

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Ministère de L'enseignement Supérieur et de la recherche Scientifique

جامعة الجيلالي بونعامة خميس مليانة

Université de Djilali Bounaama Khemis Miliana

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

Département de Biologie



Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention d'un diplôme de Master en

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité : Régulations Endocriniennes et Physiopathologies

Détermination de quelques marqueurs biologique chez des patients osetéomalaciques

Présenté par : M^{elle} *TOUHARI Abir* & M^{me} *RADJAI Nassima*

Soutenu le : 10 juillet 2017, Devant les jurés composé de :

Président : Mr SAHRAOUI A (MCB) UDB_KM

Promoteur : Mr AMROUCHE Z (MAA) UDB_KM

Examineur : Mr SAHRAOUI T (MAA) UDB_KM

Examineur : Mr CHEURFA M (MCB) UDB_KM

Année universitaire : 2016/ 2017

Remerciements

Nous remercions en premier lieu ALLAH le tous puissant de nous avoir illuminé et ouvert les portes de savoir, et de nous avoir donné la volonté et le courage d'élaborer ce travail.

Nous tenons à remercier profondément et sincèrement tous ceux qui ont participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail et particulièrement à :

*Mes profonds remerciements s'adressent à mon encadreur, **Mr Amrouche Z** d'avoir accepté de nous encadrés merci également pour sa disponibilité ; sa patience et sa bonne humeur constantes et ainsi pour sa rigueur scientifique.*

Nous exprimons ensuite notre estime et nos remerciements aux membres de jury :

Nos remercie chaleureusement à Monsieur : SAHRAOUI H

De nous avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nos sincères remerciements vont aussi à monsieur : SAHRAOUI T

Pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'examiner ce travail, nous vous remercions pour tous vos conseils.

Nos sincères remerciements vont également à monsieur : CHEURFA M

D'avoir accepté de juger et examiner ce travail.

*Nos remerciements à toute l'équipe de laboratoire Zekare de Khemis Miliana surtout **Khaira et Nssira** .*

*Nos sincères remerciements vont aussi surtout à **Dr WADAH** et leur service pour nous aider à compléter ce travail. Veuillez trouver ici notre profonde considération les plus sincères.*

Nos remerciements à toute l'équipe du département de biologie, Université de Khemis Miliana.

Enfin nous remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce modeste travail



DÉDICACE

Mes remerciements :

*Merci ma très chère mère et mon très cher père que les protèges et leurs offrent
une longue.*

vie pleine de joie, santé et de prospérité.

*Surtout ma Cousine Saliha pour le soutien, pour les courages et les conseils
pour D'accomplir ce modeste travail.*

Aussi à très chère frère Roudouane.

Mes sœurs Atika, Roumaïssa, Malek, Manel

*Mes très chères et meilleures amies : Fatiha, Khadija, Zahira, Meryem, ainsi
qu'à toute la Promotion REP 2017.*

*Mes très chère amies d'enfance : Djawida, Lila, Samia, Soumia, Nabila,
Karima, Zahra, Sara, Fatima zahra, Amina pour des moments jamais
oubliables.*

*A tous les enseignants qui ont contribué à mon apprentissage du primaire
jusqu'à L'enseignant supérieur.*

ABIR

DÉDICACE

A mes très chers parents pour votre soutien, et encouragements tout long de mes études. J'ai arrivé jusque-là grâce à ALLAH et vous. Vous avez toujours été là et m'avez soutenue dans mes choix, et les moments difficiles.

Merci mes chers parents, qu'ALLAH vous protègent !

*A mes très chères sœurs et frères Fatiha, Ahmed, Ali, Hakim, soufaine, pour vous conseils, vous aide et vous encouragements tout au long de mon parcours.
A mes chers amis Yasmina, wafaa, Souria, ... qui m'ont donné leurs conseils et soutien au cours de l'élaboration de ce travail.*

A mon binôme Abir.

A tous mes professeurs.

A mon marié et je n'oublie pas

Mes amis et mes collègues de ma promotion 2016-2017 spécialité de Régulation

Endocrinienne et Physiopathologie

A tous ceux qui me reconnaissent

NASSIMA

Sommaire

Sommaire

Introduction

Partie Bibliographique

Chapitre I : La vitamine D

I.1.Définition de la vitamine D.....	01
I.2.Métabolisme de la vitamine D.....	02
I.2.1.Synthèse de la vitamine D.....	02
I.2.2.Activation de la vitamine D.....	02
I.3.Action cellulaire de la vitamine D	03
I.4.Stockage de la vitamine D	04
I.5.Mécanisme de régulation de la vitamine D	05
I.6.Effets de la vitamine D.....	06
I.6.1.Vitamine D et métabolisme phosphocalcique.....	06
I.6.2.Vitamine D et ostéoporose.....	06
I.6.3.Vitamine D et Arthrose.....	06
I.6.4.Vitamine D et muscle.....	07
I.6.5.Vitamine D et système immunitaire.....	07
I.6.5.1.Vitamine D et les Maladies auto-immunes.....	07
I.6.5.2.Maladies infectieuses.....	07
I.6.6.Vitamine D et cancer.....	08
I.6.7.Vitamine D et risque cardiovasculaire.....	08
I.6.7.1. Effet sur la cellule cardiaque.....	08
I.6.7.2. Effet sur L'hypertension artérielle	08
I.6.7.3.Vitamine D et L'athérosclérose.....	09
I.6.7.4.Vitamine D et obésité.....	09
I.7.Toxicité de la vitamine D.....	10
I.8.L'hypovitaminose D.....	10
I.8.1.Définition d'hypovitaminose D.....	10
I.8.2.Physiopathologie de l'insuffisance en vitamine D.....	10
I.9.Les facteurs de risques de vitamine D.....	11

Tableau (I) : Répartition des patients selon les différents paramètres étudiés

Les patients	Sexe	Age	Vitamine D ng/mL	Calcémie mg/L	PTH pg/ml
1	F	28	9.2	89	99
2	F	32	10	95	100
3	F	45	6	60	300
4	F	45	7	56	200
5	F	38	10	75	85
6	F	53	3	99	390
7	F	50	8.12	88.43	110
8	F	45	8.5	100	200
9	F	30	6	65	210
10	F	30	9	80	100
11	F	38	8.1	70	112
12	F	74	8.1	84.56	114.1
13	F	39	8.3	74	87
14	F	31	11	63.2	102
15	F	29	25.5	61.5	111
16	F	34	17.5	85	132
17	F	30	8	61	210
18	F	58	14.5	72	96
19	F	32	10	93	114
20	F	35	24	85	55
21	F	54	8	75	120
22	F	52	24.4	72	96
23	F	56	8.9	74	198
24	F	61	9.1	63	301
25	F	58	16	100	211
26	F	44	11.2	69	300
27	F	33	10	101	322
28	F	39	8	75	253
29	F	28	25	65	300

30	F	57	8.1	88	75
31	F	48	8.8	71	279
32	F	51	8.2	70	334
33	F	59	19	84	253
34	F	28	9.1	87	288
35	H	32	11.5	79	313
36	H	61	12.6	97	273
37	H	39	7.9	93	200
38	H	37	19.6	99	310
39	H	40	12.8	89	406
40	H	42	20	60	105
41	H	53	13	91	105
42	H	42	23.7	82	85.5
43	H	46	20.45	92	75
44	H	76	8	96	330

Tableau (II) : les sources de vitamine D

Sources	Teneurs en vitamine D
Saumon, frais, sauvage (/100 g)	600-1 000 UI vitamine D ₃
Saumon, frais, d'élevage (/100 g)	100-250 UI vitamine D ₃ ou D ₂
Saumon, en boîte (/100 g)	300-600 UI vitamine D ₃
Sardines, en boîte (/100 g)	300 UI vitamine D ₃
Maquereau, en boîte (/100 g)	250 UI vitamine D ₃
Thon, en boîte (/100 g)	230 UI vitamine D ₃
Huile de foie de morue (/1 cuillère à café)	400-1 000 UI vitamine D ₃
Champignons Shiitake, frais (/100 g)	100 UI vitamine D ₂
Champignons Shiitake, séchés au soleil (/100 g)	1 600 UI vitamine D ₂
Jaune d'œuf entier	20 UI vitamine D ₃
Exposition au soleil en été ^a	1 000-3 000 UI vitamine D ₃

Tableau (III) : Résumé les différents paramètres des patients

Variable	moyenne ±Ecart type
N=44 patients ostéomalaciques	Sexe ratio 10H/34F = 29,4 %
Age (ans)	43,91 ± 13, 36
Vitamine D (ng/mL)	10 ,91 ± 4,95
Calcium (mg/L)	81,04 ± 12,95
PTH (pg/mL)	196 ,66 ± 100,98

Tableau (IV) : Les valeurs usuelles de vitamine D au laboratoire de Dr Zibouche de Ain Defla

Statut	25-(OH) vitamine D
Carence sévère	<10 ng /mL
Déficit	10-20 ng/mL
Insuffisant	30-100 ng /mL
Toxicité potentielle	>100 ng /mL

3. Unités utilisées

Les unités de concentration sont de deux ordres : pour les dosages alimentaires et médicamenteux le microgramme (μg) ou les Unités Internationales (UI), pour les dosages sanguins le nano mole par litre (nmol/l) ou le nano gramme par millilitre (ng/ml) :

$$1 \mu\text{g} = 40 \text{ UI} \quad 100 \text{ UI} = 2,5 \mu\text{g}$$

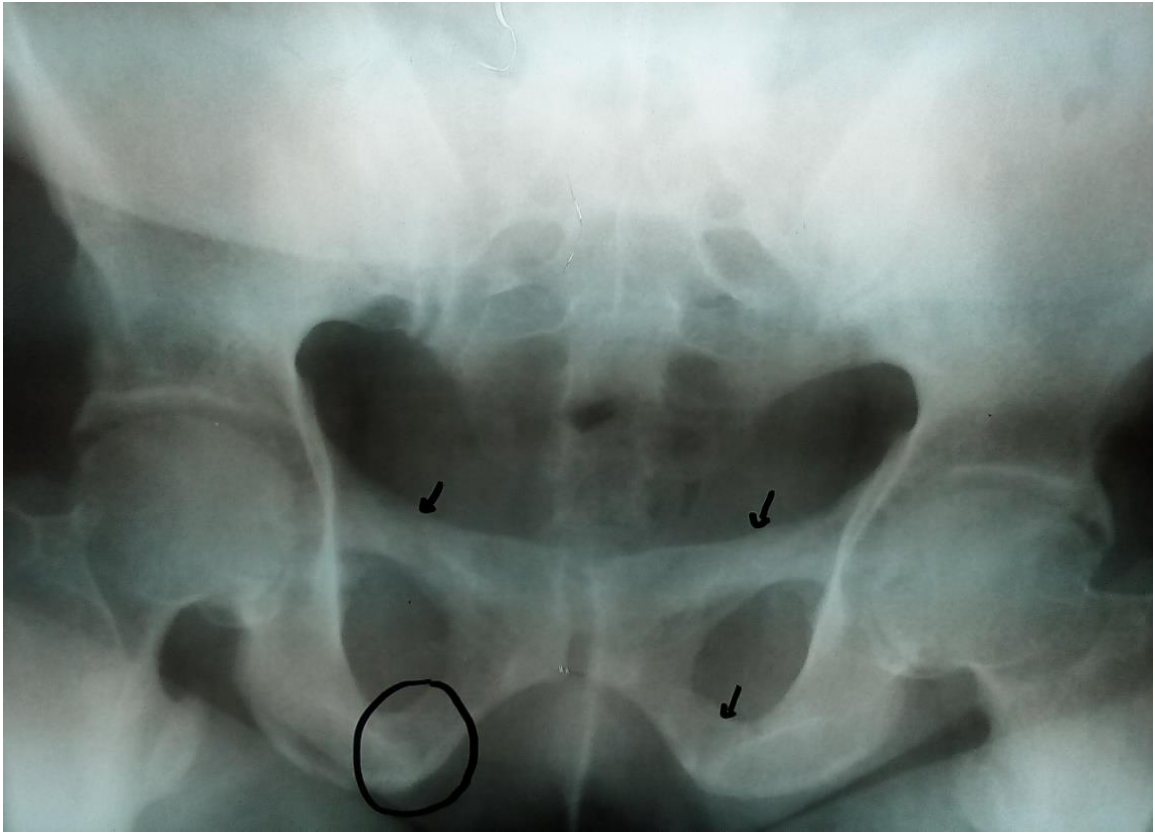


Figure (1): Les fractures au niveau de bassin (originale)

Abstract

The objective of our work is to carry out a retrospective study on the effect of vitamin D in osteomalacic patients and their risk factors, to evaluate their biological and pathophysiological parameters. We conducted a study of 44 osteomalacia patients, aged 28 to 79 years, were recruited. They were grouped according to age, sex, risk factors. We recruited 34 women and 11 men with an average age of 43.9 ± 12.36 years.

The average blood vitamin D test result is represented by 10.91 ± 4.95 ng / ml, the serum calcium is represented by an average of 81.04 ± 12.95 mg / l, parathormone (PTH) at an average of $196.66 \pm 100, 98$ pg / ml.

Among our patients 50% with severe vitamin D deficiency and 34% with vitamin D deficiency, (52%) hypocalcaemia and (48%) normal calcium, (98%) Hyperparathyroidism.

Risk factors, namely, associated diseases and pregnancy, cover and veil, are reported in 94% of women, long-term corticosteroid treatment 2 (5%), osteomalacia affects 7% of patients Having celiac disease and renal insufficiency.

Keywords: osteomalacia, Deficiency, Hyperparathyroidism, Vitamin D, Calcium, Parathormone.

ملخص

إن الهدف من عملنا هو تحقيق دراسة رجعية حول تأثير فيتامين د على الأشخاص المصابين بلين العظام

و البحثت عن العلامات البيولوجية تحليل: فيتامين D والكالسيوم في الدم وPTH.

أجرينا دراسة حول 44 شخص مصاب بثلين العظام , تم تصنيفها إلى مجموعات وفقا للسن والجنس وعوامل الخطر. مع العلم أن قمنا بتعيين 34 امرأة و 11 رجلا بمتوسط عمر 43.9 ± 12.36 عاما.

أثبتت تحليل الدم أن متوسط الفيتامين D لدى هؤلاء المرضى $10,91 \pm 4.95$ نانوغرام / مل، أما مستويات الكالسيوم في الدم بمعدل $81.04 \pm 12,95$ ملغ / لتر، وهرمون الغدة الدرقية $196.66 \pm 100,98$ جزء من الغرام / مل.

من بين مرضانا، لدينا 50% يعانون من نقص حاد في فيتامين D و34% لديهم نقص في فيتامين D و بالمقابل 52% لديهم نسبة الكالسيوم منخفضة في الدم و 98% لديهم ارتفاع كبير في هرمون الغدة الدرقية.

من بين عوامل الخطر و الأمراض المرتبطة بهذا المرض، الحمل، والأدوية لفترة طويلة من الكورتيزون (5%) من الحالات، 7% من المرضى الذين يعانون من مرض الاضطرابات الهضمية والفشل الكلوي.

كلمات البحث:

لين العظام، ، فرط نشاط الدرق ، و نقص في فيتامين D والكالسيوم و هرمون الغدة الدرقية.

Résumé

Nous avons mené une étude portant sur 44 patients ostéomalaciques. Ils étaient classés en groupes selon classe d'âge, le sexe et les facteurs de risque. Sachant qu'on a recruté 34 femme et 10 homme avec âge moyenne $43,9 \pm 12,36$ ans.

Les Résultats d'analyse sanguin de la vitamine D moyenne est représenté par $10,91 \pm 4,95$ ng /mL, la calcémie est représenté par une moyenne de $81,04 \pm 12,95$ mg/L, la parathormone (PTH) à une moyenne de $196,66 \pm 100,98$ pg / mL. Parmi nos patients 50% ayant une carence sévère de vitamine D et 34% ayant un déficit en vitamine D, par contre 52% d'hypocalcémies et 98% Hyper parathormone.

Les facteurs de risque consulté à savoir les maladies associées, la grossesse, le traitement médicamenteux a long temps par les corticoïdes présenté par 5%, et avec une ostéomalacie qui touche 7% des patients ayant une maladie de cœliaques et insuffisance rénale.

Mots clés : Ostéomalacie, Carence en Vitamine D, Hyper parathormone, Calcium, Parathormone (PTH).

Abstrat

We conducted a study of 44 osteomalacia patients, were recruited. They were grouped according to age, sex, and risk factors. Recognizing that 34 women and 11 men with an average age of 43.9 ± 12.36 were recruited.

The mean blood vitamin D blood test results are represented by 10.91 ± 4.95 ng / mL, the serum calcium is represented by an average of 81.04 ± 12.95 mg / L, parathormone (PTH) at Average of $196.66 \pm 100,98$ pg / mL. Among our patients 50% with severe vitamin D deficiency and 34% with vitamin D deficiency, 52% hypocalcemia and 98% hyperparathyroidism.

The risk factors consulted namely associated diseases, long-term drug treatment by corticosteroids presented by 5%, and With osteomalacia affecting 7% of patients with celiac disease and renal insufficiency.

Key words: Osteomalacia, Vitamin D deficiency, Hyperparathyroidism, Calcium, Parathormone (PTH).

ملخص

أجرينا دراسة حول 44 شخص مصاب بتلين العظام. تم تصنيفها إلى مجموعات وفقا للسن والجنس وعوامل الخطر. مع العلم أن قمنا بتعيين 34 امرأة و 11 رجلا بمتوسط عمر 43.9 ± 12.36 عاما.

أثبتت تحليل الدم أن متوسط الفيتامين D لدى هؤلاء المرضى $10,91 \pm 4.95$ نانوغرام / مل، أما مستويات الكالسيوم في الدم بمعدل $81.04 \pm 12,95$ ملغ / لتر، وهرمون الغدة الدرقية $196.66 \pm 100,98$ جزء من الغرام / مل.

من بين مرضانا، لدينا 50% يعانون من نقص حاد في فيتامين D و34% لديهم نقص في فيتامين D و بالمقابل 52% لديهم نسبة الكالسيوم منخفضة في الدم و 98% لديهم ارتفاع كبير في هرمون الغدة الدرقية.

من بين عوامل الخطر و الأمراض المرتبطة بهذا المرض، الحمل، والأدوية لفترة طويلة من الكورتيزون 5% من الحالات، 7% من المرضى الذين يعانون من مرض الاضطرابات الهضمية والفشل الكلوي.

كلمات البحث: لين العظام، فرط نشاط الدرق، نقص في فيتامين D، الكالسيوم، هرمون الغدة الدرقية.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

- 7-DHC** : 7-déhydrocholestérol
- La 1,25(OH) 2D** : la 1,25 dihydroxyvitamine D
- 25(OH) D** : 25-hydroxy-vitamine D
- PTH** : Parathormone
- ECaC** : Canal Epithélial Calcique
- TRPV6** : Transient Receptor Potential cation channel, family V, member 6.
- TRPV5** : Transient Receptor Potential channel Vanilloid subtype 5.
- VDBP** : Vitamine D – Binding Protein.
- FGF23** : Fibroblast Growth Factor 23.
- CYP27B1** : Cytochrome 27B1
- CYP24** : Cytochrome 24
- VDRE** : éléments de réponse à la vitamine D
- RXR** : Récepteur à l'acide rétinoïque X
- GRIIO** : Le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses
- RANK** : Receptor Activator of Nuclear factor K
- RANKL** : Receptor Activator of Nuclear factor K Ligand
- IMC** : Indice de masse corporelle
- DMO** : Densité Minérale Osseuse
- VDR** : Récepteur de la Vitamine D
- PKC** : Protein Kinase C
- Th1** : Lymphocyte T helper
- A** : Absorbante
- ELFA** : Enzyme Linked Fluorescent Assay
- Po4** : Phosphate
- Ac anti-PTH-Ru** : Anticorps anti-PTH ruthényle
- UVB** : Ultra Violète B
- HTA** : Hyper Tensions Artérielle
- Pg** : pico gramme
- µl** : microlitre
- Trs** : tours
- IRC** : Insuffisance Rénale chronique
- NPT2b** : Sodium-Phosphate transporteur
- ECLIA** : Electrochimilinescence

Introduction

La vitamine D est une pro-hormone présente dans de nombreux tissus de l'organisme et son rôle dans de nombreuses pathologies est de mieux en mieux connu. Elle joue un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique, participant au développement et au maintien de la minéralisation osseuse (**Holick, 2007**).

L'hypovitaminose D est un problème majeure de la santé répandue dans le monde entier, l'essentiel de cette diminution de vitamine D manque d'exposition de solaire ou certain médicamenteux et des maladies diminue le taux de vitamin D sanguine. Dans le déficit sévère en vitamine D conduit :

Rachitisme chez l'enfant, l'ostéomalacie chez les adultes jeunes, mais l'ostéomalacie est méconnue surtout au stade précoce où elle se caractérise par des douleurs musculo squelettiques et une fatigue chronique, fractures osseuse, parfois cas induit des paralysie nécessite un traitement urgences par la vitamine D (**Holick, 2007**).

La compréhension de la physiopathologie de cette maladie, permettrait le diagnostique précoce et la prévention de cette maladie. Dans ce contexte l'objectif de notre travail est de :

- Recrutés des patients osetéomalaciques
- Rechercher les marqueurs biologiques à analysées, dont le dosage de la vitamine D sanguin, la calcémie, et le PTH
- Identifier les facteurs de risque d'hypovitaminose et leur effet sur l'ostéomalacie.

I.1.Définition de la vitamine D

La vitamine D ou 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol est une vitamine Liposoluble appartenant au groupe des sécostéroïdes de par sa structure et ses fonctions (Norman ,1998). Voir la (figure1)

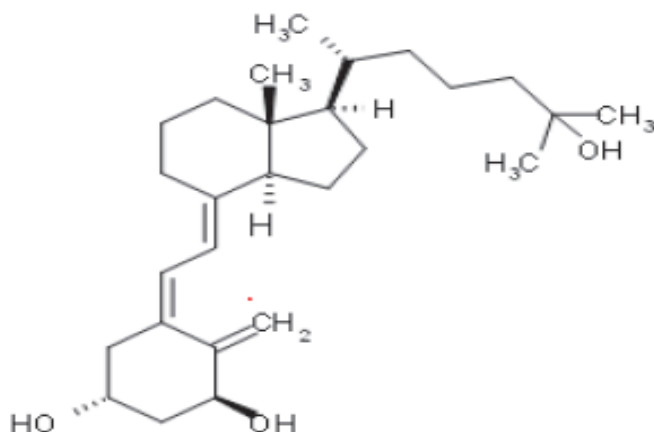


Figure 1 : Structure chimique de la 1,25-dihydroxyvitamine D ou Calcitriol (Murry, 2011).

I.2.Métabolisme de la vitamine D

I.2.1.Synthèse de la vitamine D

❖ La Vitamine D3 ou cholécalférol (C 27 H44O)

D'origine animale ou humaine. Elle est synthétisée à partir du 7-déhydrocholestérol (7-DHC), un dérivé du cholestérol. Le 7-DHC, principalement présent dans les couches profondes de l'épiderme, possède la structure tétra cyclique et la chaîne latérale du cholestérol et deux doubles liaisons sur le cycle B, en 5- 6 et 7-8. L'action des rayons UV-B sur le cycle B provoque son ouverture par rupture de la liaison 9-10 ; cette rupture est suivie d'une rotation de 180° du cycle A conduisant à le pré vitamine D3. La transformation du 7-DHC en pré vitamine D3 est optimale lorsque la longueur d'onde est comprise entre 295 et 300 nm voir la (Figure 2).

Le pré vitamine D3 formée est ensuite isomérisée sous l'action de la chaleur, en quelques heures en vitamine D3 (Guilland ,2015).

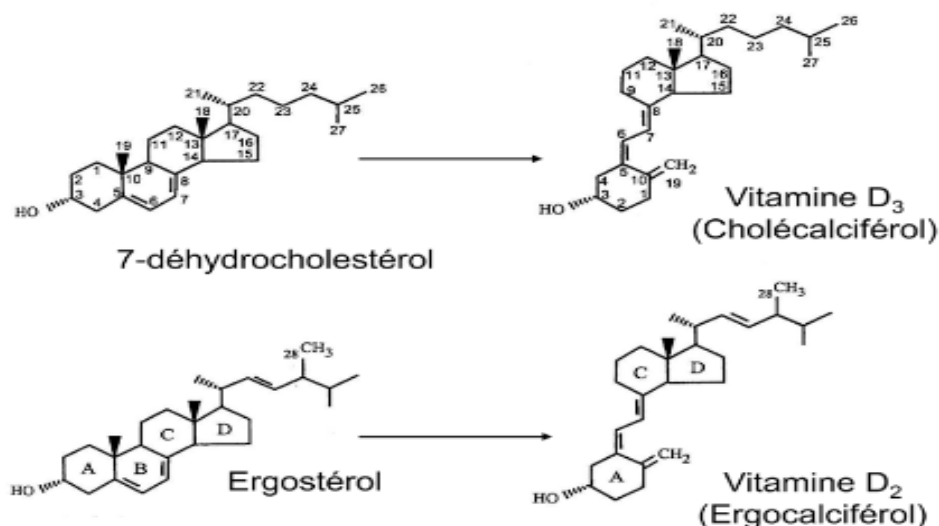


Figure 2 : Structure chimique de la vitamine D₂ et vitamine D₃ et leur précurseur, le 7-déhydrocholestérol et l'ergostérol. (Guilland ,2015)

❖ La vitamine D₂ ou ergocalciférol (C₂₈ H₄₄O)

D'origine végétale, elle se produit également chez les végétaux pour lesquels une provitamine, l'ergostérol (équivalent du 7-déhydrocholestérol chez les plantes) est convertie en vitamine D₂ (ergocalciférol) sous l'action des UVB. (Amarenco et al ; 2001).

La vitamine D₂ (végétale) et D₃ (animale) ont des structures chimiques extrêmement voisines (Figure 2), ne différant que d'un radical méthyle et d'une double liaison (Amarenco et al ; 2001).

I.2.2.Activation de la vitamine D

I.2.2.1. Activation dans le foie

La vitamine D (cholécalficérol et ergocalciférol ensemble) endogène ou exogène est transportée dans le foie où elle est hydroxylée par la 25-hydroxylase. Ainsi est obtenu le calcidiol ou la 25-hydroxyvitamin D ou la 25(OH) D (Lyman D ,2005). Le transport plasmatique de la vitamine D s'effectue majoritairement sous forme liée à la DBP et à un moindre degré aux lipoprotéines et à l'albumine (Lyman D ,2000).

I.3.2.2. Activation dans le rein

La 25OHD circule dans le sang avec une demi-vie de l'ordre de trois ou quatre semaines. Elle entre dans les cellules du tubule proximal rénal, soit sous sa forme libre

(non liée à la DBP), soit associée à la Vitamine DBP en se liant à une protéine de surface, la mégaline. Grâce à une enzyme, la 1-alpha hydroxylase (CYP27B1), la 25OHD y est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25 dihydroxy vitamine D [1,25(OH) 2D] ou calcitriol. La 1,25(OH) 2D est le métabolite actif de la vitamine D et sa demi-vie dans le sérum est de quatre heures environ. Il existe, par ailleurs, une voie d'inactivation de la vitamine D via une enzyme, la 24 hydroxylase (CYP24) qui induit la production de composés inactifs [24,25 (OH) 2 vitamine D ; 1, 24,25(OH 3 vitamine D] transformés ensuite en acide calcitroïque inactif (Souberbielle et al ; 2008) .Voire la (figure 03).

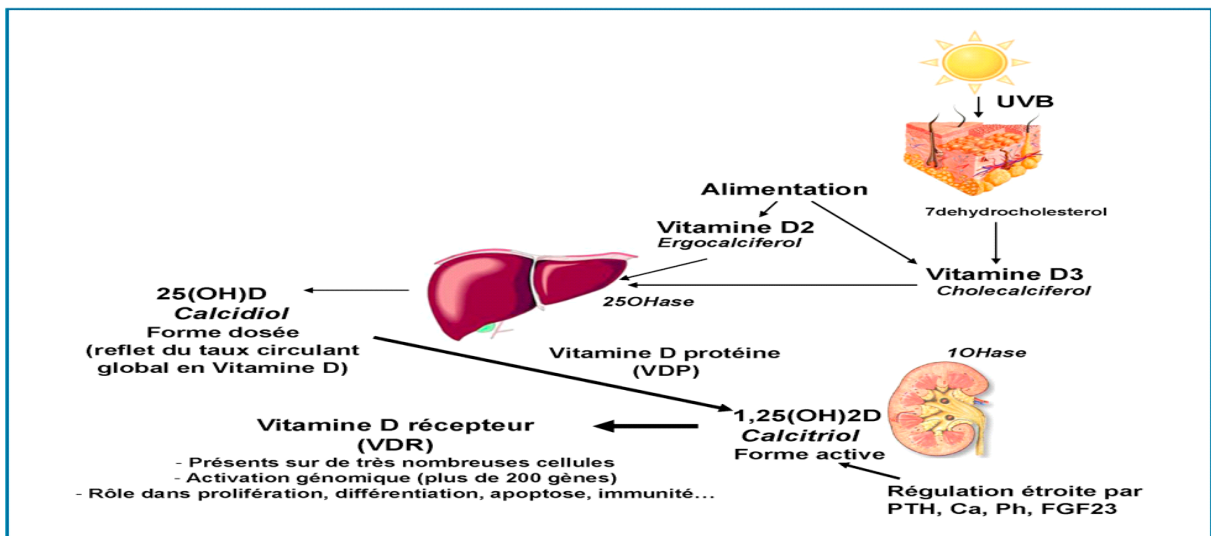


Figure 3: Synthèse et métabolisme de la vitamine D (Leccia ,2013).

I.3. Action cellulaire de la vitamine D

La 1,25(OH) 2D agit via un récepteur cytosolique, le VDR, présent dans de nombreux tissus .La 1,25(OH) 2D peut exercer des effets endocrines (la 1,25(OH) 2D produite par le rein est transportée dans le sang jusqu’à ses tissus cibles), ou des effets qu’on peut qualifier d’autocrines (de nombreux tissus expriment la 1-alpha hydroxylase ainsi que le VDR. .

La 25OHD pénètre dans ces tissus et y est hydroxylée en 1,25(OH) 2D qui ne « ressort » pas de la cellule et y agit localement, l’excès étant métabolisé en composé inactif). Dans la cellule, la 1,25(OH) 2D se lie au VDR. .

Le complexe VDR-1,25(OH) 2D est « dirigé » vers le noyau de la cellule où il s’associe au récepteur de l’acide rétinoïque (RXR), (voire la figure 04). Le complexe RXR-VDR-1,25(OH) 2D se lie à l’ADN en des sites appelés « éléments de réponse à la vitamine D»

(VDRE), proches de gènes dont l'expression est, ainsi, soit activée, soit réprimée, ce qui module la synthèse de nombreuses protéines (Souberbielle *et al* ; 2008)

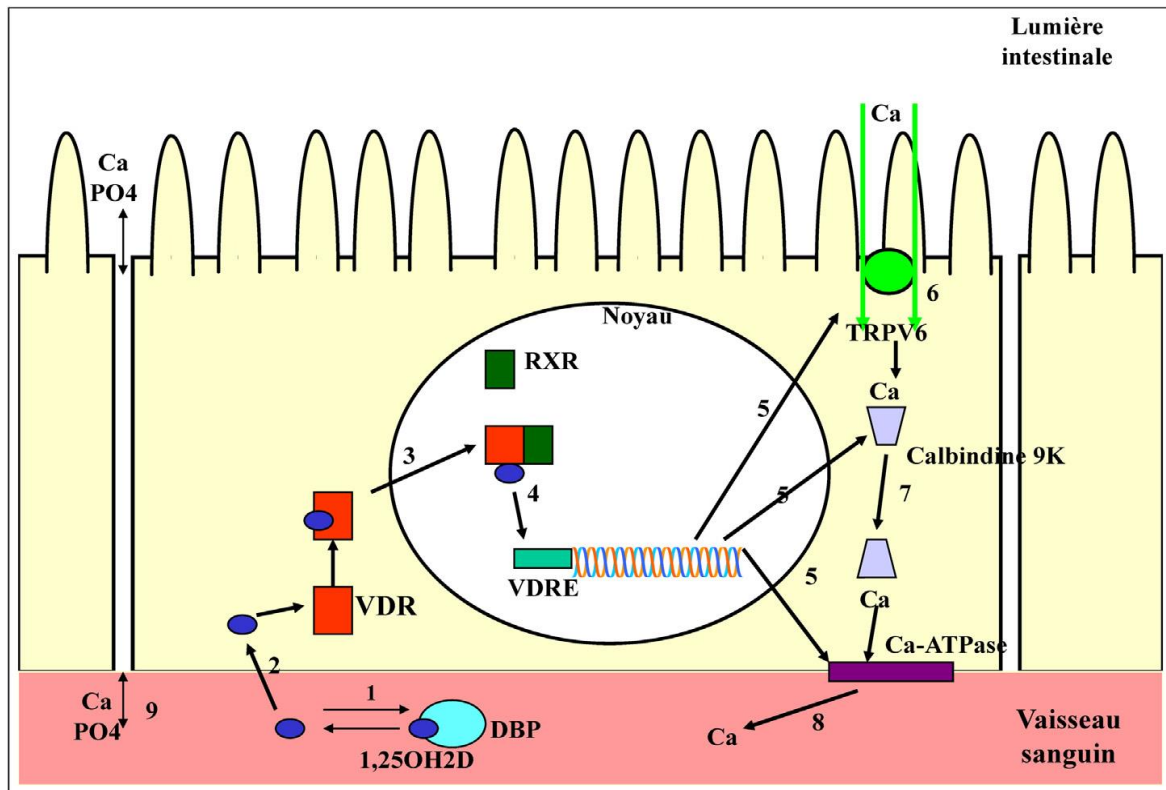


Figure 4 : Mécanismes d'action de 1, 25 dihydroxyvitamine D : Action sur l'absorption intestinale du calcium (Souberbielle *et al* ; 2013).

I.4. Stockage de la vitamine D

Contrairement aux autres vitamines liposolubles, la vitamine D n'est pas stockée dans le foie mais majoritairement dans le tissu adipeux et dans les muscles sous forme de 25 hydroxyvitamine D. Elle est donc mobilisable en cas de diminution des apports alimentaires ou de baisse de la synthèse cutanée (période hivernale par exemple) (Heaney *et al* ; 2009).

C'est la 25OHD qui représente le stock de vitamine D de l'organisme et qui doit donc être dosée pour estimer le statut vitaminique D de l'organisme (Briot *et al* ; 2009).

I.5. Mécanisme de régulation de la vitamine D

Sur le plan de la régulation, la production rénale de 1,25(OH) 2D est favorisée par l'hypocalcémie, l'hypophosphatémie, la PTH (Barthel *et al* ; 2007).

L'insuline, la prolactine ou l'hormone de croissance stimulent aussi la production de 1,25(OH) 2D (Erkal *et al* ; 2006).

L'inhibition de cette production est assurée par la 1,25(OH) 2D elle-même et le FGF23, facteur libéré par l'os en croissance. Il effectue un rétrocontrôle négatif en diminuant la synthèse de 1,25(OH) 2D, l'absorption phosphocalcique et la réabsorption rénale (Barthel *et al*, 2007). voir la (figure 5)

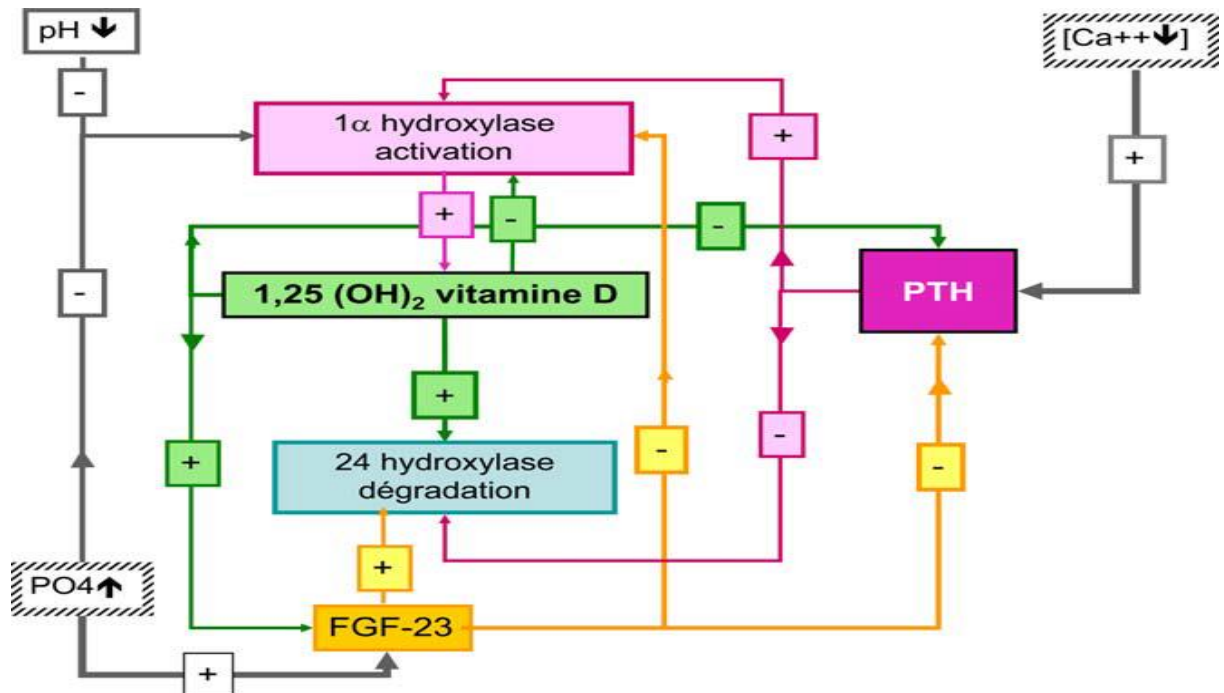


Figure 5: Régulation du métabolisme du calcitriol (Jean *et al* ; 2009)

I.6.Effets de la vitamine D

I.6.1.Vitamine D et métabolisme phosphocalcique

❖ Effet sur l'intestin

La 1,25(OH) 2D augmente l'absorption du calcium et du phosphore, principalement au niveau du duodénum et de la partie proximale du jéjunum (Bouillon *et al* ; 2003).

Dans la cellule intestinale, la 1,25 (OH) 2D induit la synthèse :

- La protéine TRPV6 qui crée un canal calcique au sommet des cellules de la bordure en brosse de l'entérocyte, permettant l'entrée du calcium dans la cellule (Hoenderop *et al* ; 2005).
- Le principal rôle de la 1,25(OH) 2D est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Elle agit en augmentant la calcémie et la phosphatémie La

calbindine 9K qui transporte le calcium dans l'entérocyte (**Hoenderop et al ; 2005**).

- La protéine NPT2b qui est un cotransporteur sodium-phosphate favorisant l'entrée du phosphate dans l'entérocyte (**Souberbielle et al ; 2008**).

❖ Effet sur le rein

La 1,25(OH) D augmente la réabsorption tubulaire du calcium par son action directe sur le canal épithélial calcique (ECaC) (**Dusso et al ; 2005**).

De plus, en synergie avec la PTH, la 1,25(OH) D augmenterait le nombre de canaux calcium TRPV5, indispensables à la réabsorption du calcium et des phosphates (**Van de Graaf et al ; 2006**).

❖ Effet sur l'os

Elle stimule la formation osseuse en augmentant le taux de synthèse de protéine de matrice extracellulaire (oséocalcine et oséopontine) et en participant à la différenciation ostéoclastique (**Moussard, 2005**).

I.6.2. Vitamine D et ostéoporose

L'ostéoporose représente un problème majeur de santé publique en raison de la morbidité et de la mortalité associée aux fractures ostéoporotiques, en particulier au niveau de la hanche et des vertèbres (**Cummings et al ; 2002**).

La prévalence de l'ostéoporose augmente avec l'âge et est plus fréquente chez les femmes, particulièrement ménopausées, que chez les hommes (**Olof et Kanis ; 2004**).

Selon certaines études, des valeurs basses de vitamine D sont associées à des valeurs basses de DMO. Une étude montrée qu'il existe une relation entre des concentrations élevées en 25(OH) D et des densité minérale osseuse (DMO) plus hautes (**Bischoff et al ; 2004**).

I.6.3. Vitamine D et Arthrose

Des études épidémiologiques ont évalué les relations entre 25(OH) D et l'arthrose : En effet les chondrocytes expriment le récepteur de vitamine D (VDR). En cas d'apparition d'un déficit en vitamine D le catabolisme du cartilage augmente ce qui participe à l'aggravation de l'arthrose (**Hideaki et al ; 2008**).

En 2008, des recherches menées sur les cellules du cartilage ont mis en évidence que l'ajoute de 25(OH) D stimule la production de son principal constituant, le collagène, luttant ainsi contre sa destruction (**Hideaki et al ; 2008**).

En 2009, des études ont montré que la fréquence de l'arthrose augmente avec la diminution du taux de 25(OH) D (**Bergink et al ; 2009**).

I.6.4. Vitamine D et muscle

La vitamine D aurait un effet génomique direct sur la taille des fibres musculaires et un effet non génomique sur la contraction musculaire par activation de la PKC qui augmente le pool calcique intracellulaire (**Capiati et al, 2001**).

En 2006, une étude conduite par Bischoff a mis en évidence un lien entre la concentration en 1,25(OH) D et l'amélioration de la force musculaire. Une élévation de la 1,25(OH) D a pour effet la synthèse de protéine de novo et la croissance des cellules musculaires, améliorant ainsi la force musculaire (**Bischoff-Ferrari et al ,2006**).

I.6.5. Vitamine D et système immunitaire

La vitamine D intervient dans la régulation du système immunitaire avec un rôle inhibiteur de l'immunité acquise et un rôle activateur de l'immunité innée. Plusieurs cellules du système immunitaire comme les lymphocytes T et B, les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène expriment le VDR et la 1-alpha-hydroxylase (**Monkawa et al ; 2000**). La prolifération lymphocytaire Th1 et la production de certaines cytokines comme l'IL2 et l'interféron gamma sont ainsi diminuées par la 1,25(OH) D (**Saggese et al ; 1989**).

I.6.5.1. Vitamine D et les Maladies auto-immunes

Un aspect important des actions immunosuppressives de la 1,25(OH) D est son utilisation Thérapeutique dans le contrôle des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux systémique, la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaques juvénile (type D), le diabète. La vitamine D diminue à la fois le taux de prolifération et l'activité des cellules T et B, et induit la disponibilité des cellules T Suppresseurs (**Lemire, 1997**).

I. 6.5.2. Maladies infectieuses

Une étude montre que les infections respiratoires virales diminuées de l'ordre de 50% chez les sportifs exposés aux UVB et les sportifs ayant reçu de l'huile de foie de morue en supplémentation (**Cannell et al ; 2006**).

I.2.6. Vitamine D et cancer

La vitamine D agirait en inhibant la prolifération et la différenciation de certaines cellules tumorales (tumeurs du sein, de la prostate, du côlon, du poumon, du col de l'utérus, de la peau, du tissu hématopoïétique) qui expriment le VDR, en les bloquant en phase G1 (Kawa *et al* ; 1997).

I.2.7. Vitamine D et risque cardiovasculaire

Le VDR (récepteur à la calcitriol) est exprimé par les cellules endothéliales des vaisseaux et dans les cardiomyocyte. Des études suggèrent qu'une carence en vitamine D peut altérer le Système cardiovasculaire : par une élévation de la tension artérielle ou une augmentation du risque cardiovasculaire, donc L'hypovitaminose D serait un facteur de risque cardio-vasculaire direct (Wang *et al* ; 2008).

La vitamine D aurait aussi plusieurs rôles indirects dans le risque cardiovasculaire, en agissant sur :

I.2.7.1. Effet sur la cellule cardiaque

Un effet direct sur le cardiomyocyte a été mis en évidence. Les situations de carence en vitamine D peuvent être associées à une cardiomégalie avec un contrôle de l'hypertrophie des myocytes cardiaques, une régulation de la synthèse et de la libération du facteur natriurétique auriculaire après apport en 1,25(OH) D3. Chez les sujets avec une cardiomyopathie et en situation d'insuffisance rénale terminale, l'apport de 1,25(OH) D3 et de 25(OH) D3 améliore la fonction ventriculaire gauche (Gotsman *et al* ; 2012).

I.2.7.2. Effet sur L'hypertension artérielle

Une étude de 2007 montre que la concentration de vitamine D est inversement corrélée au risque de développer une hypertension (Forman *et al* ; 2007).

Cette corrélation entre HTA et vitamine D peut s'expliquer d'un point de vue physiopathologique par deux phénomènes principaux. D'une part, la 1,25(OH) D contrôle l'expression du gène de la rénine en diminuant la production de rénine et d'angiotensine. D'autre part, il a été montré *in vitro* que la 1,25(OH) D bloque la prolifération des cellules musculaires lisses, ce qui peut ralentir le processus de formation d'une thrombose artérielle (Forman *et al* ; 2007).

Des études d'intervention ont montré que l'exposition aux UVB ou la substitution en vitamine D pouvait réduire significativement la pression artérielle chez des patients hypertendus (**Pfeifer et al ; 2001**).

I.2.7.3. Vitamine D et L'athérosclérose

La vitamine D diminuerait l'inflammation et la calcification des artères .En 2011, une étude épidémiologique réalisée sur l'artériosclérose a permis d'observer que la dilatation artérielle était plus faible chez les patients déficitaires en 25(OH) D. Les cellules endothéliales deviennent plus sensibles à l'inflammation et perdent leur souplesse (**Kristen et al ; 2011**).

I.2.7.4. Vitamine D et obésité

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer une telle relation entre le statut vitaminique D et l'obésité (**Wortsman et al ; 2000**).

La vitamine D est séquestrée et stockée dans le tissu adipeux mais aussi dans le tissu musculaire, puis libérée lentement dans la circulation (**Mawer et al ; 1972**).

De plus, l'inactivité physique, plus fréquemment observée chez l'obèse, associée à une diminution de l'exposition solaire, aggrave le déficit en vitamine D (**Wortsman et al ; 2000**).

I.7. Toxicité de la vitamine D

Le seuil sérique de toxicité en l'absence de consensus est estimé entre 220 et 375 n mol/l (80 et 150 ng/ml) de 25(OH) D (**Holich, 2005**). Pareillement, la dose minimale ingérée toxique n'est pas sûre et elle est probablement égale à 4 000 à 10 000 UI par jour pendant plusieurs mois (**Gilchrest, 2008**).

Les Symptômes et les signe de toxicité de la vitamine D :

- **Les signes cliniques retrouvés sont :**

Les céphalées, l'asthénie, l'anorexie, l'amaigrissement, les nausées, les vomissements, la polyurie, la polydipsie, la déshydratation, troubles de comportement, l'hypertension artérielle, calcification artérielles, insuffisance rénale, lithiase calcique (**Everett, 2008**).

- **Les signes biologiques retrouvés sont :**

L'hypercalcémie, l'hypocalciurie, l'hyperphosphatémie, l'hyperphosphaturie, l'insuffisance rénale (**Cranney et al ; 2008**).

D'autre part l'exposition solaire prolongée n'expose pas au risque d'intoxication par la vitamine D. En effet, la photosynthèse cutanée est régulée de telle façon qu'un excès d'UVB favorise la production des métabolites inactifs. (Souberbielle et al ; 2006).

I.8.L'hypovitaminose D

I.8.1.Définition d'hypovitaminose D

On sait que la PTH s'élève (hyperparathyroïdies), et que l'absorption intestinale de calcium diminue quand la 25OH-vitamine D passe en dessous de <30 ng/ml (<75nmol/l) (Holick et Chen ; 2008).

Le Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses (GRIO) propose les sous catégories suivantes (Benhamou et al ; 2011) :

- Le niveau suffisant est entre 30 et 100 ng/ml (75-250 n mol/l)
- L'insuffisance en dessous de 30 ng/ml.
- La carence en dessous de 10 ng/ml (25nmol/l), seuil correspondant à l'apparition de signes cliniques d'ostéomalacie et de rachitisme (Constans et al ; 2010)

I.8.2.Physiopathologie de l'insuffisance en vitamine D

Un déficit en 25(OH) D entraîne une diminution d'absorption du calcium intestinal. Cette faible absorption calcique est détectée par les glandes parathyroïdes qui vont réagir en augmentant la production de PTH. Cette augmentation de la PTH va provoquer une activation de la 1 α -hydroxylase rénale et augmenter la production de 1,25(OH) D. On retrouve des concentrations élevées de 1,25(OH) D alors que les réserves en 25(OH) D sont faibles. Certains auteurs ont recommandé de doser également la PTH pour estimer la réalité d'une insuffisance en vitamine D (Holick et al ; 1989).

Il existe également une relation étroite, inversement proportionnelle, entre les concentrations sériques de PTH et celles de vitamine D. La PTH commence à augmenter quand le taux de 25(OH) D est inférieur à 30 ng/ml (soit 75 n mol/l). L'activation de la PTH par déficit en 25(OH) D est à l'origine de la mobilisation du calcium du squelette (Cavalier et Souberbielle ,2009).

L'hypocalcémie, en augmentant les concentrations plasmatiques de PTH, favorise le remodelage osseux (voire la figure 6), contribuant à l'aggravation de l'ostéoporose du sujet âgé. En effet, la PTH stimule les ostéoclastes, libérant ainsi les minéraux contenus

dans la matrice osseuse. Pour cela, elle est d'abord reconnue par les ostéoblastes qui sur expriment alors le ligand RANKL. Celui-ci se fixe ensuite sur son récepteur RANK situé sur les pré-ostéoclastes, ce qui engendre la transformation du pré-ostéoclaste en ostéoclaste mature (**Khosla ,2001**), voir la (figure 06).

Les ostéoclastes sécrètent des collagénases et de l'acide chlorhydrique qui détruisent le tissu osseux et libèrent du calcium de l'os (**Holich ,2005**). Ils sont ainsi responsables de l'hyper résorption osseuse et de la perte du tissu osseux (**Dixon et al, 2006**).

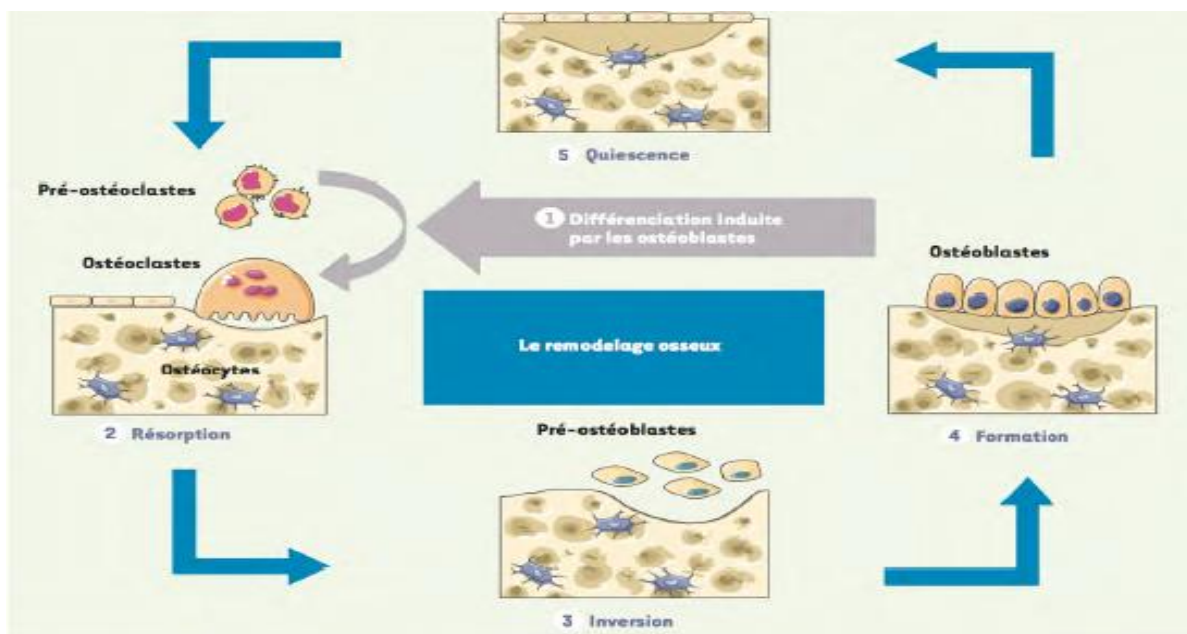


Figure 6: Schéma du remodelage osseux (**Marie et Halbout ,2008**)

I.9. Les facteurs de risques

A. Localisation géographique

L'altitude joue un rôle positif sur la concentration de vitamine D, par le biais d'un ensoleillement de plus forte intensité en montagne qu'en plaine. En effet, les rayons UVB sont moins atténués s'ils ont une faible distance à parcourir dans l'atmosphère (ce qui est le cas en altitude) (**Melamed et al ; 2008**).

B .Type de pigmentation

La pigmentation de la peau, si elle est un facteur protecteur vis-à-vis des brûlures du soleil, est une cause majeure de carence en vitamine D, en raison de la mélanine qui absorbe les rayons UVB. Ainsi, les peaux noires nécessitent jusqu'à 5 fois plus de temps d'exposition solaire pour une même délivrance de vitamine D par rapport à une peau claire (Webb, 2006).

Chez les Caucasiens à peau de type II (peau clair qui bronze à peine 20 à 30 % de l'énergie d'un rayonnement ayant une longueur d'onde de 295 nm sont absorbés, tandis que chez les noirs, seulement 2 à 5 % des photons des rayons UVB atteignent les couches profondes de l'épiderme (Guilland ,2015).

C .Age

La concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge : une personne âgée de 20 ans produit 4 fois plus de vitamine D à travers la peau qu'une personne de 70 ans (Holich ,2006), associée à une diminution de l'épaisseur de la peau (Guilland ,2015).

D. Le Sexe

Les études sont contradictoire, il semblerait que les filles aient des taux bas que les garçons sans que ce résultat ne soit consensuel (Hill et al ; 2010).

E. Indice de masse corporelle

Plusieurs études montrent que les concentrations en 25(OH) D sont significativement plus basses dans la population ayant un IMC élevé. Une des explications apportées en 2007 était la séquestration de la 25(OH) D dans les cellules adipeuses, ce qui diminuerait sa biodisponibilité (Chenet al ; 2007).

II.1. Définition de L'ostéomalacie

L'ostéomalacie (en Grecque : oseteon, os ; malakia, mollesse) est une maladie caractérisée par une courbure et un ramollissement progressif des os. Le ramollissement est lié à un défaut de minéralisation de l'osetéoïde par carence en vitamine D ou tubulopathies rénale (**Abraham et Kierszenbaum ; 2006**).

II.2. Ostéomalacie d'origine vitamine D

II.2.1. Ostéomalacie par Manque d'exposition solaire et carence d'apport alimentaire en vitamine D

-L'anhélie ou l'absence d'exposition solaire est un facteur essentiel de l'ostéomalacie carencielle car la vitamine D circulante est majoritairement d'origine cutanée (**Finch et al ; 1992**).

-L'altération de la synthèse cutanée de provitamine D due au vieillissement, il a été montré que 98% des sujets âgés avaient un taux de 25-OH- vitamine D inférieur à 10 ng/mL. (**Fardellone et al ; 1995**).

-Une carence en vitamine D chez les sujets suivant un régime strict, pauvre en graisses pour une hypercholestérolémie, et chez les cloitrées qui combinent l'anhélie et souvent, la restriction alimentaire (**Oliveri et al ; 1999**).

II.2.2. Ostéomalacie par malabsorption de vitamine D

- ❖ Réduction de la surface intestinale d'absorption de la vitamine D :
 - ✓ Gastrectomie avec exclusion duodénale.
 - ✓ Résection importante d'un segment de l'intestin grêle.
- ❖ La perturbation de l'absorption des graisses entraînant une malabsorption de la vitamine D liposoluble :
 - ✓ Entéropathies chronique : maladie cœliaque (entéropathie au gluten), maladie de Crohn, maladie Whipple.
 - ✓ Maladie hépato-pancréatico-biliaires : obstruction biliaire prolongée, cirrhose biliaire primitive, traitement par la choletryramine séquestrant les sels biliaires dans l'intestin, pancréatite chronique. (**Pawlotsky, 1994**)

II.2.3. Ostéomalacie et anomalie du métabolisme de la vitamine D

a. Altération de l'hydroxylation en 25 de la vitamine D

Le trouble du métabolisme de la vitamine D est d'origine multiple et ne peut se résumer à une altération de l'activité de la 25-hydroxylase hépatique (**Compston et Thmpson ; 1977**).

Dans l'insuffisance hépatique, on note une diminution de la synthèse de la protéine porteuse de la vitamine D (VDBP) qui contribue néanmoins très faiblement à la diminution du taux 25-vitamine D circulante car la VDBP est très peu saturée (<5%)

De plus une insuffisance hépatique sévère au point de conduire à une diminution de 25 – hydroxylase provoque une ostéomalacie (**Zerwekh et al ; 1979**).

b. Accélération du catabolisme de vitamine D

La vitamine D non utilisée et non stockée est catabolisée par le foie par une série d'oxydations conduisant à la formation de métabolites non actifs dont le métabolite terminale, l'acide calcitroïque. Les enzymes hépatiques responsables de cette dégradation peuvent être stimulées essentiellement par anticonvulsivants (barbituriques, carbamazépine et diphenyl-hydantoïne) ces traitements au long cours peuvent modifier le catabolisme de la vitamine D, et donc potentiellement induire une ostéomalacie (**Lavage-Proust ,2000**).

c. Pertes urinaires de 25-OH-vitamine D

Elles sont décrites au cours du syndrome néphrotique, en l'absence d'insuffisance rénale et sont liées à la fuite urinaire de la protéine porteuse de la vitamine D. Chez ces patients qui présentent une hypocalcémie en partie liée à l'hypoalbuminémie, le taux de PTH peut être élevé. Le taux de 25 -OH-vitamine D est effondré et celui du calcitriol est diminué ainsi que le taux de leur protéine porteuse VDBP. Néanmoins, le dosage du calcitriol libre est normal (**Lavage-Proust ,2000**).

d. Déficit en 1-alpha-hydroxylase rénale

Défaut d'hydroxylation en 1,25 dihydroxycholécalférol par diminution de la synthèse et de l'activité de l'alpha hydroxylase rénale :

- Déficience génétique en l'alpha hydroxylase.
- Insuffisance rénale.
- Hypoparathyroïdie et pseudo hypoparathyroïdie (**Pawlotsky, 1994**).

II.2.4. Ostéomalacie et anomalie de la réponse à la vitamine D

Le rachitisme vitamino-dépendant de type II est une maladie génétique, soit sporadique, soit héréditaire à transmission récessive autosomique, caractérisée par défaut de réponse cellulaire due à une anomalie du gène codant le récepteur de la vitamine D (VDR).

Il s'agit d'une maladie rare, résistant à toutes les formes de vitamine D. Le taux de 1,25(OH) D élevé (**Bontoux et al ,2004**).

II.3. Les ostéomalacies et le trouble du phosphore

Une hypophosphorémie qui peut résulter par (**Pawlotsky, 1994**)

- Une malabsorption digestive d'origine médicamenteuse par prise d'hydroxyde d'alumine à fortes dose et/ou prolongée.
- Tubulopathies qui peut être **Congénitales** par hyperphosphaturie, **Acquisés**, ou **toxiques** par les métaux lourds.
- Tumeurs mésoenchymateuse sécrétant une substance phosphaturiante

II.4. Les autres causes d'ostéomalacie

a. Les Acidose

Au cours de l'insuffisance rénale, l'acidose aggrave la diminution de l'activité de la 1-alpha-hydroxylase rénale, mais elle agit aussi probablement plus directement sur la minéralisation osseuse (**Lavage-Proust ,2000**).

b. Inhibitions de la minéralisation

- Le fluor d'origine tellurique (eau de boisson) ou surtout maintenant médicamenteuse, principalement dans le traitement de l'ostéoporose trabéculaire vertébrale à doses excessives et de façon prolongée.
- L'aluminium chez les hémodialysés
- Certains diphosphonates administrés de façon prolongée et à dose excessive dans le traitement de maladie de Paget (**Pawlotsky, 1994**).

II.5.Diagnostique

II.5.1.Les Signe cliniques de l'ostéomalacie

a. Douleurs osseuses

Les douleurs osseuse sont souvent diffuses et symétriques, aggravées par la marche. Elles siègent d'abord à la colonne lombaire, puis s'étendent au pelvis, aux hanches et aux côtes. A l'examen clinique, la palpation des reliefs osseux, notamment la pression sternale, costale et la face antérieure des tibias, peut être douloureuse. Ces phénomènes sont surtout observés dans les ostéomalacies liées à une carence en vitamine D (**Lavage-Proust ,2000**).

b. Risque de fracture

Il est maintenant bien établi que la carence en vitamine D favorise la survenue d'une fracture du col du fémur et que la supplémentation en vitamine D de sujet carencés prévient une partie de ces fractures. Cette augmentation du risque fracturaire chez ces sujets est majoritairement expliqués par l'hyperparathyroïdie secondaire qui accompagne la carence vitaminique et qui provoque une hyperrésorption ostéoclastique (**Lavage-Proust ,2000**).

C .Déformations squelettiques

Dans des formes sévères, devenues exceptionnelles, on peut observer un thorax en « cloch » ou en « violon » un sternum en « carène », une forte perte de taille ou une déformation du membre inférieurs avec genu valgum ou varum, et la déformation du bassin (**Lavage-Proust ,2000**).

d. Myopathie

La sensation de faiblesse musculaire en est le symptôme initiale le plus fréquent. La sévérité de l'atteinte va d'un déficit musculaire uniquement décelable lors d'un examen clinique attentif, tel qu'un discret signe du « taburet » à une extrême impotence fonctionnelle.

Le déficit musculaire est proximal et plus marqué aux muscles fessiers qu'aux fléchisseurs de hanche.

Les études histologiques montrent une diminution du diamètre des fibres musculaires avec une perte préférentielle des fibres de type II sans spécificité. Les enzymes musculaires sont normales (**Young et al, 1981**).

Les mécanismes de cette myopathie sont multiples. Les données de la littérature suggèrent que, d'une part l'excès d'hormone parathyroïdienne et, d'autre part, le déficit en vitamine D, contribuent à l'altération de la fonction musculaire (**Lavage-Proust ,2000**).

Trouble de marche, lente, précautionneuse ou déjà dandinant, « en canard » nécessitant le recours à une canne, au maximum, état grabataire (**Pawlotsky, 1994**).

II.5.2. Signe Radiologiques de l'ostéomalacie

L'augmentation de la transparence osseuse est d'affirmation plus ou moins facile en fonction de son importance. Elle est particulière par l'aspect flou, estompé de la trame osseuse, pouvant faire douter de la qualité du cliché.

Les stries de Looser –Milkman sont fréquentes sans être constantes. Ce sont de fissures osseuses, interrompant le cortical et bordées de deux liserés opaques. Elles siègent électivement sur le bord axial des cols fémoraux sur les branches ilio et ischiopubiennes pubiennes, sur le bord latéral des omoplates.

Les déformations sont classiques, thorax en cloche bassin en cœur de à jouer, protrusion acétabulaire, déformation biconcave des corps vertébraux, mais elle ne s'observe que dans les ostéomalacies négligées (**Bontoux et al, 2004**).

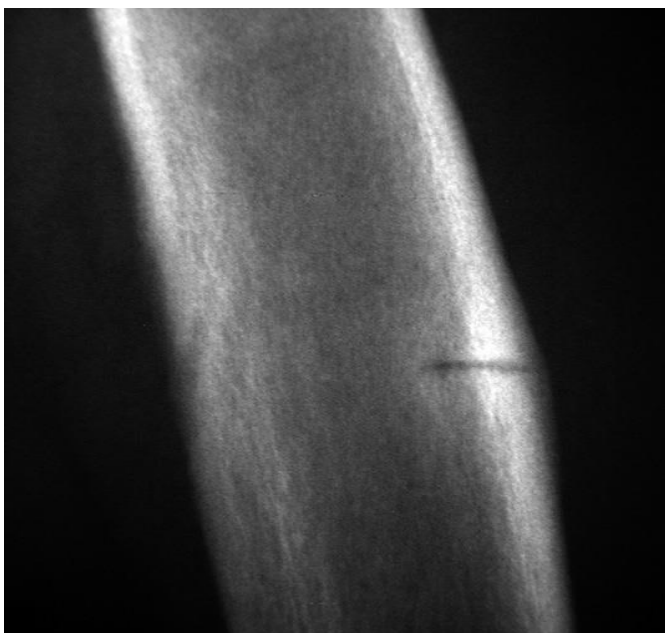


Figure 7 : Strie de Looser-Milkman sur le fémur (**Audran, Chappard, 2012**)

II.5.3. Signe biologique de l'ostéomalacie

Il existe des signes biologiques communs caractéristiques de toutes les ostéomalacies par hypovitaminose D :

Calcémie normale ou basse, phosphatémie basse, calciurie toujours très basse, phosphaturie normale, phosphatases alcalines modérément augmentées, 25 hydrox-cholécalciférol sérique bas, parathormonémie augmentée.

Dans les autres ostéomalacies, la calciurie et la calcémie peuvent être normales. Certaines sont caractérisées par une phosphatémie basse. **(Pawlotsky ,1994)**

I. Matériels et méthodes

Ce travail a été réalisé au sein de cabinet rhumatologue de Dr Wadhah de Khemis Miliana de Ain Defla. Cette étude s'est déroulée sur une période de trois mois du mois de Mars au début Juin 2017.

I.1. Matériels**➤ Appareillage**

- Automate hormonale de la famille mini VIDAS
- Spectrophotomètre
- Automate hormonale cobas e 801
- Centrifugeuse
- Le cône de la vitamine D
- La cartouche de la vitamine D

➤ Réactive**Réactive de Vitamine D**

- Conjugué : TRIS, Na Cl ; anticorps anti-vitamine D marqué à la phosphatase alcaline ; Stabilisant d'origine humaine ; conservateur (300 µL).
- Solution de pré-traitement : TRIS, Na Cl ; agent de dissociation ; surfactant ; méthanol (600 µL).
- Tampon de lavage : TRIS, Na Cl ; conservateur ; surfactant (600 µL).
- Cuvette de lecture avec substrat : 4-Méthyl-ombelliferyl phosphate (0,6 mmol/L) ; diéthanolamine (DEA) (0,62 mol /L soit 6,6% ; PH = 9.2) ; azoture de sodium 1 g /L(300).

Réactive de Calcium

- Tampon phosphate (pH =7,5 ; 50 mmol /L)
- Acide 8-hydroxyquinoline –5-sulfonique (5mmol /L)
- Arsénazol III (120 µmol /L)
- Standard de calcium (0,1 g /L ou 2,5 mmol /L)

Réactive de PTH

- Flacon 1, Microparticules tapissées de streptavidine, (14,1 mL) :
Microparticules tapissées de streptavidine (0,72mg/mL) ; conservateur
- Flacon 2, Ac anti-PTH-biotine, (14,8 mL) :
Anticorps monoclonal (souris) anti-PTH biotinylé (2,3 mg /L) ; tampon de phosphate (100mmol/L, pH = 7) + conservateur.

-Flacon 3, Ac anti-PTH-Ru (bpy), (14,8 mL) : Anticorps monoclonal (souris) anti-PTH ruthénylé (2 mg/L) ; tampon de phosphate (100 mm/L, pH 7) ; conservateur.

➤ **Préparation des échantillons**

La prise de sang est effectuée sur un sujet osetéomalaciques à jeun. Le sang prélevé est mis, soit dans de tube secs (sérum), soit recueilli sur héparine ou sur EDTA (plasma), et laissée à température du laboratoire jusqu'à la formation d'un caillot. Après décollement, le sang coagulé est centrifugé à 4000 trs /min pendant 20 minutes.

I.2. Méthodes

I.2.1. Méthode de dosage de la vitamine D

Le dosage de la vitamine D est un test quantitatif pour mesurer le taux de la 25 hydroxy-vitamine D totale dans le sérum et plasma humain.

- **Principe**

Le principe du dosage s'associe à la méthode immunoenzymatique par compétition à une détection finale par fluorescence (ELFA).

- **Mode opératoire**

- ✓ Pipeter 100 µL de sérum ou plasma dans les cartouches.
- ✓ Placer dans l'instrument les cônes et les cartouches et démarrer.

Les autre étapes de l'analyse est réalisée automatiquement par Automate mini VIDAS.

Elle est constituée d'une succession de cycles d'aspiration/ refoulement du milieu réactionnelle :

- ✓ L'échantillon et le réactif de pré-traitement sont mis en présence pour séparer la vitamine D de sa protéine de liaisons.
- ✓ L'échantillon pré-traité est prélevé puis transféré dans le puits contenant un anticorps anti-vitamine D marqué par phosphatase alcaline (conjugué).
- ✓ Il ya a une compétition entre l'antigène présent dans l'échantillon et l'antigène de la vitamine D qui ce fixe sur le cône vis à vis des sites de l'anticorps spécifique anti-vitamine D conjugué.
- ✓ L'étape finale de révélation par le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône, l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl-ombelliferone) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm.

✓ La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon.

- **Lecture :**

Les résultats sont calculés et affichés automatiquement par l'appareil, en 40 minutes environ, avec présence d'une courbe de calibration mémorisée.

Remarque : le mode opératoire et le principe de cette dosage est recréé dans la fiche technique (cobas ,2015).



Figure 8 : Automate hormonale de famille mini VIDAS pour le dosage de la vitamine D



Figure 9: Les cartouches de la vitamine D



Figure 10: Le cône de la vitamine D

I.2.2. Méthode de dosage de calcémie

Le dosage du calcium est un test quantitatif pour mesurer la concentration de calcium dans le sérum et plasma humain.

- **Principe**

A pH neutre, le calcium forme avec l'arsénazo III un complexe bleu, dont l'intensité de coloration est proportionnelle à la concentration en calcium.

L'addition d'acide 8-hydroxyquinoline -5-sulfonique élimine l'interférence due au magnésium.

- **Mode opératoire**

✓ Pipter dans 3 tubes à essai :

Blanc	1mL réactive de calcium	10µL l'eau distillée
Standard	1mL réactive de calcium	10µL standard de calcium
Echantillon	1mL réactive de calcium	10µL de l'échantillon

✓ Bien agiter et placer les tubes pendant environ 2 minutes à température ambiante.

✓ Ajuster le zéro du spectrophotomètre sur le blanc réactif.

Remarque : Longueur d'onde : 650nm, (630-670) nm ; Trajet optique : 1cm ; Température de mesure : 20°C, 37°C ; Mesure : Contre le blanc réactif

- **Lecture**

Lire l'absorbance (A) de l'échantillon et le standard contre le blanc à 650 nm par le Spectrophotomètre.

- **Calcule**

Calcium [mg /dl] = (A échantillon/A standard) × concentration de standard [mg/dL].

Remarque : Tous ces étapes peuvent être réalisées automatiquement par Automate biochimie.

I.2.3. Méthode de dosage de PTH

Dosage de PTH est un teste immunologique pour la détermination quantitatif in vitro de la parathormone intacte dans le sérum et plasma humain pour le diagnostique différentiel entre hypercalcémie et hypocalcémie.

- **Principe**

Ce dosage par la technique **Electrochimiluminescence** « **ECLIA** » est une méthode « sandwich ». Un anticorps monoclonal biotinylé réagit avec le fragment N-terminal de la PTH et un anticorps monoclonal marqué au ruthénium réagit avec le fragment C-terminal.

- **Mode opératoire**

Le dosage du PTH a été effectué automatiquement sur un automate cobas e 801.

La dure de totale de cycle analytique : 18 minutes

✓ 1ère incubation ; 30µL D'échantillon sont mis en présence d'un anticorps monoclonal anti PTH –marqué à la biotine et d'un anticorps monoclonal anti- PTH marqué au ruthénium .Il se forme « sandwich ».

✓ 2ème incubation : les microparticules tapissées de streptavidine sont ajoutées dans la cuvette réactionnelle. Le complexe immun est fixé à la phase solide par une liaison streptavidine-biotine.

✓ Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant .Une différence de potentiel à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

- **Lecture**

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration, et elle est affichée par l'appareil.

Remarque : Tous les réactive et principe de dosage de PTH, elle est recrutée dans la fiche technique (cobas ,2018) voir le site : <http://elabodoc.roche.com>.

I.2.4.L'étude de corrélation

On utilise **Excel state**, pour l'étude la corrélation entre les paramètres à savoir : l'âge, dosage de vitamine D, calcémie, et le PTH sanguin.

II.1.Résultat

Nous avons réalisé une étude rétrospective, sachant quand a recruté 44 patients osetéomalaciques. L'âge moyen de nos patient $43,91 \pm 13,36$ ans avec une prédominance féminine pour un sexe H/F 29,4 %.

II.1.1. La répartition des patients selon les taux de la vitamine D (25-OH vitamine D) sanguin

D'après les résultats illustré dans la figure (11) on remarque que tous les patients osetéomalaciques ayant un taux de 25-OH vitamine D bas inférieure à la norme qui est de 30 ng/ml, Parmi les 44 patients nous avons trouvé 22 patients soit 50% ayant une carence sévère en vitamine D <10 ng/mL avec un moyenne est de $7,86 \pm 1,45$ ng/mL. De plus 15 patients 34% ayant déficit en vitamine D entre 10 à 20 ng/mL avec moyenne de l'ordre de $12,36 \pm 3,27$ ng/mL, en plus 7 patients représentent 16% ayant une insuffisance en vitamine D avec moyenne de $23 \pm 2,64$ ng/mL, La carence de vitamine D est un meilleur marqueur biologique pour le diagnostiques de la maladie ostéomalacie.

Tableau (I): Répartition des patients selon les taux de 25-OH vitamine D

Statut	carence	déficience	Insuffisance
Dosage de vitamine D (ng /mL)	<10	[10, 20]	[20,30]
Nombre	22	15	7
Pourcentage	50%	34%	16%
Moyenne de vitamine D	$7,86 \pm 1,45$	$12,36 \pm 3,27$	$23 \pm 2,64$

*Norme de la vitamine D sanguin entre 30-100 ng /mL

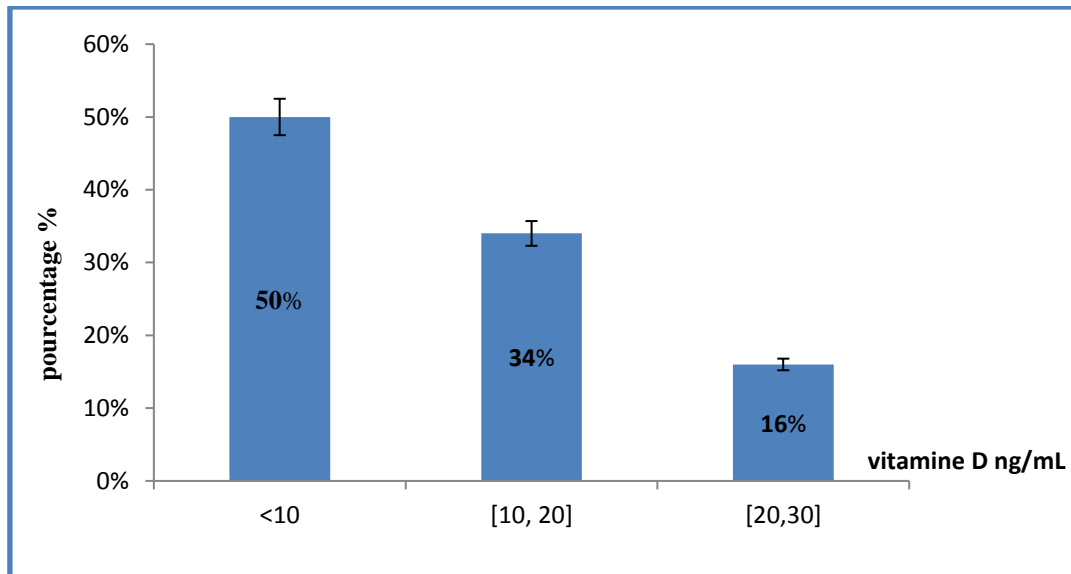


Figure 11 : Répartition des patients selon les taux de 25-OH vitamine D sanguin.

II.1.2. La répartition des patients selon leur dosage de la calcémie

Selon le dosage de la calcémie on remarque que 23 ou 52% patients ayant une hypocalcémie < 81mg/L dont la moyenne est de l'ordre de $70,02 \pm 7,37$ mg/L, mais 21 ou 48% patients ayant une calcémie normale entre 81 à 105 mg /L dont la moyenne est de $92,06 \pm 5,89$. (Figure 12).

Tableau (II): La répartition des patients selon le dosage de la calcémie.

Dosage de calcémie	Hypocalcémie < 81 (mg /L)	*Norme de Calcium sanguin [81 ,105] (mg /L)
Nombre des patients selon taux de calcémie	23	21
Moyenne de calcium sanguine en mg/L	$70,02 \pm 7,37$	$92,06 \pm 5,89$

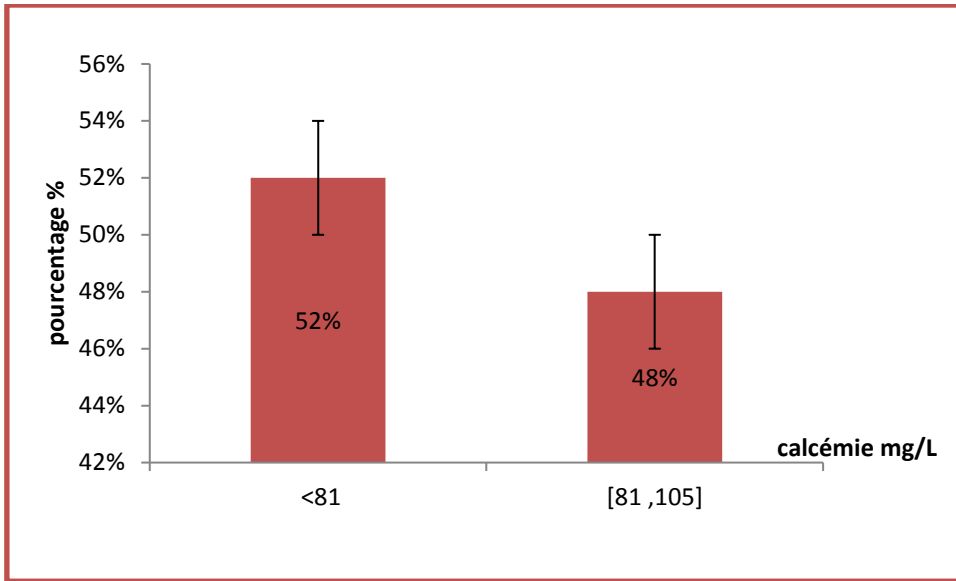


Figure 12 : La répartition des patients selon le dosage de la calcémie

II.1.3. La Répartition des patients selon le dosage PTH sanguin

Nos résultats montrent que la majorité des patients oséomalaciques dont 98% ayant un taux de PTH plus élevé (hyper parathormone) sauf un cas ayant un PTH normal, donc hyper parathormone est un signe biologique pour diagnostique l’ostéomalacie.

Tableau (III): Répartition des patients selon PTH sanguin.

Dosage de PTH (pg/mL)	PTH normale [15-65]	hyper parathormone >65
Nombre des patients	1	43
Moyenne de PTH (pg/mL)	55	200,12 ±99 ,68

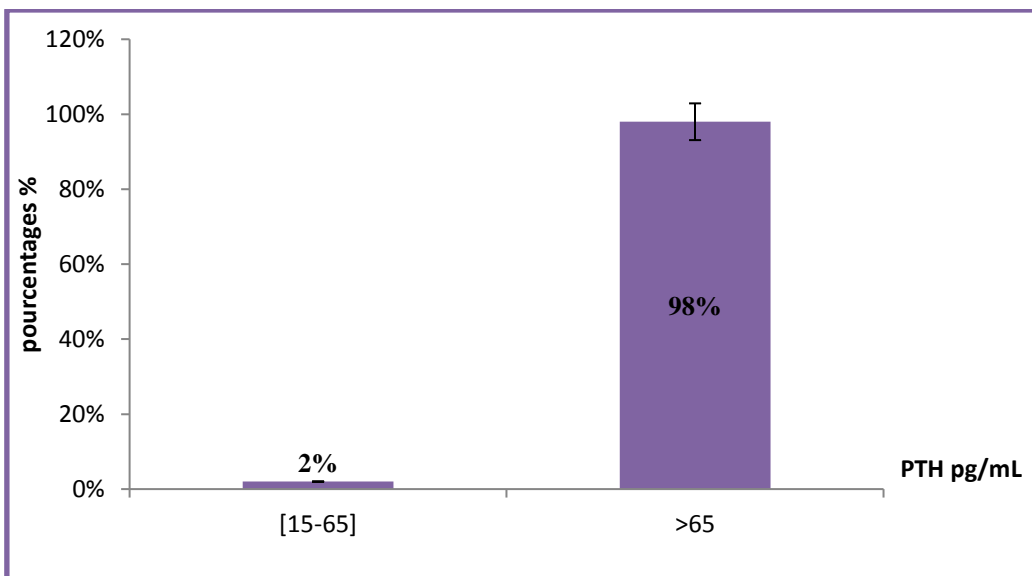


Figure 13: Répartition des patients selon PTH sanguin

II.1.4. La répartition des patients selon le sexe

Les 44 patients oséomalaciques qui ont été recrutés dans cette étude, le sexe féminin était dominant avec un pourcentage de 77%, dont la moyenne d'âge est de $43 \pm 11,89$ ans, par rapport au sexe masculin qui est représenté par 23% avec une moyenne d'âge de $48 \pm 12,54$ ans. Il semblerait d'après ces résultats que l'ostéomalacie est plus rencontrée chez les femmes que chez les hommes.

Tableau (VI) : La répartition des patients selon le sexe

Le sexe	Femme	Homme
Nombre des patients	34	10
Pourcentage	77%	23%
Moyenne d'âge (ans)	$43 \pm 11,89$	$48 \pm 12,54$

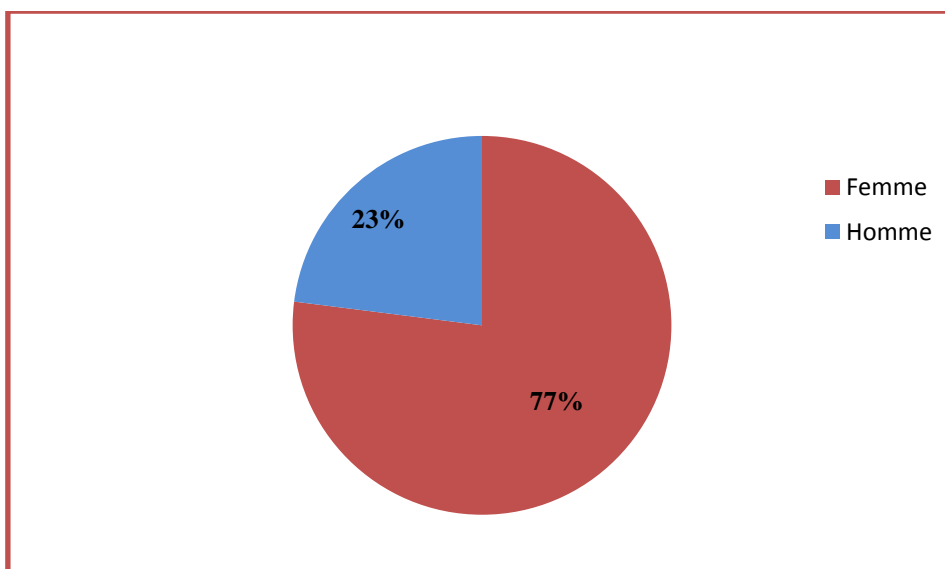


Figure (14) : La répartition des patients selon le sexe

II.1.5. Répartition de patients osetéomalaciques selon la classe d'âge

D'après la distribution de nos patients par classe d'âges, on remarque que l'ostéomalacie touche surtout les patient à l'âge de classe [31-40] ans, elle touche aussi les patients à l'âge des classes [20-30], [41-50], [51-60], et un faible pourcentage chez les patients a classes d'âge [61 -70] [71 -80].

Tableau (V) : Répartition de patients selon la classe d'âge

Tranche d'âges (ans)	[20 -30]	[31 -40]	[41 -50]	[51 -60]	[61 -70]	[71 -80]
Nombre des Patients (%)	16	32	20	25	5	5

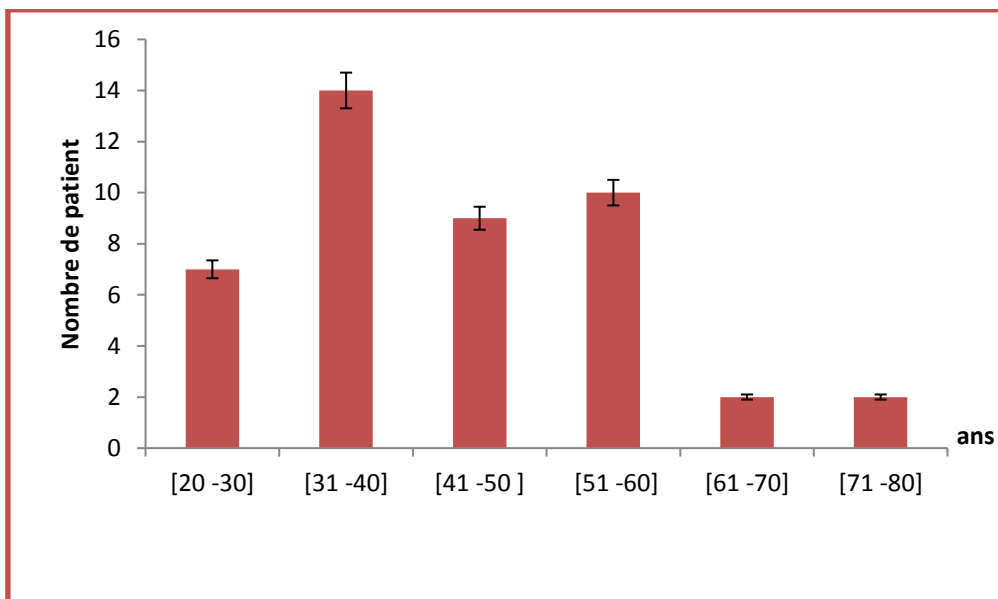


Figure 15: Répartition des patients osetéomalaciques selon la classe d'âge

II.1.6. Les facteurs de risques de l'ostéomalacie

Les facteurs de risque de l'ostéomalacie présentés par les maladies associées, grossesse :

A/ Répartition des patients ostéomalaciques associée à la maladie de cœliaque

Parmi nos 44 patients ostéomalaciques, il y a 3 patients ayant une maladie de cœliaque (diagnostiquée par rhumatologue de Dr Wadhah) représentant 7% de la totalité des patients.

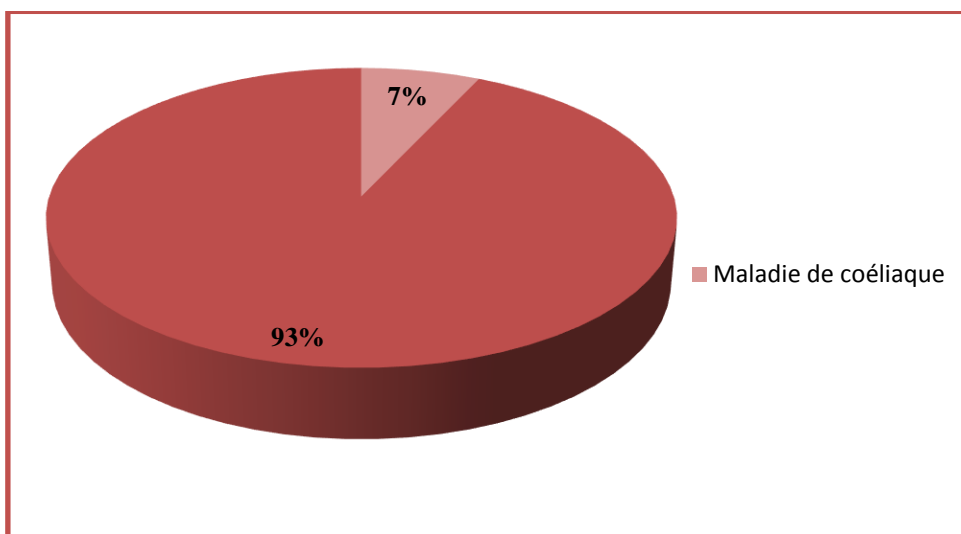


Figure (16) : Répartition des patients ostéomalaciques associée à la maladie de cœliaque

B/Répartition des patients ostéomalaciques liée à l'insuffisance rénale

Parmi nos 44 patients d'ostéomalacie nous avons trouvés 3 patients ayant une insuffisance rénale (déclarée par rhumatologue de Dr Wadhah) qui représente 7% de la totalité des patients illustrés dans la Figure 17.

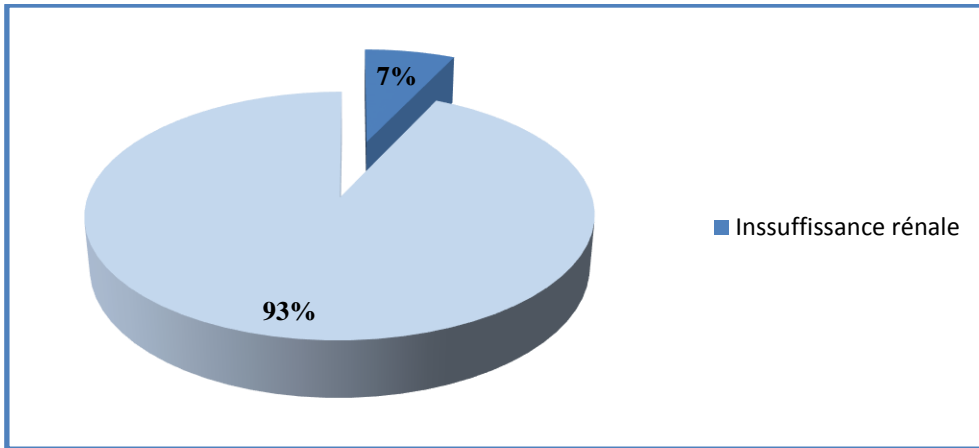


Figure (17): Répartition des patients ostéomalaciques liée avec insuffisance rénale

C/ Répartition des femmes ostéomalaciques liée avec la grossesse

Permis les 34 femmes ostéomalaciques on a trouve 4 femmes issu de grossesse représente par 12% de la totalité des femmes ostéomalaciques.

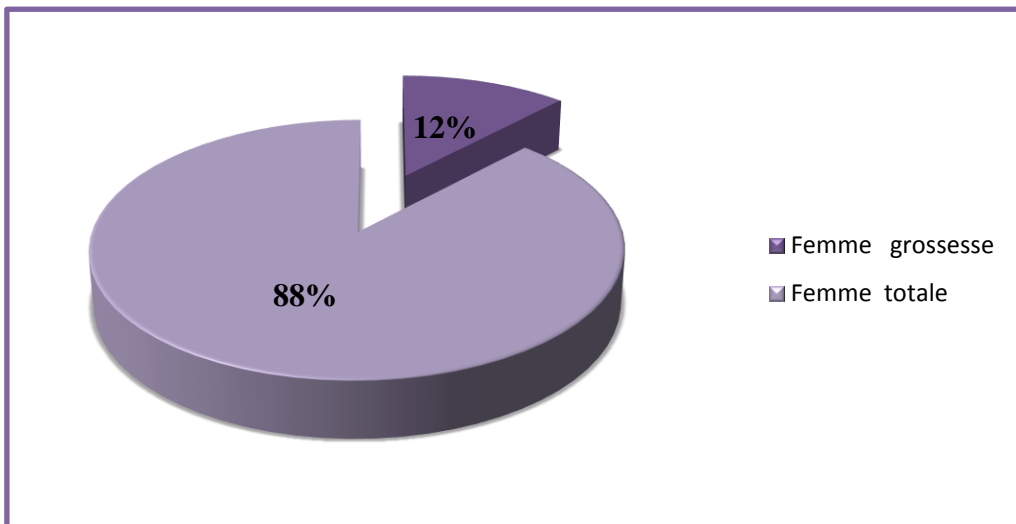


Figure (18) : Répartition des femmes ostéomalaciques liée avec la grossesse

D/ Répartition des patients ostéomalaciques selon traitement par les corticoïdes

Certain traitement médicamenteux comme les corticoïdes diminuent la synthèse de la vitamine D, qui favorise et/ou provoque l'ostéomalacie nous avons trouve 2 patients qui consomment les corticoïdes à long temps, représenté par 5% de la totalité des patients.

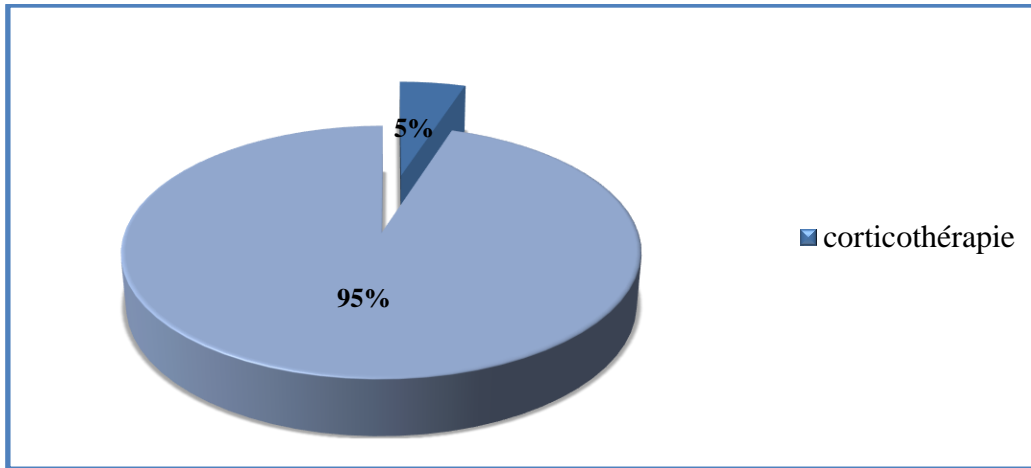


Figure (19): Répartition des patients oséomalaciques ayant un traitement par corticoïdes

II.1.7. L'étude de corrélation

La corrélation trouvées entre les paramètres à savoir : l'âge, dosage de la vitamine D, la calcémie, et le PTH sanguin indiquées dans les tableaux VI et VII.

Tableau (VI) : Etude de corrélation entre les différents paramètres étudiés chez les femmes. (N=34patients)

Variabiles	Age	Vitamine D	Calcémie	PTH
Age	1	-0,136	0,088	0,108
Vitamine D	-0,136	1	-0,081	-0,231
Calcémie	0,088	-0,081	1	-0,052
PTH	0,108	-0,231	-0,052	1

❖ Chez les femmes on remarque qu'il y a :

- ✓ Une corrélation positive très faible (0,088 ; 0,108) entre l'âge et calcémie, ainsi entre l'âge et PTH.
- ✓ Une corrélation négative faible (-0,136 ; -0,231) entre la vitamine D et l'âge, ainsi entre la vitamine D et PTH.
- ✓ Une corrélation négative très faible (-0,081 ; -0,052) entre la calcémie et vitamine D et entre la calcémie et PTH.

Tableau (VII): Etude de corrélation entre les différents paramètres étudiés chez les hommes. (N=10patients)

Variabes	Age	Vitamine D	Calcémie	PTH
Age	1	-0,370	0,377	0,083
Vitamine D	-0,370	1	-0,361	-0,558
Calcémie	0,377	-0,361	1	0,370
PTH	0,083	-0,558	0,370	1

❖ Chez les hommes on remarque qu'il y a :

- ✓ Corrélation négative mais faible (-0,370 ; -0,361) entre l'âge et vitamine D, ainsi entre la vitamine D et calcémie.
- ✓ Corrélation négative (-0,558) entre vitamine D et PTH.
- ✓ Corrélation positive très faible (0,083) entre l'âge et PTH
- ✓ Corrélation positive faible (0,377 ; 0,370) entre âge et calcémie et entre calcémie et PTH.

II.2.Discussion générale

Notre étude a porté sur une population osetéomalaciques et objectif était de comprendre mieux la relation entre vitamine D et l'ostéomalacie et leur effets. Les majorités des patients souffre des fracture et fissure surtout au niveaux du bassin qui provoque trouble de marche avec une boiterie. La radio de ces patients montre que plusieurs fracture avec un aspect flou et des zones bien visibles (voir annexe Figure 1).

Par nos résultats, on remarque que l'ostéomalacie est plus rencontrée chez les femmes que chez les hommes (77% vs 23%) avec une moyenne d'âge de (43 ± 11.89 vs 48 ± 12.54 ans). Notre population étudiée était jeune de 68%, avec le groupe d'âge le plus dominant entre [31- 40] ans.

En comparant nos résultats par rapport aux travaux de **Priemel et al en 2010** qui ont montré que les hommes étant plus touchés que les femmes (59 % vs 41%) avec une moyenne d'âge qui est de ($58.72 \pm 16,99$ vs 82.6 ± 17.27 ans) respectivement.

Les marqueurs biologiques contrôlés est le dosage de la vitamine D des patients ayant une hypovitaminose D < 30 ng/mL, ce résultat s'accorde avec les travaux de **Riffat et ses collaborateurs 1997 en France** qui ont observé que le taux de 25 OHD3 était abaissé dans 88% des patients osetéomalaciques. En plus on trouve 50% des nos patients ayant une carence sévère en vitamine D < 10 mg/mL, 34% déficitaire en vitamine D < 20 ng/mL, et 16% des patients ayant une insuffisance en vitamine D, ces résultats concorde avec l'étude de **Holick en 2006** qui a montré la possibilité d'apparition de la maladie aiguë due à un déficit profond et/ou carence sévère en vitamine D dont le dosage de 25(OH) D < 10 ng/mL provoquant le rachitisme ou ostéomalacie.

Le calcium est l'élément déterminant de la qualité du squelette parce qu'il lui confère des propriétés de rigidité. (**Coxam et al. 2014**). Nos résultats concernant le dosage de la calcémie, 52% des patients ayant une hypocalcémie de $70,02 \pm 7,37$ mg/L, or que 48% des patients ayant une calcémie normale avec une moyenne de $92,06 \pm 5,89$ mg/L. Les travaux de **Nejjar et al en (2016)** ont trouvé 37,8% présente une hypocalcémie de $84 \pm 5,2$ mg/L, or que 62,2% présentent une calcémie normale avec une concentration de $95,2 \pm 3,2$ mg/L.

La vitamine D a un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie calcique. Ceci explique le rôle ambigu exercé par cette molécule car elle inhibe directement le processus

de minéralisation au niveau de l'os en augmentant les concentrations en pyrophosphate pour maintenir la calcémie (**Lieben et al ,2012**).

Le dosage de la PTH nous a révélé que la majorité des patients Osetéomalaciques est de l'ordre de 98% ayant une hyperthyroïdie, nos résultats sont identique aux travaux de **Riffat et al en 1997** qui ont trouvé un taux de 88% hyper parathormone en France. Le PTH est élevé lorsque la vitamine D est inférieure à la norme de 30 ng/mL, cette relation étudié selon les de **Aloia et al en 2006**, elle est basée initialement sur la relation entre le 25(OH) D et la PTH retrouvée dans des populations de bonne santé apparente.

L'étude de **Priemel et al en 2010** a montré que la sécrétion de PTH influe sur la calcémie ionisée, si elle est bien dépendante du statut en vitamine D, elle dépend également de nombreux autres facteurs comme les apports calciques, l'absorption digestive du calcium. Cependant, une étude récente sur la minéralisation osseuse détectés sur des biopsies osseuses, dont l'augmentation du volume osétéoïde retrouvé à des concentrations de 25(OH) D jusqu'à 30 ng/mL.

Les femmes en grossesses ont été touché par l'ostéomalacie dont en trouve 12% des femmes en grossesse représente une carence en vitamine D. L'étude par **Fugain et Jacquot en 2015** sur 173 femmes en grossesses 78 % d'hypovitaminose D qui se définit par un taux de 25(OH) D < 30 ng/mL) dont 48 % carence sévères de vitamine D < 10 ng /mL, leur âge moyen était de 29 ans, et 32 % ne s'exposaient jamais au soleil.

Une carence maternelle en vitamine D pendant la grossesse pourrait entraîner la naissance d'un enfant de petit poids et pourrait augmenter le risque d'ostéomalacie. (**Fugain et Jacquot en 2015**). Selon **Mbou et al en 2009**, La supplémentation en vitamine D pendant la grossesse est quasi-systématique dans les régions tempérées en général et en France en particulier. La dose officielle recommandée est une dose unique de 100 000 UI de vitamine D au début du six à sept mois de grossesse.

La maladie de cœliaques est une cause d'ostéomalacies carentielle, d'une carence en vitamine D, dont on a trouvé 7% de nos patients ayant une maladie de cœliaques, selon l'étude de **Holick en 2007** a montré que l'ostéomalacie secondaire à la maladie de cœliaque, la vitamine D est mal absorbée par l'intestin, ce trouble est corrigé par le régime adapté sans gluten, qui peut à lui seul suffire pour faire disparaître le trouble de minéralisation. L'apport en vitamine D est conseillé par Holick dans le traitement

d'appoint des syndromes sévères de malabsorption exposition au soleil, 50 000 IU de vitamine D2 par jour, un jour sur deux ou par semaine.

Murray en 2005 Montré que La maladie non traitée est aussi associée à une plus faible densité osseuse. Cette dernière est le reflet d'une malabsorption de la vitamine D et du calcium et d'une hyper parathormone. Le trouble du métabolisme osseux entraîne une ostéomalacie et une ostéoporose.

Notre étude a révélé que 7% des patients d'ostéomalaciques ayant une insuffisance rénale avec hypovitaminose, **Souberbielle et al en 2016** ont montré que l'ostéomalacie provoque des complications osseuses possibles de l'IRC. **Ghazali et al en 1999** montrent que les patients dialysés avec insuffisance rénal leur taux de 25(OH) D sérique est inférieur à 10 ng/ml (carence sévère en vit D), et l'ostéomalacie avec fissures.

Il est recommandé aux néphrologues de doser la 25-(OH)-vitamine D et de corriger une insuffisance inférieure à 30 ng/mL même chez les patients dialysés. Les dérivés 1 Alpha hydroxylés sont prescrits en deuxième intention 1 Alpha ou 1,25-(OH) 2 –vitamine D (Calcitriol) (**Benhamou et al ; 2011**), par contre **Hernandez et al en 2007** ont montré que l'ostéomalacie carencielle peut être observée même si une vitaminothérapie par les dérivés 1-alpha hydroxylés de la vitamine D.

Conclusion

Notre travail s'établit sur le recrutement des patients ostéomalaciques, reçus en consultation de rhumatologue, et qui souffrent des douleurs musculaire et osseuses aggravées à la marche.

La vitamine D est connue depuis longtemps pour son rôle primordial dans le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et dans la minéralisation osseuse. L'analyse sanguine révèle un taux sanguin de la vitamine D abaissé chez tous les patients ostéomalaciques avec une carence sévère d'un taux de 50%, une hypocalcémie est de l'ordre de 52%, et Hyper parathormone présente 98%.

Le dosage de la vitamine D permet le diagnostic précoce mais il est rarement effectué à ce stade, du fait de la faible spécificité de ces symptômes. Parfois, c'est un examen radiologique qui révèle la maladie. Le manque de calcium et de la densité osseuse diminuée, présente un squelette presque « radio transparent » image floue et/ou pâle, avec fissures et déformations osseuses.

Les facteurs de risque, les femmes en grossesses d'un taux de 12%, La maladie de cœliaques de 7%, l'insuffisance rénale d'un taux de 7%, le traitement par les corticoïdes à long terme de l'ordre de 5%, influent sur le dosage sanguin de la vitamine D.

Nous concluons et nous confirmons que l'effet de la vitamine D sur la maladie de l'ostéomalacie, ainsi que l'insuffisance et la carence en vitamine D ont été reliées à des altérations majeures du métabolisme phosphocalcique et à des troubles de minéralisation osseuse associées avec une carence calcique, constituant des facteurs de risque majeure de l'aggravation de la maladie ostéomalacie.

Nous recommandons que tous les patients doivent être traités par la vitamine D et calcium alimentaire et/ou médicamenteux pour corriger cette insuffisance, qui permet de disparaître l'hyperparathyroïdies secondaires, ainsi elle diminue la résorption osseuse et augmente la densité osseuse, par conséquent peut disparaître les douleurs osseuses et musculaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

Abraham L., Kierszenbaum., (2006). Histologie et biologie cellulaire, Une introduction à l'anatomie pathologique. De Boeck Supérieur, P : 619.

Aloia J., Talwar S., Pollack S., (2006).Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women. Am J Clin Nutr;84:602-9.

Amarenco p., cacoub p., Drouet L., Vahanian A., (2001). Athérombose, Rayonnement Ultraviolet et Peau. Edition: John Libbey Euro text P: 182.

Audran M., Chappard D., (2012). Rachitismes et ostéomalacies à l'âge adulte Revue du rhumatisme monographies, la France 79 -248–252.

B

Barthel TK, Mathern DR, Whitfield GK, Haussler CA, Hopper HA 4th, Hsieh J-C., (2007). 1,25-Dihydroxyvitamin D₃/VDR-mediated induction of FGF23 as well as transcriptional control of other bone anabolic and catabolic genes that orchestrate the regulation of phosphate and calcium mineral metabolism. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. Mar; 103 (3-5):381–8.

Bergink AP., Uitterlinden AG., Van Leeuwen JPTM., Buurman CJ., Hofmann A., Verhaar JAN., Pols HAP., (2009). Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases, 15 (5) (août): 230-37.

Belaid S., A Martin., A-M Schott., M La ville ., M-F Le Goaziou., (2008). La carence en vitamine D chez la femme de 18 à 49 ans portant des vêtements couvrants, une réalité méconnue en médecine générale, Presse Med.; 37: 201–206

Benhamou C-L., Souberbielle J-C., Cortet B., Fardellone P., Gauvain J-B., Thomas T., (2011). La vitamine D chez l'adulte : Recommandations du GRIIO Presse Med.; 40: 673–682

Bischoff-Ferrari HA., Dietrich T., Orav EJ., Dawson-hugues B., (2004) .Positive association between 25-OHD levels and bone mineral density, a population-based study of younger and older adults. AmJ Med; 116: 634-39.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bischoff-Ferrari HA., Giovannucci E., Willett WC., (2006). Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*; 84:18-28.

Bontoux D., Dédias F., Azais I., (2004) .Rhumatologie, 2^e Edition, Lavoisier, p: 737.

Bouillon R., Van Cromphaut S., Carmelite G., (2003). Intestinal calcium absorption, Molecular vitamin D mediated mechanisms. *J. Cell. Biochem.* Feb 1; 88(2): 332-9.

Briot K., Adran M., B., Fardellone P., (2009) .Vitamine D: effets osseux et extra-osseux, recommandations de bon usage. *Presse Med* ; 38: 43-54.

C

Cannell JJ., Vieth R., Umhau JC., Holich MF., Grant WB., Madronich S., Garland CF., Giovannucci E., (2006) .Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect*; 134(6):1129-40.

Capiati DA., Vazquez G., Boland RL., (2001) .Protein kinase C alpha modulates the Ca²⁺ influx Phase of the Ca²⁺ response to 1alpha, 25-dihydroxy-vitamin-D₃ in skeletal muscle cells. *Horm Metab Res.* ; 33(4):201-6.

Cavalier E., Souberbielle JC., (2009). La vitamine D, effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient ». *Med Nuc.* 33:16-17.

Chen TC., Ingersoll D., Lu Z., Mathieu J., Forse A., Holick MF. (2007). Vitamin D content in body fat and the consequences of bariatric surgery on vitamin D status. *J Bone Miner Res.* ; S196.

Compston JE., Thmpson RP., (1977) .Intestinal absorption of 25 –hydroxyvitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis, *Lancet*; 1 :721-724 .

Constans T., Mondon K., Annweiler C., et al., (2010). Vitamine D et cognition chez le sujet âgé. *Psychol NeuroPsychiatr Vieil.* 8 (4): 255-62.

Coxam V., Davicco M-j., Wittrant Y., (2014) .Vitamine D et santé osseuse. *Cahiers de nutrition et de diététique* <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnd.2014.07.007>

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Cumming S., Steven R., L Joseph Melton., (2002). Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet* ;359 (9319):1761-67.

Cranney A., Wailer HA., O'Donnell S., (2008).Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr*; 88:513S-19S.

D

Dixon T., Mitchell P., Beringer T., (2006) .An overview of the prevalence of 25-hydroxyvitamin D inadequacy amongst elderly patients with or without fragility fracture in the United Kingdom. *Curr Med Res Opin*; 22:405-15.

Dusso AS., Brown AJ., Slatopolsky E., (2005) .,Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. Jul; 289(1):F8-28

E

Erkal MZ., Wilde J., Bilgin Y., Akinci A., Demir E., Bodeker RH ,. (2006). High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors. *Osteoporos Int*; 17(8):1133-40.

Everett PC., (2008). The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in a haematology – oncology clinic. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 12 (1):33-35.

F

Fardellone P., Sebert JL., Garadian M., Bellony R., Maarmer M., Agbomson F., (1995). Prevalance and biological consequences of vitamine D dificiency in elderly institutinalized subjects. *Rev Rhum Mal Ostéoartic* ; 62 :576-581.

Finch PJ., Ang L., Colston KW., Nisbet J., Maxwell JD., (1992).Blunted seasonal variation in serum 25 –hydroxyvitamin D and increased risk of osteomalacia in vegetarian London Asians. *Eur J Clin Nutr*; 46:509-515.

Forman JP., Giovannucci E., Holmes MD., Bischoff -Ferrari HA., (2007). Plasma 25 hydroxyvitamin D Levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*; 49:1063-9.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Fugain P., Jacquot A., (2015). Hypovitaminose D pendant la grossesse : prévalence et facteurs de risque. Étude prospective observationnelle au CHRU de Montpellier, *France*, La Revue Sage-femme, 14, 85—93.

G

Ghazali A., Fardellone P., Pruna A., Atik A., Achard JM., Oprisiu R., (1999). Is low plasma 25-(OH) vitamin D a major risk factor for Hyperparathyroïdies and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int*;55:2169—77.

Gilchrest BA., (2008). Sun exposure and vitamine D sufficiency. *Am J Clin Nutr*; 88:570S-7S.

Gotsman I., Shauer A., Zwas DR., Hellman Y., Keren A., Lotan C. (2012) .Vitamin D Deficiency is a predictor of reduced survival in patients with heart failure; vitamin D Supplementation improves outcome. *Eur J Heart Fail.* Apr;14(4):357-66.

Guillaume J., Lavage-Proust MH., Ziad A. Massy., Tilman B., Druëke., (2009). La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique *Néphrologie et Thérapeutique.* 5, 520—532.

Guilland J-C., (2015). La vitamine D. Lavoisier. P 16/363.

H

Heaney RP., Horst RL., Cullen DM., Armas LA., (2009). Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr*; 28:252-6.

Hernandez JD., Wesseling K., Boechat MI., Gales B., Salusky IB., (2007).Osteomalacia in a hemodialysis patient receiving an active vitamin D sterol. *Nat Clin Pract Nephrol*; 3(4):227—32.

Hoenderop JGJ., Nilius B .Bindels RJM., (2005). Calcium absorption across epithelia. *Physiol. Rev.* 85(1):373–422.

Hideaki N., Mochida Y., Atsawaswan P., Kaku M., Kondoh T., Yamauchi M., (2008) .1, 25 (OH) 2 D3 regulates collagen quality in an osteoblastic cell culture system. *Biochemical and Biophysical Research Communications* .377: 674-78.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Hill TR., Cotter., Mitchell S ., (2010) .Vitamine D status and Para thyroide hormone relationship in adolescents its association with bone health parameters analysis of the Northen Ireland yong heart’s project osteoporosis .Int: 21: 695-700.

Holick Mf., Chen TC., (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. Am J Clin Nutr. ; 87(4):1080S-6S.

Holick MF., (2007). Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med. 19; 357(3):266–81.

Holick Mf., (2006).Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest;116: 2062-72.

Holick MF., (2005). The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. J Nutr; 135:2739S-48S.

Holick MF ., Matsuoka LY., Wortsman JA., (1989). Vitamine D and solar ultraviolet. Lancet 2(8671):1104-5.

J

Jean G., Lavage-Proust M-H., Ziad A., Massy., Tilman B., Dru’eke., (2009). La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique, Néphrologie & Thérapeutique 5, 520—532.

K

Kawa S., Nikaido T., Aoki Y., Zhai Y., Kumagai T., Furihata K., Fujii S., Kiyosawa K., (1997).Vitamin D analogues up-regulate p21 and p27 during growth inhibition of pancreatic cancer C cell lines . British Journal of Cancer. 76 (7): 884-9.

Khosla S., (2001). the OPG/RANKL/RANK system. Mini review: Endocrinology: 142:5050-55.

Kristen L., Jablonski., Michel Chonchol., Gary L., Pierce., (2011). Seals 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in amiddle –aged and older adults”. Hypertension. ; 57 :63-69.

L

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Lavage-Proust MH., (2000). Ostéomalacies, Encycl Méd Chir, Edition scientifiques et méthodes, Elsevier SAS.

Leccia M-T., (2013). Peau. Soleil et vitamine D : réalités et controverses, Annales de dermatologie et de vénéréologie 140, 176-182.

Lemire JM., (1997). Le rôle de la vitamine D dans l'immunosuppression: les leçons de l'auto-immunité et la transplantation. In "La vitamine D", San Diego: Academic : 1167-81.

Lieben L., Masuyama R., Torrekens S., Van Looveren R., Schroo-ten J., Baatsen P., (2012). Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D-induced inhibition of bone mineralization. J Clin Invest;122(5):1803—15.

Lyman D., (2005). Undiagnosed Vitamin D Deficiency in the Hospitalized Patient. Am Fam Physician; 71:299-304.

Lyman D., (2000) .Osteoporosis and the role of vitamin D and calcium–vitamin D deficiency, Vitamin D insufficiency and vitamin D sufficiency. Age Ageing ; 29:301-4.

M

Mawer EB., Backhouse J., Holman CA., Lumb GA., Stanberry SW. (1972) .The distribution and storage of vitamin D and its metabolites in human tissues. Clin Sci. Sep; 43(3):413-31.

Marie P., Halbout P., (2008) .OPG/RANKL : Implication et cible thérapeutique dans l'ostéoporose. Med Sci. 24 : 105-9.

Mbou FM., Pagès-Lutz F., Garabédian M., Walrant-Debray O., Leguyader P., Robert P., Pierrisnard E., (2009). Statut vitaminiq ue D maternel à la Martinique Étude prospective sur 63 femmes enceintes à terme, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, Paris 38, 161—167.**Melamed ML., Michos ED., Post W., Astor B., (2008).** Wand Astor 25–hydroxyvitamin D level and the risk of mortality in the general population, Arch Inter Med: 168: 1629–37.

Monkawa T., Yoshida T., Hayashi M., Saruta T., (2000) .Identification of 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene expression in macrophages. Kidney Int. Aug; 58(2):559-68.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Moussard C., (2005). Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires .Éditeur : De Boeck Supérieur .P : 328.

Murray JA., (2005). Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency, or osteoporosis? *Gastroenterology*; 128 (Suppl. 1) :S52-6.

Murry E., (2011) .Actualités sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques. Thèse de pharmacie. Faculté de Grenoble, Université Joseph Fourier. N°17063, 125 p.

N

Nejjar B., Bour A., Beudart C., Bruyère O., Cavalier E., (2016). Prevalence of the hypovitaminosis among Moroccan women consulting in ambulatory medicine. *American Journal of Innovative Research and Applied Sciences*. ISSN 2429-5396.

Norman AW., (1998). Season, skin pigmentation, vitamin D, and 25 hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* 67(6): 1108-10.

O

Oliveri B., Gomez Acotto C., Mautalen C., (1999) .Osteomalacia in a patient with severe anorexia nervosa. *Rev Rhum Mal Osteoartic* ; 66 :505-508 .

Olof J., Kanis J., (2004). Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*.16: (S02): S3-S7.

P

Pawlotsky Y., (1994). Rhumatologie, Diagnostic et Conduite Thérapeutique, Edition BETRI, pages 351.

Pfeifer M., Begerow B., Minne HW., Nachtigall D., Hansen C., (2001). Effects of a short-term vitamin D (3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* Apr; 86(4):1633-7.

Priemel M., von Demarus C., Klatte TO., (2010). Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*;25:305-12.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

R

Riffat G ., Alexandre C., Lafage-proust M .,Thomas T .,Collet P., Pallot–Praders B .,Laroche N.,(1997) .Nouveau visage de l'ostéomalacie Journal en France , vol. 49, n°1, pp. 17-21.

S

Saggese G., Federico G., Balestri M., Toniolo A., (1989). Calcitriol inhibits the PHA-induced Production of IL-2 and IFN-gamma and the proliferation of human peripheral blood leukocytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecules. *J Endocrinol Invest.* May;12(5):329-35.

Souberbielle JC., Deschenes G., Fouque D., Groussin L., Guggenbuhl P., Guillaume J., Linglart A., Thierry T., (2016).Indications du dosage de la 25-hydroxyvitamine D *Ann Biol Clin ; 74 (1) : 7-19.*

Souberbielle J-C., Maruani G., Courbebaisse M., (2013).Vitamine D : Métabolisme et évaluation des réserves, *Presse Med.*

Souberbielle J-C., Prié D., Courbebaisse M., Friedlander G., Houillier P., Maruani G.,. (2008).Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann. Endocrinol. Paris; 69(6):501–10.*

Souberbielle J-C., Friedlander G., Kahan A., (2006) .Evaluating vitamin D status.

Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases ». *Joint Bone Spine;73:249-53.*

V

Van de Graaf SF., Hoenderop JG., Bindels RJ., (2006). Regulation of TRPV5 and TRPV6 by associated proteins. *Am J Physiol Renal Physiol.* Jun; 290(6):F1295-302.

W

Wang TJ., Pencina MJ., Booth SL., Jacques PF., Ingelsson E., Lanier K., (2008). Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation; 117:503-511.*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Webb AR., (2006). Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Molecular Biol*; 92:17-25.

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

Y

Young A., Edwards RH., Jones DA., Brenton DP., (1981) .Quadriceps muscle strength and osteomalacia. In : Stokes IA ed. *Mechanical factors and the skeleton*. London : John Libbey; 137-139.

Z

Zerwekh JE., Glass K., Jowery., Pak CY., (1979) .An unique form of osteomalacia associated with end organ refractoriness to 1,25 –dihydroxyvitamin D and apparent defective synthesis of 25-hydroxyvitamin D . *J Clin Endocrinol Metab* : 171-175.

Tableau (I) : Répartition des patients selon les différents paramètres étudiés

Les patients	Sexe	Age	Vitamine D ng/mL	Calcémie mg/L	PTH pg/ml
1	F	28	9.2	89	99
2	F	32	10	95	100
3	F	45	6	60	300
4	F	45	7	56	200
5	F	38	10	75	85
6	F	53	3	99	390
7	F	50	8.12	88.43	110
8	F	45	8.5	100	200
9	F	30	6	65	210
10	F	30	9	80	100
11	F	38	8.1	70	112
12	F	74	8.1	84.56	114.1
13	F	39	8.3	74	87
14	F	31	11	63.2	102
15	F	29	25.5	61.5	111
16	F	34	17.5	85	132
17	F	30	8	61	210
18	F	58	14.5	72	96
19	F	32	10	93	114
20	F	35	24	85	55
21	F	54	8	75	120
22	F	52	24.4	72	96
23	F	56	8.9	74	198
24	F	61	9.1	63	301
25	F	58	16	100	211
26	F	44	11.2	69	300
27	F	33	10	101	322
28	F	39	8	75	253
29	F	28	25	65	300

30	F	57	8.1	88	75
31	F	48	8.8	71	279
32	F	51	8.2	70	334
33	F	59	19	84	253
34	F	28	9.1	87	288
35	H	32	11.5	79	313
36	H	61	12.6	97	273
37	H	39	7.9	93	200
38	H	37	19.6	99	310
39	H	40	12.8	89	406
40	H	42	20	60	105
41	H	53	13	91	105
42	H	42	23.7	82	85.5
43	H	46	20.45	92	75
44	H	76	8	96	330

Tableau (II) : les sources de vitamine D

Sources	Teneurs en vitamine D
Saumon, frais, sauvage (/100 g)	600-1 000 UI vitamine D ₃
Saumon, frais, d'élevage (/100 g)	100-250 UI vitamine D ₃ ou D ₂
Saumon, en boîte (/100 g)	300-600 UI vitamine D ₃
Sardines, en boîte (/100 g)	300 UI vitamine D ₃
Maquereau, en boîte (/100 g)	250 UI vitamine D ₃
Thon, en boîte (/100 g)	230 UI vitamine D ₃
Huile de foie de morue (/1 cuillère à café)	400-1 000 UI vitamine D ₃
Champignons Shiitake, frais (/100 g)	100 UI vitamine D ₂
Champignons Shiitake, séchés au soleil (/100 g)	1 600 UI vitamine D ₂
Jaune d'œuf entier	20 UI vitamine D ₃
Exposition au soleil en été ^a	1 000-3 000 UI vitamine D ₃

Tableau (III) : Résumé les différents paramètres des patients

Variable	moyenne ±Ecart type
N=44 patients ostéomalaciques	Sexe ratio 10H/34F = 29,4 %
Age (ans)	43,91 ± 13, 36
Vitamine D (ng/mL)	10 ,91 ± 4,95
Calcium (mg/L)	81,04 ± 12,95
PTH (pg/mL)	196 ,66 ± 100,98

Tableau (IV) : Les valeurs usuelles de vitamine D au laboratoire de Dr Zibouche de Ain Defla

Statut	25-(OH) vitamine D
Carence sévère	<10 ng /mL
Déficit	10-20 ng/mL
Insuffisant	30-100 ng /mL
Toxicité potentielle	>100 ng /mL

3. Unités utilisées

Les unités de concentration sont de deux ordres : pour les dosages alimentaires et médicamenteux le microgramme (μg) ou les Unités Internationales (UI), pour les dosages sanguins le nano mole par litre (nmol/l) ou le nano gramme par millilitre (ng/ml) :

$$1 \mu\text{g} = 40 \text{ UI} \quad 100 \text{ UI} = 2,5 \mu\text{g}$$

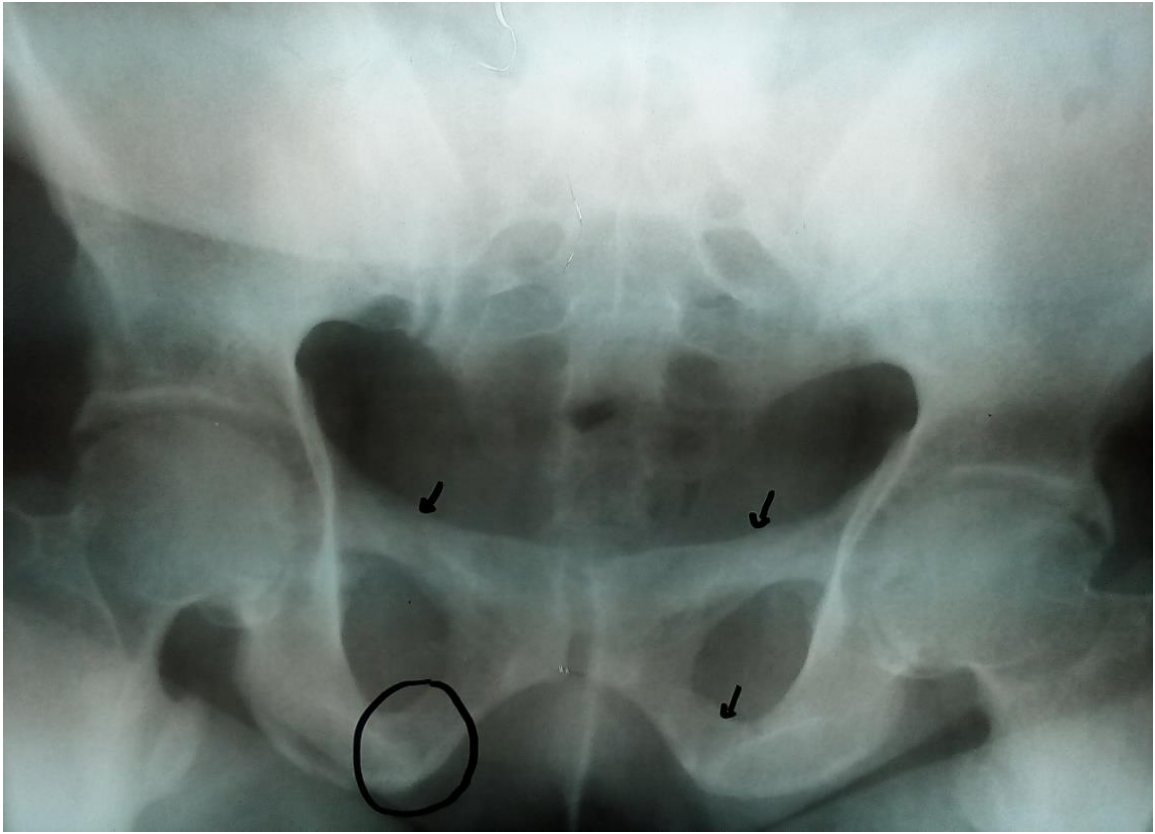


Figure (1): Les fractures au niveau de bassin (originale)

Abstract

The objective of our work is to carry out a retrospective study on the effect of vitamin D in osteomalacic patients and their risk factors, to evaluate their biological and pathophysiological parameters. We conducted a study of 44 osteomalacia patients, aged 28 to 79 years, were recruited. They were grouped according to age, sex, risk factors. We recruited 34 women and 11 men with an average age of 43.9 ± 12.36 years.

The average blood vitamin D test result is represented by 10.91 ± 4.95 ng / ml, the serum calcium is represented by an average of 81.04 ± 12.95 mg / l, parathormone (PTH) at an average of $196.66 \pm 100, 98$ pg / ml.

Among our patients 50% with severe vitamin D deficiency and 34% with vitamin D deficiency, (52%) hypocalcaemia and (48%) normal calcium, (98%) Hyperparathyroidism.

Risk factors, namely, associated diseases and pregnancy, cover and veil, are reported in 94% of women, long-term corticosteroid treatment 2 (5%), osteomalacia affects 7% of patients Having celiac disease and renal insufficiency.

Keywords: osteomalacia, Deficiency, Hyperparathyroidism, Vitamin D, Calcium, Parathormone.

ملخص

إن الهدف من عملنا هو تحقيق دراسة رجعية حول تأثير فيتامين د على الأشخاص المصابين بلين العظام

و البحثت عن العلامات البيولوجية تحليل: فيتامين D والكالسيوم في الدم وPTH.

أجرينا دراسة حول 44 شخص مصاب بثلين العظام , تم تصنيفها إلى مجموعات وفقا للسن والجنس وعوامل الخطر. مع العلم أن قمنا بتعيين 34 امرأة و 11 رجلا بمتوسط عمر 43.9 ± 12.36 عاما.

أثبتت تحليل الدم أن متوسط الفيتامين D لدى هؤلاء المرضى $10,91 \pm 4.95$ نانوغرام / مل، أما مستويات الكالسيوم في الدم بمعدل $81.04 \pm 12,95$ ملغ / لتر، وهرمون الغدة الدرقية $196.66 \pm 100,98$ جزء من الغرام / مل.

من بين مرضانا، لدينا 50% يعانون من نقص حاد في فيتامين D و34% لديهم نقص في فيتامين D و بالمقابل 52% لديهم نسبة الكالسيوم منخفضة في الدم و 98% لديهم ارتفاع كبير في هرمون الغدة الدرقية.

من بين عوامل الخطر و الأمراض المرتبطة بهذا المرض، الحمل، والأدوية لفترة طويلة من الكورتيزون (5%) من الحالات، 7% من المرضى الذين يعانون من مرض الاضطرابات الهضمية والفشل الكلوي.

كلمات البحث:

لين العظام، ، فرط نشاط الدرق ، و نقص في فيتامين D والكالسيوم و هرمون الغدة الدرقية.