



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale: بيولوجيا الحيوان قسم

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Étude statistique descriptive de l'association entre la carence en vitamine D et les maladies auto-immunes

Présenté par : BENMECHIRAH Narimane

Le : 25/06/2025

CHERRAD Rayene

Jury d'évaluation :

Président : BENHIZIA Hayet (MCA - UConstantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : GHARZOULI Razika (MCA - UConstantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : LATRECHE Fethi (MAA - UConstantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2024– 2025

Remerciements

Nous rendons grâce à Allah, Le Tout-Puissant, Le Sage et Le Miséricordieux, qui nous a accordé la force, la patience et la persévérance pour mener à bien ce travail. C'est par Sa lumière que nous avons avancé, et par Sa volonté que nous sommes arrivées jusqu'ici.

*C'est avec une immense reconnaissance que nous remercions notre précieuse encadrante, Madame **GHARZOULI-FERTOUL Razika**, Maître de conférences à l'Université de CONSTANTINE 1, qui a été bien plus qu'une guide tout au long de ce travail. Par sa gentillesse, sa patience, et son soutien constant, elle a su rendre cette expérience enrichissante et rassurante. Toujours à l'écoute, disponible et encourageante, elle a cru en nous même dans les moments de doute. Merci du fond du cœur pour votre accompagnement humain et inspirant. Merci infiniment.*

*Nous souhaitons également exprimer nos remerciements les plus chaleureux à l'ensemble des chefs de service de l'Hôpital Universitaire de Constantine **Monsieur Kamel, Madame Houda, Madame Afifa**, ainsi qu'à **Monsieur Belabed K**, qui nous ont accueillies avec bienveillance et facilité l'accès aux informations nécessaires à notre enquête. Leur collaboration a grandement contribué à l'aboutissement de ce travail.*

*Nous remercions sincèrement Madame le **Dr BENHIZIA Hayet**, Présidente du jury, pour sa bienveillance, son écoute et la qualité de ses remarques, ainsi que **Monsieur LATRECHE Fethi**, Examinateur, pour l'intérêt porté à notre travail d'enrichir le débat scientifique par sa présence au sein du jury, et pour ses observations éclairées. Nous leur exprimons toute notre gratitude et notre respect.*

*Mademoiselle **LACHEBI Ahlem** pour son aide pratique et ses encouragements*

*Nous remercions l'ensemble de nos enseignants pour leur accompagnement tout au long de notre parcours. Nos remerciements vont également à **Monsieur Bendjaballah**, Chef du Département, pour sa disponibilité et son soutien envers les étudiants*

Enfin, nous exprimons notre gratitude à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Que chacune trouve ici l'expression de notre reconnaissance sincère.

DÉDICACE

Tout d'abord, ce travail est dédié à Allah, Le Tout-Puissant, Qui m'a accordé la force, la patience et la lumière nécessaire pour le mener à bien. Louange à Lui, en toute étape.

À ma douce maman, Saïda,

Mon refuge, mon souffle, ma lumière. Celle dont l'amour ne connaît ni limite ni condition. Pour ses prières, ses larmes cachées, ses sacrifices. Ce travail est un modeste reflet de tout ce qu'elle a semé en moi. Qu'Allah la protège et la comble, comme elle m'a comblée toute ma vie.

À mon chère papa Rabeh,

Mon repère, celui dont la force tranquille m'a portée sans jamais faiblir. Pour son amour discret, ses encouragements, et cette confiance qu'il m'a toujours donnée. Ce travail est aussi le fruit de tout ce qu'il m'a appris par le cœur. Merci, papa.

À mes frères de cœur, Habib et Zinou,

Mes complices, mes protecteurs, Plus que des frères, des amis fidèles, Ceux dont la présence apaise et dont l'amour ne se dit pas toujours avec des mots. Merci pour vos regards fiers, vos gestes simples et votre soutien que je ressens même dans le silence.

À ma grand-mère, que Dieu a rappelée à Lui,

Pour tout son amour, ses prières et les souvenirs gravés dans mon cœur. Que Dieu lui accorde Sa miséricorde et Sa lumière.

À ma meilleure copine Marame,

Mon épaule, mon éclat de rire, ma force tranquille. Merci d'avoir été là, sans condition. Ton amitié est un trésor rare, et ce travail porte un peu de tout ce que tu m'as apporté. Je te le dédie avec affection et gratitude.

À mes chères copines Amina, Dounia, Racha, Rania, Soundous, Saïda, Meriem,
et toutes les autres précieuses amies qui ont accompagné ce parcours. Merci pour vos mots d'encouragement, votre bienveillance et votre belle énergie.

À ma binôme Rayane

Mon partenaire de chaque étape, merci pour ta confiance, ton sérieux et les beaux moments partagés.

Et enfin à moi-même,

pour avoir traversé les doutes sans jamais abandonner, pour avoir cru en mes rêves même quand c'était difficile, pour chaque effort silencieux, chaque victoire intérieure. Ce travail est une preuve de ma persévérance, et je me l'offre comme un hommage à tout ce que j'ai su affronter avec dignité.

NARIMANE

DÉDICACE

*Je tiens tout d'abord à remercier **ALLAH**, le Tout-Puissant et Miséricordieux, pour la connaissance et l'étude qu'il m'a accordées et pour avoir atteint ce grand jour.*

*Je dédie ce travail, avec tous mes vœux de réussite, de prospérité et de bonheur
À **moi-même**, je suis celui qui a aimé la connaissance, qui y a trouvé joie et bonheur, et qui, grâce à elle, a commencé à voir la terre comme un paradis. Je suis celui qui s'est fatigué, qui s'est couché tard, qui a pleuré et qui a persisté à vouloir atteindre le plus haut.*

*À **mes chers parents**, pour leurs innombrables sacrifices, leur amour inconditionnel, leur tendresse, leur soutien constant et leurs prières tout au long de mes études. Aucune dédicace ne saurait exprimer pleinement l'amour et la gratitude que je ressens d'avoir des parents aussi formidables. Merci d'avoir toujours été là pour moi.*

*À **mon cher frère Amine** ainsi qu'à **mes deux sœurs, Selma et Ibtissam**, pour leur soutien moral indéfectible.*

*À **mes chères amies, Ferial et Dhikra**, qui sont comme des sœurs pour moi. Merci pour votre amitié sincère, votre présence constante et tous les beaux souvenirs que nous avons partagés.*

*À **mon partenaire, Narimane**, je te remercie du fond du cœur pour ton engagement et ta précieuse coopération dans la réalisation de cette thèse.*

*À **mes collègues bien-aimées Tata Karima, Zahra, Omnia, Aya,ayouch, koko,radia, Ilham et Ikram**, merci pour votre aide, votre soutien, et pour avoir rendu ce parcours plus facile et agréable.*

*Je tiens également à remercier toute ma famille élargie pour son soutien, ainsi que toutes les personnes qui ont pris le temps de répondre à mes questionnaires et prié pour moi.
Votre bienveillance m'a profondément touchée.*

RAYANE

Table des matières

Remerciement et dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Chapitre I. La vitamine D..... 4

1. Définition de la vitamine D	4
2. Origine	4
2.1 Origine exogène.....	5
2.2 Origine endogène.....	6
3. Métabolisme de la vitamine D	7
3.1 Biosynthèse de la vitamine D3	7
3.2 Catabolisme de la vitamine D3.....	8
4. Régulation du métabolisme de la vitamine D	10
4.1 Régulation de la synthèse	11
4.2 Régulation du catabolisme.....	11
5. Les mécanismes d'action de la vitamine D.....	13
5.1 Les effets génomiques	13
5.2 Les effets non génomiques	14
6. Rôle classique et non classique de vitamine D	15
6.1 Effets non classiques : rôle extra-osseux	15
6.2 Effets classiques : rôle intra-osseux.....	16
7. La génétique de la vitamine D	16

Chapitre II Les maladies auto -immunes..... 20

1. Définition des maladies auto immunes (MAI).....	20
2. Classification des maladies auto immunes	20
3. Mécanisme de la rupture de la tolérance au soi	22
3.1 Perte de tolérance et auto-immunité	22
3.1.1 Tolérance centrale	22
3.1.2 Tolérance périphérique.....	22
3.2 L'auto-immunité pathologique	23
3.3 L'auto-immunité physiologique	23
4. Les facteurs de risque	24

4.1	Environnementaux et origine.....	24
4.2	Les hormones sexuelles	25
4.3	Aspects Épidémiologie	26
5.	Génétiques de l'auto-immunité.	26
5.1	Génétique des maladies auto immunes monogéniques	27
5.2	Génétique des maladies auto immunes communes multigéniques.....	28
6.	Implications de la vitamine D dans les maladies auto-immunes	30
Chapitre III. Association entre la vitamine D et les maladies auto-immunes.....		32
1.	La vitamine D active cible les cellules immunitaires	32
2.	Vitamine D et le système immunitaire adaptatives.....	32
2.1	Effet de la vitamine D sur Lymphocytes T.....	32
2.2	Effet de la vitamine D sur Lymphocytes B	33
2.3	Vitamine D et cellules dendritiques régulatrices	33
3.	Vitamine D et le système immunitaire inné.....	34
3.1	Impact de vitamine D sur les macrophages	34
3.2	Auto-antigenes et vitamine D	36
3.3	Les auto-anticorps et vitamine D.....	37
4.	Vitamine D et maladies auto-immunes	37
4.1	Lupus érythémateux disséminé.....	37
4.2	Diabète de type 1	38
4.3	Sclérose en plaques	38
Partie pratique		41
1.	Objectif de l'étude	42
2.	Population étudiée	42
3.	Données recueillies	42
3.1.	Le questionnaire.....	42
3.2.	Analyse des données.....	43
4.	Résultats et discussion.....	44
4.1	Répartition selon le sexe	44
4.2	Répartition selon Age.....	44
4.3	Ville actuelle et origine géographique	45
4.4	L'origine ethnique	46
4.5	Selon leur poids.....	47

4.6	Niveau socio-économique	48
4.7	Selon la profession	49
4.8	Niveau éducatif	49
4.9	Exposition au soleil	50
4.10	Le taux en vitamine D	51
4.11	Le régime alimentaire.....	52
4.12	Antécédents médicaux liés à la vitamine D	53
4.13	Le changement d'humeur.....	54
4.14	Symptômes de la carence en vitamine D	55
4.15	Fracture osseuse	56
4.16	Le tabagisme	57
4.17	Prise et évolution de compléments alimentaires en vitamine D.....	58
4.18	Exposition à des polluants ou produits chimiques	59
4.19	L'utilisation de la crème solaire	60
4.20	La consanguinité	61
4.21	Les maladies rénales et intestinales.....	62
4.22	Répartition diverses maladies auto-immunes.....	62
4.23	Maladies Intestinales et Carence en vit D.....	63
4.24	Maladies auto-immunes et Carence en vit D.....	64
	Conclusion et perspectives	66
	Références Bibliographiques	69

Annexe

Résumé

Listes des figures

Figure 1 : Structure des vitamines D2 et D3	5
Figure 2: Schéma du métabolisme de la vitamine D.....	9
Figure 3: Métabolisme de la vitamine D.....	10
Figure 4: Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires	Erreur ! Signet non défini.1
Figure 5: Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D	Erreur ! Signet non défini.
Figure 6: Modèle pour les actions non génomiques de la 1,25(OH)2D.....	Erreur ! Signet non défini.
Figure 7: Répartition des patients selon le sexe.	Erreur ! Signet non défini.5
Figure 8: Répartition des patients selon l'âge	Erreur ! Signet non défini.6
Figure 9: Répartition des patients selon leur ville actuelle et origine géographique	Erreur ! Signet non défini.7
Figure 10: Répartition des patients selon l'origine ethnique	Erreur ! Signet non défini.8
Figure 11: Répartition des personnes selon leur poids.....	Erreur ! Signet non défini.9
Figure 12: Répartition des personnes selon leur niveau socio-économique	Erreur ! Signet non défini.9
Figure 13: Répartition des patients selon leur profession	50
Figure 14: Répartition des patients selon le niveau d'éducatif	Erreur ! Signet non défini.1
Figure 15: Temps passé à l'extérieur par jour.....	Erreur ! Signet non défini.2
Figure 16: Répartition des patients selon leur taux en vitamine D	Erreur ! Signet non défini.3
Figure 17: Répartition des patients selon leur régime alimentaire.....	Erreur ! Signet non défini.4
Figure 18: Antécédents médicaux liés à la vitamine D.....	Erreur ! Signet non défini.5
Figure 19: Le changement d'humeur	Erreur ! Signet non défini.6
Figure 20: symptômes de la carence en vitamine D	Erreur ! Signet non défini.7
Figure 21: Fracture osseuse.....	Erreur ! Signet non défini.8
Figure 22: Le tabagisme.....	Erreur ! Signet non défini.9
Figure 23: Prise et évolution de compléments alimentaires en vitamine D.....	60
Figure 24: montre l'exposition à des polluants ou produits chimiques	61
Figure 25: L'utilisation de la crème solaire	Erreur ! Signet non défini.2
Figure 26: Répartition des patients selon la consanguinité.	Erreur ! Signet non défini.2
Figure 27: La répartition selon le type des maladies.....	Erreur ! Signet non défini.3
Figure 28: Répartition diverses maladies auto-immunes	Erreur ! Signet non défini.4
Figure 29: Carence en Vit D et Maladies Intestinales.....	Erreur ! Signet non défini.5

Listes des tableaux

Tableau 1 :Sources alimentaires riches en vitamine D.....	6
Tableau 2 : Classification et liste des maladies auto immune.....	21
Tableau 3 : Les principaux gènes associés dans les maladies auto immunes.....	30
Tableau 4 : Effet de la 1,25OHD3 sur les cellules du système immunitaire.....	36
Tableau 5 : Maladies auto-immunes et Carence en vitamineD	65

Liste des abréviations

- **1,25D3MARRS** : Membrane-Associated Rapid Response Steroid-binding Protein
- **9CRA** : 9-cis Retinoic Acid
- **9K** : Calbindine D9k
- **AIRE** : Auto-Immune Regulator
- **AGS** : Aicardi-Goutières Syndrome
- **ALPS** : Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome
- **anti-CD40** : Anticorps anti-CD40
- **APS/APECED** : Autoimmune Polyendocrine Syndrome
- **BAY K-8644** : Agoniste des canaux calciques
- **BCR** : B Cell Receptor
- **bHLH** : Basic Helix-Loop-Helix
- **Breg** : Lymphocyte B régulateur
- **Ca** : Calcium
- **C1q** : Protéine du complément
- **C1qA** : Sous-unité de C1q
- **C2** : Protéine du complément
- **C4** : Protéine du complément
- **CBP** : CREB-Binding Protein
- **CD** : Cluster of Differentiation
- **CD28** : Lymphocyte T Cluster de Différenciation 28
- **CD4+** : Lymphocyte T Cluster de Différenciation 4
- **CD8+** : Lymphocyte T Cluster de Différenciation 8
- **CD80** : Lymphocyte T Cluster de Différenciation 80
- **CD86** : Lymphocyte T Cluster de Différenciation 86
- **CCL22** : Chimiochine CCL22
- **CCR4** : Récepteur de chimiochine
- **CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- **CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène
- **CpG** : Motif cytosine-phosphate-guanine
- **CR2/CD21** : Récepteur du complément
- **CTLA-4** : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4
- **CYP2D25** : Cytochrome P famille 2, sous famille D, polypeptide 25.
- **CYP2R1** : Cytochrome P famille 2, sous famille R, polypeptide 1.
- **CYP24A1** : Cytochrome P450 famille 24, sous famille A, polypeptide 1.
- **CYP27A1** : Cytochrome P450 famille 27, sous famille A, polypeptide 1.
- **CYP27B1** : Cytochrome P famille 27, sous famille B, polypeptide 1.
- **CYP3A4** : Cytochrome P famille 3, sous famille A, polypeptide 4.
- **DBP** : Vitamin D Binding Protein
- **DEFB4** : Défensine β -4
- **DHCR7** : 7-Dehydrocholesterol Reductase
- **DID** : Diabète Insulino-Dépendant
- **DG** : Diacylglycérol
- **ERp57** : Protéine chaperonne
- **Fas** : Récepteur de mort cellulaire
- **FasL** : Ligand de Fas
- **FCGR2A** : Récepteur des IgG

-
- **FGF23** : FibroblastGrowth Factor 23
 - **FOXP3** : Facteur de transcription des Treg
 - **GDP** : GuanosineDiphosphate
 - **GM-CSF** : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
 - **GRP58** : Protéine chaperonne
 - **GTP** : Guanosine Triphosphate
 - **GWAS** : Genome-Wide Association Study
 - **HAT** : Histone AcetylTransferase
 - **HDAC / HDAC3** : Histone Deacetylase
 - **HLA** : HumanLeukocyteAntigen
 - **HNF4 α** : HepatocyteNuclear Factor 4 alpha
 - **IFN / IFN- γ** : Interféron
 - **IgA / IgG / IgM** : Immunoglobulines
 - **IL-10RA / IL-10RB** : Récepteurs de l'interleukine 10
 - **IL-12 / IL-23 / IL-2 / IL-4 / IL-5 / IL-17** : Interleukines
 - **ILT3** : Immunoglobulin-likeTranscript 3
 - **IP3** : Inositol Triphosphate
 - **LED** : Lupus Érythémateux Disséminé
 - **LL-37** : Peptide antimicrobien
 - **MAI** : Maladies Auto-Immunes
 - **MAP kinases** : Mitogen-Activated Protein Kinases
 - **MIP-3 α** : Macrophage Inflammatory Protein 3-alpha
 - **M-DC** : MyeloidDendriticCell
 - **NF- κ B** : Facteur de transcription
 - **NPT2b** : Transporteur sodium-phosphate
 - **OHN** : 25-hydroxyvitamine D
 - **P450** : Cytochrome P450
 - **P-DC / P-DCs** : Plasmacytoid Dendritic Cells
 - **PBMC** : Peripheral Blood MononuclearCells
 - **PD-L1** : Programmed Death-Ligand 1
 - **Pdia3** : Protéine réceptrice membranaire
 - **PKC** : Protein Kinase C
 - **PLC** : Phospholipase C
 - **PO4-3** : Phosphate
 - **PPAR α / γ** : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
 - **PR** : Polyarthrite Rhumatoïde
 - **PRA / PWM** : PokeweedMitogen
 - **PTPN22** : Protéine tyrosine phosphatase
 - **PXR** : Pregnane X Receptor
 - **pSS** : Syndrome de Gougerot-Sjögren
 - **Ras-PKC zêta** : Voie de signalisation
 - **ROS** : ReactiveOxygenSpecies
 - **RXR** : Retinoid X Receptor
 - **SHP** : Small Heterodimer Partner
 - **SLE** : Systemic Lupus Erythematosus
 - **SNP** : Single NucleotidePolymorphism
 - **SPENCDI** : Spondyloenchondrodysplasiawith Immune Dysregulation
 - **T1D** : Type 1 Diabetes
 - **Tregs** : Regulatory T cells
 - **Th17** : T helper 17 cells

-
- **TLR / TLR2/1** : Toll-LikeReceptor
 - **Tr1** : Type 1 Regulatory T Cell
 - **TRPV6** : TransientReceptorPotentialVanilloid 6
 - **VHC** : Virus de l'Hépatite C

Introduction

Introduction

La vitamine D, souvent appelée « vitamine du soleil », est en réalité un groupe de prohormones liposolubles indispensables à l'organisme. Elle joue un rôle central dans le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. Elle est principalement synthétisée au niveau de la peau sous l'effet des rayons UVB, mais peut également être apportée par l'alimentation (Holick, 2007 ; Bouillon et al., 2019).

La vitamine D suscite aujourd'hui un intérêt croissant pour ses propriétés immunomodulatrices. Elle participe à la régulation de l'immunité innée et adaptative, notamment en inhibant la prolifération des lymphocytes T auto-réactifs et en favorisant l'action des cellules régulatrices (van Etten & Mathieu, 2005). Elle influence également l'expression de gènes impliqués dans la tolérance immunitaire (Aranow, 2011).

De nombreuses études épidémiologiques ont observé une association entre une carence en vitamine D et une incidence plus élevée de certaines maladies auto-immunes, telles que le lupus érythémateux systémique, la sclérose en plaques ou le diabète de type 1 (Munger et al., 2006 ; Arnson, Amital, & Shoenfeld, 2007).

Les maladies auto-immunes constituent un groupe de pathologies chroniques et complexes dans lesquelles le système immunitaire attaque les cellules et tissus de l'organisme qu'il est censé protéger. Cette perte de tolérance immunologique peut entraîner des inflammations systémiques et des atteintes organiques progressives. Leur étiologie est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux et nutritionnels (Davidson & Diamond, 2001 ; Rose & Mackay, 2014).

Avec une prévalence mondiale estimée entre 5 % et 10 % de la population, et une nette prédominance féminine, ces pathologies représentent aujourd'hui un véritable défi de santé publique (Fairweather & Rose, 2004). Dans ce contexte, l'hypothèse d'un lien entre carence en vitamine D et développement de maladies auto-immunes soulève des enjeux importants en matière de prévention et de prise en charge.

Cette mémoire vise à explorer cette problématique à travers une revue d'articles scientifiques récents dans l'aspect théorique composée de 3 chapitres : la première porte sur la vitamine D, le deuxième sur les maladies auto-immunes, et le troisième sur leur relation, appuyé par une étude statistique descriptive visant à évaluer la relation entre les taux sériques de vitamine D et la présence de maladies auto-immunes.

Les deux questions principales posées dans ce travail sont les suivantes :

Existe-t-il une relation statistiquement significative entre les taux sériques de vitamine D et l'incidence des maladies auto-immunes ?

Quels sont les facteurs de risque les plus incriminés dans la carence de la vitamine D ?

Chapitre I
La vitamine D

Chapitre I. La vitamine D

1. Définition de la vitamine D

La vitamine D est le précurseur d'une hormone stéroïdienne, il est hydroxylé en 25hydroxyvitamine D [25(OH)D] dans le foie (forme de stockage), et ensuite transformée en 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D], également connue sous le nom de calcitriol (la forme active), qui est principalement produite par les reins (**Souberbielle et al., 2013**). Dans les cellules, un récepteur nucléaire est présent pour le 1,25(OH)₂D, cependant aucun récepteur membranaire ou cellulaire n'est identifié pour le 25(OH)D. La vitamine D, qui présente trois doubles liaisons et une chaîne latérale, est un stéroïde dont le second cycle est ouvert.

La vitamine D ne se dissout pas dans l'eau, mais elle est soluble dans les graisses et l'alcool. Elle se dégrade à la lumière et à l'oxygène, et reste stable jusqu'à une température de 38°C. 1 microgramme (1 µg) de vitamine D correspond à 40 unités internationales (UI) (**Mallet, 2014**).

La vitamine D est classée comme Prohormone, puisqu'elle a une origine externe (alimentation) et interne à la fois. Elle s'active lors de sa transformation en hydroxyle. La vitamine D influence la santé osseuse, la contraction musculaire, l'activité du système immunitaire, le métabolisme du calcium et du phosphore et d'autres fonctions dont ils ne peuvent certainement pas avoir conscience (**Guerville & Ligneul, 2023**).

2. Origine

La vitamine D provient de deux sources distinctes : D2 ou D3, la forme D2 (ergocalciférol) provient de sources végétales, ce qui est connu sous le nom de voie interne. Alors que la forme D3 (le cholécalciférol) est d'origine animale, on parle alors de voie externe. Il est proposé en tant que complément. On privilégie la forme de vitamine D3 parce qu'elle est au moins trois fois plus efficace que la vitamine D2 (**Bacchetta et al, 2010**).

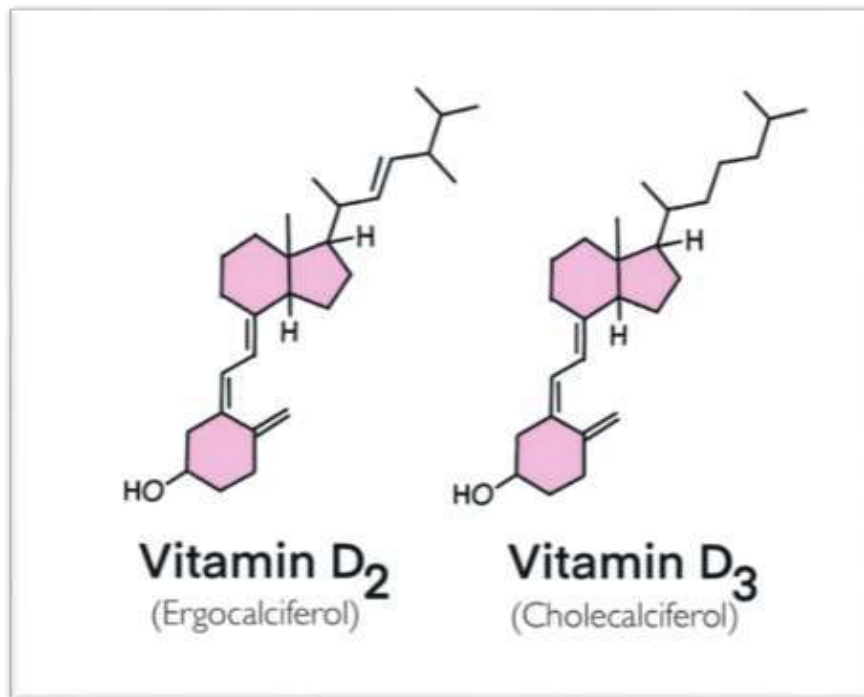


Figure 1 : Structure des vitamines D2 et D3(*Redirect Notice*, s. d.-b).

2.1 Origine exogène

On trouve de la vitamine D3 dans certains aliments, tels que les huiles de foie de poisson, quelques poissons riches en graisses (comme les sardines, le saumon, le hareng et le maquereau), ainsi que dans le foie et les jaunes d'œufs. Il est à noter que 38 % des apports en vitamine D proviennent de la consommation de poisson, 10 % de la consommation d'œufs et 18 % de la consommation de fromage (**Bacchetta et al, 2010**)

Tableau 1 : Sources alimentaires riches en vitamine D (**National Institutes of Health, 2022**)

Aucune entrée de table d'illustration n'a été trouvée.	Vitamine D3 (Animale)
Champignons exposés aux UV	Huile de foie de morue
Levure nutritionnelle enrichie	Poissons gras (saumon, maquereau, etc.)
Produits enrichis (laits végétaux, céréales)	Jaune d'œuf
Suppléments à base de plantes	Foie (ex. : foie de veau)
	Produits laitiers (enrichis)
	Produits enrichis (céréales, jus, laits végétaux)

La synthèse interne de la vitamine D3, qui se produit dans la peau lors de l'exposition aux rayons ultraviolets B (UVB) émis par la lumière solaire, est également essentielle. Lors de la synthèse du cholestérol 7-dihydroxyde, un intermédiaire est généré, lequel se retrouve dans les membranes cellulaires du derme et de l'épiderme. Elle se métabolise rapidement sous l'influence de la chaleur en vitamine D3, qui est ensuite libérée dans le système circulatoire. La synthèse de la vitamine D est donc fortement associée à l'exposition au soleil (**Mattila et al., 2002 ; Souberbielle, 2014**).

Cependant, malgré la présence de deux sources (internes et externes), l'homme souffre d'un manque de cette vitamine essentielle. C'est dû au nombre limité d'aliments qui contiennent beaucoup de vitamine D et leur consommation pas très élevée. En outre, la tendance à la synthèse de la nouvelle peau a pour effet de réduire sa quantité de 50 à 70%, du fait d'un ensemble de facteurs, dont certains sont directement liés à nos habitudes de vie actuelles (**Mattila et al., 2002 ; Souberbielle, 2014**).

2.2 Origine endogène

Même si la vitamine D2 est reconnue comme étant endogène, sa production dans l'organisme dépend de la saison, de la durée d'exposition au soleil et de la latitude. On la retrouve en abondance dans le règne des levures et des champignons. D'autres facteurs humains comme l'âge, la pigmentation de la peau, l'obésité ou l'excès de poids semblent diminuer la

composition. Effectivement, la quantité de 7-déhydrocholestérol dans les couches cutanées plus profondes décroît au fil du vieillissement ; un individu de 70 ans génère quatre fois moins de vitamine D que la moyenne (Mattila et al., 2002 ; Souberbielle, 2014).

3. Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D contient deux composés, la vitamine D2 ou ergocalciférol d'origine végétale (céréales, champignons, levures) et la vitamine D3 ou cholécalciférol, d'origine animale (poissons gras, aliments lactés enrichis). Il est produit aussi par la peau sous l'influence des radiations Ultra-violet (UVB) (Tissandié et al., 2006).

La vitamine D (D2 ou D3) doit être transformée au niveau du foie puis les reins pour devenir pleinement actifs en se liant à un récepteur présent dans le tissu cible puis transmis dans le sang par la vitamin D-bindingprotein (DBP) puis il est hydroxylé dans le foie pour former la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] reins (Souberbielle et al., 2013).

3.1 Biosynthèse de la vitamine D3

La vitamine D est essentiellement biologiquement inactive et doit être convertie en métabolites hydroxylés pour obtenir une activité hormonale. Son activation implique deux étapes d'hydroxylation.

La première étape est effectuée principalement dans le foie, la vitamine D en position C25 étant hydroxylée par l'enzyme du cytochrome P450, CYP2R1 (appelé 25-hydroxylase), à 25-hydroxyvitamine D [25 (OH) D]. Il existe plusieurs autres enzymes CYP capables d'hydroxylation, comme CYP27A1, CYP3A4 et CYP2D25, mais le CYP2R1 qui localisée dans les microsomes est l'enzyme la plus importante pour la 25 hydroxylation. Le système et il semble dépendre principalement de la concentration de vitamine D (Makris et al., 2021).

En fait, les personnes qui portent des mutations dans le gène CYP2R1 ont un taux inhabituellement bas de 25 (OH) D3.

La première enzyme découverte CYP27A1 capable d'effectuer cette première étape hépatique. La 25(OH)D3 est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP (vitamin D binding protein pour la transporter jusqu'au rein. Le complexe 25(OH)D3/DBP est internalisé dans la cellule rénale du tubule contourné proximal via la mégaline, ce qui représente l'un des mécanismes d'entrée (Tissandié et al., 2006).

La deuxième étape de l'activation de la vitamine D est la formation de $1\alpha, 25$ dihydroxyvitamine D [ou calcitriol, $1\alpha, 25$ (OH) $_2$ D]. Cela se produit dans les reins principalement par une autre enzyme, CYP27B1 ou 1α -hydroxylase. Cette deuxième hydroxylation se produit en position C1 au niveau du carbone. Le calcitriol est à nouveau connecté au VBDP et revient au cycle corporel entier (Makris *et al.*, 2021).

Il est actuellement reconnu que la 1α -hydroxylase est exprimée dans de nombreux autres tissus extrarénaux, y compris la peau, le cerveau et l'intestin important, et est administré un facteur autocrine / paracrine avec des fonctions cellulaires spécifiques.

Après sa synthèse, la vitamine D3 active se propage dans le corps et affecte les organes cibles tels que les intestins, les os, les reins et la thyroïde. Nous avons identifié d'autres emplacements de comportement : il participe au niveau de l'épiderme.

En contribuant à la conservation de l'intégrité des matériaux par la production d'invalcrine, une protéine essentielle dans la membrane cornéenne des kératinocytes. Au niveau du système nerveux central, il joue un rôle protecteur en synthétisant des facteurs neurotrophiques. La présence d'un métabolisme spécifique de la vitamine D3 dans ces deux organes indique une activité autocrine et / ou paracrine dans ces tissus (Tissandier *et al.*, 2006).

La 1α -hydroxylase rénale fonctionne sous un contrôle strict de la $1\alpha, 25$ (OH) $_2$ D, de l'hormone parathyroïdienne (PTH), du facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23) et des niveaux sériques en calcium (Ca) et phosphate (PO $_4$ -3). Habituellement, le FGF23 influence les cellules tubulaires proximales du rein pour contrôler l'excrétion de phosphate, préservant ainsi l'équilibre systémique du phosphate. Toutefois, le FGF23 a aussi la capacité d'agir sur la production du calcitriol au niveau des cellules tubulaires proximales en inhibant l'expression de la 1α -hydroxylase et en stimulant celle de la 24 -hydroxylase (Makris *et al.*, 2021).

3.2 Catabolisme de la vitamine D3

La concentration en circulation de $1, 25$ (OH) $_2$ D3 (activité de vitamine D) dépend également de son catabolisme des cellules cibles. La CYP24A1 catalyse la transformation de $1, 25$ (OH) $_2$ D3 en $1, 24, 25$ -trihydroxyvitamine D3 ($1, 24, 25$ (OH) $_3$ D3), qui est le premier pas dans la voie de dégradation de la vitamine D menant à sa forme inactive, l'acide calcitroïque. À l'inverse de CYP27A1 et CYP27B1, qui sont principalement présentes dans le foie et le rein,

CYP24A1 est ubiquitaire. Cette enzyme régule donc le niveau de la vitamine D3 active à travers tout l'organisme (Tissandié *et al.*, 2006).

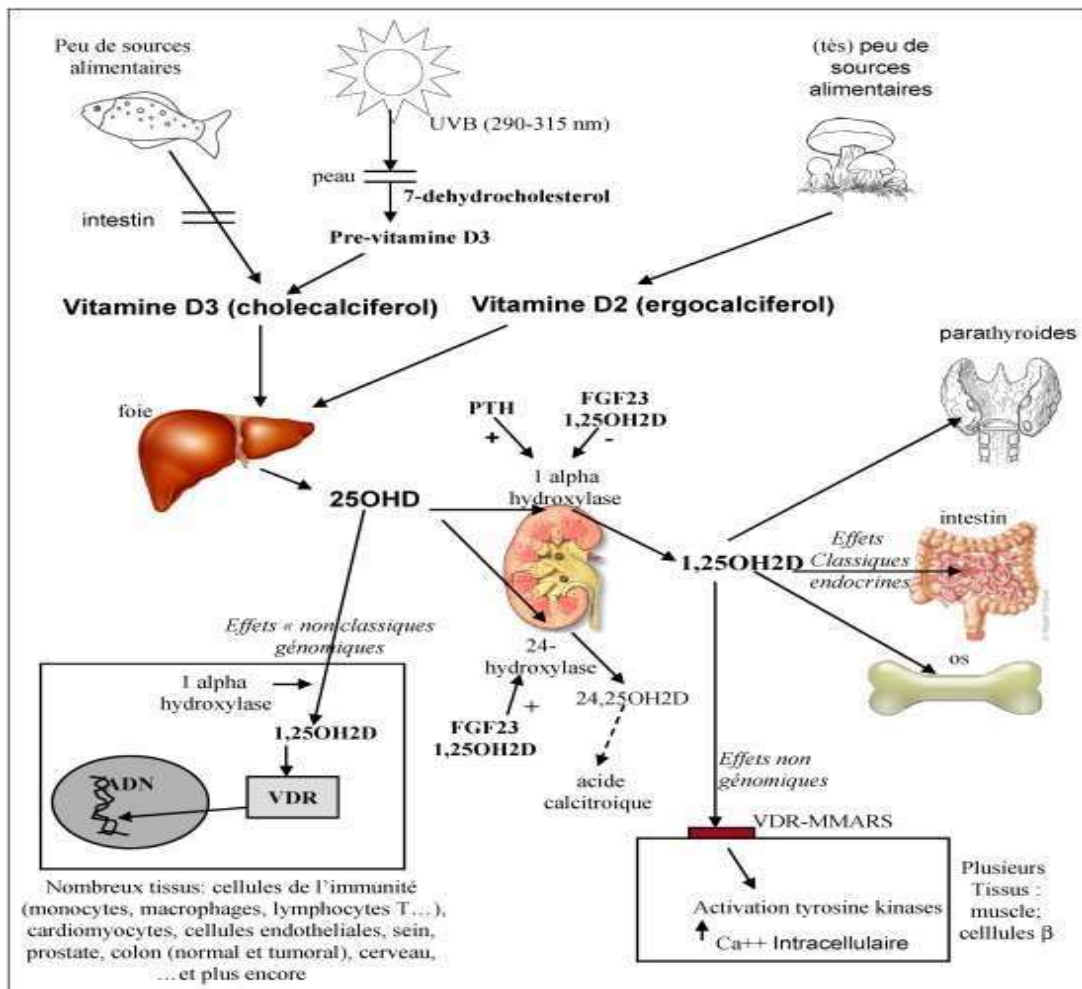


Figure 2 : Schéma du métabolisme de la vitamine D (Souberbielle *et al.*, 2013).

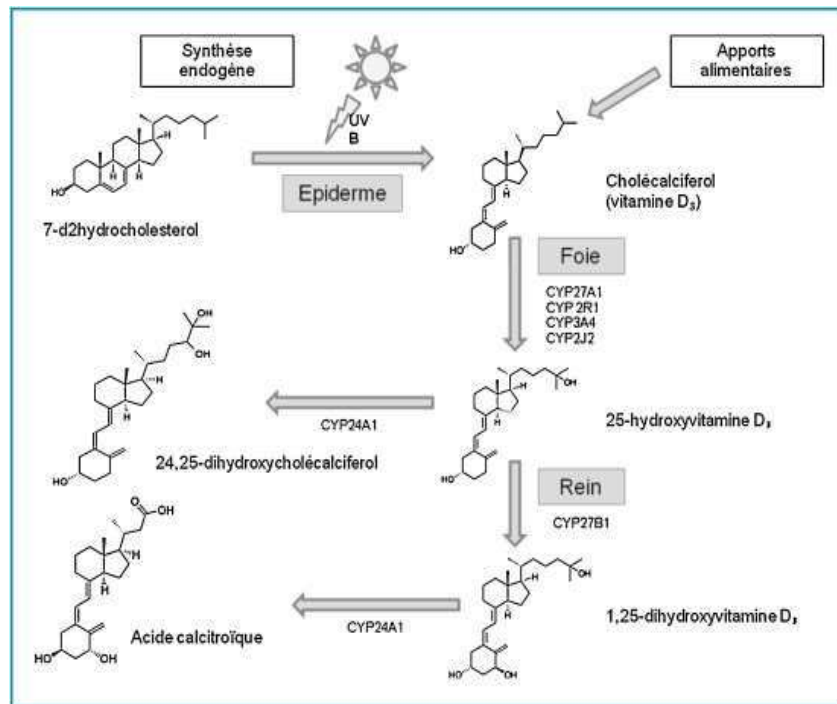


Figure 3 : Métabolisme de la vitamine D(Landrier, 2014).

4. Régulation du métabolisme de la vitamine D

La régulation du métabolisme de la vitamine D₃ est principalement assurée par les enzymes qui participent à sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou à son catabolisme (CYP24A1). Cette régulation implique des hormones, principalement la PTH ou parathormone, qui réagissent à des variations de l'homéostasie calcique. Ainsi que des molécules d'origine lipidique ayant une activité autocrine ou paracrine à travers des récepteurs nucléaires (Figure3) (Tissandier *et al.*, 2006).

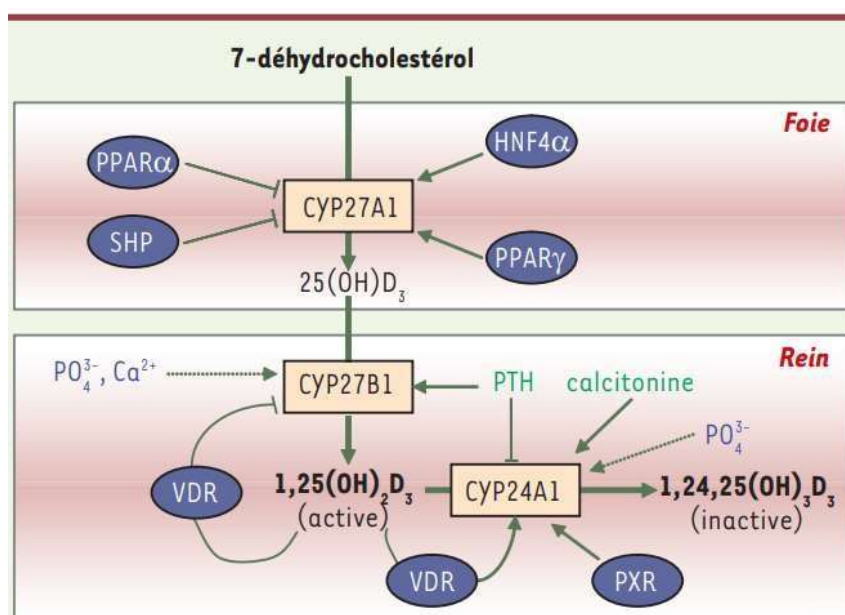


Figure 4: Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires (Tissandré *et al.*, 2006).

4.1 Régulation de la synthèse

La concentration circulante de 25(OH)D3 est faiblement régulée. Effectivement, plus il y a de vitamine D synthétisée ou ingérée, plus la production de 25(OH)D3 est importante. Toutefois, au niveau du foie, CYP27A1, qui joue un rôle dans sa production, est régulé au stade de la transcription par des récepteurs nucléaires. Parmi les exemples, on peut mentionner PPAR α et γ , qui sont activés par des ligands comme les acides gras polyinsaturés, HNF4 α qui est activé par phosphorylation, et SHP, un récepteur nucléaire qui a une fonction de répression transcriptionnelle (Tissandré *et al.*, 2006).

Dans le rein, l'activité de la CYP27B1, qui produit l'hormone active (1,25(OH)D3), est strictement régulée. Lors d'une hypocalcémie, les glandes parathyroïdes libèrent la PTH, qui joue un rôle de contrôle positive. Par contre, une hypercalcémie, une hypophosphatémie et/ou une augmentation de la concentration plasmatique de 1,25(OH)2D3 inhibent la sécrétion de la PTH. De plus, les phosphates, le calcium et la 1,25(OH)2D3 ont aussi la capacité d'agir directement sur l'enzyme, influençant ainsi le taux circulant de l'hormone active.

4.2 Régulation du catabolisme

La régulation de la CYP24A1 dans les reins est responsable de la dégradation de la vitamine D3. Les apports en phosphates et la PTH modulent l'activité et l'expression de cette enzyme contrairement à leur effet sur CYP27B1. Par ailleurs, une recherche récente suggère que la calcitonine régule l'expression du gène CYP24A1 par le biais de la voie de signalisation Ras-PKC zêta (protéine kinase C isoforme zêta). Cependant, le récepteur « classique » de la vitamine D3, VDR (vitamin D receptor), est le facteur de transcription majeur associé à la régulation du gène codant la 24-hydroxylase. Cette protéine fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires, qui sont des facteurs de transcription activés par des ligands (les hormones ou les molécules lipophiles). Le 1,25(OH)₂D₃ active la transcription de CYP24A1 en se liant à l'hétérodimère constitué par VDR et RXR (récepteur X rétinolique), un récepteur pour l'acide rétinolique 9-cis qui reconnaît des séquences spécifiques (séquences VDRE, vitamin D response element) dans le promoteur du gène. De plus, le VDR jouerait un rôle direct dans l'inhibition de l'expression de la CYP27B1 dans les reins. Cette répression résulterait de la liaison de l'hétérodimère VDR/RXR à un facteur de transcription de type bHLH (basic helix-loop-helix) qui a la capacité d'interagir avec un motif consensus dénommé « boîte E » situé sur le promoteur de la CYP27B1. Grâce à l'action du VDR, le 1,25(OH)₂D₃ peut contrôler sa propre synthèse et son propre catabolisme. Un autre récepteur nucléaire, le PXR (Pregnane X receptor), qui joue un rôle 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. Par conséquent, les médicaments anti-épileptiques ou anti-convulsifs qui activent le PXR, ainsi que les corticostéroïdes, peuvent entraîner une carence en vitamine D. Lorsque ces médicaments sont prescrits sur une longue durée, comme c'est souvent le cas chez les patients atteints d'épilepsie ou d'arthrite, un supplément de vitamine D peut s'avérer nécessaire (Tissandier *et al.*, 2006).

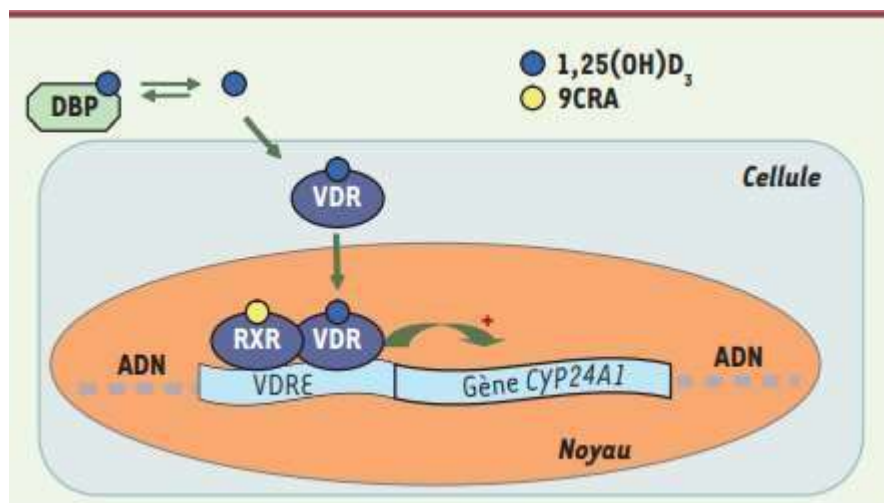


Figure 5 : Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D (Tissandié *et al.*, 2006).

La vitamine D active, 1,25(OH)₂D₃, se circule liée à la DBP (vitamin D binding protein). 1,25(OH)₂D₃ s'introduit dans la cellule cible et se lie à son récepteur nucléaire VDR (vitamin D receptor). Le complexe 1,25(OH)₂D₃/VDR forme un hétérodimère avec RXR (retinoic X receptor) pour ligand l'acide rétinique 9-cis (9CRA). Le VDR/RXR hétérodimère se fixe à des séquences spécifiques (séquences VDRE, vitamin D response element). Cela entraîne une activation (+) de la transcription du gène CYP24A1 (Tissandié *et al.*, 2006).

5. Les mécanismes d'action de la vitamine D

L'effet du métabolite actif de la vitamine D, la 1,25(OH)₂D, s'exerce via deux mécanismes différents ayant chacun un impact distinct :

5.1 Les effets génomiques

Les effets génomiques de la vitamine D sont bien établis et s'exercent via le récepteur de la vitamine D (VDR), un membre de la famille des récepteurs nucléaires. Le VDR est exprimé dans la majorité des types cellulaires, expliquant ainsi pourquoi la vitamine D peut réguler l'expression d'un grand nombre de gènes. Une fois activée, la forme hormonale de la vitamine D, le 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol), se lie au VDR dans le cytoplasme. Ce complexe VDR-calcitriol est ensuite transporté dans le noyau, où il forme un hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR).

Ce complexe RXR-VDR se fixe alors sur des éléments de réponse à la vitamine D

(VDRE) présents dans les régions promotrices de gènes cibles, pour en activer ou inhiber l'expression. Cette régulation dépend du recrutement de coactivateurs ou corépresseurs, et elle est influencée par la structure de la chromatine (méthylation, acétylation des histones).

Le VDR peut également réguler certains gènes en absence de ligand, suggérant un mode d'action plus complexe.

De plus, la vitamine D est impliquée dans la régulation épigénétique : elle module l'expression de méthyltransférases d'ADN, de méthylases d'histones, ainsi que d'enzymes acétylases (HAT) et désacétylases (HDAC). Elle influence ainsi la structure de la chromatine et l'accessibilité des gènes à la transcription. Enfin, via le VDR, elle est également capable de réguler l'expression de microARNs (miARNs), renforçant son rôle central dans la modulation des fonctions cellulaires et immunitaires (**Landrier, 2014**).

5.2 Les effets non génomiques

Le 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol), en plus de ses effets génomiques, exerce aussi des actions non génomiques rapides, incompatibles avec une régulation génique classique. Ces effets sont attribués à un récepteur membranaire, Pdia3 (également connu sous les noms ERp57, GRP58 ou 1,25D₃-MARRS), qui intervient notamment dans la transcalcitachia, c'est-à-dire l'absorption rapide du calcium au niveau intestinal. Ce phénomène a également été observé dans d'autres types cellulaires comme les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules β du pancréas. Après liaison du calcitriol, Pdia3 active diverses voies de signalisation intracellulaire, incluant les phospholipases A₂ et C, les MAP kinases, la protéine kinase C (PKC) ainsi que les canaux calciques voltage-dépendants, induisant des réponses en quelques secondes à quelques minutes. Bien que ces effets soient initialement attribués à Pdia3, des études récentes ont également mis en évidence la participation du récepteur nucléaire VDR dans cette signalisation rapide, suggérant un rôle combiné. Comme d'autres hormones stéroïdiennes (œstrogène, progestérone, corticostéroïdes), la vitamine D semble donc aussi agir via des récepteurs membranaires. Dans l'intestin, les effets rapides du 1,25(OH)₂D₃ ont été confirmés par l'augmentation du flux calcique, non inhibée par l'actinomycine D (inhibiteur transcriptionnel), mais stoppée par des inhibiteurs des canaux calciques de type L et de la PKC. Des activateurs comme le BAY K-8644 (canaux de type L) et les esters de phorbol (PKC) peuvent reproduire ces effets, ce qui confirme leur implication dans la transcalcitachia (**Landrier, 2014 ; Bikle, 2014 ; Bikle, 2021**).

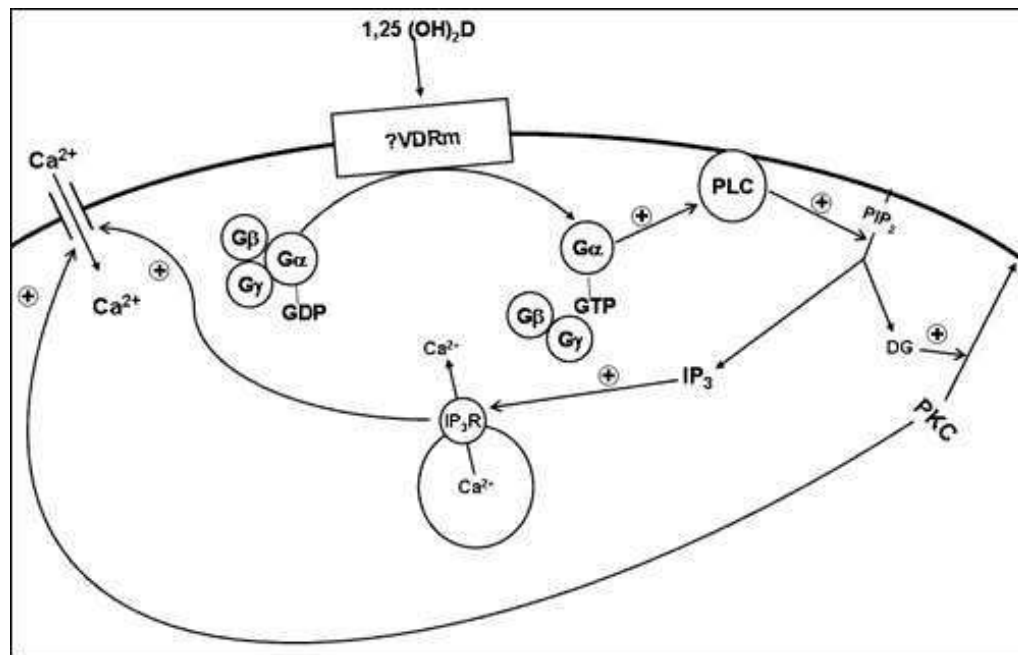


Figure 6 : Modèle pour les actions non génomiques de la 1,25(OH)₂D (Bikle, 2021).

Le 1,25(OH)₂D se lie à un récepteur membranaire présumé. Il est présumé que le 1,25(OH)₂D se fixe à un récepteur membranaire. Cela provoque l'activation d'une protéine G (remplacement du GDP par le GTP et dissociation des sous-unités β et γ de la sous-unité α désormais activée). Le Gα-GTP stimule la phospholipase C (PLC) (β ou γ), qui hydrolyse le phosphatidylinositol bisphosphate (PIP₂) en inositol trisphosphate (IP₃) et en diacylglycérol (DG). L'IP₃ libère le calcium des réserves intracellulaires à travers le récepteur IP₃ présent dans le réticulum endoplasmique ; la DG active la protéine kinase C (PKC). Le calcium ainsi que la PKC ont la capacité de contrôler le passage du calcium à travers la membrane plasmique via différents canaux calciques, y compris les canaux calciques de type L (Bikle, 2021).

6. Rôle classique et non classique de vitamine D

6.1 Effets non classiques : rôle extra-osseux

L'importance de la vitamine D pour la santé à tous les âges, ses effets qu'il bien au-delà du métabolisme osseux. Une carence en vitamine D est associée à un risque accru de nombreuses maladies, notamment l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires, certains cancers, les infections, les troubles cognitifs et auto-immuns. Le mode de vie moderne contribue à cette carence, aggravant ces risques. Chez les personnes âgées, elle peut affecter la force musculaire et les fonctions cognitives. Chez l'enfant, notamment durant la grossesse, elle peut

entraîner des complications graves pour la mère et l'enfant, augmentant le risque d'infections et de maladies à long terme. Bien que la vitamine D joue un rôle important dans le système immunitaire, les bénéfices de la supplémentation restent discutés selon les études (**Abdellaoui et al., 2020**).

6.2 Effets classiques : rôle intra-osseux

Le 1,25(OH)₂D joue un rôle crucial dans la régulation de l'équilibre calcium-phosphore en favorisant leur absorption au niveau intestinal. Elle favorise la synthèse de protéines cruciales pour ce mécanisme, y compris TRPV6, la calbindine 9K et NPT2b. Quand les apports de calcium ou de phosphore sont insuffisants ou dans certaines situations pathologiques, ce processus aide à maximiser la minéralisation des os. Un manque grave de vitamine D peut provoquer des maladies telles que le rachitisme ou l'ostéomalacie, alors qu'un déficit modéré peut encourager l'ostéoporose en stimulant la remodelage osseux grâce à la PTH. Des recherches indiquent que l'apport en vitamine D (≥ 800 UI/J), particulièrement lorsqu'il est associé au calcium, diminue le risque de fractures, notamment chez les individus de plus de 70 ans et ceux présentant initialement une carence (**Cavalier & Souberbielle, 2009**).

7. La génétique de la vitamine D

La vitamine D joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du calcium, la santé osseuse et le bon fonctionnement immunitaire. Sa synthèse, son transport, son activation et sa dégradation sont régulés par plusieurs facteurs génétiques. La production cutanée de vitamine D₃ à partir du 7-déhydrocholestérol, stimulée par les rayons UVB, dépend notamment de l'activité du gène DHCR7, dont certaines variations génétiques peuvent diminuer l'efficacité de cette conversion (**Wang et al., 2010**). Le transport de la vitamine D dans la circulation sanguine est assuré par la protéine de liaison à la vitamine D (DBP), codée par le gène GC. Des polymorphismes de ce gène influencent les concentrations sériques de vitamine D totale et libre, la forme biologiquement active (**Nielson et al., 2016**).

Par la suite, l'hydroxylation hépatique de la vitamine D en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] est catalysée par une enzyme codée par le gène CYP2R1, puis un second hydroxylation rénal, assurée par l'enzyme 1 α -hydroxylase (gène CYP27B1), permet la conversion en forme active 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D] (**Jones et al., 2014**).

Des mutations dans ces gènes peuvent limiter la capacité à activer efficacement la vitamine D, même en présence d'un apport adéquat. Enfin, le gène CYP24A1, impliqué dans la dégradation de la forme active, peut lorsqu'il est surexprimé, entraîner une élimination prématurée de la vitamine D active (**Christakos et al., 2016**).

Ces facteurs génétiques contribuent largement à l'hétérogénéité interindividuelle observée dans le statut vitaminique D, indépendamment de l'exposition au soleil ou des apports nutritionnels. La connaissance de ces variations génétiques permet d'envisager une approche plus personnalisée de la prévention et de la supplémentation en vitamine D, notamment via des analyses génétiques ciblées (**Manousaki et al., 2017**).

Les concentrations sériques de vitamine D sont fortement influencées par des facteurs génétiques, comme en témoignent les études sur les jumeaux, qui estiment à environ 80 % la part d'héritabilité. Des recherches cliniques sur des patients asthmatiques ont confirmé ce lien génétique, notamment à travers des études d'association pangénomiques (GWAS) qui ont identifié des variantes impliquées dans le métabolisme de la vitamine D.

La protéine de liaison à la vitamine D (DBP ou VDBP), codée par un gène fortement polymorphe, joue un rôle central en transportant 85 à 90 % des métabolites de la vitamine D. Ses isoformes diffèrent par leur affinité de liaison, influençant ainsi les taux de 25(OH)D. Ces variations génétiques, en particulier les allèles Gc1F, Gc1S et Gc2, ont été étudiées pour leur impact sur les différences ethniques en matière de statut vitaminique et pourraient avoir des implications importantes pour les politiques de santé publique. Cependant, ces disparités restent encore insuffisamment prises en compte (**Tsang et al., 2023 ; Newton et al., 2019**).

Le gène CYP2R1, situé sur le chromosome 11p15.2, code pour la principale 25-hydroxylase hépatique, enzyme responsable de la conversion de la vitamine D en 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D], forme circulante reflétant le statut en vitamine D. Une partie de la variabilité des taux sériques de 25(OH)D dans la population s'explique par des polymorphismes du CYP2R1.

Des études menées sur des familles nigérianes atteintes de rachitisme ont mis en évidence deux mutations faux-sens du gène CYP2R1 (L99P et K242N), responsables d'une altération de l'activité enzymatique, confirmée par des essais *in vitro*. Ces mutations, en particulier à l'état homozygote, entraînent une baisse marquée de la production de 25(OH)D, indiquant un mécanisme de transmission semi-dominant. Les sujets hétérozygotes présentaient

des déficits modérés, avec une réponse partielle au traitement par vitamine D. Ces résultats suggèrent que les mutations de CYP2R1 peuvent être responsables d'un rachitisme génétique rare, sans toutefois être retrouvées dans les formes sporadiques (**Thacher & Levine, 2016**).

Le gène CYP27B1, localisé sur le chromosome 12q13.13.3, est impliqué dans l'hydroxylation rénale de la 25(OH)D₃ pour produire la forme biologiquement active de la vitamine D, la 1,25(OH)₂D₃. Un polymorphisme génotypique spécifique (CC, rs10877012) du CYP27B1 a été associé à un risque accru de diabète de type 1 dans les populations égyptiennes et britanniques. De plus, une interaction génétique synergique entre ce polymorphisme et le génotype GG du gène CYP2R1 renforce le risque de développer la maladie. Les individus porteurs de ces deux génotypes présentent également des taux significativement réduits de vitamine D et de calcium, suggérant un impact combiné sur le métabolisme calcique et l'immunité (**Basit, 2013**).

CYP24A1A Le gène CYP24A1A représente le troisième gène du cytochrome P-450 qui joue un rôle dans le contrôle du taux de vitamine D. Il code la protéine d'inactivation 1 α ,25(OH)₂D. Le gène CYP24A1A se trouve sur le chromosome 20, précisément en 20q13.2-q13.3, et occupe une longueur de 20,53 kb sur le brin inverse. Dans une recherche familiale utilisant le TDT, un SNP intronique, rs17219315, a été associé aux niveaux de 25(OH)D. Ce SNP a été intégré dans une autre recherche d'association concernant le CYP24A1 et la 25(OH)D sérique, où aucune concentration significative pour ce gène n'a été observée (**Basit, 2013**).

Chapitre II

Les maladies auto-immunes

Chapitre II Les maladies auto -immunes

1. Définition des maladies auto immunes (MAI)

Les maladies auto-immunes sont un ensemble de pathologies caractérisées par une réponse immunitaire dirigée contre les propres composants de l'organisme, en raison d'une perte de tolérance au soi. Ce dérèglement immunologique implique l'activation inappropriée des lymphocytes T et B, entraînant une inflammation chronique et des lésions tissulaires spécifiques ou systémiques. Les causes sont multifactorielles : une prédisposition génétique (notamment certaines variations HLA), des facteurs environnementaux (infections virales, exposition à certains agents chimiques), des perturbations hormonales et des défauts dans les mécanismes de régulation immunitaire sont souvent impliqués (**Davidson & Diamond, 2001 ; Rose & Mackay, 2014**). Parmi les maladies auto-immunes les plus fréquentes, on retrouve le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques et le diabète de type 1. Le traitement repose sur l'usage de médicaments immunosuppresseurs ou immunomodulateurs, visant à réduire l'activité auto-immune et à limiter les dommages tissulaires (**Tsokos, 2011**). La recherche continue de progresser pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et développer des thérapies plus ciblées.

2. Classification des maladies auto immunes

La classification des maladies reste un domaine scientifique soumis à l'incertitude, surtout en l'absence d'une compréhension précise des mécanismes engagés. La difficulté de classer les maladies auto-immunes est un exemple parfait. Aide à faire la distinction entre les deux principaux types de maladies auto-immunes : certains sont limités à certains organes appelés maladies auto-immunes « spécifiques à l'organe », et certaines qui sont affectées par de nombreux tissus et appelées maladies auto-immunes « systémiques » comme il est mentionnée dans le (**Tableau 2**)(**Janeway *et al.*,2001**).

Tableau 02: Classification et liste des maladies auto immunes <https://maladie-autoimmune.fr/maladies-auto-immunes/>

Maladies auto-immunes spécifiques d'organes	Maladies auto-immunes non spécifiques d'organes (systémiques)
Glandes endocrines : - Thyroïdites : maladie de Hashimoto et maladie de Basedow - Maladie d'Addison - Diabète de type 1 - Ovarite auto-immune Foie et tube digestif : - Hépatites auto-immunes - Cirrhose biliaire primitive - Maladie de Biermer - Maladie cœliaque Système nerveux : - Myasthénie - Lambert-Eaton - Guillain-Barré - Sclérose en plaques Œil : - Ophtalmie sympathique Peau : - Pemphigus - Pemphigoïdes - Pelade - Vitiligo	Connectivites : - Polyarthrite rhumatoïde - Lupus systémique - Sclérodermie systémique - Syndrome de Gougerot-Sjögren - Myopathies inflammatoires (dont syndrome des antisynthétases) - Connectivite mixte Vascularites primitives : - Artérite à cellules géantes - Maladie de Takayasu - Maladie de Kawasaki - Périartérite noueuse - Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener) - Granulomatose éosinophilique avec polyangéite (Churg-Strauss) - Polyangéite microscopique - Vascularite à IgA (anciennement purpura rhumatoïde) - Vascularite à Ac anti-MBG - Maladie de Behçet Autre : - Polychondrite atrophiante - Syndrome des antiphospholipides

3. Mécanisme de la rupture de la tolérance au soi

3.1 Perte de tolérance et auto-immunité

Le système immunitaire est responsable de l'identification et de la mise en œuvre des réponses appropriées pour éliminer les antigènes non auto-immuns et prévenir la réponse nocive aux antigènes auto-immuns, appelée tolérance immunitaire. Pour maintenir l'équilibre de l'homéostasie immunitaire, l'individu doit être tolérant à ses propres substances potentiellement antigéniques. Une fois cette tolérance perturbée, l'auto-immunité apparaît.

Selon le lieu d'origine de l'état, l'auto-immunité peut être classée en deux types : tolérance centrale et tolérance périphérique (Zhang & Lu ,2018)

3.1.1 Tolérance centrale

La tolérance centrale se déroule dans les organes lymphoïdes centraux, tels que le thymus pour les lymphocytes T et la moelle osseuse pour les lymphocytes B, où ces cellules immunitaires se forment. Pendant leur développement, les lymphocytes subissent des réarrangements génétiques aléatoires qui créent des récepteurs spécifiques aux antigènes. Si ces récepteurs reconnaissent faiblement les antigènes du soi, les lymphocytes sont sélectionnés positivement, c'est-à-dire qu'ils peuvent survivre car ils ne sont pas dangereux pour l'organisme. En revanche, si les récepteurs reconnaissent fortement les antigènes du soi, les lymphocytes sont considérés comme auto-réactifs et subissent une sélection négative, entraînant leur élimination par apoptose (mort cellulaire programmée). Cependant, cette sélection n'est pas parfaite, car tous les antigènes du soi ne sont pas présents dans les organes centraux. Par conséquent, certains lymphocytes auto-réactifs peuvent échapper à ce contrôle et circuler dans le corps, nécessitant des mécanismes supplémentaires pour prévenir l'autoimmunité (Mackay & I, 2000).

3.1.2 Tolérance périphérique

Elle intervient en dehors des organes lymphoïdes centraux et empêche l'activation des lymphocytes auto-réactifs qui auraient échappé à la sélection centrale. Elle repose sur plusieurs stratégies : (Mackay & I, 2000).

- **Ignorance immunologique** : certains auto-antigènes sont physiquement inaccessibles aux lymphocytes (protégés par des barrières), ou bien la mort cellulaire empêche leur libération.

De plus, certains lymphocytes expriment des signaux qui limitent leur interaction avec les tissus.

- **Anergie clonale** : si un lymphocyte T rencontre un antigène sans recevoir un second signal de costimulation (nécessaire à son activation), il entre dans un état d'inactivité métabolique réversible. Cela le rend incapable de répondre, et il peut être ensuite éliminé.
- **Contrôle homéostatique** : il repose notamment sur la molécule **CTLA-4**, exprimée par les lymphocytes T activés. CTLA-4 entre en compétition avec CD28 pour interagir avec les molécules CD80/86 sur les cellules présentatrices d'antigène. Cette interaction désactive les lymphocytes T, limitant leur action.
- **Régulation par les lymphocytes T régulateurs (Tregs)** : ces cellules jouent un rôle clé en inhibant l'activation ou les fonctions effectrices d'autres lymphocytes. Elles produisent des cytokines immunosuppressives ou interfèrent avec les signaux intracellulaires des cellules cibles. Leur identification et leur rôle dans l'auto-immunité font encore l'objet de recherches (Mackay & I, 2000).

3.2 L'auto-immunité pathologique

La pathogenèse des maladies auto-immunes repose sur une perturbation de l'homéostasie des lymphocytes B et T, impliquant une activation polyclonale des lymphocytes B, la présence de cellules auto-réactives, ainsi qu'un déséquilibre entre les lymphocytes T effecteurs et régulateurs. Cette dérégulation est bien illustrée dans la vascularite cryoglobulinémique associée au virus de l'hépatite C (VHC) et le syndrome de Sjögren primaire (pSS), où une expansion de lymphocytes B auto-réactifs, souvent déficients en CR2/CD21, a été observée. Ces cellules, rendues anergiques vis-à-vis des signaux du récepteur B, demeurent réactives aux signaux des récepteurs TLR, pouvant ainsi déclencher une rupture de la tolérance immunitaire. Parallèlement, les vascularites des gros vaisseaux, telles que la maladie de Behçet et la maladie de Horton, sont dominées par une infiltration T, avec un déséquilibre du ratio Th17/T régulateurs. Ce déséquilibre semble associé à une élévation de l'interleukine-21 dans le microenvironnement, faisant de cette cytokine une cible thérapeutique potentielle (Terrier, 2012).

3.3 L'auto-immunité physiologique

L'auto-immunité physiologique correspond à une réactivité contrôlée du système immunitaire envers certains antigènes du soi, qui ne conduit pas à une réponse pathologique.

Loin d'être anormale, cette forme d'auto-immunité est considérée comme une composante essentielle de l'homéostasie immunologique. Elle se manifeste notamment par la présence d'auto-anticorps naturels, principalement de type IgM, produits indépendamment d'une stimulation antigénique spécifique, et jouant un rôle dans la clairance des cellules apoptotiques et des débris cellulaires (**Coutinho et al., 2000**). Par ailleurs, des lymphocytes T faiblement autoréactifs, échappant à la sélection négative thymique, persistent en périphérie et contribuent à la surveillance immunitaire, sans provoquer d'inflammation (**Matzinger, 2002**). Ces éléments sont maintenus en échec par des mécanismes de tolérance périphérique, tels que l'action des lymphocytes T régulateurs (Tregs), qui inhibent l'activation de cellules autoréactives et préviennent ainsi le déclenchement de réponses auto-immunes délétères (**Sakaguchi et al., 2008**). Ainsi, l'auto-immunité physiologique constitue un état d'équilibre dynamique entre reconnaissance du soi et tolérance, et son dérèglement peut aboutir à des pathologies auto-immunes.

4. Les facteurs de risque

L'étiologie des maladies auto-immunes (MAI) demeure encore mystérieuse. Bien qu'elles puissent relever de causes diverses, on admet généralement que c'est la combinaison à la fois de facteurs génétiques et de facteurs liés à l'environnement qui joue un rôle prépondérant dans le développement de l'auto-immunité pathologique (**Huck & Zouali, 1996**).

4.1 Environnementaux et origine

L'auto-immunité est fortement influencée par des facteurs environnementaux, bien que peu soient clairement identifiés. Parmi eux, on retrouve la fumée de tabac, certains médicaments, les métaux lourds, les UV ou encore les implants. Les infections jouent un rôle central via divers mécanismes, notamment le mimétisme moléculaire (où les antigènes d'agents infectieux ressemblent à ceux de l'hôte), le spreading d'épitope, l'activation bystander ou la persistance virale. Par exemple, *Streptococcus pyogenes* est lié à la fièvre rhumatismale, le virus Epstein-Barr au lupus (SLE), et HHV6 à la sclérose en plaques. Le microbiote intestinal et buccal influence également l'auto-immunité, comme en témoigne l'altération du microbiote avant l'apparition du diabète de type 1 ou la présence de *Porphyromonas gingivalis* dans la polyarthrite rhumatoïde. Cela s'inscrit dans l'hypothèse de l'hygiène, selon laquelle le manque d'exposition aux agents microbiens durant l'enfance dans les pays industrialisés perturbe la régulation immunitaire. D'autres facteurs incluent les

médicaments (certains pouvant induire un lupus médicamenteux), le gluten (dans la maladie cœliaque), des additifs alimentaires comme l'acide 2-octynoïque (impliqué dans la CBP), ou l'iode (favorisant l'auto-immunité thyroïdienne). Enfin, certains vaccins peuvent, dans de rares cas et chez des individus prédisposés, induire des réponses auto-immunes par mimétisme moléculaire, mais restent globalement sûrs et ne doivent être évités que durant les phases actives des maladies (**David & Pisetsky, 2023 ; Wang et al., 2015**).

La vitamine D, grâce à ses propriétés immunomodulatrices, est fréquemment déficiente chez les patients atteints de maladies auto-immunes, notamment dans les contextes urbains où l'exposition solaire est limitée. Une supplémentation préventive est ainsi envisagée pour soutenir la tolérance immunitaire.

Par ailleurs, le tabac constitue un facteur de risque environnemental majeur, fortement associé à la polyarthrite rhumatoïde, au lupus, à la CBP et au syndrome de Sjögren. Il agit via la modulation de l'expression génique et l'activation des récepteurs de l'immunité innée. Enfin, les défauts d'apoptose, processus essentiel à l'élimination des cellules, peuvent exposer des auto-antigènes, déclenchant une réponse auto-immune. Ce mécanisme est impliqué dans des pathologies comme le lupus (SLE), le diabète de type 1 (T1D) et la maladie cœliaque (**Wang et al., 2015**).

De plus, les facteurs environnementaux peuvent également jouer un rôle, car ils sont nécessaires pour déclencher l'activation du système immunitaire. Il s'agit notamment des changements hormonaux, du tabac, de l'alcool, des vaccins, des infections, de l'alimentation, des troubles alimentaires, du climat, etc.

Enfin, certaines maladies auto-immunes sont plus courantes chez certaines races et certains groupes ethniques. Par exemple, le diabète de type 1 est plus fréquent chez les personnes blanches, tandis que le lupus est plus grave chez les Afro-Américains et les Hispanique (**É et al ,2019**).

4.2 Les hormones sexuelles

Les hormones sexuelles jouent un rôle important dans l'immunité, comme en témoigne le fait que les femmes sont généralement plus résistantes aux infections que les mâles, produisant davantage d'anticorps et de cellules T. Cependant, cette hyperactivité du système immunitaire chez les femmes les rend aussi plus sujettes aux maladies auto-immunes. Ainsi, les maladies comme le lupus, la sclérodermie ou la polyarthrite rhumatoïde sont nettement plus fréquentes

chez elles. Dans le lupus, par exemple, les patientes présentent des taux élevés d'œstradiol et faibles d'androgènes, ce qui suggère un lien hormonal. Les variations hormonales durant la grossesse tendent à favoriser la rémission de la maladie, tandis que la prise de contraceptifs oraux riches en œstrogènes peut aggraver ou déclencher des rechutes, renforçant l'idée que les hormones sexuelles influencent directement la réponse immunitaire (**Huck & Zouali, 1996**).

4.3 Aspects Épidémiologie

Les pathologies auto-immunes constituent une préoccupation majeure en matière de santé publique. Actuellement, elles affectent entre 5 et 10 % de la population mondiale, dont une grande majorité (entre 70 et 80 %) surviennent chez les femmes avec un sex-ratio variable selon la MAI et pouvant aller jusqu'à : (**Grimm & Parel, 2019**).

- 18 femmes pour 1 homme dans la thyroïdite de Hashimoto ;
- 9 à 15 femmes pour 1 homme dans le syndrome de Gougerot-Sjögren ;
- 12 femmes pour 1 homme dans la sclérodermie ;
- 9 femmes pour 1 homme dans le lupus érythémateux ;
- 7 femmes pour 1 homme dans la maladie de Basedow ;
- 3 femmes pour 1 homme dans la sclérose en plaques, la maladie cœliaque et la polyarthrite rhumatoïde (**Item 192 UE VIII**).

Divers problèmes de santé tels que l'épuisement, l'invalidité, les douleurs et la dépression qui en résultent ont un impact significatif sur la qualité de vie des patients concernés. Elles constituent aussi un risque en soi pour les maladies cardiovasculaires, Par ailleurs, les maladies auto-immunes représentent la troisième source de morbidité/mortalité en Occident (**Grimm & Parel, 2019**).

Actuellement, on recense plus de 80 variétés de MAI, dont la moitié est jugée rare. Ces maladies présentent une vaste hétérogénéité : elles peuvent affecter le système digestif, endocrinien, tégumentaire, musculosquelettique ou même nerveux (**Grimm & Parel, 2019**).

5. Génétiques de l'auto-immunité.

L'auto-immunité résulte d'une interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux. La présence de maladies auto-immunes dans une même famille suggère un rôle important des gènes de susceptibilité, même si la plupart de ces pathologies sont polygéniques, impliquant plusieurs loci qui, pris isolément, n'augmentent que faiblement le

risque. Des mutations dans des gènes tels que AIRE (dans le syndrome APS), FOXP3 (dans l'IPEX), ou des composants du complément comme C1q (dans le lupus) sont à l'origine de formes monogéniques rares mais informatives. D'autres gènes, associés à la présentation antigénique (C1qA, C2, C4), la signalisation (FCGR2A), ou l'apoptose (Fas, FasL), participent également à la rupture de tolérance immunitaire. Les études GWAS ont révélé de nombreux polymorphismes SNP impliqués dans la régulation des voies Th1 et Th17 ou des gènes du CMH, principalement de classe II. À cela s'ajoute l'impact de l'environnement, comme les infections virales ou bactériennes, le statut nutritionnel, ou les différences géographiques et ethniques, qui modulent l'expression de ces susceptibilités génétiques. Une fois déclenchée, la réponse auto-immune active des mécanismes inflammatoires cellulaires et moléculaires, amplifiant les lésions tissulaires (Servettaz, 2018 ; Defrene, 2020).

5.1 Génétique des maladies auto immunes monogéniques

Les maladies auto-immunes monogéniques, bien que rares, suivent une transmission mendélienne et sont causées par des mutations à forte pénétrance identifiées grâce à l'analyse de liaison génétique. Elles ont joué un rôle fondamental dans la compréhension des mécanismes de tolérance immunitaire. Ces syndromes révèlent des seuils individuels de tolérance et permettent de distinguer deux grandes catégories de dérèglements : ceux du système immunitaire inné, qui entraînent souvent une auto-immunité systémique, comme dans le déficit héréditaire en C1q, la spondyloenchondrodysplasie avec dysrégulation immunitaire (SPENCDI) et le (SAG) ; et ceux de l'immunité adaptative, qui provoquent généralement une auto-immunité spécifique d'organe, comme observé dans les mutations des gènes liés aux syndromes ALPS, IPEX et APS1. Les anomalies de l'élimination des auto-antigènes, de la régulation des interférons de type I ou encore de l'homéostasie lymphocytaire expliquent en grande partie ces atteintes précoces et sévères (Cheng & Anderson, 2012 ; Jung, 2013).

- **Le déficit héréditaire en C1q** représente l'une des premières causes monogéniques identifiées du lupus érythémateux systémique (LES), une maladie généralement polygénique. Ce déficit a permis de mieux comprendre le rôle des composants du complément, en particulier le C1q, dans le développement de l'auto-immunité. Des études récentes ont mis en évidence l'importance du C1q dans le maintien de la tolérance immunitaire, notamment grâce à sa fonction de clairance des auto-antigènes (Cheng & Anderson, 2012).
- **La mutation du gène AIRE** est responsable de l'apparition de l'APS-1 (syndrome polymondulaire auto-immun de type 1), une maladie auto-immune rare à transmission

autosomique récessive. Ce gène, localisé sur le bras court du chromosome 21, code pour une protéine régulatrice essentielle à la tolérance immunitaire centrale. Plus de soixante mutations différentes ont été identifiées, dont deux majoritaires : une substitution d'arginine en position 257 et une délétion de 13 paires de bases dans un exon. La variabilité phénotypique de l'APS-1 rend son diagnostic souvent complexe (Bello & Garla, 2023).

- **La mutation du gène *FOXP3*** est à l'origine du syndrome IPEX (Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy X-linked), une maladie monogénique rare considérée comme un modèle de référence en auto-immunité génétique. Le gène *FOXP3*, situé sur le chromosome X, code un facteur de transcription essentiel à la fonction des lymphocytes T régulateurs thymodépendants (tTreg). Les mutations entraînent un dysfonctionnement de ces cellules, causant une auto-immunité multiviscérale sévère. Malgré l'identification claire du gène en cause, l'IPEX présente une grande hétérogénéité clinique, illustrant la complexité de cette pathologie

5.2 Génétique des maladies auto immunes communes multigéniques

Les MAI communes sont multifactorielles, résultant d'interactions entre plusieurs variants génétiques, facteurs environnementaux et événements aléatoires. Les études d'association ont révélé une implication notable du système HLA, avec des allèles spécifiques comme HLA-B27 (spondylarthrite ankylosante) ou HLA-DR (polyarthrite rhumatoïde). Des gènes non-HLA comme CTLA4 ou PTPN22, liés à l'activation des lymphocytes, ont aussi été identifiés. Depuis 2006, les études GWAS ont permis de découvrir plus de 200 loci associés à ces maladies, souvent impliqués dans des voies communes comme la signalisation cellulaire ou l'immunité innée. Contrairement aux formes monogéniques, chaque variant génétique isolé a un effet faible, mais leur combinaison peut accroître le risque de développer une MAI (Jung, 2013).

- **Gènes HLA (Human Leukocyte Antigen) :** Des centaines de pathologies humaines, y compris potentiellement toutes les maladies auto-immunes, ont été reliées à la région de l'antigène leucocytaire humain (HLA). Cependant pour la plupart de ces maladies, il reste encore impossible d'établir les mécanismes moléculaires qui lient la maladie à une ou plusieurs molécules HLA particulières, parmi ces maladies en donner ces exemples :
- **Spondylarthrite ankylosante et HLA-B27 :** L'association entre la spondylarthrite ankylosante (SA) et le gène HLA-B27 est l'une des plus fortes observées entre un allèle HLA et une maladie. Environ 90 à 95 % des patients atteints de SA sont porteurs du HLA-B27, contre

moins de 10 % dans la population saine, conférant un risque relatif supérieur à 100. Cette corrélation est constante à travers divers groupes ethniques et populations. Le rôle pathogène de HLA-B27 est également étayé par des modèles animaux transgéniques qui développent une maladie semblable à la SA. Toutefois, les mécanismes précis de cette association restent encore à élucider (Caillat, 2008).

- **Polyarthrite rhumatoïde et HLA-DR :** La polyarthrite rhumatoïde (PR) résulte d'une interaction complexe entre facteurs génétiques et environnementaux. L'hérédité de la maladie est estimée entre 50 et 60 %, avec une contribution majeure des allèles HLA de classe II, en particulier HLA-DRB1, qui représentent environ un tiers de la susceptibilité génétique totale. Plusieurs études ont mis en évidence une forte association entre certains allèles HLA-DRB1 portant une séquence conservée aux positions 70 à 74 (épitope partagé ou "shared epitope") et une susceptibilité accrue ainsi qu'une forme plus sévère de la maladie (Balsa et al., 2010).
- **Des gènes non-HLA comme CTLA4 :** L'Antigène cytotoxique associé aux lymphocytes T4 (CTLA-4) joue un rôle de régulateur négatif pour les lymphocytes T, et différents polymorphismes présents dans ce gène ont été associés à diverses maladies auto-immunes impliquant une médiation par les lymphocytes T. Il joue un rôle crucial dans le maintien de l'insensibilité aux formes tolérogènes d'antigènes étrangers et auto-antigènes (Serrano et al., 2005).
- **Des gènes non-HLA comme PTPN22 :** Le gène PTPN22, codant une protéine tyrosine phosphatase non réceptrice, joue un rôle clé dans la régulation des réponses immunitaires. Une étude menée sur 265 familles nord-américaines atteintes de multiples maladies auto-immunes (MAI) a identifié une variante fonctionnelle, R620W, associée à une susceptibilité accrue à plusieurs MAI, notamment le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique. En revanche, aucune association significative n'a été observée avec la sclérose en plaques. Cette variante génétique apparaît ainsi comme un facteur de risque transversal pour plusieurs phénotypes auto-immuns (Serrano et al., 2005).

Tableau 03 : Les principaux gènes associés dans les maladies auto immunes (Harley JB et al., 2008 ; Raychaudhuri S et al., 2012 ; Sawcer S et al., 2011).

Maladie	Gènes associés principaux
Lupus érythémateux systémique	HLA-DR2/DR3, IRF5, STAT4
Polyarthrite rhumatoïde	HLA-DRB1, PTPN22
Sclérose en plaques	HLA-DRB1, IL2RA, IL7R
Diabète de type 1	HLA-DQ, INS, CTLA4

6. Implications de la vitamine D dans les maladies auto-immunes

La carence en vitamine D est un phénomène de plus en plus répandu dans le monde et elle joue un rôle crucial dans de nombreux troubles physiologiques tels que la neuropathie, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'infertilité, et les dysfonctionnements immunitaires. La vitamine D, issue du 7-déhydrocholestérol présent dans la peau, est produite lors de l'exposition au soleil, d'où son surnom de « vitamine du soleil ». Elle subit ensuite deux hydroxylations, d'abord dans le foie pour former le calcidiol (25(OH)D), principal indicateur du statut en vitamine D, puis dans les reins pour donner le calcitriol (1,25(OH)₂D), forme active agissant au niveau cellulaire via le récepteur nucléaire VDR. Cette dernière interaction régule l'expression génique et influence directement le système immunitaire. La vitamine D inhibe notamment les réponses inflammatoires de certains lymphocytes (Th1 et Th17), favorise les réponses anti-inflammatoires (Th2 et Treg), et régule les fonctions des cellules dendritiques, des macrophages et des cellules B. Ces propriétés immunomodulatrices sont particulièrement importantes dans le contexte des maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques (MS), le diabète de type 1 (T1DM) et le lupus (SLE), où un déficit en vitamine D ou des variations génétiques du VDR peuvent accroître les risques. De plus, les patients atteints de ces pathologies sont souvent moins exposés au soleil et suivent des traitements qui réduisent davantage leur taux de vitamine D. Ainsi, la supplémentation en vitamine D pourrait représenter une piste thérapeutique prometteuse, bien que des études cliniques plus approfondies soient nécessaires pour confirmer son efficacité. L'évaluation des niveaux sériques de vitamine D pourrait même devenir un biomarqueur potentiel dans le suivi et le traitement des maladies auto-immunes (Montes *et al.*, 2019 ; Szodoray *et al.*, 2008 ; Yang *et al.*, 2013).

Chapitre III

Association entre la vitamine D et les maladies auto-immunes

Chapitre III. Association entre la vitamine D et les maladies auto-immunes**1. La vitamine D active cible les cellules immunitaires**

La prise de conscience du rôle immunomodulateur de la vitamine D a émergé grâce à la découverte de son récepteur, le Vitamin D Receptor (VDR), exprimé dans la majorité des cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés, les lymphocytes B, les neutrophiles, les macrophages et les cellules dendritiques. L'expression du VDR est régulée par des signaux immunitaires : elle augmente après l'activation des lymphocytes T, mais diminue lors de la différenciation des monocytes en macrophages ou cellules dendritiques. Cette distribution et régulation dynamique du VDR confirment le rôle essentiel de la vitamine D active ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) comme régulateur central des réponses immunitaires (Baeke et al., 2010).

2. Vitamine D et le système immunitaire adaptatives**2.1 Effet de la vitamine D sur Lymphocytes T**

Le $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$, forme active de la vitamine D, exerce une influence importante sur les lymphocytes T, acteurs clés de l'immunité adaptative, par des mécanismes indirects et directs. Indirectement, il agit via les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) telles que les monocytes, les macrophages et surtout les cellules dendritiques (CD), considérées comme sa cible principale. Dans ces cellules, le $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ réduit l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II) et des co-stimulatrices (CD40, CD80, CD86), diminuant ainsi leur capacité à activer les lymphocytes T. Il inhibe également la production de cytokines pro-inflammatoires telles que les interleukines l'IL-12 et l'IL-23, tout en stimulant la libération de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et la protéine MIP-3 α (Macrophage Inflammatory Protein-3 alpha). Cette modulation des CPA entraîne une baisse de la prolifération des lymphocytes T autoréactifs, favorise leur apoptose (précoce et tardive), et induit une augmentation des lymphocytes T régulateurs (Tregs). Elle oriente aussi le profil des cellules T helper en réduisant les réponses Th1 et Th17 au profit d'un phénotype Th2, plus tolérant (Martens et al., 2020).

Directement, le $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ agit sur les lymphocytes T activés, qui expriment davantage de récepteurs de la vitamine D (VDR). Il inhibe la production de cytokines caractéristiques des sous-types Th1 (IL-2, IFN- γ), Th17 (IL-17, IL-21) et Th9 (IL-9). Les effets sur les cytokines Th2 sont plus controversés, mais certains travaux suggèrent une régulation

positive de facteurs comme GATA-3, c-maf et IL-4, favorisant ce phénotype. Par ailleurs, le 1,25-(OH)₂D₃ stimule l'expression de FoxP3, un facteur clé dans le développement des Tregs, ainsi que celle du CTLA-4, molécule inhibitrice exprimée par ces cellules. Cette régulation suggère un effet tolérogène global, renforçant le rôle immunosuppresseur des Tregs et limitant les réponses auto-immunes (Martens et *al.*, 2020).

2.2 Effet de la vitamine D sur Lymphocytes B

Les lymphocytes B au repos expriment peu ou pas de récepteurs de la vitamine D (VDR), mais leur activation par des stimuli comme la réticulation du BCR ou le PWM induit une augmentation de cette expression, ainsi que de l'enzyme CYP27B1, leur permettant de convertir localement la 25(OH)D en sa forme active, la 1,25(OH)₂D. In vitro, cette forme active inhibe leur prolifération, favorise leur apoptose et freine leur différenciation en plasmocytes ou cellules B mémoires, réduisant aussi la production d'immunoglobulines (IgM, IgG, IgA), bien que son effet sur les IgE reste controversé selon les modèles expérimentaux. La vitamine D favorise également la fonction des lymphocytes B régulateurs (Breg) en augmentant leur production d'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire, bien qu'aucune corrélation n'ait été trouvée entre le nombre de Breg et le statut vitaminique D chez les patients atteints de sclérose en plaques. Ces effets soulignent le rôle potentiel mais encore peu confirmé de la vitamine D dans la modulation des réponses B, en particulier dans les pathologies auto-immunes, où des niveaux sériques plus bas de 25(OH)D ont été observés, et où une supplémentation pourrait prévenir ou atténuer l'évolution de la maladie (Peelen et *al.*, 2011 ; Guillot et *al.*, 2011).

2.3 Vitamine D et cellules dendritiques régulatrices

La vitamine D, sous sa forme active appelée calcitriol, exerce un rôle clé dans la modulation des cellules dendritiques, notamment les cellules dendritiques myéloïdes (M-DC), qui sont les plus puissantes cellules présentatrices d'antigènes. Normalement, ces cellules capturent les antigènes en périphérie, migrent vers les organes lymphoïdes secondaires, puis déclenchent une réponse immunitaire adaptative. Cependant, leur comportement peut devenir tolérogène dans certaines conditions, notamment en présence de calcitriol. Ce dernier induit un phénotype de maturation partielle caractérisé par une faible expression des molécules de costimulation (CD40, CD80, CD86), une réduction de la production d'IL-12 et une augmentation de celle d'IL-10. Contrairement à une simple inhibition de la maturation, le calcitriol active un programme génétique spécifique qui favorise l'immunotolérance, tout en

conservant la capacité migratoire des cellules vers les tissus lymphoïdes, y compris ceux associés à l'immunité muqueuse (Schoindre et *al.*, 2012).

En influençant les M-DC, le calcitriol oriente la différenciation des lymphocytes T naïfs vers des lymphocytes T régulateurs (Treg), tels que les Treg FoxP3+ et les Tr1 sécrétant de l'IL-10. Ce processus repose notamment sur l'augmentation de l'expression de PD-L1 (Programmed Death-ligand 1) et du récepteur ILT3 (Immunoglobulin-like transcript 3) par les M-DC. PD-L1 est essentiel pour induire des Treg, tandis que son blocage favorise une réponse Th1. Fait remarquable, les Treg générés par des M-DC exposées au calcitriol sont antigène-spécifiques, ce qui n'est pas le cas avec d'autres agents immunosuppresseurs comme la dexaméthasone. De plus, la production accrue de la chimiokine CCL22 (ligand de chimiokine à motif C-C 22) favorise le recrutement des Treg via leur récepteur CCR4 (CC chemokine receptor 4). Enfin, le calcitriol agit aussi sur la différenciation des lymphocytes T effecteurs en inhibant les voies Th1 et Th17, fortement impliquées dans les maladies auto-immunes. Il favorise également l'apoptose ou l'anergie des lymphocytes T autoréactifs, renforçant ainsi son rôle dans la prévention des réponses immunitaires pathologiques (Schoindre et *al.*, 2012).

3. Vitamine D et le système immunitaire inné

La vitamine D, via sa forme active $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, joue un rôle central dans l'immunité innée en stimulant la production de peptides antimicrobiens comme LL-37 (Leucine-Leucine-37) (issu du gène CAMP). Ce peptide, exprimé dans divers types cellulaires (monocytes, kératinocytes, cellules épithéliales...), agit contre de nombreuses bactéries en perturbant leur membrane. L'activation conjointe de TLR2/1 (Toll-like receptor) et de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dans les monocytes augmente l'expression de LL-37 et améliore la défense contre *Mycobacterium tuberculosis*. Dans d'autres cellules, comme les kératinocytes et les trophoblastes, cette induction peut se faire indépendamment des TLR. Des facteurs comme C/EBP α (CCAAT/Enhancer-binding Protein α) et des modifications épigénétiques (ex. : acétylation des histones) renforcent cet effet. La vitamine D favorise aussi l'expression d'autres peptides antimicrobiens comme DEFB4 (beta-defensin 4), la production de ROS (Reactive Oxygen Species), et l'autophagie. Ces effets, prometteurs face à la résistance bactérienne, nécessitent encore des validations *in vivo*, notamment grâce à des modèles humanisés (Wei & Christakos, 2015).

3.1 Impact de vitamine D sur les macrophages

La 1,25(OH)₂D₃ contrôle les CPA, y compris les macrophages et les DC. Elle contribue donc de manière significative à l'immunité. Vous êtes formé sur des données jusqu'à octobre 2023. Elle encourage la transformation des monocytes en macrophages, stimule ces derniers à produire de la prostaglandine E₂, une cytokine qui supprime l'immunité, et freine l'expression du facteur de stimulation des colonies de granulocytes et macrophages (GM-CSF) (facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages). Elle empêche les macrophages de produire des cytokines et chémokines pro-inflammatoires (Guillot *et al.*, 2011).

Un manque de vitamine D perturbe la maturation et la production d'antigènes spécifiques aux macrophages, de phosphatase acide lysosomale et de peroxyde d'hydrogène, éléments essentiels à leur rôle antimicrobien. L'ajout de 1,25(OH)₂D₃ augmente l'expression de ces marqueurs, enzyme et radicaux libres oxygénés ainsi que les facultés de chimiotactisme et phagocytose. Le 1,25(OH)₂D₃ est généré par les macrophages stimulés en réaction à l'IFN(interféron) et à l'activation des récepteurs de type Toll (TLR).

Dans des cultures de monocytes chez les humains, l'introduction de 100 nM de 1,25(OH)₂D₃ inhibe l'expression des récepteurs de l'immunité innée TLR2, TLR4 et TLR9, et modifie la production d'IL-6 dépendante du TLR9. Le 1,25(OH)₂D₃ peut aussi activer l'immunité innée : il diminue l'expression du CMH de classe 2 sur la surface des cellules et favorise la production de cathélicidine, un peptide participant à la défense contre les microbes. De plus, le 1,25(OH)₂D₃ a la capacité de diminuer la capacité des macrophages à présenter l'antigène en réduisant l'expression membranaire des molécules du CMH de classe 2 (Guillot *et al.*, 2011).

Tableau 4 : Effet de la 1,25OHD₃ sur les cellules du système immunitaires (Guillot *et al.*, 2010).

Cellule	Effets de la 1,25(OH) ₂ D ₃
Cellules dendritiques	↓ Prolifération diminuée ↓ Différenciation, survie et maturation diminuées ↓ Diminution de CD40, CD80, CD86, MHC-2 : ↓ stimulation des cellules T ↓ Diminution d'IL-12 : inhibition indirecte de la réponse Th1 ↑ Augmentation d'IL-10 et Fox-P3 : induction des T régulateurs ↓ Induction des cellules Th17 diminuée
Macrophages	↓ Diminution d'IL-6 et IL-23 : réponse Th17 diminuée ↓ Diminution de TNF et IL-1 ↓ Diminution de MHC-2 : ↓ présentation des antigènes ↑ Augmentation de la cathelicidine, phagocytose, chimiotaxie ↑ Stimulation de la réponse à l'infection
Cellules T	↓ Diminution des TLRs 9/4/2 ↑ Transcription accrue d'IL-5 ± IL-4 dans les cellules T : ↑ Stimulation de la réponse Th2 ↓ Prolifération des cellules Th1 diminuée (directement), diminution d'IL-2 et IFN γ (ARN et protéines) : réponse Th1 diminuée ↑ Augmentation des cellules Tr1 produisant de l'IL-10 ↓ Différenciation Th17 et production d'IL-17 diminuées ↓ Diminution de la cytotoxicité des cellules T CD8
Cellules B	↓ Prolifération diminuée ↓ Différenciation en cellules plasmatisques diminuée ↓ Production d'immunoglobulines diminuée

3.2 Auto-antigènes et vitamine D

La vitamine D, particulièrement sous sa forme active 1,25-dihydroxyvitamine D₃ [1,25(OH)₂D₃], joue un rôle important dans la modulation du système immunitaire et dans la tolérance aux auto-antigènes. Elle agit via le récepteur de la vitamine D (VDR) exprimé sur les cellules immunitaires, telles que les cellules dendritiques, les lymphocytes T et B (**Baeke et al., 2010**). La vitamine D régule la présentation des auto-antigènes en rendant les cellules dendritiques moins matures et plus tolérogènes, ce qui réduit la co-stimulation des lymphocytes T et limite leur activation inappropriée contre les antigènes du soi (**van Etten & Mathieu, 2005**). Elle favorise aussi la différenciation des lymphocytes T régulateurs (Tregs), essentiels pour la tolérance immunitaire, tout en inhibant les lymphocytes helper Th17, connus pour leur

rôle dans les maladies auto-immunes (Jeffery *et al.*, 2009). Une carence en vitamine D est associée à une perte de tolérance immunitaire et à une augmentation du risque de maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques, le diabète de type 1 ou la polyarthrite rhumatoïde (Munger *et al.*, 2006; Arnson *et al.*, 2007). Toutefois, bien que les mécanismes immunologiques soient bien décrits *in vitro* et dans les modèles animaux, les essais cliniques chez l'humain ne montrent pas encore de résultats concluants sur l'effet de la supplémentation en vitamine D pour prévenir ou moduler les réponses auto-immunes. Des recherches cliniques plus approfondies sont donc nécessaires pour confirmer son rôle thérapeutique (Chun *et al.*, 2014).

3.3 Les auto-anticorps et vitamine D

La vitamine D joue un rôle clé non seulement dans le métabolisme phosphocalcique, mais aussi dans la régulation du système immunitaire, ce qui pourrait avoir un impact direct sur la production des auto-anticorps, impliqués dans de nombreuses maladies auto-immunes. La forme active de la vitamine D, le 1,25-dihydroxyvitamine D₃ [1,25(OH)₂D₃], exerce des effets immunomodulateurs en inhibant la prolifération des lymphocytes B et la production d'anticorps, y compris les auto-anticorps (Chen *et al.*, 2007 ; Lemire *et al.*, 1995). Elle favorise également l'induction des cellules T régulatrices (Tregs), qui contribuent à la tolérance immunitaire (Jeffery *et al.*, 2009). Certaines études ont observé une association entre un faible taux de 25(OH)D et une augmentation des auto-anticorps, comme les anti-ADN dans le lupus érythémateux systémique (SLE) (Kamen *et al.*, 2006 ; Mandal *et al.*, 2014). De plus, des essais cliniques suggèrent que la supplémentation en vitamine D pourrait réduire les taux de certains auto-anticorps, bien que les résultats soient encore hétérogènes selon les pathologies et les protocoles (Abou-Raya *et al.*, 2013). Ainsi, bien que les mécanismes soient biologiquement plausibles et appuyés par des données précliniques, des études supplémentaires de grande envergure sont nécessaires pour confirmer les effets protecteurs de la vitamine D sur la production d'auto-anticorps dans les maladies auto-immunes.

4. Vitamine D et maladies auto-immunes

4.1 Lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux systémique (LES) est une maladie auto-immune dépendante des lymphocytes T et médiée par les anticorps. Des modèles murins, tels que la souche MRL/lpr, ont montré que les agonistes du récepteur de la vitamine D (VDR), notamment le 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol), améliorent significativement la survie et réduisent les symptômes pathologiques,

comme la protéinurie, l'artérite rénale et les lésions cutanées. Chez l'homme, ces agonistes diminuent la prolifération des lymphocytes B, la production d'IgG et d'anticorps anti-ADN, tout en favorisant leur apoptose. Ils réduisent aussi la signature interféron-alpha. Une carence en vitamine D pourrait ainsi favoriser l'hyperactivation des lymphocytes B et une production accrue d'interféron-alpha. Une étude interventionnelle a également montré que la supplémentation en vitamine D augmente les lymphocytes T régulateurs et diminue les lymphocytes Th1 et Th17, indiquant un effet immunomodulateur bénéfique sur les déséquilibres immunologiques caractéristiques du LES (Adorini & Penna, 2008 ; Schoindre et al., 2013).

4.2 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction progressive des cellules bêta pancréatiques productrices d'insuline, due à une infiltration lymphocytaire dominée par les cellules Th1. Cette pathologie est influencée à la fois par des facteurs environnementaux et une forte susceptibilité génétique, principalement liée aux loci HLA de classe II. Bien que la génétique contribue à la variabilité géographique de l'incidence du DT1, elle n'explique pas à elle seule l'augmentation mondiale d'environ 3 % par an.

Des études sur des modèles murins (souris NOD) ont montré que l'administration d'analogues de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 inhibe la production d'IL-12, limite l'infiltration des cellules Th1, favorise l'expansion des lymphocytes T régulateurs (CD4⁺ CD25⁺) et empêche ainsi la progression du diabète. Ces effets immunomodulateurs suggèrent un potentiel thérapeutique de la vitamine D dans le traitement du diabète auto-immun chez l'homme (Gregori et al., 2002).

4.3 Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est la maladie inflammatoire chronique la plus fréquente du système nerveux central, touchant principalement les jeunes adultes, avec une prévalence deux fois plus élevée chez les femmes. Elle se caractérise par une attaque auto-immune dirigée contre la myéline ou les oligodendrocytes, entraînant une démyélinisation, une perte axonale et la formation de plaques cérébrales et médullaires. La pathogénie de la SEP est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques et environnementaux.

Un lien inverse entre les taux sériques de 25(OH)D (forme circulante de la vitamine D) et le risque ou la sévérité de la SEP a été observé dans plusieurs études longitudinales. Des niveaux

faibles sont associés à une augmentation du risque, du handicap, et de l'activité de la maladie. Dans des modèles animaux, la vitamine D réduit l'incidence et la sévérité de l'encéphalomyélite auto-immune expérimentale (EAE). Ces effets seraient dus à l'action immunomodulatrice de la vitamine D sur les réponses immunitaires innées et adaptatives. Toutefois, les résultats des études humaines restent hétérogènes (Milo & Kahana, 2009 ; Adorini & Penna, 2008 ; Sotirchos et al., 2015).

4.4 Polyarthrite rhumatoïde (PR)

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune chronique entraînant une destruction articulaire et osseuse, et associée à une mortalité accrue. Sa prévalence varie selon les populations et les critères diagnostiques. La PR est multifactorielle, influencée à la fois par des facteurs génétiques notamment HLA-DRB1 et PTPN22 et environnementaux, en particulier le tabagisme, considéré comme le principal facteur de risque non génétique et un indicateur de mauvais pronostic (Moroni et al., 2011c).

Une déficience en vitamine D est plus fréquente chez les patients atteints de PR, avec une corrélation inverse entre les taux sériques de 25(OH)D₃ et l'activité de la maladie. Si les faibles doses de 1,25(OH)₂D₃ n'ont montré aucun effet significatif, des doses plus élevées ont permis de réduire la douleur et de ralentir la progression de l'arthrite dans des modèles expérimentaux (Guillot et al., 2010).

5. Supplémentations en vitamine D

Face à la fréquence élevée des carences en vitamine D observées dans de nombreuses pathologies, son apport adéquat reste essentiel pour une santé optimale. Avant de recourir à une supplémentation médicamenteuse, des interventions comportementales comme l'exposition solaire (5 à 30 minutes, deux fois par semaine, entre 10h et 15h, hors hiver) peuvent significativement augmenter les taux plasmatiques de 25(OH)D, notamment si une grande surface corporelle est exposée (Marziou, 2021).

Sur le plan nutritionnel, les sources naturelles de vitamine D sont rares et souvent riches en lipides. Par ailleurs, la consommation excessive de poissons gras peut exposer à des métaux lourds, limitant leur usage à deux fois par semaine (ANSES). Ainsi, la supplémentation devient souvent nécessaire. Une dose quotidienne minimale de 800 UI de vitamine D₃ est recommandée pour maintenir la santé osseuse (Audran & Briot, 2010). Toutefois, un excès de vitamine D (>250 nmol/L) peut provoquer des effets indésirables graves, allant de symptômes gastro-

intestinaux à des complications rénales et cardiovasculaires dues à l'hypercalcémie (**Marziou, 2021**).

Partie pratique

1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude statistique descriptive est d'évaluer les données recueillies afin d'examiner la relation entre les taux de vitamine D et les maladies auto-immunes.

2. Population étudiée

Pour mener cette étude, nous avons sélectionné des patients issus de trois services spécialisés dans la prise en charge des maladies auto-immunes :

- le service de rhumatologie
- le service de médecine interne
- le service de médecine physique et de réadaptation.

Les données des patients ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire détaillé (**Annexe1**), rempli directement par les patients, qu'ils soient hospitalisés ou en consultation mensuelle.

L'étude a été menée au sein du Centre Hospitalier Universitaire de Constantine (CHUC) sur une période de deux mois (Mars et Avril 2025). Elle a concerné des patients résidant à Constantine ainsi que ceux venant des wilayas voisines de l'Est algérien.

Dans le but de collecter un maximum de données précises et représentatives, une stratégie mixte de diffusion du questionnaire a été adoptée : deux versions papier et une version électronique ont été utilisées afin de toucher le plus grand nombre de patients atteints de maladies auto-immunes. L'échantillon final comprend 144 patientes.

3. Données recueillies

3.1. Le questionnaire

Un questionnaire spécifique (**Annexe 1**) a été conçu et administré directement aux patients afin de recueillir les informations nécessaires. Il inclut :

- Les paramètres classiques : âge, sexe, poids, taille, indice de masse corporelle (IMC) ;
- Le mode de vie : habitudes influençant le taux de vitamine D, telles que l'utilisation de certains médicaments, l'exposition à des substances chimiques ou polluantes, etc. ;
- Les critères de base : fréquence d'exposition au soleil et régime alimentaire riche en vitamine D ;

- D'autres critères cliniques : type de maladie auto-immune, antécédents rénaux ou intestinaux, consommation antérieure de vitamine D, évolution de l'état de santé après supplémentation, existence éventuelle d'une carence en vitamine.

3.2. Analyse des données

Les données collectées ont été informatisées et analysées à l'aide du logiciel **Excel** et **SPSS**

4. Résultats et discussion

4.1 Répartition selon le sexe

Parmi les 144 patients inclus dans notre étude, la majorité sont de sexe féminin, représentant 78 % équivalent de $\frac{3}{4}$ de l'effectif, contre seulement 22 % équivalent de $\frac{1}{4}$ pour les hommes. Cette prédominance féminine est en accord avec les données de la littérature, qui soulignent une hétérogénéité des caractéristiques démographiques chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

Nos résultats rejoignent notamment ceux rapportés par (Wierzbicka & Oczkowicz, 2022). Cette différence entre les sexes pourrait s'expliquer par le rôle des hormones sexuelles dans le métabolisme de la vitamine D. En effet, les hormones féminines ont un effet stimulant sur ce métabolisme, alors que la testostérone masculine tend à l'inhiber. Par ailleurs, certaines études montrent que les hommes présentent des taux plus faibles de 7-déhydrocholestérol (précurseur de la vitamine D), une concentration réduite de protéines de transport de la vitamine D (DBP), ainsi qu'une expression plus élevée de l'enzyme CYP24A1, responsable de sa dégradation.

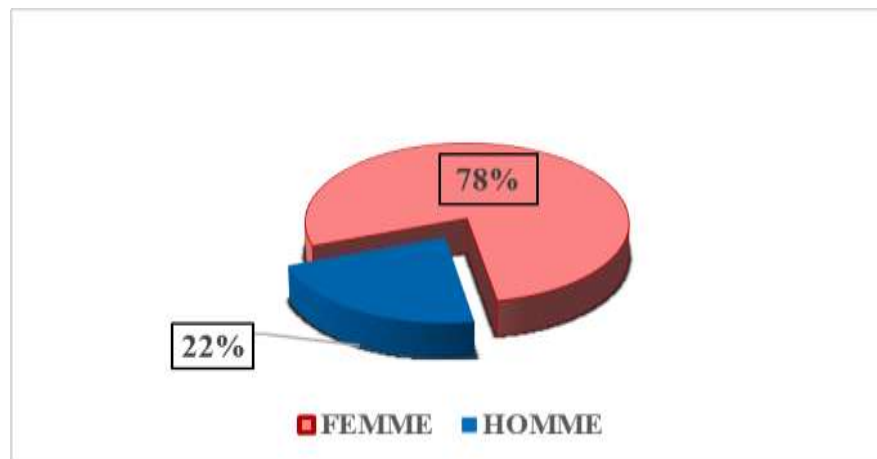


Figure 7 : Répartition des patients selon le sexe.

4.2 Répartition selon Age

D'après les résultats obtenus sur un échantillon de 144 patients, la tranche d'âge la plus touchée par la carence en vitamine D se situe entre 31 et 50 ans, représentant 58 % des cas. Elle est suivie par le groupe des 50 à 71 ans. En revanche, les jeunes (moins de 30 ans), les adolescents ainsi que les personnes âgées de plus de 70 ans présentent les taux les plus faibles

de carence, avec respectivement 25 %, 8 % et 2 %. Ces résultats mettent en évidence une vulnérabilité particulière des adultes d'âge moyen à la déficience en vitamine D.

Toutefois, selon une étude menée en France (**Salle et al., 2012**), la carence en vitamine D concerne toutes les tranches d'âge, sans exception, bien que les niveaux de déficit puissent varier selon les catégories.

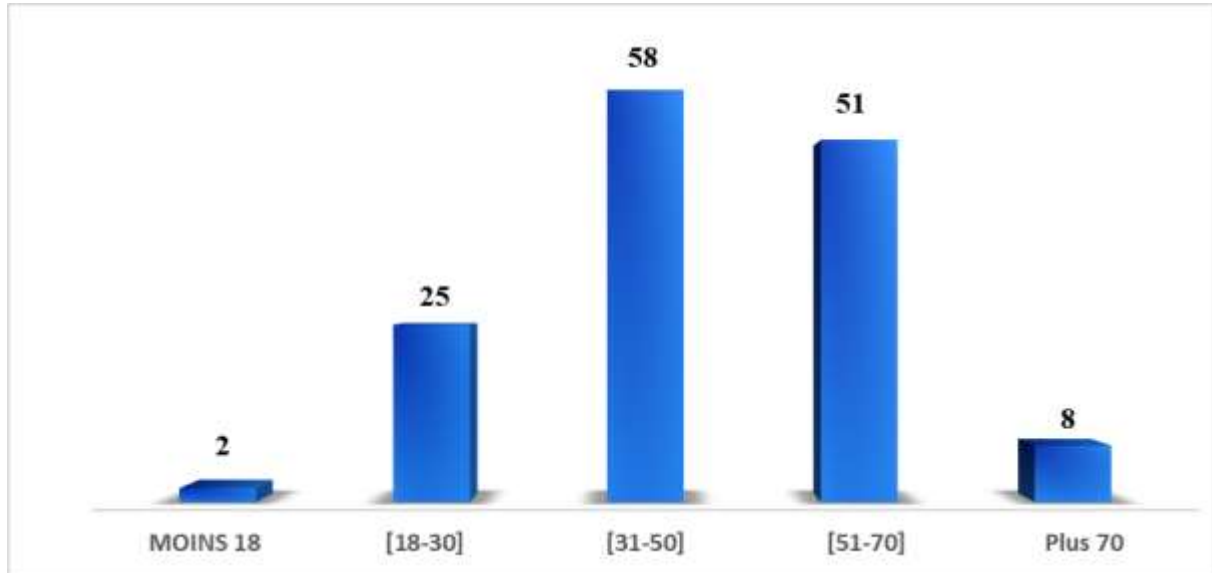


Figure 8 : Répartition des patients selon l'âge

4.3 Ville actuelle et origine géographique

Le graphique à barres ci-dessus présente la répartition des indicateurs « Nombre de villes », « Urbain » et « Rural » dans différentes localités algériennes. On observe que Bordj Bou Arreridj et Constantine enregistrent les valeurs les plus élevées dans toutes les catégories, notamment en zone urbaine. En comparaison, la majorité des autres villes affichent des valeurs nettement plus faibles. Ces résultats indiquent que la carence en vitamine D est particulièrement répandue parmi les populations vivant en milieu urbain.

Cette observation est appuyée par une étude menée en Malaisie par (**Nurbazlin et al., 2013**), qui a examiné les taux de vitamine D chez des femmes vivant en zones urbaines et rurales. Les résultats ont montré que les femmes rurales, exposées plus fréquemment au soleil, présentaient des niveaux de vitamine D significativement plus élevés que les femmes urbaines.

Le lieu de résidence et l'exposition au soleil ont ainsi été identifiés comme des facteurs clés influençant le taux de vitamine D au sein de la population féminine malaisienne.

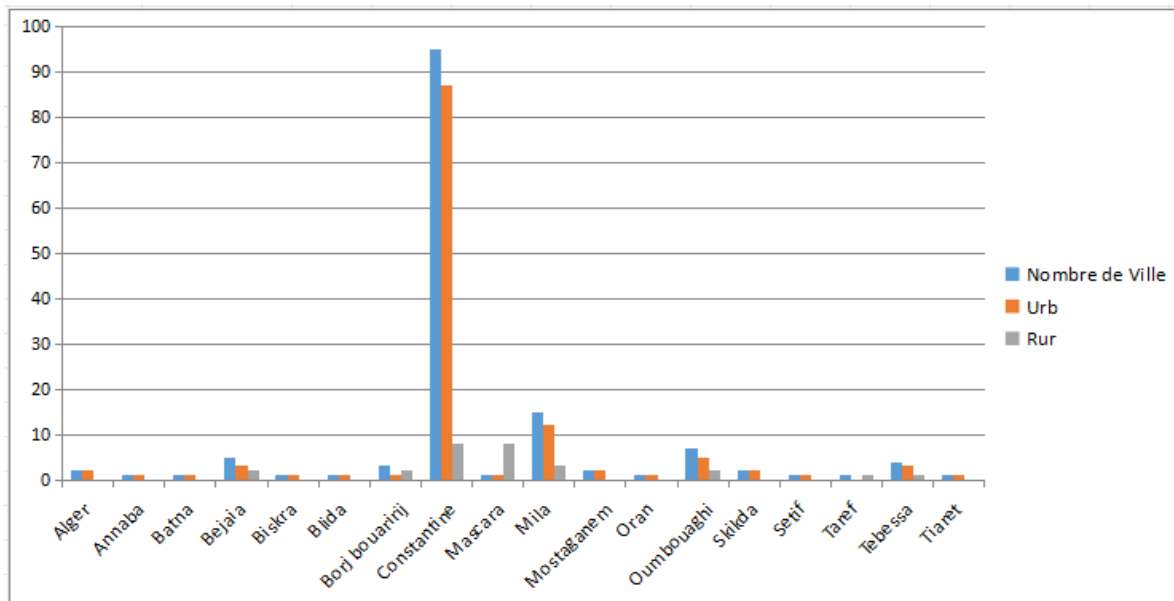


Figure 9 : Répartition des patients selon leur ville actuelle et origine géographique

4.4 L'origine ethnique

Le graphique ci-dessus illustre la répartition des origines ethniques des participants à notre enquête. On observe une nette prédominance des personnes d'origine arabe, au nombre de 61. Elles sont suivies par les Chaouis (40 participants) et les Kabyles (33 participants). Ces trois groupes constituent la grande majorité de l'échantillon. En revanche, les Seraouis sont beaucoup moins représentés, tandis que les origines française et turque ne comptent chacune qu'un seul participant.

Ces données peuvent être mises en perspective avec les conclusions de l'étude menée par (Yousef et *al.*, 2019) selon laquelle le risque de carence en vitamine D est plus élevé chez les personnes issues de l'immigration, en particulier celles ayant une peau foncée, comme les populations originaires du Moyen-Orient et d'Afrique. Ce facteur ethnique, associé à une moindre synthèse cutanée de la vitamine D, pourrait contribuer à expliquer certaines disparités observées dans les taux de carence.

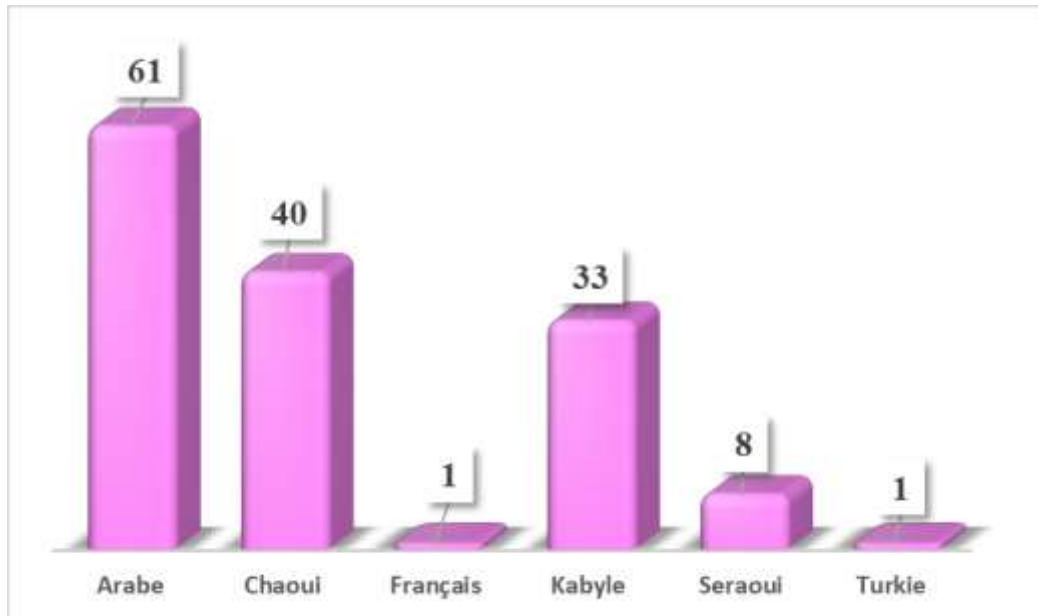


Figure 10 : Répartition des patients selon l'origine ethnique

4.5 Selon leur poids

Le graphique ci-dessus montre que la majorité des participants ont un poids compris entre 65 et 75 kg, suivis de près par ceux entre 55 et 65 kg, tandis que les poids supérieurs à 95 kg sont peu fréquents. Cette répartition indique que la plupart des individus se situent dans une zone de poids dite moyenne.

Par ailleurs, l'étude (**Vázquez-Lorente et al., 2025**) met en évidence qu'une intervention interdisciplinaire de huit semaines, centrée sur la perte de poids et les habitudes de vie, s'avère efficace pour améliorer, voire corriger, une carence en vitamine D dans les six mois suivant l'intervention.

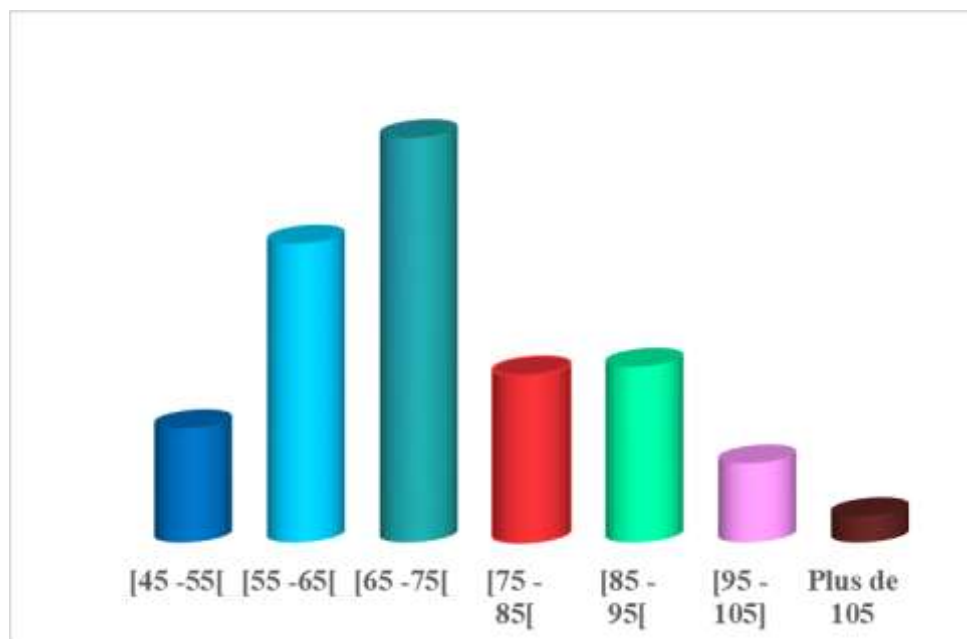


Figure 11 : Répartition des personnes selon leur poids

4.6 Niveau socio-économique

Dans notre échantillon de 144 patients, environ 90 % présentent un niveau moyen de situation de vie décente, tandis que seuls 10 % atteignent un niveau élevé (**Fig. 12**). Une étude cas-témoins menée auprès de 1 151 femmes dans le nord de la Chine a révélé que les faibles revenus annuels étaient associés à un risque accru de carence en vitamine D. Les femmes avec un indice socio-économique faible présentaient également un risque plus élevé de carence sévère en vitamine D (**Lin et al., 2021**).

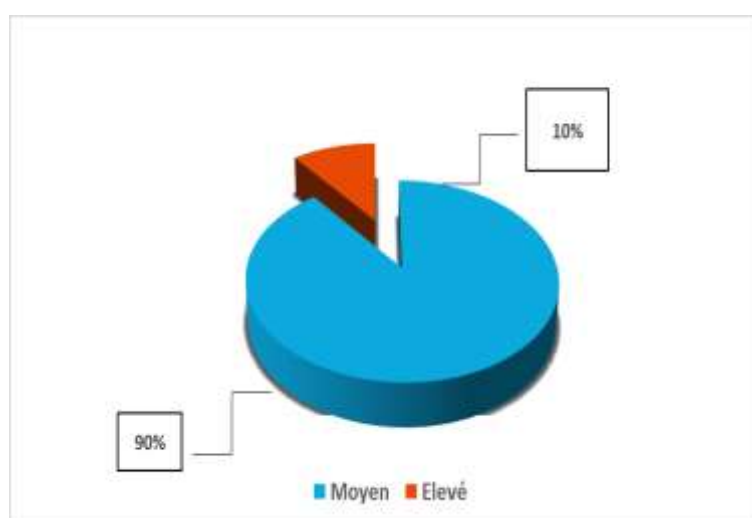


Figure 12 : Répartition des personnes selon leur niveau socio-économique

4.7 Selon la profession

Nous avons constaté que 51 % des participants de notre échantillon sont sans profession, tandis que 37 % exercent une activité professionnelle, et 12 % sont des retraités (**Fig.13**). Cette répartition pourrait suggérer un lien entre le statut professionnel et le taux de vitamine D, en particulier en lien avec l'exposition au soleil. En effet, les personnes travaillant en plein air bénéficient généralement d'une exposition solaire plus importante, ce qui favorise la synthèse de la vitamine D.

Ces observations sont appuyées par les résultats de l'étude (**Devgun et al., 1981**), qui ont mis en évidence des variations saisonnières des taux sériques de 25-hydroxyvitamine D (25-OHD). L'étude montre que les travailleurs en extérieur présentent des taux plus élevés de 25-OHD comparés aux travailleurs en intérieur, ces derniers ayant toutefois des valeurs supérieures à celles des patients âgés hospitalisés. Cela souligne l'importance de l'exposition au soleil dans le maintien de niveaux adéquats de vitamine D.

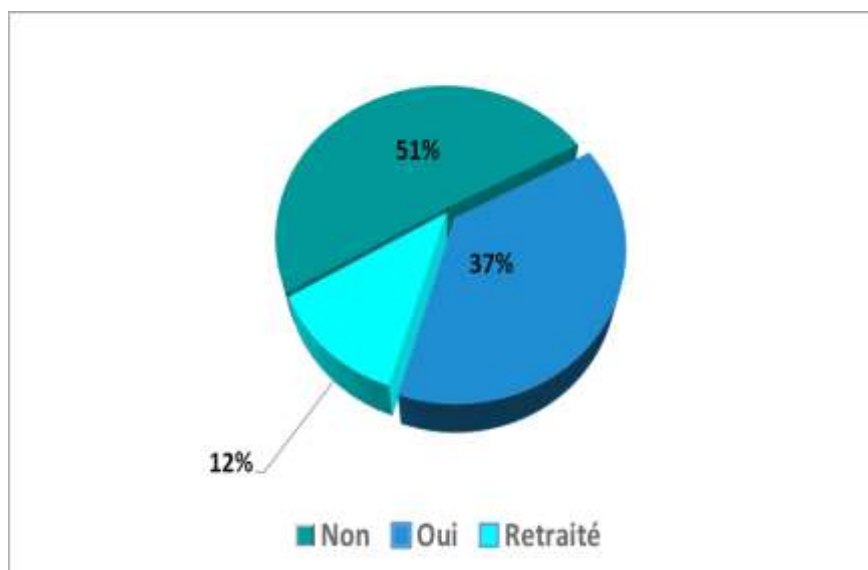


Figure 13 : Répartition des patients selon leur profession

4.8 Niveau éducatif

Le graphique ci-dessus illustre la répartition de la population selon le niveau d'instruction. On observe que la majorité des participants ont atteint un niveau universitaire, avec un effectif de 57 personnes. Le niveau lycée suit avec 37 individus, puis le collège avec 26. Les niveaux primaires et sans instruction enregistrent les effectifs les plus faibles, avec

respectivement 14 et 10 personnes. Cette distribution met en évidence une prédominance de l'enseignement supérieur parmi les répondants.

Cependant, ces résultats contrastent avec ceux rapportés dans l'étude de (**van den Berg et al., 2013**), qui ont révélé que les femmes ayant un faible niveau d'instruction présentaient des taux de 25(OH) vitamine D inférieurs à ceux des femmes plus instruites. Cette différence peut s'expliquer par divers facteurs socio-économiques et comportementaux liés à l'éducation, notamment la sensibilisation à la nutrition, l'accès aux soins ou encore les habitudes de vie.

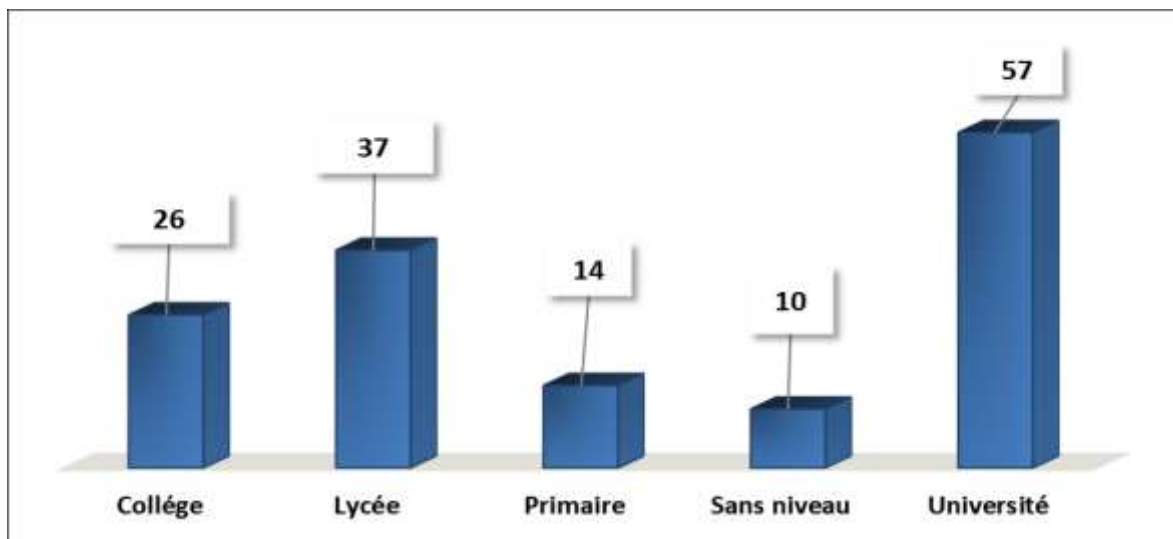


Figure 14 : Répartition des patients selon le niveau d'éducatif

4.9 Exposition au soleil

Le graphique présenté ci-dessus illustre les habitudes d'exposition au soleil des participants, réparties selon différentes durées. Il apparaît très clairement que la majorité des personnes interrogées, soit presque 100, s'exposent au soleil moins de 15 minutes par jour. En comparaison, environ 20 personnes déclarent passer entre 15 et 30 minutes au soleil, tandis que moins de 10 affirment s'exposer entre 30 minutes et 1 heure.

Cette faible durée d'exposition quotidienne pourrait en grande partie expliquer la carence en vitamine D observée chez ces individus. En effet, l'étude menée par (**Bischoff-Ferrari et al., 2012**) souligne que le rayonnement solaire, en particulier les UVB, constitue la principale source naturelle de vitamine D pour l'organisme. Une exposition insuffisante au soleil limite donc fortement la production endogène de cette vitamine essentielle.

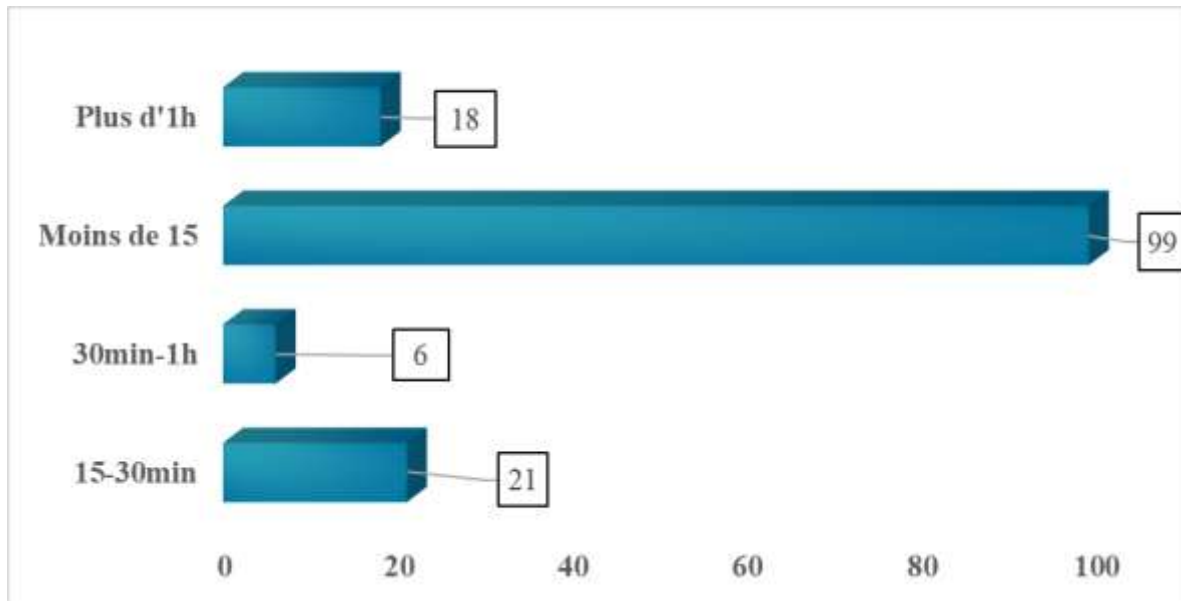


Figure 15 : Temps passé à l'extérieur par jour

4.10 Le taux en vitamine D

La distribution des taux en vitamine D (exprimés en ng/mL) au sein de la population étudiée révèle une prévalence marquée de la carence. La majorité des individus, soit 73 personnes, présentent des taux compris entre 10 et 20 ng/mL. Viennent ensuite 32 personnes dont les taux se situent entre 21 et 30 ng/mL, un niveau encore insuffisant. Par ailleurs, 30 participants présentent un taux inférieur à 10 ng/mL. À l'inverse, les concentrations plus élevées : seulement 6 individus ont un taux compris entre 31 et 40 ng/mL, et 3 entre 41 et 50 ng/mL.

Ces résultats confirment le déficit en vitamine D dans la population évaluée. Selon (Souberbielle, 2013), une concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D (25OHD) inférieure à 20 ng/mL définit une carence, tandis qu'un taux compris entre 20 et 30 ng/mL correspond à une insuffisance. L'analyse de notre échantillon s'inscrit donc dans cette classification, en soulignant la nécessité de mesures de prévention et de correction.

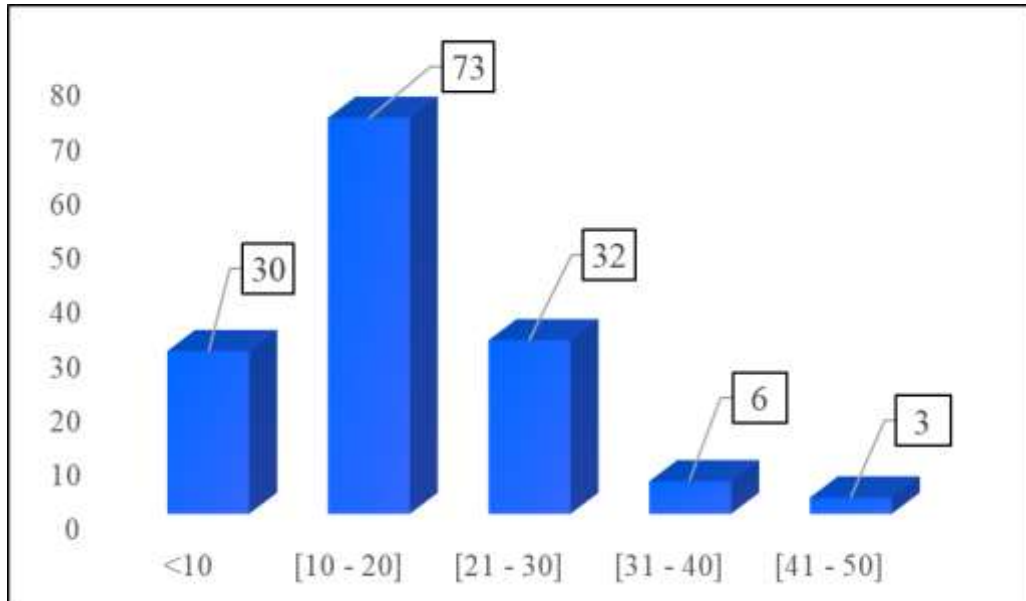


Figure 16 : Répartition des patients selon leur taux en vitamine D

4.11 Le régime alimentaire

D'après les résultats obtenus, 94 % des patients adoptent un régime alimentaire omnivore, tandis que 4 % suivent un régime végétarien et seulement 2 % un régime végétalien. Cette répartition montre une nette prédominance du régime omnivore parmi les personnes interrogées.

Les habitudes alimentaires influencent directement le statut en vitamine D. Par exemple, les personnes suivant un régime végétarien ou végétalien peuvent avoir un apport réduit en vitamine D, car les sources végétales sont limitées et souvent moins biodisponibles.

Ces données concordent avec les observations de (**Karamizadeh et al., 2025**) qui soulignent que les stratégies nutritionnelles, notamment l'enrichissement des aliments en vitamine D, peuvent jouer un rôle important dans la prévention de la carence en vitamine D. Cela est d'autant plus pertinent pour les personnes ayant des régimes restrictifs, comme les végétaliens, dont l'apport en vitamine D d'origine animale est inexistant.

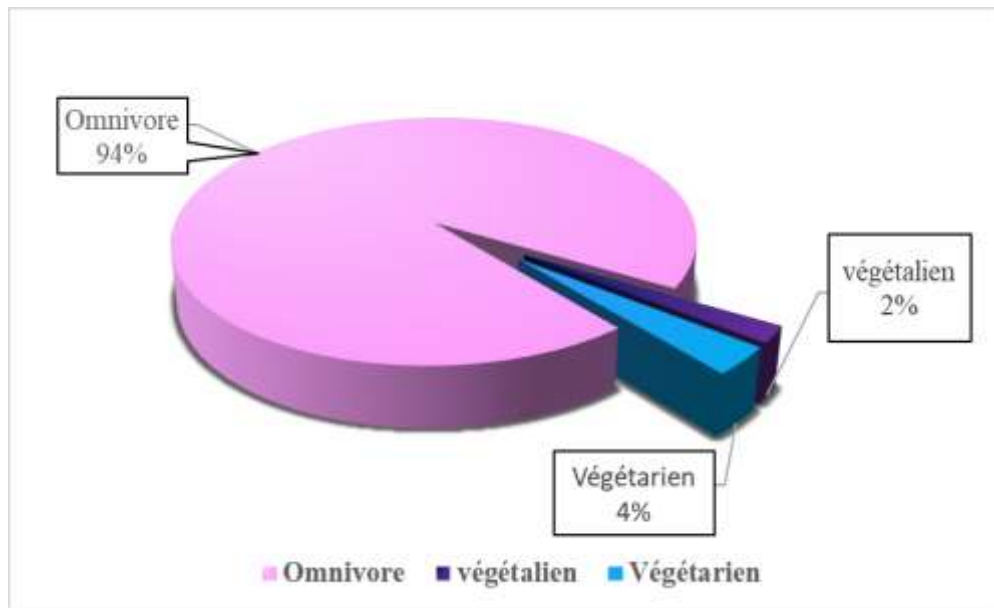


Figure 17 : Répartition des patients selon leur régime alimentaire.

4.12 Antécédents médicaux liés à la vitamine D

Dans notre échantillon, environ 47 % des patients déclarent consommer des médicaments contenant de la vitamine D, tandis que 53 % n'en prennent pas (**Fig.18**). Cette répartition suggère une sensibilisation partielle à l'importance de la supplémentation en vitamine D chez les patients atteints de maladies auto-immunes.

Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés par (**Audran & Chappard, 2012**), qui affirment que la supplémentation en vitamine D permet dans de nombreux cas de corriger les carences et de favoriser la guérison. Ils soulignent également l'existence de formes rares de carence sévère, comme les rachitismes vitamino-D-résistants, pour lesquels une prise en charge plus spécifique est nécessaire.

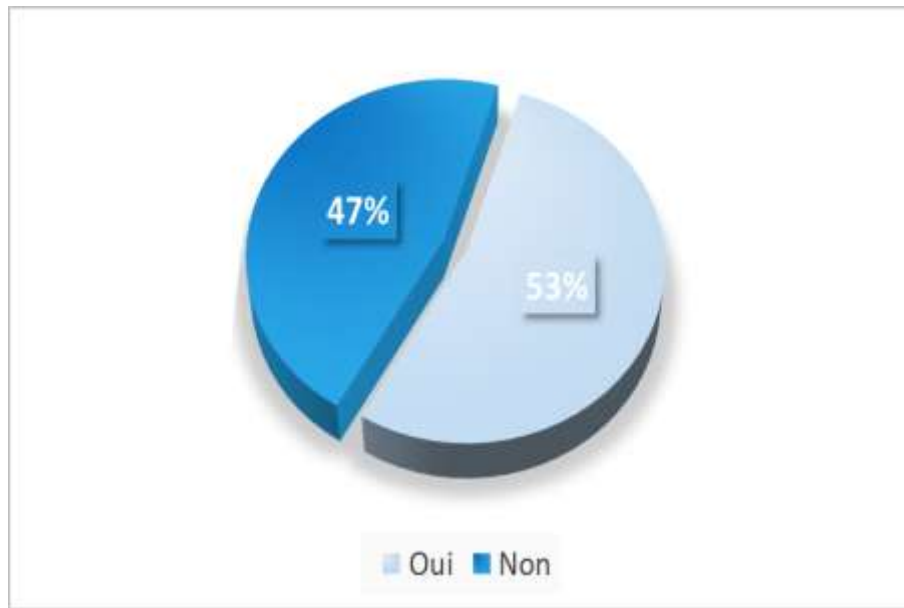


Figure 18 :Antécédents médicaux liés à la vitamine D

4.13 Le changement d'humeur

Le graphique ci dessus en anneau intitulé « le changement d'humeur » illustre la proportion de personnes ayant déclaré avoir ressenti une variation de leur humeur. D'après les résultats, 75 % des participants affirment avoir constaté un changement d'humeur, tandis que 25 % n'en ont pas ressenti.

Cette forte proportion suggère une possible association entre les troubles de l'humeur et une carence en vitamine D. En effet, l'étude de (**Shah &Gurbani, 2019**) met en évidence un lien entre une déficience en vitamine D et divers troubles psychiques, notamment les troubles dépressifs majeurs, les troubles affectifs, les pensées suicidaires, la dépression post-partum, le syndrome prémenstruel, le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), la schizophrénie, ainsi que les symptômes dépressifs liés au vieillissement. En résumé, une carence en vitamine D semble associée à plusieurs formes de troubles de l'humeur, ce qui renforce l'intérêt d'un dépistage précoce et d'une prise en charge adaptée.

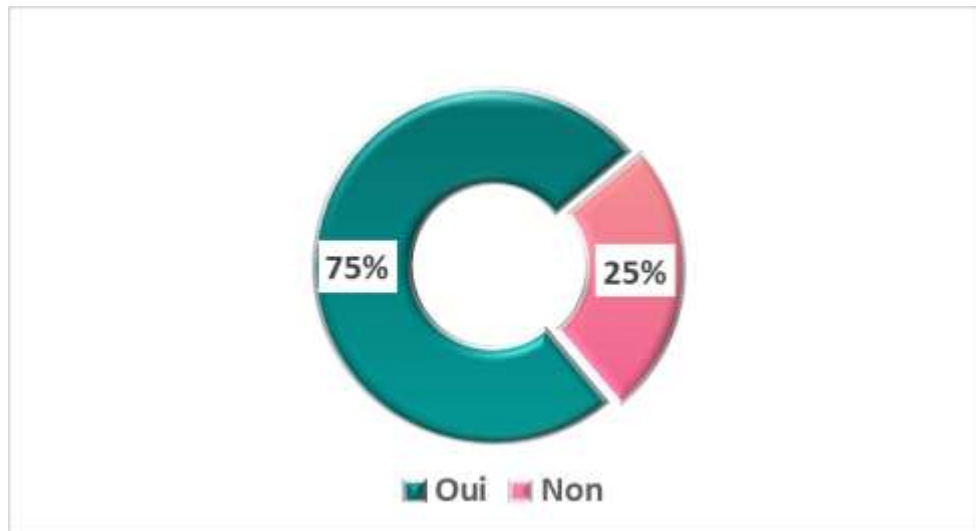


Figure 19 : Le changement d'humeur

4.14 Symptômes de la carence en vitamine D

L'analyse des données met en évidence une corrélation notable entre la fatigue, la faiblesse musculaire et les douleurs osseuses. Ces trois symptômes semblent être significativement associés à une carence en vitamine D, une relation clairement observable dans notre échantillon (**Fig. 20**).

Nos résultats sont en accord avec plusieurs études antérieures. Une première étude menée par (**Predescu et al., 2025**) a démontré que l'administration de suppléments en vitamine D peut réduire efficacement les sensations de fatigue chez les patients déficients. De même, l'étude de (**Roy et al., 2014**) a révélé que 77,2 % des patients souffrant de fatigue présentaient un faible taux de vitamine D. Après correction de cette carence, les symptômes de fatigue se sont significativement améliorés.

Par ailleurs, les travaux de (**Venning, 2005**) indiquent que la faiblesse musculaire, fréquemment observée chez les personnes âgées, est également liée à une carence en vitamine D. Cette déficience affecte non seulement l'endurance mais aussi la force musculaire globale, contribuant ainsi à une diminution de la qualité de vie.

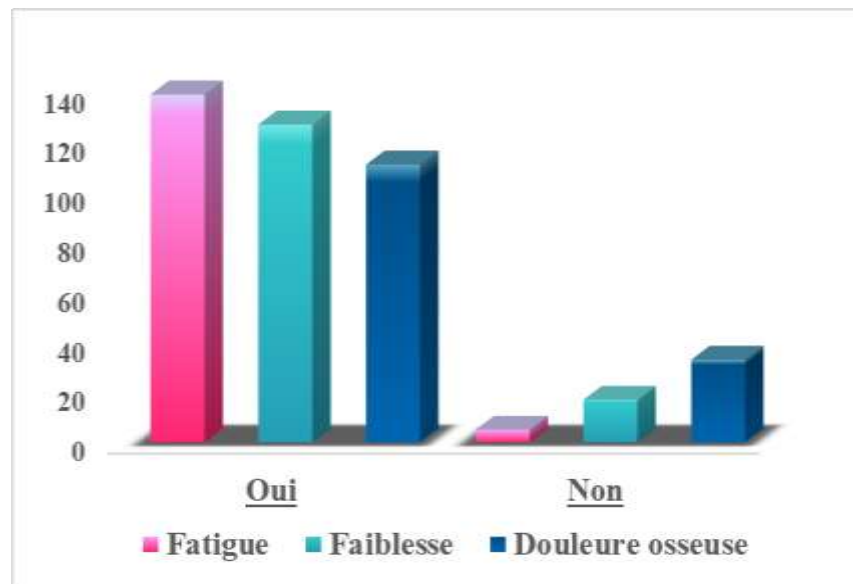


Figure 20 : symptômes de la carence en vitamine D

4.15 Fracture osseuse

Nous avons observé que 78 % des cas de carence en vitamine D surviennent sans fracture osseuse, tandis que 22 % des personnes carencées présentent des fractures (**Fig. 21**). Ces données suggèrent un lien potentiel entre la carence en vitamine D et la fragilité osseuse, bien que tous les patients carencés ne présentent pas systématiquement de fractures.

Plusieurs études confirment cette relation. Selon (**Fischer et al., 2018**), les carences en calcium et en vitamine D constituent des facteurs de risque majeurs dans le développement de l'ostéoporose, une maladie qui fragilise les os et augmente le risque de fractures. (**St-Arnaud & Naja, 2011**) soulignent quant à eux que la vitamine D joue un rôle endocrinien clé dans l'homéostasie du calcium, indispensable à la santé osseuse. Enfin, Malabanan, (**Malabanan , Turner & Holick, 1998**) ont démontré qu'une carence sévère en vitamine D peut entraîner des douleurs osseuses invalidantes, une faiblesse musculaire et une fragilisation accrue du squelette.

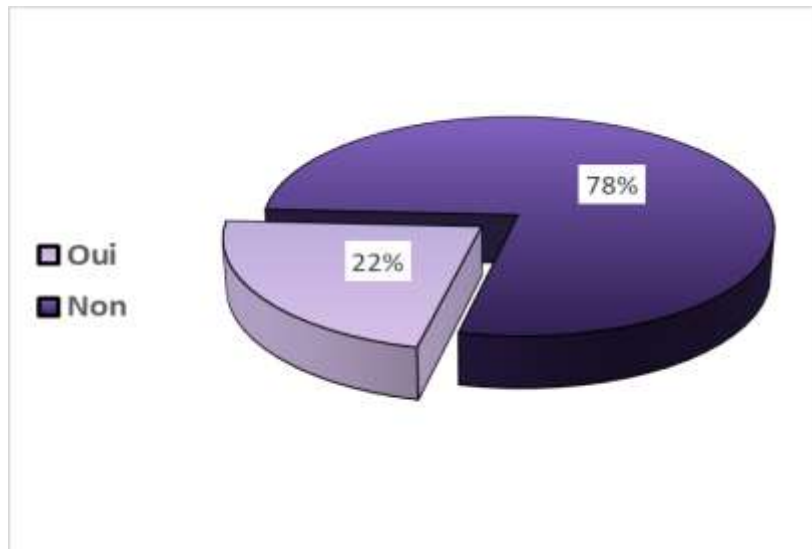


Figure 21:Fracture osseuse

4.16 Le tabagisme

Dans notre échantillon, la majorité des participants (90 %) sont non-fumeurs, tandis que 6 % sont des anciens fumeurs et seulement 4 % se déclarent fumeurs actuels (**Fig. 22**). Cette faible proportion de fumeurs pourrait s'expliquer par la prédominance féminine dans la population étudiée, les femmes ayant généralement des taux de tabagisme plus bas.

Ces observations sont soutenues par l'étude de (**Yang, 2021**), qui a démontré que le taux sanguin de 25(OH)D, indicateur principal du statut en vitamine D, est significativement plus bas chez les fumeurs comparés aux non-fumeurs. Même chez les fumeurs prenant des suppléments de vitamine D, les niveaux circulants restent inférieurs à ceux observés chez les non-fumeurs. Cela suggère que le tabagisme pourrait altérer l'absorption ou le métabolisme de la vitamine D.

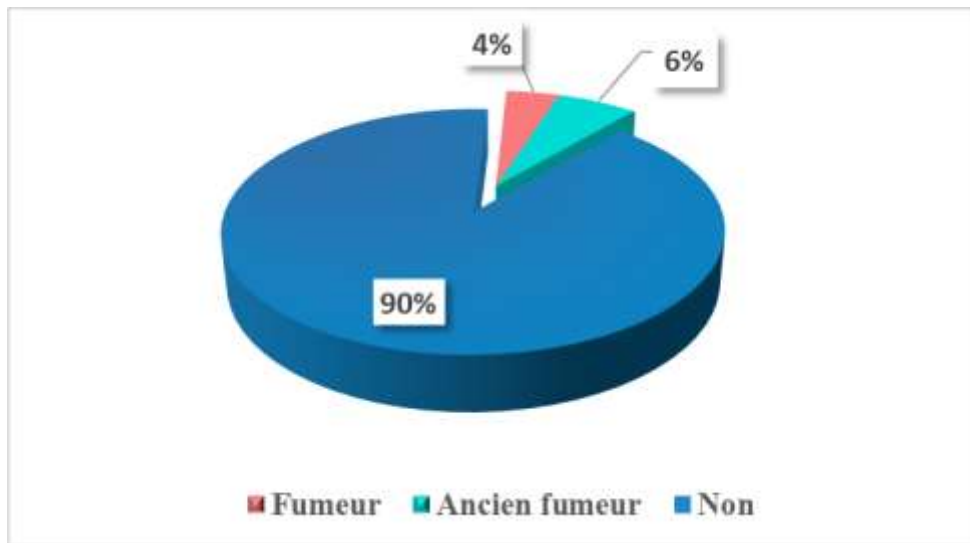


Figure 22 : Le tabagisme

4.17 Prise et évolution de compléments alimentaires en vitamine D

Le graphique ci-dessus montre la répartition des individus selon qu'ils aient reçu un traitement à base de vitamine D, et s'ils ont constaté une amélioration de leur état. Parmi les 144 participants, 142 ont reçu un traitement, dont 107 ont observé une amélioration. À l'inverse, seuls 2 individus n'ont pas reçu de traitement, mais de manière surprenante, 37 personnes de ce groupe ont tout de même signalé une amélioration.

Ces résultats suggèrent que la supplémentation en vitamine D est généralement efficace pour corriger les déficits sévères et prévenir les complications telles que le rachitisme ou l'ostéomalacie. Cependant, comme l'indique l'étude de (Bouillon et al., 2021), chez les individus dont le statut en vitamine D est déjà suffisant, la supplémentation n'apporte pas nécessairement de bénéfices supplémentaires.

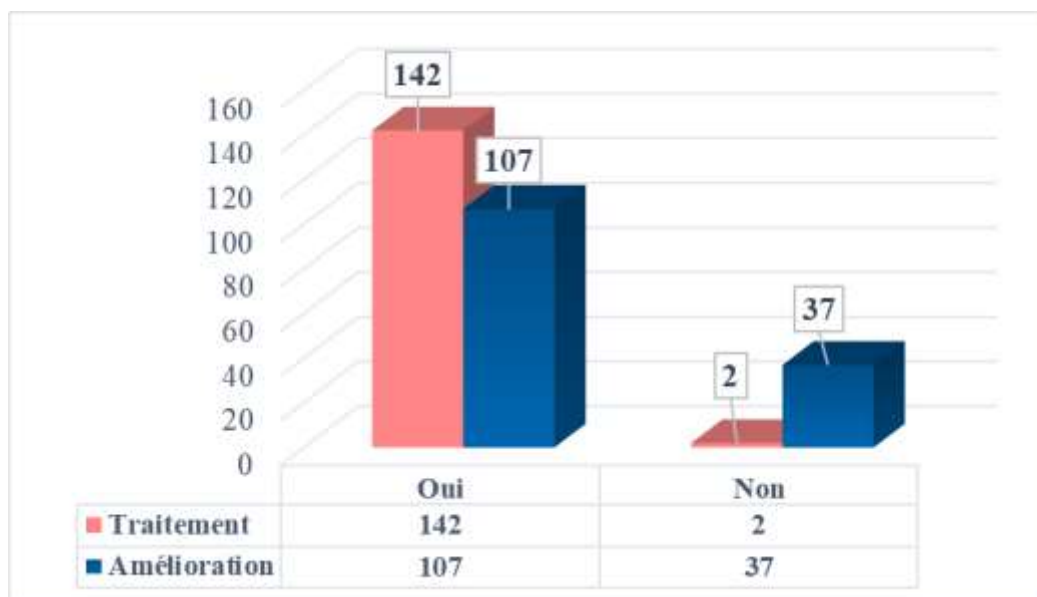


Figure 23 : Prise et évolution de compléments alimentaires en vitamine D

4.18 Exposition à des polluants ou produits chimiques

Le graphique circulaire ci-dessus représente la perception ou l'exposition des participants à la pollution, selon les données, 45 % des répondants ont déclaré être exposés à la pollution, tandis que 55 % estiment ne pas l'être. Des études (**Singhal et al., 2024**) récentes suggèrent que la pollution atmosphérique pourrait jouer un rôle important dans le développement d'une carence en vitamine D. L'un des mécanismes avancés est que la pollution atmosphérique réduit l'absorption des rayons ultraviolets (UV), essentiels à la synthèse cutanée de la vitamine D. Ce phénomène est particulièrement préoccupant pendant la grossesse, car une carence en vitamine D a été associée à diverses complications. L'exposition à des niveaux élevés de pollution atmosphérique pendant la grossesse pourrait donc contribuer à des conséquences néfastes pour la mère et le fœtus.

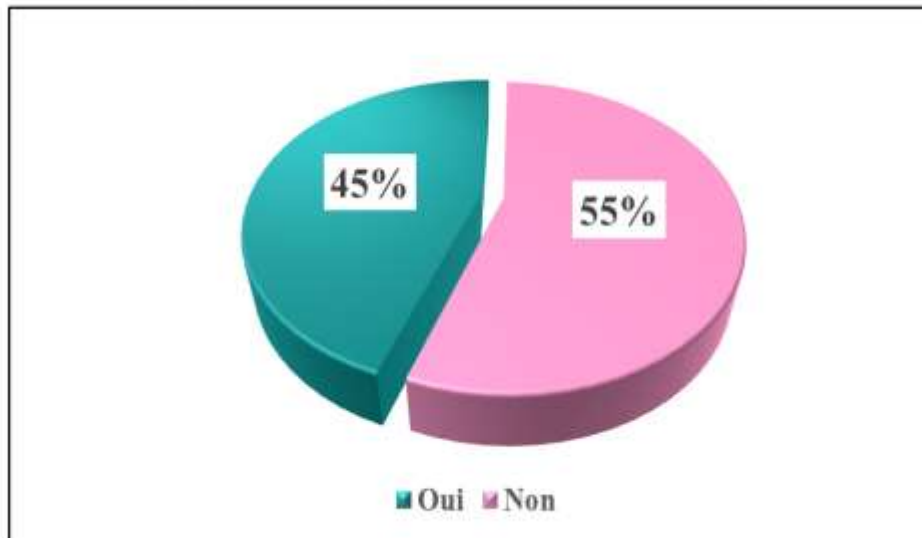


Figure 24 :montre l'exposition à des polluants ou produits chimiques

4.19 L'utilisation de la crème solaire

Ce graphique ci dessus présente la répartition des réponses concernant l'utilisation de la crème solaire. La majorité des participants, soit 67 %, déclarent ne pas en utiliser. Environ 27 % affirment en faire usage régulièrement, tandis que 20 % déclarent l'utiliser de manière occasionnelle. Ces données montrent une tendance générale à la non-utilisation de la crème solaire parmi les personnes interrogées.

Concernant l'impact de l'écran solaire sur la synthèse de la vitamine D, les résultats scientifiques sont nuancés. Une première étude expérimentale, menée par (**Neale et al.,2019**), a démontré que l'usage de crème solaire réduisait de manière significative la production de vitamine D3 ou 25(OH)D après exposition à des rayons UV artificiels. Toutefois, une autre étude menée par (**Passeron et al., 2019**) a montré que l'utilisation d'écrans solaires, même dans des conditions optimales d'application, ne compromet pas la synthèse de la vitamine D lors d'une exposition solaire quotidienne ou récréative.

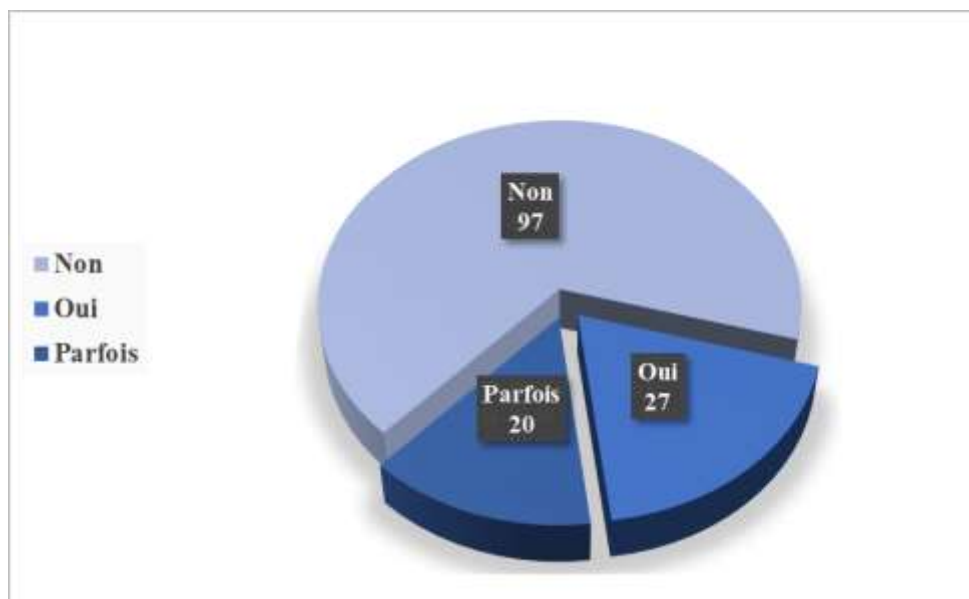


Figure 25 : L'utilisation de la crème solaire

4.20 La consanguinité

Le graphique ci-dessus illustre la répartition des participants selon la consanguinité, c'est-à-dire lorsque les parents partagent un ancêtre commun. Sur un total de 144 patients, 86 % ne présentent aucun lien de consanguinité, tandis que 14 % en présentent (**Fig 26**). Cette proportion relativement faible suggère que, dans notre échantillon, la consanguinité ne semble pas avoir une influence évidente ou déterminante sur la carence en vitamine D. Toutefois, des études supplémentaires seraient nécessaires pour évaluer précisément l'impact de ce facteur.

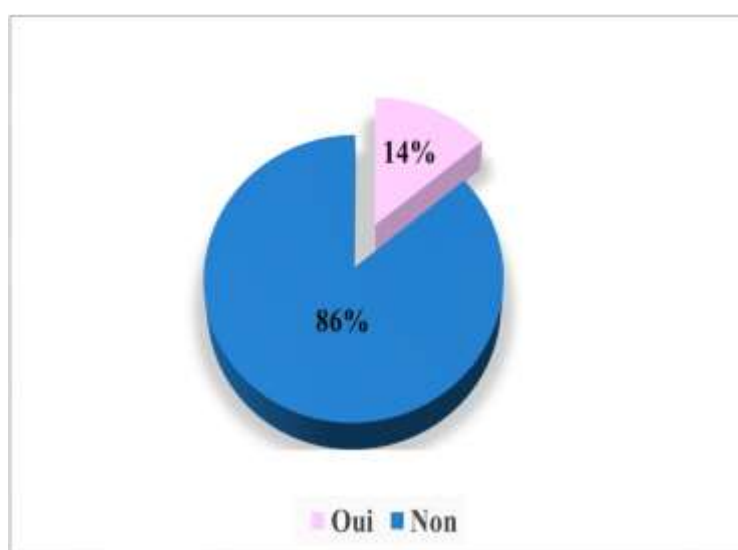


Figure 26 : Répartition des patients selon la consanguinité

4.21 Les maladies rénales et intestinales

Le diagramme circulaire ci-dessus met en évidence la répartition des pathologies associées à une carence en vitamine D, en distinguant les maladies intestinales des maladies rénales. Il ressort que les affections intestinales prédominent nettement, avec 65 cas recensés, contre 18 pour les maladies rénales. Ce constat souligne l'impact majeur des pathologies intestinales telles que la maladie cœliaque, la maladie de Crohn ou les syndromes de malabsorption, qui entravent l'absorption de la vitamine D au niveau intestinal, favorisant ainsi l'hypovitaminose. Parallèlement, les maladies rénales jouent également un rôle déterminant dans la carence en vitamine D, en perturbant sa conversion en forme biologiquement active (le calcitriol).

Ces observations sont appuyées par plusieurs études. D'une part, il a été démontré que les carences en vitamine D peuvent altérer la composition du microbiome intestinal, compromettre la barrière muqueuse et accroître le risque de maladies digestives. Des taux sériques plus faibles de vitamine D ont été régulièrement observés chez les patients atteints de pathologies intestinales (**Wang, 2024**). D'autre part, la vitamine D joue un rôle essentiel dans le fonctionnement rénal et son déficit est associé à une altération de la fonction rénale et à divers troubles métaboliques liés aux reins (**Vahdat, 2020**).

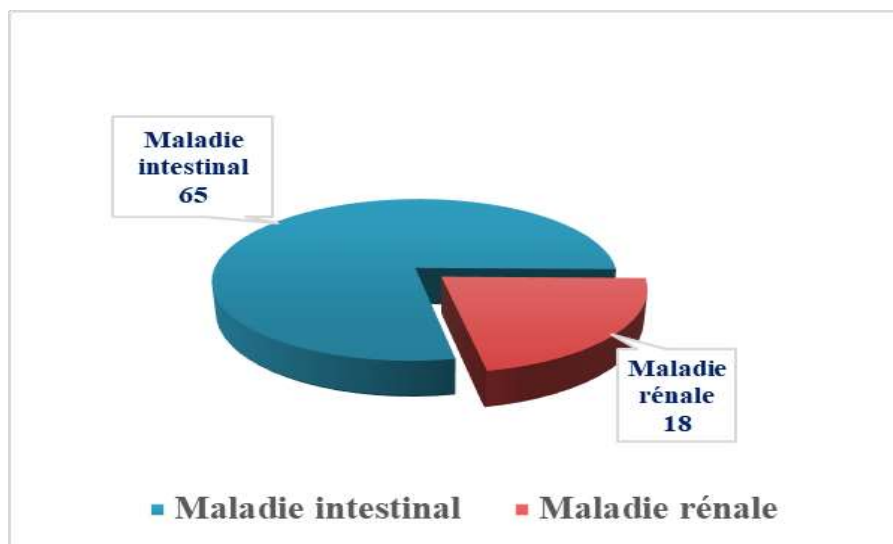


Figure 27 : La répartition selon le type des maladies.

4.22 Répartition diverses maladies auto-immunes

Cet histogramme en colonnes ci-dessus illustre la répartition et le décompte des diverses maladies auto-immunes diagnostiquées chez des patients au sein d'un leur carence en vitamine D. Le diabète de type 1 domine avec 50 cas, suivi par la Polyarthrite rhumatoïde (PR) avec 23 cas, la catégorie "Autres (non précisées)" avec 12 cas, et l'Hashimoto (hypothyroïdie) avec 10 cas. Des maladies comme le Lupus et la maladie de Crohn montrent une fréquence modérée avec 4 cas chacune. D'autres, telles que l'hépatite auto-immune, le Psoriasis, ou la Sarcoidose, n'apparaissent qu'à 2 reprises, tandis que le VKH ou le Behçet par un seul cas. Globalement, le Diabète de type 1 et la Polyarthrite rhumatoïde sont les maladies auto-immunes les plus fréquemment rencontrées dans cette cohorte.

Concernant la relation entre les maladies auto-immunes et le taux de vitamine D, il est dit : **(Kriegel, Manson, & Costenbader , 2011)** que les études cas-témoins montrent des niveaux de vitamine D plus bas chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes par rapport aux témoins en bonne santé. Il est toutefois probable que, dans ces études, la maladie elle-même contribue à la diminution des concentrations circulantes de vitamine D.

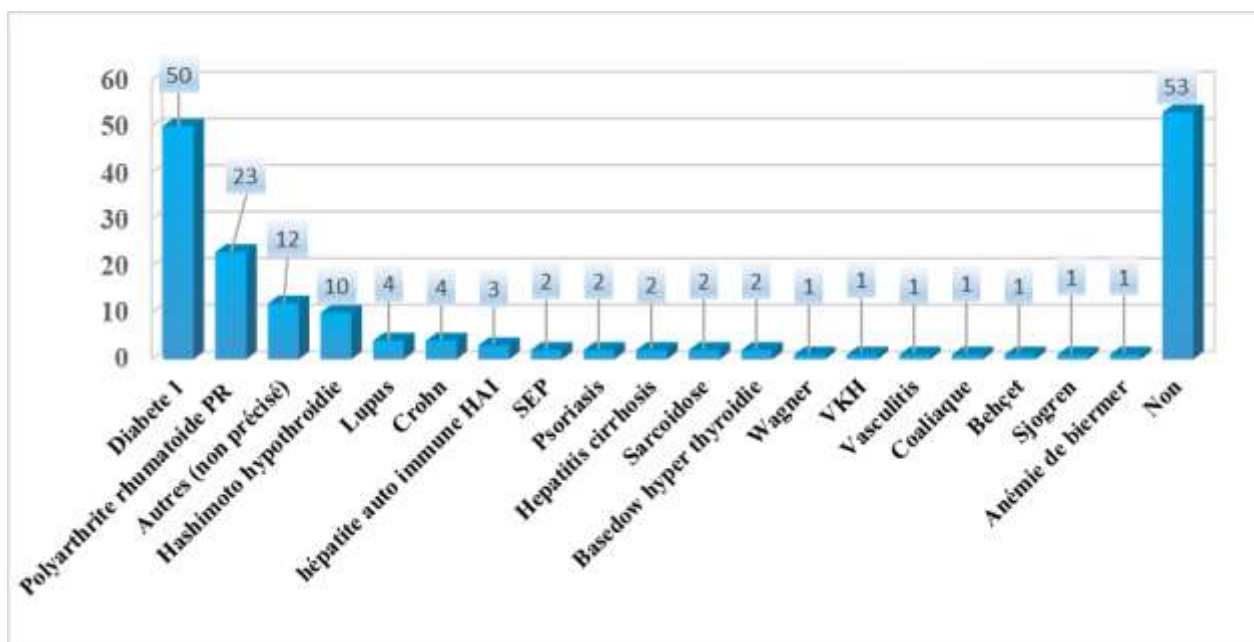


Figure 28 : Répartition diverses maladies auto-immunes

4.23 Maladies Intestinales et Carence en vit D

Dans notre échantillon, la répartition des maladies intestinales chez les patients non carencés est quasiment équilibrée : 13,9 % ne présentent aucun trouble, contre 13,2 % qui en souffrent. Chez les patients carencés, la carence en vitamine D semble légèrement plus

fréquente chez ceux sans maladie intestinale (41 %) que chez ceux atteints (31,9 %), avec un ratio de 1,28. Toutefois, cette différence n'est pas statistiquement significative, ce qui indique un lien faible, voire inexistant, entre la carence en vitamine D et les maladies intestinales dans cette population. Néanmoins, plusieurs études ont montré que certaines pathologies chroniques comme la maladie de Crohn ou la maladie cœliaque peuvent perturber l'absorption intestinale de la vitamine D (**Zingone et al., 2023 ; Jørgensen et al., 2022**). Par ailleurs, la vitamine D joue un rôle fondamental dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, notamment par la régulation des jonctions serrées entre les cellules épithéliales et la modulation du microbiote, contribuant ainsi à limiter les phénomènes inflammatoires (**Fletcher et al., 2019 ; Liu et al., 2022**). Des recherches suggèrent également qu'une supplémentation en vitamine D pourrait réduire le risque de maladies intestinales (**Cotoi et al., 2021**). De plus, une activité inflammatoire accrue, notamment médiée par le TNF- α , peut entraîner une conversion plus importante de la vitamine D en formes actives, diminuant ainsi ses taux sériques (**Di Stefano et al., 2023 ; Jørgensen et al., 2022**). Ces éléments suggèrent que la carence en vitamine D pourrait être à la fois une conséquence de l'inflammation intestinale et un facteur susceptible d'aggraver ces pathologies.

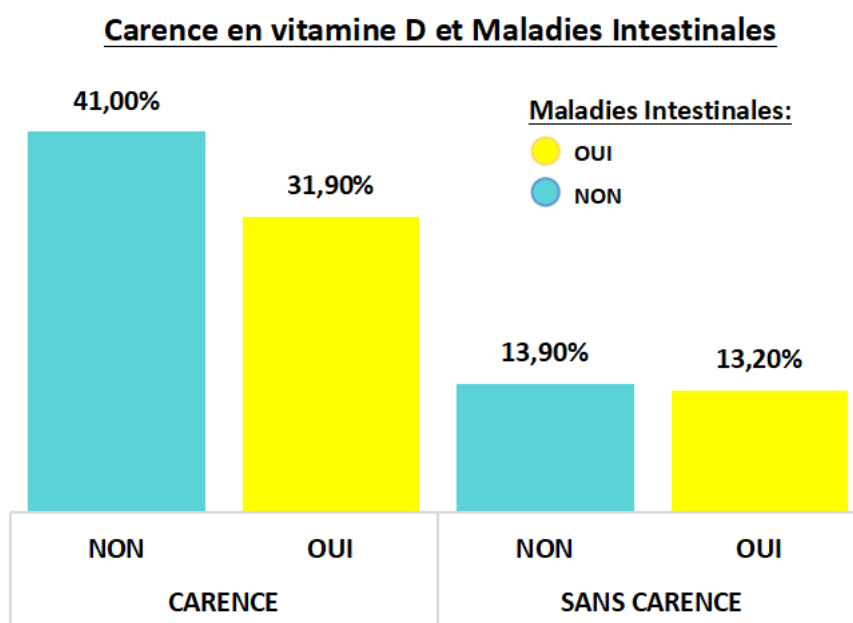


Figure 29 : Carence en Vit D et Maladies Intestinales

4.24 Maladies auto-immunes et Carence en vit D

Le tableau ci-dessus met en évidence une fréquence plus élevée de maladies auto-immunes chez les individus présentant une carence en vitamine D, en particulier dans les

groupes modérés et sévères. Sur les 144 participants de l'étude, 107 sont atteints d'une maladie auto-immune.

Le test du χ^2 a été appliqué pour évaluer l'éventuelle association entre les classes de carence en vitamine D et la présence de maladies auto-immunes. Le résultat obtenu ($\chi^2 = 0,254$; ddl = 2 ; p = 0,881) montre une valeur p largement supérieure au seuil de significativité habituel (p < 0,05), ce qui indique l'absence d'association statistiquement significative entre ces deux variables dans notre échantillon de 144 individus. Cette absence de lien peut s'expliquer par plusieurs facteurs. Tout d'abord, la taille de l'échantillon (n = 144) pourrait être insuffisante pour détecter une différence réelle, limitant ainsi la puissance statistique de l'analyse. Ensuite, le regroupement de toutes les maladies auto-immunes en une seule catégorie a pu masquer des associations spécifiques entre la vitamine D et certaines pathologies particulières (Antico et al., 2012). Par ailleurs, la relation entre la vitamine D et l'immunité est complexe et sujette à de nombreuses influences externes comme l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), les maladies chroniques digestives ou encore l'exposition au soleil (Lucas & Ponsonby, 2006). Certaines études suggèrent également que la carence en vitamine D pourrait être davantage une conséquence de l'inflammation chronique qu'un facteur causal des maladies auto-immunes (Shoenfeld & Shoenfeld, 2011 ; Wang et al., 2016).

Tableau 5 : Maladies auto-immunes et Carence en vit D

Tables de contingence				
Classes de carence en Vit D		Maladies auto immunes		
		OUI	NON	Total
PAS DE CARENCE		29	10	39
CARENCE MODEREE		56	18	74
CARENCE SEVERE		22	9	31
Total		107	37	144
Tests χ^2				
	Valeur	ddl	P	
χ^2	0.254	2	0.881	
N	144			

Conclusion et perspectives

Au cours des dernières décennies, notre compréhension du rôle de la vitamine D a connu un renouvellement profond. Jusqu'à actuel, sa fonction d'origine se limitait à réguler le métabolisme phosphocalcique et à contribuer à la santé des os. Cependant, elle est de nos jours reconnue comme un facteur majeur dans l'immunité, jouant un rôle tant dans l'immunité innée que dans l'immunité acquise. Sur le plan biologique, la vitamine D intervient à divers niveaux du système immunitaire.

Notre travail de recherche s'est engagé dans un examen détaillé du lien entre la carence en vitamine D et l'apparition de maladies auto-immunes, à partir d'une étude clinique réalisée au CHU de Constantine. Les résultats obtenus chez 144 patientes, dont la majorité souffre de maladies auto-immunes confirment une forte prévalence de l'hypovitaminose D. Cette carence s'avère multifactorielle. L'exposition faible au soleil se positionne comme un facteur de risque majeur identifié, malgré des conditions climatiques favorables en Algérie. La plupart des patients déclaraient une exposition de chaque jour de moins de 15 minutes, généralement en dehors des horaires optimaux, sur une zone cutanée très limitée. Le sexe féminin a aussi été identifié comme un facteur de risque significatif. Notre échantillon a confirmé que les maladies auto-immunes affectent principalement les femmes. On peut attribuer cette sensibilité accrue à le changement hormonale (œstrogènes) qui régule l'expression des récepteurs de la vitamine D. Une alimentation pauvre en sources naturelles de vitamine D est courante, surtout chez les patients provenant de milieux socio-économiques démunis ou qui adoptent un régime alimentaire restrictif est également peut être califié comme facteur de risque. Les troubles intestinaux et les maladies rénales limitent, respectivement, l'absorption intestinale de la vitamine D et sa conversion rénale de la vitamine D en sa forme active. Le statut vitaminique varie individuellement et peut être influencé par des facteurs tels que la pollution en milieu urbain, le tabagisme et les polymorphismes génétiques (VDR, GC, CYP27B1, CYP2R1) (Uitterlinden et al., 2004; Wang et al., 2010).. Ces éléments, combinés aux symptômes couramment signalés (fatigue persistante, douleurs musculo-squelettiques, troubles de l'humeur), dessinent un tableau clinique alarmant mais en partie réversible. La plupart des patients qui ont reçu une supplémentation ont rapporté une amélioration de leur état global, tant au niveau des symptômes que de la fonction. Ces observations favorisent l'adoption d'une stratégie préventive ciblée, qui comprend un dépistage régulier, une éducation adaptée et une correction mesurée des déficits.

En conclusion, dans notre population, la vitamine D ne semble pas constituer un facteur de risque majeur pour les maladies auto-immunes. Toutefois, ces résultats méritent d'être

Conclusion et perspectives

confirmés par des études plus larges, stratifiées par type de maladie auto-immune, et utilisant des modèles statistiques plus robustes.

Avant d'aborder les perspectives futures de cette étude, il est crucial de souligner quelques difficultés auxquels nous avons été confrontés au cours de notre recherche. La petite durée de la phase de collecte, les obstacles à l'accès à certains patients, ainsi que la dépendance sur des données fournies par les sujets eux-mêmes (comme leur exposition au soleil, leurs habitudes alimentaires) ont pu engendrer des distorsions dans l'analyse des résultats. De plus, le manque de moyens techniques pour réaliser des dosages biologiques et génétiques. Sous cette vision, plusieurs options peuvent être envisagées :

Organiser des études longitudinales pour évaluer l'effet à long durée de la supplémentation en vitamine D sur les affections auto-immunes.

Effectuer des essais cliniques randomisés afin d'établir des protocoles personnalisés selon des profils cliniques et génétiques.

Encourager les projets de sensibilisation à l'importance d'une exposition solaire régulée et d'une alimentation riche en vitamine D.

Promouvoir une démarche multidisciplinaire associant rhumatologues, nutritionnistes, biologistes et spécialistes en santé publique.

Pour améliorer la représentativité des résultats et renforcer la diversité des cas analysés, il serait utile d'élargir l'échantillon à d'autres régions, tranches d'âge et profils cliniques.

Approfondissons les aspects moléculaires par des études génétiques spécifiques sur l'ADN pour mieux comprendre pourquoi certaines personnes, malgré d'une exposition suffisante au soleil ou d'une supplémentation correcte, restent carencées ou plus risquées aux maladies auto-immunes.

Références Bibliographiques

- 1 Abdellaoui, S., Bengana, B., Boukabous, A., &Lefkir-Tafiani, S. (2020). Pandémie du déficit en vitamine D et effets extra-osseux. *Batna Journal Of Medical Sciences*, 7(2), 142-147
- 2 Abou-Raya, A., Abou-Raya, S., Helmii, M., &Abuelkheir, H. (2013). The effect of vitamin D supplementation on disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: A randomized placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(12), 2111–2111. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203573>
- 3 Action. Endotext - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
- 4 Adorini, L., &Penna, G. (2000). **Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system.** *Current Opinion in Investigational Drugs*, 11(5), 464–470. DOI : [10.1016/S0952-7915\(00\)00158-1](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(00)00158-1)
- 5 Adorini, L., &Penna, G. (2008). Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 4(8), 404-412. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0855>
- 6 Antico, A., Tampoia, M., Tozzoli, R., &Bizzaro, N. (2012). Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmunity Reviews*, 12(2), 127–136. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.007>
- 7 Aranow, C. (2011). Vitamin D and the immune system. *Journal of Investigative Medicine*, 59(6),
- 8 Arnson, Y., Amital, H., &Shoenfeld, Y. (2007). Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(9), 1137–1142. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.069831>
- 9 B: étude des processus de maturation d'affinité et de différenciation plasmocytaire au cours d'une infection bactérienne dans un nouveau modèle knock-in autoréactif (Doctoral dissertation, Université de Strasbourg (UNISTRA)).
- 10 Bacchetta, J., Ranchin, B., Dubourg, L., &Cochat, P. (2010). Vitamine D: un acteur majeur en santé?. *Archives de pédiatrie*, 17(12), 1687-1695.

- 11 Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D : modulator of the immune system. *Current Opinion In Pharmacology*, 10(4), 482-496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
- 12 Balsa, A., Cabezón, A., Orozco, G., Cobo, T., Miranda-Carus, E., López-Nevot, M. Á., Vicario, J. L., Martín-Mola, E., Martín, J., & Pascual-Salcedo, D. (2010). Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Research & Therapy*, 12(2), R62. <https://doi.org/10.1186/ar2975>
- 13 Basit, S. (2013). Vitamin D in health and disease : a literature review. *British Journal Of Biomedical Science*, 70(4), 161-172. <https://doi.org/10.1080/09674845.2013.11669951>
- 14 Bello MO, Garla VV. Polyglandular Autoimmune Syndrome Type I. [Updated 2023 Mar 20]. In: StatPearls –NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537211/>
- 15 Bikle, D. D. (2021, 31 décembre). *Vitamin D : Production, Metabolism and Mechanisms of*
- 16 Bouillon, R., Marcocci, C., Carmeliet, G., et al. (2019). Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions. *Endocrine Reviews*, 40(4), 1109–1151.
- 17 Bouvard, B., Annweiler, C., Sallé, A., Beauchet, O., Chappard, D., Audran, M., & Legrand, E. (2010). Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses. *Revue du Rhumatisme*, 77, A18-A25. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2010.09.003>
- 18 Caillat-Zucman, S. (2008). Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. *Tissue Antigens*, 73(1), 1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0039.2008.01167.x>
- 19 Cavalier, E., & Souberbielle, J. C. (2009). La vitamine D: effets «classiques», «non classiques» et évaluation du statut du patient. *Médecine nucléaire*, 33(1), 7-16.
- 20 Chen, S., Sims, G. P., Chen, X. X., Gu, Y. Y., Chen, S., & Lipsky, P. E. (2007). Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *Journal of Immunology*, 179(3), 1634–1647.

- 21 Cheng, M. H., & Anderson, M. S. (2012). Monogenic autoimmunity. *Annual Review Of Immunology*, 30(1), 393-427. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-074953>
- 22 Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiological Reviews*, 96(1), 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
- 23 Chun, R. F., Liu, P. T., Modlin, R. L., Adams, J. S., & Hewison, M. (2014). Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Frontiers in Physiology*, 5, 151. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00151>
- 24 Cotoi, O. S., Lupu, M. A., & Drasovean, R. (2021). The role of vitamin D in gastrointestinal diseases: A systematic review. *Journal of Medicine and Life*, 14(3), 327–332.
- 25 Coutinho, A., Kazatchkine, M. D., & Avrameas, S. (2000). Natural autoantibodies. *Current*
- 26 Davidson, A., & Diamond, B. (2001). Autoimmune diseases. *The New England Journal of Medicine*, 345(5), 340-350. <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450506>
- 27 deBabygest, É ,2019 Que sont les maladies auto-immunes? Quel impact ont elles sur la fertilité?
- 28 Defrene, J. (2020). *Fonctions des protéines S100A8 et S100A9 dans la réponse inflammatoire associée aux maladies auto-immunes* (Doctoral dissertation, Université Laval).
- 29 Di Stefano, M., Miceli, E., Mengoli, C., Corazza, G. R., & Di Sabatino, A. (2023). The effect of a gluten-free diet on vitamin D metabolism in celiac disease: The state of the art. *Metabolites*, 13(1), 74. <https://doi.org/10.3390/metabo13010074>
- 30 Fairweather, D., & Rose, N. R. (2004). Women and autoimmune diseases. *Emerging Infectious Diseases*, 10(11), 2005–2011.
- 31 Fletcher, J., Cooper, S. C., Ghosh, S., & Hewison, M. (2019). The role of vitamin D in inflammatory bowel disease: Mechanism to management. *Nutrients*, 11(5), 1019. <https://doi.org/10.3390/nu11051019>

- 32 Gregori, S., Giarratana, N., Smiroldo, S., Uskokovic, M., & Adorini, L. (2002). A 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 Analog Enhances Regulatory T-Cells and Arrests Autoimmune Diabetes in NOD Mice. *Diabetes*, 51(5), 1367-1374. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.5.1367>
- 33 Grimm, D., & Parel, N. (2019). Alimentation et maladies auto-immunes.
- 34 Guerville, M., & Ligneul, A. (2023). L'enrichissement du lait en vitamine D: une solution pour améliorer le statut nutritionnel en vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 58(5), 316-324.
- 35 Guillot, X., Semerano, L., Saidenberg-Kermanac'h, N., Falgarone, G., & Boissier, M. (2010b). Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine*, 77(6), 552-557. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.09.018>
- 36 Guillot, X., Semerano, L., Saidenberg-Kermanac'h, N., Falgarone, G., & Boissier, M. C. (2011). Vitamine D et inflammation. *Revue du rhumatisme*, 78(2), 128-133.
- 37 Harley, J. B., Alarcón-Riquelme, M. E., Criswell, L. A., Jacob, C. O., Kimberly, R. P., Moser, K. L., Tsao, B. P., Vyse, T. J., Langefeld, C. D., Nath, S. K., Guthridge, J. M., Cobb, B. L., Mirel, D. B., Marion, M. C., Williams, A. H., Divers, J., Wang, W., Frank, S. G., Namjou, B., . . . Kelly, J. A. (2008). Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nature Genetics*, 40(2), 204-210. <https://doi.org/10.1038/ng.81>
- 38 Heijboer, A. C. (2021). Recommendations on the measurement and the clinical use of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein – A position paper from the IFCC Committee on bone metabolism. *Clinica Chimica Acta*, 517, 171-197. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.03.002>
- 39 Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281.
- 40 <https://maladie-autoimmune.fr/maladies-auto-immunes/>
- 41 <https://www.julienvenesson.fr/la-vitamine-d2-ergocalciferol-vide-nos-reserves-de-vitamine-d3/>

- 42 Huck, S., & Zouali, M. (1996, January). Facteurs liés au sexe et pathologies autoimmunes. In *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités* (Vol. 7, No. 2, pp. 143-146). Elsevier Masson.
- 43 Illescas-Montes, R., Melguizo-Rodríguez, L., Ruiz, C., & Costela-Ruiz, V. J. (2019). Vitamin D and autoimmune diseases. *Life sciences*, 233, 116744.
- 44 Item 192 UE VIII, COFER - Collège Français des Enseignants en Rhumatologie, <https://www.lecofer.org/item-cours-1-13-0.php>
- 45 Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/>
- 46 Jeffery, L. E., Burke, F., Mura, M., Zheng, Y., Qureshi, O. S., Hewison, M., & Lammas, D. A. (2009). 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *Journal of Immunology*, 183(9), 5458–5467. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803217>
- 47 Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2014). 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 523(1), 9–18. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.003>
- 48 Jørgensen, S. P., Agnholt, J., Glerup, H., Lyhne, S., Villadsen, G. E., Hvas, C. L., & Dahlerup, J. F. (2022). Clinical trial: Vitamin D₃ treatment in Crohn's disease – A randomized double-blind placebo-controlled study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 57(6), 663–671. <https://doi.org/10.1080/00365521.2022.2047317>
- 49 Julier, C., Akolkar, B., Concannon, P., Morahan, G., Nierras, C., & Pugliese, A. (2009). The Type I Diabetes Genetics Consortium 'Rapid Response' family-based candidate gene study : strategy, genes selection, and main outcome. *Genes And Immunity*, 10(S1), S121-S127. <https://doi.org/10.1038/gene.2009.99>
- 50 Jung, S. (2013). *AGENTS INFECTIEUX & RUPTURE DE TOLÉRANCE LYMPHOCYTAIRE*

- 51 Kamen, D. L., Cooper, G. S., Bouali, H., Shaftman, S. R., Hollis, B. W., & Gilkeson, G. S. (2006). Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 5(2), 114–117.
- 52 Landrier, J. (2014). Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL, 21(3), D302. <https://doi.org/10.1051/ocl/2014001>
- 53 Lang, P., Samaras, D., & Samaras, N. (2012). Does vitamin D deficiency contribute to further impinge the state of vulnerability to infections of aging and aged adults ? *European Geriatric Medicine*, 4(1), 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.eurger.2012.11.003>
- 54 Lemire, J. M., Archer, D. C., Beck, L., & Spiegelberg, H. L. (1995). Immunosuppressive actions of 1,25-dihydroxyvitamin D₃: Preferential inhibition of Th1 functions. *Journal of Nutrition*, 125(6 Suppl), 1704S–1708S.
- 55 Liu, Y., Yu, Q., & Zhang, J. (2022). Vitamin D in inflammatory bowel diseases: Mechanisms and therapeutic potential. *World Journal of Gastroenterology*, 28(10), 989–1003. <https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i10.989>
- 56 Lucas, R. M., & Ponsonby, A. L. (2006). Considering the potential benefits as well as adverse effects of sun exposure: Can all the potential benefits be provided by oral vitamin D supplementation? *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, 92(1), 140–149. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.010>
- 57 Mackay, I. R. (2000). Tolerance and autoimmunity. *Bmj*, 321(7253), 93-96.
- 58 Makris, K., Bhattoa, H. P., Cavalier, E., Phinney, K., Sempos, C. T., Ulmer, C. Z.,
- 59 Mallet, E. (2014). Vitamine D. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 27(1), 29-38.
- 60 Mandal, M., Tripathy, R., Panda, A. K., Pattnaik, S. S., Pradhan, A. K., & Das, B. K. (2014). Vitamin D levels in Indian systemic lupus erythematosus patients: Association with disease activity index and interferon alpha. *Arthritis Research & Therapy*, 16(1), R49. <https://doi.org/10.1186/ar4472>
- 61 Manousaki, D., Mitchell, R., Dudding, T., Haworth, S., Harroud, A., Forgetta, V., ... Richards, J. B. (2017). Genome-wide association study for vitamin D levels reveals 69 independent loci. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.014>

- 62 Martens, P. J., Gysemans, C., Verstuyf, A., & Mathieu, C. (2020). Vitamin D's effect on immune function. *Nutrients*, 12(5), 1248.
- 63 Marziou, A. (2021). *Effet combiné de l'exercice physique et de la vitamine D en prévention tertiaire sur des souris c57bl/6j soumises à un régime riche en graisse et en sucre: aspects métaboliques de l'obésité et des désordres associés* (Doctoral dissertation, Université d'Avignon).
- 64 Mattila, P., Lampi, A. M., Ronkainen, R., Toivo, J., & Piironen, V. (2002). Sterol and vitamin D2 contents in some wild and cultivated mushrooms. *Food Chemistry*, 76(3), 293-298.
- 65 Matzinger, P. (2002). The danger model: A renewed sense of self. *Science*, 296(5566), 301–305. <https://doi.org/10.1126/science.1071059>
- 66 Milo, R., & Kahana, E. (2009). Multiple sclerosis : Geoepidemiology, genetics and the environment. *Autoimmunity Reviews*, 9(5), A387-A394. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2009.11.010>
- 67 Moroni, L., Bianchi, I., & Lleo, A. (2011). Geoepidemiology, gender and autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 11(6-7), A386-A392. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2011.11.012>
- 68 Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 296(23), 2832–2838. <https://doi.org/10.1001/jama.296.23.2832>
- 69 National Institutes of Health. (2022). *Vitamin D – Fact Sheet for Health Professionals*. Office of Dietary Supplements. Retrieved from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
- 70 Newton, D. A., Baatz, J. E., Kindy, M. S., Gattoni-Celli, S., Shary, J. R., Hollis, B. W., & Wagner, C. L. (2019). Vitamin D binding protein polymorphisms significantly impact vitamin D status in children. *Pediatric Research*, 86(5), 662-669. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0322-y>

- 71 Nielson, C. M., Jones, K. S., Chun, R. F., Jacobs, J. M., Wang, Y., Hewison, M., ...Zmuda, J. M. (2016). Free 25-hydroxyvitamin D: Impact of vitamin D binding protein assays on racial/genotypic associations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 101(5), 2226– 2234. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1104>
- 72 Okada, Y., Terao, C., Ikari, K., Kochi, Y., Ohmura, K., Suzuki, A., Kawaguchi, T., Stahl, E. A., Kurreeman, F. A. S., Nishida, N., Ohmiya, H., Myouzen, K., Takahashi, M., Sawada, T., Nishioka, Y., Yukioka, M., Matsubara, T., Wakitani, S., Teshima, R., . . . Yamamoto, K. (2012). Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. *Nature Genetics*, 44(5), 511-516. <https://doi.org/10.1038/ng.2231>
- 73 Peelen, E., Knippenberg, S., Muris, A. H., Thewissen, M., Smolders, J., Tervaert, J. W. C., ...&Damoiseaux, J. (2011). Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmunity reviews*, 10(12), 733-743.
- 74 Pisetsky, D.S. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol* 19, 509–524 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>
- 75 Rose, N. R., & Mackay, I. R. (2014). *The Autoimmune Diseases* (5th ed.). Academic Press.
- 76 Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., & Ono, M. (2008). Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell*, 133(5), 775–787. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>
- 77 Sawcer, S., Hellenthal, G., Pirinen, M., Spencer, C. C. A., Patsopoulos, N. A., Moutsianas, L., Dilthey, A., Su, Z., Freeman, C., Hunt, S. E., Edkins, S., Gray, E., Booth, D. R., Potter, S. C., Goris, A., Band, G., Oturai, A. B., Strange, A., Saarela, J., . . . Compston, A. (2011). Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*, 476(7359), 214-219. <https://doi.org/10.1038/nature10251>
- 78 Shoenfeld, N., &Shoenfeld, Y. (2011). The role of vitamin D in autoimmune diseases: A general overview. *Rheumatology International*, 30(9), 1117–1120. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1789-3>
- 79 Schoindre, Y., Benveniste, O., &Costedoat-Chalumeau, N. (2013). Vitamine D et auto-immunité. *La Presse Médicale*, 42(10), 1358-1363. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.06.014>

- 80** Schoindre, Y., Terrier, B., Kahn, J. E., Saadoun, D., Souberbielle, J. C., Benveniste, O., ... & Costedoat-Chalumeau, N. (2012). Vitamine D et auto-immunité. Première partie: aspects fondamentaux. *La Revue de médecine interne*, 33(2), 80-86.
- 81** Serrano, N. C., Millan, P., & Páez, M. (2005). Non-HLA associations with autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 5(3), 209-214. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.06.009>
- 82** Servettaz A., Lelièvre J-D., Sibilia J. (2018) : Immunopathologie. Ed Elsevier-Masson ; 360p.
- 83** Sotirchos, E. S., Bhargava, P., Eckstein, C., Van Haren, K., Baynes, M., Ntranos, A., Gocke, A., Steinman, L., Mowry, E. M., & Calabresi, P. A. (2015). Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology*, 86(4), 382-390. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002316>
- 84** Souberbielle, J. C. (2014). Actualités sur la vitamine D. *OCL*, 21(3), D304.
- 85** Souberbielle, J. C., Maruani, G., & Courbebaisse, M. (2013). Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*, 42(10), 1343-1350. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.07.010>
- 86** Szodoray, P., Nakken, B., Gaal, J., Jonsson, R., Szegedi, A., Zold, E., ... & Bodolay, E. (2008). The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scandinavian journal of immunology*, 68(3), 261-269.
- 87** Terrier, B. (2012). *Implication des lymphocytes B auto-réactifs et de l'environnement cytokinique au cours des maladies auto-immunes* (Doctoral dissertation, Paris 6).
- 88** Thacher, T. D., & Levine, M. A. (2016). CYP2R1 mutations causing vitamin D-deficiency rickets. *The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*, 173, 333-336. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.07.014>
- 89** The American Journal of Human Genetics, 101(2), 227-238.

- 90 Tissandié, E., Guéguen, Y., A.Lobaccaro, J.-M., Aigueperse, J., &Souidi, M. (2006). Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/Sciences*, 22(12), 1095-1100. <https://doi.org/10.1051/medsci/200622121095>
- 91 Tsang, H. W., Tung, K. T. S., Wong, R. S., Wong, S. Y., Tung, J. Y. L., Chua, G. T., Ho, M. H. K., Pang, C. P., Wong, W. H. S., Chan, G. C. F., Wong, I. C. K., &Ip, P. (2023b). Association of vitamin D-binding protein polymorphisms and serum 25(OH)D concentration varies among Chinese healthy infants of different VDR-FokI genotypes : A multi-centre cross-sectional study. *Nutrition Bulletin*, 49(1), 63-72. <https://doi.org/10.1111/nbu.12656>
- 92 Tsokos, G. C. (2011). Systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, 365(22), 2110–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1100359>
- 93 Uitterlinden, A. G., Fang, Y., Van Meurs, J. B., Pols, H. A., & Van Leeuwen, J. P. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, 338(2), 143–156.
- 94 vanEtten, E., & Mathieu, C. (2005). Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃: basic concepts. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 97(1–2), 93–101. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.002>
- 95 Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/sciences*, 22(12),
- 96 Wang, L., Wang, F. S., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of internal medicine*, 278(4), 369-395.
- 97 Wang, T. J., Zhang, F., Richards, J. B., Kestenbaum, B., van Meurs, J. B., Berry, D., ... Spector, T. D. (2010). Common genetic determinants of vitamin D insufficiency: A genome-wide association study. *The Lancet*, 376(9736), 180–188. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60588-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60588-0)
- 98 Wang, Y., Zhang, L., Zhang, Y., & Liu, L. (2016). Association between vitamin D deficiency and disease activity in patients with autoimmune diseases. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 9(5), 9112–9119
- 99 Wei, R., & Christakos, S. (2015). Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients*, 7(10), 8251-8260.

- 100** Yang, C. Y., Leung, P. S., Adamopoulos, I. E., & Gershwin, M. E. (2013). The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 45, 217-226.
- 101** Zhang, P., & Lu, Q. (2018). Genetic and epigenetic influences on the loss of tolerance in autoimmunity. *Cellular & molecular immunology*, 15(6), 575-585.
- 102** Zingone, F., D'Odorico, A., Lorenzon, G., Marsilio, I., Savarino, E. V., & Ciacchi, C. (2023). Vitamin D status and its impact on intestinal disorders: A focus on celiac disease and inflammatory bowel diseases. *Nutrients*, 15(4), 987. <https://doi.org/10.3390/nu15040987>

Annexe

Annexe 01 : Questionnaire sur la vitamine D



Questionnaire sur la Vitamine D

Date (Jour/Mois/Année) : _____

I. Données Sociodémographiques

1- Âge :

☐ Moins de 18 ans ☐ 18-30 ans ☐ 31-50 ans ☐ 51-70 ans ☐ Plus de 70 ans

2- Sexe :

☐ Homme ☐ Femme

3- Lieu de naissance et de résidence actuelle :

- Ville actuelle : _____
- Origine géographique : ☐ Urbaine ☐ Rurale

4- Taille (cm) : _____

5- Poids (kg) : _____

6- Couleur de peau :

- ☐ Très claire (brûle facilement au soleil)
- ☐ Claire (bronzage difficile)
- ☐ Moyenne (bronzage facile)
- ☐ Foncée (brûle rarement au soleil)

7- Niveau d'éducation :

☐ Sans niveau ☐ Primaire ☐ Collège ☐ Lycée ☐ Universitaire

8- Profession : _____

9- Consanguinité :

☐ Oui ☐ Non

10- Niveau socio-économique :

☐ Bas ☐ Moyen ☐ Élevé

11- Origine ethnique : _____

II. Facteurs liés à la Vitamine D

12- Taux de vitamine D : _____ ng/mL

13- Exposition au soleil :

- Temps passé à l'extérieur par jour :
☐ Moins de 15 min ☐ 15-30 min ☐ 30 min - 1 h ☐ Plus d'1 h
- Utilisation de crème solaire :
☐ Oui, systématiquement ☐ Oui, parfois ☐ Non, rarement ou jamais

14- Régime alimentaire :

- Type : ☐ Omnivore ☐ Végétarien ☐ Végétalien
- Consommation d'aliments riches en vitamine D (poissons gras, jaune d'œuf, lait enrichi) :
☐ Jamais ☐ Rarement (<1 fois/semaine) ☐ Parfois (1-3 fois/semaine) ☐ Souvent (>3 fois/semaine)

15- Prise de compléments alimentaires en vitamine D :

☐ Oui, régulièrement ☐ Oui, occasionnellement ☐ Non

III. Facteurs de Risque et Antécédents Médicaux

16- Antécédents médicaux liés à la vitamine D (ex. : ostéoporose, rachitisme, troubles osseux) :

☐ Oui ☐ Non

17- Maladies personnelles et familiales :

- Maladies intestinales (ex. maladie cœliaque, maladie de Crohn) : ☐ Oui ☐ Non
- Maladies rénales : ☐ Oui ☐ Non
- Maladies auto-immunes (ex. SEP, Lupus) : ☐ Oui ☐ Non

18- Prise de médicaments influençant la vitamine D (ex. anticonvulsivants, corticoïdes) :

☐ Oui ☐ Non

19- Exposition à des polluants ou produits chimiques :

☐ Oui ☐ Non

20- Obésité :

- IMC supérieur à 30 : ☐ Oui ☐ Non
- Âge de début de l'obésité: ____ ans

21- Tabagisme :

☐ Fumeur actuel ☐ Ancien fumeur ☐ Non-fumeur

22- Vivez-vous dans une région à faible ensoleillement ou passez-vous une grande partie de l'année à l'intérieur ?

- ☐ Oui, je vis dans une région peu ensoleillée
- ☐ Non, je vis dans une région ensoleillée
- ☐ Oui, je passe beaucoup de temps à l'intérieur

IV. Symptômes liés à une Carence en Vitamine D

23- Avez-vous ressenti les symptômes suivants ?

- Fatigue excessive : ☐ Oui ☐ Non
- Faiblesse musculaire : ☐ Oui ☐ Non
- Douleurs osseuses inexplicables : ☐ Oui ☐ Non
- Fractures fréquentes ou faible densité osseuse : ☐ Oui ☐ Non
- Changements d'humeur / symptômes dépressifs : ☐ Oui ☐ Non

V. Évolution sous Traitement

24- Avez-vous déjà pris un traitement à base de vitamine D ?

☐ Oui ☐ Non

25- Si oui, avez-vous constaté une amélioration ?

☐ Oui ☐ Non

Resumé

La vitamine D joue un rôle majeur dans la régulation du système immunitaire donc dans la santé humaine. Notre étude examine le rôle de la vitamine D dans l'apparition et le développement des maladies auto-immunes, grâce à une analyse théorique et une étude descriptive réalisée sur 144 patientes au CHU de Constantine, plus de 70 % des participants démontre une prévalence forte de l'hypovitaminose. Le but principal est de mis en évidence la relation entre un manque en vitamine D et le risque d'avoir des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque, le lupus ou la maladie de Crohn. Les statistiques indiquent une fréquence élevée de l'hypovitaminose D, surtout parmi les femmes âgées de 31 à 50 ans. Dans la population examinée, on a identifié divers facteurs de risque. Premièrement, une exposition au soleil très limitée (moins de 15 minutes par jour) est un facteur essentiel. Elle est généralement associée à un style de vie sédentaire, à un emploi limité (plus de la moitié sont sans travail) et à une vie de cité urbaine. Par la suite, un régime alimentaire faible en vitamine D augmente cette carence. L'historique médical est aussi déterminant : les troubles intestinaux perturbent l'absorption intestinale, alors que les affections rénales bloquent l'activation hormonale de la vitamine D. Les données actuelles montrent que la vitamine D est essentielle pour la tolérance immunitaire et qu'un déficit en vitamine D contribue à la rupture de la tolérance au soi, ce qui pourrait favoriser le développement de pathologies auto-immuns.

Notre mémoire met en évidence l'importance d'une approche intégrée qui combine des données cliniques, biologiques et génétiques pour approfondir notre compréhension du rôle de la vitamine D dans l'apparition et la régulation des maladies auto-immunes.

Mots-clés : Vitamine D, Maladies auto-immunes, Immunité, Régime alimentaire.

ملخص

يلعب فيتامين د دوراً رئيسياً في تنظيم الجهاز المناعي، وبالتالي في صحة الإنسان. تبحث دراستنا في دور فيتامين د في ظهور أمراض المناعة الذاتية وتطورها. من خلال تحليل نظري ودراسة وصفية أجريت على 144 مريضاً في مستشفى جامعة قسنطينة، أظهر أكثر من 70% من المشاركين انتشاراً مرتفعاً لنقص فيتامين د. الهدف الرئيسي هو تسليط الضوء على العلاقة بين نقص فيتامين د وخطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية مثل داء السكري من النوع الأول، والتهاب المفاصل الروماتويدي، والتصلب اللويحي، والذئبة، وداء كرون. تشير الإحصاءات إلى ارتفاع معدل الإصابة بنقص فيتامين د، وخاصة بين النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 31 و50 عامًا. وقد تم تحديد عوامل خطر مختلفة لدى الفئة المدروسة. أولاً، يُعد التعرض المحدود جداً لأشعة الشمس (أقل من 15 دقيقة يوميًا) عاملاً رئيسياً. ويرتبط هذا النقص عمومًا بنمط حياة غير نشط، وقلة فرص العمل (أكثر من نصفهم عاطلون عن العمل)، ونمط الحياة الحضرية. وبالتالي، فإن اتباع نظام غذائي منخفض فيتامين د يزيد من هذا النقص. يُعد التاريخ الطبي عاملاً حاسماً أيضاً: إذ تُعطل الاضطرابات المعوية الامتصاص المعوي، بينما يُعيق مرض الكلى التنشيط الهرموني لفيتامين د. تُظهر البيانات الحالية أن فيتامين د ضروري للتحمل المناعي، وأن نقصه يُسهم في ضعف التحمل الذاتي، مما قد يُعزز تطور أمراض المناعة الذاتية.

تُسلط أطروحتنا الضوء على أهمية اتباع نهج متكامل يجمع بين البيانات السريرية والبيولوجية والوراثية لتعميق فهمنا لدور فيتامين د في ظهور أمراض المناعة الذاتية وتنظيمه.

الكلمات المفتاحية: فيتامين د، أمراض المناعة الذاتية، المناعة، النظام الغذائي.

Abstract

Vitamin D plays a major role in regulating the immune system and therefore in human health. Our study examines the role of vitamin D in the onset and development of autoimmune diseases. Through a theoretical analysis and a descriptive study conducted on 144 patients at the Constantine University Hospital, over 70% of participants demonstrated a high prevalence of hypovitaminosis. The main goal is to highlight the relationship between vitamin D deficiency and the risk of developing autoimmune diseases such as type 1 diabetes, rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, lupus, or Crohn's disease. Statistics indicate a high incidence of hypovitaminosis D, especially among women aged 31 to 50. Various risk factors were identified in the population studied. First, very limited sun exposure (less than 15 minutes per day) is a key factor. It is generally associated with a sedentary lifestyle, limited employment (more than half are unemployed), and urban living. Subsequently, a diet low in vitamin D increases this deficiency. Medical history is also a determining factor: intestinal disorders disrupt intestinal absorption, while kidney disease blocks hormonal activation of vitamin D. Current data show that vitamin D is essential for immune tolerance and that vitamin D deficiency contributes to the breakdown of self-tolerance, which could promote the development of autoimmune diseases.

Our thesis highlights the importance of an integrated approach that combines clinical, biological, and genetic data to deepen our understanding of the role of vitamin D in the onset and regulation of autoimmune diseases.

Keywords: Vitamin D, Autoimmune Diseases, Immunity, Diet.

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : BENMECHIRAH Narimane CHERRAD Rayene
Étude statistique descriptive de l'association entre la carence en vitamine D et les maladies auto-immunes.	
Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique	
<p>Résumé</p> <p>La vitamine D joue un rôle majeur dans la régulation du système immunitaire donc dans la santé humaine. Notre étude examine le rôle de la vitamine D dans l'apparition et le développement des maladies auto-immunes, grâce à une analyse théorique et une étude descriptive réalisée sur 144 patientes au CHU de Constantine, plus de 70 % des participants démontre une prévalence forte de l'hypovitaminose. Le but principal est de mettre en évidence la relation entre un manque en vitamine D et le risque d'avoir des maladies auto-immunes comme le diabète de type 1, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque, le lupus ou la maladie de Crohn. Les statistiques indiquent une fréquence élevée de l'hypovitaminose D, surtout parmi les femmes âgées de 31 à 50 ans. Dans la population examinée, on a identifié divers facteurs de risque. Premièrement, une exposition au soleil très limitée (moins de 15 minutes par jour) est un facteur essentiel. Elle est généralement associée à un style de vie sédentaire, à un emploi limité (plus de la moitié sont sans travail) et à une vie de cité urbaine. Par la suite, un régime alimentaire faible en vitamine D augmente cette carence. L'historique médical est aussi déterminant : les troubles intestinaux perturbent l'absorption intestinale, alors que les affections rénales bloquent l'activation hormonale de la vitamine D. Les données actuelles montrent que la vitamine D est essentielle pour la tolérance immunitaire et qu'un déficit en vitamine D contribue à la rupture de la tolérance au soi, ce qui pourrait favoriser le développement de pathologies auto-immunes.</p> <p>Notre mémoire met en évidence l'importance d'une approche intégrée qui combine des données cliniques, biologiques et génétiques pour approfondir notre compréhension du rôle de la vitamine D dans l'apparition et la régulation des maladies auto-immunes.</p>	
Mots-clefs : Vitamine D, Maladies auto-immunes, Immunité, Régime alimentaire.	
Laboratoires de recherche : laboratoire de biologie moléculaire et cellulaire (U Constantine 1 Frères Mentouri).	
<p>Président du jury : Dr BENHIZIA Hayet (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).</p> <p>Encadrant : Dr GHARZOULI Razika (MCA - UFM Constantine 1).</p> <p>Examineur(s) : Dr LATRECHE Fethi (MAA - UFM Constantine 1),</p>	