffrir d'arthrose de la hanche est 2 fois plus élevé chez les sujets carencés que ceux qui ont un taux normal de vitamine D. Les chercheurs ont également fait une radiographie des hanches des participants pour suivre l'état de leurs articulations. Ces résultats mettent donc en évidence le rôle important de la vitamine D dans l'apparition de l'arthrose. Selon les auteurs, la vitamine D stimule la minéralisation osseuse et cartilagineuse.[119]

Cependant, un essai randomisé d'une durée de 2 ans a été mené chez 146 sujets souffrant de gonarthrose symptomatique. La douleur a significativement diminué dans les 2 groupes (test et placebo) sans différence. La perte osseuse cartilagineuse évaluée en IRM est comparable dans les 2 groupes (-4,3 % versus -4,25 %). Ces résultats montrent que la supplémentation en vitamine D n'a pas d'effet sur la douleur et l'atteinte structurale.[120]

II. Vitamine D et fonction musculaire

1. Mécanisme d'action

La mise en évidence de récepteurs hautement spécifiques à la vitamine D (VDR) dans la cellule musculaire, permet d'expliquer l'effet bénéfique de la vitamine D sur la fonction musculaire. [121]

Au niveau des muscles il existe deux types de récepteurs VDR, l'un jouant le rôle de récepteur nucléaire, et l'autre situé sur la membrane plasmique de la cellule dans les cellules musculaires ce qui entraîne non seulement des effets génomiques, mais également des effets non-génomiques. [122]

Effets génomiques :

- Élargissement des fibres musculaires à contraction rapide.
- La formation du complexe 1,25(OH)₂D-VDR dans cellules musculaires induit la production des protéines impliquées dans le transport du calcium augmentant ainsi sa disponibilité à l'intérieur des cellules.
- La prolifération et la différenciation des myoblastes avec augmentation de la surface des fibres musculaires de type IIa, cibles de la vitamine D. [123]

Effets non-génomiques :

- Accroissement du calcium cytosolique en régulant sa diffusion via les canaux calciques membranaires des cellules musculaires. [124]
- La calcitriol modifie rapidement le flux de Ca²⁺ par l'activation de la phospholipase C (PLC) médiée par la protéine G, générant ainsi du diacylglycérol, de l'IP₃ et de l'adényl cyclase avec l'augmentation aiguë simultanée des niveaux d'AMP cyclique.[125]

2. Conséquences cliniques de l'hypovitaminose D sur le muscle :

En plus des fractures l'hypovitaminose D est souvent associée à un manque de performance, représentées par la faiblesse musculaire, la diminution des performances physiques et les chutes. Des études ont démontré un effet positif de la vitamine D sur les muscles notamment la performance physique. [121] La supplémentation en vitamine D lors des ostéomalacies carencielles conduit également à une évolution favorable des atteintes musculaire des ceintures. [117]

La supplémentation en vitamine D est recommandée depuis longtemps pour les personnes âgées (> 65 ans) afin de traiter ou de prévenir l'ostéoporose¹, et certaines données préliminaires suggèrent des améliorations de la santé musculo-squelettique[126].

Des études menées au hasard sur l'effet de la vitamine D et le risque de fracture ont suggéré l'effet bénéfique de la vitamine D sur le muscle, ce qui pourrait expliquer son action rapide observée sur le risque de fracture. Une récente méta-analyse a montré l'effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine D de 800 à 1000 UI/j sur la force et l'équilibre musculaires.[127]

Les premières études d'observation ont révélé une forte association entre les faibles taux sériques de 25(OH)D et la survenue de la sarcopénie. Cela signifie qu'il existe une relation de causalité, et qu'un faible taux de 25OHD pourrait être un marqueur d'une mauvaise état générale. Des études d'intervention ont montré qu'une supplémentation en vitamine D améliorait les performances musculaires des sujets âgés carencés (facilité à se lever d'une chaise sans l'aide des mains, amélioration de la vitesse de déplacement sur une courte distance.

Pour la vitesse de contraction, une seule étude a montré que le délai d'obtention de la force maximale d'un muscle soléaire de rat était plus long chez les rats carencés en vitamine D comparés aux rats contrôles, et que cet effet était réversible après correction des taux de vitamine D. [128]

Chez 4100 patients âgés de plus de 60 ans dans l'étude de NHANES III, on note une diminution des capacités musculaires pour des taux sériques de vitamine D inférieurs à 100 nmol/l. [129]

2.1 Le risque des chutes :

Il est désormais acquis qu'un faible niveau de 25(OH)D favorise la survenue de chutes et de fractures. Cette observation permet de supposer que l'effet positif de la vitamine D sur la puissance musculaire n'est peut-être pas lié à la force musculaire, mais à la vitesse de contraction. [127]

Des études ont également montré que les taux de vitamine D sont inversement associé au risque de chute et positivement associé aux performances physiques. Cependant dans une revue de la littérature portant sur 33 essais cliniques et un collectif total de 2496 sujets âgés, seuls trois essais ont montré une amélioration significative de la force musculaire. [130]

Dans une étude portant sur la prévention des chutes, la présence d'hypovitaminose D chez les patients de plus de 65 ans a été estimée de à 40-50% chez les non-chuteurs, mais elle dépasse les 70% chez les chuteurs, Il a également été observé, dans une population de sujets âgés institutionnalisés, que les chuteurs avaient des concentrations sériques de vitamine D significativement plus basses que les non-chuteurs. [131]

Une méta-analyse de six études (1237 patients) prouve que la vitamine D réduit le risque de chute de 22 % chez les patients ambulatoires ou vivant en institution.[132]

La méta-analyse la plus récente rassemblant 8 études randomisées a prouvé que les doses les plus fortes de vitamine D (entre 700 et 1000 UI/j) entraînent une baisse de 19% du risque de chute, et que les concentrations plasmatiques de 25(OH)D supérieur ou égal à 24 ng/ml étaient associés à une réduction de 23% du risque de chute, plus importante avec la vitamine D3 qu'avec la vitamine D2.[133]

Il semble que les taux de vitamine d entre 75 nmol/l à 100 nmol/l qui peuvent améliorer la fonction musculaire et de réduire le risque de chute et de fracture, avec des apports réguliers de vitamine D3 d'au moins 800UI/j à 1000UI/j. [107], [134]

2.2 Sarcopénie :

Le terme sarcopénie a été initialement utilisé pour désigner une perte musculaire liée à l'âge. La sarcopénie se définit à la fois par une perte de masse, et une altération de la fonction musculaire. [135]

Des carences plus spécifiques, comme celle concernant la vitamine D, peuvent contribuer au développement de la sarcopénie. L'étude prospective Longitudinal Aging Study Amsterdam, comportant plus de 1500 sujets âgés de 55 à 85 ans, a montré que le risque de sarcopénie est deux fois plus fréquent chez les sujets présentant un taux abaissé de 25-OHD et/ou un taux élevé de PTH. [136]

2.3 Les douleurs musculaires :

Les douleurs musculaires sont fréquemment liées à un déficit en vitamine D. Le récepteur de la vitamine D a été identifié dans le tissu musculaire et pourrait expliquer l'implication de la carence vitaminique D dans la faiblesse musculaire et les troubles régionaux de la douleur tels que les lombalgies. [137]

L'insuffisance en vitamine D a été associée à des douleurs musculo-squelettiques diffuses inexplicables, ce qui suggère que de faibles taux de vitamine D peuvent être à l'origine de la douleur diffuse. Dans une étude portée sur un sous-groupe de 50 patients ayant un taux de vitamine D inférieur à 20 ng/mL et souffrant des douleurs musculaires, la supplémentation en vitamine D n'a pas apporté une atténuation significative des douleurs en la comparant au placebo, la prise de 50 000 UI en vitamine D2 une fois par semaine durant 3 mois a corrigé les niveaux de vitamine D de 50 % des cas, sans amélioration des symptômes dans ce sous-groupe. [138]

Dans une étude menée sur 138 patients souffrant de fibromyalgie, une supplémentation de 50 000 unités de vitamine D3 durant 8 semaines a nettement amélioré les symptômes par rapport au placebo chez 100 sujets présentant une hypovitaminose modérée entre 10 et 25 ng/mL, cependant la supplémentation en vitamine D n'a abouti à aucun effet chez 38 patients ayant un niveau de vitamine D inférieur à 10 ng/mL. [139]

III. Vitamine d et risque cardiovasculaire

La carence en vitamine D a des effets bien connus sur l'homéostasie phosphocalcique. Les études récentes ont suggéré qu'un faible taux de 25-hydroxyvitamine D pourrait avoir des conséquences physiologiques et cliniques plus larges, en particulier sur le système cardiovasculaire. Les VDR impliqués dans l'effet cardiovasculaire de la vitamine D ont été identifiés au niveau du muscle lisse vasculaire, l'endothélium et les cardiomyocytes.[140]

De nombreuses études observationnelles et expérimentales apportent des arguments en faveur d'un rôle protecteur de la vitamine D sur les maladies cardiovasculaires.[141]

1. Vitamine D et hypertension

La vitamine D peut influencer la pression artérielle via sa capacité à réguler négativement le système rénine-angiotensine est la plus étudiée. Le système rénine-angiotensine joue un rôle important dans la régulation de la pression artérielle.[142]

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ joue le rôle d'un régulateur endocrinien négatif du système rénine-angiotensine, via le contrôle l'expression du gène de la rénine. Son rôle essentiel se manifeste dans l'homéostasie des électrolytes, du volume et de la pression sanguine fait supposer que les analogues de la vitamine D pourraient aider à prévenir ou à réduire l'hypertension. [143]

L'activité de la rénine est inversement liée aux taux plasmatique de vitamine D. En effet, la variation de l'activité de la rénine plasmatique chez les personnes souffrants d'hypertension correspond à une altération de la distribution du calcium et du magnésium entre les différents compartiments intracellulaires et extracellulaires.[144]

De plus, il a été rapporté que la supplémentation en vitamine D3 réduit la pression sanguine chez les patients souffrant d'hypertension essentielle.[145]

Des études d'intervention ont montré que l'exposition à des rayonnements UVB ou la prise de vitamine D contre placebo peut réduire significativement la pression artérielle chez des patients hypertendus.[146], [147]

Dans une étude pendant quatre mois, l'administration de la vitamine D3 contre placebo à 39 sujets souffrant d'hypertension légère à modérée. Une élévation significative de l'activité rénine plasmatique (ARP) a été observée dans le groupe de traitement par rapport au placebo, mais la réponse moyenne de la pression artérielle était similaire dans les deux groupes. Lorsque le groupe de traitement a été divisé en fonction de l'APR avant traitement, on a constaté que les sujets ayant une faible APR présentaient une réduction de la pression artérielle diastolique, tandis que ceux ayant une APR élevée augmentaient leur pression artérielle par rapport au placebo. Les sujets ayant de faibles valeurs de calcium ionisé dans le plasma et des niveaux élevés d'hormone parathyroïdienne avant le traitement ont également

montré une réduction de la pression artérielle diastolique. Cette étude soutient l'idée d'une relation entre le métabolisme du calcium et le système rénine-aldostérone dans l'hypertension essentielle et décrit un effet bénéfique de la supplémentation en vitamine D sur la pression artérielle dans l'hypertension à faible taux de rénine. [148]

2. Vitamine D et athérosclérose :

La vitamine D est connue par sa régulation du dépôt de calcium dans le squelette axial, les données actuelles suggèrent qu'elle pourrait également réguler le dépôt de calcium dans les parois vasculaires. Ce qui pourrait expliquer l'association observée depuis longtemps entre l'ostéoporose et la calcification vasculaire.[149]

Les effets anti-athérosclérotiques de la vitamine D comportent :

- L'inhibition de l'absorption du cholestérol par les macrophages et la formation de cellules spumeuses.
- La régulation négative de la prolifération et de la migration des cellules musculaires lisses vasculaires.
- La suppression de l'activation endothéliale déclenchée par l'inflammation et de l'expression des molécules d'adhésion endothéliales. [150]

Expérimentalement un excès de vitamine D pourrait induire des calcifications vasculaires. À l'inverse, dans l'insuffisance rénale chronique, de faibles taux de vitamine D sont associés à une extension des calcifications vasculaires améliorées par l'administration de calcitriol.[151]

Dans une étude épidémiologique, réalisée en 2011 dans le but d'évaluer l'effet de la vitamine D sur la souplesse des artères, les chercheurs ont trouvé une faible dilatation de l'artère brachiale chez les personnes ayant une carence en vitamine D. [149]

3. Effet sur les cellules cardiaques :

Un effet direct du calcitriol sur les cardiomyocytes a été mis en évidence. En effet, les carences en vitamine D peuvent être accompagnées de cardiomégalie avec un contrôle de l'hypertrophie des myocytes cardiaques.[152]

De même, la 1,25(OH)₂D₃ augmente les protéines des myocytes et la taille des cellules, ce qui suggère qu'elle induit une hypertrophie des myocytes cardiaques. Les résultats indiquent que la 1,25(OH)₂D₃ régule directement la prolifération des myocytes. Le mécanisme par lequel la 1,25(OH)₂D₃ régule la prolifération des myocytes porte sur le blocage de l'entrée dans la phase S du cycle cellulaire.[153]

Chez les sujets avec une cardiomyopathie et en situation d'insuffisance rénale terminale, l'apport de 1,25(OH)₂D₃ et de 25(OH)₂D₃ améliore la fonction ventriculaire gauche.[152]

Dans une étude récente, le déficit en vitamine D était fréquemment retrouvé chez des sujets diabétiques ayant eu un infarctus aigu du myocarde, en situation précaire, et avec un faible niveau d'activité physique. [154]

IV. Vitamine D et diabète

Des preuves épidémiologiques cohérentes ont établi une relation entre la carence en vitamine D et l'augmentation de la prévalence du diabète de type 1 ou de type 2.[155]

En effet, cette vitamine pourrait interagir avec différents mécanismes :

- La vitamine D agit indirectement sur l'insulinosécrétion en régulant les concentrations du calcium extracellulaire et les flux calciques des cellules β.[156]
- Elle stimule l'expression des récepteurs de l'insuline au niveau des tissus cibles périphériques.[157]
- Elle est impliquée dans l'insulinorésistance par ses effets sur le système Rénine Angiotensine. En effet, l'angiotensinogène II inhibe l'action de l'insuline, ce qui diminue le captage du glucose au niveau de ces cellules.[158]
- Elle module la composante inflammatoire du diabète de type 2.[159]

1. Vitamine D et diabète de type 1

Le diabète de type 1 se caractérise par la destruction auto-immune des cellules β productrices d'insuline dans les îlots de Langerhans du pancréas. Les facteurs spécifiques qui

déclenchent le processus auto-immunitaire ne sont pas encore bien compris, mais la destruction des cellules B commence souvent pendant la petite enfance et se poursuit sur plusieurs mois ou années. Le pic d'incidence se situe autour de la puberté, et la maladie est généralement diagnostiquée avant l'âge de 30 ans. Au moment où le diabète de type 1 est diagnostiqué, environ 80 % des cellules ont été détruites.[160]

Des données plus fondamentales crédibilisent également la relation entre vitamine D et DT1. La cellule β -pancréatique exprime le récepteur de la vitamine D et possède une activité 1 α -hydroxylase. De plus, en régulant la concentration calcique extracellulaire et les flux calciques transmembranaires, la vitamine D contribue à moduler la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline. Enfin, les propriétés immuno-modulatrices de la vitamine D sont à même d'agir sur le processus auto-immuns conduisant au DT1.[155]

Des preuves solides d'un effet de la vitamine D sur le risque de diabète de type 1 proviennent d'expériences menées sur la souris diabétique non obèse (NOD), ces souris NOD présentent une pathogenèse y compris de destruction auto-immune des cellules, similaire à celle de l'homme. L'administration de la 1,25-dihydroxyvitamine D en doses pharmacologiques à des souris NOD, a empêché le développement du diabète.[161]

In vitro, la vitamine D agit comme un agent immunosuppresseur, réduisant la prolifération des lymphocytes et la production de cytokines. En outre, chez les animaux, l'administration de vitamine D (1,25 (OH)₂D₃) semble prévenir le développement du diabète de type 1. Des facteurs dans la petite enfance peuvent affecter le risque de développement du diabète plus tard dans la vie.[162]

Les données épidémiologiques montrent une multiplication par trois du diabète de type 1 chez l'homme lorsque la carence en vitamine D est présente dans les premiers mois de la vie.[163]

Une supplémentation en 1-25(OH)₂D prévient l'insulite (le processus auto-immun de destruction des cellules B des îlots de Langerhans) et le diabète chez la souris NOD. Une supplémentation importante, de 2 000 UI/j durant la première année de vie chez l'enfant, diminue significativement l'incidence du DT1 avant l'âge de 30 ans (Risque relatif, RR = 0,22) alors que les enfants ayant présenté une carence vitaminique ont un risque multiplié par trois [8].

Les résultats d'une grande étude cas-témoins suggèrent qu'une supplémentation en vitamine D pendant la petite enfance peut prévenir le diabète de type 1. Une autre étude a également trouvé une relation entre l'utilisation maternelle d'huile de foie de morue pendant la grossesse et la fréquence du diabète de type 1 chez leurs enfants.[162]

2. Vitamine D et diabète type 2

Une carence en vitamine D entraîne une réduction de la sécrétion d'insuline chez les rats et les humains, une supplémentation améliore la fonction des cellules B et la tolérance au glucose. Il existe de nombreuses données suggérant l'action de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline, notamment la présence de VDR dans les cellules B et de protéines DBP dans le tissu pancréatique.[164]

Au-delà de son rôle éventuel sur la sécrétion d'insuline, la vitamine D a un impact bénéfique sur l'action de l'insuline, soit d'une manière directe en stimulant l'expression des récepteurs de l'insuline, soit indirectement en permettant un passage optimal du calcium transmembranaire et assurant ainsi le réservoir cytosolique de calcium. Le calcium est un ion indispensable au déroulement correct des processus intracellulaires médiés par l'insuline.[155]

Il est actuellement admis que le diabète de type 2 est associé à une inflammation systémique. Des taux élevés des marqueurs d'inflammation ont été retrouvés chez les patients diabétiques, de même ces marqueurs peuvent être utilisés dans la prédiction d'un diabète de type 2. Un certain nombre de publications font état de l'intérêt de ces marqueurs de l'inflammation dans la prédiction de développer un diabète de type 2.[165]

L'inflammation systémique serait impliquée dans l'insulinorésistance, en particulier dans la captation du glucose. On a montré que la neutralisation du TNF- α chez les rats obèses engendrait une augmentation de 2,6 fois la captation du glucose induite par l'insuline.[166]

L'élévation des taux de cytokine déclenche l'apoptose des cellules pancréatiques β , et provoque par conséquent une insulinodéficiência. De ce fait, la vitamine D pourrait diminuer l'insulinorésistance et favoriser la survie des cellules β par différents mécanismes (Figure 16):

- Des VDRE ont été identifiés dans le promoteur des gènes de cytokines. Ainsi, la vitamine D interférerait avec les facteurs de transcriptions impliquées dans la production nucléaire des cytokines. [167], [168]

- La vitamine D pourrait diminuer l'activation du facteur nucléaire $\kappa\text{-}\beta$, qui est un élément majeur dans la régulation des cytokines pro-inflammatoire. [169]

- La vitamine D empêcherait l'apoptose des cellules β par les cytokines en agissant sur la voie de régulation de l'expression de la calbindine (protéine de liaison du calcium), l'apoptose étant dépendante de la concentration en calcium. [170]

En outre, la vitamine D peut favoriser la sensibilité à l'insuline et renforcer la survie des cellules pancréatique β en les protégeant de l'apoptose et en régulant ainsi la production et les actions des cytokines pro-inflammatoires qui provoquent l'inflammation de bas grade présente dans le DT2.[155]

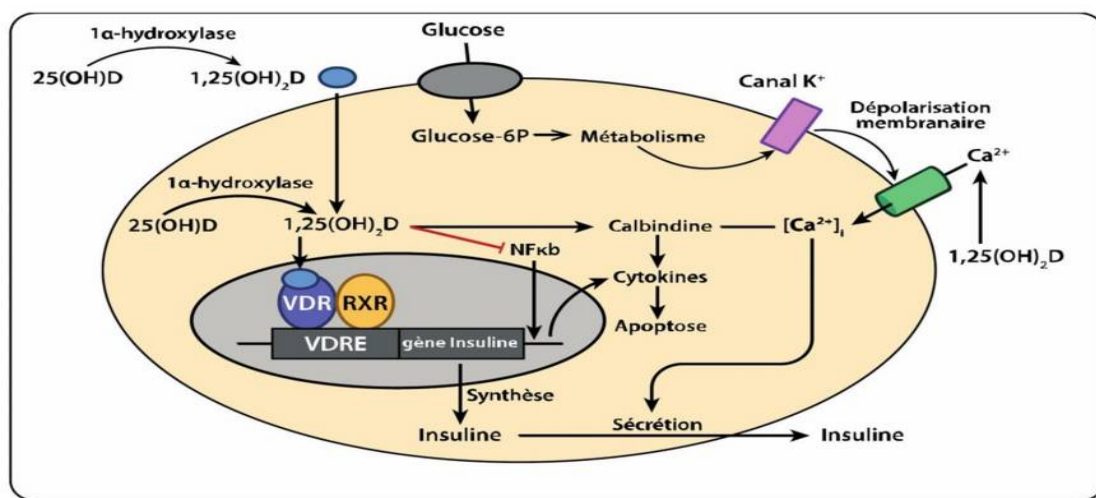


Figure 16 : Mécanismes d'action de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline au niveau de la cellule β pancréatique.[171]

Selon une étude sur 90 sujets diabétiques durant 12 semaines, répartis aléatoirement en trois groupes :

- Le premier groupe : ont consommé une boisson ordinaire.
- Le deuxième groupe : une boisson enrichie avec 500UI de vitamine D et 150mg de calcium.
- Le troisième groupe : une boisson contenant 500 UI de vitamine D et 250 mg de calcium.

Dans ces deux groupes bénéficiant d'une supplémentation de la vitamine D la glycémie à jeun a diminué après 3 mois de 13 % en moyenne, l'indice de masse grasse de 1 %, contre une augmentation de la vitamine D de 32 %. Les chercheurs en ont déduit qu'un apport quotidien de vitamine D à 25 µg par jour, avec ou sans ajout de calcium, améliorerait le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2. [172]

V. Vitamine D et obésité :

L'obésité est habituellement associée à de faibles taux sériques de 25-hydroxyvitamine D, ceci a été expliqué comme étant le résultat de multiples facteurs, notamment une exposition réduite à la lumière du soleil en raison d'une mobilité limitée, une rétroaction négative des niveaux de 1,25(OH)₂ vitamine D et d'hormone parathyroïdienne (PTH) sur la synthèse hépatique de la 25(OH) vit D, et un stockage excessif de la 25(OH) vit D dans le tissu adipeux en raison d'une masse adipeuse accrue ce qui va entraîner une séquestration de la vitamine D au niveau du tissu adipeux, diminuant ainsi sa biodisponibilité. Les personnes obèses auraient donc besoin de doses plus élevées de supplémentation en vitamine D que les personnes normaux.[173]

Le calcitriol exerce un rôle important dans la modulation du fonctionnement des adipocytes (Figure 17). Selon l'apport calcique la vitamine D régule l'activité adipocytaire soit par :

- Voie génomique via son action sur le VDR en inhibant l'expression de la protéine découplante 2 (UCP2 pour uncoupling protein 2), celle-ci joue un rôle dans le transport des acides gras à travers la membrane mitochondriale interne
- Voie non génomique lorsque le régime alimentaire est pauvre en calcium : via son récepteur MARRS situé sur la membrane adipocytaire .Ceci reflète la relation entre le calcium alimentaire et l'obésité. En réponse à un régime alimentaire pauvre en calcium, le Calcitriol augmente le flux de Ca²⁺ entrant dans les adipocytes par sa capacité à inhiber la lipolyse et à stimuler la lipogénèse ce qui contribue au développement de l'obésité[174]

Une étude espagnole réalisé en 2007 porté sur :

- 43 femmes avec obésité morbide (IMC > 40)
- 28 femmes avec obésité non morbide (30 > IMC > 40)
- 50 femmes avec (IMC < 30)

Les femmes obèses présentaient des taux de 25(OH)D nettement inférieurs à ceux des femmes ayant un (IMC < 30). En effet, la concentration de 25(OH)D est inversement liée au poids, et à la quantité des grasses corporelles. Ce lien entre la graisse corporelle et la 25(OH)D a été observé même après adaptation de l'IMC et le rapport taille-hanche. Les chercheurs ont expliqué cette relation par le stockage de la vitamine D dans les adipocytes, en signalant toutefois qu'un facteur comportemental pourrait également jouer un rôle dans cette association, par une mobilité réduite des personnes souffrant d'obésité morbide, et une moindre exposition au soleil pour des raisons esthétiques, avec des vêtements plus couvrants.[175]

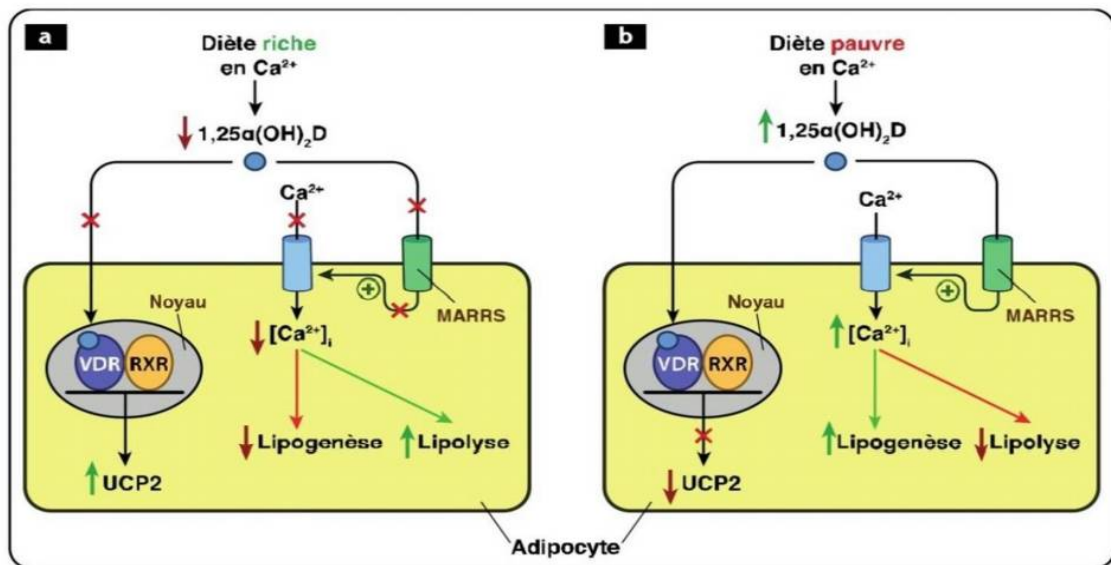


Figure 17 : Actions de la vitamine D sur le métabolisme de l'adipocyte.

(a) inhibition des effets du calcitriol lorsque l'apport alimentaire est riche en calcium.

(b) activation des effets du calcitriol lorsque l'apport alimentaire est pauvre en calcium, résultat est une suppression de l'expression de la protéine découplante UCP2, associé à une inhibition de la lipolyse contre une stimulation de la lipogenèse, d'où un risque d'obésité.[174]

VI. Vitamine D et système immunitaire

La vitamine D exerce un effet étendu et diversifié sur le système immunitaire. Elle semble avoir un rôle dans la défense contre les différents agents pathogènes auxquels l'organisme est exposé en stimulant l'immunité innée, il paraît également qu'elle joue un rôle bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, le diabète de type 1, le lupus érythémateux systémique ou la polyarthrite rhumatoïde, via la suppression de l'immunité adaptative. [176]

La majorité des cellules du système immunitaire (lymphocytes B et T, polynucléaires neutrophiles, macrophages et cellules dendritiques) expriment le VDR. [177]

Les actions immunomodulatrices de la vitamine D concernent les cellules de la lignée monocytes-macrophages comme celles des lignées lymphocytaires. Deux caractéristiques semblent essentielles pour expliquer l'effet de la vitamine D sur le système immunitaire :

- La possibilité de cette vitamine d'être synthétisée par les macrophages.
- Sa capacité d'inhiber la prolifération des lymphocytes T. [178], [179]

Les monocytes-macrophages et les cellules dendritiques peuvent exprimer le VDR à l'état basal, alors que les lymphocytes T et B l'expriment principalement à l'état activé. Les macrophages ainsi que certaines cellules dendritiques ont l'équipement enzymatique nécessaire à l'hydroxylation de la vitamine D native, les lymphocytes B et les lymphocytes T activés expriment seulement la 1 alpha-hydroxylase. Contrairement à l'enzyme rénale, la 1- α -hydroxylase des cellules immunitaires est régulée par des facteurs immunologiques tels les interférons gamma, et non pas par les paramètres du métabolisme phosphocalcique.[180]

Tableau 9 : Les effets de la vitamine D sur les cellules de l'immunité. [180]

Effecteurs de l'immunité	Effets de la vitamine D
Macrophages	<ul style="list-style-type: none"> - activation de l'immunité innée par les défensines - augmentation de l'expression de la cathélicidine - diminution des métalloprotéinases - suppression de la COX-2 entraîne une chute de PGE2 - fusion des autophagosomes avec les lysosomes dans les macrophages
Les cellules dendritiques myéloïdes	<ul style="list-style-type: none"> - diminution de IL-12 et IL-23 - blocage de la différenciation en lymphocytes T en Th1 - augmentation de IL-10 - diminution des molécules du CMH-II et de costimulation
Lymphocytes B	<ul style="list-style-type: none"> - diminution de la différenciation plasmocytaire - inhibition de la prolifération des lymphocytes B activés - diminution de la sécrétion d'IgE, IgG et IgM, et la production de cellules B mémoires - augmentation de la production des IL-10 par les lymphocytes B
Lymphocytes T	<ul style="list-style-type: none"> - diminution de IL-2, IL-6, IL-17 et l'IFNγ - augmentation de IL-4 et IL-5

1 Vitamine D et infection

Une grande étude transversale menée sur 19 000 personnes a révélé une augmentation significative du risque d'infection respiratoire lorsque le taux de 25(OH)D était faible, ce risque augmente en cas de bronchopathie obstructive ou d'asthme.[181]

La vitamine D freine les médiateurs pro-inflammatoires et stimule les cellules du système immunitaires, monocytes et macrophages, qui interviennent principalement dans la lutte contre les infections. Lors du processus infectieux, les monocytes et les macrophages sur-expriment le récepteur de type Toll « Toll-like receptor », le VDR et la 1- α -hydroxylase. L'activation du VDR induit à la fois une diminution des cytokines pro-inflammatoires (tumor necrosis factor- α , interleukine-1, interféron- γ) et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (notamment interleukine-10). La 1- 25-(OH) $_2$ D, produite au niveau local, va activer les macrophages en entraînant le mécanisme d'autophagie et le processus de synthèse

de peptides antimicrobiens, en particulier la cathélicidine,[182] qui est impliquée dans la défense de première ligne de l'organisme contre un agent pathogène. Les peptides antimicrobiens sont considérés comme des antibiotiques naturels, et qui vont contribuer à détruire l'agent infectieux dans les infections bactériennes.[183], [184]

1.1 Infections respiratoires aiguës :

Dans une étude, chez des adultes britanniques (de plus de 45 ans), les auteurs ont établi une relation entre le statut en vitamine D (mesuré par la 25-hydroxyvitamine D), les infections respiratoires saisonnières et la fonction pulmonaire, en effet chaque augmentation de 10 nmol/L de la vitamine D était associée à un risque d'infection inférieur de 7 %.[185]

Dans une méta-analyse des essais randomisés en double aveugle contre placebo, les résultats ont démontré que la supplémentation en vitamine D était associée à un risque moindre d'infection respiratoire aiguë. De plus, une diminution du risque d'infection a été observée chez les sujets recevant une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire en vitamine D, contrairement à ceux qui recevaient une dose mensuelle ou trimestrielle. Une supplémentation quotidienne ou hebdomadaire en vitamine D semble être plus efficace dans la prévention des infections respiratoires aiguës lorsque la concentration plasmatique de 25-(OH)D3 est inférieure à 25 nmol/L que lorsqu'elle est supérieure ou égale à cette valeur.[186]

1.1.1 Gripes et pneumopathies :

Le classique rhume est causé par plus de 200 virus différents qui présentent tous un pic d'activité en hiver. Il existe une relation inverse entre l'incidence de la grippe et la température extérieure, celle-ci étant étroitement liée à l'ensoleillement. Dans une étude menée en Russie auprès de 834 hommes jeunes inoculés par une souche de virus influenza vivant atténué à différentes périodes de l'année, les sujets inoculés en hiver étaient huit fois plus susceptibles de développer des signes cliniques d'infection (fièvre) que ceux inoculés en été.[187]

Une étude interventionnelle consist à exposer un groupe de 410 athlètes à des doses d'UVB pendant trois ans, contre un groupe témoin 446 athlètes non exposés, a permis de confirmer cette hypothèse.

Les témoins non exposés présentaient :

- ✓ 50 % plus d'infections virales respiratoires,
- ✓ 300% de jours d'absence en plus,
- ✓ Une durée de maladie 30% plus longue que les sujets irradiés,

Les sujets exposés aux UVB présentaient :

- ✓ une augmentation significative des IgA, IgG et IgM salivaires par rapport aux témoins.[188]

1.1.2 COVID-19

Tout d'abord, le COVID-19 et le virus de la grippe ont une présentation similaire de la maladie, ils provoquent tous les deux des maladies respiratoires, qui se présentent sous la forme d'un large éventail de maladies allant de l'état asymptomatique ou léger à la maladie grave et au décès. Deuxièmement, les deux virus sont transmis par contact, par des gouttelettes. Par conséquent, les mêmes mesures de santé publique, telles que l'hygiène des mains et les bonnes habitudes respiratoire (tousse dans votre coude ou un mouchoir et le jeter directement), sont des actions importantes que chacun peut prendre pour prévenir l'infection. La vitesse de transmission constitue un trait de différence entre les deux virus. Le COVID-19 se propage moins rapidement que la grippe, en effet la période d'incubation (le temps écoulé entre l'infection et l'apparition des symptômes) et l'intervalle sériel (ou intergénérationnel) de la grippe sont plus courts que ceux du COVID-19. L'intervalle sériel pour le virus COVID-19 est estimé à 5-6 jours, alors que pour le virus de la grippe, l'intervalle sériel est de 3 jours. [189]

Le rôle de la vitamine D a été mis en lumière dans le contexte de la crise sanitaire due au Sars-CoV-2. Quelques études récentes évaluent son intérêt dans la réduction de la mortalité ou de la sévérité de la Covid-19.

Une étude américaine évoque les effets bénéfiques de la vitamine D sur la baisse du risque d'infection respiratoire causée par SARS-COV-2 en réduisant la réplication virale et les concentrations en cytokines pro-inflammatoires (connus sous le nom d'orage cytokinique) qui sont à l'origine des complications provoquées par une inflammation du parenchyme pulmonaire.[190]

Une étude rétrospective auprès de 134 patients hospitalisés atteints de COVID-19. 55,8 % des patients sélectionnés ont reçu une supplémentation en cholécalciférol. Une prévalence plus élevée du déficit en vitamine D a été observée chez les patients nécessitant une admission en unité de thérapie intensive par rapport aux patients pris en charge dans les services médicaux. Vu la petite taille du groupe, des études prospectives et des essais cliniques de grande ampleur sont nécessaires pour confirmer cette étude.[191]

Le rôle de la vitamine D dans la réponse à l'infection par le COVID-19 semble être double :

- Premièrement, la vitamine D favorise la production des peptides antimicrobiens (cathélicidine) dans l'épithélium respiratoire, diminuant ainsi le risque d'infection et le développement des symptômes du COVID-19.
- Deuxièmement, la vitamine D pourrait contribuer à réduire la réponse inflammatoire à l'infection par le SRAS-CoV-2. En outre, la vitamine D favorise l'expression du gène codant l'enzyme de conversion qui est exploitée par le SRAS-CoV-2 comme récepteur d'entrée.[192]

1.2 Tuberculose :

Les monocytes et les macrophages exposés à un agent infectieux tel que le Mycobacterium Tuberculosis, surexpriment le récepteur TLR 2 (toll-like receptor), la 1-alpha hydroxylase et le VDR. La présence du Calcitriol va induire la production de protéines anti-infectieuses, particulièrement la cathélicidine, pour détruire l'agent infectieux.[180]

La cathélicidine humaine, peptide qui joue le rôle de véritable antibiotique naturel à large spectre, qui joue un rôle clé dans la défense cellulaire contre Mycobacterium tuberculosis. Une relation entre la fréquence de la tuberculose et des concentrations basses de 25(OH)D a été retrouvée dans des études épidémiologiques. In vivo, l'augmentation du taux de vitamine D à plus de 75 nmol/l (30 ng/ml) chez les patients tuberculeux accélérerait la négativation des expectorations.[193]

Une récente étude à Londres, menée auprès de 126 patients ayant une tuberculose pulmonaire confirmée, les patients ont été divisée en deux groupes (62 recevaient en plus du traitement de la vitamine D3 et 64 personnes recevaient un placebo au lieu de la vitamine D) Aucune différence n'a été observée en termes de réponse au traitement antituberculeux dans les deux groupes. La négativation des tests d'expectoration nettement inférieur chez les patients supplémentés portant le génotype *tt*. [194]

La supplémentation en vitamine D, en sus du traitement antituberculeux, corrige d'une manière plus significatif le désordres immunitaires et inflammatoires provoqués par l'infection en la comparant avec le traitement antituberculeux seul. En plus, de favoriser l'activation de la réponse immune innée et adaptative, la vitamine D diminue également les conséquences néfastes de l'immunopathologie induite par les agents pathogènes. [195]

1.3 VIH :

La carence en vitamine D est fréquente chez les patients infectés par le VIH, est corrélée à une réduction de la densité minérale osseuse (DMO) et pourrait contribuer à une prévalence plus élevée de l'ostéoporose et des fractures de fragilité chez les patients infectés par le VIH par rapport aux témoins non infectés par le VIH. Des études transversales récentes ont décrit des faibles concentrations de 25-hydroxyvitamine D chez des patients traités par des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). [196]

Chez des patients porteurs du VIH non traités, le déficit en vitamine D a été associé à une évolution clinique défavorable et à l'élévation de certains marqueurs inflammatoires. [193]

Une étude cas-témoin menée sur un échantillon de 1985 patients de la cohorte EuroSIDA dont 83 % sous antirétroviraux, indique que la majorité des personnes sous traitement antirétroviraux présentant un déficit sévère en vitamine D, étaient exposées à une élévation significative de marqueurs inflammatoires (IL-6 et CRP) et à une mauvaise restauration des lymphocytes T CD4 au cours du temps. [197]

Une étude réalisée en 2010 sur 94 patients porteurs de VIH (50 femmes et 44 hommes de 21 à 71 ans) montre que :

- (37 %) des patients présente une carence
- (55 %) une insuffisance chez 52 patients
- 7 (8%) patients ont un taux normal.

Du fait des complications osseuses et cardiovasculaires liées à l'infection virale et aux traitements, les auteurs ont conclu qu'il est donc important de contrôler régulièrement les taux de vitamine D et de corriger les carences.[198]

Une étude dans la cohorte ANRS COPANA (patients récemment diagnostiqués sous traitement antirétroviral), a montré une corrélation entre le déficit en vitamine D et l'existence d'un déficit immunitaire plus marqué ($CD4 < 100$ ou $< 200/mm^3$) ainsi qu'avec des taux des marqueurs inflammatoires (CRPus, TNF-R et résistine) plus élevés.[199]

Une supplémentation en cholécalciférol permettrait un meilleur contrôle du taux de lymphocytes T CD4. de faibles taux de 25(OH)D favoriseraient le passage de la séropositivité pour le VIH au stade SIDA. Mais les études d'intervention ne rapportent pas d'effets positifs de la supplémentation sur la variation ni de la charge virale ni sur le taux de CD4. Cependant certains antirétroviraux comme l'Efavirenz® ou Ténofovir® entraînent une baisse de la concentration sérique de 25(OH)D.[196]

En plus, les traitements antirétroviraux, le climat pro-inflammatoire, est à l'origine d'une hydroxylation rénale défectueuse de la Vitamine D. En effet, en cas d'infection avancée par le VIH, on observe un climat pro-inflammatoire causé par la sécrétion de certaines cytokines (INF- γ et IL-4), qui interagissent avec le cytochrome CYP27B1 qui est un catalyseur de la 1α -hydroxylase rénale. En effet, certains chercheurs considèrent le déficit en vitamine D comme un cofacteur favorisant à la progression de l'infection par le VIH. L'évolution de la maladie et le risque de transmission pourraient donc être ralenties par une supplémentation vitaminique.[200]

1.4 Hépatite C :

Dans une étude Italienne auprès de 197 patients atteints d'une hépatite C chronique ayant eu une évaluation histologique récente de la fibrose hépatique, ainsi que 49 sujets témoins. Le taux sérique de vitamine D était nettement plus bas chez les sujets atteints d'une hépatite C chronique comparé aux témoins (25,07 ng/ mL contre 43,06 ng/ mL), un parmi ces taux bas de 25(OH) était nettement lié à une fibrose hépatique très sévère. [201]

Une autre étude a été menée chez des patients co-infectés par le VIH-1 et le VHC dans le but d'estimer la proportion des patients guéris après un traitement contre l'hépatite C, en fonction du taux sérique de vitamine D. les résultats de cette étude ont démontré une relation étroite entre le taux sérique de vitamine D et la réussite du traitement, les patients ayant un taux sérique de vitamine D supérieur à 30 ng/mL présentant les chances les plus élevées de guérison après le traitement.[202]

2 Maladies auto-immunes :

Après le cancer et les maladies cardiovasculaires, les maladies auto-immunes représentent la troisième cause de mortalité dans les pays industrialisés. Il semble que la vitamine D empêche le développement de certaines réactions auto-immunes via ses propriétés immunosuppressives ou immunomodulatrices, qui entraînent une diminution de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines, ce qui pourrait entre autres expliquer l'effet protecteur de la vitamine D au niveau pancréatique. Des études épidémiologiques ont constaté que le fait de vivre à des latitudes élevées augmentait le risque de développer une sclérose en plaque (SEP), un diabète de type 1, ou une maladie de Crohn.[203]

Le lien entre la carence en vitamine D et l'apparition des maladies auto-immunes (MAI) est justifié par un certain nombre d'arguments :

- Études expérimentaux montrant le rôle bénéfique de l'administration de calcitriol dans les modèles animaux de MAI;
- Études épidémiologiques, ont montré l'existence d'une corrélation entre le taux sérique de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D et la survenue de MAI, comme l'incidence plus élevée de certaines MAI dans les régions à haute latitude ;
- Études cliniques montrant des effets préventifs et thérapeutiques.[204]

2.1 Lupus

Le lupus érythémateux systémique, ou lupus érythémateux disséminé, maladie auto-immune chronique ; il se manifeste par :

- Des atteintes légères : atteintes cutanéomuqueuses, des articulations du poignet et des mains.
- Des atteintes modérées : sont représentées par des atteintes viscérales qui ne mettent pas en jeu le pronostic vital ou fonctionnel du patient : atteinte des séreuses, pleurésie, péricardite, ascite, etc.
- Les atteintes sévères peuvent engager le pronostic vital ou fonctionnel du patient. Ce sont en particulier les atteintes rénales, qui doivent être surveillées régulièrement afin d'éviter l'évolution vers une insuffisance rénale terminale.[205]

Le LED est une maladie auto-immune dépendante des cellules T et médiée par les anticorps. La souche de souris *MRL lpr/lpr* développe spontanément un syndrome semblable au LED qui partage de nombreuses caractéristiques immunologiques avec le LED humain. Il a été démontré que l'administration d'agonistes du VDR prolongeait de manière significative la durée de vie moyenne des souris *MRL lpr/lpr* et réduisait de manière significative la gravité de la protéinurie, de l'artérite rénale, de la formation de granulomes et de l'arthrite du genou. En outre, les lésions dermatologiques telles que l'alopecie, la nécrose de l'oreille et la formation de croûtes étaient complètement inhibées par le traitement à la 1,25(OH)₂D₃. [206]

Dans une étude aux Etats-Unis il apparaît clairement, que les Afro-Américains ont une incidence trois fois plus élevée que les caucasiennes de lupus érythémateux systémique (LES), qui se développe également à un âge plus précoce et est associé à une forme plus sévère de la maladie.[207] La différence entre les deux populations se situe au niveau de la pigmentation de la peau et donc la pénétration des UVB qui est réduite chez la population noire, ce qui se traduit par des faibles concentrations de vitamine D. cependant, l'exposition au soleil est déconseillé aux patients souffrant de LES.[208]

2.2 Sclérose en plaque (SEP)

La sclérose en plaques (SEP) est une atteinte démyélinisante des centres nerveux, induite par un mécanisme auto-immun. Elle se manifeste par des plaques de scléroses éparpillées au niveau de la moelle épinière, précisément dans la substance blanche cérébrale. Ces lésions sont visibles par IRM, cliniquement la majorité des patients une accumulation de déficiences physiques et cognitives au cours du temps, on observe le plus souvent : une paraplégie spasmodique, un tremblement et un nystagmus. Cette maladie progresse au fil du temps. Des preuves ont démontré que la sclérose en plaques est plus fréquente chez les populations ayant une faible exposition aux rayons ultraviolets ou généralement des faibles taux de vitamine D.[209], [210]

Dans une étude cas témoin menée chez plus de 7 millions de sujets entre 1992 et 2004, le taux de vitamine D supérieur ou égal à 99,1 nmol/l est lié à une réduction de 62% du risque de développer une sclérose en plaques. Ainsi un apport quotidien de 400 UI de vitamine D réduit de 41 % le risque de développer une SEP.[211]

Expérimentalement Il a été clairement démontré que la prise de vitamine D peut empêcher l'encéphalomyélite allergique, un modèle chez la souris qui est largement accepté comme étant l'équivalent animal de la SEP chez l'Homme. Les conditions d'un faible ensoleillement, qui entraîne une faible production de vitamine D, augmentent le risque d'apparition de SEP. Cette théorie peut expliquer la distribution géographique de cette maladie qui est proche de zéro dans les régions équatoriales, et augmente considérablement avec la latitude dans les deux hémisphères. Elle peut aussi expliquer deux anomalies géographiques, l'une en Suisse où les cas de SEP sont plus fréquents à basse altitude qu'à haute altitude (lié au plus fort ensoleillement en altitude), et l'autre en Norvège avec une forte prévalence de la SEP dans les parties intérieures du pays, et une faible prévalence le long de la côte où la consommation d'huile de poisson riches en vitamine D est fréquente. En outre, d'après les travaux expérimentaux sur l'encéphalite auto-immune, la vitamine D non seulement réduit le risque de SEP, mais pourrait avoir un potentiel thérapeutique contre cette maladie. [212]

2.3 Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est le rhumatisme inflammatoire chronique le plus fréquent, touchant surtout la femme en péri-ménopause. Elle est classée parmi les maladies auto-immunes dites systémiques, c'est-à-dire que la réponse immunitaire est dirigée contre des antigènes cibles présents dans de nombreux organes (rein, poumon...), il existe de nombreuses hypothèses étiologiques concernant la PR. Les facteurs de risque ne sont pas bien définis en raison de la complexité du mécanisme physiopathologique. Néanmoins, certains ont pu être mis en évidence, notamment la saison puisque le déclenchement d'une PR en hiver engendrerait de plus fortes destructions articulaires. [213]

Une étude ouverte menée sur 19 patients évaluant l'association d'un traitement immunosuppresseur standard et d'alphacalcidol ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$) analogue de la vitamine D pendant trois mois concluait à un effet positif sur l'activité de la maladie avec 89 % de patients améliorés, ceci suggère que l'alphacalcidol pourrait avoir une valeur thérapeutique en tant qu'agent immunomodulateur chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.[214]

Une expérience portée sur des animaux avec deux types d'arthrites (à savoir l'arthrite murine de Lyme et l'arthrite induite par le collagène), les résultats suggèrent que le 1,25-dihydroxycholécalférol et/ou ses analogues pourraient constituer une approche thérapeutique intéressante pour cette maladie.[215]

VII. Vitamine D et cancer

La vitamine D agit en tant qu'un modulateur de la transcription de plus de 200 gènes impliqués dans la prolifération cellulaire de nombreux tissus.[216] Ainsi, elle induit l'apoptose de certaines cellules cancéreuses en bloquant la production de la protéine Bcl-2 (l'expression de cette protéine inhibe l'apoptose).[217]

La vitamine D régule l'expression des récepteurs des œstrogène, module l'action de facteurs de croissance IGFBP-3, s'oppose à l'action tumorigène de l'IGF-I en se liant à ce dernier et en l'empêchant d'interagir avec son récepteur et en exerçant des activités antitumorales indépendantes de l'IGF-I, elle interfère avec l'action de cytokines impliquées dans la carcinogénèse.[218]

La théorie qui stipule que la vitamine D peut avoir un impact sur le risque de la survenue du cancer est mise à l'évidence la première fois en 1980 grâce à une étude écologique, dans laquelle il ont constaté que les cancers sont moins fréquents dans les pays du Sud que dans ceux du Nord, ceci revient à une exposition aux UVB intense qui active la synthèse de la vitamine D endogène.[219]

De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré que des taux élevés de 25OHD sont associées à une réduction de l'incidence des cancers et à une diminution de la mortalité liée au cancer. Des études ont montré que des taux élevés de 25OHD sont associés à une réduction du risque de tout type de cancers (sauf les mélanomes), notamment : le cancer du poumon, prostate, colorectal, des ovaires, du sein, de l'estomac, du rein, du pancréas, de la vessie et de l'utérus, ainsi que le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple.[220]

1 Cancer du sein :

Le cancer du sein est un des cancers les plus fréquents chez la femme, les principaux facteurs de risque (hormonaux et génétiques) n'expliqueraient qu'une partie des cas. D'autres facteurs de risque sont à l'étude, telles que la sédentarité, la consommation d'alcool, l'exposition aux perturbateurs endocriniens ou bien encore les carences vitaminique.

Une étude réalisée en 2007 suggère que la vitamine D pourrait réduire le risque de cancer du sein de 50%. Mais quand on s'intéresse aux doses utilisées, elles sont évidemment bien supérieures à celles qui conduisent à une concentration sérique de 70 nmol/L. En effet, pour réduire de 50% le risque de cancer du sein, il faudrait atteindre un taux de 130 nmol/L, ce qui implique une prise quotidienne de 4000 UI de vitamine D , de telles doses semblent difficiles à utiliser de façon préventive.[221]

Dans L'essai randomisé WHI (Women Health Initiative) comparant une supplémentation en calcium et vitamine D à un placebo durant sept ans, chez 1067 patientes et 1067 témoins, Aucune différence n'été constatée au sujet de l'incidence du cancer du sein. Le niveau de base de 25-hydroxyvitamine D ne présentait aucune corrélation avec l'apparition d'un cancer du sein.[222] En revanche une seconde étude qui n'incluait que les femmes qui ne recevaient pas de calcium ou de vitamine D au moment de la sélection, les résultats ont montré une réduction de 14-20% de l'incidence du cancer du sein chez les femmes supplémentées.[223]

Une étude française récente E3N, auprès de 17540 femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN) qui ont donné un échantillon sanguin et disposaient de données alimentaires suffisants sur leur consommation de la vitamine D et calcium. Parmi ces femmes, 636 cas de cancer de sein ont été identifiés, ces cas ont été appariés chacun à deux témoins n'ayant pas de cancer du sein en fonction de leur âge, le statut ménopausique au moment du prélèvement sanguin, l'âge à la ménopause, et la date du prélèvement sanguin. Les résultats ont montré une diminution significative de 25 % du risque de cancer du sein chez les femmes ayant les concentrations sériques les plus élevées en 25 (OH) D (>27,0ng/ml) comparées aux femmes ayant les valeurs les plus faibles .[224]

2 Cancer de la prostate

Une première étude réalisée en 1992, dans le but d'analyser la répartition géographique du cancer de prostate aux Etats-Unis a révélé une corrélation inverse très significative entre l'incidence du cancer de prostate et le degré d'ensoleillement.[225]

En 2000 une étude finlandaise réalisée sur environ 19000 hommes, a montré que le risque relatif de développer un cancer de la prostate est multiplié par 1,7 chez les hommes ayant une concentration de 25(OH)D inférieure à la normale par rapport aux autres. Chez les hommes les plus jeunes (moins de 52 ans), ce coefficient s'élevait à 3,1 ce qui laisse supposer que la carence en vitamine D prédispose à un cancer de prostate plus précoce et plus agressif.[226]

Une étude portée sur 210 cas et 155 témoins, a montré que le cancer de prostate se développait moins et plus tardivement chez les sujets les plus exposés au soleil. L'exposition au soleil était évaluée par les coups de soleil dans l'enfance, les vacances d'été passées à la plage, l'envie de prendre des bains de soleil, et l'exposition quotidienne au soleil, qui se sont avérés être des facteurs pour prévenir le cancer de la prostate.[227]

Les études in vitro ont montré que la vitamine D3 et la vitamine D2 étaient capables de bloquer l'activité des cellules cancéreuses prostatiques.[228] Les cellules cancéreuses de la prostate portent le récepteur VDR, qui joue un rôle important dans l'inhibition de la prolifération de ces cellules cancéreuses. Des résultats soutiennent l'utilisation de la

1 α ,25(OH)2D3 pour le traitement du cancer de la prostate. Cependant, étant donné que la vitamine D peut provoquer une hypercalcémie, des analogues avec des effets moins calciques, présentant une puissante activité antiproliférative constitueraient les agents thérapeutiques de choix. [229]

3 Tumeurs gastro-intestinales

Les taux sériques de vitamine D peuvent servir d'un biomarqueur important des tumeurs malignes gastro-intestinales, plusieurs revues ont mis en évidence le rôle de la vitamine D dans le cancer du tractus gastro-intestinal, notamment l'œsophage, l'estomac, le foie, le pancréas et le côlon. La (Figure 18) résumant les mécanismes d'action de la vitamine D dans la lutte contre le cancer tous le long du tractus digestif.[230]

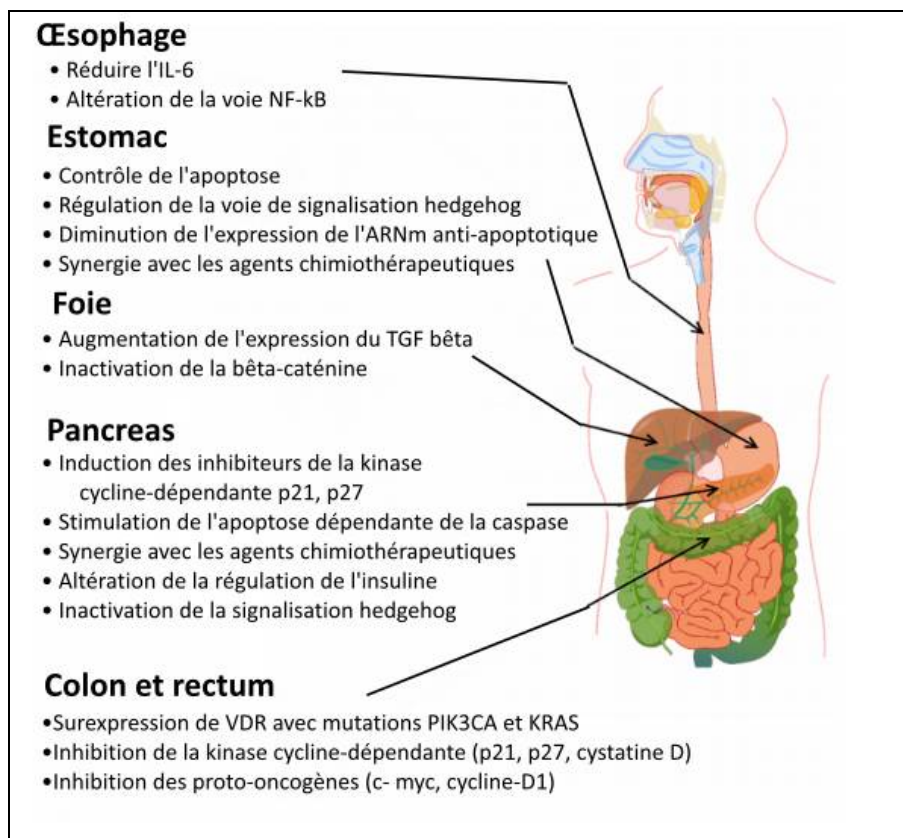


Figure 18 : Mécanismes par lesquels la vitamine D exerce son effet anti-tumorigène sur différents cancers gastro-intestinaux. [231]

3.1 Cancer de l'œsophage

Le cancer de l'œsophage est une forme relativement rare de cancer, caractérisée par deux formes : l'adénocarcinome et carcinome épidermoïde. Il été démontré qu'une consommation importante de tabac ou d'alcool augmente l'incidence du cancer épidermique de l'œsophage.[230]

Certaines études suggèrent que le VDR permet une détection plus précoce, dans l'étude de Trowbridge et al. les auteurs ont constaté que dans les adénocarcinomes œsophagiens humains, l'expression de VDR diminuait avec la dédifférenciation de la tumeur ; d'où le recours à la vitamine D dans des stratégies thérapeutiques alternatives. [232]

À l'exception de quelques études expérimentales qui ont suggéré que la vitamine D peut être bénéfique dans le cancer de l'œsophage, la majorité des études cliniques sur l'association entre la vitamine D et le cancer de l'œsophage ont fourni des résultats insuffisants ou controversés.[231]

3.2 Cancer gastrique

Comme pour le cancer de l'œsophage, de nombreuses études ont rapporté que la vitamine D est liée au cancer gastrique. Cependant, des doutes subsistent sur la relation entre la vitamine D et la tumorigenèse gastrique. Ainsi, il a été prouvé que le paricalcitol, un analogue du calcitriol, inhibe la croissance de la lignée cellulaire gastrique, en induisant l'apoptose et en supprimant l'inflammation, mais sans générer les effets hypercalcémiques habituels du calcitriol, d'autres études ont montré que la 1,25-dihydroxyvitamine D3 induit l'apoptose des cellules cancéreuses gastriques ce qui suggère qu'elle exerce des effets supprimeurs de tumeurs sur les cellules cancéreuses gastriques humaines.[233]

Une étude rétrospective menée sur 197 patients a montré que le stade du cancer gastrique et les métastases des ganglions lymphatiques étaient inversement liés aux taux de [25(OH)D] avant traitement, les patients présentant des taux élevés de vitamine D (≥ 50 nmol/L) avaient une espérance de vie supérieure à celle des patients présentant des taux faibles de vitamine D (< 50 nmol/L).[234]

3.3 Le cancer du foie

Les deux principaux cancers qui se développent à partir des cellules du foie sont le carcinome hépatocellulaire (CHC) issu des hépatocytes, et le cholangiocarcinome issu des cholangiocytes (cellules qui tapissent les canaux biliaires). Le carcinome hépatocellulaire (CHC), est une tumeur primaire du foie, résulte généralement d'une inflammation chronique causée par l'un des facteurs suivants : alcoolisme, infections virales (les virus d'hépatite B et C) et dépôt de substances toxiques telles que les graisses ou le cuivre. De nombreuses études ont montré que le carcinome hépatocellulaire et cholangiocarcinome expriment tous deux des niveaux élevés de CYP24A1, ce qui entraîne une baisse de vitamine D, favorisant ainsi la croissance de la tumeur. [230]

Dans les études in vitro les chercheurs ont trouvé que le traitement à la vitamine D3 entraîne une diminution de la prolifération des cellules cancéreuses du foie, et que cette action était potentialisée par la surexpression de CYP27B1. [235], [236]

Une étude un vivo a montré qu'une carence en vitamine D favorise la prolifération des tumeurs hépatiques, en perturbant la voie du facteur de croissance transformant β (TGF β) par une expression accrue du récepteur toll-like 7 (TLR7) et une activation de la β -caténine.[237]

Dans une étude prospective multicentrique, auprès de 520 000 participants de cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), les auteurs ont établi une relation inverse entre la concentration sérique de vitamine D et le risque de développer un carcinome hépatocellulaire. [238]

3.4 Cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est une maladie potentiellement mortelle, avec le taux de mortalité le plus élevé de tous les grands cancers. Il s'agit d'un néoplasme malin qui se développe à partir de cellules transformées du pancréas. L'adénocarcinome, qui se développe dans la composante exocrine du pancréas, est le type le plus courant de cancer du pancréas et présente un mauvais pronostic. [230]

Le VDR a été détecté dans de nombreuses lignées de cellules pancréatiques et son expression est fortement diminuée par rapport aux cellules pancréatiques normales.[239]

Une étude a rapporté que les analogues du calcitriol inhibent la prolifération des cellules tumorales, en déclenchant un arrêt du cycle cellulaire au point G1/S, en induisant l'apoptose et en réprimant la migration et l'invasion des cellules cancéreuses du pancréas. [240]

Une autre étude épidémiologique réalisée dans deux grandes cohortes de 46 771 hommes âgés de 40 à 75 ans en 1986 (Health Professionals Follow-up Study) et de 75 427 femmes âgées de 38 à 65 ans en 1984 (Nurses' Health Study), en documentant les cas de cancer du pancréas jusqu'en 2000, il a été constaté que l'apport en vitamine D diminue l'incidence du cancer du pancréas. [241]

3.5 Cancer colorectal

Le cancer colorectal est défini comme un cancer qui se développe dans le côlon, le rectum ou même dans l'appendice.[230]

Il semble que la vitamine D régule le cycle cellulaire, la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules du cancer colorectal. En effet, la vitamine D constitue un agent chimiopréventif puissant, restaure la sensibilité des cellules cancéreuses du côlon au TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand), un puissant déclencheur de la voie extrinsèque de l'apoptose. [242], [243]

Une méta-analyse réalisée en 2006 sur 1760 patients, a montré que des taux de vitamine D sérique supérieures à 33 ng/ml sont associés à une 30 diminution de 50 % du risque de cancer colorectale par rapport aux concentrations inférieures à 12 ng/ml .[244]

Mais ces données ne sont pas confirmées par une analyse réalisée sur 7 ans à partir de sujets issues de la WHI (Women Health initiative Study) qui n'a trouvé aucune relation entre la prise de calcium et de vitamine D (400 UI par jour) et la réduction du risque de cancer colorectal, en effet l'incidence du cancer colorectal invasif n'était pas significativement différente entre les femmes ayant reçu une supplémentation en calcium et en vitamine D et celles ayant reçu un placebo (168 et 154 cas ; rapport de risque, 1,08 ; intervalle de confiance à 95 %, 0,86 à 1,34 ; P=0,51), et les caractéristiques des tumeurs étaient similaires dans les deux groupes.[245]

VIII. Vitamine d et neurologie :

1 Troubles cognitifs

Des actions spécifiques de la vitamine D sur des organes cibles non-osseux tels que le système nerveux central (SNC), apportant un grand nombre d'arguments en faveur d'une action hormonale en tant qu'un neurostéroïde. En particulier, sur les récepteurs de la vitamine D (VDR), décrits au sein des neurones et des cellules gliales de l'hippocampe, de l'hypothalamus, du cortex et du sous-cortex, qui sont des régions cérébrales impliquées dans le fonctionnement cognitif. La fixation de la vitamine D sur les VDR déclenche des mécanismes protecteurs contre les processus impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Il existe en particulier une action anti-inflammatoire et des effets anti-oxydants. Comme dans d'autres organes, la vitamine D régule aussi l'homéostasie calcique, notamment les flux calciques intra-neuronaux. Elle a un effet anti-atrophique en contrôlant la synthèse d'agents neurotrophiques comme le NGF (Nerve Growth Factor) ou le GDNF (Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor). Il a été également rapporté récemment que la vitamine D permettait de prévenir l'accumulation du peptide bêta-amyloïde (β A) dans le cerveau, (caractéristique de la maladie d'Alzheimer), en stimulant la phagocytose macrophagique du (β A) et en augmentant la clairance au niveau de la barrière hématoencéphalique. Enfin, la vitamine D permet de prévenir en partie le déficit en acétylcholine observé au cours de la maladie d'Alzheimer en stimulant l'activité de la choline acétyltransférase dans le cerveau. Ces propriétés neuroprotectrices de la vitamine D, décrites expérimentalement pourraient aider, en cas de normalisation des concentrations sériques de vitamine D chez les sujets âgés, de lutter contre le vieillissement cérébral, notamment le déclin cognitif et la survenue accrue de maladie d'Alzheimer.[246]

Deux points à considérer lorsqu'on établit un lien entre la carence en vitamine D et les troubles cognitifs :

- La chute des performances cognitives en général, souvent lié à l'âge.
- La maladie d'Alzheimer, le trouble cognitif le plus fréquent chez l'homme.

Au cours du vieillissement, les protéines transporteuses de calcium notamment la calbindine, sont moins exprimées par les neurones. Ainsi, il a été constaté dans le processus dégénératif, que les cellules ayant des faibles taux d'expression de ces protéines se dégèrent avant les autres. [247]

L'analyse de la cohorte InCHIANTI a permis d'établir une relation temporelle entre hypovitaminose D et troubles cognitifs, cette étude a rapporté que les personnes âgées souffrant d'hypovitaminose D sévère (< 25 nmol/L) avaient un risque considérablement accru de déclin cognitif global et de syndrome dysexécutif par rapport à ceux ayant des concentrations élevées (> 75 nmol/L).[248]

Ce résultat a été renforcé par d'autres études prospectives, notamment l'analyse de deux cohortes MrOS et SOF qui ont confirmé que les faibles niveaux de vitamine D étaient associés à un risque accru de maladie d'Alzheimer.[249], [250]

Une autre étude européenne menée sur 3 369 hommes (âge moyen 60 ±11 ans), a également confirmé que des faibles niveaux de 25(OH)D ont été associés à de mauvaises performances cognitives.[251]

Enfin, les études de neuro-imagerie en cours, qu'elles soient transversales ou prospectives, apportent de nouvelles informations sur les mécanismes neurodégénératifs et cérébrovasculaires liés à l'hypovitaminose D [252]

1.1 Alzheimer

La vitamine stimule la production de certains neurotransmetteurs (la dopamine et l'acétylcholine) impliqués respectivement dans la maladie de Parkinson et d'Alzheimer, ainsi elle agit sur l'expression de certains facteurs de croissance des neurones dopaminergiques (GDNF), et cholinergiques (NGF). La vitamine D joue un rôle également dans la croissance axonale, la synaptogenèse, l'homéostasie calcique intra-neuronale, et intervienne en tant qu'inhibiteur de l'iNOS, la vitamine D protège le cerveau des dommages neuronaux causés par le peroxy-nitrite. La limitation de l'activité de cette enzyme peut jouer un rôle dans la protection des tissus nerveux contre des maladies neurodégénératives telles que les maladies de Parkinson, d'Alzheimer ou de Huntington.[253]

Les premières études ont établi un lien entre la vitamine D et la maladie d'Alzheimer. En effet, les patients atteints d'Alzheimer et non carencés en vitamine D présentent les meilleurs résultats au test d'évaluation cognitive MMSE (Mini Mental State Examination) par rapport aux patients qui présentent une carence en vitamine D.[254]

Une étude longitudinale de 7 ans auprès des femmes âgées, a révélé que les femmes qui développent la maladie d'Alzheimer ont les taux de base de vitamine D les plus bas et que celles qui reçoivent une supplémentation alimentaire en vitamine D. [255]

1.2 Maladie de Parkinson

A partir de 1997 une prévalence élevée de l'hypovitaminose D et d'ostéopénie était notée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (MPK). Les travaux ultérieurs ont montré qu'en plus des taux bas de vitamine D, les polymorphismes du VDR peuvent aussi augmenter le risque, comme dans la maladie d'Alzheimer.[224]

Dans une étude menée auprès de 770 familles atteintes de la maladie familiale de Parkinson, il apparaît que les polymorphismes du VDR sont impliqués dans le risque de la survenue précoce de cette maladie. En revanche, les taux élevés de 25-hydroxyvitamine D et certains polymorphismes du récepteur de la vitamine D peuvent être indépendamment associés à des formes moins sévères de la maladie de Parkinson. [256]

2 Epilepsie

Une prévalence importante d'hypovitaminose D a été observée chez les enfants australiens atteints d'épilepsie et des crises convulsives peuvent évoquer un rachitisme congénital.[257]

Une ancienne étude sur 23 patients épileptiques hospitalisés contre un placebo, avant et après un traitement à la vitamine D. Dans cette étude, la supplémentation en vitamine D2 (4000 UI/jour), dans le groupe de traitement, a entraîné une réduction de 30% moyenne des crises contre aucune réduction significative des crises dans le groupe de contrôle. La réduction des crises n'était pas associée à une modification des taux sériques de calcium et de magnésium.[258]

La carence en vitamine D est très répandue chez les patients épileptiques, une normalisation des taux sérique de la 25-hydroxyvitamine D durant 90 jours chez 13 patients souffrant d'épilepsie pharmaco-résistante dans le but d'évaluer l'effet de la vitamine D sur le contrôle des crises, a abouti à une diminution importante du nombre de crise été remarqué après la supplémentation en vitamine D, les auteurs ont conclu que la normalisation du taux sérique de vitamine 25(OH)D a un effet anticonvulsivant.[259]

3 Dépression

Le rôle des thérapies "naturels" contre la dépression, telles que les produits nutritionnels et diététiques, suscite un intérêt de longue date. Bien que de nombreux facteurs alimentaires puissent être impliqués dans la survenue ou le soulagement de la dépression, la plupart des études rapportées manquent de rigueur scientifique. Les principales préparations alimentaires ainsi considérées dans les revues comprennent les acides gras oméga-3, la vitamine D, le groupe des vitamines B, les minéraux (par exemple, le zinc, le magnésium et le fer), les antioxydants (par exemple, la vitamine C) et le soja.[260]

Une étude italienne auprès de 954 adultes (531 femmes et 423 hommes) âgés de 65 ans ou plus, afin d'examiner la relation entre les niveaux de vitamine D et la dépression, sur une durée de 6 ans. Les personnes présentant de faibles taux de 25 (OH) D3 au départ (<50 nmol/l ou <20 ng/ml) avaient des scores de dépression significativement plus élevés. Le risque de dépression était plus marqué chez les femmes, 42% des femmes contre 18% des hommes présentaient les signes cliniques d'une dépression, ainsi que 75% des femmes et 50% des hommes présentaient un taux de vitamine D <50 nmol/l, un taux considéré comme trop faible. Au total, 72% des sujets dépressifs avaient un niveau de vitamine D en dessous de la normale.[261]

Une autre étude néo-zélandaise menée sur un échantillon de 615 jeunes adultes en bonne santé et dont la moyenne d'âge est de 19,5 ans, les résultats ont montré que les sujets avec un taux de vitamine D inférieur à 18 ng/ml ont un risque deux fois plus élevé de présenter des symptômes dépressifs par rapport à ceux présentant un niveau de vitamine D supérieur à 32 ng/ml.[262]

Une étude a prouvé un effet thérapeutique de la vitamine D comme étant un traitement adjuvant à la fluoxétine, chez 42 patients souffrant de troubles dépressifs majeurs, qui ont été répartis selon deux groupes pour recevoir quotidiennement soit 1500 UI de vitamine D3 en plus 20 mg de fluoxétine, soit la fluoxétine seule. Dans cet essai de 8 semaines, l'association vitamine D et fluoxétine s'est avérée supérieure à la fluoxétine seule dans le contrôle des symptômes dépressifs. [263]

IX. Vitamine D et grossesse

Durant la grossesse, le métabolisme de la vitamine D et du calcium change afin de garantir au fœtus un taux du calcium optimal pour son développement osseux. Environ 30 g de calcium est absorbé par le fœtus pendant la grossesse, et dont 80 % seulement en dernier trimestre. Les taux du calcium sont plus élevés chez le fœtus que chez la mère, témoignant d'un transfert placentaire important du calcium. L'absorption du calcium augmente au début de la grossesse, et atteint son maximum au cours du dernier trimestre. Contrairement au Calcium, les taux de vitamine D sont plus faibles chez le fœtus que chez la mère. [264]

A partir du troisième trimestre l'hydroxylation rénal maternelle s'accélère dans le but d'avoir un taux de vitamine D optimale afin de répondre aux besoins calciques maternelle et fœtal.[265]

L'augmentation du taux de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ au début de la grossesse pourrait avoir une autre fonction : en effet, des études suggèrent que la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ pourrait jouer un rôle dans la tolérance immunitaire du fœtus chez la femme enceinte. [266]

Les premiers travaux dans les années 1981-1982 concernant le dosage de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ont montré que la femme enceinte avait un taux très élevé de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ circulante situé entre 200 et 300 pmol/L, un taux qui représente le double voire le triple du taux normal.

Le statut vitaminique D du nourrisson dépend des réserves constituées in utero pendant les 6 à 8 premières semaines de vie.[267]

1 Les conséquences de la carence maternelle en vitamine D chez la mère

1.1 Pré-éclampsie

Des études ont montré que les femmes atteintes de pré-éclampsie présentent :

- ✓ Des faibles taux du calcium ionisé,
- ✓ Une élévation de l'excrétion urinaire de calcium et de la vitamine D plus,
- ✓ Des taux plus élevés de PTH,

Un faible taux de calcium sanguin, déclenche un certain nombre de mécanismes associés à l'hypertension, tels que l'augmentation des taux de rénine et de PTH, ce qui augmente le risque de pré-éclampsie.[268]

Une étude réalisée aux États-Unis, auprès de 274 femmes enceintes, a montré que la carence en vitamine D, 22 semaines avant la gestation est un facteur prédictif de pré-éclampsie et de carence vitaminique D chez le nouveau-né. En effet, un taux de 25 (OH) D inférieur à 15 µg/l multiplie le risque de pré-éclampsie par cinq. [269]

Une méta-analyse publiée en 2013 basée sur 15 études observationnelles (au total 3007 patientes présentant une pré-éclampsie), a étudié le lien entre la carence en vitamine D et le risque de pré-éclampsie. Les résultats montraient une association significative entre la carence en vitamine D et l'augmentation du risque de pré-éclampsie. Les analyses en sous-groupes ont montré que cette relation était marquée lorsque le taux de vitamine D était < 20 ng/ml.[270]

D'autre part une supplémentation en huile de foie de poisson (correspondant à 900 UI/j de vitamine D) débutée à la 20^{ème} semaines de grossesse diminue le risque de pré-éclampsie de 32 %.[271]

1.2 Diabète gestationnel

Une étude prospective américaine réalisée en 2008, incluant 953 patientes a recherché la relation entre le taux de vitamine D et le risque de diabète gestationnel. Le taux de vitamine D chez les patientes qui ont développé un diabète gestationnel était nettement plus bas par rapport au groupe témoin. Parmi les patientes qui ont développé un diabète gestationnel, 33 % avaient un déficit en vitamine D, alors qu'elles étaient seulement 14 % dans le groupe contrôle. Pour chaque diminution du taux de 5 ng/ml, le risque relatif de développer un diabète gestationnel augmentait de 1.29.[272]

Une étude rétrospective australienne incluant 147 patientes atteintes d'un diabète gestationnel, a étudié le lien entre le taux de vitamine D et le contrôle glycémique. Cette étude a démontré une relation inverse entre le taux de vitamine D et la glycémie à jeun. Elle a également montré que le taux de vitamine D était inversement corrélé au log[HbA1c]. Cela suggère donc que même dans un groupe de patientes avec un diabète gestationnel, un faible taux de vitamine D est associée à un moindre contrôle glycémique.[273]

Une étude Iranienne en 2016 randomisée, en double aveugle, menée sur 90 patientes enceintes avec au moins un facteur de risque de développer le diabète gestationnel. Les patientes incluses étaient divisées en groupe témoin et groupe d'intervention qui ont reçu 5000 UI de vitamine D /semaine jusqu'à la 26^{ème} semaine. La supplémentation en vitamine D au cours des premiers et deuxièmes trimestres de la grossesse était efficace pour réduire le diabète gestationnel.[274]

1.3 Vaginose bactérienne

La vaginose bactérienne est une infection vaginale très répandue chez la femme enceinte, cette infection augmente le risque d'accouchement prématuré, le risque de chorio-amnionite et de faible poids à la naissance.[275]

Des études ont montré que le déficit en vitamine D (< 30 ng/mL) est impliqué dans l'apparition des vaginoses bactériennes chez les femmes enceintes mais pas chez les femmes non enceintes.[275], [276]

1.4 Accouchement prématuré

Des données provenant de ces 3 études incluant 477 patientes ont suggéré que les patientes ayant reçu une supplémentation en vitamine D pendant leur grossesse avaient un risque moindre d'avoir un accouchement prématuré que les patientes non supplémentées.[277]

Une étude cas-témoins a examiné la relation entre les niveaux de 25(OH)D au premier trimestre et la fréquence des accouchements prématurés sur échantillon niché dans une cohorte de 4225 femmes, la prévalence de la carence maternelle en vitamine D au premier trimestre [25(OH)D <50 nmol/L] était presque identique chez les femmes qui ont ensuite accouché prématurément par rapport aux témoins (7,5 % contre 6,7 %, p=0,90). Dans cette étude, la carence en vitamine D n'était pas associée à une naissance prématurée spontanée.[278]

2 Les conséquences de la carence maternelle en vitamine D Chez le nourrisson

Chez le nouveau-né la carence maternelle peut avoir des répercussions à court, moyen et long terme.

2.1 A court terme

– **Un faible poids à la naissance** : Une étude cas-témoin a rapporté une relation entre le taux de 25-(OH) D chez la mère et le risque de petit poids chez le nouveau-né. Le risque augmente de 3 fois lorsque le taux de 25 (OH) D est inférieur à 15 ng/ml.[279]

– **Des hypocalcémies néonatales**: Plusieurs études ont montré un risque d'hypocalcémie néonatale précoce ou tardive en relation avec une carence en vitamine D pendant la grossesse. Des pathologies cardiaques sont souvent rencontrés chez ces enfants.[280]

2.2 À moyen et long terme

– **Rachitisme néonatal** : survient rarement chez les nouveau-nés des mères ayant une carence sévère en vitamine D et une ostéomalacie. La vitamine D est importante pour le développement osseux du fœtus. Une carence en vitamine D pendant la grossesse est responsable d'une minéralisation insuffisante du squelette fœtal. [264]

– **Altérations de l'émail dentaire** : Les caries dentaires peuvent apparaître chez le fœtus ou le nourrisson. Selon des études, les nouveau-nés des mères souffrant d'une carence en vitamine D ou en calcium durant leur grossesse sont susceptibles de présenter des anomalies de l'émail dentaire temporaires ou permanentes, malgré la supplémentation plus tard. [281]

– **Risque de diabète de type 1** : La vitamine D en étant un immuno-modulateur, elle pourrait être impliquée dans la survenue du diabète de type 1 chez le nouveau-né. Plusieurs études ont prouvé qu'une supplémentation en vitamine D pendant la grossesse ou dans l'enfance diminue le risque de la survenue du diabète de type 1.[282] En revanche, une récente étude finlandaise n'a pas retrouvé d'association entre la prise de vitamine D pendant la grossesse, d'origine alimentaire ou en suppléments et le risque de développer un diabète de type 1 chez les enfants à haut risque génétique de diabète de type 1. [283]

– **Asthme** : Les enfants de mères qui présente un déficit en vitamine D durant la grossesse ont un risque élevé de développer des maladies respiratoires bronchiques, type asthme ou bronchiolite. Des études ont constaté qu’une supplémentation en vitamine D durant la grossesse diminue le risque de la survenu d’asthme pendant les premières années de la vie de l’enfants.[284]

– **Sclérose en plaques** : Une étude américaine récente, à partir de la Nurse Health Study, a corrélié le taux de vitamine D pendant la grossesse et le risque de sclérose en plaques chez les enfants. En effet, un apport maternel élevé en lait et en vitamine D pendant la grossesse peut diminuer le risque faible de développer une Sclérose en plaques chez le nouveau-né.[285]

Tableau 10 : Impacts potentiels d’une carence en vitamine D pendant le grossesse chez la mère et le nourrisson. [264]

Carence en Vitamine D	
Chez la mère	Chez le nourrisson
Pré éclampsie	Faible poids à la naissance
Ostéomalacie	Hypocalcémie
Diabète gestationnel	Rachitisme néonatal
Césarienne	Altération de l’émail dentaire
Vaginose bactérienne	Diabète de type 1
	Asthme

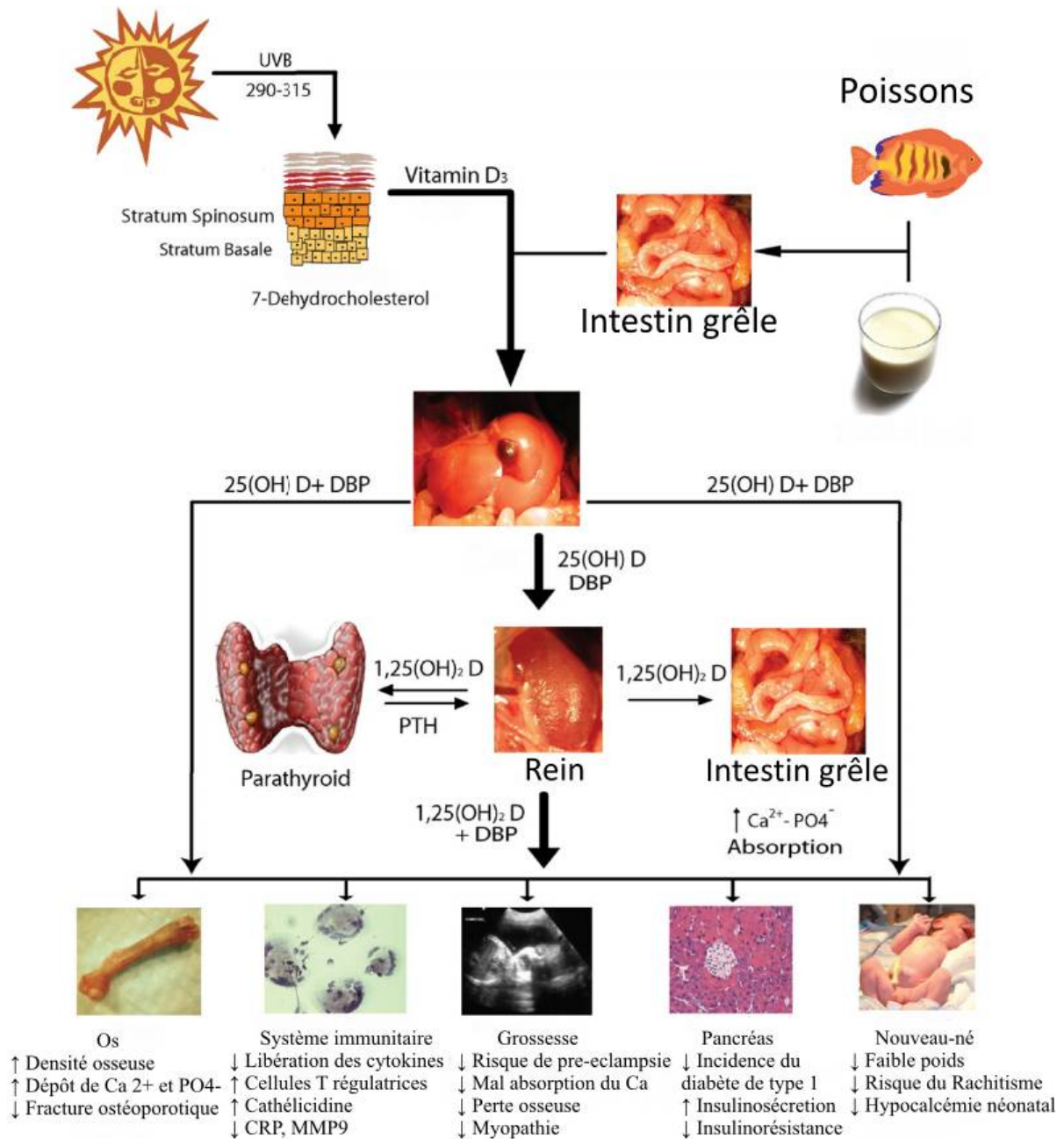


Figure 19 : Effet biologique sur différents tissus de la vitamine D au cours de la grossesse.[267]



Chapitre IV : **La prise en charge en** **officine**



Chapitre IV : la prise en charge en officine

I. Prise en charge thérapeutique

1 Le traitement pharmacologique

Le traitement de l'hypovitaminose D comporte deux étapes:

- 1^{ère} étape : correction du déficit,
- 2^{ème} étape : maintien d'un statut vitaminique optimal.

La première étape constitue le traitement d'attaque permettant d'atteindre les concentrations recommandées par les experts (20 ou 30 ng/mL). Une fois les taux plasmatiques sont corrigés, on passe au traitement d'entretien pour maintenir les concentration au-dessus de la normale. [286]

1.1 Quel type de vitamine D choisir ?

Les études sont divergentes sur le choix du type de la vitamine D à préconiser. Certaines de ces études ont mis en évidence une efficacité similaire de la vitamine D2 et de la vitamine D3 en terme de maintien de l'homéostasie phosphocalcique avec l'obtention de concentrations circulantes appropriées de 25(OH)D.[287], [288]

D'autres études recommandent une supplémentation par la vitamine D3, en raison de la faible demi-vie de la vitamine D2 par rapport à la vitamine D3, ceci est expliqué par la faible affinité de la vitamine D2 pour la protéine porteuse DBP (D-Binding-Protein).[289]

1.2 Qui traiter ?

- Les sujets en insuffisance ou carence diagnostiqués après un dosage de la concentration sérique de la 25(OH)D, [290]

- Les sujets pouvant se retrouver en état de carence du fait de leur situation physiologique : nourrissons, enfants et adolescents, femmes enceintes, personnes âgées. Ils ont besoin d'un apport de vitamine D, et que seule la supplémentation médicamenteuse peut corriger et cela sans dosage préalable de la 25(OH)D,[291]

- Les sujets de plus de 65 ans sans dosage préalable. [290]

1.3 Schéma thérapeutique

Pour une prise en charge correcte, il est nécessaire de savoir la valeur sérique initiale pour adapter les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation, afin d'obtenir un taux optimal de 25-(OH)D.[64]

En France, Souberbielle et son équipe se sont inspirés des travaux de Holick pour mettre en place un protocole de traitement et d'entretien de la carence. L'objectif est d'atteindre un taux sérique de 75 nmol/L (30 ng/ml) de 25 OHD. Le protocole de supplémentation à adopter en fonction du taux de 25 OHD est résumé dans le (Tableau 11). Une fois la carence corrigée, pour maintenir une concentration sérique de 75 nmol/L, il faut administrer une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 2 à 3 mois. [292]

Tableau 11 : protocole de prise en charge de l'hypovitaminose D selon Souberbielle en Décembre 2008. [4], [293]

Taux de 25 (OH)D	Traitement d'attaque	Traitement d'entretien
Inferieur à 25 nmol/L	4 prises de 100 000 UI tous les 15j	100 000 UI tous les 2-3 mois
entre 25 et 50 nmol/L	3 prises de 100 000 UI tous les 15j	
entre 50 et 75 nmol/L	2 prises de 100 000 UI tous les 15j	

En adaptant ces recommandations aux spécialités disponibles au Maroc la Société Marocaine de Rhumatologie recommande les schémas thérapeutiques suivant (Tableau 12) :

Tableau 12 : les recommandations marocaines pour le traitement de l'hypovitaminose D en se basant sur les produits disponibles au Maroc

	Taux de 25OHD en ng/mL			Traitement d'entretien
	25OHD ≤ 10	10 < 25OHD ≤ 20	20 < 25OHD < 30	
D CURE® 25 000 UI	Deux ampoules par semaine pendant huit semaines	Deux ampoules par semaine pendant six semaines	Deux ampoules par semaine pendant quatre semaines	Une ampoule mensuelle
Vital D3® 200 UI	Dix à vingt gouttes par jour pendant trois mois	Cinq à dix gouttes par jour pendant trois mois	Cinq gouttes par jour pendant trois mois	Quatre à six gouttes par jour
Ergogyl® 200 000 UI	Deux prises de la totalité de l'ampoule espacées d'un mois	Trois prises de la moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 jours	Une ampoule en une seule prise	La moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) tous les 3 mois
	Quatre prises de la moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 jours		Deux prises de la moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 jours	
Sterogyl® 600 000 UI	Deux prises du tiers de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 200 000 UI) espacées d'un mois		Le tiers d'une ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 200 000 UI) en une seule prise	—

Il est désormais établi qu'en cas d'exposition solaire insuffisante, une supplémentation médicamenteuse hivernale s'avère nécessaire. Ce traitement est simple et sa forme galénique peut être choisie en fonction de l'observance supposée, la supplémentation peut se faire par la vitamine D seule ou associée à d'autres minéraux tels que le Calcium, Fer, Magnésium ou Zinc. Ceci se fait soit d'une manière quotidienne à petites doses ou plurimensuelle à doses plus élevées. Le traitement est peu coûteux (4 ampoules buvables de 25 000 UI de cholécalférol coûte 56,30 DH), la liste des spécialités comportant de la vitamine D disponibles au Maroc figure dans le (Tableau 13)

Tableau 13 : spécialités disponible sur le marché marocain

Nom de spécialité	Composition	Prix
CADELIUS®, Comprimés orodispersibles	Calcium Vitamine D	128.70 dhs
CALCIFER®, Comprimé effervescent sans sucre	Vitamine D3 Vitamine C Calcium Fer	85.00 dhs
CALIPLUS®, SOLUTION BUVABLE	Hydroxyapatite de calcium Vitamine D3 Extraits de plantes sèches (Milet, prêle)	110.00 dhs
COMPLEMAT GROSSESSE®, Gélule	Fer Vitamine B1 Vitamine B6 Vitamine B9 Vitamine B12 Vitamine D Magnésium	79.00 dhs
D-CURE® 25 000 UI, Ampoule buvable	Cholécalférol (vitamine D3)	56.30 dhs
D-CURE CALCIUM® 1000 MG / 1000 MG, Comprimé à croquer	-Vitamine D3 (Cholécalférol) -Calcium	102.70 dhs
D-CURE FORTE®, Solution huileuse buvable	-vitamine D3 (Cholécalférol)	49.60 dhs
ERGOGYL® 200000 UI /0,5 ML	-Vitamine D2 (Ergocalciférol)	12.00 dhs
IMMUNOVITA®, Gélule	-Zinc -vitamine B6 -Vitamine D3 -Bêta-glucanes	99.00 dhs
NEOVICAL®, Comprimé	-Calcium -Vitamine D3	79.50 dhs
OSTEOCARE®, Comprimé	-Calcium -Magnésium -Vitamine D3 -Zinc	108.65 dhs
STEROGYL® Boîte de 1 Ampoule de 1,5 ml 600 000 UI, Slt buvable et inj	-Vitamine D2 (Ergocalciférol)	13,00 dhs
VITAMINE D3 SOTHEMA 200000, Slt buvable ou inj	-Vitamine D3 (Cholécalférol)	20.90 dhs

Les spécialités contenant de la vitamine D seule sont disponibles sous forme de gouttes, ampoules buvables ou ampoules injectables. L'administration se fera le plus souvent par voie orale. La vitamine D seule (D-CURE) pourra être administrée pure ou diluée dans un peu d'huile d'olive. La demi-vie d'élimination des spécialités contenant de la vitamine D est de 15 à 40 jours.

Pour les formes associant calcium et vitamine D, le calcium étant faiblement absorbé au niveau digestif, ils doivent être prises hors des repas pour favoriser leur absorption. Ces spécialités sont prescrites dans le cadre de la correction de la carence vitamino-calcique du sujet âgé ou en association aux traitements de l'ostéoporose.

Dans les indications nécessitant des doses fortes et répétées, la surveillance de la calciurie et de la calcémie sont obligatoires chez l'adulte comme chez l'enfant. Le traitement sera alors interrompu si ces constantes atteignent les taux contre indiqués.

La vitamine D peut être prescrite pendant la grossesse. Elle peut également être prescrite pendant l'allaitement selon les besoins, mais cette supplémentation ne remplacera pas l'administration de vitamine D chez le nouveau-né.

1.4 Interaction médicamenteuses

La vitamine peut avoir certaines interactions avec certains médicaments, d'où le rôle du pharmacien d'éviter ces interactions.

Certains médicaments ont la propriété d'activer considérablement certaines voies métaboliques hépatiques par induction enzymatique. La vitamine D étant fortement métabolisée par le foie, les concentrations plasmatiques peuvent être altérées par l'administration concomitante d'un inducteur enzymatique, la présence d'un médicament inducteur enzymatique nécessite une grande prudence puisque ce dernier peut abaisser les concentrations plasmatiques rendant la vitamine d administré inefficace. Parmi ces médicaments nécessitent des précautions d'emplois, dosage des concentrations de vitamine D et supplémentation si nécessaire on peut citer :

- Antiépileptiques : Carbamazépine, phynétoïne, phenobarbital ...
- Antituberculeux : rifampicine
- Antirétroviraux

L'association de la vitamine et de l'Orlistat doit être prise en compte, vu que l'Orlistat peut diminuer l'absorption de la vitamine D.[294]

Concernant les formes contenant l'association : Calcium - vitamine D peuvent avoir certaines interactions avec :

- La Digoxine : Risque de troubles du rythme graves. Il faut une surveillance de l'ECG et de la calcémie.
- Diurétiques Thiazidiques: association à prendre en compte calcium, risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium.
- Biphosphonates, Ciprofloxacine, Tétracyclines, Fer, Hormones thyroïdiennes, Zinc. L'absorption digestive de ces médicaments peut être diminuée par le calcium, il faut donc décaler les 2 médicaments d'un intervalle de 2h.[295]

1.5 Contre-indications à la prise de vitamine D chez l'adulte

Les rares contre-indications du traitement par vitamine D sont : l'hypercalcémie (>105 mg/L), la lithiase urinaire calcique, l'hypercalciurie (>300mg/24h chez l'adulte ou > 5mg/kg/24h chez l'enfant) et l'hypersensibilité connue à la vitamine D (exceptionnelle).

L'hypercalciurie idiopathique, l'hypercalciurie avec lithiase rénale et les lithiases rénales (même sans hypercalciurie) constituent plutôt des précautions d'emploi que des contre-indications. Il est alors conseillé de surveiller les chiffres de 25-(OH)-vitamine D et éventuellement de calciurie. Dans tous les cas, il est recommandé d'éviter une carence en vitamine D, même en cas d'hypercalciurie.[64]

Les granulomatoses en poussée sont susceptibles de favoriser la synthèse extrarénale de 1,25-dihydroxyvitamine D, dans cette situation la vitamine D est contre-indiquée.

2 Traitement non-médicamenteux de l'hypovitaminose D

Deux stratégies peuvent être évoquées pour augmenter les taux sériques de la vitamine D : l'exposition solaire et l'alimentation.

2.1 Exposition solaire :

L'exposition aux UVB est la façon la plus simple d'augmenter la synthèse endogène de vitamine D, sans aucun risque d'intoxication puisque l'excès de vitamine D produite est stocké dans la masse grasseuse ou métabolisé en produits inactifs.[296]

D'après Holick, une exposition au soleil, bras et jambes, 5 à 30 minutes, deux fois par semaine entre 10 et 15 heures accroît significativement le taux de 25(OH)D.[297]

On estime que l'exposition durant environ 12 minutes, apporte l'équivalent d'une consommation orale de 3 000 UI de vitamine D3. De plus la vitamine D produite par la peau présente une demi-vie environ deux fois plus longue que la vitamine D ingérée. [298] En effet, le temps d'exposition recommandé doit être ajusté en fonction de la saison, la latitude, l'horaire d'exposition, l'âge et le phototype.[91], [92]

La limite de cette recommandation est le risque accru de vieillissement prématuré de la peau et d'autre part de mélanome. En revanche, il ne semble pas que les seuils recommandés de 25(OH)D puissent être atteints par l'exposition au soleil seule. Par ailleurs, l'académie nationale de Médecine recommande de corriger le déficit en vitamine D principalement par des suppléments alimentaires.[299]

2.2 Alimentation riche en vitamine D

La faible exposition aux rayons solaires en période d'hiver rend le recours aux aliments contenant la vitamine D primordial pour éviter toute carence vitaminique. En effet, la vitamine D est présente dans l'huile de foie de poissons, certains poissons (harengs, sardines, maquereaux), le foie de veau et dans les œufs. Pour couvrir les apports quotidiens, il faut 1 cuillère et demie d'huile de foie de morue ou 20 sardines, ou encore 22 œufs. Il ne faut donc pas compter sur l'alimentation pour satisfaire les besoins en vitamine D. Près de 90 % des apports en vitamine D sont en rapport avec la synthèse cutanée contre 10 % pour les apports alimentaires. On peut donc s'interroger sur la pertinence du terme vitamine qui est par définition une substance dont le défaut d'apport alimentaire provoque une maladie. [300]

II. Rôle du pharmacien d'officine :

L'évolution de la pratique officinale au fur et à mesure des années impose aux pharmaciens d'officine de nouvelles missions où l'interaction avec le patient devient primordiale. Le pharmacien a la responsabilité de remettre au patient le bon médicament, mais il doit également s'assurer d'une utilisation correcte et efficace. Il est donc indispensable qu'il connaisse d'abord les exigences du patient et les difficultés auxquelles il peut être confronté, et qu'il lui fournisse les informations relatives à son traitement pour une prise en charge efficace.[301]

1. Education thérapeutique :

1.1. Définition :

Selon l'OMS l'éducation thérapeutique du patient vise à former le malade pour qu'il puisse acquérir ou développer les connaissances nécessaires dont il a besoin pour un contrôle optimal de sa maladie. En effet, l'éducation thérapeutique est un processus permanent faisant partie intégrante de la prise en charge thérapeutique du patient. Elle repose sur des activités structurées qui permettent au patient de comprendre leur pathologie ainsi que leur traitement, grâce à L'ETP le patient peut faire ses propres choix à l'aide de ses connaissances, son objectif principale est de le rendre plus autonome.[302]

1.2. La mise en place de l'éducation thérapeutique

Il est nécessaire de définir un cadre de référence pour une éducation thérapeutique personnalisée. La planification se fait en 4 étapes (Figure 20) : [302]

1^{ère} étape : Elaborer un diagnostic éducatif

- Identifier les besoins et les attentes du patient.
- Prendre en compte les différents aspects de la personnalité et de la vie du patient.

2^{ème} étape : Définir un programme personnalisé d'ETP avec des priorités d'apprentissage

- Formuler avec le patient les compétences à acquérir au regard de son projet et de la stratégie thérapeutique.

- Négocier avec lui les compétences, afin de planifier un programme individuel.
- Les communiquer sans équivoque au patient et aux professionnels de santé impliqués dans la mise en œuvre et le suivi du patient.

2^{ème} étape : Planifier et mettre en œuvre les séances d'ETP

- Choisir le programme à proposer lors des séances d'ETP, les méthodes et techniques participatives d'apprentissage.
- Effectuer les séances.

4^{ème} étape : Réaliser une évaluation des compétences acquises

- Faire le point avec le patient sur ce qu'il sait, ce qu'il a compris, ce qu'il sait faire et appliquer.
- Proposer au patient une nouvelle offre d'ETP qui tient compte des données de cette évaluation et des données du suivi de la maladie chronique.

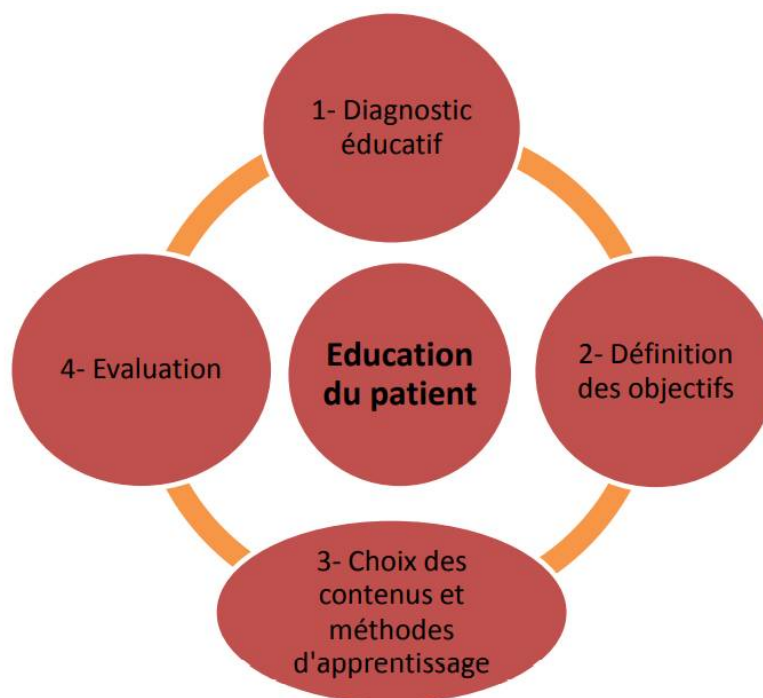


Figure 20 : Les étapes de l'éducation thérapeutique du patient .[302]

1.3. Implication du pharmacien dans l'éducation des patients

Dans le cadre de l'éducation du patient, les rôles du pharmacien sont multiples : [303]

- En matière de santé publique, le pharmacien est de plus en plus en mesure d'informer, de promouvoir la prévention et le dépistage. Il doit alors développer des compétences en termes de communication pour sensibiliser, accueillir, écouter, orienter les patients...
- Le pharmacien intervient après le diagnostic pour soutenir et accompagner les patients, ce qui le place dans une position d'accueil et de médiateur entre le passé (maladie) et l'avenir (guérison), et entre la prescription du traitement par médecin et l'application de ce traitement par le patient.
- En termes d'information, d'explication et de clarification, le pharmacien se place comme un résonateur des autres professionnels de soins gravitant autour du patient en lui expliquant et informant sur la pathologie et ses traitements, afin de renforcer ou rectifier les données comprises à propos de la maladie, des traitements et de leurs effets principales et secondaires.
- Le pharmacien doit établir un plan thérapeutique clair et détaillé, en précisant le mode d'emploi sur les boîtes afin de promouvoir le bon usage du médicament, il doit prévoir un temps pour un montrer à ses patients la manière d'utilisation de la forme médicamenteuse.

2. La communication pharmacien-patient

La communication pharmacien-patient est un élément essentiel de la pratique du pharmacien pour une utilisation appropriée des médicaments et parvenir au succès thérapeutique du patient.[304]

Le pharmacien doit être capable de s'ajuster à la situation du patient et d'utiliser différentes stratégies de communication pour collecter suffisamment d'informations sur le patient d'une part et d'autre part, s'assurer que le patient le comprend. Communiquer de manière efficace permettra non seulement de construire une relation de confiance entre le pharmacien et le patient, mais aussi de favoriser l'adhésion thérapeutique du patient.[305], [306]

Le contexte dans lequel se déroule la communication entre le pharmacien et son patient donne influence la forme, la nature, et le contenu des échanges. En effet, la signification n'est pas inhérente au message, mais elle existe dans les interrelations et les contextes. Les contextes modifient donc la signification des échanges d'information, chacun de ces contextes comporte un ensemble de facteurs de signification propre à chaque individu, c'est-à-dire que ce qui a du sens pour une personne ne fera pas forcément le même sens pour un autre individu. La (Figure 21) inspirée du modèle écologique de communication lors de rencontres médicales présente les différents contextes qui peuvent aussi influencer la communication pharmacien-patient.

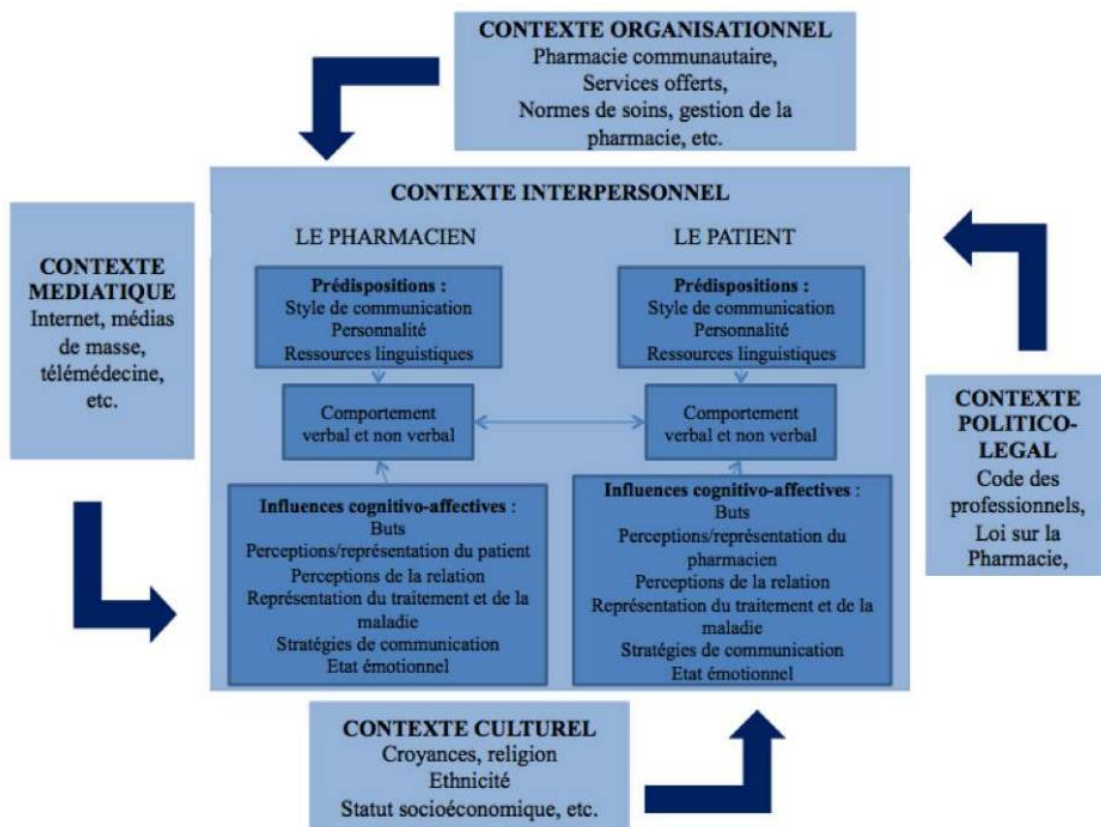


Figure 21 : Schéma des différents contextes influençant la communication pharmacien-patient. [304]

Le contexte culturel est un élément important à prendre en compte par le pharmacien. Lorsque le traitement et les modifications du mode de vie sont en opposition avec les croyances ou la religion du patient, la communication est affectée et par conséquent la non-observance augmente. En outre, le pharmacien doit prendre en compte le niveau de littératie du patient pour qu'il puisse le comprendre. L'adhésion au traitement est renforcée quand le patient reconnaît l'importance du traitement et croit en son efficacité.[307]

Le contexte interpersonnel Le contexte interpersonnel englobe différents éléments qui affecteront la communication pharmacien-patient, par exemple : la manière de communiquer, la personnalité et le caractère de chaque personne.[308]

Le contexte médiatique, a évolué ces dernières années, notamment avec l'essor d'Internet. Désormais, les patients peuvent se rendre à la pharmacie avec un bagage de connaissances en terme de santé qui sont le résultat de leurs recherches sur Internet.[309]

Le contexte organisationnel : Dans une pharmacie, la partie confidentialité et la durée de consultation sont limitées, vont influencer les échanges pharmacien-patient.[304]

Le contexte politico-légal comprend les divers règlements liés à la pratique du pharmacien, mais aussi la loi sur la pharmacie, le code de déontologie et la loi 17-04 portant code du médicament et de la pharmacie. Cet ensemble définit les limites de la communication pharmacien-patient, en décrivant des normes explicites, desquels découlent les rôles et comportements que pharmaciens et patients respectent pour assurer une cohésion sociale.

3. Évaluation du niveau d'adhésion du patient

En recourant à de simples questions, le pharmacien peut explorer quatre niveaux majeurs d'adhésion :

- L'état psychique : le patient se sent vraiment malade ?
- Prédiction des conséquences de la maladie: comment le patient perçoit les risques de cette maladie ?
- La compréhension de la démarche thérapeutique : comment le patient perçoit l'intérêt du traitement proposé ?

- la motivation à participer et d'être autonome : comment le patient perçoit les avantages et les inconvénients du traitement proposé?

Les conséquences de cette première phase de communication ont une grande importance dans l'acceptation du traitement.

4. Les conseils en pharmacie

4.1. Les conseils et les informations nécessaires pour un bon usage

Lors de dispensation des médicaments au patient, le pharmacien a l'obligation d'expliquer le traitement au patient, en prenant compte du contexte socio-psychologique et le niveau intellectuel du patient.[310]

Étant liposoluble la vitamine D, son absorption est augmentée lorsqu'elle est prise au cours des repas. [311]

La vitamine D est éventuellement prescrite au cours de la grossesse, en revanche les fortes doses peuvent entraîner des anomalies du fœtus. Chez la femme enceinte, la prescription ne doit pas dépasser 400 à 600UI/j. [312]

4.2. Conseils sur l'automédication :

L'automédication peut être considérée comme le recours de sa propre initiative, aux médicaments dans une intention de soin, sans l'aide d'un médecin. [313]

Selon l'OMS, les médicaments d'automédication sont « des médicaments ne nécessitant pas de prescription médicale. Ils sont produits, distribués et vendus prioritairement aux consommateurs en vue d'un usage de leur propre initiative et sous leur propre responsabilité, lorsqu'ils considèrent cet usage approprié ». [314]

Le pharmacien est tenu de se montrer prudent devant une demande spontanée de vitamine D. Il faut toujours garder à l'esprit qu'un surdosage reste possible, dans ce cas le pharmacien a l'obligation d'assister les patients par ces conseils, afin d'éviter tout risque de surdosage ou d'interaction médicamenteuse. [315]

5. Prévention de l'hypovitaminose

La définition de la prévention d'après Larousse: est l'ensemble de moyens médicaux et médico-sociaux mise en œuvre dans le but d'éviter l'apparition, l'extension ou l'aggravation des maladies ou de leurs séquelles.

La stratégie préventive repose, d'une part, sur l'instauration les apports journaliers recommandés faisant appel aux sources naturelles de la vitamine D (alimentaire et solaire) et, d'autre part, sur la supplémentation préventive.[286]

Le pharmacien contribue à son rôle d'acteur principale de la santé à la prévention. Selon l'OMS, les trois types de prévention sont:

- La prévention primaire : cible les individus sains, dans le but d'éviter l'apparition de la maladie, en s'intéressant aux comportements et aux modes de vie de ces patients potentiels. Les recommandations sont basées sur des informations qui vont aider le patient à diminuer le risque de la carence vitaminique tout en luttant contre les comportements à risque et en assurant une alimentation riche en vitamine D.
- La prévention secondaire : consiste à éduquer la population qui est susceptible d'être malade et les orienter vers le médecin, afin de traiter précocement.
- La prévention tertiaire : consiste à traiter l'hypovitaminose pour empêcher sa réapparition, ceci comprend l'acte pharmaceutique qui inclut l'analyse de l'ordonnance, et le conseil pharmaceutique et l'éducation sur le traitement qui est soit préventif ou curatif.[316], [317]



Chapitre V : **Évaluation des connaissances** **des pharmaciens d'officine à** **propos la vitamine D**



Chapitre V : Évaluation des connaissances des pharmaciens d'officine à propos la vitamine D

I. Introduction

La vitamine D, est de plus en plus prescrite et de plus en plus demandée à l'officine, face à cette augmentation de la demande, il nous a semblé intéressant de réaliser une enquête afin de d'évaluer les connaissances des pharmaciens en terme de vitamine D ainsi que la prise en charge de son hypovitaminose.

Cette étude met en relief l'importance que peut avoir le pharmacien dans la prise en charge de l'hypovitaminose à l'officine. Il est donc important que le pharmacien ait un minimum de connaissances sur la vitamine D, mais aussi qu'il ait le réflexe de le conseiller. C'est le dernier professionnel de santé intervenant dans le circuit de la vitamine D, d'où son rôle primordial lors de sa délivrance.

Objectifs de cette étude :

- ✓ Evaluer les connaissances des pharmaciens d'officine sur la vitamine D,
- ✓ Appréciation du rôle du pharmacien d'officine dans la pratique d'ETP.
- ✓ Mettre en évidence le degré de conscience des pharmaciens quant à leur implication dans la prévention de la carence en vitamine D

II. Matériels et méthodes

1. Questionnaire destiné aux pharmaciens d'officine

Afin d'évaluer le comportement et les connaissances des pharmaciens participants, nous avons proposé un questionnaire comprenant 21 questions (ANNEX 1).

Le choix des questions été basé sur les objectifs de la thèse.

2. Durée

Notre étude a duré 5 mois : à partir décembre 2020 au 05 Avril 2021.

3. Population cible

On a inclus pour cette étude les pharmaciens d'officine propriétaires et remplaçants, exerçants dans la région de Fès-Meknès.

4. Considérations éthiques

Il été nécessaire d'expliquer le but de l'étude aux pharmaciens participants et de leur donner le choix de répondre sur le questionnaire sous forme de papier ou de préserver leur anonymat en utilisant des formulaires fournis par (Google forms). Les questionnaires remplis (base de données) ont été traité et analysé à l'aide de l'application Google Forms et Excel.

III. Résultats

Question 1 : la répartition géographique des officines

La répartition géographique a montré que 96% des participants sont installés en milieu urbain et 4% en milieu rural.

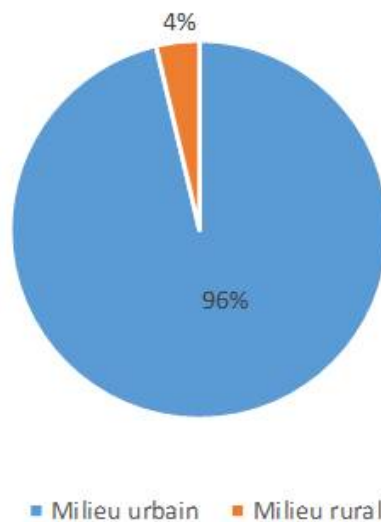


Figure 22 : Analyse des réponses obtenues à la question n°1

Question 2 : la vitamine D est une vitamine ou hormone

41% des pharmaciens connaissent la vraie nature de la vitamine D, cependant 59% d'entre eux la définissent comme étant uniquement une vitamine.

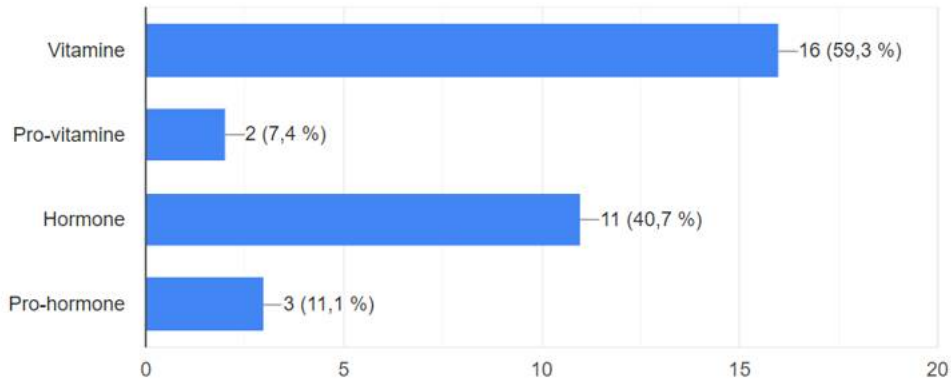


Figure 23 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 2.

Question 3 : Le cholécalciférol

La majorité des pharmaciens (93%) distingue entre vitamine D2 et D3, tandis que presque la moitié (48%) ignorent le caractère lipophile de la vitamine D, et seulement une petite partie connaissent son origine et sa classe chimique respectivement 18,5% et 11,1%.

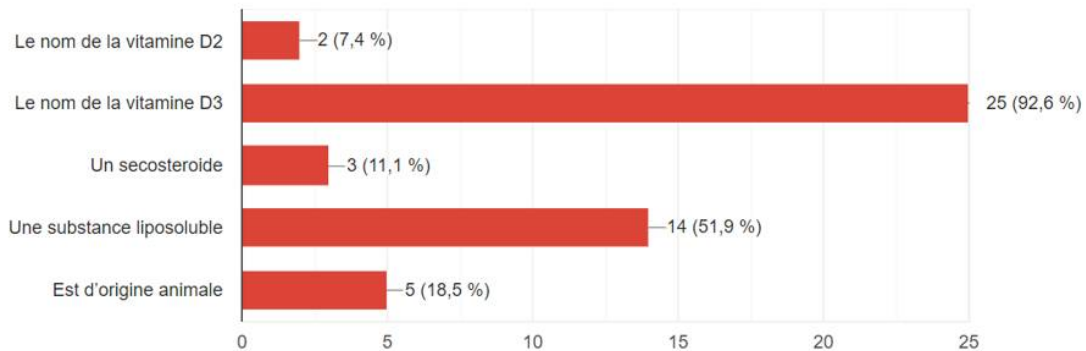


Figure 24 : Analyse des réponses obtenues à la question n°3

Question 4 : Un déficit en vitamine D peut provoquer

La totalité connaissent l'implication de la vitamine D dans l'ostéoporose et une grande partie (67%) connaissent son rôle dans les douleurs musculaires, presque la moitié (48%) connaissent son rôle dans la dépression, 56% connaissent son rôle dans les infections, néanmoins la majorité (96%) ignorent son rôle dans le diabète et l'hypertension.

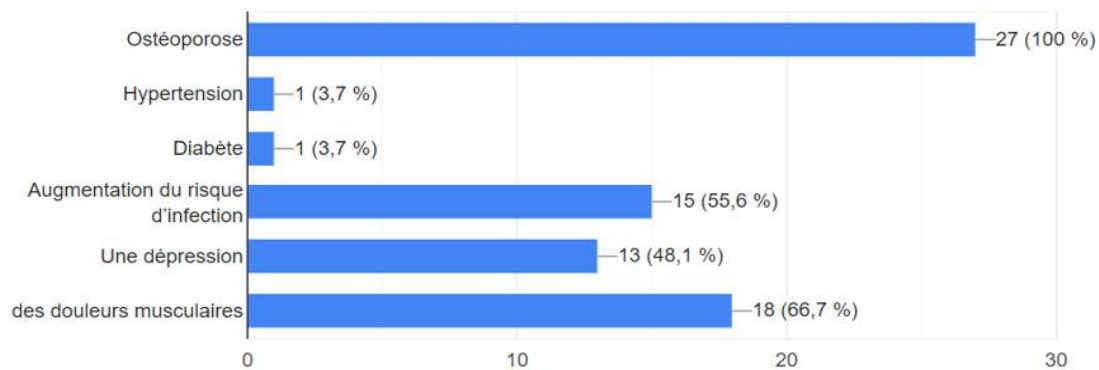


Figure 25 : Analyse des réponses obtenues à la question n°4

Question 5 : Quelles sont les facteurs diminuant le taux de la vitamine D :

67% des participants considèrent les habitudes vestimentaires comme étant l'un des facteurs influençant la synthèse cutanée de la vitamine D, 59% voient que la maladie cœliaque peut diminuer également les taux sériques. Seulement le tiers des sondés (33,3%) ont reconnu l'impact de mélanisation de la peau sur la synthèse cutanée.

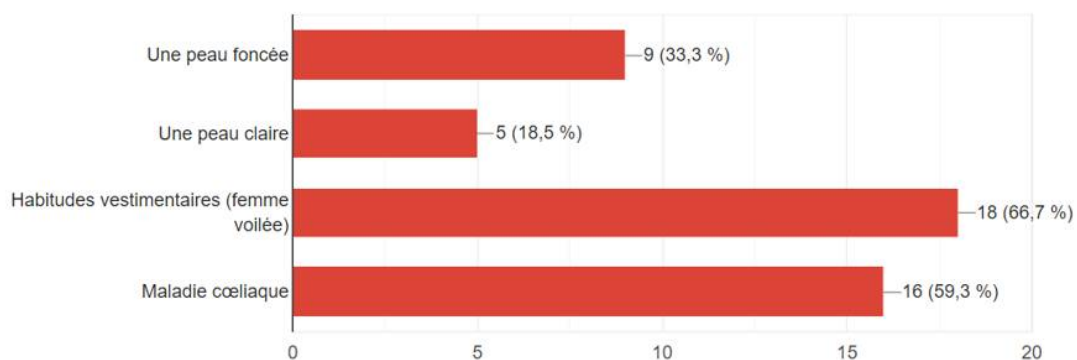


Figure 26 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 5.

Question 6- Expliquez-vous au patient la manière d'utilisation de son traitement ?

La majorité des pharmaciens interrogés (96%) expliquent à leurs patients le mode d'utilisation du traitement, cependant une petite partie (4%) délivre les médicaments sans aucune explication de la manière d'utilisation.

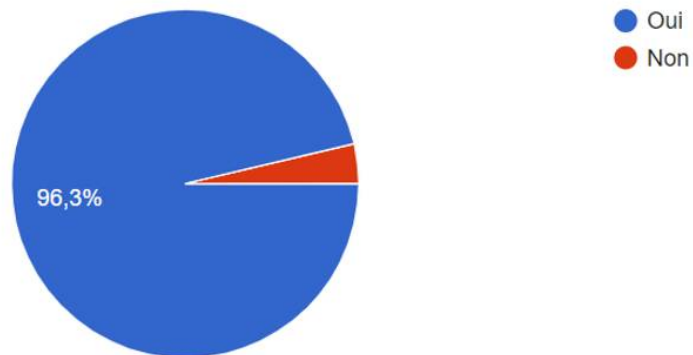


Figure 27 : Analyse des réponses obtenues à la question n°6

Question 7 : Expliquez-vous au patient la nature de la maladie ?

70% des pharmaciens participants ont répondu par oui à cette question, alors que 29,6% ne donnent aucune explication à propos de la maladie.

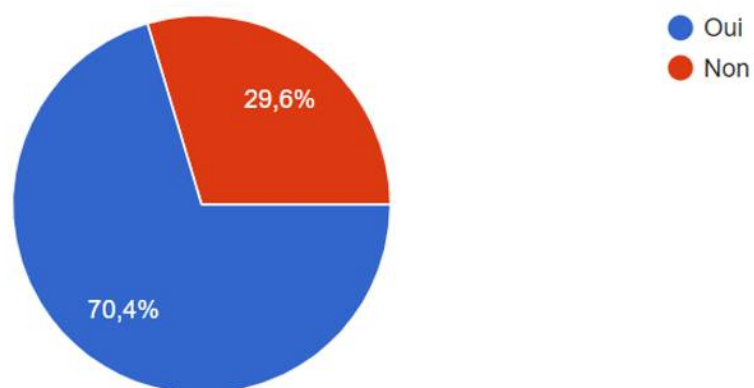


Figure 28 : Analyse des réponses obtenues à la question n°7

Question 8- Donnez-vous des conseils non-médicamenteux qui vont aider le patient à mieux s'établir ?

85% des interrogés donnent des conseils non-médicamenteux à leurs patients, alors que 15% non.

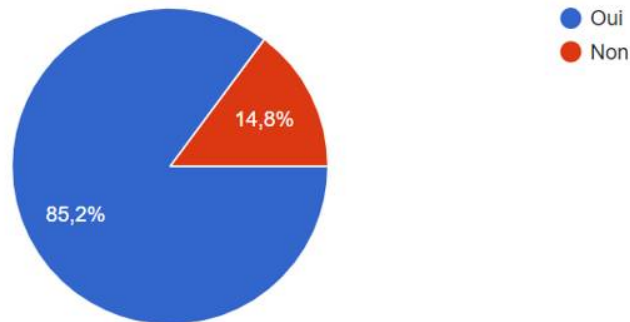


Figure 29 : Analyse des réponses obtenues à la question n°8

Question 9 : Avez-vous remarqué une augmentation de la demande de la vitamine D après le deconfinement

La totalité des pharmaciens participants ont remarqué une augmentation du recours à la vitamine D à l'officine après le confinement.

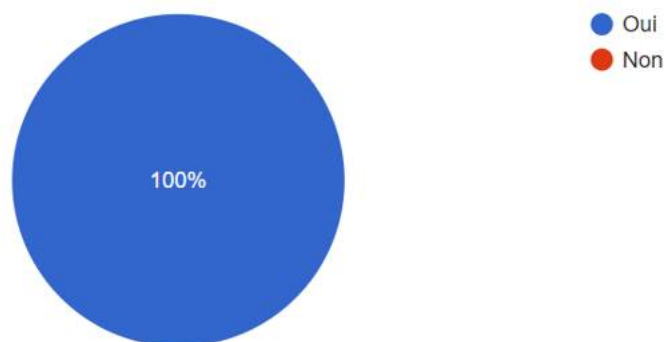


Figure 30 : Analyse des réponses obtenues à la question n°9

Question 10 : Quelle est la forme pharmaceutique la plus demandée :

La forme la plus demandée est D-CURE ampoules de 25 000 UI (63%), suivi de D-CURE ampoules de 100 000 UI (55%), OSTEOCARE comprimé avec un pourcentage de 19%, et D-CURE calcium comprimé avec 15%.

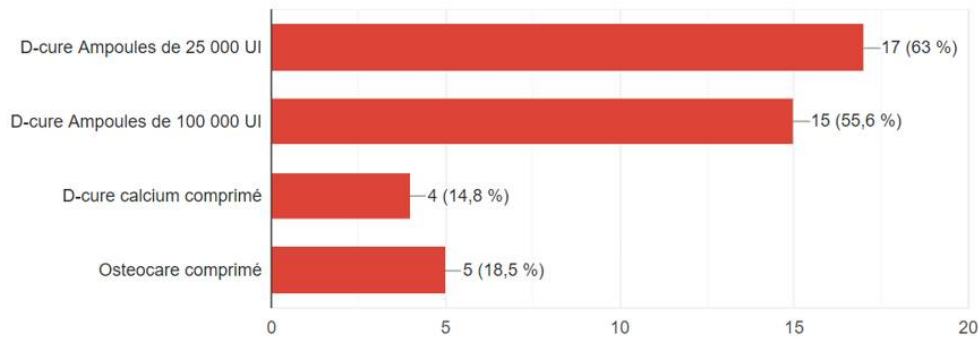


Figure 31 : Analyse des réponses obtenues à la question n°10

Question 11 : Avez-vous déjà rencontré un cas de surdosage?

Seulement 3,8% ont rencontré un cas de surdosage lié à la vitamine D, tandis que la majorité (96%) non jamais rencontré un surdosage en vitamine D.

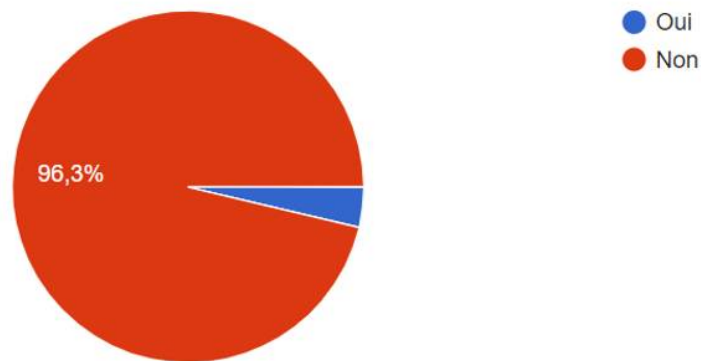


Figure 32 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 11

Question 12 : Si oui, le patient a pris la vitamine D

5 réponses ont été requises pour cette question, il s'agit des pharmaciens ayant répondu par oui à la question précédente. Dont la totalité des participants ont rencontré un surdosage de la vitamine D à cause de l'automédication, alors que 66,7% l'ont rencontré malgré la prescription par le médecin.

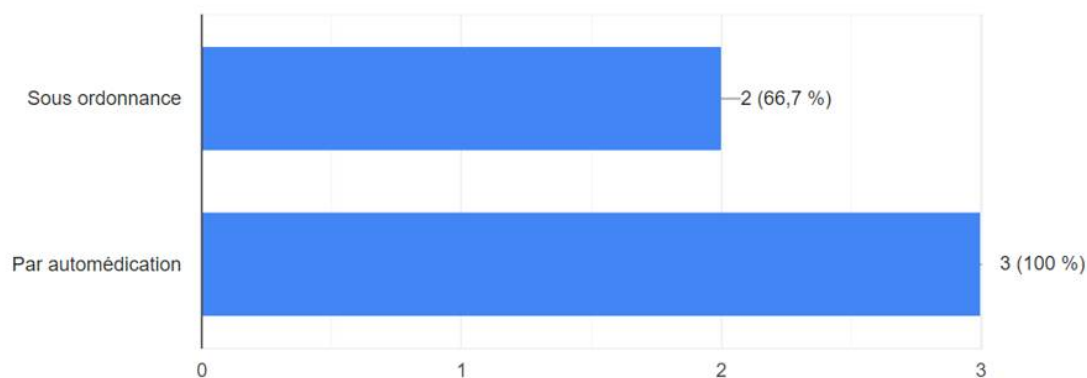


Figure 33 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 12

Question 13 : Conseillez-vous la vitamine D à vos patients ?

44% des pharmaciens conseillent la vitamine D accompagné avec des analyses montrant une hypovitaminose, 37% la conseillent sans les analyses, et 22% des participants ne la conseillent pas.

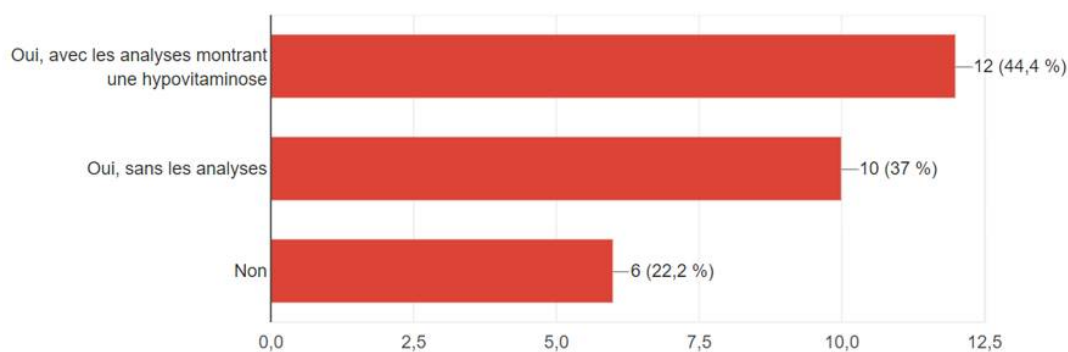


Figure 34 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 13.

Question 14 : Si oui, pour quelles indications :

Il s'agissait d'une question à choix multiple concernant les indications de la vitamine D. un pourcentage de 80% a été attribué pour l'ostéoporose, 75% pour les douleurs musculaire, 40% pour les patients plus de 70 ans, 30% pour la dépression tandis que seulement 15% l'indiquent en cas d'infection

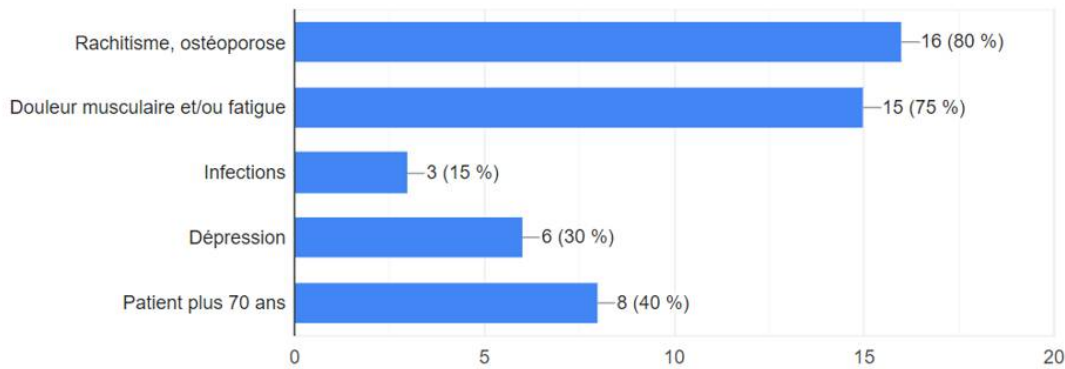


Figure 35 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 14.

Question 15 : à quelle(s) dose :

La majorité des participants (90%) conseillent la dose la plus faible (25 000UI) et 28,6% conseillent la 100 000UI, tandis que les doses supérieures à 200000 UI ne sont pas conseillés.

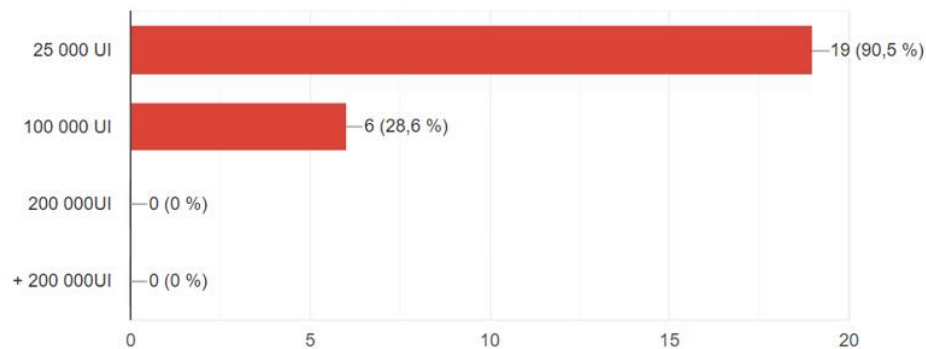


Figure 36 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 15.

Question 16 : Quelle est l'intervalle du temps entre deux doses

59% des participant la conseillent en un intervalle de temps de 15 jours, 45% en une prise par semaine, 27% en une prise par mois.

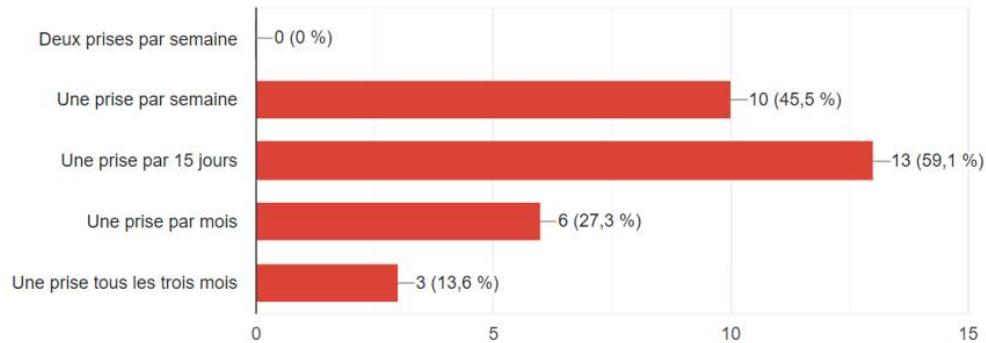


Figure 37 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 16.

Question 17 : Si le patient est revenu après votre conseil, que remarqué vous :

19 participants ont répondu à cette question, tous ces pharmaciens ont noté une amélioration de l'état de leur patient.

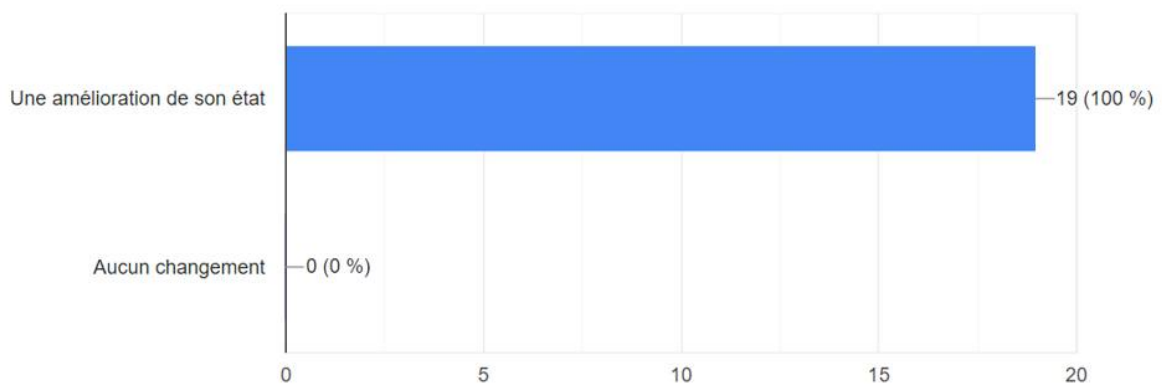


Figure 38 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 17.

Question 18 : Si un patient vous demande la VITAMINE D avec une dose unitaire supérieur ou égale 200 000 UI. Délivrez-la sans ordonnance

74% des participants la délivrent sans aucune ordonnance tandis que seulement 26% demandent l'ordonnance.

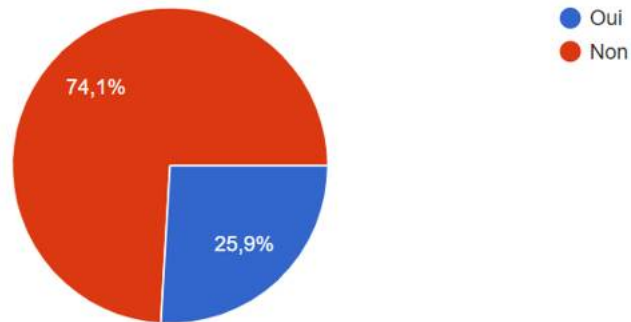


Figure 39 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 18.

Question 19 : Si oui, insistez-vous sur l'intervalle entre les 2 prises

La majorité des participants (85%) mettent l'accent sur l'intervalle entre les deux prises, tandis que 15% délivrent les fortes doses de la vitamine D sans insister sur le délai entre les deux prises.

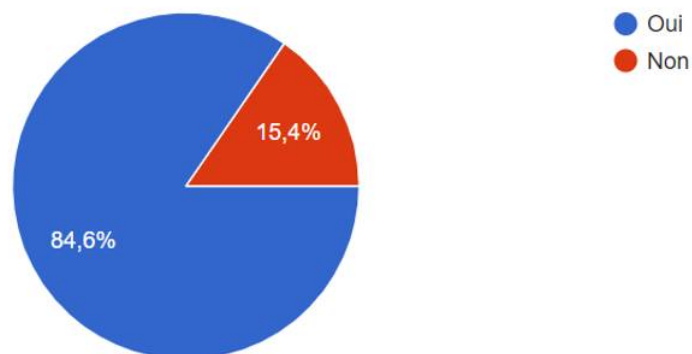


Figure 40 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 19.

Question 20 : Existe-il une interaction médicamenteuse avec la vitamine D :

L'interaction entre la vitamine D et Rifampicine est maîtrisée par 46% des sondés, 27% des participants affirment qu'il existe une interaction avec ORLISTAT, CARBAMAZEPINE, Macrolides et les Diurétiques thiazidiques, tandis que seulement 4% trouvent qu'il existe une interaction avec les Anti-inflammatoires.

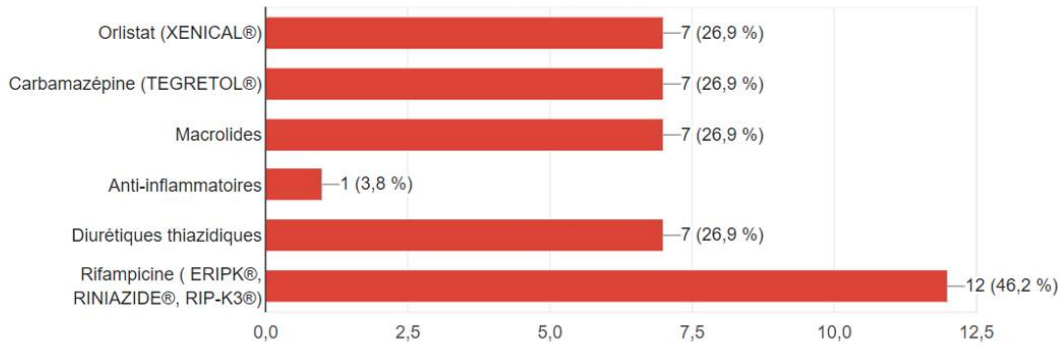


Figure 41 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 20.

Question 21 : L'utilisation de la Vitamine D est contre-indiquée ou à prendre en compte dans les cas suivants :

77% des participants ont répondu que la vitamine D est contre-indiquée en cas d'hypercalciurie, 65,4% affirment en cas de lithiase rénale, seulement 15,4% qui connaissent sa contre-indication en cas des poussées de granulomatose, en revanche 12% pensent à tort qu'elle est contre-indiquée en cas de reflux gastro-œsophagien.

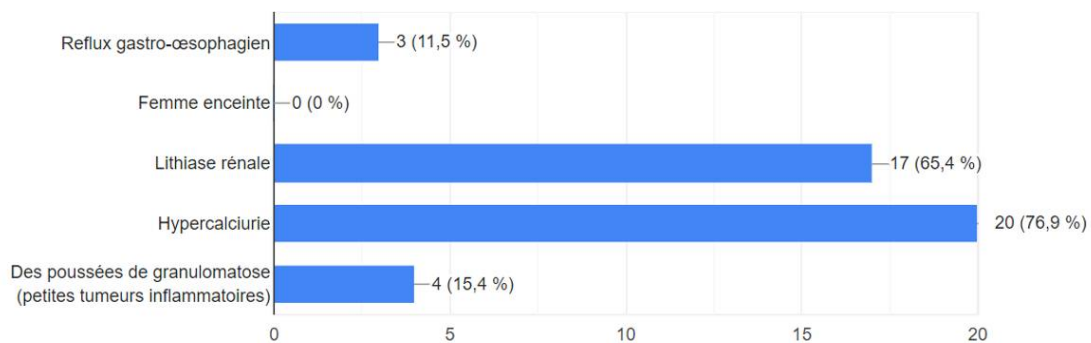


Figure 42 : Analyse des réponses obtenues à la question n° 21.

IV. Discussion

Notre travail est une étude non expérimentale, descriptive à visée évaluative, réalisée sur une plateforme destinée aux pharmaciens de nationalité marocaine exerçant sur le territoire marocain.

En principe, cette étude devait être réalisée non seulement auprès des pharmaciens mais également leurs employés, qui ont plus de contact avec le patient vu l'absence des pharmaciens presque toute la journée, on a déjà essayé d'évaluer les connaissances des aides-pharmaciens, mais vu leur faible niveau les résultats étaient insignifiants.

L'obtention des réponses à cette enquête a représenté une mission ardue, le questionnaire était envoyé à plusieurs reprises et par différents moyens. Cela peut être dû à un manque de temps, à un manque d'intérêt pour le sujet ou à la crainte de déceler un manque des connaissances, malgré le caractère anonyme du questionnaire.

La principale limite de notre travail était la faible taille de la population examinée ce qui ne permet pas d'avoir une analyse statistiquement fiable. Néanmoins, des données intéressantes et pertinentes peuvent être tirées à partir de cette étude.

L'importance de la vitamine D dans le métabolisme osseux est établie depuis longtemps, néanmoins cette vitamine connaît actuellement un regain d'intérêt en raison du grand nombre de publications sur son éventuel rôle dans plusieurs pathologies (arthrose, cancers, infections virales, syndromes douloureux, chroniques, dépression...). L'insuffisance en vitamine D était souvent observée dans certaines maladies. Toutefois, ces données essentiellement épidémiologiques paraissent insuffisantes de mettre en évidence une corrélation causale, puisque seul le domaine de la fragilité osseuse et musculaire a été exploré par des études randomisées.[300]

Les connaissances des pharmaciens participants sur la vitamine D étaient assez modestes dans notre échantillon, avec l'existence d'une minorité qui ont mal répondu à certaines questions. D'après notre étude, il a été constaté que seuls 42% connaissent la véritable nature de la vitamine D, qui peut être considérée comme une hormone. En ce qui concerne la vitamine D3 la majorité 92,3% distinguent le cholécalciférol d'ergocalciférol. Cependant l'origine est à revoir puisque seulement 18,5% des interrogés le connaissent.

La carence en vitamine D constitue la principale étiologie du défaut de minéralisation osseuse. Dans notre échantillon, bien évidemment la totalité des pharmaciens connaissent le rôle classique de la vitamine D dans l'ostéoporose. En revanche, les effets non-classiques sont moins maîtrisés, presque la moitié 55% ignorent son activité immuno-modulatrice, 48% des interrogés connaissent son rôle dans la dépression et 30% la recommandent en cas de troubles dépressifs.

Au Maroc la prévalence de la dépression est estimée 26,5%, elle est plus repérée chez les femmes (34.3 %) que chez les hommes (20.4%); le Maroc connaît également une prévalence importante de l'hypovitaminose D. Ainsi, en s'inspirant des études épidémiologiques qui établissent un lien entre la dépression et la carence en vitamine D, on peut espérer que la correction des carences vitaminiques en particulier celle de la vitamine D conduit à une diminution de la prévalence des épisodes dépressifs majeurs.

La totalité des pharmaciens ont constaté une augmentation du recours à la vitamine D cette année, ce qui peut être dû au confinement qui est à l'origine d'un manque d'ensoleillement et par conséquent d'une hypovitaminose D, mais également à une anxiété et panique généralisée des gens à cause de la pandémie, qui a engendré une élévation de l'automédication. Certaines équipes médicales ont proposé la vitamine D comme un traitement adjuvant dans le COVID-19 vu son rôle appréciable dans l'immunité et l'inflammation. Cependant une alimentation équilibrée associée à une bonne exposition solaire peuvent améliorer le statut vitaminique et éviter les risques liés à l'utilisation de la supplémentation médicamenteuse.

Depuis le début de la pandémie COVID-19, les recommandations d'une supplémentation en vitamine D s'élèvent dans le but de renforcer les défenses immunitaires contre cette infection virale, voir diminuer le risque de forme sévère. La Revue du Praticien a publié le 8 janvier 2021 une tribune signée par 73 experts, 5 sociétés savantes et une association, appelant à cette supplémentation dans la population générale, comme chez les personnes atteintes de COVID-19. En effet, le gouvernement britannique s'apprête à distribuer la vitamine D à 2 millions d'habitants les plus vulnérables. À l'issue du premier confinement, l'Académie de médecine Française, a proposé la vitamine D comme un adjuvant à tout traitement. En officine la vitamine D a connu une flagrante augmentation de la demande, confirmé par la totalité des participants.

La grande majorité des participants (81,1%) recommandent la vitamine D, dont 44,1% en demandant un examen biologique afin d'éviter tout risque de surdosage, tandis que 37% des participants la recommande sans aucune restriction. Seulement 40% des pharmaciens recommandent de traiter les sujets de plus de 70 ans, malgré les recommandations de la société nationale de rhumatologie. La totalité des pharmaciens ont constaté une amélioration de l'état du patient après leur conseil.

En cas d'hypovitaminose D, deux situations doivent être distinguées: une supplémentation adaptée aux concentrations de 25 OH vitamine D préalablement dosée et une supplémentation systématique sans dosage préalable de la 25 OH vitamine D.

Le GRIO et la SMR recommandent de supplémenter les sujets âgés de plus de 65 ans sans dosage préalable, cependant seulement 40% des participants recommande la vitamine D à cette catégorie de patients.

Les dérivés 1 alpha hydroxylés (1- α hydroxyvitamine D3 ou 1-25(OH)₂vitamine D) doivent être prescrits en deuxième intention et non systématiquement [13].

- Sujets obèses: Besoin de doses plus élevées de vitamine D (2 à 3 fois) en raison de la faible biodisponibilité de la vitamine D qui est piégée dans les graisses.
- Malabsorption digestive: il est recommandé de traiter par des doses élevées de vitamine D (4000 à 10000 UI/j). Toute diminution de l'absorption intestinale conduit à une diminution de la biodisponibilité de la vitamine D, dans cette situation les taux plasmatiques reposent exclusivement sur la synthèse endogène. La notion de mal absorption intestinale est à revoir, parce que seulement deux tiers des participants la connaissent.
- Femmes enceintes et allaitantes : la vitamine D joue un rôle primordial dans la minéralisation du squelette fœtal. En effet, elle est apportée pour les deux tiers par la nourriture (d'où l'importance de conseiller des aliments riches en vitamine D) et pour un tiers par les rayonnements solaires. Cette supplémentation devra être mise en place en cas d'hypovitaminose présente particulièrement entre les mois d'octobre et juin en raison d'un ensoleillement insuffisant. [318] La Société Marocaine de Rhumatologie propose de supplémenter systématiquement les femmes enceintes à partir du sixième mois par

25 000 UI/mois ou par 100 000 UI en prise unique au septième mois. Pendant l'allaitement, la mère doit améliorer l'absorption intestinale de calcium alimentaire afin d'assurer une teneur satisfaisante dans le lait maternel. Pour couvrir les besoins de son bébé, la maman a besoin de 4000 à 6000 UI/j.

En cas d'hypovitaminose D, le dosage de la 25(OH)D doit être réalisé 3 mois après la fin du traitement d'attaque et juste avant la dose suivante. L'intoxication à la vitamine D est très rare. Elle survient le plus souvent à l'occasion d'une prise accidentelle de fortes doses de vitamine D en cas d'oubli ou de l'ignorance de modalités de prise.

En ce qui concerne les contre-indications, l'hypercalciurie a été reconnue par 76% des interrogés, la lithiase rénale par 65,4%, les poussés granulomateuse doivent être rappelés puisque le pourcentage de bonnes réponses est donc bien trop faible (15.4%). Une hypersensibilité à la vitamine D a été observée chez les patients atteints de granulomatoses (tuberculose, lymphome et sarcoïdose) avec risque d'hypercalcémie. Néanmoins, il est nécessaire de maintenir chez cette catégorie de patients un taux plasmatique de 25 OH vitamine D entre 20 et 30 ng/ml afin de prévenir l'hyperparathyroïdie secondaire à la carence en vitamine D.

Concernant les facteurs influençant les taux de la vitamine D, la notion des habitudes vestimentaires a été reconnue par 66% des pharmaciens. En effet, la synthèse cutanée chez les femmes voilées est généralement faible puisque la surface de la peau exposée aux rayonnements solaires est réduite, cette situation peut être aggravée par l'application des écrans solaires qui empêchent une grande portion de rayonnements de traverser la peau, empêchant par conséquent la synthèse cutanée. Un tiers des participants ont reconnu l'impact de la pigmentation sur les concentrations plasmatiques de la vitamine D. En effet, la mélanine va empêcher la pénétration des UVB et par conséquent va empêcher la production cutanée de la vitamine D. 18% des interrogés pensent à tort que la peau claire est l'un des facteurs diminuant les taux plasmatiques du 25OHD, or c'est le contraire. Des études ont montré que pour obtenir des concentrations équivalentes à celles d'un sujet à la peau claire, un sujet à peau foncée a besoin de 3 à 5 fois plus d'exposition.

Le pharmacien joue un rôle déterminant dans la prise en charge en raison de sa proximité, sa disponibilité et ses connaissances en matière de santé. Son rôle du pharmacien est surtout basé sur l'écoute, l'orientation et l'explication des risques et des complications de la maladie. Le pharmacien aide à une meilleure exécution de l'ordonnance, en participant à l'éducation thérapeutique des patients, il apporte des renseignements utiles sur la maladie et la façon de prendre les médicaments, ceci repose essentiellement sur ses fonctions d'éducateur et d'informateur. Une étude réalisée en 2016 auprès des patients ayant participé à un programme d'éducation thérapeutique dédié à la chirurgie bariatrique de type bypass montre que la participation à un programme d'éducation thérapeutique améliore l'adhésion au suivi postopératoire et réduit le risque de carence en vitamine D.[319]

Il peut notamment prévenir le patient d'éventuelles interactions entre les suppléments et certains médicaments (Carbamazépine, Phénobarbital, Diurétiques thiazidiques, ...). Les interactions médicamenteuses ne sont pas bien maîtrisées car dans notre série 48% connaissent l'existence d'interaction médicamenteuse entre la vitamine D et Rifampicine, et seulement 26,7% connaissent les interactions avec Carbamazépine, Diurétiques thiazidiques, Macrolides, Orlistat.

Il peut également être utile en cas d'effets indésirables notamment : fatigue, maux de tête, perte d'appétit, amaigrissement, nausées, vomissements, augmentation du volume des urines, déshydratation, soif intense, insuffisance rénale.

Dans notre échantillon, la majorité des pharmaciens contribuent à l'éducation thérapeutique, 96.3% des participants expliquent la manière d'utilisation et 70% donnent des renseignements sur la maladie.

Le pharmacien est considéré comme la première source de conseils. Il intervient dans la promotion de la santé en délivrant des conseils hygiéno-diététiques nécessaire à la prévention de la carence vitaminique D, et qui permettent d'atteindre les taux sériques recommandés. Dans notre échantillon 85,2% des participants donnent des conseils hygiéno-diététiques à leurs patients. Parmi ces mesures hygiéno-diététiques on peut citer :

- ✓ Adopter une alimentation riche en vitamine D (saumon d'élevage, les sardines, le thon ou encore l'huile de foie de morue),

- ✓ Exposer les bras et les jambes au soleil, 5 à 30 minutes entre 10h et 15h, deux fois par semaine,
- ✓ Pratiquer régulièrement une activité physique (30 minutes de marche 2 fois par semaine, de course ou de vélo doit être encourager), le sport en plein air ne permet pas seulement de garantir une bonne exposition solaire mais permet également de lutter contre l'obésité (facteur favorisant de l'hypovitaminose D).

Cependant, L'exposition au soleil est le moyen le plus simple d'augmenter les taux plasmatiques de la 25OHD, sans aucun risque d'intoxication. Cependant la limite de cette recommandation réside dans le risque de cancer cutané dans certaines situations cliniques. Une précaution particulière doit être prise en cas de :

- Maladies génétiques prédisposant aux cancers cutanés (xeroderma pigmentosum),
- Lésions précancéreuses (kératose actinique),
- Naevus multiples (grains de beauté)
- Maladie photosensibilisante (lupus, rosacée)
- Médicaments photosensibilisants (Aureomycine, Cutacnyl, Quinolones, Kétoprofène, Tétracyclines)

Un aide psychologique peut être intéressant pour une meilleure adhésion aux traitement et aux mesures hygiéno-diététiques fourni.



Conclusion



La carence en vitamine D constitue toujours un problème de santé publique, malgré l'amélioration enregistrée ces dernières décennies ce qui interpelle à renforcer les trois principales interventions de lutte contre cette carence en l'occurrence la supplémentation médicamenteuse et la fortification des aliments de base et les mesures hygiéno-diététiques.

Le pharmacien d'officine est souvent le premier interlocuteur disponible à répondre aux questions des patients, avant même leur passage chez le médecin, du fait de sa proximité, son empathie et bien entendu son écoute. Il contribue dans la sensibilisation, la promotion pour la prévention et le dépistage des carences vitaminique en particuliers la carence en vitamine D,

Le pharmacien a un rôle majeur à jouer dans l'éducation thérapeutique et la dispensation des conseils hygiéno-diététiques indispensable pour lutter contre l'hypovitaminose D. Un interrogatoire portant sur l'alimentation, environnement, habitudes du patient permet de mettre en évidence une éventuelle carence en vitamine D. Il contribue également dans la détection des personnes à risque

Les résultats de cette enquête au sein des officines soulignent la méconnaissance par les pharmaciens des effets extra-osseux de la vitamine D et de certains facteurs influençant les concentrations plasmatiques du 25(OH)D, ils ont révélé également la nécessité de combler les lacunes en matière des interactions médicamenteuses et des contres-indications.

Des efforts de sensibilisation sont nécessaires auprès du médecin, du pharmacien et principalement du patient pour prévenir et limiter le développement de l'hypovitaminose D.



Résumés



Résumé

Titre : Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'hypovitaminose D

Auteur : EL MOUSTAKIM Oussama

Rapporteur : Pr. EL HARTI Jaouad

Mots clés : Hypovitaminose - Education thérapeutique - Enquête - Pharmacien d'officine

Les connaissances sur la vitamine D ont beaucoup progressé ces dernières années, son importance ne se limite plus au métabolisme osseux

De nombreuses études épidémiologiques et expérimentales sont en faveur de son rôle dans la prévention de nombreuses affections non squelettiques (cancers, maladies auto-immunes, maladies cardiovasculaires, infections respiratoires, sarcopénie du sujet âgé...).

L'évaluation du statut vitaminique D peut être aisément réalisé par le dosage de la 25(OH)D sérique. Le niveau de 25(OH)D étant corrélé à l'exposition solaire et donc lié au mode de vie, notamment aux activités physiques en plein air. Il est important de dépister et traiter le déficit en vitamine D afin de prévenir les complications essentiellement osseuses.

Pour réduire l'incidence de l'hypovitaminose, la prise en charge nécessite une approche multidisciplinaire faisant intervenir des nutritionnistes, médecins généralistes et endocrinologues et aussi des pharmaciens d'officine. Le pharmacien d'officine vu sa position très proche du patient, joue un rôle essentiel dans le traitement et la prévention de l'hypovitaminose, il intervient dans l'éducation thérapeutique et la dispensation des conseils hygiéno-diététiques aux patients.

Une enquête est menée auprès de 27 pharmaciens exerçant dans la région de Fès-Meknès. Nous avons évalué les connaissances des pharmaciens afin d'apprécier la qualité de la prise en charge officinale. Les résultats ont montré quelques lacunes en terme des interactions médicamenteuses et des contre-indications. Des efforts de formation des pharmaciens sont nécessaires pour améliorer la prise en charge en officine.

Abstract

Title: Role of the pharmacist in the treatment of hypovitaminosis D

Author: EL MOUSTAKIM Oussama

Thesis director: Pr. EL HARTI Jaouad

Key words: Therapeutic education - Hypovitaminosis – Pharmacy - Investigation

Knowledge about vitamin D has progressed considerably during recent years, Vitamin D cannot any more be considered as exclusively limited to bone metabolism.

Various epidemiological and experimental studies support its role in the prevention of many non-skeletal diseases (cancers, autoimmune diseases, cardiovascular diseases, respiratory infections, sarcopenia).

Evaluation of vitamin D status can be easily accomplished by measuring serum 25(OH)D. The level of 25(OH)D is correlated to sun exposure and therefore linked to lifestyle, especially to outdoor physical activities. Detection and treatment of vitamin D deficiency is important to prevent complications, particularly skeletal ones.

To reduce the incidence of hypovitaminosis, management requires a multidisciplinary approach involving nutritionists, medical doctors and pharmacists. The role of the pharmacist is essential in the treatment and prevention of hypovitaminosis, as he is very close to the patient, and he is implicated in therapeutic education and in the dispensation of hygienic and dietary advice to patients.

The study included 27 pharmacists practicing in the Fez-Meknes region. We evaluated the knowledge of pharmacists in order to assess the quality of the officinal care. The results showed some lacks in subject of drug interactions and contraindications. Training efforts for pharmacists are necessary to improve the management in pharmacies.

ملخص

العنوان: دور الصيدلي في تغطية نقص فيتامين د

المؤلف: المستقيم أسامة

المشرف: الأستاذ جواد الحارثي

الكلمات المفتاحية: نقص فيتامين د - تحقيق - التربية العلاجية - صيدلاني

لقد تحسنت المعرفة بفيتامين د كثيرًا في السنوات الأخيرة، ولم تعد أهميته تقتصر على التمثيل الغذائي للعظام. قامت العديد من الدراسات الوبائية والتجريبية بدعم نظرية لعب فيتامين د أدوارًا مهمة في الوقاية من العديد من الأمراض غير الهيكلية (السرطانات، أمراض المناعة الذاتية، أمراض القلب والأوعية الدموية، التهابات الجهاز التنفسي، ساركوبينيا عند كبار السن، إلخ).

يمكن تقييم حالة فيتامين د بسهولة عن طريق قياس 25(وه) الموجودة في المصل، والتي يرتبط مستواها بكثرة التعرض لأشعة الشمس، وبالتالي فهو مرتبط بنمط الحياة، ومزاولة الأنشطة البدنية في الهواء الطلق. من المهم جدا فحص وعلاج نقص مستوى الفيتامين د من أجل تجنب المضاعفات أمراض العظام في المقام الأول.

لتقليل حدوث نقص الفيتامينات، تتطلب الإدارة نهجًا متعدد التخصصات يضم خبراء التغذية والأطباء، وكذلك الصيدلانية. يلعب الصيدلي، دورًا أساسيًا في علاج نقص الفيتامين والوقاية منه، نظرًا لموقعه القريب جدًا من المريض، فهو يشارك في التثقيف العلاجي و صرف نصائح توعوية للمرضى.

شارك في هذه الدراسة 27 صيدلي. قمنا بتقييم معرفة الصيدلانية من أجل تقييم جودة رعاية الصيدلي. أظهرت النتائج بعض أوجه النقص فيما يخص المعارف الأساسية المتعلقة بفيتامين د. يجب بدل بعض الجهود من أجل تحسين معارف الصيدليين فيما يخص فيتامين د.



Annexe



Annexe 1 : Questionnaire de l'étude



Université Mohammed V de Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat



جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب و الصيدلة بالرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

Cette enquête est réalisée via un questionnaire anonyme dans le cadre d'un travail de recherche de fin d'étude pour l'obtention de doctorat en pharmacie, dans le but d'évaluer les connaissances des pharmaciens sur la vitamine D, et les modalités de la prise en charge officinale de l'hypovitaminose D.

Merci de bien vouloir consacrer quelques minutes pour répondre à ce questionnaire

NB : une ou plusieurs réponses sont possibles

1- Où se situe l'officine ?

- Milieu urbain
- Milieu rural

2- La vitamine D est une :

- Vitamine
- Pro-vitamine
- Hormone
- Pro-hormone

3- Le cholécalciférol est :

- Le nom de la vitamine D2
- Le nom de la vitamine D3
- Un secostéroïde
- Une substance liposoluble
- Est d'origine animale

4- Un déficit en vitamine D peut provoquer

- Ostéoporose
- Hypertension
- Diabète
- Augmentation du risque d'infection

- Dépression
- Douleurs musculaires

5- Quelles sont les facteurs diminuant le taux de la vitamine D :

- Une peau foncée
- Une peau claire
- Habitudes vestimentaires (femme voilée)
- Maladie cœliaque

6- Expliquez-vous au patient la manière d'utilisation de son traitement ?

- Oui
- Non

7 – Expliquez-vous au patient la nature de la maladie ?

- Oui
- Non

8- Donnez-vous des conseils non-médicamenteux qui vont aider le patient à mieux s'établir ?

- Oui
- Non

9-Avez-vous remarqué une augmentation de la demande de la vitamine D après le déconfinement

- Oui
- Non

10- Quelle est la forme pharmaceutique la plus demandée :

- D-cure Ampoules de 25 000 UI
- D-cure Ampoules de 100 000 UI
- D-cure calcium comprimé
- Osteocare comprimé

11 –Avez-vous déjà rencontré un cas de surdosage?

- Oui
- Non

12- Si oui, le patient a pris la vitamine D

- Sous ordonnance
- Par automédication

13- Conseillez-vous la vitamine D à vos patients ?

- Oui, avec les analyses montrant une hypovitaminose
- Oui, sans les analyses
- Non

14- Si oui, pour quelles indications :

- Rachitisme, ostéoporose
- Douleur musculaire et/ou fatigue
- Infections
- Dépression
- Patient plus 70 ans

15 - à quelle(s) dose :

- 25 000
- 100 000
- 200 000 UI
- + 200 000 UI

16- Quelle est l'intervalle du temps entre deux doses

- Deux prises par semaine
- Une prise par semaine
- Une prise par 15 jours
- Une prise par mois
- Une prise tous les trois mois

17 -Si le patient est revenu après votre conseil, que remarqué vous :

- Une amélioration de son état
- Aucun changement

18- Si un patient vous demande la VITAMINE D avec une dose unitaire supérieur ou égale 200 000 UI. Délivrez-la sans ordonnance

- Oui
- Non

19- Si oui, insistez-vous sur l'intervalle entre les 2 prises

- Oui
- Non

20- Existe-il une interaction médicamenteuse entre la vitamine D et :

- Orlistat (XENICAL®)
- Carbamazépine (TEGRETOL®)
- Macrolides
- Anti-inflammatoires
- Diurétiques thiazidiques
- Rifampicine (ERIPK®, RINIAZIDE®, RIP-K3®)

21- L'utilisation de la Vitamine D est contre-indiqué ou à prendre en compte dans les cas suivants :

- Reflux gastro-œsophagien
- Femme enceinte
- Lithiase rénale
- Hypercalciurie
- Des poussées de granulomatose (petites tumeurs inflammatoires)



Références bibliographiques



- [1] V. I. Mistretta, P. Delanaye, J.-P. Chapelle, J.-C. Souberbielle, et É. Cavalier, « Vitamine D2 ou vitamine D3 ? », *Rev. Médecine Interne*, vol. 29, n° 10, p. 815-820, oct. 2008, doi: 10.1016/j.revmed.2008.03.003.
- [2] F. E. Abourazzak *et al.*, « Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte », *Rev Maroc Rhum*, vol. 35, p. 3-15, 2016.
- [3] J.-C. Souberbielle *et al.*, « Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D », *Ann. Endocrinol.*, vol. 69, n° 6, p. 501-510, déc. 2008, doi: 10.1016/j.ando.2008.07.010.
- [4] J.-C. Souberbielle, « Actualités sur la vitamine D », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 48, n° 2, p. 63-74, avr. 2013, doi: 10.1016/j.cnd.2013.01.001.
- [5] E. A. Yetley, « Assessing the vitamin D status of the US population », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 88, n° 2, p. 558S-564S, août 2008, doi: 10.1093/ajcn/88.2.558S.
- [6] M. Vidailhet *et al.*, « Vitamin D: Still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics », *Arch. Pédiatrie*, vol. 19, n° 3, p. 316-328, mars 2012, doi: 10.1016/j.arcped.2011.12.015.
- [7] M. L. Frelut *et al.*, « La Vitamine D: une vitamine toujours d'actualité chez l'enfant et l'adolescent. Mise au point par le Comité de nutrition de la Société française de pédiatrie ».
- [8] A. Windaus, F. Schenck, et F. T. Werder, « Über das antirachitisch wirksame Bestrahlungsprodukt ans 7-Dehydro-cholesterin. », vol. 241, n° 1-3, p. 100-103, janv. 1936, doi: 10.1515/bchm2.1936.241.1-3.100.
- [9] D. A. Fernandes de Abreu, D. Eyles, et F. Féron, « Vitamin D, a neuro-immunomodulator: Implications for neurodegenerative and autoimmune diseases », *Psychoneuroendocrinology*, vol. 34, p. S265-S277, déc. 2009, doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.023.

- [10] J. L. Schlienger et L. Monnier, « Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 13, n° 4, p. 375-383, juin 2019, doi: 10.1016/S1957-2557(19)30106-3.
- [11] J.-C. Souberbielle, « La vitamine D : de la physiologie à la pratique », p. 5.
- [12] E. S. Tan, F. S. Tham, et W. H. Okamura, « Vitamin D1 », *Chem. Commun.*, n° 23, p. 2345-2346, janv. 2000, doi: 10.1039/B007191I.
- [13] E. Kotake-Nara, S. Komba, et M. Hase, « Uptake of Vitamins D2, D3, D4, D5, D6, and D7 Solubilized in Mixed Micelles by Human Intestinal Cells, Caco-2, an Enhancing Effect of Lysophosphatidylcholine on the Cellular Uptake, and Estimation of Vitamins D' Biological Activities », *Nutrients*, vol. 13, n° 4, Art. n° 4, avr. 2021, doi: 10.3390/nu13041126.
- [14] S. J. Kiraly, M. A. Kiraly, R. D. Hawe, et N. Makhani, « Vitamin D as a Neuroactive Substance: Review », *ScientificWorldJournal*, vol. 6, p. 125-139, 2006, doi: 10.1100/tsw.2006.25.
- [15] N. Rochel, S. Hourai, X. Pérez-García, A. Rumbo, A. Mourino, et D. Moras, « Crystal structure of the vitamin D nuclear receptor ligand binding domain in complex with a locked side chain analog of calcitriol », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 460, n° 2, p. 172-176, avr. 2007, doi: 10.1016/j.abb.2007.01.031.
- [16] « O'Neil, M.J. (ed.). The Merck Index - An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals. 13th Edition, Whitehouse Station, NJ: Merck and Co., Inc., 2001. »,
- [17] Jiaju Zhou, Guirong Xie, et Xinjian Yan, *Encyclopedia of Traditional Chinese Medicines Molecular Structures, Pharmacological Activities, Natural Sources and Applications*, vol. Vol. 5: Isolated Compounds T-Z. 2011.
- [18] E. D. N. V. DE BIOSYNTHESE, E. E. A. D. DES ANDROGÈNES, D. LES CELLULES, et I. E. D. I. DE SYNTHÈSES, « MELANIE SAMSON », 2009.

- [19] A. W. Norman, « CHAPTER 3 - The Vitamins D », in *Vitamin D*, A. W. Norman, Éd. Academic Press, 1979, p. 37-69. doi: 10.1016/B978-0-12-521050-8.50008-0.
- [20] « (Massengale and Nussmeier, 1930; Chen and Bosmann, 1964; Hibberd and Norman, 1969 ».
- [21] A. W. Norman, H. L. Henry, J. E. Bishop, X.-D. Song, C. Bula, et W. H. Okamura, « Different shapes of the steroid hormone $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -vitamin D₃ act as agonists for two different receptors in the vitamin D endocrine system to mediate genomic and rapid responses ☆11☆ Guest Editor: Dr. Satya Reddy, Proceedings of the First International Conference on Chemistry and Biology of Vitamin D Analogs, Brown University, Providence, RI. », *Steroids*, vol. 66, n° 3, p. 147-158, mars 2001, doi: 10.1016/S0039-128X(00)00165-3.
- [22] K. M. Dixon et R. S. Mason, « Vitamin D », *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, vol. 41, n° 5, p. 982-985, mai 2009, doi: 10.1016/j.biocel.2008.06.016.
- [23] M. Garabédian, « Vitamine D : faut-il revoir les besoins et apports recommandés ? », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 43, n° 5, p. 229-234, oct. 2008, doi: 10.1016/S0007-9960(08)74375-X.
- [24] J.-F. Landrier, « Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 49, mai 2014, doi: 10.1051/ocl/2014001.
- [25] J.-C. Souberbielle, « La vitamine D : de la physiologie à la pratique », p. 5.
- [26] H. A. Bischoff-Ferrari, U. Keller, P. Burckhardt, K. Q. Lötscher, et B. Gerber, « Recommandations de la Commission fédérale de l'alimentation concernant l'apport de vitamine D », p. 4.
- [27] M. F. Holick, « Vitamin D deficiency », *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, n° 3, p. 266-281, juill. 2007, doi: 10.1056/NEJMra070553.
- [28] A. R. Webb et M. F. Holick, « The Role of Sunlight in the Cutaneous Production of Vitamin D₃ », *Annu. Rev. Nutr.*, vol. 8, n° 1, p. 375-399, 1988, doi: 10.1146/annurev.nu.08.070188.002111.

- [29] M. Abboud *et al.*, « Uptake of 25-hydroxyvitamin D by muscle and fat cells », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 144, p. 232-236, oct. 2014, doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.020.
- [30] R. P. Heaney, R. L. Horst, D. M. Cullen, et L. A. G. Armas, « Vitamin D3 Distribution and Status in the Body », *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 28, n° 3, p. 252-256, juin 2009, doi: 10.1080/07315724.2009.10719779.
- [31] E. Reboul, « Absorption intestinale des vitamines liposolubles », *Ol. Corps Gras Lipides*, vol. 18, n° 2, p. 53-58, mars 2011, doi: 10.1051/ocl.2011.0369.
- [32] E. Reboul *et al.*, « Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: Evidences for involvement of cholesterol transporters », *Mol. Nutr. Food Res.*, vol. 55, n° 5, p. 691-702, 2011, doi: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000553>.
- [33] S. Mizrak et A. Özdemir, « Evaluation of seasonal variation of vitamin D levels according to demographic criteria », *Ann. Med. Res.*, vol. 27, p. 1179, janv. 2020, doi: 10.5455/annalsmedres.2019.11.765.
- [34] F. F. Safadi *et al.*, « Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein », janv. 15, 1999. <https://www.jci.org/articles/view/5244/pdf> (consulté le févr. 05, 2021).
- [35] J. S. Adams et M. Hewison, « Update in Vitamin D », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, n° 2, p. 471-478, févr. 2010, doi: 10.1210/jc.2009-1773.
- [36] Y. Schoindre *et al.*, « Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux », *Rev. Médecine Interne*, vol. 33, n° 2, p. 80-86, 2012.
- [37] T. E, G. Y, L. Jm, A. J, et S. M, « [Vitamin D: metabolism, regulation and associated diseases]. », *Med. Sci. MS*, vol. 22, n° 12, p. 1095-1100, déc. 2006, doi: 10.1051/medsci/200622121095.
- [38] C. Annweiler, J.-C. Souberbielle, A.-M. Schott, L. de Decker, G. Berrut, et O. Beauchet, « Vitamin D in the elderly: 5 points to remember », *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.*, vol. 9, n° 3, p. 259-267, 2011.

- [39] « P200: Une supplémentation en vitamine D induit une modification de l'expression des gènes impliqués dans son propre métabolisme, au niveau du tissu adipeux, chez la souris | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0985056214708428?token=CD8AA00B705FB90E41E1DDEA4D48C98CFEF29B2F0F14A153B16FEEC6F3ECB856733EA5EB603728A0577C7F83C0095282> (consulté le févr. 12, 2021).
- [40] D. Feldman, J. W. Pike, et J. S. Adams, *Vitamin D: Two-Volume Set*. Academic Press, 2011.
- [41] A. S. Dusso et M. Tokumoto, « Biological and Molecular Effects of Vitamin D on the Kidney », in *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*, M. F. Holick, Éd. Totowa, NJ: Humana Press, 2010, p. 211-234. doi: 10.1007/978-1-60327-303-9_9.
- [42] A. Nykjaer *et al.*, « An Endocytic Pathway Essential for Renal Uptake and Activation of the Steroid 25-(OH) Vitamin D₃ », *Cell*, vol. 96, n° 4, p. 507-515, févr. 1999, doi: 10.1016/S0092-8674(00)80655-8.
- [43] M. Gascon-Barré, « Is there any physiological significance to the enterohepatic circulation of vitamin D sterols? », *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 5, n° 3, p. 317-324, janv. 1986, doi: 10.1080/07315724.1986.10720136.
- [44] M. R. Clements, T. M. Chalmers, et D. R. Fraser, « ENTEROHEPATIC CIRCULATION OF VITAMIN D: A REAPPRAISAL OF THE HYPOTHESIS », *The Lancet*, vol. 323, n° 8391, p. 1376-1379, juin 1984, doi: 10.1016/S0140-6736(84)91874-9.
- [45] C. Massart, P. Guggenbuhl, et J.-C. Souberbielle, « Mode d'action des hormones calcitropes », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 79, n° 4, p. 210-214, sept. 2012, doi: 10.1016/j.monrhu.2012.03.004.

- [46] A. Murayama, K. Takeyama, S. Kitanaka, Y. Koderu, T. Hosoya, et S. Kato, « The Promoter of the Human 25-Hydroxyvitamin D₃ 1 α -Hydroxylase Gene Confers Positive and Negative Responsiveness to PTH, Calcitonin, and 1 α ,25(OH)₂D₃ », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 249, n^o 1, p. 11-16, août 1998, doi: 10.1006/bbrc.1998.9098.
- [47] W. L. Miller et A. A. Portale, « Vitamin D 1 α -Hydroxylase », *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 11, n^o 8, p. 315-319, oct. 2000, doi: 10.1016/S1043-2760(00)00287-3.
- [48] « Effect of growth hormone on vitamin D metabolism | Nature ». <https://www.nature.com/articles/273246a0> (consulté le janv. 29, 2021).
- [49] C. Bergwitz et H. Jüppner, « Regulation of Phosphate Homeostasis by PTH, Vitamin D, and FGF23 », *Annu. Rev. Med.*, vol. 61, n^o 1, p. 91-104, 2010, doi: 10.1146/annurev.med.051308.111339.
- [50] G. Jones, D. E. Prosser, et M. Kaufmann, « 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 523, n^o 1, p. 9-18, juill. 2012, doi: 10.1016/j.abb.2011.11.003.
- [51] G. Jones, S. A. Strugnell, et H. F. DeLUCA, « Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D », *Physiol. Rev.*, vol. 78, n^o 4, p. 1193-1231, oct. 1998, doi: 10.1152/physrev.1998.78.4.1193.
- [52] W. G. Tsiaras et M. A. Weinstock, « Factors Influencing Vitamin D Status », *Acta Derm. Venereol.*, vol. 91, n^o 2, p. 115-124, mars 2011, doi: 10.2340/00015555-0980.
- [53] D. E. Prosser, M. Kaufmann, B. O'Leary, V. Byford, et G. Jones, « Single A326G mutation converts human CYP24A1 from 25-OH-D₃-24-hydroxylase into -23-hydroxylase, generating 1 α ,25-(OH)₂D₃-26,23-lactone », *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 104, n^o 31, p. 12673-12678, juill. 2007, doi: 10.1073/pnas.0702093104.

- [54] D. D. Bikle, « Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications », *Chem. Biol.*, vol. 21, n° 3, p. 319-329, mars 2014, doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
- [55] J.-C. Souberbielle, G. Maruani, et M. Courbebaisse, « Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves », *Presse Médicale*, vol. 42, n° 10, p. 1343-1350, oct. 2013, doi: 10.1016/j.lpm.2013.07.010.
- [56] E. Tissandié, Y. Guéguen, J.-M. A.Lobaccaro, J. Aigueperse, et M. Souidi, « Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées », *médecine/sciences*, vol. 22, n° 12, Art. n° 12, déc. 2006, doi: 10.1051/medsci/200622121095.
- [57] F. C. Campbell, H. Xu, M. El-Tanani, P. Crowe, et V. Bingham, « The Yin and Yang of vitamin D receptor (VDR) signaling in neoplastic progression: Operational networks and tissue-specific growth control », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 79, n° 1, p. 1-9, janv. 2010, doi: 10.1016/j.bcp.2009.09.005.
- [58] I. Nemere, Z. Schwartz, H. Pedrozo, V. L. Sylvia, D. D. Dean, et B. D. Boyan, « Identification of a Membrane Receptor for 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Which Mediates Rapid Activation of Protein Kinase C », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 13, n° 9, p. 1353-1359, 1998, doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.9.1353>.
- [59] M. R. Haussler, P. W. Jurutka, M. Mizwicki, et A. W. Norman, « Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: Genomic and non-genomic mechanisms », *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 25, n° 4, p. 543-559, août 2011, doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010.
- [60] J. Chen, M. Doroudi, J. Cheung, A. L. Grozier, Z. Schwartz, et B. D. Boyan, « Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1 α ,25(OH)₂D₃ », *Cell. Signal.*, vol. 25, n° 12, p. 2362-2373, déc. 2013, doi: 10.1016/j.cellsig.2013.07.020.

- [61] B. W. Hollis, « Editorial: The Determination of Circulating 25-Hydroxyvitamin D: No Easy Task », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, n° 7, p. 3149-3151, juill. 2004, doi: 10.1210/jc.2004-0682.
- [62] M. F. Holick, « High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health », *Mayo Clin. Proc.*, vol. 81, n° 3, p. 353-373, mars 2006, doi: 10.4065/81.3.353.
- [63] M. Audran et K. Briot, « Analyse critique du déficit en vitamine D », *Rev. Rhum.*, vol. 77, n° 2, p. 139-143, mars 2010, doi: 10.1016/j.rhum.2009.09.009.
- [64] C.-L. Benhamou, J.-C. Souberbielle, B. Cortet, P. Fardellone, J.-B. Gauvain, et T. Thomas, « La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO », *Presse Med.*, vol. 40, n° 7/8, p. 673-82, 2011.
- [65] A. M. Wallace, S. Gibson, A. de la Hunty, C. Lamberg-Allardt, et M. Ashwell, « Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: Current procedures, performance characteristics and limitations », *Steroids*, vol. 75, n° 7, p. 477-488, juill. 2010, doi: 10.1016/j.steroids.2010.02.012.
- [66] J. Ingrand, « La spectrométrie de masse et ses principales applications en biologie médicale », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 27, n° 2, p. 47-53, avr. 2012, doi: 10.1016/j.immbio.2012.01.008.
- [67] A. de la Hunty, A. M. Wallace, S. Gibson, H. Viljakainen, C. Lamberg-Allardt, et M. Ashwell, « 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.*, vol. 104, n° 4, p. 612-619, août 2010, doi: 10.1017/S000711451000214X.
- [68] P. A. Elder, J. G. Lewis, R. I. King, et C. M. Florkowski, « An anomalous result from gel tubes for vitamin D », *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.*, vol. 410, n° 1-2, p. 95, déc. 2009, doi: 10.1016/j.cca.2009.09.037.

- [69] O. Gaillard et C. Desbène, « Caractéristiques immunoanalytiques des vitamines D (formes 25(OH)D et 1,25(OH)2D) », *Immuno-Anal. Biol. Spéc.*, vol. 28, n° 1, p. 84-90, févr. 2013, doi: 10.1016/j.immbio.2012.09.002.
- [70] J.-C. Souberbielle, « Les dosages des hormones calcitropes : PTH, métabolites de la vitamine D, FGF 23 », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 79, n° 4, p. 221-226, sept. 2012, doi: 10.1016/j.monrhu.2012.03.001.
- [71] E. Cavalier, A. M. Wallace, S. Knox, V. I. Mistretta, C. Cormier, et J.-C. Souberbielle, « Serum Vitamin D Measurement May Not Reflect What You Give to Your Patients », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 23, n° 11, p. 1864-1865, 2008, doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.080608>.
- [72] M. Vogeser, A. Kyriatsoulis, E. Huber, et U. Kobold, « Candidate Reference Method for the Quantification of Circulating 25-Hydroxyvitamin D3 by Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry », *Clin. Chem.*, vol. 50, n° 8, p. 1415-1417, août 2004, doi: 10.1373/clinchem.2004.031831.
- [73] « Fiche documentation Elecsys® Vitamin D total. Précision, exactitude, convenance. Roche Diagnostics, 2011 ».
- [74] J. P. Wielders, G. F. Carter, H. Eberl, G. Morris, H. J. Roth, et C. Vogl, « Automated Competitive Protein-Binding Assay for Total 25-OH Vitamin D, Multicenter Evaluation and Practical Performance », *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 29, n° 6, p. 451-461, 2015, doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.21793>.
- [75] K. Hutchinson, M. Healy, V. Crowley, M. Louw, et Y. Rochev, « Verification of Abbott 25-OH-vitamin D assay on the architect system », *Pract. Lab. Med.*, vol. 7, p. 27-35, avr. 2017, doi: 10.1016/j.plabm.2017.01.001.
- [76] « LC-MS-MS | Chromatographie en phase liquide | Laboratoires EAG », *EAG Laboratories*. <https://eag.com/fr/techniques/mass-spec/lc-ms-ms/> (consulté le mars 26, 2021).

- [77] P. Marquet, « Théorie et instrumentation des techniques de LC-MS et LC-MS/MS applicables à la toxicologie », *Ann. Toxicol. Anal.*, vol. 17, n° 1, Art. n° 1, 2005, doi: 10.1051/ata:2005032.
- [78] M. Vogeser et K. G. Parhofer, « Liquid Chromatography Tandem-mass Spectrometry (LC-MS/MS) - Technique and Applications in Endocrinology », *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, vol. 115, n° 9, p. 559-570, oct. 2007, doi: 10.1055/s-2007-981458.
- [79] E. M. Brouwer-Brolsma *et al.*, « Vitamin D: do we get enough? », *Osteoporos. Int.*, vol. 24, n° 5, p. 1567-1577, mai 2013, doi: 10.1007/s00198-012-2231-3.
- [80] C. Agostoni *et al.*, « Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition », *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, vol. 50, n° 1, p. 85-91, janv. 2010, doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
- [81] C. S. de la Santé, « Recommandations nutritionnelles pour la Belgique-2016 », *Brussel CSS*, 2016.
- [82] J.-C. Souberbielle, « Épidémiologie du déficit en vitamine D », *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 49, n° 6, p. 252-259, déc. 2014, doi: 10.1016/j.cnd.2014.07.011.
- [83] F. Allali *et al.*, « High Prevalence of Hypovitaminosis D in Morocco: Relationship to Lifestyle, Physical Performance, Bone Markers, and Bone Mineral Density », *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 38, n° 6, p. 444-451, juin 2009, doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.01.009.
- [84] B. Nejjar, « Prevalence of hypovitaminosis D deficiency among women of Meknes region during 2013–2015 », *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique*, vol. 64, p. S239-S240, sept. 2016, doi: 10.1016/j.respe.2016.06.263.
- [85] N. Handor *et al.*, « Dosage de la 25 OH vitamine D: expérience du laboratoire central de biochimie clinique du Centre Hospitalier Ibn Sina », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 17, mars 2014, doi: 10.11604/pamj.2014.17.152.3341.

- [86] C. D. Engelman *et al.*, « Vitamin D Intake and Season Modify the Effects of the GC and CYP2R1 Genes on 25-Hydroxyvitamin D Concentrations », *J. Nutr.*, vol. 143, n° 1, p. 17-26, janv. 2013, doi: 10.3945/jn.112.169482.
- [87] B. Thuesen *et al.*, « Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults », *Bone*, vol. 50, n° 3, p. 605-610, mars 2012, doi: 10.1016/j.bone.2011.12.016.
- [88] D. M. Freedman *et al.*, « Sunlight and Other Determinants of Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels in Black and White Participants in a Nationwide US Study », *Am. J. Epidemiol.*, vol. 177, n° 2, p. 180-192, janv. 2013, doi: 10.1093/aje/kws223.
- [89] L. T. Hiraki *et al.*, « Exploring the Genetic Architecture of Circulating 25-Hydroxyvitamin D », *Genet. Epidemiol.*, vol. 37, n° 1, p. 92-98, 2013, doi: <https://doi.org/10.1002/gepi.21694>.
- [90] T. J. Wang *et al.*, « Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: a genome-wide association study », *The Lancet*, vol. 376, n° 9736, p. 180-188, juill. 2010, doi: 10.1016/S0140-6736(10)60588-0.
- [91] M. F. Holick, « Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 61, n° 3, p. 638S-645S, mars 1995, doi: 10.1093/ajcn/61.3.638S.
- [92] T. L. Clemens, S. L. Henderson, J. S. Adams, et M. F. Holick, « INCREASED SKIN PIGMENT REDUCES THE CAPACITY OF SKIN TO SYNTHESISE VITAMIN D₃ », *The Lancet*, vol. 319, n° 8263, p. 74-76, janv. 1982, doi: 10.1016/S0140-6736(82)90214-8.
- [93] M. F. Holick, L. Y. Matsuoka, et J. Wortsman, « Age, vitamin D, and solar ultraviolet », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 2, n° 8671, p. 1104-1105, nov. 1989, doi: 10.1016/s0140-6736(89)91124-0.

- [94] J. MacLaughlin et M. F. Holick, « Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. », *J. Clin. Invest.*, vol. 76, n° 4, p. 1536-1538, oct. 1985, doi: 10.1172/JCI112134.
- [95] J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T. C. Chen, Z. Lu, et M. F. Holick, « Decreased bioavailability of vitamin D in obesity », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 72, n° 3, p. 690-693, sept. 2000, doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
- [96] A. Norman, « Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: Integral components of the vitamin D endocrine system », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 67, p. 1108-10, juill. 1998, doi: 10.1093/ajcn/67.6.1108.
- [97] L. Y. MATSUOKA, L. IDE, J. WORTSMAN, J. A. MACLAUGHLIN, et M. F. HOLICK, « Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D3 Synthesis* », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 64, n° 6, p. 1165-1168, juin 1987, doi: 10.1210/jcem-64-6-1165.
- [98] L. Y. Matsuoka, J. Wortsman, M. J. Dannenberg, B. W. Hollis, Z. Lu, et M. F. Holick, « Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D3 », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 75, n° 4, p. 1099-1103, oct. 1992, doi: 10.1210/jcem.75.4.1328275.
- [99] E. F. S. Authority, « Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals », *Sci. Comm. Food*, 2006.
- [100] R. Vieth, « Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 69, n° 5, p. 842-856, mai 1999, doi: 10.1093/ajcn/69.5.842.
- [101] A. C. Ross *et al.*, « The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, n° 1, p. 53-58, janv. 2011, doi: 10.1210/jc.2010-2704.

- [102] M. Courbebaisse et J.-C. Souberbielle, « Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 7, n° 2, p. 118-138, avr. 2011, doi: 10.1016/j.nephro.2010.12.004.
- [103] M. R. Haussler, S. Livingston, Z. L. Sabir, C. A. Haussler, et P. W. Jurutka, « Vitamin D Receptor Mediates a Myriad of Biological Actions Dependent on Its 1,25-Dihydroxyvitamin D Ligand: Distinct Regulatory Themes Revealed by Induction of Klotho and Fibroblast Growth Factor-23 », *JBMR Plus*, vol. 5, n° 1, p. e10432, 2021, doi: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10432>.
- [104] A. S. Duso, A. J. Brown, et E. Slatopolsky, « Vitamin D », *Am J Physiol Ren. Physiol*, vol. 289, p. F8, 2005.
- [105] M. F. Holick, « Vitamin D Status: Measurement, Interpretation, and Clinical Application », *Ann. Epidemiol.*, vol. 19, n° 2, p. 73-78, févr. 2009, doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001.
- [106] B. Salle *et al.*, « Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 196, n° 4, p. 1011-1015, avr. 2012, doi: 10.1016/S0001-4079(19)31761-3.
- [107] B. K *et al.*, « [Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice]. », *Presse Medicale Paris Fr. 1983*, vol. 38, n° 1, p. 43-54, nov. 2008, doi: 10.1016/j.lpm.2008.08.008.
- [108] J.-C. Souberbielle, G. Friedlander, A. Kahan, et C. Cormier, « Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases », *Joint Bone Spine*, vol. 73, n° 3, p. 249-253, mai 2006, doi: 10.1016/j.jbspin.2006.01.003.
- [109] E. Mallet, « Épidémiologie du rachitisme carenciel », *EMC - Endocrinol.*, vol. 1, n° 3, p. 163-169, juill. 2004, doi: 10.1016/j.emcend.2004.03.001.

- [110] E. Gonzalez, P. M. Parvex, A. Goischke, et A. M. Wilhelm-Bals, « Carence en vitamine D et rachitisme : dépistage et traitement, aspects pratiques pour le clinicien », *Rev. Médicale Suisse*, vol. 15, n° 638, p. 384-389, 2019.
- [111] M. Audran et D. Chappard, « Rachitismes et ostéomalacies à l'âge adulte », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 79, n° 4, p. 248-252, sept. 2012, doi: 10.1016/j.monrhu.2012.07.001.
- [112] « Hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets with alopecia resulting from a novel missense mutation in the DNA-binding domain of the vitamin D receptor - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1096719209002534> (consulté le févr. 23, 2021).
- [113] P.-J. Meunier, J.-F. Brantus, R. Chapurlat, G. Chevrel, E. Fontages, et E. Vignot, *L'ostéoporose*. Masson, 2005.
- [114] M. F. Holick, *Vitamin D Deficiency N Engl J Med*. 2007; 357: 266-81. Review.
- [115] « Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Means to Defining Hypovitaminosis D - ProQuest ». <https://search.proquest.com/openview/60b687d6fd82f6803bf0ab8be8a93009/1?pq-origsite=gscholar&cbl=33762> (consulté le févr. 23, 2021).
- [116] L. J, « Genome studies and linkage in primary osteoarthritis. », *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, vol. 28, n° 1, p. 95-109, févr. 2002, doi: 10.1016/s0889-857x(03)00071-1.
- [117] T. Thomas et K. Briot, « Effets osseux et musculaires de la vitamine D », *Presse Médicale*, vol. 42, n° 10, p. 1351-1357, oct. 2013, doi: 10.1016/j.lpm.2013.07.008.
- [118] T. E. McAlindon *et al.*, « Relation of Dietary Intake and Serum Levels of Vitamin D to Progression of Osteoarthritis of the Knee among Participants in the Framingham Study », *Ann. Intern. Med.*, vol. 125, n° 5, p. 353-359, sept. 1996, doi: 10.7326/0003-4819-125-5-199609010-00001.

- [119] R. K. Chaganti, N. Parimi, P. Cawthon, T. L. Dam, M. C. Nevitt, et N. E. Lane, « Association of 25-hydroxyvitamin D with prevalent osteoarthritis of the hip in elderly men: The osteoporotic fractures in men study », *Arthritis Rheum.*, vol. 62, n° 2, p. 511-514, 2010, doi: <https://doi.org/10.1002/art.27241>.
- [120] T. McAlindon *et al.*, « Effect of Vitamin D Supplementation on Progression of Knee Pain and Cartilage Volume Loss in Patients With Symptomatic Osteoarthritis: A Randomized Controlled Trial », *JAMA*, vol. 309, n° 2, p. 155-162, janv. 2013, doi: [10.1001/jama.2012.164487](https://doi.org/10.1001/jama.2012.164487).
- [121] P. Z. da Silva et R. H. Schneider, « Muscle strength and muscle mass in elderly women after cholecalciferol supplementation in Southern Brazil », *PAJAR - Pan Am. J. Aging Res.*, vol. 7, n° 1, Art. n° 1, juin 2019, doi: [10.15448/2357-9641.2019.1.32016](https://doi.org/10.15448/2357-9641.2019.1.32016).
- [122] K. Briot, « Vitamine D : effets osseux, musculaires et autres... – Vitamin D: bone, muscular and other effects... », *Mis E Au Point*, p. 6, 2010.
- [123] « Low-Dose Vitamin D Prevents Muscular Atrophy and Reduces Falls and Hip Fractures in Women after Stroke: A Randomized Controlled Trial - ProQuest ». <https://search.proquest.com/openview/aee9838f1b45f20cb0152e5aaaa59046/1?pq-origsite=gscholar&cbl=34028> (consulté le févr. 27, 2021).
- [124] B. Hamilton, « Vitamin D and Human Skeletal Muscle », *Scand. J. Med. Sci. Sports*, vol. 20, n° 2, p. 182-190, 2010, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2009.01016.x>.
- [125] D. A. Capiati, G. Vazquez, et R. L. Boland, « Protein Kinase C α Modulates the Ca²⁺ Influx Phase of the Ca²⁺ Response to 1 α ,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ in Skeletal Muscle Cells », *Horm. Metab. Res.*, vol. 33, n° 4, p. 201-206, avr. 2001, doi: [10.1055/s-2001-14950](https://doi.org/10.1055/s-2001-14950).
- [126] M. J. Bolland, A. Grey, et A. Avenell, « Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis », *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 6, n° 11, p. 847-858, nov. 2018, doi: [10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1).

- [127] « Effect of Vitamin D Supplementation on Muscle Strength, Gait and Balance in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis - Muir - 2011 - Journal of the American Geriatrics Society - Wiley Online Library ». <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.2011.03733.x> (consulté le févr. 26, 2021).
- [128] J. S. Rodman et T. Baker, « Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats », *Kidney Int.*, vol. 13, n° 3, p. 189-193, mars 1978, doi: 10.1038/ki.1978.28.
- [129] H. A. Bischoff-Ferrari, J. R. Rees, M. V. Grau, E. Barry, J. Gui, et J. A. Baron, « Effect of calcium supplementation on fracture risk: a double-blind randomized controlled trial », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 87, n° 6, p. 1945-1951, juin 2008, doi: 10.1093/ajcn/87.6.1945.
- [130] N. K. Latham, C. S. Anderson, D. A. Bennett, et C. Stretton, « Progressive resistance strength training for physical disability in older people », *Cochrane Database Syst. Rev.*, n° 2, 2003, doi: 10.1002/14651858.CD002759.
- [131] A. Benyahia, S. Tebbal, et B. Chiboub, « Intérêt de la quantification de l'AgHBs chez le porteur chronique du virus de l'hépatite B Interest of the quantification of HBsAg in the chronic carrier of the hepatitis B virus », p. 69, déc. 2020.
- [132] H. A. Bischoff-Ferrari *et al.*, « Effect of Vitamin D on Falls: A Meta-analysis », *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 291, n° 16, p. 1999-2006, 2004, doi: 10.1001/jama.291.16.1999.
- [133] H. A. Bischoff-Ferrari *et al.*, « Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials », *BMJ*, vol. 339, p. b3692, oct. 2009, doi: 10.1136/bmj.b3692.
- [134] H. A. Bischoff-Ferrari, « How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis », *Osteoporos. Int.*, vol. 18, n° 4, p. 401-407, avr. 2007, doi: 10.1007/s00198-006-0293-9.

- [135] A. Tournadre, G. Vial, F. Capel, M. Soubrier, et Y. Boirie, « La sarcopénie », *Rev. Rhum.*, vol. 86, n° 1, p. 39-45, janv. 2019, doi: 10.1016/j.rhum.2018.06.003.
- [136] P. Chauveau, K. Moreau, C. Lasseur, D. Fouque, C. Combe, et M. Aparicio, « Sarcopénie et myopathie urémique : similitudes et différences », *Néphrologie Thérapeutique*, vol. 12, n° 2, p. 71-75, avr. 2016, doi: 10.1016/j.nephro.2015.08.002.
- [137] J. McBeth *et al.*, « Musculoskeletal pain is associated with very low levels of vitamin D in men: results from the European Male Ageing Study », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 69, n° 8, p. 1448-1452, août 2010, doi: 10.1136/ard.2009.116053.
- [138] A. E. Warner et S. A. Arnsperger, « Diffuse Musculoskeletal Pain Is Not Associated With Low Vitamin D Levels or Improved by Treatment With Vitamin D », *JCR J. Clin. Rheumatol.*, vol. 14, n° 1, p. 12-16, févr. 2008, doi: 10.1097/RHU.0b013e31816356a9.
- [139] D. S. Arvold *et al.*, « Correlation of Symptoms with Vitamin D Deficiency and Symptom Response to Cholecalciferol Treatment: a Randomized Controlled Trial », *Endocr. Pract.*, vol. 15, n° 3, p. 203-212, avr. 2009, doi: 10.4158/EP.15.3.203.
- [140] S. R. Motiwala et T. J. Wang, « Vitamin D and cardiovascular disease », *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, vol. 20, n° 4, p. 345-353, juill. 2011, doi: 10.1097/MNH.0b013e3283474985.
- [141] C. Cormier, M. Courbebaisse, E. Maury, E. Thervet, et J.-C. Souberbielle, « Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire », *J. Mal. Vasc.*, vol. 35, n° 4, p. 235-241, juill. 2010, doi: 10.1016/j.jmv.2010.05.001.
- [142] Forman John P. *et al.*, « Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Risk of Incident Hypertension », *Hypertension*, vol. 49, n° 5, p. 1063-1069, mai 2007, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087288.

- [143] Y. C. Li, J. Kong, M. Wei, Z.-F. Chen, S. Q. Liu, et L.-P. Cao, « 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system », *J. Clin. Invest.*, vol. 110, n° 2, p. 229-238, juill. 2002, doi: 10.1172/JCI0215219.
- [144] L. M. Resnick, F. B. Müller, et J. H. Laragh, « Calcium-Regulating Hormones in Essential Hypertension », *Ann. Intern. Med.*, vol. 105, n° 5, p. 649-654, nov. 1986, doi: 10.7326/0003-4819-105-5-649.
- [145] Kristal-Boneh Estela, Froom Paul, Harari Gil, et Ribak Joseph, « Association of Calcitriol and Blood Pressure in Normotensive Men », *Hypertension*, vol. 30, n° 5, p. 1289-1294, nov. 1997, doi: 10.1161/01.HYP.30.5.1289.
- [146] R. Krause et M. Buhning, « Ultraviolet B and blood pressure. », *The Lancet*, vol. 352, n° 9129, 1998, Consulté le: avr. 24, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://elibrary.ru/item.asp?id=3312154>
- [147] M. Pfeifer, B. Begerow, H. W. Minne, C. Abrams, D. Nachtigall, et C. Hansen, « Effects of a Short-Term Vitamin D and Calcium Supplementation on Body Sway and Secondary Hyperparathyroidism in Elderly Women », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 15, n° 6, p. 1113-1118, 2000, doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.6.1113>.
- [148] L. Lind, B. Wengle, L. Wide, et S. Ljunghall, « Reduction of Blood Pressure During Long-term Treatment With Active Vitamin D (Alphacalcidol) Is Dependent on Plasma Renin Activity and Calcium Status: A Double-blind, Placebo-controlled Study », *Am. J. Hypertens.*, vol. 2, n° 1, p. 20-25, janv. 1989, doi: 10.1093/ajh/2.1.20.
- [149] Jablonski Kristen L., Chonchol Michel, Pierce Gary L., Walker Ashley E., et Seals Douglas R., « 25-Hydroxyvitamin D Deficiency Is Associated With Inflammation-Linked Vascular Endothelial Dysfunction in Middle-Aged and Older Adults », *Hypertension*, vol. 57, n° 1, p. 63-69, janv. 2011, doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160929.

- [150] S. Pilz *et al.*, « Vitamin D, cardiovascular disease and mortality », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 75, n° 5, p. 575-584, nov. 2011, doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04147.x.
- [151] M. Laroche, « Artériosclérose et ostéoporose », *Rev. Rhum. Monogr.*, vol. 80, n° 2, p. 132-135, avr. 2013, doi: 10.1016/j.monrhu.2013.03.001.
- [152] « Vitamin D deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D supplementation improves outcome - Gotsman - 2012 - European Journal of Heart Failure - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1093/eurjhf/hfr175> (consulté le mars 10, 2021).
- [153] T. D. O'Connell, J. E. Berry, A. K. Jarvis, M. J. Somerman, et R. U. Simpson, « 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulation of cardiac myocyte proliferation and hypertrophy », *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.*, vol. 272, n° 4, p. H1751-H1758, avr. 1997, doi: 10.1152/ajpheart.1997.272.4.H1751.
- [154] J. H. Lee, R. Gadi, J. A. Spertus, F. Tang, et J. H. O'Keefe, « Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction », *Am. J. Cardiol.*, vol. 107, n° 11, p. 1636-1638, juin 2011, doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.048.
- [155] J.-L. Schlienger, F. Luca, et C. Griffon, « Déficit en vitamine D et risque de diabète », *Médecine Mal. Métaboliques*, vol. 4, n° 5, p. 558-562, oct. 2010, doi: 10.1016/S1957-2557(10)70122-X.
- [156] I. N. Sergeev et W. B. Rhoten, « 1,25-Dihydroxyvitamin D3 evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line », *Endocrinology*, vol. 136, n° 7, p. 2852-2861, juill. 1995, doi: 10.1210/en.136.7.2852.
- [157] B. Maestro, S. Molero, S. Bajo, N. Dávila, et C. Calle, « Transcriptional activation of the human insulin receptor gene by 1,25-dihydroxyvitamin D3 », *Cell Biochem. Funct.*, vol. 20, n° 3, p. 227-232, 2002, doi: <https://doi.org/10.1002/cbf.951>.

- [158] J. R. Sowers, « Insulin resistance and hypertension », *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, vol. 286, n° 5, p. H1597-1602, mai 2004, doi: 10.1152/ajpheart.00026.2004.
- [159] J. I. Barzilay *et al.*, « The Relation of Markers of Inflammation to the Development of Glucose Disorders in the Elderly: The Cardiovascular Health Study », *Diabetes*, vol. 50, n° 10, p. 2384-2389, oct. 2001, doi: 10.2337/diabetes.50.10.2384.
- [160] T. Kimpimäki *et al.*, « The First Signs of β -Cell Autoimmunity Appear in Infancy in Genetically Susceptible Children from the General Population: The Finnish Type 1 Diabetes Prediction and Prevention Study », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, n° 10, p. 4782-4788, oct. 2001, doi: 10.1210/jcem.86.10.7907.
- [161] C. Mathieu, M. Waer, J. Laureys, O. Rutgeerts, et R. Bouillon, « Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3 », *Diabetologia*, vol. 37, n° 6, p. 552-558, juin 1994, doi: 10.1007/BF00403372.
- [162] E. Hyppönen, E. Läärä, A. Reunanen, M.-R. Järvelin, et S. M. Virtanen, « Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study », *The Lancet*, vol. 358, n° 9292, p. 1500-1503, nov. 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(01)06580-1.
- [163] A. Giuliatti *et al.*, « Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice », *Diabetologia*, vol. 47, n° 3, p. 451-462, mars 2004, doi: 10.1007/s00125-004-1329-3.
- [164] X. Palomer, J. M. González-Clemente, F. Blanco-Vaca, et D. Mauricio, « Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus », *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 10, n° 3, p. 185-197, 2008, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2007.00710.x>.
- [165] A. D. Pradhan, J. E. Manson, N. Rifai, J. E. Buring, et P. M. Ridker, « C-Reactive Protein, Interleukin 6, and Risk of Developing Type 2 Diabetes Mellitus », *JAMA*, vol. 286, n° 3, p. 327-334, juill. 2001, doi: 10.1001/jama.286.3.327.

- [166] R. Halse, S. L. Pearson, J. G. McCormack, S. J. Yeaman, et R. Taylor, « Effects of Tumor Necrosis Factor- α on Insulin Action in Cultured Human Muscle Cells », *Diabetes*, vol. 50, n° 5, p. 1102-1109, mai 2001, doi: 10.2337/diabetes.50.5.1102.
- [167] E. van Etten et C. Mathieu, « Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 97, n° 1, p. 93-101, oct. 2005, doi: 10.1016/j.jsbmb.2005.06.002.
- [168] C. A. Gysemans *et al.*, « 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Modulates Expression of Chemokines and Cytokines in Pancreatic Islets: Implications for Prevention of Diabetes in Nonobese Diabetic Mice », *Endocrinology*, vol. 146, n° 4, p. 1956-1964, avr. 2005, doi: 10.1210/en.2004-1322.
- [169] B. Draznin, « Cytosolic Calcium and Insulin Resistance », *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 21, n° 6, Supplement, p. S32-S38, juin 1993, doi: 10.1016/0272-6386(93)70122-F.
- [170] « Vitamin D target proteins: Function and regulation - Christakos - 2003 - Journal of Cellular Biochemistry - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcb.10349> (consulté le mars 10, 2021).
- [171] M. Eliades et A. G. Pittas, « Vitamin D and Type 2 Diabetes », in *Vitamin D: Physiology, Molecular Biology, and Clinical Applications*, M. F. Holick, Éd. Totowa, NJ: Humana Press, 2010, p. 895-920. doi: 10.1007/978-1-60327-303-9_49.
- [172] « Daily consumption of vitamin D- or vitamin D + calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial | The American Journal of Clinical Nutrition | Oxford Academic ». <https://academic.oup.com/ajcn/article/93/4/764/4597692?login=true> (consulté le mars 09, 2021).
- [173] H. Florez, R. Martinez, W. Chacra, N. Strickman-Stein, et S. Levis, « Outdoor exercise reduces the risk of hypovitaminosis D in the obese », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 103, n° 3, p. 679-681, mars 2007, doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.032.

- [174] F. J. A. de Paula et C. J. Rosen, « Chapter 44 - Vitamin D and Fat », in *Vitamin D (Third Edition)*, D. Feldman, J. W. Pike, et J. S. Adams, Éd. San Diego: Academic Press, 2011, p. 769-776. doi: 10.1016/B978-0-12-381978-9.10044-7.
- [175] N. Vilarrasa *et al.*, « Low 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese women: Their clinical significance and relationship with anthropometric and body composition variables », *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 30, n° 8, p. 653-658, sept. 2007, doi: 10.1007/BF03347445.
- [176] M. Hewison, « Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme », *Rheum. Dis. Clin.*, vol. 38, n° 1, p. 125-139, févr. 2012, doi: 10.1016/j.rdc.2012.03.012.
- [177] Y. Wang, J. Zhu, et H. F. DeLuca, « Where is the vitamin D receptor? », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 523, n° 1, p. 123-133, juill. 2012, doi: 10.1016/j.abb.2012.04.001.
- [178] W. F. Rigby, T. Stacy, et M. W. Fanger, « Inhibition of T lymphocyte mitogenesis by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol). », *J. Clin. Invest.*, vol. 74, n° 4, p. 1451-1455, oct. 1984, doi: 10.1172/JCI111557.
- [179] J. S. Adams, O. P. Sharma, M. A. Gacad, et F. R. Singer, « Metabolism of 25-hydroxyvitamin D₃ by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. », *J. Clin. Invest.*, vol. 72, n° 5, p. 1856-1860, nov. 1983, doi: 10.1172/JCI111147.
- [180] L. Bahri, « Vitamine D et immunité Vitamin D and immunity », 2013, doi: 10.24398/A.72.2013.
- [181] A. A. Ginde, J. M. Mansbach, et C. A. Camargo Jr, « Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey », *Arch. Intern. Med.*, vol. 169, n° 4, p. 384-390, févr. 2009, doi: 10.1001/archinternmed.2008.560.

- [182] J. Talvas, G. Martinroche, K. Lanchais, S. Rougé, N. Goncalves-Mendes, et M.-P. Vasson, « La vitamine D induit ex vivo une production dose-dépendante de cathélicidine par les cellules mononucléées du sang périphérique », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 31, n° 3, p. 250-251, sept. 2017, doi: 10.1016/j.nupar.2017.06.077.
- [183] J. S. Adams *et al.*, « Vitamin D-Directed Rheostatic Regulation of Monocyte Antibacterial Responses », *J. Immunol.*, vol. 182, n° 7, p. 4289-4295, avr. 2009, doi: 10.4049/jimmunol.0803736.
- [184] P. T. Liu *et al.*, « Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response », *Science*, vol. 311, n° 5768, p. 1770-1773, mars 2006, doi: 10.1126/science.1123933.
- [185] D. J. Berry, K. Hesketh, C. Power, et E. Hyppönen, « Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults », *Br. J. Nutr.*, vol. 106, n° 9, p. 1433-1440, nov. 2011, doi: 10.1017/S0007114511001991.
- [186] A. R. Martineau *et al.*, « Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis », *Health Technol. Assess.*, vol. 23, n° 2, Art. n° 2, 2019, doi: 10.3310/hta23020.
- [187] A. Lotfi, A. M. Abdel-Nasser, A. Hamdy, A. A. Omran, et M. A. El-Rehany, « Hypovitaminosis D in female patients with chronic low back pain », *Clin. Rheumatol.*, vol. 26, n° 11, p. 1895-1901, nov. 2007, doi: 10.1007/s10067-007-0603-4.
- [188] J. J. Cannell *et al.*, « Epidemic influenza and vitamin D », *Epidemiol. Infect.*, vol. 134, n° 6, p. 1129-1140, déc. 2006, doi: 10.1017/S0950268806007175.
- [189] « Coronavirus disease (COVID-19): Similarities and differences with influenza ». <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-similarities-and-differences-with-influenza> (consulté le mars 15, 2021).

- [190] W. B. Grant *et al.*, « Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths », *Nutrients*, vol. 12, n° 4, Art. n° 4, avr. 2020, doi: 10.3390/nu12040988.
- [191] G. Panagiotou *et al.*, « Low serum 25-hydroxyvitamin D (25[OH]D) levels in patients hospitalized with COVID-19 are associated with greater disease severity », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 93, n° 4, p. 508-511, 2020, doi: <https://doi.org/10.1111/cen.14276>.
- [192] F. Mitchell, « Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? », *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 8, n° 7, p. 570, juill. 2020, doi: 10.1016/S2213-8587(20)30183-2.
- [193] J.-P. Viard, « Vitamine D et pathologies infectieuses », *Médecine Nucl.*, vol. 39, n° 5, p. 430-434, oct. 2015, doi: 10.1016/j.mednuc.2015.07.002.
- [194] A. P. Ralph, R. M. Lucas, et M. Norval, « Vitamin D and solar ultraviolet radiation in the risk and treatment of tuberculosis », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 13, n° 1, p. 77-88, janv. 2013, doi: 10.1016/S1473-3099(12)70275-X.
- [195] J. Ghosn et J.-P. Viard, « Vitamine D et infections », *Presse Médicale*, vol. 42, n° 10, p. 1371-1376, oct. 2013, doi: 10.1016/j.lpm.2013.07.009.
- [196] T. T Brown et G. A McComsey, « Association between initiation of antiretroviral therapy with efavirenz and decreases in 25-hydroxyvitamin D », *Antivir. Ther.*, vol. 15, n° 3, p. 425-429, 2010, doi: 10.3851/IMP1502.
- [197] L. Shepherd *et al.*, « Prognostic Value of Vitamin D Level for All-cause Mortality, and Association With Inflammatory Markers, in HIV-infected Persons », *J. Infect. Dis.*, vol. 210, n° 2, p. 234-243, juill. 2014, doi: 10.1093/infdis/jiu074.
- [198] B. Chaigne, M.-F. Barrault-Anstett, C. Pop, F. Bouibede, H. Bens, et P. Arsac, « Prévalence de l'hypovitaminose D chez 94 patients porteurs du VIH », *Rev. Médecine Interne*, vol. 31, p. S181, juin 2010, doi: 10.1016/j.revmed.2010.03.314.

- [199] C. Legeai *et al.*, « Associations between 25-Hydroxyvitamin D and Immunologic, Metabolic, Inflammatory Markers in Treatment-Naive HIV-Infected Persons: The ANRS CO9 «COPANA» Cohort Study », *PLOS ONE*, vol. 8, n° 9, p. e74868, sept. 2013, doi: 10.1371/journal.pone.0074868.
- [200] B. F. Pirotte, M. Rassenfosse, R. Collin, A. Devoeght, M. Moutschen, et E. Cavalier, « RÔLE DE LA VITAMINE D DANS L'INFECTION PAR LE VIH : », *Rev Med Liège*, p. 7.
- [201] S. Petta *et al.*, « Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C », *Hepatology*, vol. 51, n° 4, p. 1158-1167, 2010, doi: <https://doi.org/10.1002/hep.23489>.
- [202] M. Mandorfer *et al.*, « Low vitamin D levels are associated with impaired virologic response to PEGIFN + RBV therapy in HIV–hepatitis C virus coinfecting patients », *AIDS*, vol. 27, n° 2, p. 227-232, janv. 2013, doi: 10.1097/QAD.0b013e32835aa161.
- [203] Y. Arns, H. Amital, et Y. Shoenfeld, « Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, n° 9, p. 1137-1142, sept. 2007, doi: 10.1136/ard.2007.069831.
- [204] Y. Schoindre *et al.*, « Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques », *Rev. Médecine Interne*, vol. 33, n° 2, p. 87-93, févr. 2012, doi: 10.1016/j.revmed.2011.11.010.
- [205] J. Buxeraud, « Le lupus érythémateux systémique », *Actual. Pharm.*, vol. 55, n° 560, p. 45-47, nov. 2016, doi: 10.1016/j.actpha.2016.09.010.
- [206] L. Adorini et G. Penna, « Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system », *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, vol. 4, n° 8, Art. n° 8, août 2008, doi: 10.1038/ncprheum0855.

- [207] A. M. Bertoli, M. Fernández, G. S. Alarcón, L. M. Vilá, et J. D. Reveille, « Systemic lupus erythematosus in a multiethnic US cohort LUMINA (XLI): factors predictive of self-reported work disability », *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 66, n° 1, p. 12-17, janv. 2007, doi: 10.1136/ard.2006.055343.
- [208] N. Shoenfeld, H. Amital, et Y. Shoenfeld, « The effect of melanism and vitamin D synthesis on the incidence of autoimmune disease », *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, vol. 5, n° 2, Art. n° 2, févr. 2009, doi: 10.1038/ncprheum0989.
- [209] M. Garnier, V. Delamare, J. Delamare, E. Gélis Malville, L. Delamare, et H. Péquignot, « Dictionnaire illustré des termes de médecine », 2009.
- [210] F. Béthoux, « Fatigue et sclérose en plaques », *Ann. Réadapt. Médecine Phys.*, vol. 49, n° 6, p. 265-271, juill. 2006, doi: 10.1016/j.annrmp.2006.04.023.
- [211] K. L. Munger *et al.*, « Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis », *Neurology*, vol. 62, n° 1, p. 60-65, janv. 2004, doi: 10.1212/01.WNL.0000101723.79681.38.
- [212] « Vitamin D and Multiple Sclerosis - Colleen E. Hayes, Margherita T. Cantorna, Hector F. DeLuca, 1997 ». <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.3181/00379727-216-44153a> (consulté le mars 16, 2021).
- [213] F. Pillon et Y. Michiels, « Épidémiologie et physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde », *Actual. Pharm.*, vol. 52, n° 531, Supplement, p. 1-2, déc. 2013, doi: 10.1016/j.actpha.2013.09.018.
- [214] Z. Andjelkovic *et al.*, « Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1,25-(OH) D₃ in rheumatoid arthritis patients », *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 17, p. 453-6, nov. 1998.
- [215] M. T. Cantorna, C. E. Hayes, et H. F. DeLuca, « 1,25-Dihydroxycholecalciferol Inhibits the Progression of Arthritis in Murine Models of Human Arthritis », *J. Nutr.*, vol. 128, n° 1, p. 68-72, janv. 1998, doi: 10.1093/jn/128.1.68.

- [216] A. et L. POULIQUEN et A. A. M. É. S. et S. Innovantes ®, « La vitamine D pourrait protéger contre le cancer du colon », *AMESSI.Org® Alternatives Médecines Évolutives Santé et Sciences Innovantes* ®, mars 17, 2021. <https://www.amessi.org/La-vitamine-D-pourrait-protéger-contre-le-cancer-du-colon> (consulté le mars 17, 2021).
- [217] R. Bouillon, G. Eelen, L. Verlinden, C. Mathieu, G. Carmeliet, et A. Verstuyf, « Vitamin D and cancer », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 102, n° 1, p. 156-162, déc. 2006, doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.09.014.
- [218] « Interactions between vitamin D and IGF-I: from physiology to clinical practice - Ameri - 2013 - Clinical Endocrinology - Wiley Online Library ». <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cen.12268> (consulté le mars 18, 2021).
- [219] W. B. Grant et S. B. Mohr, « Ecological Studies Of Ultraviolet B, Vitamin D And Cancer Since 2000 », *Ann. Epidemiol.*, vol. 19, n° 7, p. 446-454, juill. 2009, doi: 10.1016/j.annepidem.2008.12.014.
- [220] C. F. Garland *et al.*, « The Role of Vitamin D in Cancer Prevention », *Am. J. Public Health*, vol. 96, n° 2, p. 252-261, févr. 2006, doi: 10.2105/AJPH.2004.045260.
- [221] C. F. Garland *et al.*, « Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis », *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 103, n° 3, p. 708-711, mars 2007, doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.007.
- [222] R. T. Chlebowski *et al.*, « Predicting Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women by Hormone Receptor Status », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 99, n° 22, p. 1695-1705, nov. 2007, doi: 10.1093/jnci/djm224.
- [223] M. J. Bolland, A. Grey, G. D. Gamble, et I. R. Reid, « Calcium and vitamin D supplements and health outcomes: a reanalysis of the Women's Health Initiative (WHI) limited-access data set », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 94, n° 4, p. 1144-1149, oct. 2011, doi: 10.3945/ajcn.111.015032.

- [224] P. Engel *et al.*, « Serum 25(OH) Vitamin D and Risk of Breast Cancer: A Nested Case-Control Study from the French E3N Cohort », *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.*, vol. 19, n° 9, p. 2341-2350, sept. 2010, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0264.
- [225] C. L. Hanchette et G. G. Schwartz, « Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation », *Cancer*, vol. 70, n° 12, p. 2861-2869, 1992, doi: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19921215\)70:12<2861::AID-CNCR2820701224>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19921215)70:12<2861::AID-CNCR2820701224>3.0.CO;2-G).
- [226] M. H. Ahonen, L. Tenkanen, L. Teppo, M. Hakama, et P. Tuohimaa, « Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels (Finland) », *Cancer Causes Control*, vol. 11, n° 9, p. 847-852, nov. 2000, doi: 10.1023/A:1008923802001.
- [227] C. J. Luscombe *et al.*, « Exposure to ultraviolet radiation: association with susceptibility and age at presentation with prostate cancer », *The Lancet*, vol. 358, n° 9282, p. 641-642, août 2001, doi: 10.1016/S0140-6736(01)05788-9.
- [228] T. C. Chen, G. G. Schwartz, K. L. Burnstein, B. L. Lokeshwar, et M. F. Holick, « The in Vitro Evaluation of 25-Hydroxyvitamin D3 and 19-nor-1 α ,25-Dihydroxyvitamin D2 as Therapeutic Agents for Prostate Cancer », *Clin. Cancer Res.*, vol. 6, n° 3, p. 901-908, mars 2000.
- [229] T. C. Chen, G. G. Schwartz, K. L. Burnstein, B. L. Lokeshwar, et M. F. Holick, « The in Vitro Evaluation of 25-Hydroxyvitamin D3 and 19-nor-1 α ,25-Dihydroxyvitamin D2 as Therapeutic Agents for Prostate Cancer », *Clin. Cancer Res.*, vol. 6, n° 3, p. 901-908, mars 2000.
- [230] A. Mahendra *et al.*, « Vitamin D and gastrointestinal cancer », *J. Lab. Physicians*, vol. 10, n° 1, p. 1-5, 2018, doi: 10.4103/JLP.JLP_49_17.
- [231] H. Goyal, A. Perisetti, M. R. Rahman, A. Levin, et G. Lippi, « Vitamin D and Gastrointestinal Cancers: A Narrative Review », *Dig. Dis. Sci.*, vol. 64, n° 5, p. 1098-1109, mai 2019, doi: 10.1007/s10620-018-5400-1.

- [232] R. Trowbridge, P. Sharma, W. J. Hunter, et D. K. Agrawal, « Vitamin D receptor expression and neoadjuvant therapy in esophageal adenocarcinoma », *Exp. Mol. Pathol.*, vol. 93, n° 1, p. 147-153, août 2012, doi: 10.1016/j.yexmp.2012.04.018.
- [233] B. A, L. Y, T. Y, Z. H, W. W, et W. C, « Tumor-suppressive effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in gastric cancer cells. », *Hepatogastroenterology.*, vol. 60, n° 124, p. 943-948, janv. 2013, doi: 10.5754/hge121003.
- [234] C. Ren *et al.*, « Prognostic effects of 25-hydroxyvitamin D levels in gastric cancer », *J. Transl. Med.*, vol. 10, n° 1, p. 16, janv. 2012, doi: 10.1186/1479-5876-10-16.
- [235] Z. Ghous, J. Akhter, M. H. Pourgholami, et D. L. Morris, « Inhibition of Hepatocellular Cancer by EB1089: In Vitro and In Vivo Study », *Anticancer Res.*, vol. 28, n° 6A, p. 3757-3761, nov. 2008.
- [236] L. N. Hammad, S. M. Abdelraouf, F. S. Hassanein, W. A. Mohamed, et M. F. Schaalán, « Circulating IL-6, IL-17 and vitamin D in hepatocellular carcinoma: Potential biomarkers for a more favorable prognosis? », *J. Immunotoxicol.*, vol. 10, n° 4, p. 380-386, oct. 2013, doi: 10.3109/1547691X.2012.758198.
- [237] J. Chen *et al.*, « Vitamin D Deficiency Promotes Liver Tumor Growth in Transforming Growth Factor- β /Smad3-Deficient Mice Through Wnt and Toll-like Receptor 7 Pathway Modulation », *Sci. Rep.*, vol. 6, n° 1, Art. n° 1, juill. 2016, doi: 10.1038/srep30217.
- [238] V. Fedirko *et al.*, « Prediagnostic circulating vitamin D levels and risk of hepatocellular carcinoma in European populations: A nested case-control study », *Hepatology*, vol. 60, n° 4, p. 1222-1230, 2014, doi: <https://doi.org/10.1002/hep.27079>.
- [239] L. Hargrove, T. Francis, et H. Francis, « Vitamin D and GI cancers: shedding some light on dark diseases », *Ann. Transl. Med.*, vol. 2, n° 1, janv. 2014, doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2013.03.04.

- [240] G. G. Schwartz *et al.*, « Pancreatic cancer cells express 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and their proliferation is inhibited by the prohormone 25-hydroxyvitamin D 3 », *Carcinogenesis*, vol. 25, n^o 6, p. 1015-1026, juin 2004, doi: 10.1093/carcin/bgh086.
- [241] H. G. Skinner, D. S. Michaud, E. Giovannucci, W. C. Willett, G. A. Colditz, et C. S. Fuchs, « Vitamin D Intake and the Risk for Pancreatic Cancer in Two Cohort Studies », *Cancer Epidemiol. Prev. Biomark.*, vol. 15, n^o 9, p. 1688-1695, sept. 2006, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0206.
- [242] P. Kaler, V. Galea, L. Augenlicht, et L. Klampfer, « Tumor Associated Macrophages Protect Colon Cancer Cells from TRAIL-Induced Apoptosis through IL-1 β - Dependent Stabilization of Snail in Tumor Cells », *PLOS ONE*, vol. 5, n^o 7, p. e11700, juill. 2010, doi: 10.1371/journal.pone.0011700.
- [243] H. C. Horváth *et al.*, « The Candidate Oncogene CYP24A1: A Potential Biomarker for Colorectal Tumorigenesis », *J. Histochem. Cytochem.*, vol. 58, n^o 3, p. 277-285, mars 2010, doi: 10.1369/jhc.2009.954339.
- [244] E. D. Gorham *et al.*, « Optimal Vitamin D Status for Colorectal Cancer Prevention: A Quantitative Meta Analysis », *Am. J. Prev. Med.*, vol. 32, n^o 3, p. 210-216, mars 2007, doi: 10.1016/j.amepre.2006.11.004.
- [245] J. Wactawski-Wende *et al.*, « Calcium plus Vitamin D Supplementation and the Risk of Colorectal Cancer », *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, n^o 7, p. 684-696, févr. 2006, doi: 10.1056/NEJMoa055222.
- [246] C. Annweiler, « Les effets neurocognitifs de la vitamine D chez la personne âgée », *OCL*, vol. 21, n^o 3, p. D307, mai 2014, doi: 10.1051/ocl/2013057.
- [247] M. Thomasset, C. O. Parkes, et P. Cuisinier-Gleizes, « Rat calcium-binding proteins: distribution, development, and vitamin D dependence », *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, vol. 243, n^o 6, p. E483-E488, déc. 1982, doi: 10.1152/ajpendo.1982.243.6.E483.

- [248] « Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons | Dementia and Cognitive Impairment | JAMA Internal Medicine | JAMA Network ». <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/225745> (consulté le mars 20, 2021).
- [249] C. Annweiler *et al.*, « Vitamin D and cognitive performance in adults: a systematic review », *Eur. J. Neurol.*, vol. 16, n° 10, p. 1083-1089, 2009, doi: <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2009.02755.x>.
- [250] S. Afzal, S. E. Bojesen, et B. G. Nordestgaard, « Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia », *Alzheimers Dement.*, vol. 10, n° 3, p. 296-302, mai 2014, doi: 10.1016/j.jalz.2013.05.1765.
- [251] D. M. Lee *et al.*, « Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive performance in middle-aged and older European men », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 80, n° 7, p. 722-729, juill. 2009, doi: 10.1136/jnnp.2008.165720.
- [252] C. Annweiler et O. Beauchet, « Vitamin D and Cognition: Recommendations for Future Trials », *J. Am. Geriatr. Soc.*, vol. 61, n° 6, p. 1049-1050, 2013, doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.12287>.
- [253] M. Wrzosek *et al.*, « Vitamin D and the central nervous system », *Pharmacol. Rep.*, vol. 65, n° 2, p. 271-278, mars 2013, doi: 10.1016/S1734-1140(13)71003-X.
- [254] C. Oudshoorn, F. U. S. Mattace-Raso, N. van der Velde, E. M. Colin, et T. J. M. van der Cammen, « Higher Serum Vitamin D3 Levels Are Associated with Better Cognitive Test Performance in Patients with Alzheimer's Disease », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 25, n° 6, p. 539-543, 2008, doi: 10.1159/000134382.
- [255] C. Annweiler, Y. Rolland, A. M. Schott, H. Blain, B. Vellas, et O. Beauchet, « Serum Vitamin D Deficiency as a Predictor of Incident Non-Alzheimer Dementias: A 7-Year Longitudinal Study », *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, vol. 32, n° 4, p. 273-278, 2011, doi: 10.1159/000334944.

- [256] M. Suzuki *et al.*, « 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease », *Mov. Disord.*, vol. 27, n° 2, p. 264-271, 2012, doi: <https://doi.org/10.1002/mds.24016>.
- [257] C. Y. Fong et C. J. Riney, « Vitamin D Deficiency Among Children With Epilepsy in South Queensland », *J. Child Neurol.*, vol. 29, n° 3, p. 368-373, mars 2014, doi: [10.1177/0883073812472256](https://doi.org/10.1177/0883073812472256).
- [258] C. Christiansen, P. Rødbro, et O. Sjö, « “Anticonvulsant Action” of Vitamin D in Epileptic Patients? A Controlled Pilot Study », *Br Med J*, vol. 2, n° 5913, p. 258-259, mai 1974, doi: [10.1136/bmj.2.5913.258](https://doi.org/10.1136/bmj.2.5913.258).
- [259] A. Holló, Z. Clemens, A. Kamondi, P. Lakatos, et A. Szűcs, « Correction of vitamin D deficiency improves seizure control in epilepsy: A pilot study », *Epilepsy Behav.*, vol. 24, n° 1, p. 131-133, mai 2012, doi: [10.1016/j.yebeh.2012.03.011](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.03.011).
- [260] G. B. Parker, H. Brotchie, et R. K. Graham, « Vitamin D and depression », *J. Affect. Disord.*, vol. 208, p. 56-61, janv. 2017, doi: [10.1016/j.jad.2016.08.082](https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.08.082).
- [261] Y. Milaneschi *et al.*, « Serum 25-Hydroxyvitamin D and Depressive Symptoms in Older Women and Men », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, n° 7, p. 3225-3233, juill. 2010, doi: [10.1210/jc.2010-0347](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0347).
- [262] M. A. Polak, L. A. Houghton, A. I. Reeder, M. J. Harper, et T. S. Conner, « Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Depressive Symptoms among Young Adult Men and Women », *Nutrients*, vol. 6, n° 11, Art. n° 11, nov. 2014, doi: [10.3390/nu6114720](https://doi.org/10.3390/nu6114720).
- [263] N. Khoraminy, M. Tehrani-Doost, S. Jazayeri, A. Hosseini, et A. Djazayeri, « Therapeutic effects of vitamin D as adjunctive therapy to fluoxetine in patients with major depressive disorder », *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, vol. 47, n° 3, p. 271-275, mars 2013, doi: [10.1177/0004867412465022](https://doi.org/10.1177/0004867412465022).

- [264] T. Bui et S. Christin-Maitre, « Vitamine D et grossesse », *Ann. Endocrinol.*, vol. 72, p. S23-S28, oct. 2011, doi: 10.1016/S0003-4266(11)70006-3.
- [265] M. Hewison, D. Zehnder, R. Chakraverty, et J. S. Adams, « Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 α -hydroxylase », *Mol. Cell. Endocrinol.*, vol. 215, n^o 1, p. 31-38, févr. 2004, doi: 10.1016/j.mce.2003.11.017.
- [266] E. M. Curtis, R. J. Moon, N. C. Harvey, et C. Cooper, « Maternal vitamin D supplementation during pregnancy », *Br. Med. Bull.*, vol. 126, n^o 1, p. 57-77, juin 2018, doi: 10.1093/bmb/ldy010.
- [267] M. L. Mulligan, S. K. Felton, A. E. Riek, et C. Bernal-Mizrachi, « Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 202, n^o 5, p. 429.e1-429.e9, mai 2010, doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.002.
- [268] P. A. Tafelberg, K. L. Ales, L. M. Resnick, M. L. Druzin, J. M. Gertner, et J. H. Laragh, « Hypocalciuria in Preeclampsia », *N. Engl. J. Med.*, vol. 316, n^o 12, p. 715-718, mars 1987, doi: 10.1056/NEJM198703193161204.
- [269] L. M. Bodnar, J. M. Catov, H. N. Simhan, M. F. Holick, R. W. Powers, et J. M. Roberts, « Maternal Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Preeclampsia », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, n^o 9, p. 3517-3522, sept. 2007, doi: 10.1210/jc.2007-0718.
- [270] M. Tabesh, A. Salehi-Abargouei, M. Tabesh, et A. Esmailzadeh, « Maternal Vitamin D Status and Risk of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 98, n^o 8, p. 3165-3173, août 2013, doi: 10.1210/jc.2013-1257.
- [271] S. F. Olsen et N. J. Secher, « A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: Indications from a 50-year-old controlled trial », *Br. J. Nutr.*, vol. 64, n^o 3, p. 599-609, nov. 1990, doi: 10.1079/BJN19900063.

- [272] C. Zhang *et al.*, « Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus », *PLOS ONE*, vol. 3, n° 11, p. e3753, nov. 2008, doi: 10.1371/journal.pone.0003753.
- [273] S. L. Lau, J. E. Gunton, N. P. Athayde, K. Byth, et N. W. Cheung, « Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus », *Med. J. Aust.*, vol. 194, n° 7, p. 334-337, 2011, doi: <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2011.tb03000.x>.
- [274] S. Shahgheibi, F. Farhadifar, et B. Pouya, « The effect of vitamin D supplementation on gestational diabetes in high-risk women: Results from a randomized placebo-controlled trial », *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.*, vol. 21, janv. 2016, doi: 10.4103/1735-1995.175148.
- [275] L. M. Bodnar, M. A. Krohn, et H. N. Simhan, « Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy », *J. Nutr.*, vol. 139, n° 6, p. 1157-1161, juin 2009, doi: 10.3945/jn.108.103168.
- [276] K. J. Hensel, T. M. Randis, S. E. Gelber, et A. J. Ratner, « Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 204, n° 1, p. 41.e1-41.e9, janv. 2011, doi: 10.1016/j.ajog.2010.08.013.
- [277] A. Sablok *et al.*, « Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome », *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 83, n° 4, p. 536-541, 2015, doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12751>.
- [278] A. M. Baker, S. Haeri, C. A. Camargo, A. M. Stuebe, et K. A. Boggess, « A Nested Case-Control Study of First-Trimester Maternal Vitamin D Status and Risk for Spontaneous Preterm Birth », *Am. J. Perinatol.*, vol. 28, n° 9, p. 667-672, oct. 2011, doi: 10.1055/s-0031-1276731.
- [279] L. M. Bodnar *et al.*, « Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Small-for-Gestational Age Births in White Women », *J. Nutr.*, vol. 140, n° 5, p. 999-1006, mai 2010, doi: 10.3945/jn.109.119636.

- [280] J. Brown, S. Nunez, M. Russell, et C. Spurney, « Hypocalcemic Rickets and Dilated Cardiomyopathy: Case Reports and Review of Literature », *Pediatr. Cardiol.*, vol. 30, n° 6, p. 818-823, août 2009, doi: 10.1007/s00246-009-9444-z.
- [281] L. Aine *et al.*, « Enamel defects in primary and permanent teeth of children born prematurely », *J. Oral Pathol. Med.*, vol. 29, n° 8, p. 403-409, 2000, doi: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0714.2000.290806.x>.
- [282] L. C. Stene, G. Joner, et Norwegian Childhood Diabetes Study Group, « Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 78, n° 6, p. 1128-1134, déc. 2003, doi: 10.1093/ajcn/78.6.1128.
- [283] L. Marjamäki *et al.*, « Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring », *Diabetologia*, vol. 53, n° 8, p. 1599-1607, août 2010, doi: 10.1007/s00125-010-1734-8.
- [284] C. A. Camargo *et al.*, « Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 85, n° 3, p. 788-795, mars 2007, doi: 10.1093/ajcn/85.3.788.
- [285] F. Mirzaei *et al.*, « Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring », *Ann. Neurol.*, vol. 70, n° 1, p. 30-40, juill. 2011, doi: 10.1002/ana.22456.
- [286] V. Personne, H. Partouche, et J.-C. Souberbielle, « Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement », *Presse Médicale*, vol. 42, n° 10, p. 1334-1342, oct. 2013, doi: 10.1016/j.lpm.2013.06.013.
- [287] M. F. Holick *et al.*, « Vitamin D2 Is as Effective as Vitamin D3 in Maintaining Circulating Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 93, n° 3, p. 677-681, mars 2008, doi: 10.1210/jc.2007-2308.

- [288] M. F. Holick, « Resurrection of vitamin D deficiency and rickets », *J. Clin. Invest.*, vol. 116, n° 8, p. 2062-2072, août 2006, doi: 10.1172/JCI29449.
- [289] L. A. Houghton et R. Vieth, « The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement », *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 84, n° 4, p. 694-697, oct. 2006, doi: 10.1093/ajcn/84.4.694.
- [290] « La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIIO », *Presse Médicale*, vol. 40, n° 7-8, p. 673-682, juill. 2011, doi: 10.1016/j.lpm.2011.04.001.
- [291] H. BischoffFerrari et H. B. Stähelin, « Supplémentation en vitamine D et en calcium », in *Forum Médical Suisse*, 2011, vol. 11, n° 50, p. 930-936.
- [292] M. F. Holick, *Vitamin D Deficiency N Engl J Med. 2007; 357: 266-81. Review.*
- [293] S. Jc *et al.*, « [Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status]. », *Ann. Endocrinol.*, vol. 69, n° 6, p. 501-510, sept. 2008, doi: 10.1016/j.ando.2008.07.010.
- [294] « Thésaurus des interactions médicamenteuses - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1> (consulté le avr. 07, 2021).
- [295] « CT-15374_DENSICAL_VITAMINE_D3_PISRI_Avis1_CT15374.pdf ». Consulté le: avr. 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15374_DENSICAL_VITAMINE_D3_PISRI_Avis1_CT15374.pdf
- [296] M. F. Holick, T. C. Chen, Z. Lu, et E. Sauter, « Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 22, n° S2, p. V28-V33, 2007, doi: <https://doi.org/10.1359/jbmr.07s211>.
- [297] D. Vitamin, « deficiency: a world wide problem with health consequences. Holick MF, Chen TC », *Am J Clin Nutr*, vol. 87, n° 4, p. 1080S-6S, 2008.

- [298] J. G. Haddad, L. Y. Matsuoka, B. W. Hollis, Y. Z. Hu, et J. Wortsman, « Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. », *J. Clin. Invest.*, vol. 91, n° 6, p. 2552-2555, juin 1993, doi: 10.1172/JCI116492.
- [299] M.-T. Leccia, « Peau, soleil et vitamine D : réalités et controverses », *Ann. Dermatol. Vénéréologie*, vol. 140, n° 3, p. 176-182, mars 2013, doi: 10.1016/j.annder.2012.12.003.
- [300] K. Briot *et al.*, « Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage », *Presse Médicale*, vol. 38, n° 1, p. 43-54, janv. 2009, doi: 10.1016/j.lpm.2008.08.008.
- [301] M. J. Rantucci, *Le dialogue pharmacien-patient*. Éditions Pro-Officina, 2008.
- [302] « Éducation thérapeutique du patient Définition, finalités et organisation: Juin 2007 », *Obésité*, vol. 4, n° 1, p. 39-43, mars 2009, doi: 10.1007/s11690-009-0174-4.
- [303] S. Jacquemet et A. Certain, « Education thérapeutique du patient: rôles du pharmacien », *Bull. L'ordre*, vol. 367, p. 269-275, 2000.
- [304] A. Vandesrasier, C. Thoër, et M.-T. Lussier, « Vers une communication efficace en pharmacie : une approche par contextualisation de l'interaction pharmacien-patient », *Commun. Rev. Commun. Soc. Publique*, n° 17, Art. n° 17, déc. 2016, doi: 10.4000/communiquer.1933.
- [305] M.-I. Brouillet, M.-T. Lussier, et C. Richard, « La praxéologie, une manière de devenir efficace en communication », *Médecin Qué.*, vol. 34, n° 7, p. 59-63, 1999.
- [306] M.-T. Lussier et C. Richard, *La communication professionnelle en santé*. Saint-Laurent, Québec: ERPI, 2005.
- [307] M. R. DiMatteo, K. B. Haskard-Zolnierrek, et L. R. Martin, « Improving patient adherence: a three-factor model to guide practice », *Health Psychol. Rev.*, vol. 6, n° 1, p. 74-91, mars 2012, doi: 10.1080/17437199.2010.537592.

- [308] C. Richard et C. Thoër, « Comprendre les représentations et les croyances liées à la santé et à la maladie: une première étape vers un dialogue », *C Richard C Lussier MT Dir. Commun. Prof. En Santé 2e Éd St.-Laurent Éditions Renouv. Pédagogique Inc*, p. 111-32, 2016.
- [309] P. Fostier, « L'influence de l'Internet sur la communication médecin-patient », *Commun. Prof. En Santé*, p. 694-714, 2005.
- [310] J.-P. Belon, *Conseils à l'officine: guide du suivi pharmaceutique*. (DEPRECIATED), 2006.
- [311] G. B. Mulligan et A. Licata, « Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D », *J. Bone Miner. Res.*, vol. 25, n° 4, p. 928-930, 2010, doi: <https://doi.org/10.1002/jbmr.67>.
- [312] P. Dorosz, « Guide pratique des médicaments », p.1892 pages, 1995.
- [313] J.-L. Montastruc *et al.*, « Pharmacovigilance : risques et effets indésirables de l'automédication », *Therapies*, vol. 71, n° 2, p. 249-255, avr. 2016, doi: 10.1016/j.therap.2016.02.011.
- [314] D. Bown, G. Kisuule, H. Ogasawara, C. Siregar, et G. Williams, « WHO guidelines for the regulatory assessment of medicinal products for use in self medication », *WHO Drug Inf*, vol. 14, p. 18-26, 2000.
- [315] A. Piraux, « Intérêt de la vitamine D dans la Covid-19 », *Actual. Pharm.*, févr. 2021, doi: 10.1016/j.actpha.2021.02.012.
- [316] GCASVS et BOURILLET, *La prévention en question(s) - prévenir c'est préserver son « capital santé »*. Lavoisier, 2009.
- [317] I. Momas, « La santé publique et le pharmacien : des enjeux primordiaux de formation », *Ann. Pharm. Fr.*, vol. 67, n° 1, p. 25-31, janv. 2009, doi: 10.1016/j.pharma.2008.10.010.

- [318] J.-L. Bresson *et al.*, « Le guide nutrition pendant et après la grossesse: Livret d'accompagnement destiné aux professionnels de santé », 2007, Consulté le: mai 06, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2013/>
- [319] M. Bertrand, C. Vaurs, A. Estrade, H. Hanaire, et P. Ritz, « Impacts de la participation à un programme d'éducation thérapeutique avant chirurgie bariatrique sur le suivi postopératoire », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 30, n° 3, p. 262, sept. 2016, doi: 10.1016/j.nupar.2016.09.091.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé 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.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرياض -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَحْسِنُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ



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

"والله على ما أقول شهيد "



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 69

سنة: 2021

دور الصيدلي في تغطية نقص فيتامين د

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2021

من طرفه

السيد أسامة المستقيم

المرداد في 22 يوليوز 1996 بفاس

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: نقص فيتامين د؛ تحقيق؛ التربية العلاجية؛ صيدلاني

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ياسر بوسليمان

مشرف

أستاذ في علم السموم

السيد جواد الحارثي

عضو

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد محمد اولاد بويحي الإدريسي

أستاذ في الكيمياء التحليلية

عضو

السيدة سعاد بنكيران

أستاذة في علم الدم البيولوجي