



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie Appliquée

MEMOIRE de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Option : Toxicologie

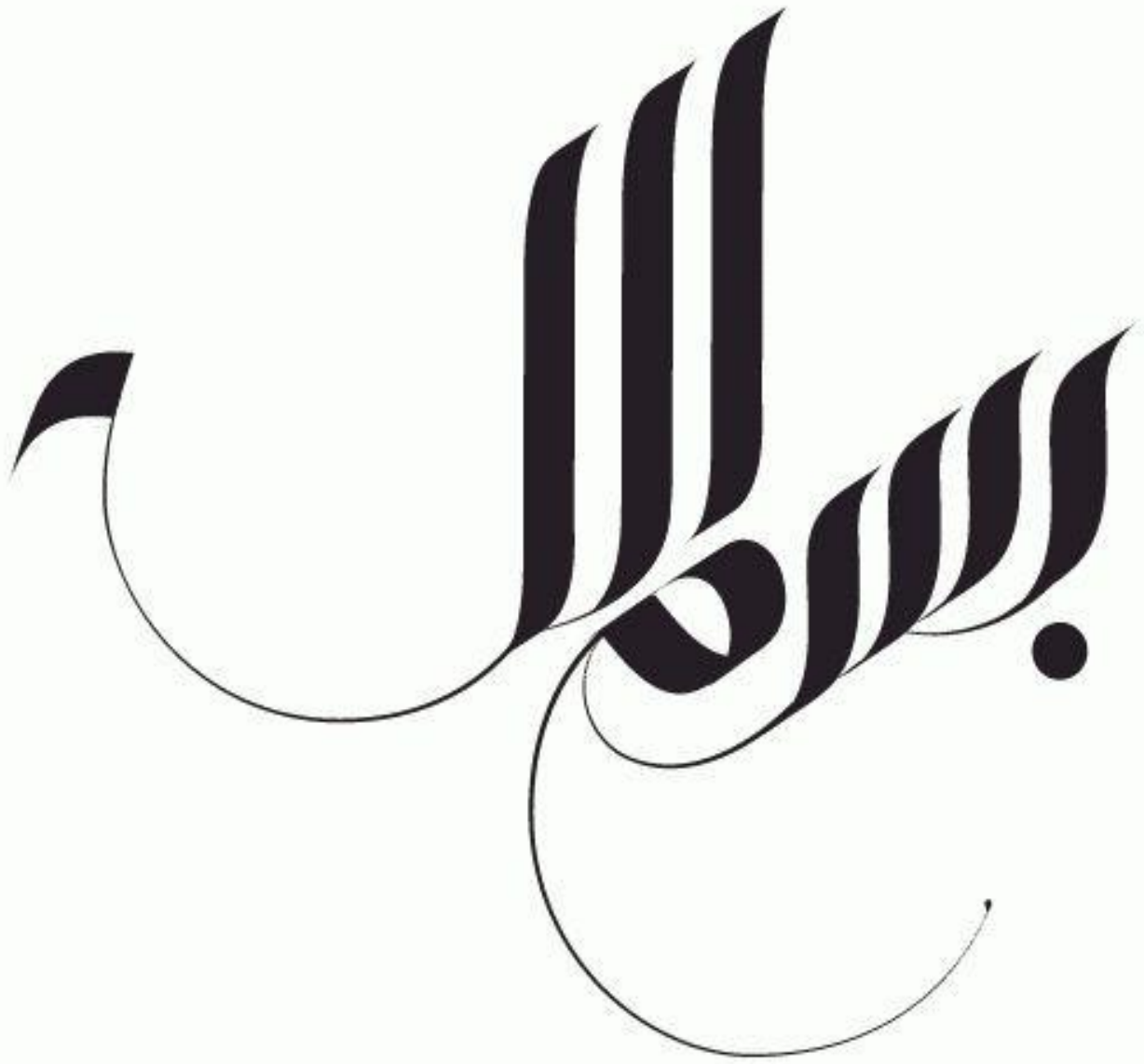
Etude bibliographique de la toxicité de la vitamine D3

Présenté par :

Melle. DOUIB INES Melle. REKIS HOUSSNA Melle. SMAALI SALMA

Devant le jury

Mme. ROUACHDIA Roukaia	M.A.A Université de Tébessa	Présidente
Mme. BEN AMARA Amel	M.A.A. Université de Tébessa	Examinatrice
Mme. HAMEL Mahdia	M.A.A. Université de Tébessa	Promotrice



Bismillah

Remerciements

On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mme M. Hamel, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

Nos remerciement s'adresse également à tout nos professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques et professionnelles.

Que les membres du jury trouvent ici l'expression de notre reconnaissance pour avoir accepté d'évaluer notre travail

Et toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de ce travail, qu'elles voient en ces mots l'expression de notre gratitude pour leur présence, pour leur dévouement et pour l'aide inestimable qu'elles nous ont apportées tout au long de ce parcours. Un petit bout de chemin certes, mais un grand enrichissement.

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect : **mon cher père Mossadek.***

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non âmes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse:

mon adorable mère wafa

A mes frère , Taha , Nizar ,

A ma mignonne sœur , Miral ,

qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille

A ma chère binôme ,Houssna

Pour sa entente et sa sympathie

A toute ma famille,

mes grands-pères et mères , mes oncles et mes tantes. Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

A tous les cousins,

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

A mes chères amie

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

Douib Ines



Dédicace :

*Je dédie ce mémoire À mes chers parents
Ma mère Fatima et mon père Salim pour leur patience,
leur amour, leurs soutiens et leurs encouragements.*

À ma très chère sœur Mouna et son mari

Omar Et leurs enfants

Iyade et Noursine

À ma très chère sœur Rahma

À ma chère amie et binôme Ines

*Sous cublié tout les professeurs que ce soit Du primaire
du moyen du secondaire Et de mes professeurs de la
faculté*

Rekis Housna

Dédicace

A Allah, nulle divinité autre que lui, le Souverain, le Pur, l'Apaisant, le Rassurant, le Prédominant, le Tout Puisant, le Contraignant, l'Orgueilleux, Gloire

A Allah. Merci de m'avoir assisté jusqu'aujourd'hui. Nous implorons toujours ton secours et demandons de nous guider dans le droit chemin.

A son Prophète Mohammed (Paix et Bénédiction sur lui), le plus sage des êtres.

A mon très chère père El Hadi tu a toujours été a mes cotes pour me soutenir et m'encourager , que se travaille traduit ma gratitude et mon affection .

A ma très chère mère Sabah quoi que je fasse ou que je dise ,Je ne saurai point te remercier comme il se doit ,ton affection me couvre et ta présence a mes cotes a toujours été ma source de force.

A mes sœurs Iman, Chahra, Nabila , A mon frère Hama.

Qui m'a toujours soutenue

Smaali salma

Résumé

La vitamine D3 apparaît aujourd'hui comme une vitamine à multiples potentialités, puisqu'étant impliquée dans de nombreux processus physiologiques. Cette vitamine d'origine alimentaire et endogène (synthèse cutanée) s'accumule et biotransformée dans le foie en 25(OH) qui est métabolisé en calcitriol dans les reins. Ce métabolite est responsable des différents effets génomiques et non-génomiques de la vitamine D3 dont les mécanismes d'action impliquent notamment un récepteur nucléaire spécifique le VDR. Ce mécanisme hormonal est la base des effets "classiques" phosphocalciques et osseux et autre non classique (extra osseuse), bien que bénéfique pour l'organisme dans la prévention de plusieurs maladies telle que le covid 19 la vitamine D3 peut présenter de plusieurs troubles dans le cas de carence et des effets néfastes et toxiques en cas de hypervitaminose par la supplémentation médicamenteuse ou par des troubles granulomateux qui entraînent une hypercalcémie cause majeure des altérations hépatiques, rénales et cardiaques.

- **Mots clés** : la vitamine D3, la toxicité de la vitamine D3, hypervitaminose D3, hypovitaminose D3, action de la vitamine D3

Abstract

Vitamin D3 appears today as a vitamin with many potential, since it is involved in many physiological processes. As a result, it accumulates in the liver or undergoes a first hydroxylation. To give the 25(OH) passes into the blood to the kidneys, which enter a second hydroxylation to make active (calcitriol) This metabolite is responsible for the various genomic and non-genomic effects of vitamin D3, the mechanisms of action of which involve in particular a specific nuclear receptor, the (VDR.). This hormonal mechanism is the basis of the “classical” effects phosphocalcic and osseous and other non-classical (extra-osseous), although beneficial for the body in the prevention of several diseases such as covid 19, vitamin D3 can present several disorders in the case of deficiency and harmful and toxic effects in the case of overload by high supplementation or by granulomatous disorder which causes hypercalcemia vitamin D3 intoxication manifested by the symptoms of the latter acute, subacute and chronic (kidney and heart failure).

Keyword : vitamin D3 , vitamin D3 toxicity , hypervitaminosis D3 , hypovitaminosis D3 , action of vitamin D3 .

ملخص

يظهر فيتامين (د3) اليوم كفيتامين مع إمكانات متعددة ، لأنه يشارك في العديد من العمليات الفسيولوجية. بسبب الأطعمة المكررة والأصل الداخلي (تخليق الجلد) مهما كان أصله ، فإنه يتراكم في الكبد حيث يخضع لهيدروكسيل أول لإعطاء ممر 25 (OH) في الدم نحو الكلى التي تدخل هيدروكسيل ثانٍ لجعل نشطاً (الكالسيترول) هذا المستقبل هو المسؤول عن مختلف التأثيرات الجينية وغير الجينية لفيتامين (د3) ، الذي تنطوي آليات العمل على وجه الخصوص على جهاز استقبال نووي معين (المستقبل النووي لفيتامين د) ، هذه الآلية الهرمونية هي أساس الآثار "الكلاسيكية" الفوسفورية والعظمية وغير عظمية غير الكلاسيكية على الرغم من ان فيتامين د مفيد للجسم في الوقاية من العديد من الأمراض مثل كوفيد 19 في حالة النقص الا ان لديه آثار ضارة وسامة في حالة الحمل الزائد عن طريق المكملات الدوائية أو عن طريق اضطراب الورم الحبيبي الذي يسبب فرط كالسيوم الدم يتجلى تسمم الفيتامين (د3) في أعراض فرط كالسيوم الحادة تحت الحاد و المزمن (الفشل الكلوي و أمراض القلب).

كلمات مفتاحية : فيتامين د3 , سمية الفيتامين د 3 , فرط الفيتامين د 3 , نقص الفيتامين د 3 , عمل الفيتامين د 3 .

• Liste Des abréviations

- **ADB** : Adénosine-Diphosphate
- **ANM** : association nationale des médiateurs (France)
- **ARN** :Acide ribonucléique
- **ATP** : Adénosine –Triphosphate
- **BDB** :Dna binding domaine
- **BHLH** : Basic Helix-loop-Helix
- **CYP** : Cytochrome P
- **FGF23** : Facteur 23 de croissance du fibroblaste
- **GRIIO** : groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses
- **HNF4 α** :Hepatic nuclear factor 4 α
- **HTA** : L'hypertension artérielle
- **LBD** : ligand binding domaine
- **IGF1** : Facteur de croissance 1 rassemblant a l'insuline
- **IOM** : l'organisation internationale pour les migrations (en suisse)
- **IL2** : Interleukine 2
- **IL4** :Interleukine4
- **IL5** : Interleukine4
- **IL6** :Interleukine6
- **IL17** :Interleukine17
- **LB** : Lymphocytes B
- **LPS** :Lipopolysaccharides
- **LT** : LymphocytesT
- **MMARS** : Médical management and réhabilitation service
- **MEN** : Matrice extracellulaire du myocarde
- **NCXI** :
- **NGF** :Nerv growth factor
- **NK** : naturalkiller
- **NPT2c** : Type II sodium phosphate cotransporters.
- **PMCATP** : Pompe de calcium ATP
- **PPAR γ** :Peroxisome porliferator activated receptor γ

- **PPAR α** : peroxisome proliferator activated receptor α
- **PTH** : Parathormone
- **PXR** : Pregnane X receptor
- **RXR** : Récepteur X des rétinoïdes
- **RANK** : Receptor activator of nuclear factor kappa
- **RANKL** : Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand
- **RSCa** : Récepteur sensibles au calcium
- **SRAA** : Système rénine angiotensine aldostérone
- **TCD** : Tube contourné distal
- **TCP** : Tube contourné proximal
- **TH1** : T helper cell type 1
- **TH2** : T helper cell type 2
- **TLR** : Récepteurs toll-like
- **TmPi** : Taux maximum de réabsorption
- **TRPV6** : Transient Receptor potential vanilloïd 6
- **VD** : vitamine D
- **VD3** : vitamine D3
- **US-ES** : portal universiade de Sevilla
- **UVB** : Ultraviolet B
- **UV** : Ultraviolet
- **VDBP** : vitamine binding protein
- **VDR** : Vitamine D Receptor
- **VDRE** : Promoteur du gène de l'insuline
- **VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor
- **VLDL** : Very low density lipoprotéine

• Liste des Figures

Figure 1	La structure chimique de vitamine D2 et D3	P4
Figure 2	Structure de la peau	P6
Figure 3	Le rayonnement ultraviolet	P7
Figure 4	L'activation cutanée de 7 dehydrocholesterol	P8
Figure 5	Absorption des lipides au niveau de l'intestin	P9
Figure 6	Le transport de la vitamine D3	P10
Figure 7	Transport de la vitamine D3	P11
Figure 8	Hydroxylation rénal de la vitamine D3	P12
Figure 9	Métabolisme de la vitamine D3	P13
Figure 10	Régulation de métabolisme de la vitamine D3	P16
Figure 11	Pigmentation cutané et l'absorption des rayonnement solaire	P18
Figure 12	La synthèse de la vitamine D3 dans les Corp.	P21
Figure 13	Mode d'action non génomique (endocrine) de la vitamine D3	P25
Figure 14	Action génomique de calcitriol	P26
Figure 15	Action autocrine et paracrines	P26
Figure 16	Anatomie de tube digestive	P27
Figure 17	Absorption intestinal de calcium et phosphate	P29
Figure 18	Anatomie de pancréas	P30
Figure 19	Cellules de ilot de langerhans	P30
Figure 20	Sécrétion de l'insuline	P31
Figure 21	Les différentes formes de l'os	P32
Figure 22	Les cellules osseuses	P33
Figure 23	Chondrocyte	P34

Figure 24	Fonction du calcium dans le métabolisme osseux	P35
Figure 25	L'anatomie et la physiologie du système urinaire	P36
Figure 26	La réabsorption du calcium au niveau du TCD	P37
Figure 27	Réabsorption et sécrétion tubulaires	P39
Figure 28	Localisation des glandes endocrines dans le corps	P40
Figure 29	Schéma de l'anatomie de cœur	P41
Figure 30	Le système reproducteur humain	P44
Figure 31	Production du spermatozoïde chez l'homme	P45
Figure 32	Fécondation in vitro	P46
Figure 33	Représentation schématique d'un neurone	P47
Figure 34	Hydroxylation de tryptophane	P47
Figure 35	Cellules du système immunitaire	P48
Figure 36	Activation de macrophage	P49
Figure 37	Les phases de l'autophagie	P50
Figure 38	La différence entre le système immunitaire innée et adaptative	P51
Figure 39	Effet de calcitriol sur les différentes cellules immunitaires	P52
Figure 40	La concentration de vitamine D3 dans le sang	P56
Figure 41	Effet de l'hypovitaminose D3	P69
Figure 42	Une mutation dans le gène CYP25A1	P71
Figure 43	Mécanisme de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-COV-2	P82
Figure 44	La vitamine D3 soutient la réponse immunitaire	P84
Figure 45	Modulation du réseau de cytokines par la vitamine D3	
Figure 46	Activation du gène par le complexe vitamine D-recepteur	

• liste des Tableaux

Tableau 1	Les aliments riches en vitamine D3	P5
Tableau 2	Les principaux sites de stockage de la vitamine D3	P21
Tableau 3	La localisation de VDR dans le système	P24
Tableau 4	Les apport de recommandations du vitamine D	P54
Tableau 5	Principales valeurs seuils du statu vitaminique D validées par les sociétés savantes	P56
Tableau 6	Etiologies de l'hypovitaminose D	P64
Tableau 7	Facteurs de risque de l'hypovitaminose D	P65
Tableau 8	Proposition de schémas de supplémentassions lors de carence en vitamine D	P68
Tableau 9	Effet d'hypervitaminose sur les organes cibles de vitamine D	P71
Tableau10	Quelques maladies provoquées par la toxication de vitamine D	P85
Tableau 11	Autre vitamine	P86

• Table des matières

• Remerciement	
• Décidas	
• Résumé	
• Abstract	
	• ملخص
• Liste des figures	
• Liste des tableaux	
CHAPITRE I	
Introduction	1
1. Historique	3
2. Définition	3
3. La source de la vitamine D3	4
4. La cinétique de la vitamine D3	6
4.1. Exposition	6
a. Voie cutané	6
a.1. Structure de la peau	6
a. 2. le rayonnement UVB	6
a. 3. L'activation de 7 dehydrocholesterole par les UVB et la synthèse de la vitamine D3	6
b. Voie digestif (exogène)	8
b.1. Par alimentation	8
b.2 Par supplémentation	8
4.2. Absorption	8
4.3. Transport	8
•Very Low Density Lipoprotéine VLDLL	10
•Vitamine Binding Protéine VDBP	10
4.4. Transformation enzymatique (métabolisme) de la vitamine D3	10
4.5. La première hydroxylation hépatique	11
4.5.1. Hydroxylation rénale	11
4.5.2. Hydroxylation extra rénal	12
4.5.3. Régulation du métabolisme et de la synthèse de la vitamine D	13
a. Régulation du métabolisme	13
a.1. mécanisme de régulation	13
b. Régulation de la synthèse	15
b.1 La synthèse cutané	16
•Facteur endogène	16
•Age	16
•Pigmentation cutané	17
•Facteurs exogènes	17

b.2 Synthèse hépatique	17
b.3 Synthèse rénale	19
•Régulateurs stimulants	19
•Régulateurs inhibiteurs	19
•Hypercalcémie, hyperphosphatémie FGF23	19
•Calcémie et phosphatémie	19
5.Stockage de la vitamine D	20
•Les principaux sites de stockage de la vitamine d3	21
5.1. Catabolisme de la vitamine D3	21
a.Régulation du catabolisme	22
5.2. Rôle de la vitamine D3	23
5.2.1. Modes d'action	23
5.2.2. Conformation du calcitriol	23
5.2.3. La structure de la VDR (vitamin d receptor)	23
5.2.4. Localisation de VDR	23
5.2.5. Action endocrine par voie non génomique	24
5.2.6. Action autocrine et paracrine	25
1.Action biologique de la vitamine D3	27
6.1. Le système gastro intestinale	27
6.1.1. Le tractus gastro intestinale	27
a. L'absorption intestinale de calcium	27
a.1 Mécanisme de transport actif (transcellulaire)	28
a.2. Mécanisme de transport passif para cellulaire	28
b. L'absorption intestinale de phosphate	28
b.1. passif (insaturable)	28
b.2. Actif (saturable)	28
6.1.2. Le pancréas	29
a.Sur les cellules β pancréatiques	30
a.1 la stimulation transcriptionnelle de la synthèse de l'insuline	31
a.2. la sécrétion de l'insuline	31
6.2.3. Le système squelettique	32
6.2.4. 1 L'os	32
•La résorption osseuse	32
•Action sur les ostéoblastes	33
•Les ostéoblastes	33
•Les ostéoclastes	33
•Les ostéoblastes	33
•Les ostéoclastes actifs	34
b. Action sur les chondrocytes	34
6.2.5. Le système urinaire	35
•Les fonctions des reins	35
a.Action rénale	36
•La réabsorption du calcium dans le TCD	36
•La réabsorption du phosphore	37
•Action de la PTH	37

b.Réabsorption tubulaire	38
2. Le système endocrinien	39
a.Action de la vitamine D sur La glande parathyroïdienne	40
2.1. Le système cardiovasculaire	40
a. Effets directs de la vitamine D	41
a.1 Effet antihypertrophique de la vitamine D	41
a.2 Effets de la vitamine D sur le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)	42
a.3 Effets de la vitamine D sur le peptide natriurétique	42
a.4 Effets de la vitamine D sur la contractilité	42
a.5 Effets de la vitamine D sur la matrice extracellulaire du myocarde (MEM)	42
a.6. La déficience en vitamine D et les maladies cardiovasculaires	42
7.2. Le système reproducteur	43
7.2.1. Le système reproducteur	43
a. Action de la vitamine D3 sur le système reproducteur	44
b.Action sur le système reproducteur féminin	44
c.Action sur le système reproducteur masculin	44
•La vitamine D et la Fécondation In Vitro	45
7.2. Le système nerveux centrale	46
7.2.1. Le système nerveux centrale	46
•Le neurone	46
a.Action de la vitamine D sur le neurone	47
a.1. Régulation du métabolisme de certains neurotransmetteurs	47
a.2 Régulation de la synthèse de facteur NGF(nervgrowth factor)	47
7.2.3. Le système immunitaire	48
7.2.4. 1 L'immunité innée	48
a.Action sur les monocytes et macrophage	49
b.activation des gènes de la Cathelicidine par une mode d'action intracrine	49
a.1 Différenciation des monocytes en macrophages	49
b. Action sur les cellules tueuse naturelle NK	50
7.2.3. Immunité adaptative	50
a.Action de la VD3 sur les lymphocytes LB	50
b.Action de la VD3 sur les lymphocytes T	51
3. Le système cutané	52
8.1. Les personnes à risque	52
a.Action de vitamine D sur le système cutané	53
8.2. Le statut vitaminique de la vitamine D3	53
8.3. Apport recommandé	53
8.4. Le seuil vitaminique D3	55
8.5. Le dosage de la vitamine D	57
8.6. Résultats normaux	57
4.Techniques de dosage de la 25(OH) D	57
a.Les différentes techniques	57
1.Introduction	64
2.L'hypovitaminos D	64
3.Les étiologies	64

a.Facteurs de risque	65
4.Les conséquences	66
4.1.Conséquences biologique	66
4.2.Sémiologie de l'hypovitaminose D	66
a. Au niveau radiologique, on peut voir	66
4.3. Comment corriger la déficit	67
4.4. Enrichir l'alimentation	67
a.Réhabiliter le soleil	67
b.La supplémentation de la vitamine D3	68
•Le cas particulier de la femme enceinte	69
5. Hypervitaminose D3	69
5.1.Seuil de toxicité	69
5.2.Etiologie de la hypervitaminose D	70
5.3.Exogène	70
a.Exposition solaire	70
b.La supplémentation médicamenteuse en VD	70
5.4.Endogène	70
5.5. Les conséquence de hypervitaminose D (toxicité de la vitamine D)	71
5.6. Conséquences biologique	71
•Hypercalcémie	73
5.7. Sémiologie de l'hypervitaminose D	73
5.7.1. La toxicité aiguë	73
5.7.2. La toxicité subaiguë	74
•Affaiblissement osseux	74
•Problèmes cardiaques	74
•Calcification des tissus	75
•Déshydratation d'origine rénale	75
•Lésions rénales	75
5.7.3. Toxicité chronique	76
a.Action sur le rein	76
b.action sur le système cardio vasculaire	77
6.Risque de l'hypervitaminose D	77
6.1. Risques chez les enfants	77
6.2.Risques chez la femme enceinte	77
CHAPITRE III	
1.Introduction	80
2.Infections respiratoires aiguës virales COVID-19	80
3.Mécanismes suspectées de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS CoV-2	81
4.Chez d'autres patients	81
5.Relations avec l'atteinte des voies respiratoires et la réponse immunologique et la vitamine D3	83
6.Supplémentation en vitamine D en cas de Covid-19 avérée	84
7. Les moyens de prévention pour éviter la propagation de l'épidémie	84

8. Autres maladies	85
Conclusion	89
Référence bibliographique	
Annexes	

INTRODUCTION

Introduction

La vitamine D3 est un terme générique désignant tous les sécostéroïdes présentant une activité antirachitique. Elle fait partie du groupe des pro-hormones liposolubles stéroïdiennes (**Briot .,2009**). Elle est, liposoluble, dégradée par la lumière et l'oxygène, stable jusqu'à 38°C (**Hraud .,2016**).

La vitamine D3 fait l'objet de nombreux travaux depuis dizaine d'années car son action va bien au-delà du système musculo-squelettique osseux.

En fait la vitamine D3 n'est pas une vitamine c'est une pro-hormone présente dans de nombreux tissus de l'organisme et son rôle dans de nombreuses pathologies est de mieux en mieux connu (**Marie., 2012**).

la vitamine D3 est impliquée dans les cancers, les maladies auto-immunes, les maladies cardio-vasculaires ce qui permet d'une sa supplémentation . (**Gehard.,2015**)

mais une prise aléatoire et excessive de la vitamine D3, conduit à l'altération de plusieurs fonctions physiologiques : hépatique, rénale.....

Dans la première partie de cette étude nous passerons en revue les différentes caractéristiques et les paramètres biologiques concernant la vitamine D3 : la structure, l'origine, le métabolisme, la synthèse, le rôle biologique, le statut vitaminiq

Dans la deuxième partie nous reverrons La Toxicité de la vitamine D3 en cas de carence (hypovitaminose) et en cas d'excès (hypervitaminose) .

Enfin, dans la dernière partie on passera à la relation de système respiratoire, immunitaire et la vitamine D3 avec le covid-19 et quelques conseils

CHAPITRE I

1. Historique

C'est le rachitisme, connu depuis l'antiquité, qui a fait avancer le plus les connaissances sur la vitamine D. Ensuite, le rachitisme est réapparu progressivement au XVIIe siècle, au début de l'industrialisation : on a incriminé à l'époque la malnutrition et la pollution liée aux industries .(Aimée., 2011)

A la fin du XVIIIe , les chercheurs se sont rendus compte que l'huile de foie de morue permet de lutter contre le rachitisme.(Aimée.,2011)

En 1919 Sir Edward Mellanby démontre les propriétés anti-rachitiques d'une vitamine liposoluble qu'il dénomme vitamine D et en 1922 Mc Collum et son équipe identifie cette vitamine Puis c'est Adolf Windaus qui isole la vitamine D (la D2, puis la D3) et qui en détermine la structure moléculaire (prix Nobel de chimie en 1928). La vitamine D3 est synthétisée pour la première fois en 1952 par le Dr Woodward (prix Nobel de chimie en 1965). (Heraud.,2016).En 1964, Norman détecte l'existence de trois métabolites de la vitamine D3. Il établira la structure du calcitriol en 1971. En 1968, De Luca isole une substance active sérique : la 25(OH) D, considérée comme reflétant le statut vitaminique D3 de l'individu. S'en suit alors une longue série de découvertes : le calcitriol, sa synthèse, son métabolisme et ses implications physiopathologiques, son récepteur nucléaire, sa protéine plasmatique porteuse, puis en 2010 la publication d'une carte de son activité à l'échelle du génome. (Heraud.,2016).

2. Définition

La vitamine D3 ou cholécalférol est une substance organique active vitale indispensable en infime quantité a la croissance et au bon fonctionnement de l'organisme

la vitamine D est agit comme un hormone pléiotrope (a de rôle multiple) liposoluble stable à 38°C , il est dégradée par la lumière et l'oxygène surnommée aussi (vitamine du soleil) en est l'une des deux variantes les plus connues de la vitamine D qui se présentant principalement sous deux formes différents :

- L'ergocalciférol ou la vitamine D2 retrouve dans les végétaux et dans les champignons.
- Le cholécalférol ou la vitamine D3 présente dans les produit d'origine animal (Schmid et al., 2013) (Malletl., 2014).

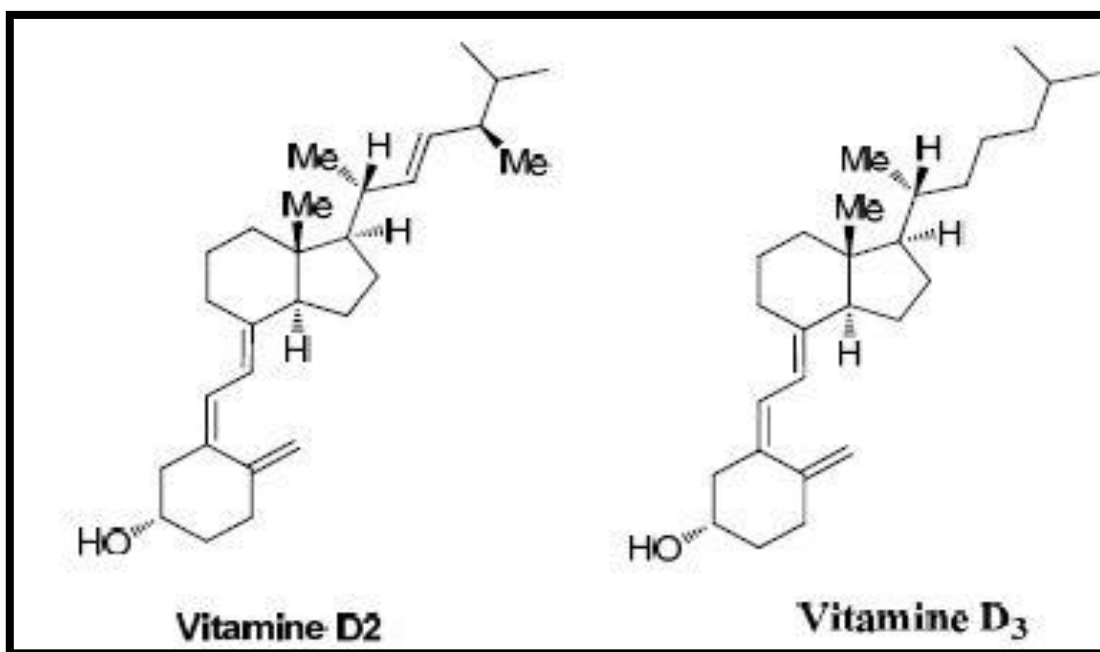


Figure 1 : La structure chimique de vitamine D2 et D3((Heraud., 2016)

La différence dans la structure entre la vitamine D2 et D3 par leur chaîne latérale , ils possèdent la même noyau.

La vitamine D2 possède un groupement méthyle sur le carbone 14 et une double liaison supplémentaire entre les carbone 22-23 (Penlou., 2004)

3. La source de la vitamine D3

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l'alimentation, la vitamine D3 présente une double origine : endogène résultant d'une néo synthèse intervenant au niveau de l'épiderme mais aussi exogène qui correspond à l'apport alimentaire. (Heraud., 2016).

La principale source de la vitamine D3 est la synthèse endogène par la peau (couches superficielles de l'épiderme) grâce aux soleil (exposition aux rayons ultraviolets UVB) , c'est la seule que notre Corps produit lui-même à hauteur de 90% , 15 à 20 minutes d'exposition suffisent pour produire nos besoins quotidiens , elle est réalisée à partir du 7-déhydrocholestérole un intermédiaire de synthèse du cholestérol présent dans les membranes des cellules du derme et de l'épiderme . L'énergie fourni par les rayons (UVB) permet sa transformation en pré vitamine D3 elle-même rapidement convertie sous l'effet de la chaleur

en vitamine D3 libérée dans la circulation cette synthèse de la vitamine D3 est donc étroitement liée à l'exposition solaire (Avramov., 2016).

Les aliments contenant de la vitamine D3 sont peu nombreux on la trouve essentiellement dans les huiles de foie, de poissons, dans certains poissons gras (saumons , sardine , harengs , maquereaux) dans le jaune d'œuf ou encore dans le foie .

La vitamine D3 est également présente en petite quantité naturellement dans le lait , le jus d'orange , le pain ou le céréale , et en plus grande quantité quand ces aliments sont enrichis (dans la limite de 1.25 ug /100g).

D'après la table ciqual :

Tableau 1: Les aliments riche en vitamine D3 (Dubost,2017).

Aliments	Vitamine D3 (Ug/100g)	Vitamine D3 (UI/100g)
Huile de foie de morue	250	10000
Saumon , hareng Anchois	12 – 20	480 – 800
Sardine , Maquereau	08 – 12	320 – 480
Thon	04 – 07	160 – 280
Foie de veau	02 - 03	80 – 120
Jaune d'œuf	02 - 03	80 - 120
Laitage enrichis	1.25	50
Beure	0.6 - 1.5	24 – 60

4. La cinétique de la vitamine D3

4.1. Exposition

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l'alimentation, la vitamine D3 présente une double origine : exogène qui correspond à

l'apport alimentaire mais aussi endogène résultant d'une néo synthèse intervenant au niveau de l'épiderme (Landrier., 2014)

a. Voie cutané

a.1. Structure de la peau

La peau est la principale barrière qui sépare notre organisme du milieu extérieur et interagir de façon constante avec notre environnement ; elle est compose de trois couches de tissus l'épiderme (la couche la plus superficielle) le derme (couche intermédiaire) hypoderme (la couche la plus profonde).

Le 7 dehydrocholesterol présent dans les membranes des cellules de l'épiderme et le derme (Landrier., 2014).

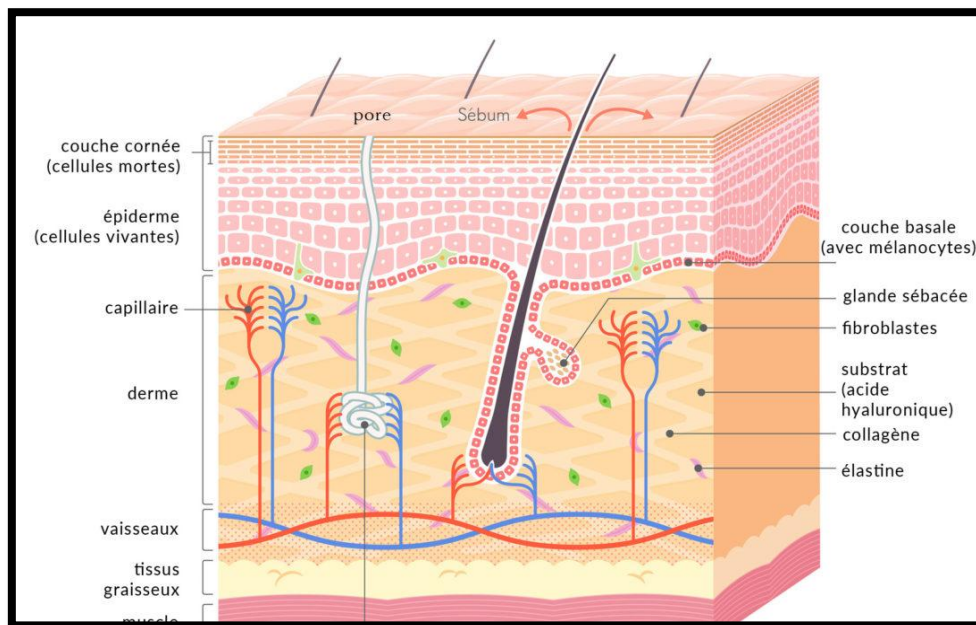


Figure 2 : structure de la peau (Lambert., 2018).

a.2 le rayonnement UVB

Est un rayonnement ultraviolet a un longueur d'onde de (290-320 nm) il ne pénètre que l'épiderme ils sont également important pour la synthèse de la vitamine D3.

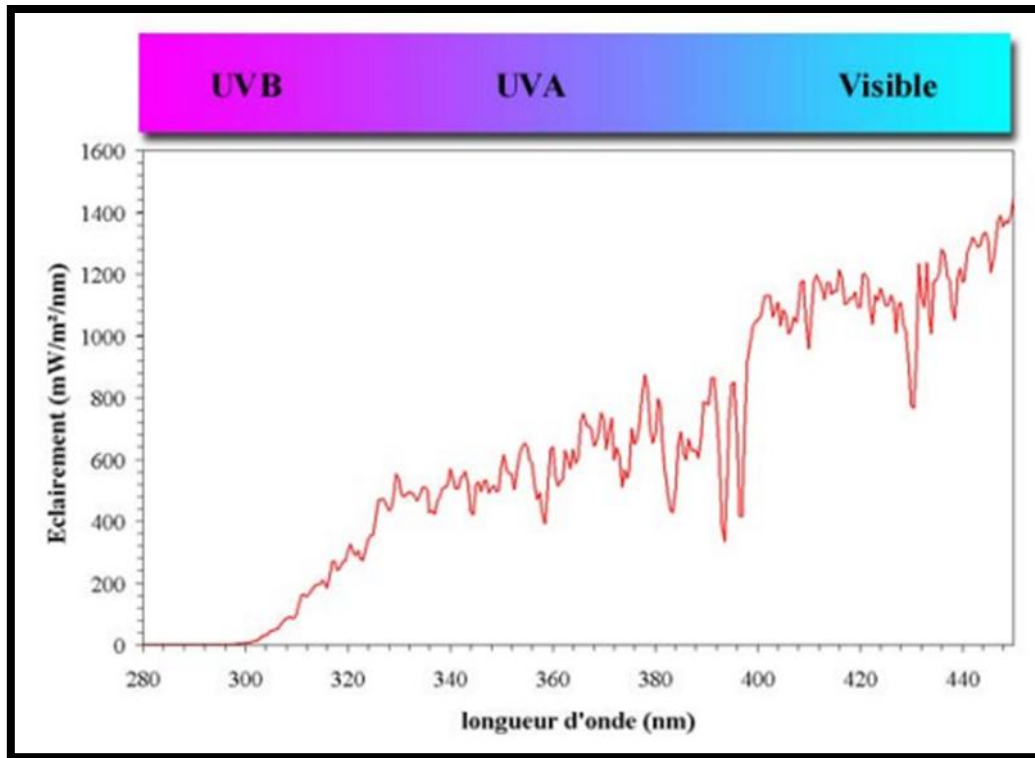


Figure 3 :Les rayonnements ultraviolets(Houët., 2003)

a.3 l'activation de 7 dehydrocholesterole par les UVB et la synthèse de la vitamine D3

Le 7dehydrocholesterole est un stérol présent comme précurseur biosynthétique du cholestérol aide à la production de la vitamine D3 a l'intervention des rayonnements UVB après une exposition au rayonnement UVB fournie par l'ensoleillement le 7dehydrocholesterole (provitamine D3) subit une photolyse dans la région profonde de l'épiderme et se transforme en previtamine D3 (instable)va subir a la température corporelle une isomérisation thermique (réarrangement de ses double liaison ce processus dure quelque heures avant de aboutira la vitamine D3 (Holick., 1994).

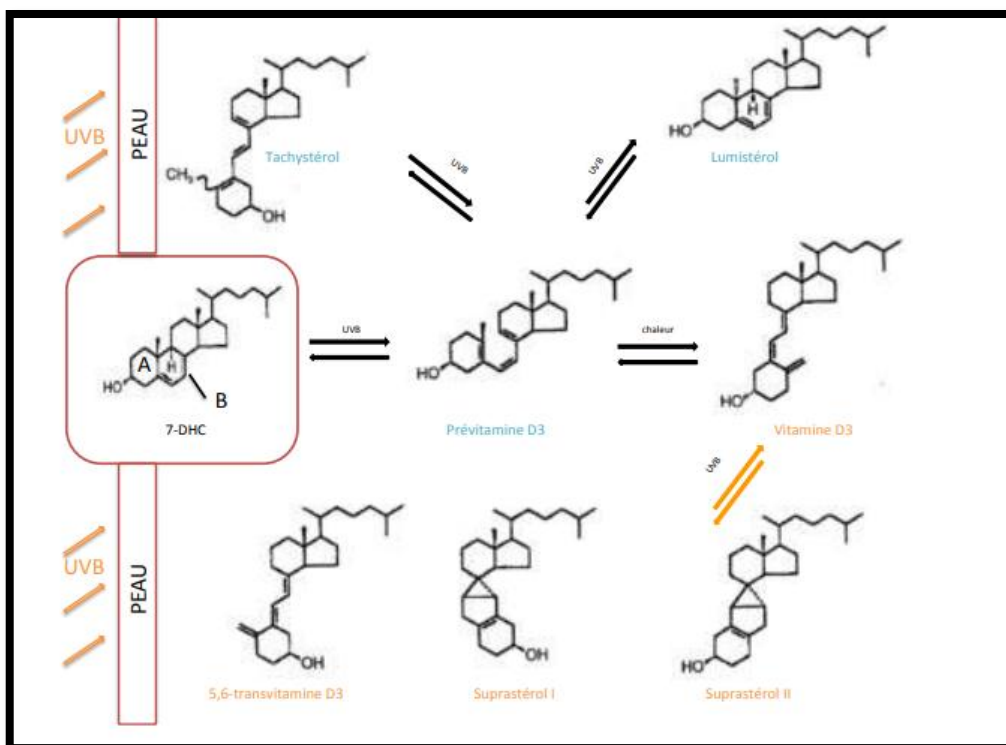


Figure 4 :L'activation cutanée de 7 dehydrocholesterol (Lahalle., 2016)

b. Voie digestif (exogène)

Soit par alimentation ou par supplémentation

b.1. Par alimentation

sous forme de cholécalférol présent dans les aliments d'origine animale riche en vitamine D (huile de poisson ; jaune d'œuf) (Briot *al.*, 2009)(Mistretta *et al.*, 2008)

b.2 Par supplémentation

Par des compliments alimentaire, médicaments (comprime, capsule molles, solution buvable). (<https://www.vidal.fr>).

4.2. Absorption

Le cholécalférol (VD3) est une vitamine liposoluble leur absorption intestinale tout comme l'absorption des lipides, nécessite la formation des micelles

- Lorsque la vitamine D3 est synthétisée par la peau:

Dans l'épiderme et sous l'action de la chaleur, la pré-vitamine D3 est convertie en vitamine D3, Cette forme diffuse à travers la peau et est libérée dans la circulation sanguine.

- Lorsque le calciférol est apporté par l'alimentation:

Après émulsion dans l'estomac résultant du brassage des aliments, elle est incorporée comme les acides gras et les monoglycérides, dans des micelles mixtes formés avec des sels biliaires, complexes hydrosolubles qui permettent la diffusion des éléments qu'ils contiennent à travers la paroi des entérocytes.

À l'intérieur de la cellule intestinale, la vitamine D3 est incorporée dans des chylomicrons, ce qui lui permet de quitter le pôle basal de la cellule pour gagner la circulation lymphatique, puis la circulation générale. (Thompson *et al.*, 1988) (laHalle., 2016).

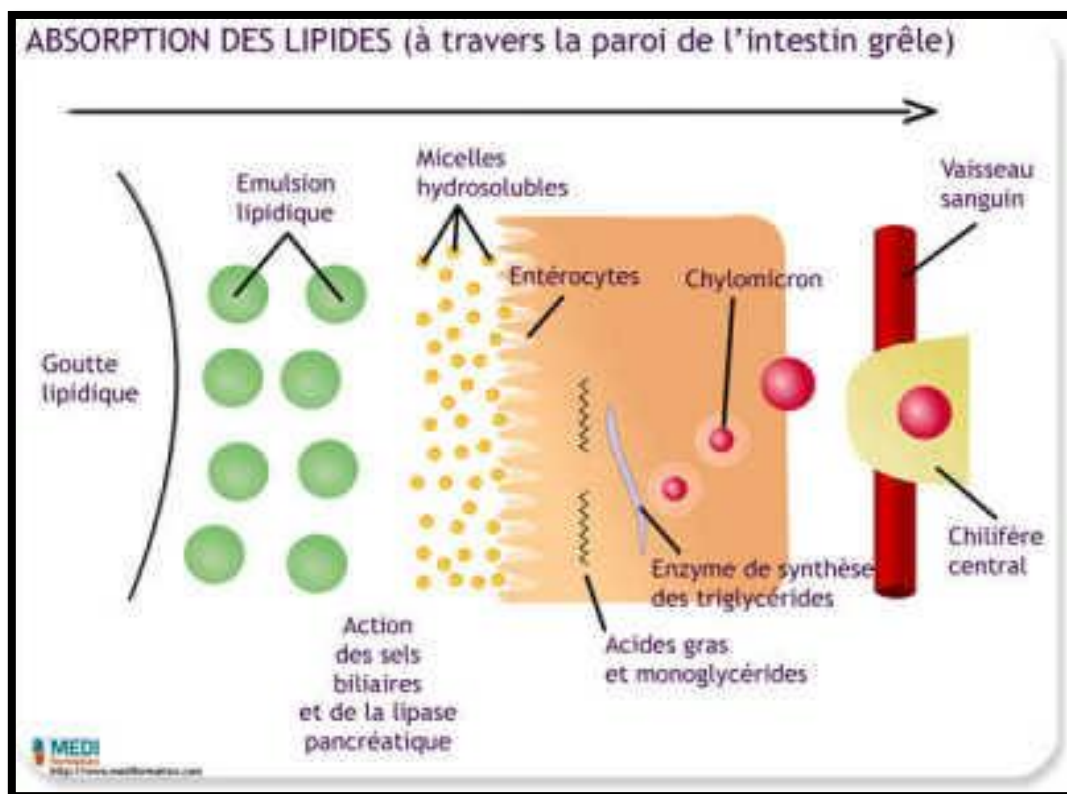


Figure 5 : Absorption des lipides au niveau de l'intestin (<https://www.infirmiers.com>)

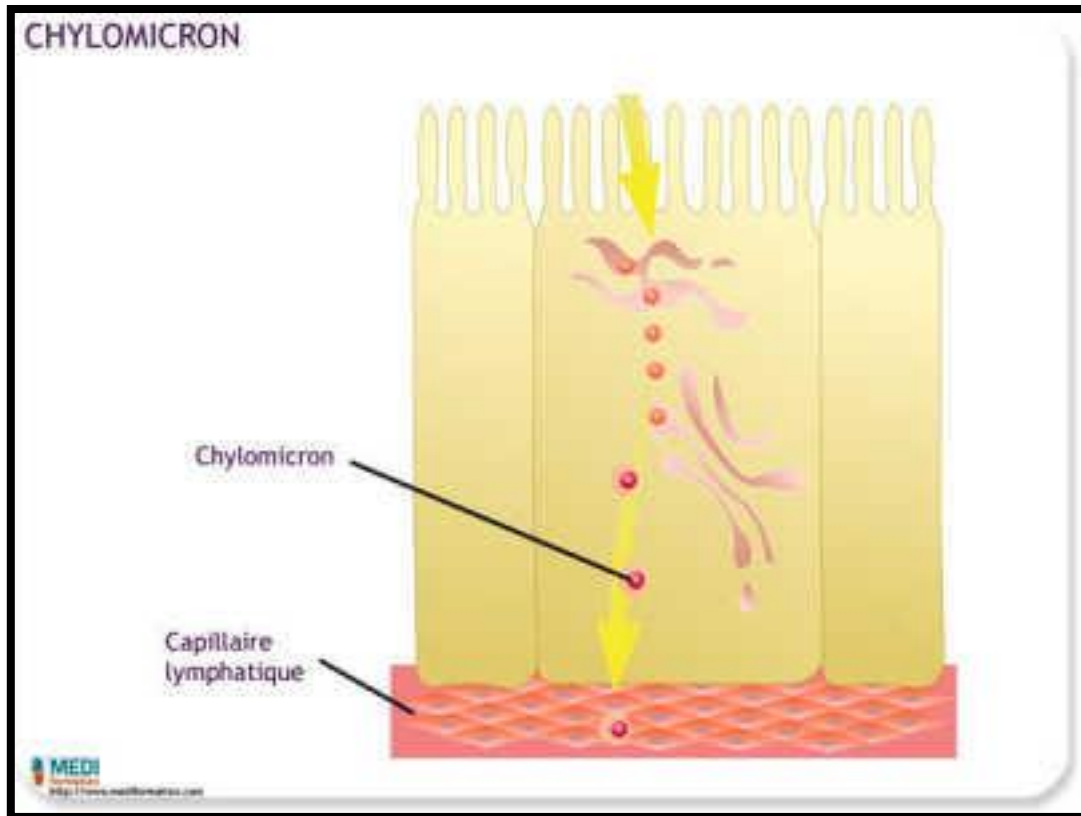


Figure 6 :Le transport de la vitamine D3 (<https://www.infirmiers.com>)

4.3. Transport

Le transport de la vitamine D3 d'origine exogène la VD3 incorpore au VLDL qui assurent leur transport via le système lymphatique vers la circulation sanguine

La vitamine D3 d'origines endogène la VD3 issue de la synthèse cutané principalement transporte par sa protéine VDBP suite à une liaison à ce dernier.

- **Very Low Density Lipoprotéine VLDL**

C'est une lipoprotéine à une très basse densité permet de transporter plusieurs substances telles que les vitamines liposolubles A, D et K.

- **Vitamine Binding Protéine VDBP**

C'est un alpha 2-globuline synthétisée par le foie elle appartient de la famille de l'albumine la alpha-féto protéine et l'alfamine sont les sites de fixation de la vitD3 par les rayons solaires UVB en provitamine D3. (Haddad., 1995) (Speeckaert *et al.*, 2006).

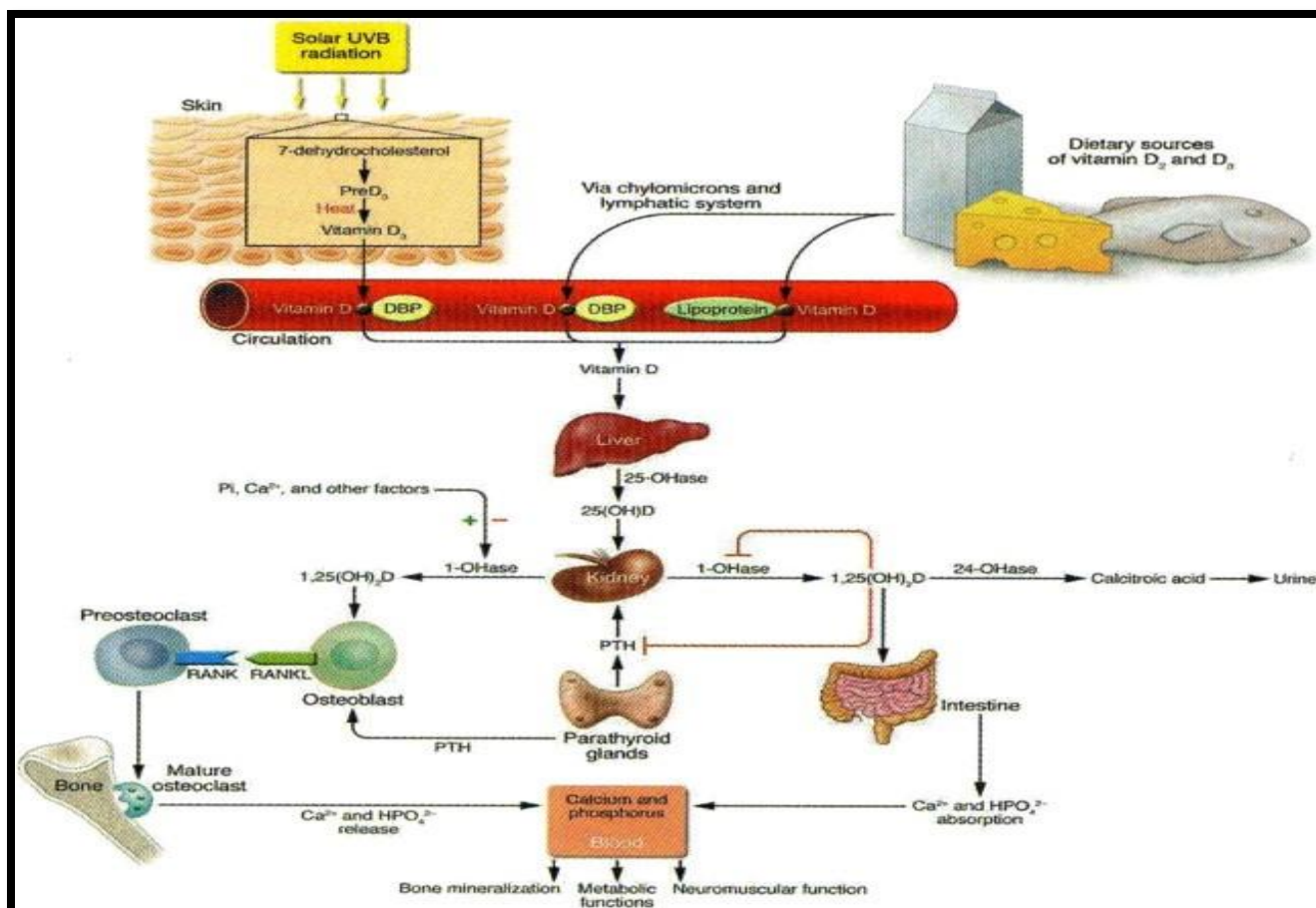


Figure 7 : transport de la vitamine D3 (Souberbielle *et al.*, 2010)

4.4. Transformation enzymatique (métabolisme) de la vitamine D3

Quel que soit l'origine de la vitamine D3 il va subir 3 hydroxylations au niveau hépatique et au niveau rénal et au niveau extra rénale par intervention des enzymes de type de cytochrome p450.

Cette métabolisation introduit par la provitamine D3 forme inactif.

4.5. La première hydroxylation hépatique

La première étape est une hydroxylation en position 25 qui conduit à la formation de 25 hydroxyvitamine D3 (25(OH)D3), forme de réserve de la vitamine D3, et dont la demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines. Cette hydroxylation hépatique est réalisée par des CYP situées dans le réticulum endoplasmique ou dans les mitochondries. Aujourd'hui, la CYP2R1 localisée dans les microsomes apparaît comme le candidat majeur à la synthèse de 25(OH)D3. En effet, les individus porteurs d'une mutation du gène de la CYP2R1 possèdent

un taux circulant de 25(OH)D3 anormalement bas. Cependant, la CYP27A1 mitochondriale, qui intervient dans la biosynthèse des acides biliaires, la CYP2J3 et la CYP3A4 microsomales peuvent également catalyser cette hydroxylation. Du fait de l'identification encore trop récente de la CYP2R1, peu de données sont disponibles sur cette enzyme dans la littérature. Ainsi, la suite de cette revue décrira essentiellement la CYP27A1 qui est la première enzyme identifiée pouvant réaliser cette première étape hépatique. (Tissandré *et al.*, 2006) (Prosser *et al.*, 2014).

Cette activation hépatique est très peu régulière (pas de rétrocontrôle).

La quantité de 25OH D3 produite est proportionnelle à la quantité de la vitamine D3 synthétisée et/ou ingérée.

La 25(OH) D3 est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP via la megaline (est l'une des voies de l'entrée dans la cellule rénale du tube contourné proximal). Suggérant une entrée normale de 25(OH) D3 la seconde étape est une isomérisation (Nykjaer *et al.*, 1999) (Heraud., 2016)

4.5.1. Hydroxylation rénale

Par la CYP27B1 mitochondriale qui a lieu au niveau soit le C1 pour donner le calcitriol (forme biologiquement active).

C24 pour donner le 1,24,25 Tri hydroxy VD3 c'est la première étape dans la voie de dégradation de la VD3 pour aboutir à une forme inactive l'acide calcitrique (catabolisme). (Dusso *et al.*, 2006) (Heraud., 2016).

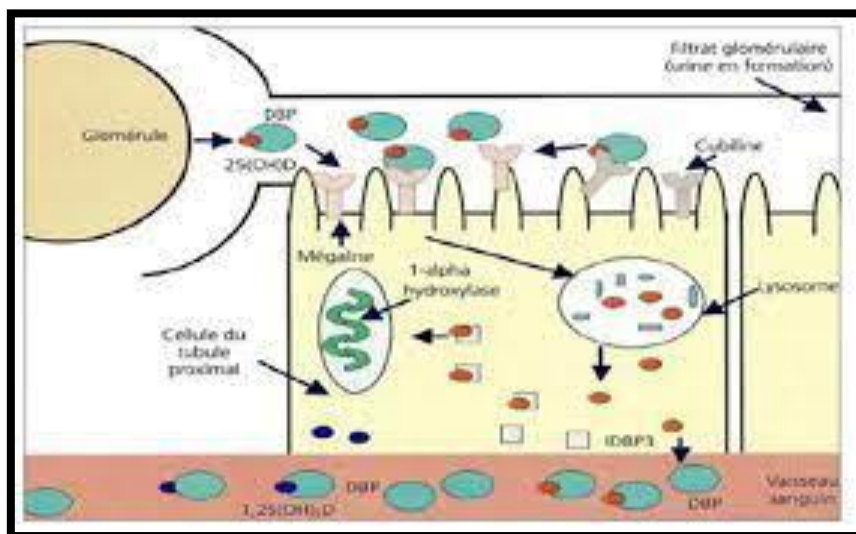


Figure 8 : Hydroxylation rénal de la vitamine D3 (Souberbielle *et al.*, 2010)

4.5.2. Hydroxylation extra rénal

À côté de cette production rénale majeure, des sites mineurs production de 1,25(OH)₂D₃ ont été identifiés dans le placenta, le cerveau, la prostate, les cellules β du pancréas, les kératinocytes, les ostéoblastes et les macrophages qui expriment CYP27B1. Cependant, cette production extrarénale ne contribue pas habituellement à la formation de 1,25(OH)₂D₃ plasmatique. Quand l'hormone est synthétisée dans des tissus extra rénaux, elle a une activité autocrine ou paracrine. (Dusso *et al.*, 2005) (laHalle., 2016).

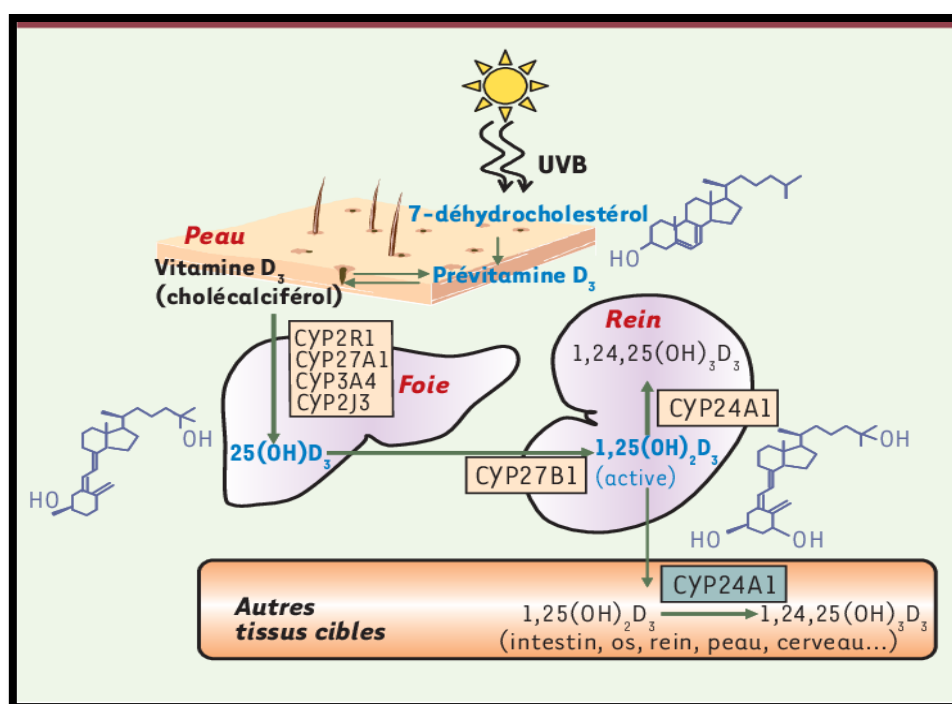


Figure 9 : métabolisme de la vitamine D3 (Tissandré *et al.*, 2006)

4.5.3. Régulation du métabolisme et de la synthèse de la vitamine D3

La biosynthèse et le métabolisme (dégradation) de la vitamine D3 sont assurées par des enzymes de type cytochromes P450 (CYP).

La régulation de ces enzymes est très régulée par plusieurs hormones de métabolisme et des facteurs de synthèse. (Chen , Chiang., 2003)

a. Régulation du métabolisme

la régulation de la métabolisme de la vitamine D3 dépend essentiellement a des enzymes implique dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou sont catabolisme (**Eloranta., 2005**).

Cette régulation fait intervenir des plusieurs hormones surtout la PTH (parathormone) qui répondent a des variation de homéostasie calcique et des molécule d'origine lipidique ayant une activité autocrine ou paracrine via des récepteur nucléaire.(**Kullak-Ublick .,2005**)

a.1. mécanisme de régulation

Dans le foie, l'expression de la CYP27A1 est stimulée par les récepteurs nucléaires HNF4 α (hepatic nuclear factor 4 α) et PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) et inhibée par PPAR α et SHP (small heterodimer partner).

Dans le rein, la parathormone (PTH) est le régulateur positif principal de la CYP27B1, enzyme responsable de la production de la vitamine D3 active. L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie induisent une augmentation de l'activité et de l'expression de cette enzyme, alors que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie exercent un contrôle négatif.

La 1,25(OH) 2D3, elle-même, via son interaction avec VDR (vitamin D receptor) inhibe l'expression rénale de la CYP27B1 et stimule la transcription de la CYP24A1 rénale, responsable de l'inactivation de la vitamine D3. La CYP24A1 est régulée également par les apports phosphatés et par la PTH. **(Gao , Dwivedi et al.,2004)**

Cette dernière inhibe l'expression de l'enzyme.

Au contraire, la calcitonine et le récepteur nucléaire PXR (pregnane X receptor) induisent son expression.

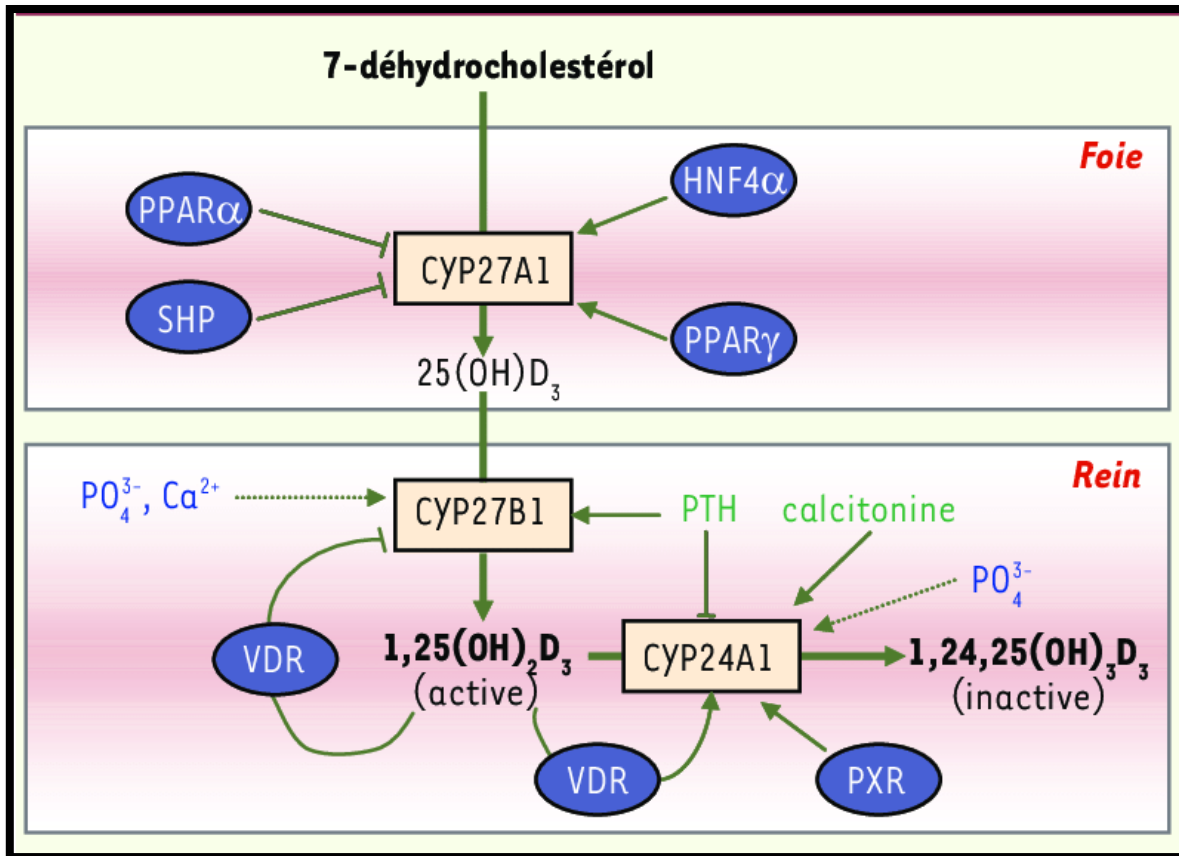


Figure 10:Régulation de métabolisme de la vitamine D3 (Lobaccaro., 2007).

Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires flèche droite, stimulation ; flèche brisée, inhibition ; flèche en pointillée faible action de régulation :

b. Régulation de la synthèse

La concentration circulante de la 25(OH) D3 est peu régulée.

la vitamine D agit aussi sur sa propre synthèse par une boucle de régulation négative via son récepteur nucléaire VDR (Souidi et al., 2003)

On distingue 3 types de synthèse de la vitamine D3 synthèse cutané, hépatique, rénale.

b.1 La synthèse cutané

La quantité de la vitamine D3 synthétisé par la peau dépend de plusieurs facteurs endogènes et exogènes.

- **Facteur endogène**

Sont conditionne par l'état de la peau (âge, pigmentation cutané ...).

- **Age**

Le mode de vie souvent sédentaire du fait d'une perte de mobilité qui limite l'exposition solaire.

L'appauvrissement cutané en 7dehydrocholesterol, un sujet âgé de 70ans produit 4 fois moins de vitamine D3 qu'un sujet jeune de 20ans

- **Pigmentation cutané**

Le pigment de la peau (mélanine) agit comme un filtre pour les rayons UV, l'augmentation de ce pigment mélanique réduit de la synthèse de la provitamine D3.

Un sujet à la peau foncé demande une exposition 3 à 5 fois plus que un sujet a une peau claire (**Post et al., 2001**)

- **Facteurs exogènes**

L'exposition au soleil est le principale déterminant du statuts de la vitamine D3 mais cette exposition au soleil peut être modulée par différents facteurs intensité de rayonnement solaire ultraviolet (UVB), port de vêtement, crème solaire.







PHOTOTYPE	CARACTÉRISTIQUES	RÉACTION AU SOLEIL	CONSEILS DE PROTECTION
1 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Peau très blanche ◦ Cheveux roux ou blonds ◦ Yeux bleus/verts ◦ Souvent des tâches de rousseur 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Coups de soleil systématiques ◦ Ne bronze jamais, rougit toujours 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Exposition fortement déconseillée ◦ Rester à l'ombre le plus possible, ne pas chercher à bronzer, ne jamais s'exposer entre 12 h et 16h ◦ Au soleil, protection maximale indispensable: vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS très haute protection (50+)
2 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Peau claire ◦ Cheveux blonds/roux à châains ◦ Yeux clairs à bruns ◦ Parfois apparition de tâches de rousseur 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Coups de soleil fréquents ◦ Bronze à peine ou très lentement 	
3 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Peau intermédiaire ◦ Cheveux châains à bruns ◦ Yeux bruns 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Coups de soleil occasionnels ◦ Bronze graduellement 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Exposition prudente et progressive ◦ Éviter le soleil entre 12 h et 16 h ◦ Au soleil, haute protection recommandée: vêtements, chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS haute protection (30 - 50) ou protection moyenne (15 à 25)
4 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Peau mate ◦ Cheveux bruns/noirs ◦ Yeux bruns/noirs 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Coups de soleil occasionnels lors d'expositions intenses ◦ Bronze bien 	
5 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Peau brun foncé ◦ Cheveux noirs ◦ Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Coups de soleil rares ◦ Bronze beaucoup 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Exposition progressive ◦ Éviter le soleil entre 12 h et 16 h ◦ Au soleil, protection recommandée: chapeau, lunettes de soleil, crème solaire indice FPS protection moyenne (15 à 25)
6 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Peau noire ◦ Cheveux noirs ◦ Yeux noirs 	<ul style="list-style-type: none"> ◦ Coups de soleil très exceptionnels 	

Figure 11 : Pigmentation cutané et l'absorption des rayonnement solaire

(<https://www.affinov-nutrition.fr>)

b.2 Synthèse hépatique

Dans le foie le CYP27A1 impliquée dans sa synthèse, est modulée à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires on peut citer entre autres PPAR α , PPAR γ dont les ligands sont des acides gras poly-insaturés HNF4 α et le PXR activé par des phosphorylation.

Un récepteur nucléaire ayant une activité de répression transcriptionnelle

- **PPAR (peroxisome proliferator activated receptor)** : Est une protéine de la super famille des récepteurs nucléaires liant naturellement les lipides et agissant comme facteur de transcription des gènes cible implique notamment dans le métabolisme
- **PPAR α** : localise dans le foie, les reins, le cœur.
- **PPAR γ** : exprime dans tous les tissus reins, pancréas, rate. (Eloranta *et al.*; 2005)

b.3 Synthèse rénale

Dans les reins, l'activité de la CYP27B1 responsable de la production de la forme active de la vitamine D3 (1.25(OH)D3).

Cette production est étroitement régulée et essentiellement par plusieurs facteurs régulant de l'hydroxylation rénale est contrôlée par :

- **Régulateurs stimulants**

PTH élevé hypocalcémie, hypophosphatémie, IGF1 (facteur de croissance 1 rassemblant à l'insuline) augmenté.

- **Régulateurs inhibiteurs**

Qui ralentissent l'hydroxylation rénale ou entraînant la synthèse de la forme inactive de la vitamine D3 (24.25(OH) D3).

- **Hypercalcémie, hyperphosphatémie FGF23**

Calcémie et phosphatémie

- ✓ Via la PTH : l'hypocalcémie augmente la libération de PTH et dans l'activité de la $1\alpha(\text{OH})$ ase.

- ✓ A l'inverse, hypercalcémie inhibe la libération de PTH.
- ✓ Via un mécanisme de régulation indépendant de la PTH
- ✓ Mécanisme supposé dû à une influence directe d'une concentration basse de calcium dans la lumière tubulaire ou à l'activation directe de la $1\alpha(\text{OH})$ ase par un facteur sécrété en réponse à la carence en calcium

L'hypophosphatémie augmente aussi l'activité de la $1\alpha(\text{OH})$ ase rénale, indépendamment de la PTH et de la calcémie,

Par effet local direct des phosphates sur la cellule tubulaire rénale ou par l'intermédiaire du FGF23.

De plus l'hypophosphatémie diminue la transcription du gène de la $24(\text{OH})$ ase.

Le FGF23 a sa production régulée par le taux de phosphate circulant. Il inhibe l'expression et l'activité de la $1\alpha(\text{OH})$ ase et stimule la $24(\text{OH})$ ase.

Il inhibe également la sécrétion de PTH et est lui-même contrôlé par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

Ainsi, une chute du taux de phosphate sérique réduit la production du FGF23 et empêche alors son effet négatif sur la production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. (Gao *et al.*, 2004) (Schiavi *et al.*, 2004).

5. Stockage de la vitamine D3

Les formes de réserves de la vitamine D3 se répartissant en 65% sous forme de cholécalférol et 35% sous forme de $25(\text{OH})\text{D}_3$, Elle est principalement stockée dans le sang, les muscles, les tissus adipeux, le foie, les reins et peut être ensuite répartie vers les intestins, les os, les reins, les muscles, les glandes parathyroïdes.

Une partie de la vitamine D3 synthétisée ou ingérée est stockée dans le tissu adipeux et ne peut être utilisée, d'où une carence relative chez les personnes obèses. (Abood *et al.*, 2013) (Guillan., 2015)

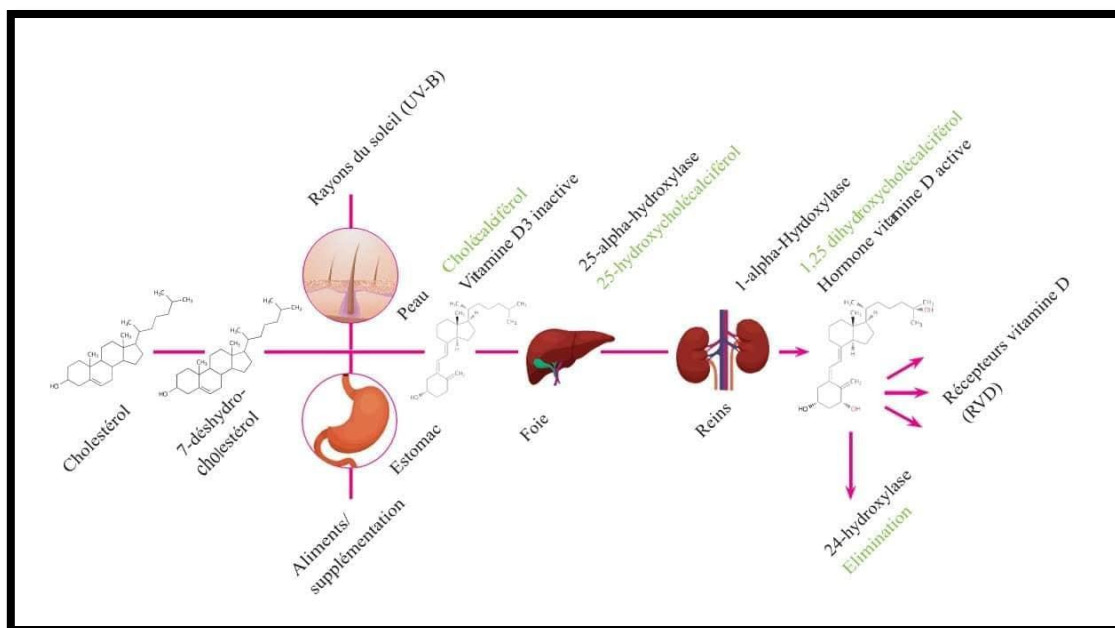


Figure12:La synthèse de la vitamine D3 dans le corp (Burgener., 2017)

- Les principaux sites de stockage de la vitamine D3

Tableau 2: Les principaux sites de stockage de la vitamine D3(Heaney *et al.*, 2009)

	Vitamine D (UI)	25(OH)D (UI)	Total (UI)
Tissu adipeux	6960	1763	8723
Muscle	1527	1055	2581
Foie	168	214	382
Sérum	271	1559	1830
Autres	571	587	1149
Totale	9496	5169	14665

5.1.Catabolisme de la vitamine D3

La concentration circulante en 1,25(OH)₂D₃ (vitamine D3 active) dépend également de son catabolisme réalisé dans des cellules cibles. La CYP24A1 catalyse la conversion de 1,25(OH)₂D₃ en 1,24,25-trihydroxyvitamine D₃ (1,24,25(OH)₃D₃), première étape dans la voie de dégradation de la vitamine D3 pour aboutir à une forme inactive, l'acide calcitroïque. Contrairement à CYP27A1 et CYP27B1, localisées principalement dans le foie et le rein

respectivement, CYP24A1 est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D3 active à l'échelle de l'organisme.

a. Régulation du catabolisme

La dégradation de la vitamine D3 dépend, dans les reins, de la régulation de la CYP24A1. Les apports en phosphates et la PTH modulent l'activité et l'expression de cette enzyme de manière opposée à leur effet sur CYP27B1.

De plus, une étude récente propose une régulation par la calcitonine de l'expression du gène codant CYP24A1 *via* la voie de signalisation Ras-PKC zêta (protéine kinase C d'isoforme zêta) [Néanmoins, le principal facteur de transcription impliqué dans la régulation du gène codant la 24-hydroxylase est le récepteur « classique » de la vitamine D3, VDR (*vitamin D receptor*). Cette protéine appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, facteurs de transcription activés par des ligands (hormones ou molécules lipophiles). (Gao , Dwivedi *et al.*, 2004)

La 1,25(OH)₂D₃ stimule la transcription de CYP24A1 *via* sa fixation sur l'hétérodimère formé par VDR et RXR (*retinoic X receptor*), le récepteur de l'acide rétinoïque 9-*cis*, qui reconnaît des séquences spécifiques (séquences VDRE, *vitamin D response element*) dans le promoteur du gène. Par ailleurs, VDR aurait un rôle direct dans l'inhibition de l'expression de la CYP27B1 dans les reins. (Chen KS, DeLuca HF., 1995)

Cette répression résulterait de la liaison de l'hétérodimère VDR/RXR à un facteur de transcription de type bHLH (*basic helix-loop-helix*) capable d'interagir avec un motif consensus appelé « boîte E » présent sur le promoteur de la CYP27B1. (Murayama , Kim *et al.*, 2004).

Via l'action de VDR, la 1,25(OH)₂D₃ peut exercer un contrôle sur sa propre synthèse et son propre catabolisme. Un autre récepteur nucléaire, PXR (*pregnane X receptor*), impliqué dans la régulation du métabolisme des xénobiotiques et des médicaments, permettrait l'induction du gène codant CYP24A1 grâce à son interaction avec les séquences VDRE. (Pascussi , Robert *et al.*, 2005)

Ainsi, les médicaments anti-épileptiques ou anti-convulsifs, activateurs de PXR, de même que les corticostéroïdes, peuvent conduire à une carence en vitamine D3. Lorsque ce type de médicament est prescrit à long terme, comme c'est le cas pour les personnes

épileptiques ou souffrant d'arthrite, un apport supplémentaire en vitamine D3 peut s'avérer nécessaire.

5.2. Rôle de la vitamine D3

5.2.1. Modes d'action

Calcitriol la forme active de la vitamine D3 il est considéré comme une hormone pléiotrope (à des rôles multiples).

Les effet de la vitamine D3 dépendant de plusieurs molécules telles que le protéine de transport DBP récepteur de la vitamine D3 VDR aussi par plusieurs voie de signalisation de la VD3 génomique et non génomique.

5.2.2. Conformation du calcitriol

La vitamine D3 connue comme une molécule flexible cette flexibilité ce traduit par des changements conformationnels génèrent une large variété des formes de ligands s'étendent de la conformation 6-s-cis a la conformation 6-s-trans.

- ✓ Le conformére 6-s-cis est un agoniste fort pour les réponses non génomiques et faible pour les réponses génomiques
- ✓ Le conformere 6-s-trans est un agoniste fort pour les réponses génomique mais un agoniste faible pour les non génomique (Norman et al., 1997) (Dixon et al., 2009)

5.2.3. La structure de la VDR (vitamin D3 receptor)

Le VDR (récepteur de vit D3)appartient a la super famille des récepteurs nucléaires activable par la fixation d'un legand, Le calcitriole est le ligand naturel de VDR.

Le VDR présente une organisation modulaire il comporte 2 domaine :

- ✓ **Domaine lient l'ADN BDB** (dna binding domain) permet la reconnaissance entre le VDR et l'élément régulateur de l'ADN nécessaire à la translocation du VDR dans le noyau
- ✓ **Domaine lient ligand LBD** (ligand binding domain) responsable de l'affinité de liaison au ligand et ou se localise la zone de liaison sélective au RXR. (Norman., 2008) (Velayoudom., 2012)

5.2.4. Localisation de VDR

- **Dans la cellule**

Au niveau cellulaire le VDR se situe essentiellement dans le cytoplasme et dans la zone pré nucléaire et en quantité moins importante au niveau membranaire

Dans l'organisme :le VDR est exprimé dans la plupart des type cellulaire donc il est présent dans la majorité des tissus de de l'organisme . (Norman., 2008) (Heraud., 2016)

Tableau 3 : La localisation de VDR dans les systèmes (Huet., 2010).

Systemes	Tissues
Gastro intestinal	Pancréas , intestin grêle
Rénal	Reins, urètre
Cardiovasculaire	Muscle cardiaque
Endocrine	Parathyroïde
Reproducteur	Testicule ,ovaire, placenta ,utérus
Immunitaire	Macrophage, nk, lymphocytes b , lymphocytes t
Respiratoire	Alvéole pulmonaire
Squelettique	Ostéoblaste ostéoclaste choanocytes
Cutané	Peau follicule pileux
Nerveux central	Neurone

5.2.5. Action endocrine par voie non génomique

Le calcitriol qui va passer dans le sang et aller agir sur les tissus cibles ou il se lie premièrement au VDR après se fixent via le récepteurs membranaire des cellules cibles MMARS.

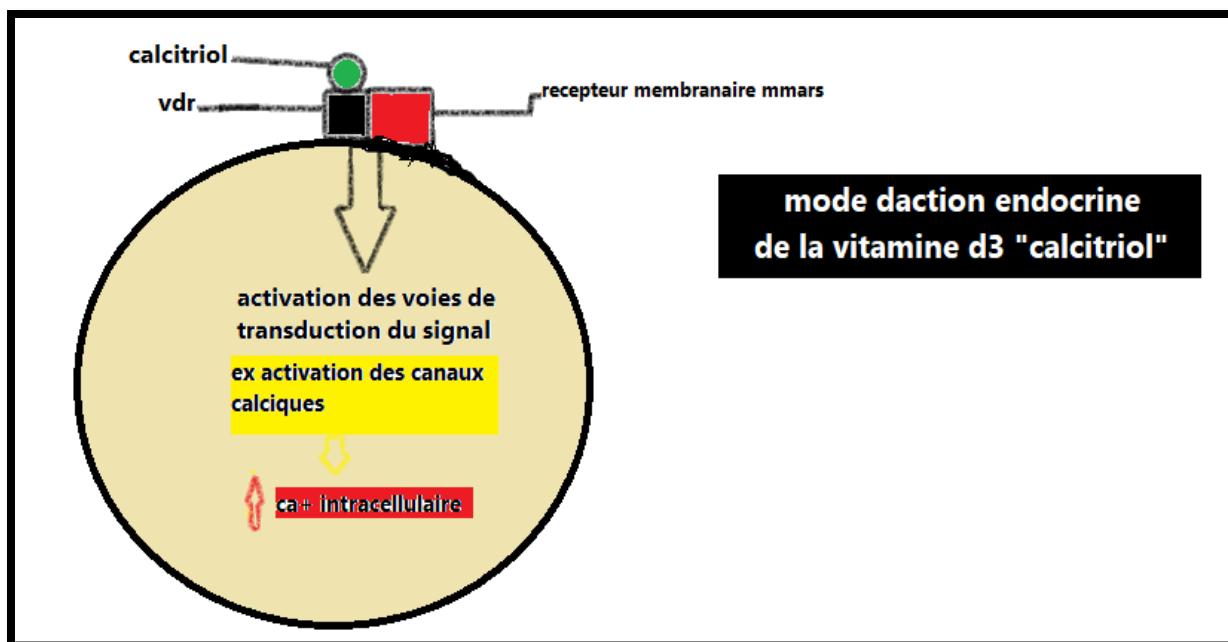


Figure 13: mode d'action non génomique (endocrine) de la vitamine D3.

MMARS : La protéine disulfure isomérase famille a nombre 3 est un récepteur membranaire, Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte ; Après une fixation de calcitriol nombreux voies de transduction du signal activée telles que les phospholipases C et A2, les MAP kinase, la protéine kinase aussi que les canaux calcique.

Les réponses par ce récepteur sont très rapides. (Morris *et al.*, 2010) (Dixon KM *et al.*, 2009)

5.2.6. Action autocrine et paracrine

Le VDR et la 25 hydroxylase sont des cibles potentielle pour une action locale de la vitamine D3.

Le calcitriole présent dans le milieu intracellulaire soit par :

- Une pénétration directe de calcitriol dans le cytosol de la cellule par une simple diffusion par mécanisme active
- Une pénétration de 25(OH)D3 et hydroxylée en 1.25 (OH)D3 (calcitriol) cette hydroxylation périphérique est indépendant de la régulation phosphocalcique aussi la concentration de 25(OH)D3 dans le liquide extracellulaire des tissus concerne

Le calcitriol se lie a son récepteur cytosolique VDR, cette fixation entraine une changement conformationnelle activant le VDR ce qui va permettre sa translocation dans

le noyau et une hétéro dimérisation optimale avec son partenaire, le récepteur X des rétinoïdes (RXR).

Cette dimérisation avec le RXR permet alors au complexe de former une structure en "doigt de zinc" et de s'enchâsser dans une séquence spécifique de l'ADN appelée "élément de réponse à la vitamine D3" (VDRE).

Cette séquence VDRE est proche de gènes dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée.

Le complexe fixé agit comme un facteur de transcription. La réponse biologique résultante de la voie génomique n'est pas immédiate car inclut la durée de la transcription des gènes (via la synthèse d'ARNm). (Haussler *et al.*, 2011)

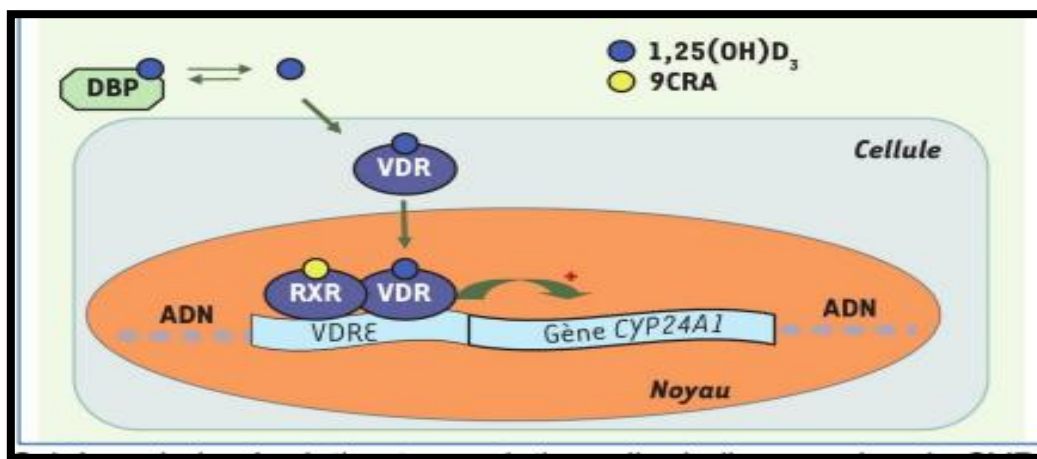


Figure 14 : Action génomique de calcitriol (Lobaccaro ., 2007).

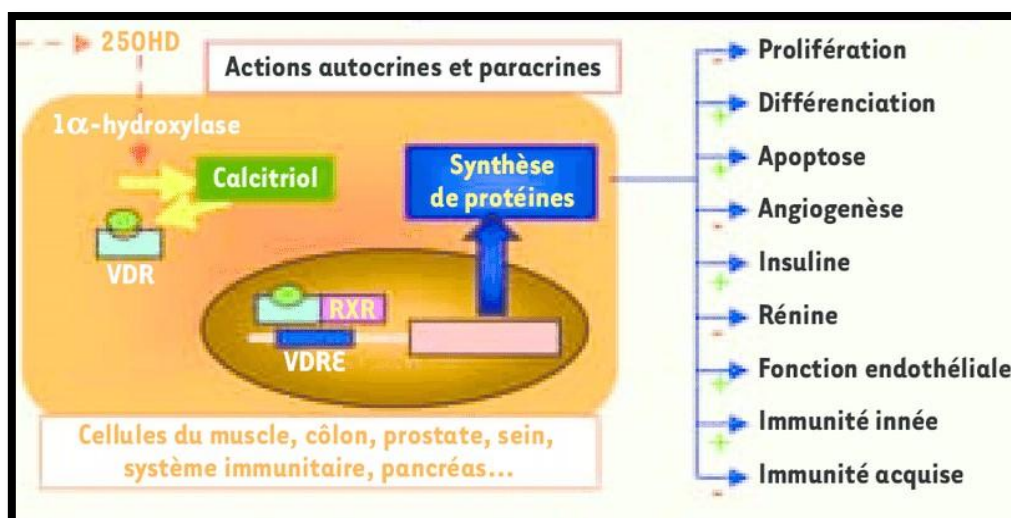


Figure 15 : Action autocrines et paracrines (Courbebaisse., 2010)

6. Action biologique de la vitamine D3

Une fois synthétisé le calcitriol diffuse dans l'organisme et agit sur les organes cibles pour entrer en action dans nombreux processus a un rôle majeure dans la métabolisme phosphocalcique (effet classique) et un rôle extra-osseux (effet non classique) .

6.1. Le système gastro intestinale

6.1.1. Le tractus gastro intestinale

Le tractus gastro-intestinale est la plus grande partie du tube digestif dans le système digestif le tractus compose de l'estomac les intestin et autres organes telles que la fois le pancréas

La fonction exerce par le tractus gastro-intestinale est le transport , l'absorption des diffèrent nutriments .

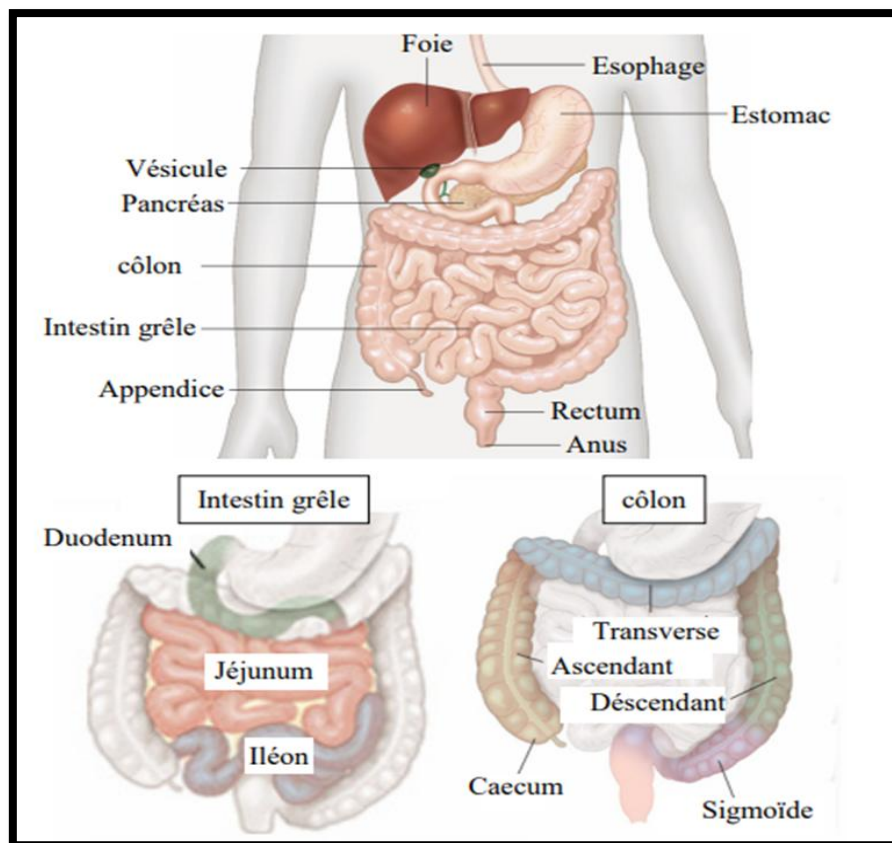


Figure 16 : Anatomie de tube digestive. (Ducarouge., 2012)

a. L'absorption intestinale de calcium

Au niveau de duodénum(milieu acide)via 2 mécanismes de transport dépend de la source de calcium ingéré ou apporté t par los (Pochic., 2016)

a.1 Mécanisme de transport actif (transcellulaire)**• Pour Le calcium ingéré**

Sous la dépendance de calcitriol et leur récepteur nucléaire VDR , ce complexe qui contrôlent le transport transcellulaire agissent a 2 niveaux.

Au niveau génomique en modifiant le taux de transcription (augmente la quantité de ARNm) donc qui augmente la synthèse de certain protéines de transport tels que la calbidine (calcium binding protein) qui facilite le transport transcellulaire (**Pochic ., 2016**)

Au niveau des protéines membranaires.

En altérant leur activité ou en facilitant leur insertion a la membrane plasmique tels que:

- PMCA1P pompe de calcium ATP
- NCX1 un changeur (Na⁺/Ca²⁺)
- TRP V6

a.2 Mécanisme de transport passif para cellulaire

A Travers les jonctions serrées les espaces intracellulaire dépendant de gradient de concentration du calcium à ce niveau le calcitriol augmente la perméabilité de calcium ionise en stimulant l'expression des claudines protéine qui participant à la formation des canaux calciques para cellulaire pour facilite le transport de calcium.

b. L'absorption intestinale de phosphate

Au niveau de jéjunum et iléon.

L'absorption intestinale de phosphate dépendant de la vitamine d et effectue sous 2 forme de transport.

b.1 passif (insaturable)

Le 1,25(OH)₂D augmente l'absorption des phosphates en augmentant la fluidité des membranes entre entérocytes et plasma.

b.2 Actif (saturable)

Le calcitriole stimulant l'expression de Co transporteur Sodium-Phosphate.

Mais cette absorption est moins régulée que pour le calcium car elle dépend de la concentration de phosphate dans l'intestin. (Dusso et al., 2015)

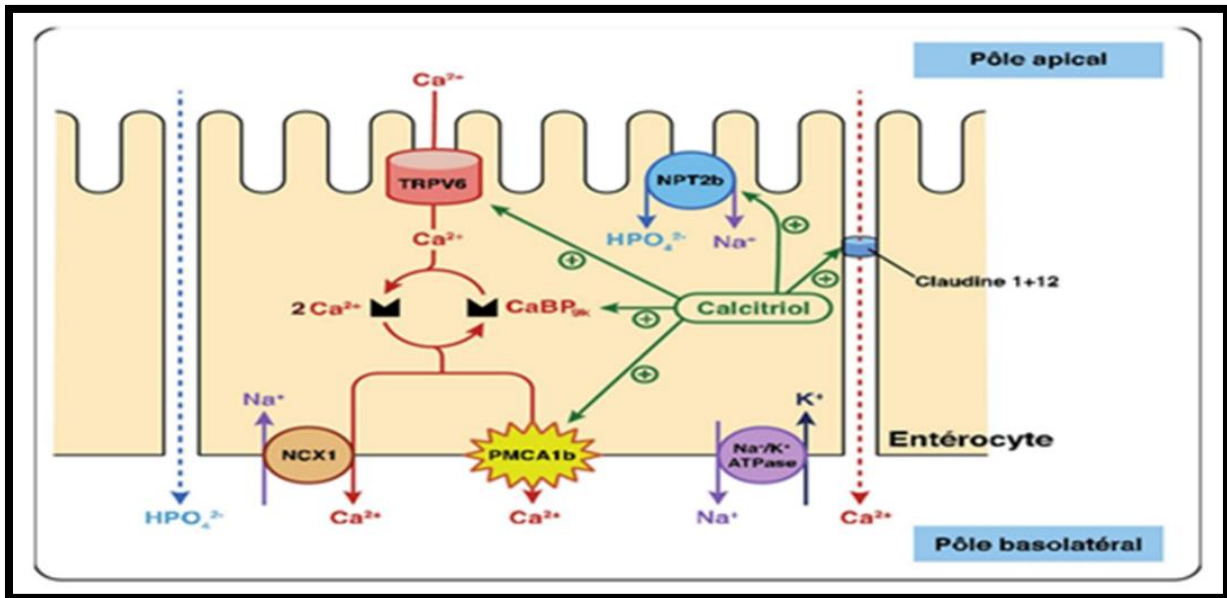


Figure 17 : Absorption intestinale de calcium et phosphate (Courbebaisse., 2011).

6.1.2. le pancréas

Le pancréas Est un organe glandulaire situe dans l'abdomen qui secret le suc pancréatique ainsi que 2 hormone l'insuline et le glucagon excrétées dans le sang pour la régulation de métabolisme du glucose.

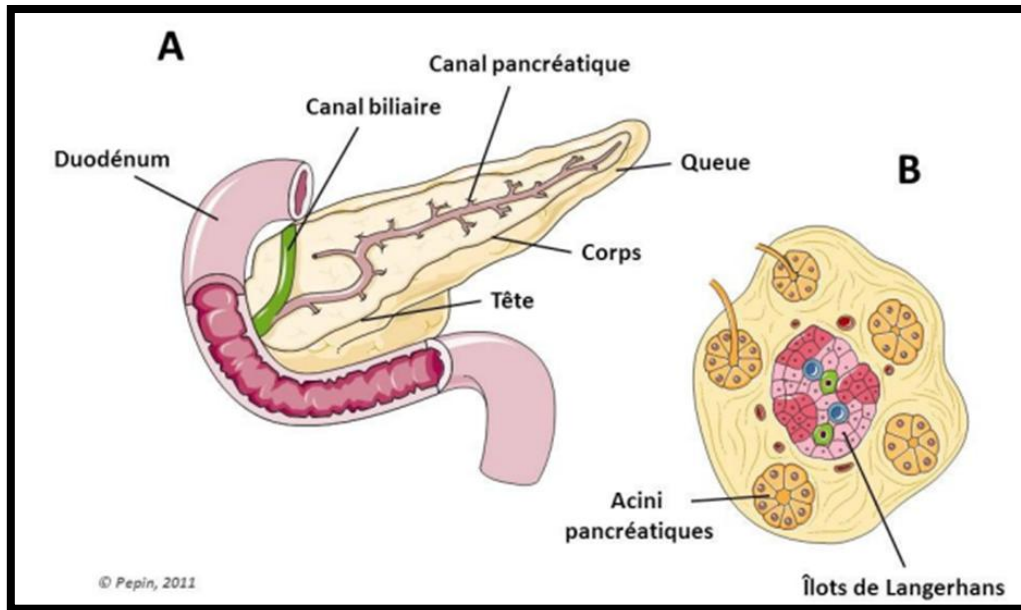


Figure 18 : Anatomie de pancréas (Pepine., 2013).

a. Sur les cellules β pancréatiques

Les cellules β pancréatiques sont des cellules qui produisent l'insuline, Elles sont situées au centre des îlots de Langerhans. (futura-sciences.com)

Les cellules β possèdent un récepteur VDR et CYP27B1 et VDRE (promoteur du gène de l'insuline).

Le calcitriol agit sur la sécrétion de l'insuline dans les cellules β et la stimulation de la transcription du gène de l'insuline

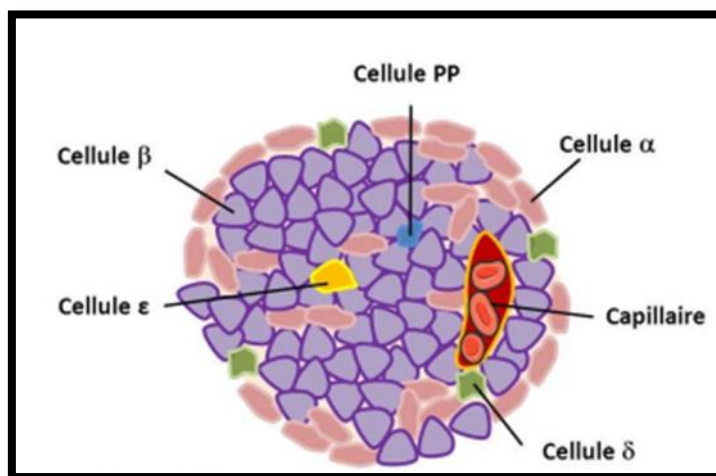


Figure 19 : Cellules de îlot de Langerhans (Pepine., 2013).

a.1 la stimulation transcriptionnelle de la synthèse de l'insuline

Le calcitriole se lie à son récepteur cytosolique VDR de la cellule β va permettre sa translocation dans la noyau et une démerisation avec RXR s'enchâsser dans le VDRE

Ensuite le gène CYP27B1 va subir une activation ce qui résulte une synthèse de insuline (Pittas *et al.*, 2007).

a.2. la sécrétion de l'insuline

Le métabolisme de glucose par la cellule β pancréatiques accrue D'ATP et une diminution du rapport ADP/ATP ce qui conduit a la fermeture des canaux potassique (canal K^+ pancréatiques dépendant de ATP) et la dépolarisation membranaire et une ouverture des canaux calcique.

L'action de 1.25(OH)D est la régulation de flux calcique a travers la cellule β , l'augmentation de concentration de calcium intracellulaire favorise l'insuline sécrétion Immunorepression.

La vitamine D3 pourraient agir comme un agent immunorepresseur réduisent la prolifération lymphocytaire anormale au niveau de pancréas.

Il exerce don une action répressive qui aboutissant au recrutement des lymphocyte qui secrètent moins d'interféron, il modifie l'équilibre vers une dominance de TH2(\uparrow interféron) contre TH1(\downarrow interféron).

Cette action explique la capacité de la vitamine D3 a supprimé les phénomène d'auto-immunité induit par TH1 (Med Sci., 2010)

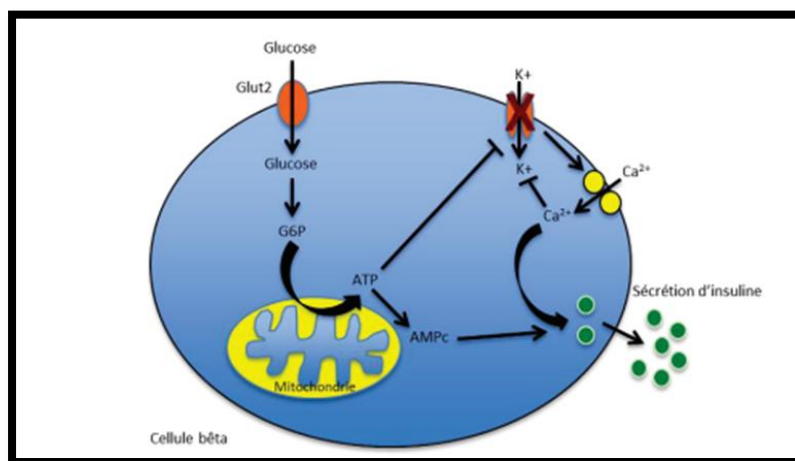


Figure 20 : Sécrétion de l'insuline (Cassel., 2014).

6.2.3. Le système squelettique

Le système squelettique caractérisé le squelette qui soutient le corps , se compose de 126 os articule entre eux permettant le mouvement.

6.2.4. 1 L'os

Est un élément dur rigide et fortement minéralisé calcifié on trouve 3 type cellulaire osseuse.

Les ostéoblastes (qui construisent), les ostéoclastes qui le détruisant et les chondrocytes .

Le rôle majeur exerce par la vitamine D3 sur le squelette est la stimulation de la résorption osseuse. (<https://www.vulgaris-medical.com>)

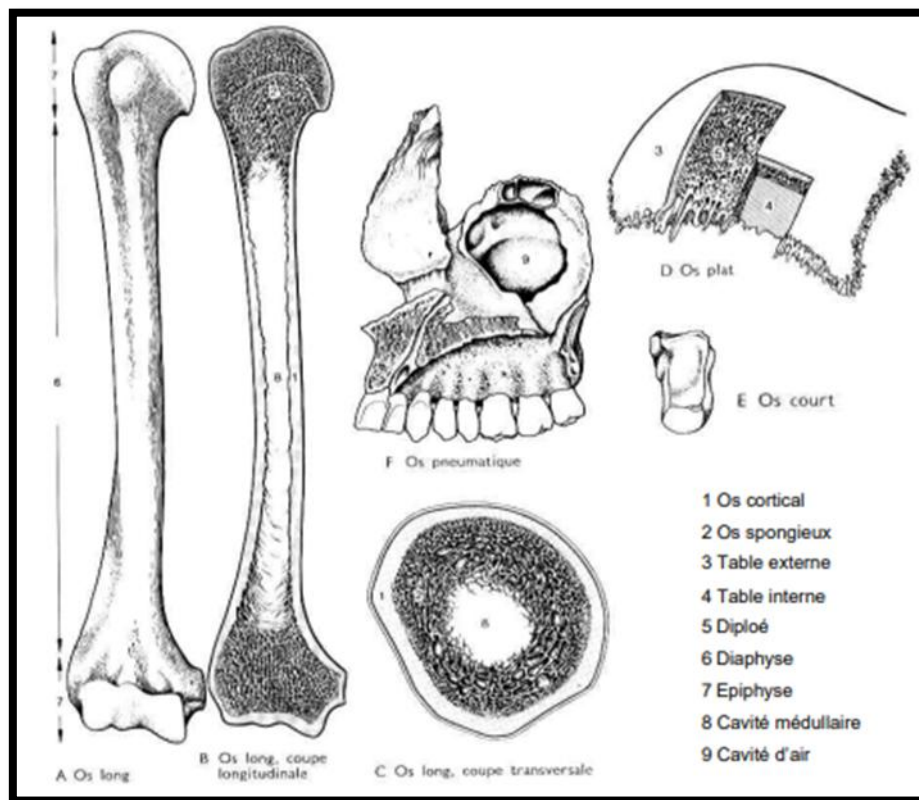


Figure 21 : Organisation structurale des os (Folette.,2002).

- **La résorption osseuse**

Est un processus par lequel les ostéoclastes décomposant le tissu osseux et libérant les minéraux permettant un transfert de calcium de tissu osseux vers le sang.

a. Action sur les ostéoblastes

- **Les ostéoblastes**

Un ostéoblaste est une grande cellule responsable de la synthèse et de la minéralisation osseuse lors de la formation osseuse initiale et du remodelage osseux ultérieur. Cette cellule mésenchymateuse sécrète l'ostéoïde et se transformera en ostéocyte dans les lacunes du tissu osseux libérant la protéine RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand).

- **Les ostéoclastes**

Un ostéoclaste, dans le tissu osseux, est une grande cellule phagocytaire multi nucléée capable de dégrader l'os (ostéolyse). Elle joue un rôle important dans la résorption osseuse. Ce sont des myélopaxes, de grandes cellules de la moelle osseuse, qui sont les agents destructeurs de la substance osseuse. (Géhard., 2015)

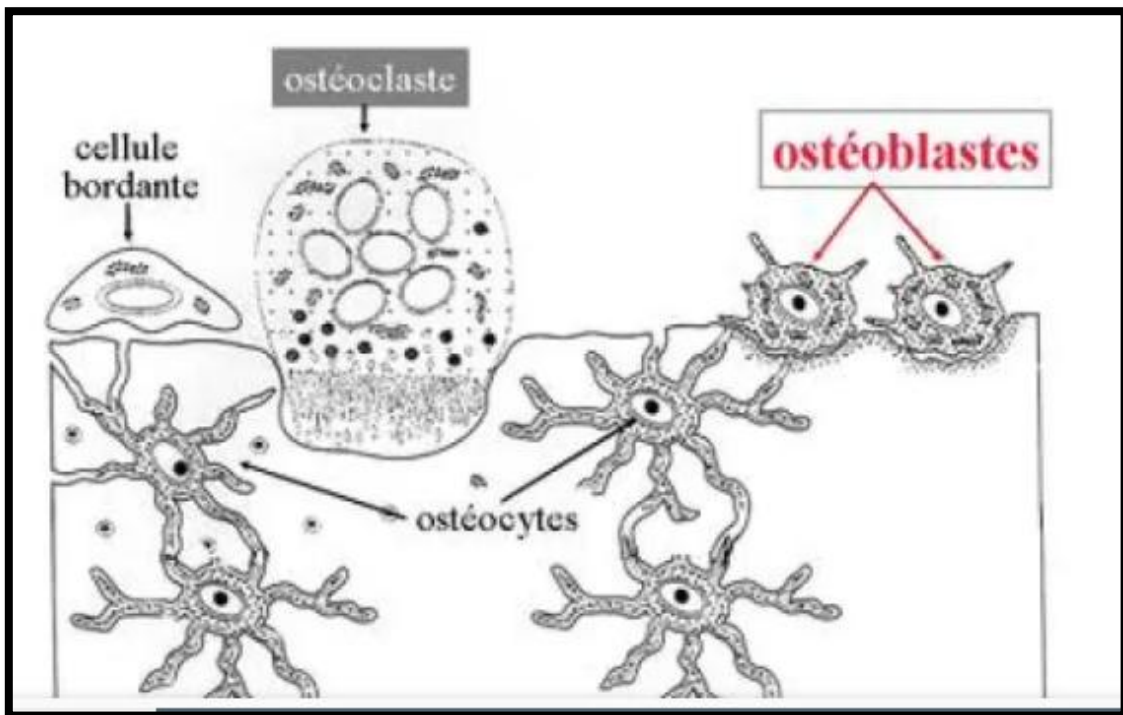


Figure 22: Les cellules osseuses (Barkioui., 2017)

- **Les ostéoblastes**

possède un récepteur VDR, la fixation de calcitriol dans son récepteur augmente l'expression de la synthèse de RANKL (mode d'action génomique)

Ce dernier qui va fixer sur son récepteur RANK (ostéoclastes)

La formation de complexe (RANKL/RANK) assurent la maturation et la différenciation de pré ostéoclaste en ostéoclaste active (remodelage osseux).

- **Les ostéoclastes actifs**

Assure la résorption ostéoclastique par la libération de pool de calcium /phosphate dans le pool extracellulaire . (<https://www.aquaportail.com>)

- b. Action sur les chondrocytes**

Les chondrocytes sont des grandes cellules arrondie participant à la formation du cartilage synthétisant du collagène ,sont pourvus du récepteurs membranaire VDR , ils expriment aussi les enzymes CYP27B1 et CYP24(*Holick et al., 1999*)

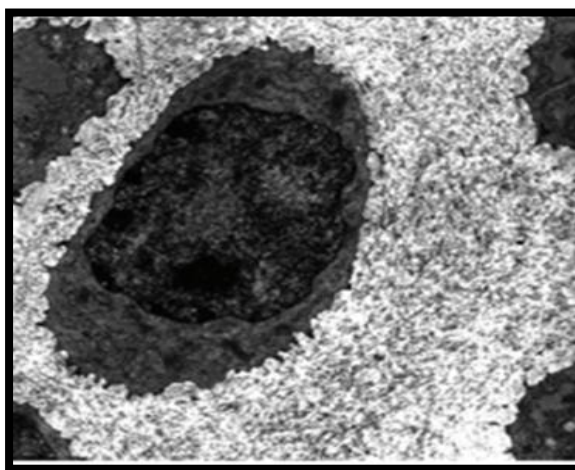


Figure 23 : Chondrocytes (Maye., 2014)

Les 2 métabolites de la vitamine D3 (1.25(OH)D3 et 24.25(OH)D3) agissent sur les chondrocytes dans des différents stades .

Le 1.25(OH)D3 agit sur les chondrocytes de stade terminale de maturation (effet sur sa vascularisation) .

Le 24.25(OH)D3 agit sur les chondrocytes au début de la prolifération , qui augmente aussi la synthèse protéique qui facilite le processus de la minéralisation .

La vitamine D3 est un facteur insoluble intervenant dans la squelettogenèse et module le phénotype de chondrocytes

Le calcitriol assure avec la parathormone sécrétée par les glandes parathyroïdes, l'homéostasie du calcium et du phosphate. le complexe calcitriol-VDR stimule l'absorption du calcium dans l'intestin en dirigeant la transcription des canaux calciques (*Géhard., 2015*)

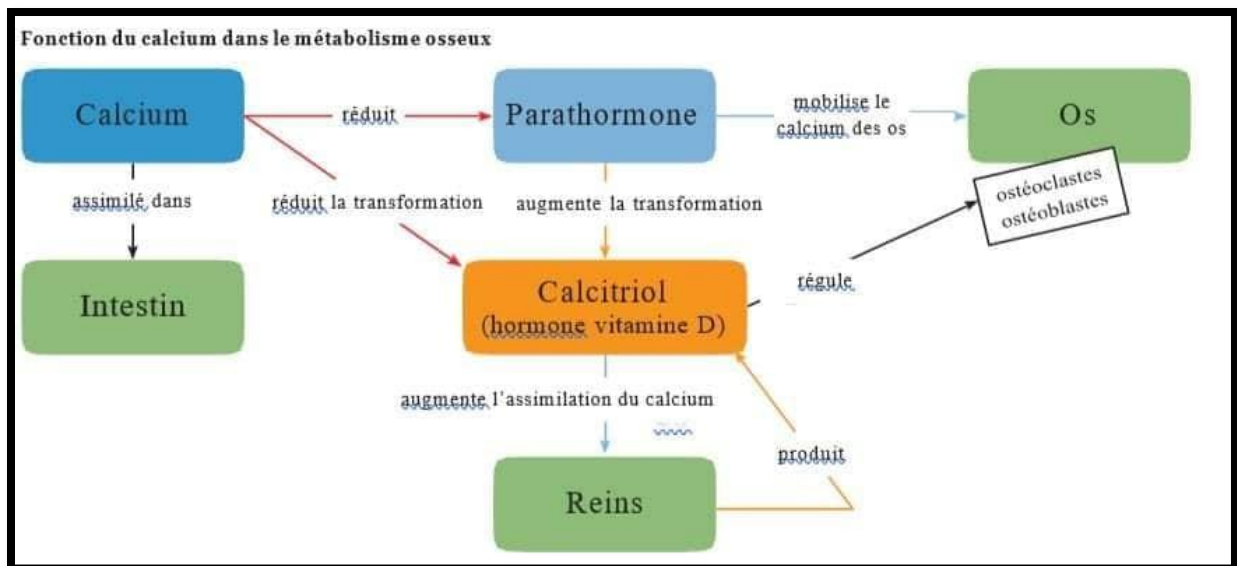


Figure 24 : Fonction du calcium dans le métabolisme osseux(**Burgner., 2017**)

6.2.5. Le système urinaire

Le système urinaire comprend seulement quelques organes:

- 2 reins ==> fonction de filtration, sécrétion et réabsorption.
- La vessie ==> fonction de réservoir.
- Les uretères et l'urètre ==> fonction de conduction.

Ce système a deux fonctions intimement liées. D'abord, il filtre le sang afin de recueillir l'urée, les autres déchets azotés et le surplus de substances présentes dans le sang (eau et sels minéraux). Ensuite, il est responsable de l'évacuation de ces déchets via l'excrétion.

• Les fonctions des reins

- ✓ Maintien de l'homéostasie
- ✓ L'élimination de déchets endogènes
- ✓ Détoxification et élimination de déchets exogènes
- ✓ Fonction endocrinienne: – rénine (régulation de la pression sanguine) – érythropoïétine (contrôle de l'érythropoïèse) – prostaglandine
- ✓ Transformer la vitamine D3 par hydroxylation en sa forme active (1,25 dihydroxycholécalférol)

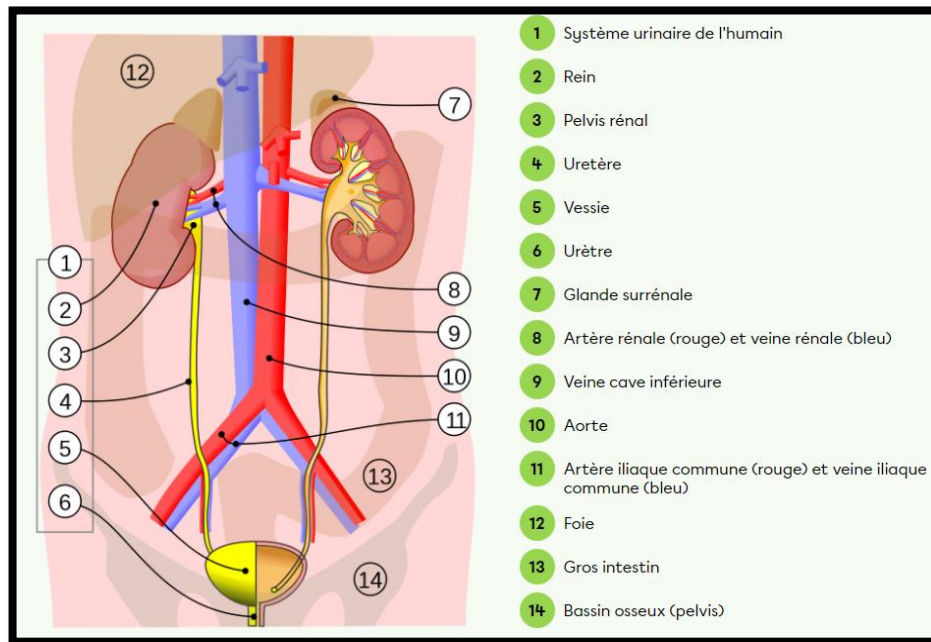


Figure 25: l'anatomie et la physiologie du système urinaire (Nogué., 19957).

a. Action rénale

Au niveau des reins, le calcitriol participe à sa propre régulation (inhibe la 1 α 25-hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase) et augmente la réabsorption du calcium et des phosphates (Briot , Audran *et al.*, 2009)

La réabsorption du calcium Sur les 95 % de calcium réabsorbés au niveau des reins, 10 % le sont au niveau du TCD. Cette portion est soumise au contrôle de la PTH (prépondérant), de la calcitonine (inhibiteur) et de la vitamine D3 (stimulant mais pour 1% seulement) pour permettre un ajustement fin de la calcémie (calcémie basse : 100 % du calcium sont réabsorbés; calcémie élevée : 50 % sont réabsorbés) (Dusso, Brown *et al.*, 2005)

- **La réabsorption du calcium dans leTCD**

S'effectue par voie transcellulaire en trois étapes toutes régulées par le calcitriol :

- ✓ Entrée du calcium dans la cellule par un canal calcique apical, le TRPV5 (ou ecac) - transport du calcium à travers le cytosol par la Calbindine-D28K (cabp28k),
- ✓ Sortie de la cellule vers l'interstitium par l'échangeur NCX1, échangeur Na/Ca, ou par une calcium-atpase, la PMCA1b. (Figure..)

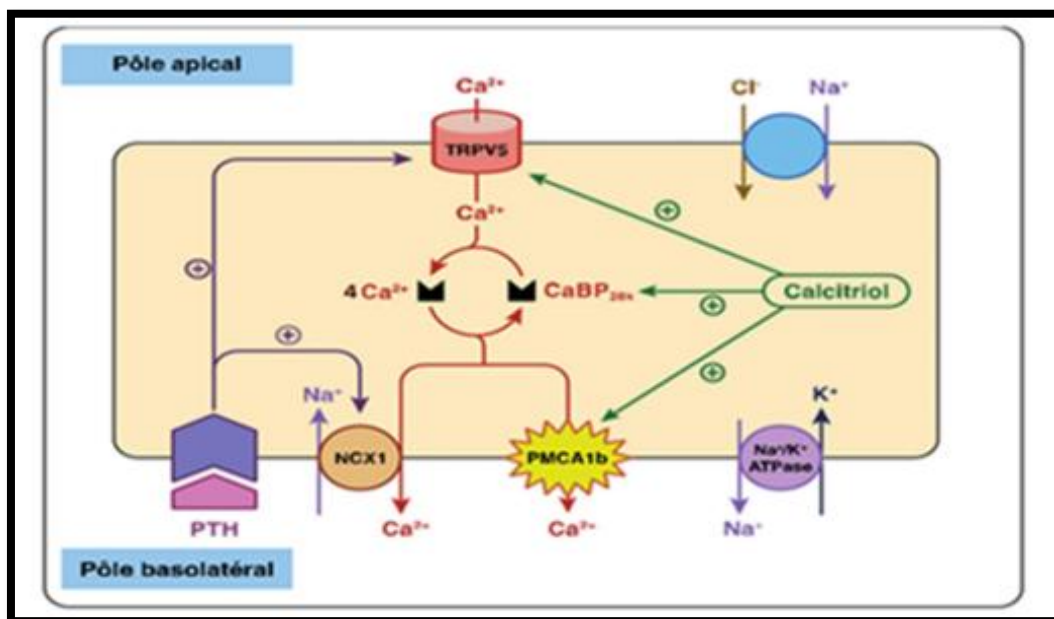


Figure 26 : la réabsorption du calcium au niveau du TCD (Cairbebaïse , Sourbeille., 2011)

- **La réabsorption du phosphore**

90 % environ des phosphates filtrés sont réabsorbés au niveau du TCP, mais il existe un taux maximum de réabsorption (T_{mPi}). Cette réabsorption au niveau proximal se fait en partie grâce à des co-transporteurs sodium/phosphates (NPT2a et NPT2c) exprimés au pôle apical des cellules tubulaires. Leur expression est stimulée par le calcitriol et réduite par la PTH et le FGF23

- **Action de la PTH**

Principale hormone hypercalcémiant et aussi hypophosphatémiant

- ✓ Elle augmente la réabsorption rénale du calcium. L'influence du calcitriol sur la réabsorption du calcium est plus modeste que celle de la PTH qui agit en stimulant l'expression du TRPV5 et du NCX1. En fait ces deux hormones agissent en synergie au niveau du TCD.
- ✓ La PTH diminue la réabsorption du phosphore au niveau du TCP. Elle agit en inhibant les co-transporteurs sodium-phosphate (internalisation de NPT2a) diminuant ainsi la phosphatémie.

- ✓ Enfin, toujours au niveau des cellules du TCP, elle stimule la synthèse de la 1 α hydroxylase et inhibe la 24-hydroxylase, donc stimule la production de calcitriol qui à son tour inhibe la synthèse et la sécrétion de la PTH, ce qui diminue l'effet hypophosphatémiant de cette hormone

b. Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire est un processus qui peut être soit actif soit passif et permet le transfert de substances de la lumière du tubule rénal vers les capillaires péritubulaire.

Son action sur l'absorption calcique intestinale est directe : en son absence, le transfert calcique de l'entérocyte est diminué. Son mécanisme d'action est connu : l'entérocyte a des récepteurs chromatinien spécifiques; après liaison du 1,25 (OH) $_2$ D $_3$ à ces récepteurs, il y a transcription, production d'ARN messager et synthèse protéique. Il agit aussi sur les membranes de la cellule et augmente dans celle-ci la perméabilité du calcium, en modifiant la lipoprotéine de la membrane. (Norman, Roth *et al.*, 1982)

La vitamine D $_3$ lie à un récepteur cytosolique spécifique, présent dans de nombreux types cellulaires dont les cellules tubulaires rénales, les cellules de l'épithélium intestinal, Le complexe hormone-récepteur agit, dans le noyau, en modulant la transcription dans des sites spécifiques de la chromatine, appelés "Vitamine D $_3$ Responsive Elements".

La vitamine D $_3$ augmente la réabsorption de Ca dans le tubule contourné distal/tubule connecteur, en augmentant l'expression des gènes codant pour TRPV5 et les « calbindins ». La synthèse de la vitamine D $_3$ est favorisée par l'hormone parathyroïdienne et la baisse de la calcémie. (Applegate., 2012).

La vitamine D $_3$ étant un inhibiteur de la production de parathormone (PTH), sa diminution contribue au développement d'une hyperparathyroïdie L'altération de la fonction rénale provoque donc une dysrégulation au niveau de plusieurs éléments responsables du métabolisme phosphocalcique

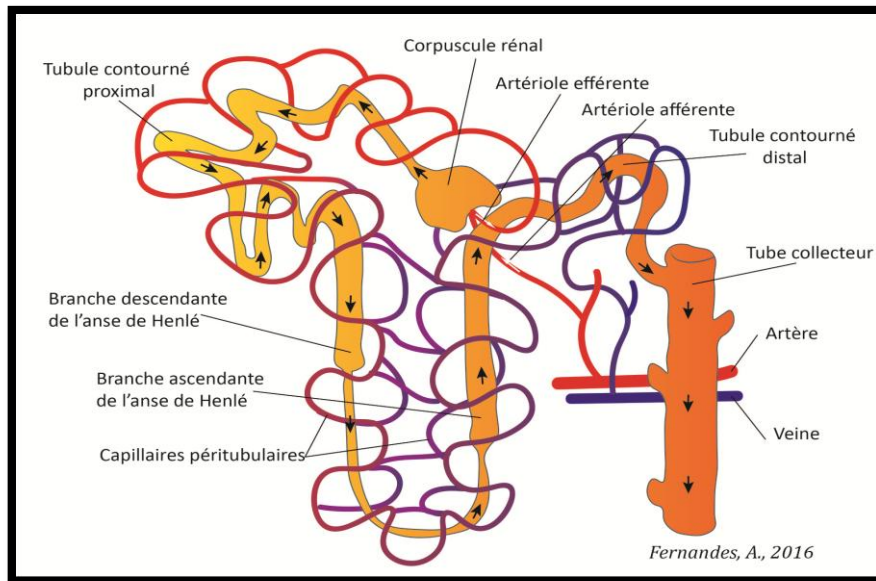


Figure 27 : Réabsorption et sécrétion tubulaires (Fernandes., 2016)

7. Le système endocrinien

L'appareil endocrinien est constitué de glandes, responsables de la sécrétion des hormones. Distribuées dans tout l'organisme par la circulation sanguine, ces substances ont des fonctions essentielles et très variées, Lun des principaux acteurs dans ce système est la glande parathyroïdienne (Guelph, Master, et al., 2001)

La glande parathyroïdienne situées à l'arrière de la glande thyroïde, produisent une hormone qui travaille étroitement avec les hormones thyroïdiennes pour maintenir l'homéostasie de la calcémie et éviter un excès de calcium (appelé hypercalcémie) dans le sang. (Ottawa , Queen's, et al., 2001).

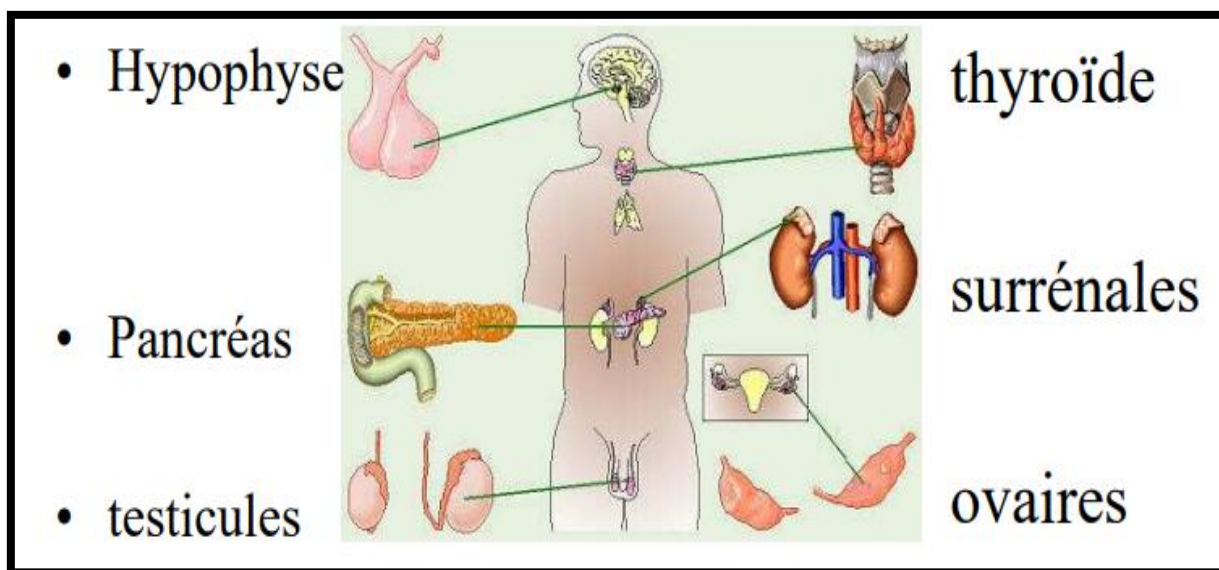


Figure 28: Localisation des glandes endocrines dans le corps (Ben-Ali., 2015).

a. Action de la vitamine D3 sur La glande parathyroïdienne

Les glandes parathyroïdes détectent les variations de calcémie parce qu'ils expriment des Récepteurs Sensibles au Calcium (RSCa).

Lorsqu'une diminution de calcium circulant se fait ressentir, la synthèse de PTH par ces glandes est augmentée.

Le calcitriol inhibe la synthèse de PTH ainsi que la croissance des cellules parathyroïdes, par effet suppresseur.

Il régule également le nombre de VDR présent dans les cellules parathyroïdes. De plus, le couple 1,25(OH) 2D-VDR induit la transcription du gène codant les RSCa, il module donc la réponse des glandes parathyroïdes au calcium. (lahall., 2016)

7.1.Le système cardiovasculaire

Constitué du cœur et des vaisseaux (les artères et les veines), le système cardiovasculaire a pour fonction de distribuer aux organes, par le sang, l'oxygène et les nutriments indispensables à leur vie, tout en éliminant leurs déchets

Le cœur peut être considéré comme une double pompe musculaire (cœur droit et cœur gauche) :

- Animée essentiellement par le myocarde des ventricules droit et gauche,
- Fonctionnant grâce au tissu nodal (où naît l'automatisme cardiaque) et à la circulation sanguine coronaire (apportant oxygène et énergie, et évacuant les déchets métaboliques).
- Pulsant le sang de manière synchrone dans les circulations pulmonaire et systémique qui rétroagissent sur son fonctionnement,
- Adaptant le débit sanguin qu'il produit aux besoins de l'organisme grâce à un système de régulation nerveux et humoral.

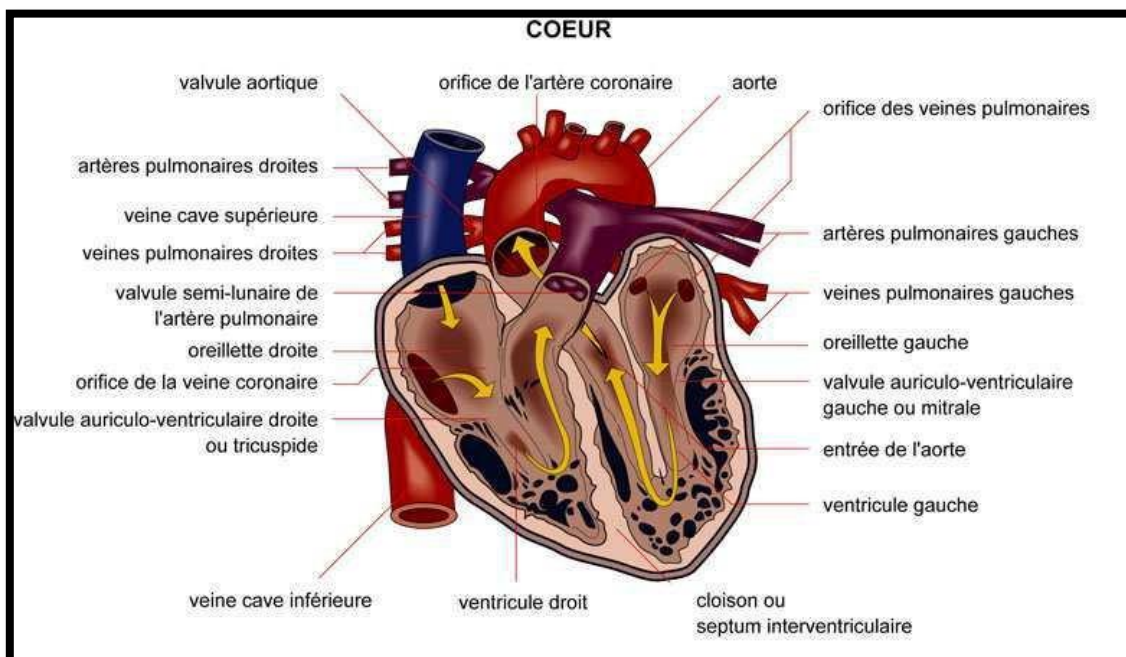


Figure 29 : schéma de l'anatomie de cœur (Crepeau., 2005).

a. Effets directs de la vitamine D3

a.1 Effet antihypertrophique de la vitamine D3

Les cardiomyocytes, les cellules musculaires lisses et de l'endothélium vasculaire, en particulier les fibroblastes expriment le VDR et la 1α -hydroxylase, enzyme permettant la production de la forme active de la vitamine D3, le calcitriol ou $1,25(\text{OH})_2$ -vitamine D3 à partir de la $25(\text{OH})\text{D}_3$. Dans l'hypertrophie myocardique, on retrouve une surexpression du VDR (Chen *et al.*, 2008).

La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ exerce un effet antihypertrophique La $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe la prolifération des cardiomyocytes, stimule la prolifération des cellules musculaires lisses des

vaisseaux et l'expression du VEGF par ces cellules . La 1,25(OH)₂D3 et son analogue le paricalcitol modulent les performances contractiles des cardiomyocytes. (Cormier *et al.*, 2010)

a.2 Effets de la vitamine D3 sur le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA)

Le traitement par la forme active de la vitamine D3 permet une régulation de plusieurs composants du SRAA (Pilz *et al.*, 2010).

Une augmentation de l'activation du SRAA est observée chez les gens invalidés pour le VDR ou pour la 1 α -hydroxylase. qui présentent une augmentation de leur pression artérielle et une hypertrophie cardiaque corrigées par l'administration d'agents inhibiteurs du SRAA. l'administration de calcitriol permet également de freiner l'activation du SRAA et de corriger l'hypertension artérielle (HTA) et l'hypertrophie cardiaque.

a.3 Effets de la vitamine D3 sur le peptide natriurétique

La 1,25(OH)₂D3 inhibe la sécrétion des peptides natriurétiques dans les myocytes ventriculaires (Pilz *et al.*, 2010).

a.4 Effets de la vitamine D3 sur la contractilité

La 1,25(OH)₂D a des effets sur les mouvements de calcium intracellulaire et la contractilité de myocytes de rats. En particulier la 1,25(OH)₂D augmente le calcium intracellulaire par modulation de l'activation des adénylases cyclases par couplage à des protéines G (Cormier *et al.*, 2010).

a.5 Effets de la vitamine D3 sur la matrice extracellulaire du myocarde (MEM)

La vitamine D3 régule l'expression de certaines métalloprotéases et des inhibiteurs des métalloprotéases qui influencent le développement de l'insuffisance cardiaque (Pilz *et al.*, 2010).

a.5. La déficience en vitamine D3 et les maladies cardiovasculaires

Les études observationnelles montrent une association entre déficit en vitamine D3 et artériosclérose ou anomalies endothéliales chez des patients en insuffisance rénale terminale (**London et al., 2007**).

Des études prospectives cas/témoins rapportent des associations fortes entre de faibles concentrations sériques de 25(OH)D et un risque accru d'insuffisance cardiaque. Quand l'insuffisance en vitamine D3 est associée à une élévation de la PTH, on observe des formes plus sévères d'insuffisance cardiaque (**Pilz et al., 2010**).

Pour d'autres auteurs, il semblerait que le déficit en vitamine D3 soit préférentiellement associé aux infarctus alors que l'élévation de la PTH serait associée à l'insuffisance cardiaque (**Kestenbaum et al., 2011**).

Enfin l'insuffisance en vitamine D3 paraît prédictive du risque de décès par insuffisance cardiaque (**Pilz et al., 2010**). Plus intéressant encore est le fait que de faibles concentrations de 25(OH)D augmentent le risque futur d'insuffisance cardiaque (**Anderson et al., 2010**).

7.2. Le système reproducteur

7.2.1. Le système reproducteur

Regroupe les organes intervenant dans la reproduction. Il comprend les organes reproducteurs et les glandes hormonales, il ya un système reproducteur féminin et un système reproducteur masculin.

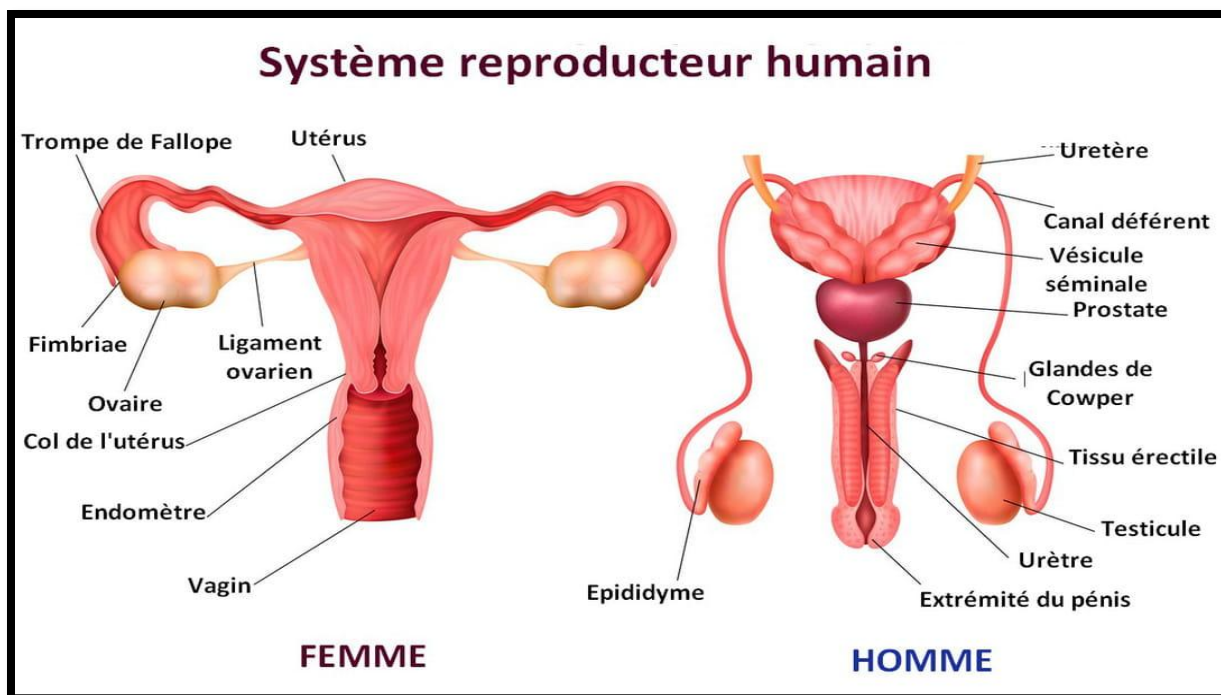


Figure 30 : le système reproducteur humain (<https://sante.journaldesfemmes.fr/>)

a. Action de la vitamine D3 sur le système reproducteur :

La vitamine D3 est fondamentale pour une bonne fertilité et pour augmenter les chances de tomber enceinte elle aide de plus à produire les hormones sexuelles, essentielles au bon fonctionnement du système reproducteur, et va réguler la croissance cellulaire fonction primordiale pour la fabrication d'ovules et spermatozoïdes de bonne qualité. (**Blog.**, 2017)

b. Action sur le système reproducteur féminin

Vitamine D3 permettrait de réguler les niveaux de progestérone et d'œstrogènes, qui régulent les cycles menstruels la vitamine D3 avoir un impact sur les résultats d'une fécondation et aussi sur l'endométriose et le syndrome des ovaires poly kystiques.

c. Action sur le système reproducteur masculin

La vitamine D3 assure le bon développement des cellules du spermatozoïde, et contribue aussi à maintenir la qualité du sperme et la numération des spermatozoïdes , et augmente aussi les niveaux de testostérone, ce qui peut aider à stimuler la libido.

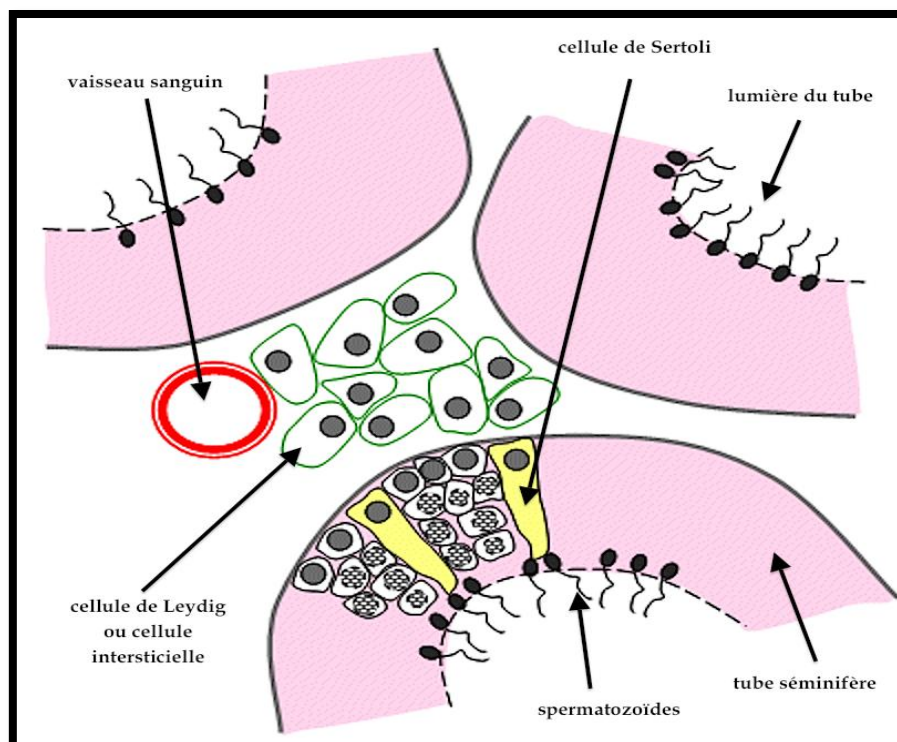


Figure 31 : Production du spermatozoïde chez Lhomme (Ray.,2015)

- **La vitamine D3 et la Fécondation In Vitro**

Les récepteurs de la vitamine D3 se trouvent à la fois dans l'ovaire, l'utérus et dans le placenta pendant la grossesse. une carence en vitamine D3 était associée à des complications de la grossesse et à une restriction de la croissance fœtale.

Il a également été démontré qu'au début de l'implantation de l'ovule fécondé, l'endomètre a besoin de la vitamine D3 pour faciliter la grossesse et le développement du placenta d'où l'importance d'un taux élevé de vitamine D3 pour la réussite des fécondations in vitro.

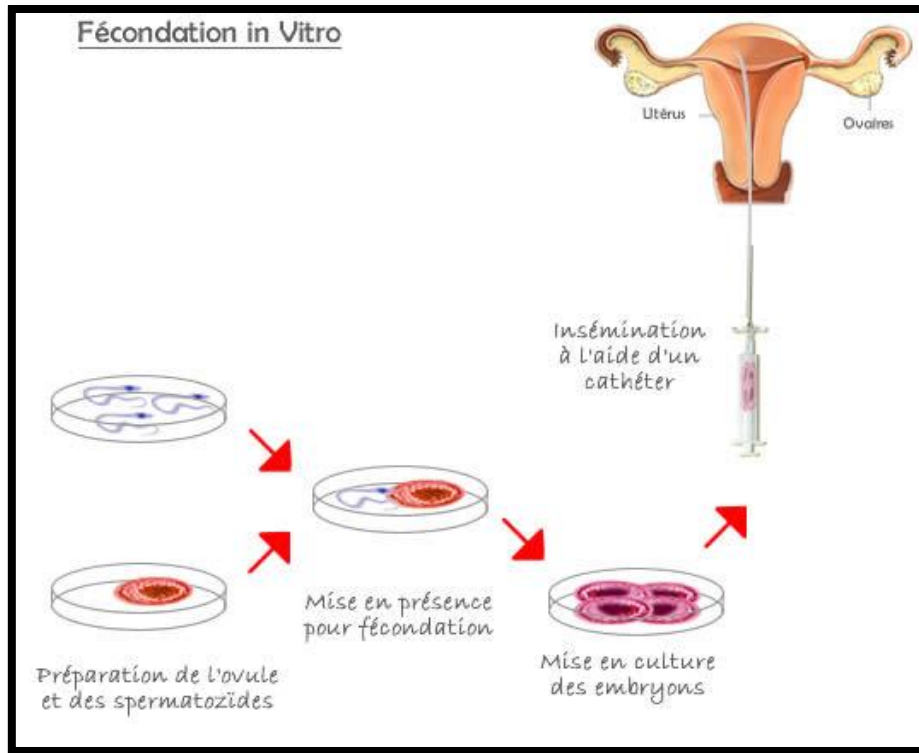


Figure 32 : fécondation in vitro (Bahri.,Elloumi.,2017)

7.2. Le système nerveux centrale

7.2.1. Le système nerveux centrale

Est un lieu de traitement de l'information que partent les commandes motrice vers les effecteurs muscle ,glandes qui permettant la réaction de l'organisme a un stimulus comprend le cerveau et la moelle épinière.

- **Le neurone**

Est l'unité structurale et fonctionnelle du système nerveux, conçue pour transmettre l'information de l'autre cellule nerveuse, musculaire, glandulaire. (<https://www.futura-sciences.com>)

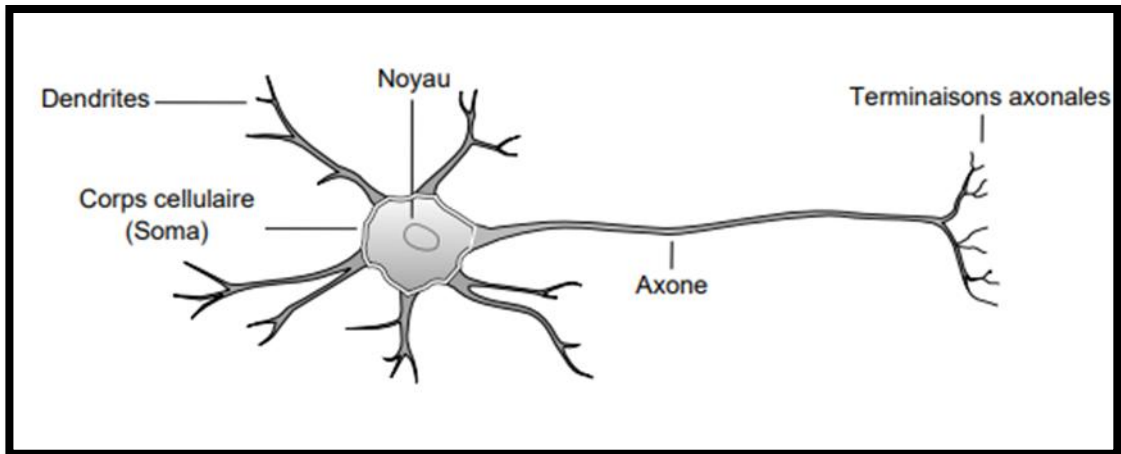


Figure 33 : Représentation schématique d'un neurone (Behdade.,2015).

a. Action de la vitamine D3 sur le neurone

a.1 Régulation du métabolisme de certains neurotransmetteurs

Telle que sérotonine (impliqué dans la régulation de comportement , humeur , motivation) a partir d'une hydroxylation de tryptophane par la médiation de calcitriol

Par l'activation de l'enzyme de hydroxylation le tryptophane hydroxylase .

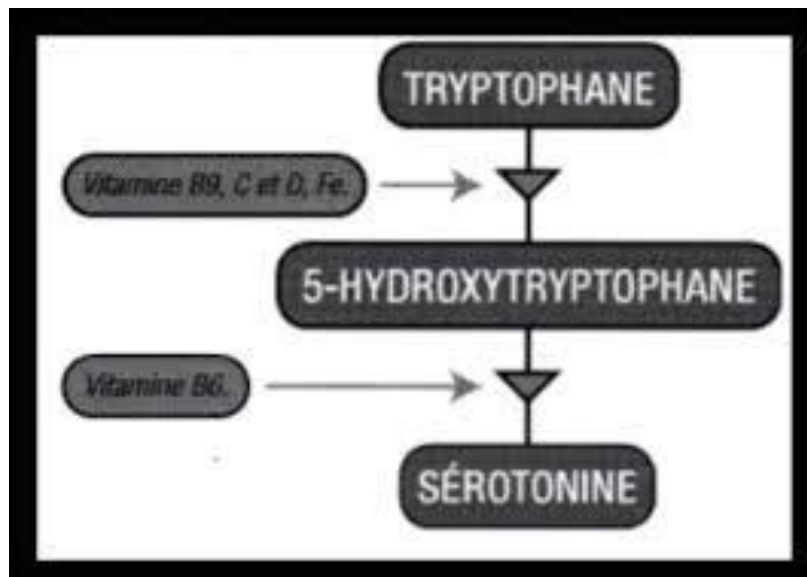


Figure 34 : hydroxylation de tryptophane(Dilin., 2018)

a.2 Régulation de la synthèse de facteur NGF(nerv growth factor)

Le calcitriol est également active sur l'expression du gène de facteur de croissance nerveuse NGF(augmentation de la synthèse de NGF) (mode d'action génomique)

Le NGF responsable a la régénération neuronale par la stimulation de la transformation des cellules souche neuronale en neurone Le système immunitaire (**Charlotte et al., 2015**)

7.2.3. Le système immunitaire

Regroupe l'ensemble des processus et des mécanismes de défense mise en œuvre par notre organisme pour lutter contre agressions extérieures bactérie virus parasite

Le système immunitaire est constitué des cellules isolées cellules lymphocytes monocytes, granulocytes

Plusieurs études épidémiologiques expérimentales en mise en relation de statut en vitamine d et le système immunitaire Et le rôle vaste et complexe grâce à la présence de vdr dans le cytosol des cellules immunitaires. (**Bahri et al., 2013**)

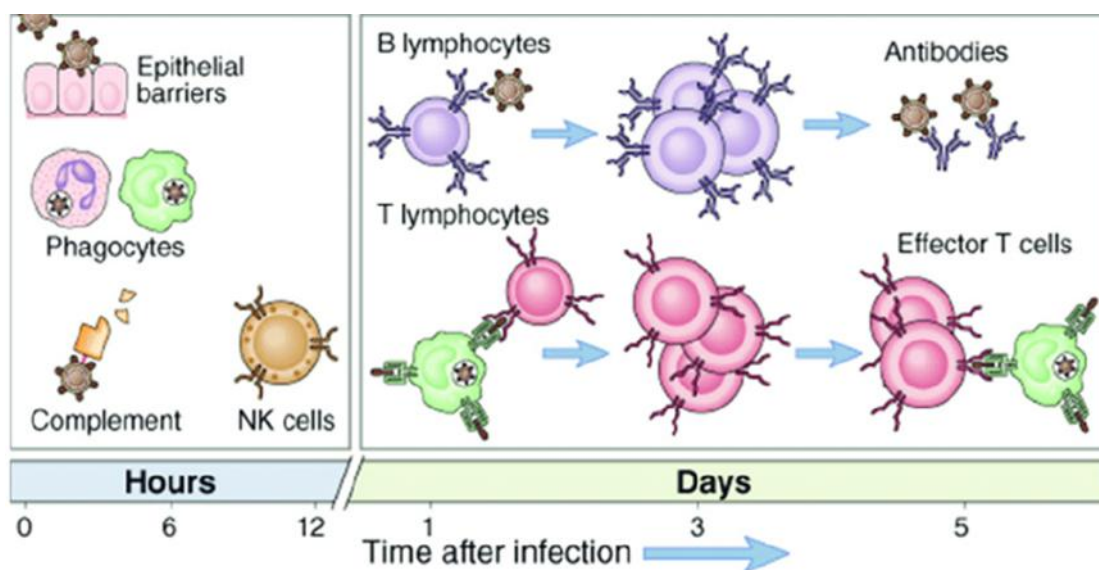


Figure 35 : cellules du système immunitaire (**Benamer., 2020**)

La vitamine D3 intervient dans les deux facettes de l'immunité : immunité innée et immunité adaptative

- Par le mode d'action endocrine lorsque le calcitriol utilisé provient du rein par voie sanguine
- Par le mode d'action intracrine et paracrine lorsqu'il est utilisé après conversion de 25 (oh)D en 1.25 (oh)D dans les cellules immunitaires. (**lang et al., 2013**)

7.2.4. 1 L'immunité innée

Et une réponse rapide de l'organisme un pathogène elle n'est pas spécifique mais constitue une première barrière de l'infection et cellules immunitaires actrices de cette réponse sans les monocytes les macrophages et les cellules tueuses naturelles et le récepteur TLR(toll like receptor)

La vitamine D3 considéré comme à stimulateur de immunité innée par leur action sur cette dernier (**Viard., 2015**) (**Lahalla., 2016**)

a. Action sur les monocytes et macrophage

Les monocytes et les macrophages expriment le VDR et la 1α hydroxylase et le récepteur TLR(appartenant à la famille des récepteurs de reconnaissance des motifs moléculaires associés aux pathogènes

b. activation des gènes de la Cathelicidine par une mode d'action intracrine

La stimulation de TLR par LPS d'un agent d'un agent infectieux conduite à l'expression de CYP 27 b 1et VDR dans les cellules immunitaire.

Le calcitriol va induire la production de Cathelicidine où la $\alpha 2$ defensine peptide anti microbien impliqué dans l'élimination des du pathogène(**Einstein., 2014**).

a.1 Différenciation des monocytes en macrophages

La vitamine D3 agit sur les monocytes et augmentent leur adhérence et stimuler leur activité cytotoxique diminue leur production des cytokines et il1 .6.12.ifny tnf α ce processus augmente la différenciation des monocytes au macrophage.(**Heraud., 2016**)

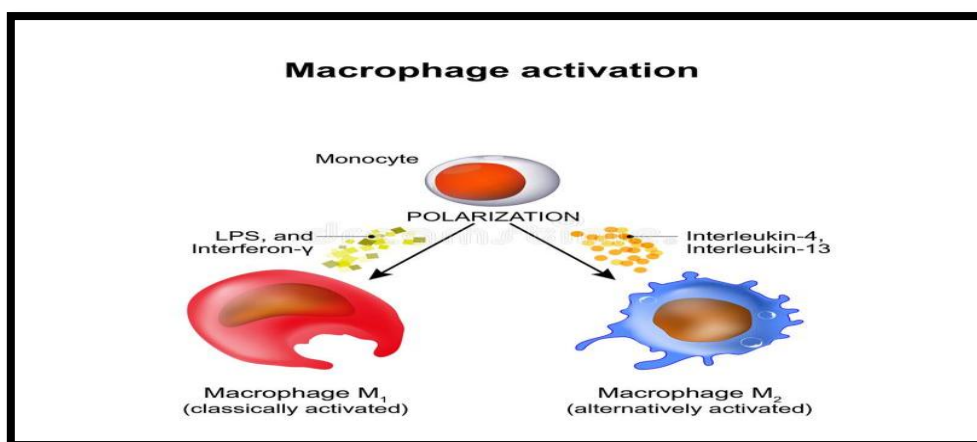


Figure 36 : Activation de macrophage(<https://fr.dreamstime.com/>)

b. Action sur les cellules tueuse naturelle NK

Le calcitriol induit la production et la prolifération des cellules tueuse naturelle ces cellules provoquant l'autophagie des macrophages. (Mode d'action génomique). (Viard., 2015)

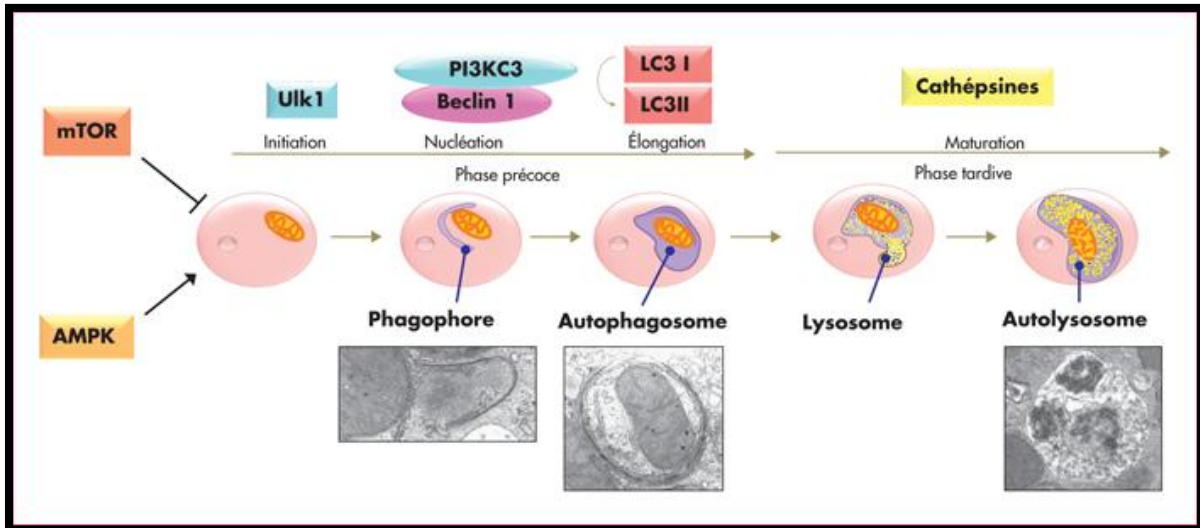


Figure 37 : les phases de l'autophagie.(Obba *et al.*, 2015).

7.2.3. Immunité adaptative

C'est la réponse immunitaire spécifique un antigène , plus complexe a l'immunité innée L'antigène doit d'abord être traite et reconnue une fois qu'un antigène a été reconnu, Le système immunitaire adaptative crée une armée des cellules immunitaire spécifiquement conçues pour attaque cet antigène , comprend également une mémoire .

Les cellule qui sont mises en jeu sont dune par les lymphocytes B (LB) en parle alors d'immunité humorale.

D'autre part les lymphocytes T (LT) responsable a l'immunité a médiation cellulaire (Mirandole., 2020).

a. Action de la Vitamine D3 sur les lymphocytes LB

Les LB sont des cellules responsable a la réponse immunitaire humorale spécifique grâce au anti corps qui serviront a la reconnaissance spécifique , a un rôle et la destruction de lagent pathogène (cellule présentatrice de l'antigène).

- Diminution de la prolifération des LB active expriment la VDR
- Production des LB

Les LB possèdent le VDR ainsi que le CYP 27B1 permettant un effet intracrine du calcitriol.(Heraude., 2016)

b. Action de la vitamine D3 sur les lymphocytes T

Les LT sont des cellules responsable de l'immunité dit cellulaire car il sont la capacité de détruire les cellules reconnue comme infecte on trouve les LT régulatrice et LT effectrice la vitamine D3 qui favorise les lymphocytes T régulatrice et les Th 2 par augmentation de la production de IL4 , IL 5 et qui inhibe les lymphocytes TH1,TH2 par la diminution de la production de IL6, IL17(Lahalla., 2016)

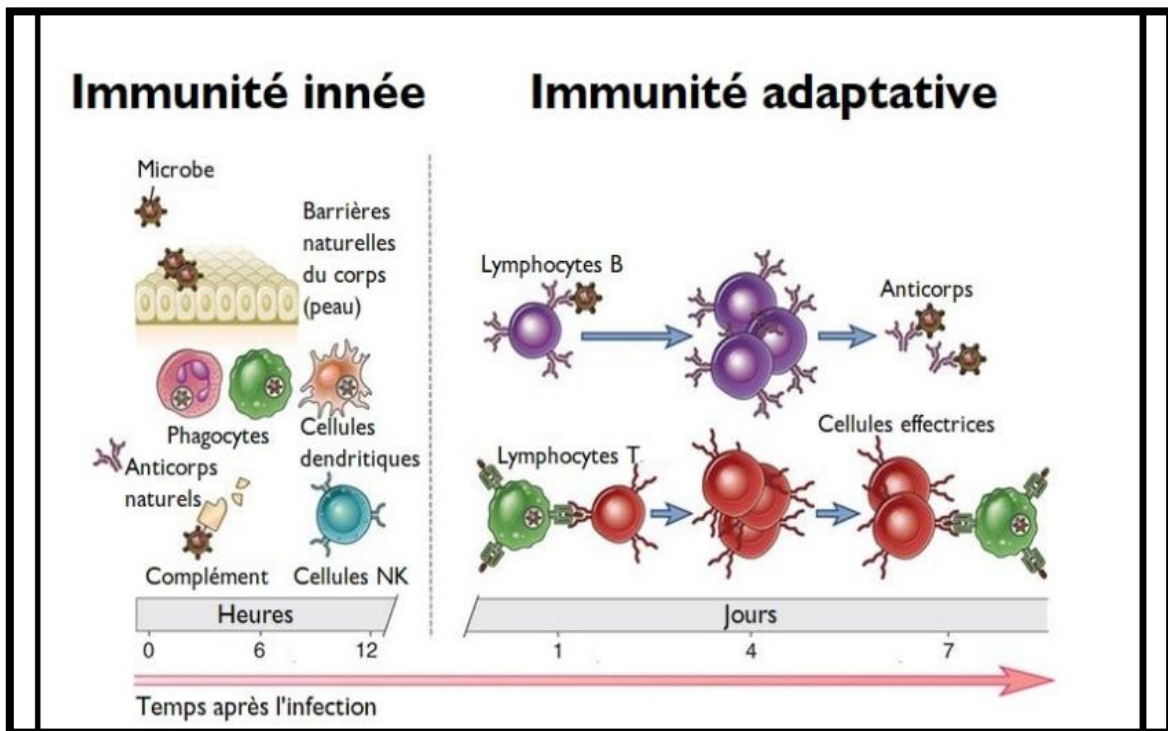


Figure 38 : la différence entre le système immunitaire innée et adaptative (Benamer2020)

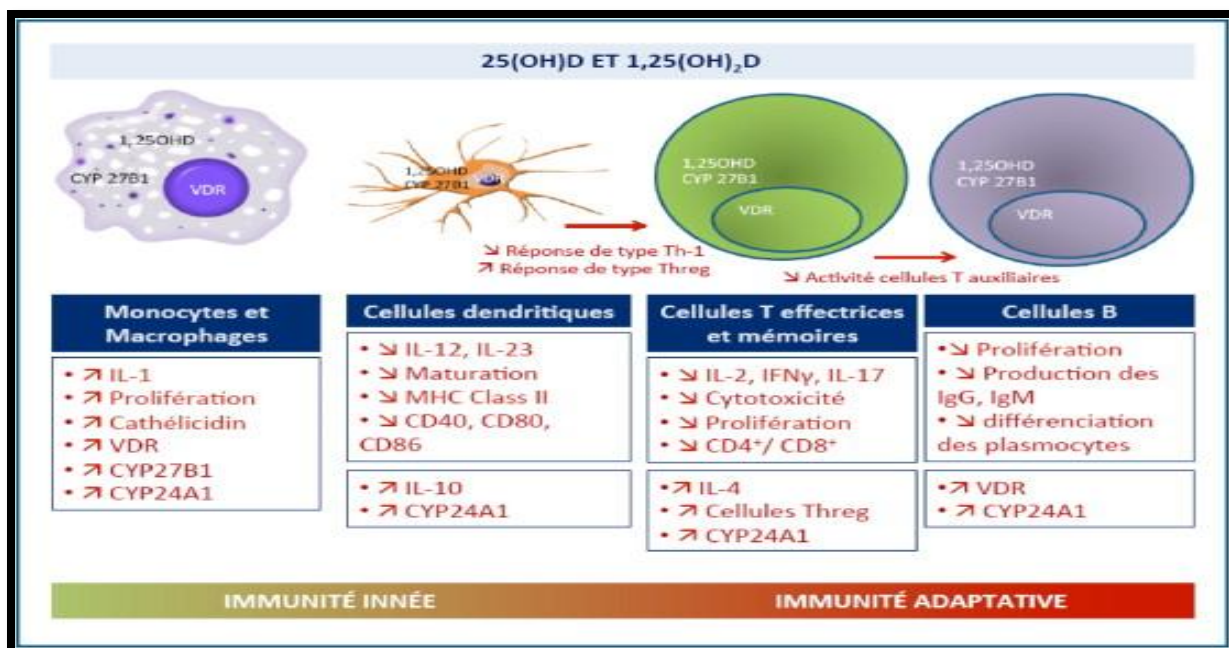


Figure 39 : Effet de calcitriol sur les différents cellules immunitaires (trivalle., 2013)

8. Le système cutané

La peau est la première barrière de notre corps, c'est elle qui subit les diverses agressions physiques, chimiques ou mécaniques: Pollution, vent, soleil, chocs, médicaments de surface, cosmétiques, produits d'entretien, vêtements,... elle nous défend et nous protège.

La peau est composée de trois couches :

- L'épiderme
- Le derme
- L'hypoderme

8.1. Les personnes à risque

- Les personnes caucasiennes, surtout celles qui ont le teint clair, les yeux bleus ou verts et les cheveux blonds ou roux.
- Les personnes qui ont un grand nombre de grains de beauté.
- Les personnes qui vivent en altitude ou près du pôle Sud. L'incidence la plus élevée de mélanomes est observée en Australie.
- Les personnes qui ont déjà subi de graves coups de soleil ou qui ont été exposées à un fort ensoleillement durant leur enfance ou leur adolescence.
- les personnes qui travaillent à l'extérieur (agriculteurs...)

- Les personnes qui ont des antécédents familiaux de mélanome.

a. Action de vitamine D3 sur le système cutané :

La vitamine D3 participe au maintien de l'intégrité du tissu cutané en agissant sur la synthèse d'involucrine , une protéine majeure de la membrane cornée des kératinocytes .

Le calcitriol exerce un effet anti - prolifératif et pro - différenciant sur les kératinocytes grâce au recrutement de co - régulateurs qui interviennent selon le stade de maturation du kératinocyte . Après stimulation par des signaux cytokiniques (comme l'IFN γ et le TNF) , la 1 α - hydroxylase et les VDR présents dans les kératinocytes permettent la synthèse de 1,25 (OH) VD qui va majorer l'expression et la fonction des B - défensines et cathélicidines dont la cathélicidine LL - 37 qui possède une activité anti - microbienne .

De même le calcitriol bloque la réaction inflammatoire cutanée par l'inhibition des lymphocytes Th1 . Son action permettrait d'expliquer le rôle de la vitamine D3 dans l'évolution du psoriasis. Des crèmes à base d'analogues de la vitamine D3 ou la photothérapie diminuent l'hyperprolifération des kératinocytes et l'inflammation dans le psoriasis .

La vitamine D3 et des dérivés hydroxylés a été démontré dans diverses dermatoses : psoriasis, sclérodémie , eczéma , acné , lupus . Au niveau cutané elle interviendrait aussi dans le cycle de renouvellement des cheveux et des taux bas de 25 (OH) D sont retrouvés dans les alopecie

8.2. Le statut vitaminique de la vitamine D3

Le statut vitaminique D3 est défini par la concentration sérique de 25OHD. Le mode d'établissement des valeurs de référence utilisé pour la majorité des paramètres biologiques.(Souberielle et Cormier *et al.*, 2019)

Il faut porté une plus grande attention au statut vitaminique D3 ,les besoins sont difficiles à évaluer car ils varient avec le degré d'exposition au soleil et le degré de pigmentation de la peau. Ils sont théoriquement nuls si l'exposition du corps au soleil est suffisante, il est donc important d'avoir une alimentation qui en apporte suffisamment

8.3. Apport recommandé

Les apports quotidiens en vitamine D3 soient réévalués compte tenu de l'âge et le sexe quelque soit la saison, selon le tableau ci-dessous : (**lapillonne et Duhamel et al ., 2012**)

Tableau 4: les apports de recommandations de la vitamine D3 (**Salle et al.,2012**)

Groupes	Recommandation (UI°)			
	AJR	BME	AQR	NS
Nourrissons				
0-6 mois	800-1000	800	800-1000	2000
6-12 mois	800-1000	800	800-1000	2000
Enfants				
1-3 ans	400	800	600-800	2500
4-8 ans	200	800	600-800	2500
Adolescents garçons				
9-13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14-18 ans	200	800-1000	800-1000	4000
Adultes homme				
19-30 ans	200	600	800	4000
31-50 ans	200	600	800	4000
51-70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
>70 ans	400-600	>1500	>1500	4000
Adolescents filles				
9-13 ans	200	800-1000	800-1000	4000
14-18 ans	200	800-1000	800-1000	4000

Adultes femmes				
19-30 ans	200	600	800	4000
31-50 ans	200	600	800	4000
51-70 ans	200	1000-1500	1000-1500	4000
>70 ans	400-600	>1500	>1500	4000
Grossesse				
14-18 ans	400	800	800-1000	4000
19-30 ans	400	800	800-1000	4000
31-50 ans	400	800	800-1000	4000
Allaitement				
14-18 ans	400	800	800-1000	4000
19-30 ans	400	800	800-1000	4000
31-50 ans	400	800	800-1000	4000

8.4. Le seuil vitaminique D3

C'est le seuil de concentration en 25(OH)D au-delà duquel apparaissent les symptômes de l'intoxication à la vitamine D3. Celui-ci n'est pas défini pour la vitamine D3. (**Haute Autorité de Santé., 2013**).

Tableau 5 : principales valeurs seuils du statu vitaminique D3 validées par les sociétés savantes.(**Heraud., 2016**)

Définition	IOM 2011		GRIO 2011		US-ES2011		ANM2012		AUTRES	
	nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/l	ng/ml	nmol/ml	ng/ml	nmol/ml	ng/ml
Carence	/	/	<25	<10	<50	<20	<30	<12	<25	<10
Déficit	/	/	/	/	/	/	/	/	25-50	10-20
Insuffisance	/	/	25-75	10-30	50-75	20-30			50-75	20-30
Taux Recommandés	≥50	≥20	75-175	30-70	75-250	30-100	≥50 ≥75	≥20 ≥30	≥75	≥30
Toxicité	≥125	≥50	≥375	≥150	≥250	≥100	≥200	≥80	≥250	≥100

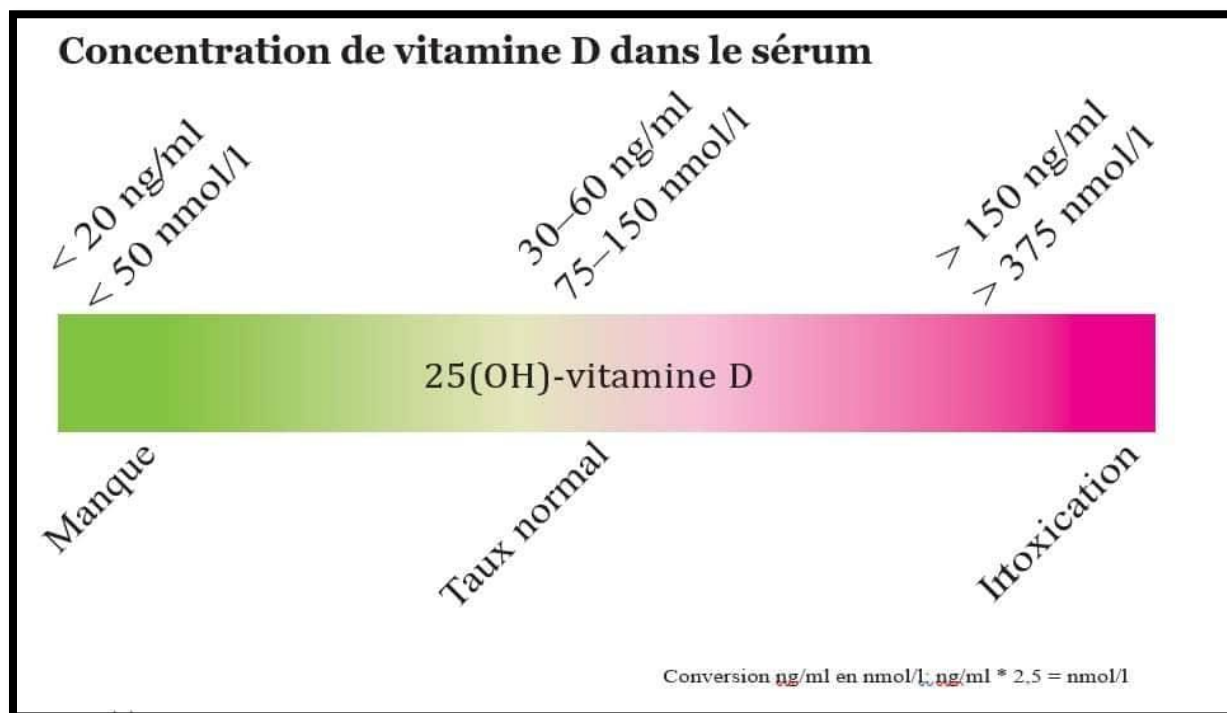


Figure 40 : La concentration de vitamine D3 dans le sang (Burgener., 2017)

8.5. Le dosage de la vitamine D

Le dosage de la vitamine D3 s'obtient par un prélèvement sanguin, en général au pli du coude.

Le prélèvement est conservé à l'abri de la lumière et congelé rapidement dans les 4 heures suivant la prise de sang (au moins 2 ml). (**Guide pratique des analyses médicales., 2015**)

8.6. Résultats normaux

- Dosage de 25-OH- D3 : 75 à 200 nmol/L soit 30 à 80 µg /L
- Seuil de toxicité > 250 nmol/L soit 100 µg /L

9. Techniques de dosage de la 25(OH) D 3

a. Les différentes techniques

Actuellement, deux types de méthodes sont utilisés, les méthodes immunologiques et les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe.

Les méthodes immunologiques compétitives consistent en un système de dosage dans lequel la 25(OH)D et un traceur marqué entrent en compétition pour la reconnaissance par un anticorps anti 25(OH)D. Les marqueurs peuvent être des isotopes (méthodes radio-immunologiques), des enzymes (méthodes enzymo-immunologiques) ou des molécules phosphorescentes. (**Guide pratique des analyses médicales., 2009**)

- Les méthodes 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

CHAPITRE II

1. Introduction

La vitamine D3 peut être toxique à haute doses, cependant l'intoxication à la vitamine D3 est rarement rapportée. La consommation aléatoire de la vitamine D3 pendant l'épidémie de corona virus en raison de ses bienfaits les cas d'intoxication sont survenus plus fréquemment. D'autre part, l'hypovitaminose D3 a été décrite dans un cas de toxicité.

2. L'hypovitaminose D3

Le déficit en vitamine D3 est un problème fréquent et sous-diagnostiqué. On estime ainsi qu'au niveau mondial un milliard de personnes seraient concernées. (Holick., 2007)

Chez les personnes âgées en bonne santé, la prévalence de la carence en vitamine D3 est de 50%, et elle passe à 80% chez les personnes très âgées ayant des antécédents de fracture de la hanche (Bischoff-Ferrari, Can et al., 2008) (Maier, Sidelnikov et al., 2013)

Le déficit en vitamine D3, important dans les pays bénéficiant d'un fort ensoleillement, est expliqué par les habitudes vestimentaires traditionnelles ou religieuses (vêtements couvrants). (Shaw NJ., 2016) Ainsi la prévalence de la carence en vitamine D3 en Afrique ou au Moyen-Orient concernerait jusqu'à 80% de la population. (Green, Miqdady et al., 2015)

3. Les étiologies

Les étiologies de l'hypovitaminose D3 sont multiples et résumées dans le tableau (Amstutz, Cornuz et al., 2011).










Tableau 6 : Etiologies de l'hypovitaminose D3. (Amstutz et al., 2011).

Diminution de synthèse du cholécalférol	<ul style="list-style-type: none"> • Faible exposition solaire • Utilisation de crèmes de protection solaire • Phototype foncé • Âge avancé
Diminution de l'hydroxylation	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance hépatique, traitement par isoniazide, anomalie génétique • Insuffisance rénale, traitement par kétoconazole

Apports alimentaires insuffisants	
Augmentation du catabolisme	<ul style="list-style-type: none"> • Métabolisme accéléré par des médicaments (anti-épileptiques, phénobarbital, glucocorticoïdes, rifampicine, anti-rétroviraux, millepertuis) ou certaines maladies (hyperthyroïdie, sarcoïdose, tuberculose, certains lymphomes)
Diminution de la biodisponibilité	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution de l'absorption des graisses, maladie coeliaque, Crohn, mucoviscidose, bypass gastrique, traitement par ézétimibe • Obésité
Pertes rénales	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome néphrotique

a. Facteurs de risque

Tableau 7 : facteurs de risque de l'hypovitaminose D3 (Dubost.,2017)

 Phototype foncé : Individus avec peau foncée
 Personnes âgées
 Les maladies
 L'obésité
 Le sex
 La géographie
 La population
 Mode de vie
 Les habitudes de protection cutanée

4. Les conséquences

4.1. Conséquences biologique

Une augmentation de la sécrétion de PTH est initiée lorsque le taux de vitamine D3 descend en dessous du seuil de 75 nmol/l ; et cette élévation de la concentration de PTH stimule le remodelage osseux. L'étude française SUVIMAX a bien montré cette augmentation progressive de la PTH pour des seuils en vitamine D3 en dessous de 78 nmol/l ; et parallèlement pour des concentrations de 25(OH)D supérieures à 78 nmol/l, un taux de PTH en plateau à 36 ng/l.

Les valeurs seuil de la PTH sont actuellement encore discutées car la limite supérieure actuelle de la PTH (73 ng/l) est remise en cause depuis 2006 par JC Souberbielle qui a montré que le seuil de 55 ng/l correspondait à un statut vitaminique D3 normal et donc à un remodelage osseux normal (**Benhamou, Souberbielle, et al .,2011**).

4.2. Sémiologie de l'hypovitaminose D3

Le tableau clinique associe habituellement, en fonction du degré de carence des douleurs musculaires et osseuses à une fatigue.

- **Les douleurs musculaires**

à type de pesanteur pouvant aller jusqu'à l'impotence fonctionnelle et une sensation de faiblesse musculaire au niveau des ceintures (**Nesty., 2015**)

- **Une asthénie**

Le tableau peut évoluer vers l'ostéomalacie : avec le même tableau clinique douloureux associé à un amaigrissement et une pâleur cutanéomuqueuse.

Des fissures et des fractures peuvent apparaître au niveau du col fémoral le plus souvent. On peut voir des déformations squelettiques dans les formes graves et tardives. (**Nesty., 2015**)

a. Au niveau radiologique, on peut voir :

- Une hyper transparence osseuse par l'aspect flou, cotonneux des contours et de la structure osseuse
- Les fissures ou stries de Looser-Milkman, réalisant des images linéaires, perpendiculaires à la corticale osseuse souvent au niveau du bassin, des fémurs et des côtes

- Des déformations ou fractures multiples

Par ailleurs, l'examen clinique est sans particularité, notamment au niveau neurologique et rhumatologique. On peut tout de même retrouver parfois des douleurs à la palpation musculaire et des enthésopathies.

Ces tableaux cliniques restent peu spécifiques et la subjectivité des médecins dans leur analyse diagnostique est alors importante, et cela entraîne un retard diagnostique conséquent (Nellen , Smulder et al.,1996).

4.3. Comment corriger la déficit

a. Enrichir l'alimentation

Il faut créer des conditions pour que le taux sérique ne baisse pas trop car c'est en dessous de 20 ng/ml (50 nmol/l) que les douleurs apparaissent dans la plupart des travaux.

Pour ce faire l'alimentation est un bon moyen à condition de supplémenter plus de produits et de veiller à leurs coûts.

Plusieurs études montrent que les aliments enrichis ou la consommation poissons gras permet d'avoir de meilleurs taux de vitamine D3 même si le seuil de 30 ng/ml n'est pas atteint.

Il faut prendre en compte la consommation de calcium (France .,2012)

a. Réhabiliter le soleil

Il faudrait aussi réhabiliter le soleil qui reste quand même la meilleure source de vitamine D3 et la plupart de auteurs s'accordent sur une exposition courte, de quelques minutes selon le phototype, aux heures chaudes, au moins bras et jambes découverts, et ensuite sur la nécessité de se protéger avec une crème solaire index 15 (Mytton , Frater et al ., 2007) (France ., 2012)

Porter des vêtements à manches, rester à l'ombre double le risque d'être en hypovitaminose D3 et utiliser des crèmes solaires n'est pas lié à l'hypovitaminose D3 (France .,2012)

b. La suppléments de la vitamine D3

Le déficit en vitamine D3 soit corrigé uniquement par suppléments par voie orale et ne conduise pas les sujets concernés à allonger leur exposition solaire ou recourir à des cabines de bronzage dont on connaît le rôle majeur dans la survenue des cancers cutanés.

Cet apport peut être constitué par des doses journalières ou par l'administration intermittente de doses cumulée mensuelles ou bimensuelles.

Ces recommandations ne tiennent pas compte de la pathologie de l'individu c'est-à-dire des maladies hépatiques, rénales, intestinales et osseuses. (**Lapillonne , Duhamel et al ., 2012**).

La littérature propose plusieurs schémas de supplémentation pour remédier à une carence en vitamine D3 Chez les patients obèses (adultes et enfants), les besoins sont 2 à 3 fois supérieurs. (**Despland , Gilliland et al ., 2021**).

- **Tableau 8 : Propositions de schémas de suppléments lors de carence en vitamine D3 (Despland et al., 2021)**

	Chez qui ?	Dose de charge	Suivi
Revue médicale suisse (2011)	Patients adultes carencés	100 000 UI de VitD3/2 semaines pendant 2 mois	2000 UI/jour
The Endocrine Society (Etats – Unis)	Patients adultes carencés (50 nmol/l (>20 ng/ml) de 25 (OH) D)	50 000 UI/semaine, pendant 8 semaines	1500-2000 UI/jour
Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses	Patients adultes dits (ostéoporotiques) ou à risque .	50 000 UI/semaine, pendant 8 semaines	1500-2000 UI/jour

La prise de doses très élevées de suppléments de vitamine D3 peut provoquer une toxicité de la vitamine D3. (Larry, Johnson .,2020)

- **Le cas particulier de la femme enceinte**

Beaucoup de ces jeunes femmes en sévère hypovitaminose ont eu ou auront des enfants. Plusieurs études ont montré les effets délétères des déficits sévères sur l'accouchement et pour le nouveau-né.

Une récente étude danoise montre que les femmes enceintes et nouvellement accouchées ont des hypovitaminoses D3 sévères

Il me paraît indispensable de doser à toutes les femmes lors de la déclaration de grossesse la vitamine D3 car la dose actuellement conseillé de 100 000 unités au 7 ième mois ne sera pas suffisante pour corriger les déficits sévères et prévenir les complications de la naissance. (France., 2012)

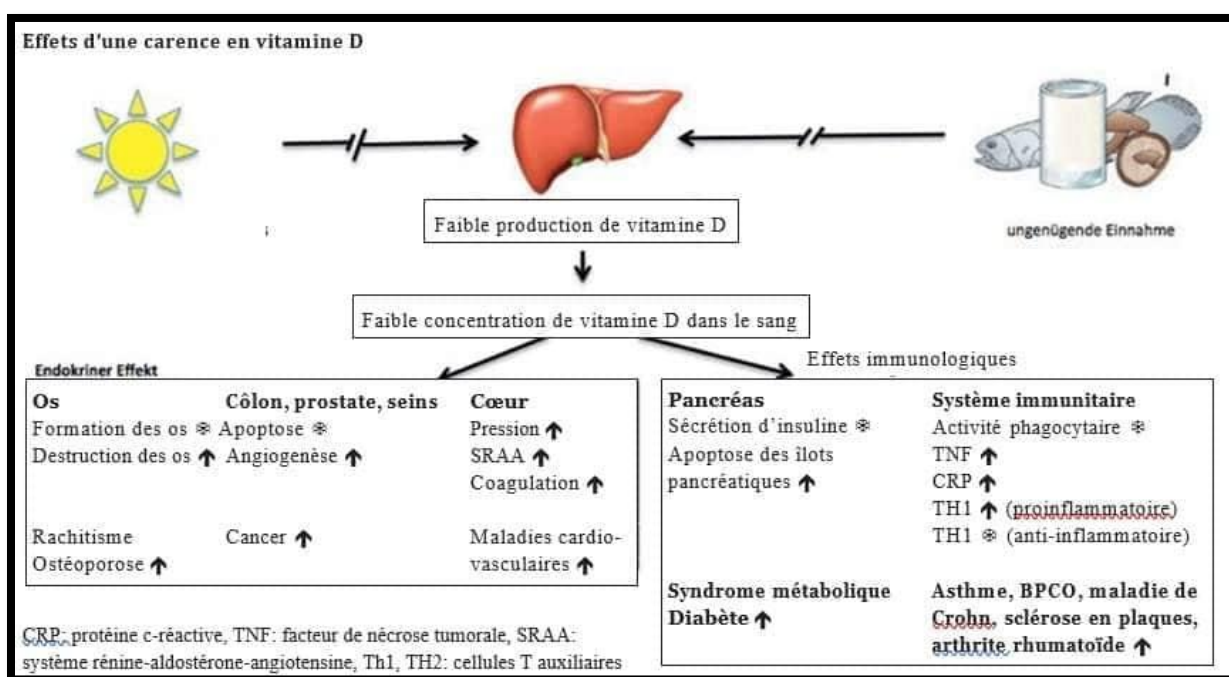


Figure 41 : effet de l’hypovitaminose D3 (Burgener., 2017)

5. Hypervitaminose D3

Est la conséquence d'une administration trop importante en vitamine D3, que cela soit comme additif alimentaire ou comme médicament. Elle peut être observée pour un apport en vitamine supérieur a les normes cet excès de vitamine d dans l’organisme entraine une toxicité soit aigue subaiguë et chronique

5.1. Seuil de toxicité

C'est le seuil toxique il fait un effet de fortes doses quotidiennes pour atteindre ce dernier est plus 50.00 UI des valeurs par jour pour atteindre une valeur ≥ 100 ng/ml pour observer les symptômes de toxicité

5.2. Etiologie de la hypervitaminose D3

L'hypovitaminose D3 ne peut pas être causée par un excès de vitamine D3 en alimentation ou par exposition solaire il est due à une supplémentation médicamenteuse à la vitamine D (exogène), il existe autre cause dite endogène.

5.3. Exogène

Alimentation 1α hydroxylase subit un rétrocontrôle négatif empêchant l'excès de calcitriol dont découlent les effets de la vitamine D3.

a. Exposition solaire

L'autorégulation de la production endogène de la vitamine D3 dans l'épiderme empêche aussi l'intoxication.

b. La supplémentation médicamenteuse en Vitamine D3

Parmi les causes principales de l'intoxication due à la supplémentation en vitamine D3 à des doses élevées ou répétées par :

- Une erreur soit en la prescription ou la consommation ou par un défaut de préparation (chez les nourrissons qui consomment le lait en poudre déjà souffrant d'une carence en Vitamine D3).

5.4. Endogène

- Une production excessive extra rénale de $25(\text{OH})\text{D}$ par les macrophages grâce à des troubles (action de 1α hydroxylase).
Ces troubles granulomateux dus à une conversion non régulée de la $25(\text{OH})\text{D}$
- Une hypersensibilité de la vitamine D3 (cause génétique) par une mutation dans le gène CYP24A1 responsable de la régulation de 1α hydroxylase (réduction de l'activité de ce enzyme).

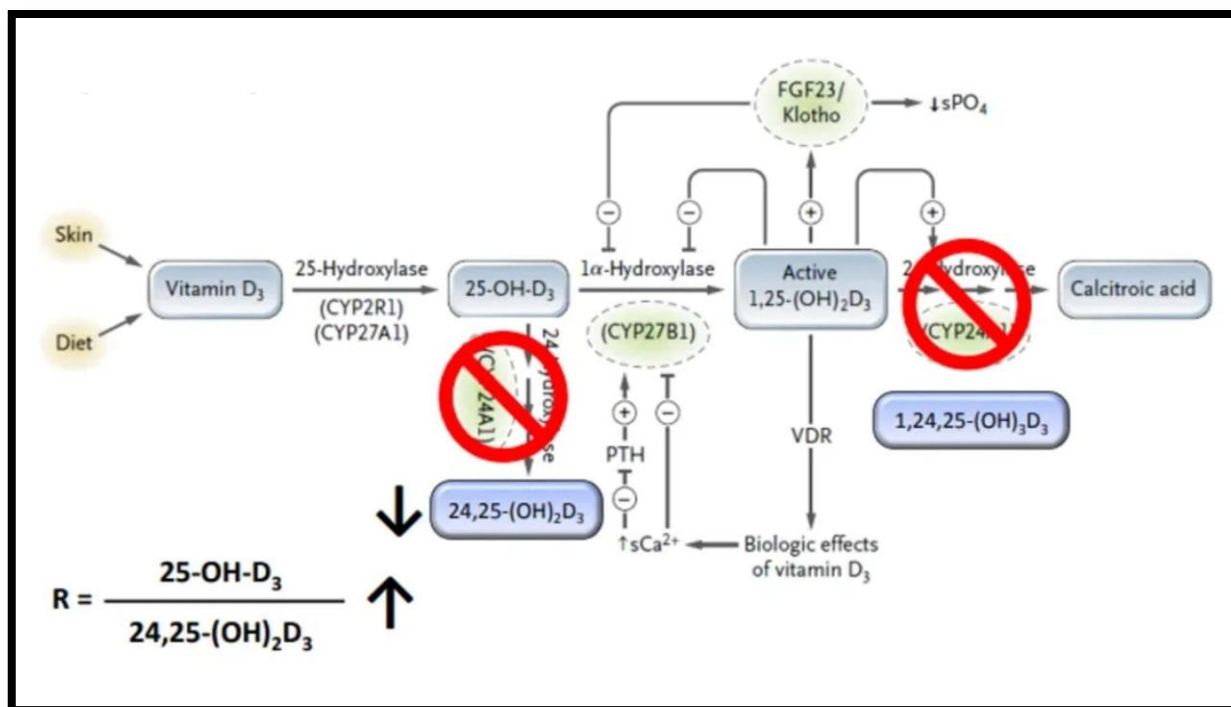


Figure 42 : une mutation dans le gène CYP24A1 responsable a la régulation de 1α hydroxylase (Molin. ,2021)

5.5. Les conséquence de hypervitaminose D3 (toxicité de la vitamine D3)

5.6. Conséquences biologique

Tableau 09: effet de l'hypervitaminose sur les organes cibles de vitamine D3

Organe	Mécanismes	Signe biologique
<p>Intestin</p> <p>La vitamine D3 augmente l'absorption intestinale du calcium et phosphate</p>	<p>Calcium</p> <p>Transport actif</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑synthèse decalbidine • ↑transport decalcium <p>Transport passif (calcium)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ↑insertion des transporteur membranaire <ul style="list-style-type: none"> • ↑synthèse des Claudine • ↑canaux calcique • ↑fluidité des membrane <p>Phosphate</p>	<p>↑ Hypercalcémie</p>

	Transport actif	
	<ul style="list-style-type: none"> • ↑Fluidité des membranes entre entérocytes et plasma • ↑Co transporteur sodium-phosphate 	↑Hyperphosphatémie
parathyroïde	<ul style="list-style-type: none"> • ↓la synthèse de PTH • ↓croissance des cellules parathyroïdienne 	↓Hypothyroïdie
Os	<ul style="list-style-type: none"> • ↑différentiation des ostéoclastes • ↑résorption osseuse de calcium 	↑Hypercalcémie
Rein	<ul style="list-style-type: none"> • ↓activité de 1α hydroxylase • ↑ conversion du 25 OH vit D en 1-25 (OH)₂ D3 • ↑réabsorption du calcium 	↑Hypercalcémie
Pancréas Au niveau des cellules β	<ul style="list-style-type: none"> • ↑sécrétion d'insuline • ↑le flux de calcium a travers les cellules β 	↑ Hypercalcémie
Cœur Contractilité des myocyte	<ul style="list-style-type: none"> • ↑activité de adénylase cyclase • ↑calcium intracellulaire 	↑ Hypercalcémie

La vitamine D3 a pour fonction principale de métabolisme phosphocalcique qui va faire en sorte qu'on absorbe plus et qui diminue l'élimination rénale de aussi la résorption osseuse de calcium.

L'augmentation de taux de la vitamine D3 (hypovitaminose D3) entraîne automatiquement une augmentation du taux de calcium (hypercalcémie)

• **Hypercalcémie**

L'hypercalcémie correspond à une calcémie totale > 10,4 mg/dL (> 2,60 mmol/L) ou un calcium sérique ionisé > 5,2 mg/dL (> 1,30 mmol/L).

Parmi Les principales causes est l'intoxication par la vitamine D3.

Les os sont plus dégradés qu'ils ne sont reformés (normalement les os sont continuellement dégradés et reformés lors d'un processus appelé remodelage osseux (décrit récemment) pour conséquent le calcium est libéré dans la circulation sanguine une quantité de calcium plus

importante est absorbée à partir des aliments dans l'intestin les taux élevés de calcium peuvent provoquer

- Calcinoïse (accumulation des sels de chaux (oxydes de calcium) dans les tissus mous du corps telle que les reins, le cœur (hypercalcémie)).
- Une hypercalcémie (augmentation anormale de taux de calcium dans le sang).

5.7. Sémiologie de l'hypervitaminose D3

5.7.1. La toxicité aiguë

La toxicité aiguë à la vitamine D3 dans ce cas est liée à des fortes doses de cette substance (10 fois \geq que la dose recommandée pendant un jour), elle est réversible par l'arrêt des suppléments.

Cette toxicité est traduite par :

- Nausées et vomissements. Tout commence par de petits désagréments. Avant que les effets ne se fassent plus ou moins dangereux pour la santé, une dose trop élevée de vitamine D3 sera automatiquement rejetée par l'organisme ce qui pourra se traduire par des maux de tête mais aussi des nausées et des vomissements.
- Troubles digestifs

Loins d'être épargné, ce sera aussi à l'estomac de subir les conséquences d'un surdosage en vitamine D3. On constatera alors une légère perte d'appétit pouvant mener à terme à un amaigrissement plus ou moins significatif. Plus contraignant en revanche, on notera la possible apparition de douleurs à l'estomac qui n'entraîneront toutefois aucune lésion même pour les cas les plus sérieux.

- Troubles intestinaux

Les pathologies indésirables qui surviendront en cas d'excès de vitamine D3 auront aussi tendance à s'étendre jusqu'à l'intestin. Et puisque l'absorption de la fameuse vitamine se fait d'ailleurs justement au niveau de l'organe, il faut savoir que celui-ci sera généralement l'une des premières victimes de la saturation vitaminique. Tout excès pourra alors se manifester par un trouble d'ordre intestinal, diarrhée ou constipation sévère dans la grande majorité des cas. La nature exacte du trouble dépendra cependant du métabolisme de chaque personne. (**Durup et al., 2015**)

Dans le cas d'intoxication sévère et plus avancée, un surdosage en vitamine D3 entraîne

- Une augmentation de la soif

- Des urines très fréquentes
- Des troubles de l'équilibre
- Des confusions
- Le coma

5.7.2. La toxicité subaiguë

La toxicité subaiguë de la vitamine D3 due à une supplémentation à des doses élevées et répétées en vitamine D3 pour plusieurs semaines, elle se manifeste par

- **Affaiblissement osseux**

Nous l'avons déjà vu à plusieurs reprises maintenant mais le lien entre vitamine D3 et bonne santé de l'ossature est extrêmement fort.

En cas de surdosage de ce type, ce sont ainsi les os qui compteront parmi les premiers à en subir les conséquences.

Et l'état général du squelette qui aura ainsi tendance à décliner. Des conséquences ici plutôt similaires à celles potentiellement observables en cas de carence, aussi vaudra-t-il mieux observer un équilibre dans l'assimilation de la vitamine D3.

Et puisque le surdosage peut fréquemment perturber le bon fonctionnement de la vitamine D3, essentielle à la prévention de l'ostéoporose et de ses désordres associés, il sera aussi possible de s'attendre à des pertes osseuses. À terme, c'est bel et bien la fragilité des os qui est en jeu.

- **Problèmes cardiaques**

Tout comme les os, l'impact de la vitamine D3 sur le cœur est parfaitement avéré. Et tout comme pour eux, un excès vitaminique sera ici encore tout autant préjudiciable que pourra l'être une carence.

Une étude américaine a notamment démontré qu'un trop plein de vitamine D3 pouvait augmenter par 2,5 les risques de développer une fibrillation auriculaire, une anomalie dans le rythme cardiaque.

On prendra également en compte d'autres pathologies telles que l'AVC ou encore le syndrome coronarien aigu dont la progression pourra être considérablement facilitée en cas d'excès de vitamine D3

- **Calcification des tissus**

Incapable d'assimiler correctement un taux très élevé de vitamine D3, c'est enfin l'organisme qui présentera des difficultés à absorber le calcium et le phosphore présents dans les aliments.

Les reins ou le cœur, parfois déjà affaiblis, auront aussi à souffrir d'une calcification des tissus plus ou moins sérieuse, les principaux concernés étant notamment le parenchyme

- **Déshydratation d'origine rénale**

Polyuro-polydipsie : résistance rénale à l'action de l'ADH (diabète insipide néphrogénique).

Tendance à la déshydratation extracellulaire : diminution de la réabsorption tubulaire de sodium lorsque l'hypercalcémie s'installe.

Les pertes hydro sodées entraînent une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle souvent aggravée par la diminution des apports secondaires aux troubles de la conscience et aux vomissements.

Cette déshydratation extracellulaire est à l'origine de l'entretien de l'hypercalcémie car elle induit secondairement une réabsorption tubulaire de sodium et donc de calcium.

- **Lésions rénales**

Et les troubles se poursuivent au niveau des reins cette fois, en particulier pour les personnes souffrant déjà de problèmes rénaux ou d'une certaine fragilité de ces organes.

Des études montrent en effet qu'un excès de vitamine D3 peut considérablement aggraver certaines pathologies déjà considérées comme à risque. Il pourra notamment s'agir de lésions rénales pour les patients atteints d'insuffisance.

En ce qui concerne les personnes en bonne santé, en revanche, aucune étude n'a pour le moment démontré qu'une détérioration des reins était à prévoir en cas de surdosage.

5.7.3. Toxicité chronique

L'apport répété de la vitamine D3 pendant une longue durée qui manifeste par des troubles chronique

a. Action sur le rein

L'hypercalcémie altère la fonction rénale par plusieurs mécanismes directs ou indirects.

- Au niveau du tube proximal, l'hypercalcémie inhibe l'hydroxylation en 1 de la vitamine D3.

- Dans la branche ascendante de l'anse de Henlé (BAAH), l'augmentation du calcium ou de magnésium périrtubulaire diminue la réabsorption de ces 2 cations. Ce phénomène s'explique par le fait que le niveau de concentration de ces 2 ions dans le liquide interstitiel leur permet d'autoréguler leur propre réabsorption
- L'hypercalcémie exerce une action diurétique qui explique la déshydratation globale fréquemment
- La perte de sel résulte d'une diminution de la réabsorption du Na dans BAAH par inhibition du cotransporteur Na/K/Cl₂ secondaire à l'activation du récepteur calcium présent en grand nombre sur la surface bas latérale de la cellule épithéliale de la BAAH . Du fait de l'inhibition de ce cotransporteur, on assiste à une baisse du potentiel positif dans la lumière intra tubulaire ce qui conduit à une baisse de la réabsorption de Ca⁺⁺ et Mg⁺⁺.
- l'hypercalcémie réduit la capacité rénale à concentrer les urines en inhibant la création du gradient osmotique corticaux médullaire indispensable pour l'action de l'ADH sur le tube collecteur Au niveau rénale
- hypercalcurie c'est la concentration excessif en calcium dans les urines, en particulier la combinaison entre la vitamine D3 et le calcium qui résulte une apparition des calculs rénaux (lithiase rénale).

b. Action sur le système cardio vasculaire

- Le calcium ionisé joue un rôle physiologique capital dans la dépolarisation de la cellule cardiaque. Sa variation de concentration peut avoir un retentissement majeur sur l'activité cardiaque mettant en jeu le pronostic vital. En cas d'hypercalcémie, il existe une diminution de la durée de la phase II du potentiel d'action. L'hypercalcémie, en augmentant le gradient de concentration entre le calcium intra et extracellulaire, accélère l'entrée du calcium pendant l'ouverture des canaux calciques ce qui conduit à une dépolarisation plus rapide. Cela se traduit à l'ECG par un raccourcissement du segment ST et de l'intervalle QT. L'hypercalcémie aiguë est à l'origine des troubles du rythme ventriculaires (ESV, TV, FV). L'hypercalcémie chronique est à l'origine de blocs auriculo-ventriculaires et de fibrillation auriculaire

- La hypercalcémie due à l'hypervitaminose D3 et par la conséquence d'accumulation de calcium au système cardiovasculaire forment des dépôts calciques au niveau des artères coronaires, les valves et les fibres myocardiques ce qui résulte des troubles cardiaques chroniques (insuffisance cardiaque).

6. Risque de l'hypervitaminose D3

6.1. Risques chez les enfants

Chez l'enfant, la vitamine D3 est indispensable à la croissance des os. Elle est ainsi prescrite dès la naissance en prévention du rachitisme (maladie de la croissance et de l'ossification). Mais en administrer trop peut être dangereux : "Les complications sont équivalentes à l'adulte sauf chez le petit enfant, de moins de 1 an car la fonction rénale n'est pas la même", A cet âge, l'enfant peut être plus sensible à l'hypercalcémie et à ses effets sur les reins.

A savoir : Ne pas administrer assez de vitamine D3 à l'enfant dans le cadre des recommandations pédiatriques pour prévenir le rachitisme est aussi dangereux

6.2. Risques chez la femme enceinte

La vitamine D3 est considérée comme tératogène si on dépasse les posologies, c'est-à-dire qu'elle est susceptible de provoquer des malformations chez les enfants exposés in utero (lors de la grossesse).

CHAPITRE III

1. Introduction

Après la circulation virale de la Covid-19 liée au SARS-CoV-2 a infecté des millions de personnes dans le monde, faisant des centaines de milliers de morts, en particulier chez les personnes âgées, fragiles et celles atteintes de maladies chroniques.(**Rauf, Abu-Izneid et al., 2020**)

La Covid-19 est une maladie qui touche le système respiratoire , qui entraîne l'autodestruction des cellules immunitaire qui devraient nous défendre contre cette infection .

En l'absence de traitement curatif efficace et accessible à ce jour contre la Covid-19, recourir à des molécules déjà existantes pourrait aider à contrôler la pandémie. Le rôle bénéfique potentiel de la vitamine D3 de nombreuses littérature vis-à-vis de l'intérêt d'assurer un statut satisfaisant en vitamine D3 dans la population générale dans le contexte de la Covid-19.

2. Infections respiratoires aiguës virales COVID-19

Les infections respiratoires aiguës virales représentent une part importante de la morbidité et de la mortalité. Bien qu'elles puissent être classées selon les syndromes cliniques (par exemple rhume, bronchiolite, pneumonie), elles peuvent aussi être catégorisées selon les virus responsables (**Brouard , Flammang et al., 2018**). Les facteurs saisonniers et climatiques, ainsi que le mode de vie et l'état nutritionnel, sont parmi les facteurs de risque connus des infections respiratoires aiguës virales.

Le risque principal des virus des infections respiratoires aiguës est la survenue de pandémie émergente, de coronavirus 2019 (COVID-19) est provoquée par le nouveau virus (à ARN) du SARS-CoV-2, de la famille des *Coronaviridae* Elle apparaît suite à une modification génétique majeure d'un sous-type de virus, pour lequel la majorité de la population est immunologiquement naïve.(**O.M.S., 2020**)

Le SARS-CoV-2, principalement transmis via les gouttelettes respiratoires, peut infecter les pneumocytes qui expriment l'ACE2 et peut provoquer une réaction inflammatoire se traduisant par une détresse respiratoire de gravité variable, pouvant aboutir dans sa forme la plus grave à un SDRA . Une majorité (67-85 %) des patients admis en unités de soins

intensifs avec un diagnostic confirmé d'infection à SARS-CoV-2 développent un SDRA (Bischoff-Ferrari, Can, et al., 2008).

Dans une étude rétrospective monocentrique, la mortalité de ces patients est rapportée élevée (61,5 %) et les déterminants de cette gravité sont encore mal compris

3. Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS CoV-2

Suite à une exposition contaminant, le SARS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales et immunitaires résidentes alvéolaires.

La liaison de la protéine Spike virale avec l'ACE2 entraîne une activation de la TNF α -converting enzyme (TACE) par la portion intracellulaire de l'ACE2, responsable d'une sécrétion de TNF α (mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1). La reconnaissance de la protéine Spike par les TLR des monocytes entraîne l'expression de NF κ B via MyD88. La signalisation NF κ B entraîne la sécrétion d'IL-6 et de TNF α , responsables d'une inflammation locale. (mécanisme prouvé pour le SARS-CoV-1).

Après entrée du virus dans la cellule, l'ARN viral est également reconnu par les PRR cytoplasmiques, entraînant l'expression d'IRF3/IRF7 via TRIF, entraînant la production d'interférons de type 1 (IFN-1). Cette production d'IFN-1 sera chez certains patients insuffisante pour contrôler l'infection, favorisant ainsi la réplication virale.

- **Chez d'autres patients**

La sécrétion d'IFN-1 sera trop importante, entraînant une hypersécrétion cytokinique et une augmentation de l'expression d'ACE2 sur les cellules épithéliales. Ces différences dans la réponse IFN à l'infection pourraient s'expliquer par des susceptibilités génétiques (mécanisme non prouvé en cours d'investigation).

La signalisation par les PRR et l'activation des facteurs de transcription entraîne enfin une sécrétion de chimiokines, responsables d'une attraction des cellules mononuclées sur le site de l'infection (PNN, monocytes, macrophages, lymphocytes T).

La reconnaissance des antigènes viraux par les cellules présentatrices d'antigène entraîne une activation lymphocytaire T, NK et B, déclenchant une réponse T et NK antivirale avec expression de marqueurs d'exhaustion, ainsi qu'une apoptose lymphocytaire (mécanisme

non précisé), ainsi qu'une réponse B mémoire et une production d'anticorps spécifiques et neutralisants.

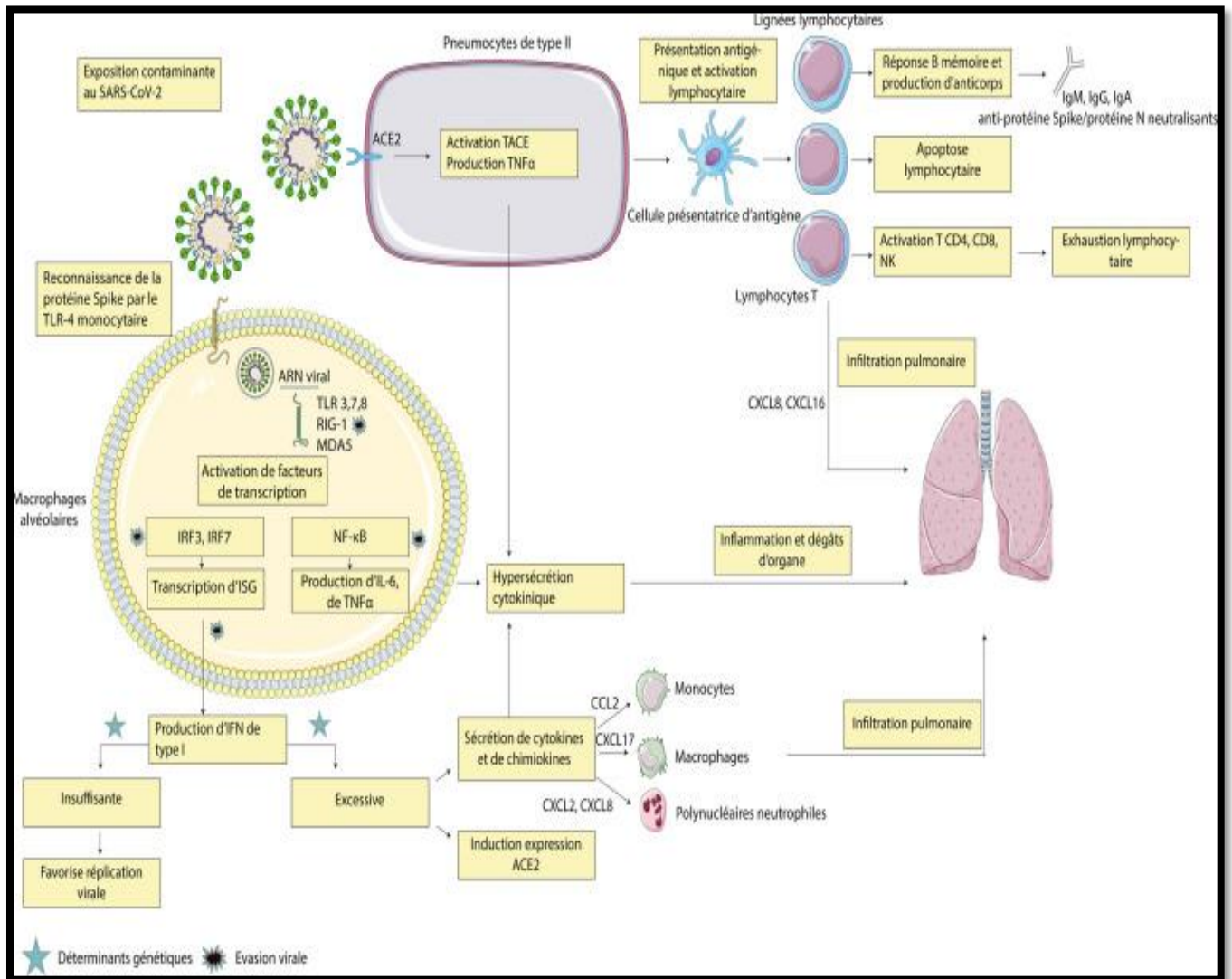


Figure 43: Mécanismes suspectés de la réaction immunitaire dans l'infection par le SARS-CoV-2 (Commins, Borish et al., 2010).

4. Relations avec l'atteinte des voies respiratoires et la réponse immunologique et la vitamine D3

La vitamine D3 interviendrait dans le risque infectieux pour ses effets sur l'immunité innée et adaptative.

Au niveau du système immunitaire, deux propriétés sont connues : d'une part, la vitamine D3 inhibe la prolifération lymphocytaire T (**Rigby , Stacy et al.,1984**) et, d'autre part, les macrophages peuvent synthétiser la vitamine (**Adams, Sharma, et al .,1983**)

En effet, la vitamine D3 freine les médiateurs pro-inflammatoires et stimule les cellules du système immunitaires, monocytes et macrophages, qui s'en servent dans leur lutte contre les processus infectieux. Exposées à un agent 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)₂D, 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 (**Talvas, Martinroche et al., 2017**) qui est impliquée dans la défense de première ligne de l'organisme contre un agent pathogène (**Adams, Ren, et al ., 2009**)

Les peptides antimicrobiens sont considérés comme des antibiotiques naturels, et qui vont contribuer à détruire l'agent infectieux dans les infections bactériennes et réduire le risque des infections de la grippe (**Liu , Stenger at al., 2006**) et possiblement au virus causant la maladie COVID-19.

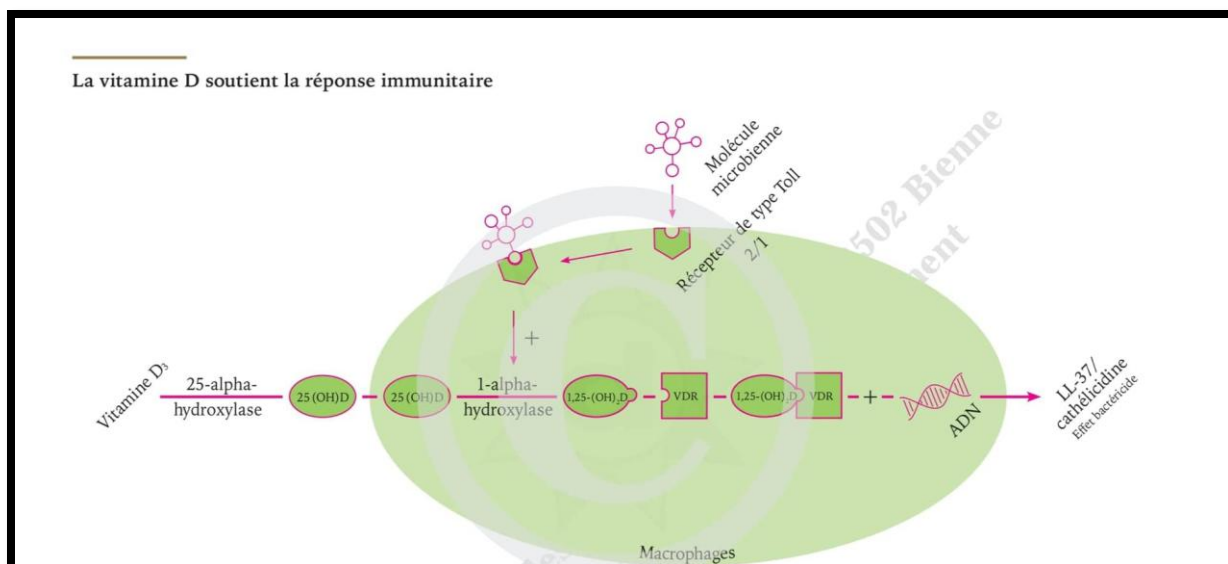


Figure 44 : la vitamine D3 soutient la réponse immunitaire (Burgener., 2017)

5. Supplémentation en vitamine D3 en cas de Covid-19 avérée

Comme on l'a vu plus haut, l'hypovitaminose D3 pourrait être un facteur de risque indépendant de forme grave de Covid-19 qui a l'avantage d'être très facilement modifiable par une simple supplémentation. Même s'il semble logique, comme le recommande l'Académie de médecine, de supplémenter en vitamine D3 les patients atteints de Covid-19 en fonction d'un dosage de la 25(OH)D circulante (Annweiler , Souberbielle ., 2020)

6. Les moyens de prévention pour éviter la propagation de l'épidémie

Les moyens de prévention efficaces pour ne pas contracter le Covid-19, mais aussi pour éviter sa propagation sont :

Le lavage fréquent des mains au savon ou avec une solution hydroalcoolique ;

Éviter les contacts rapprochés, comme faire la bise ou serrer la main, avec des personnes qui toussent ou éternuent

Se couvrir la bouche avec le pli du coude, ou un mouchoir jetable, lors d'une toux ou d'un éternuement.

- Ne pas se toucher les yeux, le nez ou la bouche
- En cas de symptômes respiratoires et de fièvre, portez un masque et restez confinés pour ne pas contaminer votre entourage. Appelez votre médecin et suivez ses instructions.
- Renforcer le système immunitaire avec des vitamines et des suppléments nutritionnels.

7. Autres maladies

L'hypervitaminose D3 et l'hypovitaminose D3 peut provoquer des autres maladies :

Tableau 10 : quelques maladies provoquées par l'intoxication de vitamine D3.

Hypovitaminose D3	Hypervitaminose D3
<ul style="list-style-type: none"> • un rachitisme ou une ostéomalacie par carence nutritionnelle ou digestive • une ostéoporose sénile • un cancer de la prostate • une hyperparathyroïdie • une insuffisance hépatique ou une cirrhose • une insuffisance rénale ou une hypoparathyroïdie • une néphrose • les cancers (cutané , bronchique) 	<ul style="list-style-type: none"> • une intoxication lors de traitements par la vitamine D3. • une lithiase hypercalcémique

• **Des autres vitamines**

En plus de la vitamine D3 il existe de nombreuses vitamines qui ont des effets sur la santé humaine, dont le tableau suivant :

Tableau 11 : autres vitamines (<http://know.net/fr>)

Vitamines	Besoins	source	Rôle
Vitamine B1	Enfants : 0.6 a 1mg Femme : 1.1mg Homme : 1.3mg	La levure alimentaire Les produits céréaliers La viande Noix, amande	<ul style="list-style-type: none"> • Production d'énergie • La transmission de l'influx nerveux
Vitamine B2	Enfants : 0.8mg Femme : 1.5mg Homme : 1.6mg	Les abats Le lait Les produits laitiers Fromage	<ul style="list-style-type: none"> • Au fonctionnement normal du système nerveux • Métabolisé le fer Protection de cellules contre le stress oxydatif
Vitamine B5	Enfants : 2.5mg Femme : 5mg Homme : 5mg	Champignons Dinde Bœuf Foie de poulet Cœur de dinde Céréales	<ul style="list-style-type: none"> • Accélère la cicatrisation et la croissance de la peau, des ongles et des cheveux • Action positive sur l'hypercholestérolémie et les troubles lipidiques
Vitamine B3	Enfants : 8 a 10mg Femme : 11mg Homme : 14mg	Poulet Viande blanche Saumon Thon en conserve Escalope	<ul style="list-style-type: none"> • Régule la cholestérolémie • Entre dans la composition des coenzymes NAD et NADP • Bon fonctionnement cérébral
Vitamine B12	Enfants : 2.5mg Homme : 5mg Femme : 4.5 mg	Sardine Le poisson Le produit de la mer	<ul style="list-style-type: none"> • La croissance de cellules • La production de globules rouges • Le bon fonctionnement du système immunitaire
Vitamine C	Enfants : 60mg Personnes âgées : 120mg	Kiwi Fraise Citron – orange Persil et poivron vert	<ul style="list-style-type: none"> • La prévention de maladies cardio-vasculaires et la maladie neuro • Essentielle aux défenses immunitaires

Vitamine A	Homme : 900µg Femme : 700µg Enfants : 500µg	Lait entier Carottes – abricots – légume – poisson	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuer le risque du cancer de sein • Réduire le risque d’anémie • La régulation des réponses inflammatoires
Vitamine E	Enfants : 7mg Homme : 15.5mg Femme : 10mg	La matière grasse Noisette – amande Graines	<ul style="list-style-type: none"> • Protège les cellules de l’organisme – les protéine_ l’ADN -
Vitamine K2	Enfants : 60µg Femme : 90µg Homme : 120µg	Les légumes verts Les huiles de soya Canola	<ul style="list-style-type: none"> • Permet la coagulation sanguine et l’entretien du tissu osseux
Magnésium	Enfants : 130 a 280 mg Homme : 420mg Femme : 360mg	Chocolat Céréale Haricots sec	<ul style="list-style-type: none"> • Contribue a réduire la fatigue <ul style="list-style-type: none"> • Contribue aux fonctionnements du système nerveux et musculaire
Zinc	Enfants : 5mg Homme : 11mg Femme : 8mg	Bœuf Germe de blé brut Poulet Viande	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxydant qui booste le système immunitaire • Maintient la peau et les cheveux en bonne santé

CONCLUSION

Conclusion

La vitamine D3 est connue depuis longtemps pour son rôle primordial dans le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et dans la minéralisation osseuse. La mise en évidence plus récente de son rôle physiologique dans l'immunité, la différenciation cellulaire, l'étude du métabolisme de la vitamine D3, de son mécanisme d'action et de ses « nouveaux » tissus cibles a été abordée, notamment, par l'utilisation d'outils de biologie cellulaire et moléculaire. Les données obtenues ont mis en évidence les principaux acteurs de ce métabolisme : enzymes de type cytochromes P450 (CYP27A1, CYP2R1, CYP27B1 et CYP24A1) et récepteur nucléaire VDR qui jouent un rôle majeur dans le contrôle du métabolisme de la vitamine D3.

Les comparaisons entre études sur la prévalence de l'hypovitaminose D3 sont limitées à cause de l'absence de consensus sur les valeurs des seuils de référence et la diversité des populations observées.**(Med-sci., 2006).**

Un manque de vitamine D3 entraîne un rachitisme chez l'enfant ainsi qu'une exacerbation de l'ostéoporose et le développement d'une ostéomalacie chez l'adulte. L'allongement de la durée de vie et l'incidence des fractures provoquées par l'ostéoporose ont fait de cette affection un problème de santé publique très actuel **(Holick., 1995).**

L'hypervitaminose D3 est habituellement due à une absorption excessive. Dans l'hypervitaminose D3, la résorption osseuse et l'absorption intestinale du calcium sont augmentées, ce qui entraîne une hypercalcémie. L'hypercalcémie marquée est souvent responsable des symptômes. Le diagnostic est généralement basé sur des taux sanguins élevés du 25(OH) D. Le traitement consiste à arrêter la vitamine D3, à réduire le calcium alimentaire, à restaurer la volémie et, si l'intoxication est sévère, à administrer des corticostéroïdes ou des biphosphonates. **(Larry., 2020).**

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Référence Bibliographique

- Applegate, E. (2012). Sistema urinário e líquidos corporais. In: Applegate, E. Anatomia e fisiologia. 4th ed. Rio de Janeiro: Elsevier Brasil. p343-362.
- A systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 2017-29
- Anabela Fernandes , science terre vie , réabsorption et sécrétion tubulaire ;2016.
- Activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. Cell 1999 ; 96 : 507-15
- Amstutz V, Cornuz J, Krieg Ma, et al. Vitamine D : actualité et recommandations. Rev Med Suisse. 2011 ; 7 :0-0.
- Anderson JL, May HT, Horne BD, et al. 2010. Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Relation of vitamin D deficiency to cardiovascular risk factors, disease status, and incident events in a general healthcare population. Am. J. Cardiol. 106: 963–968.
- Annweiler C, Souberbielle JC. Vitamin D supplementation and COVID-19: expert consensus and guidelines. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2020. doi:10.1684/pnv.2020.0907.
- Bahri L, Sanhaji L, Tayeb Z et al. Vitamine D et immunité. Rev Mar Rhum 2013;23: 30-36
- Bahri Olfa , Elloumi Chaabane 27eme congrès national de la société Tunisienne de pathologie infectieuse , 4-5 mai 2017.
- Ben Ali , Anatomie et physiologie des glandes endocrines , 2015.
- Benamer Mustapha, revue de la societe algerienne de geriatrie 2020
- Benhamou CL, Souberbielle JC, Thomas TH. La vitamine D chez l'adulte: recommandations GRIIO. La Presse Medicale. 2011, pp. 40: 7/9: 673-82.
- Behdad Rachid Étude expérimentale de neurones de Morris-Lecar Réalisation, couplage et interprétation l'Université de Bourgogne 2015
- Bernard Salle, Jean François Duhamel , Jean Claude Souberbielle (Paris) Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D , 2012.
- Rapport, conclusions et recommandations
- Bischoff-Ferrari HA, àCan U, Staehelin HB, et al. Severe vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients. Bone. 2008;42(3):597–602.
- Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. Presse Med.2009 Jan;38(1):43- 54.
- Brouard J., Flammang A., Tran L., Dina J., Vabret A. Infections respiratoires aiguës virales des voies aériennes inférieures. EMC–Pédiatrie. 2018;13(3):1–11 1.
- Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol 1999; 277 : F157–75
- Ducarouge Benjamin Régulation des systèmes d'adhérence cellulaire par le CRF2 L'université de Grenoble 2012, NPG Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie Volume 13, Issue 74, April 2013, Pages 71-78
- C Aroline Chaine , fecundation in vitr-Fiv 2019.
- C. Dubost, Hypovitaminose D Service de médecine de premier recours – DMCPRU – HUG - 2017 Chen J, Doroudi M, Cheung J, et al..Plasma

- membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1 α ,25(OH)₂D₃. 2013. *Cell Signal* 25: 2362–2373
- C. Dubost, Service de médecine de premier recours, HUG, Hypovitaminose D, 2017.
 - Camille Despland Morgane Gilliland Corinne Schaub Carence en vitamine D et immunité sous-optimale : un défi en période de Covid DOI: 10.53738/REVMED.2021.17.753.1711
 - Center for Disease Control and Prevention. 2014 Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking.
 - C Herau , la vitamine D vue à travers le prisme du Marmandais ; 2016
 - Chen KS, DeLuca HF. Cloning of the human 1 α , 25-dihydroxyvitamin D-3 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *Biochem Biophys Acta* 1995; 1263 :1–95.9.
 - Chen S, Glenn DJ, Ni W, et al. 2008. Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension* 52:1106–1112
 - Chen W, Chiang JY. Regulation of human sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A1) by bile acids and hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4 α). *Gene* 2003; 313 : 71–82.
 - Cormier C, Courbebaissè M, Maury E, Thervet E, Souberbielle JC. 2010. Effect of vitamin D deficiency on cardiovascular risk. *J. Mal. Vasc.* 35: 235–241
 - Dilin Irwin. Prise en charge des troubles anxio-dépressifs à l'officine : intérêt et limites des adjuvants nutritionnels. *Sciences pharmaceutiques.* 2018
 - Drüeke TB, Touam M, Thoranley-Brown D, Rostand SG. Extraskeletal calcification in patients with chronic kidney failure. *Adv Nephrol Necker Hosp.* 2000;30:333-56. à
 - Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Tjønneland A, Olsen A, Halkjær J, Lind B, Heegaard M, Schwarz P. A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality – the CopD-study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb 24;jc20144551 .
 - Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289: F8-28 à
 - Eloranta JJ, Kullak-Ublick GA. Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism. *Arch Biochem Biophys* 2005; 433 : 397–412. à
 - Gao XH, Dwivedi PP, Omdahl JL, et al. Calcitonin stimulates expression of the rat 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase (CYP24) promoter in HEK-293 cells expressing calcitonin receptor: identification of signaling pathways. *J Mol Endocrinol* 2004 ; 32 : 87-98
 - Gao XH, Dwivedi PP, Omdahl JL, et al. Calcitonin stimulates expression of the rat 25-hydroxyvitamin D₃-24-hydroxylase (CYP24) promoter in HEK-293 cells expressing calcitonin receptor: identification of signaling pathways. *J Mol Endocrinol* 2004; 32 : 87–98.

Référence Bibliographique

- Garabédian àM. La 1,25dihydroxyvitamine D et son récepteur. Rev Rhum 2000;67 (suppl 2) : 39-à41
- Goltzman,D., Hàenderson,J.E., White,J.H. lAlpha,25-dihydroxyvitamin D3 promotes vasculaàrization ofthe chondroosseous junction by stimulating expression of vascàular endothelialgrowth factor and matrix metalloproteinase 9, IB one Miner.Res., à17 :1604-1612 (2002)
- Green RJ, Samy G, àMiqdady MS, et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in Africa and the Midàdle East, despite year-round sunny days. S Afr Med J 2015;105:603–5.à
- Guelph, McMasteàr,(système endocrinien) ,2001
- Guide pratique desà analyses médicales de Pascal Dieusaert – 5e édition - Editions Maloine - màai 2009
- Guide pratique des analyses médicales de Pascal Dieusaert – 6e édition - Editions Maloine – avril 2015à
- Haussler MR, Jurutkàa PW, Mizwicki M, Norman AW. Vitamin D receptor (VDR)-mediated actioàns of 1alpha,25(OH)(2)vitamin D(3): genomic and non-genomic mechanism. Bàest Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(4):543-59.
- Haute Autorité de Santéà. Utilité clinique du dosage de la vitamine D : note de cadrage. Janvier 2013
- Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, et al. 2009. Vitamin D3 distribution and status in the body. J. Am. Coll. Nutr. 28: 252–256
- Heraud Catherine,la vitamine D vue atravers le prisme du marmandais , iniversite de bordaux 2016 Thèse N° 98.
- Holick MF. Vitamin D àdeficiency. N Engl J Med 2007;357:266-81.
- Houët Mickaël, spectroradiometrie des rayonnement solaire uv au sol universite de Lille 2003
- J. Talvas, G. Martinrocheà, K. Lanchais, S. Rougé, N. Goncalves-Mendes, M.P. Vasson La vitamine D induàit ex vivo une production dose–dépendante de cathélicidine par les cellules àmononucléées du sang périphérique Nutrition clinique et métabolisme, 31 (3à) (2017), pp. 250-251, 10.1016/j.nupar.2017.06.077 ArticleDownload PDFView Reàcord in ScopusGoogle Scholar
- J.S. Adams, O.P. Sharma, M.A. àGacad, F.R. Singer Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pàulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis J Clin Invest, 72 (1983), pp. 1856-1à860 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar
- Jean-Marc A Lobaccaro, Yann Gueguen , Emilie Tissandié , vitamine D : metabolism , regulation and associated diseases ; 2007.
- J.S. Adams, S. Ren, P.T. Liu, R.F. Chun, V. Lagishetty, A.F. Gombart Vitamin Dà-directed rheostatic regulation of monocyte antibacterial responses J Imàmunol, 182 (2009), pp. 4289-4295 CrossRefView Record in ScopusGoogle Schàolar

Référence Bibliographique

- **JC Sàouberielle et C Cormier et al La supplémentation en vitamine D en France chez les patients ostéoporotiques ou à risque d'ostéoporose : données récentes et nouvelles pratiques (2019) REVRHU-5043; No. of Pages 5**
- **Jorid March Nogué , Appareil urinaire humaine ; pero vaig néixer a Calella el 1975.**
- **K Nsty , àStatut en vitamine D : étude observationnelle en court séjour de gériatrie Gériatrie et gérontologie. 2015. ffdumas-01329165f**
- **Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, et al. 2011. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. J. Am.**
- **Landrier Jean-François Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action EDP Sciences 2014DOI: 10.1051/ocl/2014001**
- **Lary E , Johson , hypervitaminose introduction par la vitamine D 2020.**
- **L. Tavera-Mendoza et J. White « La vitamine du soleil » Pour la Science mars 2008, p. 74-80 Lang P-O. Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quelle est sa place dans les défenses anti-infectieuses ? NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie 2013;13(74):71-78.**
- **Lapillonne.A et Duhamel.JF Souberbielle.JC et al (2011-2012) Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D Rapport, conclusions et recommandations. France .**
- **Lahalle prisca , Evolution des recommandations concernant la supplémentation et le statut en vitamine D de la population : état des lieux et étude des prescriptions dans une officine de Meurthe-et-Moselle (2016)**
- **Lambert Bérengère la prise en charge du vieillissement cutané comment les cosmétiques s'inspirent des solutions esthétiques 2018.**
- **Larry E. Johnson , MD, PhD, University of Arkansas for Medical Sciences 2020**
- **lipsP,Vitamin D deficiency and secondary hyperthyroidism in the elderly :Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications,Endocrine Review 2001;22 :2477-501**
- **London G, Guerin A, Verbeke F, et al. 2007. Mineral metabolism and arterial functions in end-stage renal disease:potential role of 25- hydroxyvitamin D deficiency. J. Am. Soc. Nephrol. 18: 613–662 Coll. Cardiol. 58: 1433–1441.**
- **Malika Barkyou Contribution à l'étude de l'effet thérapeutique du mil à chandelle«Pennisetum glaucum L.» dans la fragilité osseuse chez le rat wistar Université Mohammed V ANNEE:2017 THESE N° 09/17 CSVS**
- **Maier S, Sidelnikov E, Dawson-Hughes B, et al. Before and after hip fracture, vitamin D deficiency may not be treated sufficiently. Osteoporos Int. 2013;24(11):2765–2773.**
- **Mallet, E. Vitamine D. Journal de pédiatrie et de puériculture, 2014, 27, pp. 29-38.**
- **Marie-France Le Goaziou. L'hypovitaminose D dans les populations adultes jeunes qu'à consultant le médecin généraliste : Lien avec les douleurs musculo-squelettiques diffuses et chroniques. Médecine humaine et pathologie. Université**

Claude Bernard - Lyon I, 2012. Français. ffNNT : 2012LYO10255ff. fftel-00980001

- Marie Courbebaisse , Jean-Claude , Souberbielles , Dominique Prié , Eric Thervet , non phosphocalcic action of vitamine D.
- Marie – Celine Ray ; infertilité et stérilité ; 2015.
- Maye Nathalie r. Recherche translationnelle appliquée au cartilage : approche multifactorielle combinant chondrocytes humains, facteurs de différenciation, biomatériaux et bioréacteurs pour la reconstruction du cartilage hyalin. Ingénierie biomédicale. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français.
- Montpellier 2e cycle – MIC – Rhumatologie – Hypercalcémie
- Murayama A, Kim M, Yanagisawa J, et al. Transrepression by a liganded nuclear receptor via a bHLH activator through co-regulator switching. *EMBO J* 2004; 23 : 1598–608.
- Mytton J, Frater AP, Oakley G, Murphy E, Barber MJ, Jahfar S. Vitamin D deficiency in multicultural primary care: a case series of 299 patients. *Br J Gen Pract.* 2007 Jul;57(540):577-9. PubMed PMID: 17727752. Pubmed Central PMCID: 2099642. Epub 2007/08/31. eng.
- Nagpal J, Pande JN, Bhartia A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabet Med* 2009 ; 26 : 19-27
- Nellen JF, à Smulder YM, Jos Friessen PH, Slaats EH, Silberbusch J. Hypovitaminosis D in immigrant women: slow to be diagnosed. *The BMJ.* 1996, pp. 312(7030à): 570-2.
- Norman AN, à Roth J, Orci L. The vitamin D endocrine system : Steroid Metabolism, Hormone Receptors, receptors and Biological Response (Calcium Binding proteins). *Endocr Rev* 1982; 3: 331-66
- International Society of Nephrology. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150à.
- Nykjaer A, Dragun D, Walther D, et al. endocytic pathway essential for renal uptake and
- *Obesity* 2007 ; 15 : 340-8.
- Organisation Mondiale de la santé O.M.S. 2020. Flambée de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) (<https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>) (consulté le 12 mai 2020)
- Ottawa, Queen's, Calgary et Saskatchewan (La glande parathyroïdienne) ,2001
- P.T. Liu, S. Stenger, H. Li, L. Wenzel, B.H. Tan, S.R. Krutzik Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response *Science*, 311 (2006), pp. 1770-1773 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar.
- Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004 ; 29 : 664-73.

Référence Bibliographique

- Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, et al. Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2005; 115 : 177–86
- Pedrozo, H.A., Boyan, B.D., Mazock, J., Dean, D.D., Gomez, R., Schwartz, Z. TGF β 1 regulates 25-hydroxyvitamin D3 1 α - and 24-hydroxylase activity in cultured growth plate chondrocytes in a maturation-dependent manner, *Calcif. Tissue Int.*, 64 : 50-56 (1999)
- Pepin Émilie Étude dans la cellule β pancréatique de voies inhibitrices de la sécrétion
- d'insuline liées au métabolisme des lipides, Université de Montréal 2013
- Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, Dekker JM, März W. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol Nutr Food Res* 2010;54:1103-13.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes.
- Pochic Julie. Exploration de l'équilibre phospho-calcique. Faculté de Médecine
- Post SM, Duez H, Gervois PP, et al. Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor- α -mediated downregulation of cholesterol 7 α -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001 ;
- Pretti Noël Mécanismes et régulation de la phase absorbative des lipides dans des conditions normales et pathologiques Université de Montréal 2006
- Rauf A, Abu-Izneid T, Olatunde A, et al. COVID-19 Pandemic: epidemiology, etiology, conventional and non-conventional therapies. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17:8155.
- Roméo Cassel. Glucolipotoxicité dans les cellules bêta pancréatiques. Endocrinologie et métabolisme. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français. ffnnt : 2014LYO10257ff. fftel-01199297f
- S.P. Commins, L. Borish, J.W. Steinke Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines *J Allergy Clin Immunol*, 125 (2010), pp. S53-S72 ArticleDownload PDFView Record in ScopusGoogle Scholar
- Schiavi SC, Kumar R. The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1-14
- Schwartz, Z. TGF β 1 regulates 25-hydroxyvitamin D3 1 α - and 24-hydroxylase activity in cultured growth plate chondrocytes in a maturation-dependent manner, *Calcif. Tissue Int.*, 64 : 50-56 (1999)
- Service scientifique de l'ASD , DR sc . nat , Julia Burgener ; dossier spécialisé la vitamine D 2017 .
- Sébastien Penlou. Préparation d'haptènes de la vitamine D et obtention d'anticorps monoclonaux anti 25 hydroxyvitamine D pour la mise au point d'un immunodosage simultané des deux 25 hydroxyvitamines D2 et D3. Chimie organique. Université Claude Bernard - Lyon I, 2004. Français. fftel-00952865f
- Shaw NJ. Prevention and treatment of nutritional rickets. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2016

Référence Bibliographique

- SHIRAZI, H. A. et coll. « 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation ». *Exp Mol Pathol.*, 2015, 98(2):240-5 47
- Souberbielle J.C ,Crmier C, Kindermans Cet al , vitaminDstatus and Kedfiling.serum parathyroydhormon reference range in the eldery ; *J clin Endocrin cell Metab* 2001;86 :3086-3090
- Souidi M, Dubrac S, Parquet M, Lutton C. Hepatic and extrahepatic sterol 27-hydroxylase: roles in cholesterol and bile acid metabolism and associated diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27 : 100–11
- Sun X, Zemel MB. Calcium and 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulation of adipokine expression.
- Tiphane Huet , Explication de la relation structure-fonction du recepteur de la vitamine D.20100
- Tissandié, Emilie Yann Guéguen, Jean-Marc A. Lobaccaro, Jocelyne Aigueperse, Maâmar Souidi Vitamine D :métabolisme,régulationet maladies associées *MEDECINE/SCIENCES* 2006 ; 22 : 1095-100
- Viard, J. Vitamine D et pathologies infectieuses. *Medecine Nucleaire*, 2015, 39, pp. 430-434
- Vincent Amstutz ,Bernard Favrat, Jacques Cornuz ,Marc-Antoine Krieg , Vitamine D : actualité et recommandations ,2021, ISSN: 1660-9379
- W.F. Rigby, T. Stacy, M.W. Fanger Inhibition of T lymphocyte mito-genesis by 1,25-dihydroxyvitamin D3 (calcitriol) *J Clin Invest*, 74 (1984), pp. 1451-1455 CrossRefView Record in ScopusGoogle Scholar.
- Yvan avramove , vitamine D kotopharma 2016 .

Référence Bibliographique

✓ Webographie

- <http://www.pharmnet-dz.com/m-6264-calcium-d3-wml-500-mg--400-ui->
- <https://labosalem.dz/vit-d3-salem-200-000-ui/>
- <http://drgauthier-nutrition-obesite.fr/wp-content/uploads/vit-D.jpg>
- <https://parapharmtarzaali.com/boutique/sante/vitalite-et-immunite/defenses-immunitaires/vitamine-d3/>
- <https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/le-systeme-excreteur-l-anatomie-du-systeme-uri-s1279>
- <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2012/revue-medicale-suisse-361/vitamine-d-et-insuffisance-renale-chronique-regain-d-interet-pour-une-vitamine-oubliee>
- <https://www.em-consulte.com/article/848512/vitamine-d-et-rein>
- <https://www.greenfacts.org/fr/glossaire/pqrs/systeme-endocrinien-glandes-endocrines.htm>
- <https://intox-detox.fr/cUknfHWJk6f3>
- <https://www.anses.fr/fr/content/vitamine-d>
- <https://www.soinsdetoic.com/definitions/la-peau-systeme-cutane>
- <https://www.u-picardie.fr/decouverte/sante/index.php>
- <http://drgauthier-nutrition-obesite.fr/2016-2/>
- <https://www.vidal.fr/actualites/17798-vitamine-d-et-memoire-une-nouvelle-voie-de-recherche.html>
- <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/evolution/accompagnement-pedagogique/accompagnement-au-lycee/terminale-2012/un-regard-sur-levolution-de-lhomme/evolution-dans-la-lignee-humaine/quelques-aspects-genetiques-de-levolution-des-populations-humaines-homo-sapiens-sapiens/histoire-evolutive-de-la-pigmentation-de-la-peau-humaine/Effet-de-la-richeesse-en-melanine-synthese-vitamine-D>
- https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2006/11/medsci20062212p1095/medsci20062212p1095.html
- https://www.doctissimo.fr/html/sante/analyses/sa_753_vitami_d3_.htm
- <https://nouvelles.ulaval.ca/2022/02/01/la-covid-19-entraîne-la-mort-de-cellules-immunitaires-essentielles-pour-lutter-contre-linfection-612db2c3162c38d3a300cc6844150d03>

Référence Bibliographique

- <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/nutrition-nutriments/vitamine-d/besoins-sources-dapport>
- https://www.researchgate.net/publication/265730538_Vitamine_D_et_sante_cardiovasculaire
- <https://www.alloprof.qc.ca/fr/eleves/bv/sciences/le-systeme-reproducteur-masculin-et-son-anatomie-s1299>
- <https://ivi-fertilite.fr/blog/la-vitamine-d-et-la-fertilite/#:~:text=Si%20la%20vitamine%20D%20est,bon%20fonctionnement%20du%20syst%C3%A8me%20reproducteur.>
- <https://naturellemaman.com/la-vitamine-d-augmente-la-fertilite/>
- <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse-753/carence-en-vitamine-d-et-immunite-sous-optimale-un-defi-en-periode-de-covid>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7377790/#bib0270>
- <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01452274/document>
- https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/VITAMINE_D-25 .
- <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2006/11/medsci20062212p1095.pdf>
- <https://www.semanticscholar.org/paper/Vitamine-D-%3A-M%C3%A9tabolisme%2C-r%C3%A9gulation-et-maladies-Tissand%C3%A9>
- https://www.aquaportail.com/definition-3506-vitamine-d.html#l_action
- https://www.ocljournal.org/articles/oclj/full_html/2014/03/oclj140001/oclj140001.htfile:///C:/Users/cad/Desktop/recovitamed_vidailhet__0.pdf
- <https://www.rts.ch/decouverte/sante-et-medecine/corps-humain/8073517-labsorption-digestive-du-calcium-est-telle-totalement-sous-contr%C3%B4le-de-la-vita>
- [file:///C:/Users/cad/Desktop/Pharmacie_2016_H%C3%A9raud%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/cad/Desktop/Pharmacie_2016_H%C3%A9raud%20(1).pdf)
- <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01452274/document>
- https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/14925/Jean_Karine_2003_memoire.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- https://www.ocljournal.org/articles/oclj/full_html/2014/03/oclj140001/oclj140001.html
- <https://microbiologiemedicale.fr/peau-anatomie/>
- <https://www.britannica.com/science/7-dehydrocholesterol>
- <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-d-calciferols.html>

Référence Bibliographique

- https://patrice-hardouin.canoprof.fr/eleve/Sciences%20en%20Hôtellerie-Restauration/1_STHR/nutrition_humaine_eleve/activities/absorption_GLP.xhtml
- https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2006/11/medsci20062212p1095/medsci20062212p1095.html
- https://www.em-consulte.com/article/901788/vitamine-d-chez-la-personne-agee%C2%A0-pourquoi%C2%A0-quand%C2%A0https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2010/05/medsci2010264p417/medsci2010264p417.html
- <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-cellules-beta-3117/>
- <https://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/os-generalites>
- <https://dune.univ-angers.fr/fichiers/20080899/2015PPHA5129/fichier/5129F.pdf>
- https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/8151/Desrosiers_Melissa_2008_memoire.pdf?sequence=1&isAllowed=yhttps://www.futura-sciences.com/sante/definitions/corps-humain-systeme-nerveux-central-15268/
- http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2016_LAHALLE_PRISCA.pdf
- file:///C:/Users/cad/Desktop/BUPHA_T_2016_LAHALLE_PRISCA%20vitamin%20d%20%20%205.pdf
- <https://www.aquaportail.com/definition-11524-osteoblaste.html>
- <https://jeretiens.net/difference-entre-immunite-innee-et-immunite-adaptative/>
- <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01311988/document>
- <https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/pdf/2006/11/medsci20062212p1095.pdf>
- <https://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-lymphocytes-b.html>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891171/>
- <https://www.docteurcliv.com/maladie/hypervitaminose-d.aspx#Point%20de%20départ>
- <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-319/vitamine-d-actualite-et-recommandations>
- <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-dépendance-et-toxicité-des-vitamines/hypervitaminose-intoxication-par-la-vitamine#:~:text=Symptomatologie%20de%20l'intoxication%20par%20la%20vitamine%20D&text=Une%20anorexie%20des%20nausées%20et, finalement%20d'une%20insuffisance%20rénale>
- <http://cuen.fr/manuel/spip.php?article7>

Référence Bibliographique

- <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-de-lanutrition/vitamines/excès-de-vitamine>
- <https://www.conservation-nature.fr/food/exces-de-vitamine-d3/>
- <https://www.nutriting.com/actu/vitamine-d-et-courbe-en-j/>
- https://www.researchgate.net/figure/Schema-de-lanatomie-du-coeur_fig1_29611090
- <https://fr.dreamstime.com/macrophage-activation-polarisation-image129349256>

ANNEXES

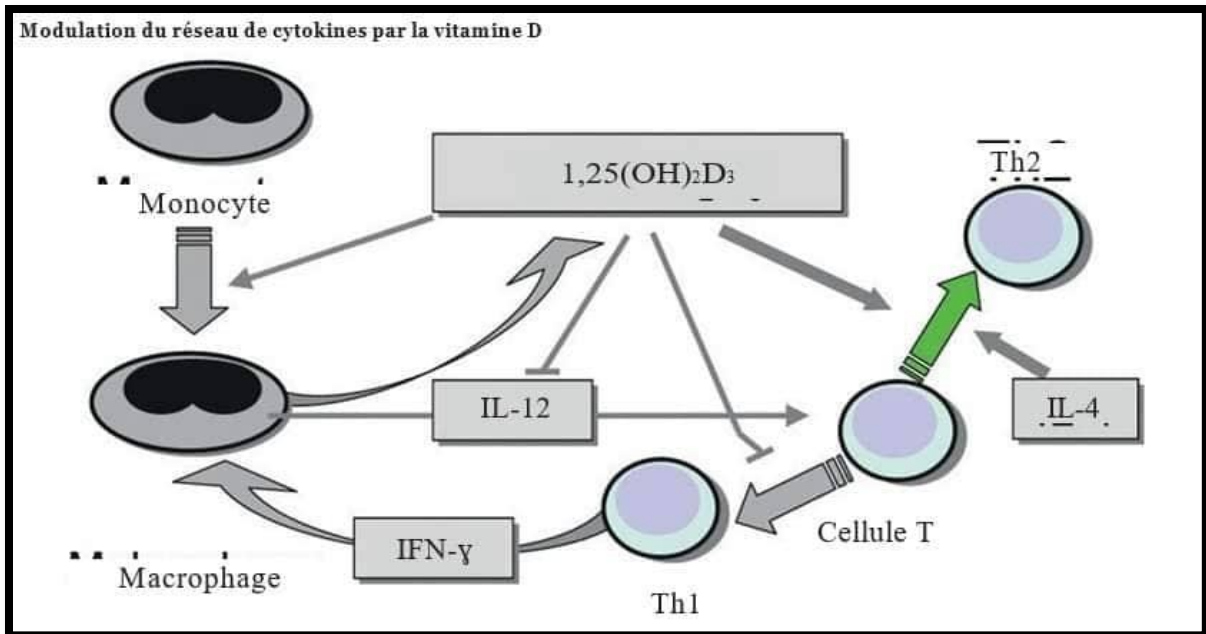


Figure 45 : modulation du réseau de cytokines par la vitamine D3 (Piecshamann , Pecerlik., *et al.*; 2003)

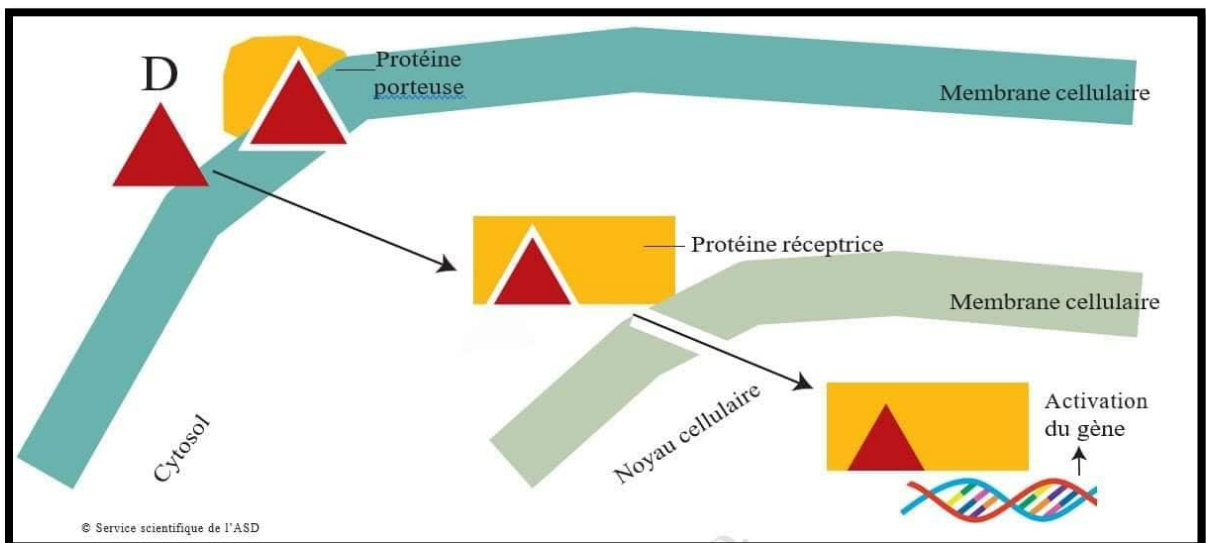


Figure 46 : activation du gène par le complexe vitamine D3 – récepteur (Burgener., 2017)