

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*  
جامعة الجيلاي بونعاما - خميس مليانة  
*Université Djilali BOUNAAMA de Khemis-Miliana*  
*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre*  
*Département des Sciences Biologiques*



## *Mémoire de Fin d'Etudes*

*En vue de l'obtention du diplôme de Master*  
**Domaine :** *Sciences de la Nature et de la Vie*  
**Filière :** *Sciences Biologiques*  
**Spécialité:** *Physiologie Cellulaire et Physiopathologie*

# *La carence en vitamine D chez Des femmes enceintes dans la région d'Ain Defla*

**Présenté par :**

*Melle Houmel Nahida.*

*Melle Youcef errahmani Nor el houda.*

*Soutenu le : 24 / 07 / 2019*

*Devant le jury:*

*Président: Mme. Benkherouf A*

*(MCB) UDB\_KM*

*Examineur: Mr. Sahraoui H*

*(MCB) UDB\_KM*

*Examinatrice: Mme. Laissaoui A*

*(MCB) UDB\_KM*

*Promoteur : Mr. BOUSSOUBEL AEK*

*(MAA) UDB\_KM*

*Co-Promoteur: Mme.Ouadah .Y*

*Docteur Spécialiste en Rhumatologie*

***Promotion : 2018/2019***

# *Remerciement*

*El hamdoulilah*

*Après avoir rendu grâce au Dieu le tout puissant et le miséricordieux de nous avoir donné le courage, la volonté et la patience de mener terme à ce travail.*

*Nous tenons à remercier vivement tous ceux qui, de près ou de loin ont participé à la rédaction de ce document .Il s'agit plus particulièrement de :*

*Le promoteur Mr Boussoubel .A pour sa disponibilité, son soutien, sa rigueur scientifique et son sens d'écouté et d'échange.*

*Nos vifs remerciements pour les membres de jurys à commencer par Madame Ourfella qui nous a fait l'honneur de présider nos jurys.*

*A Mr Sahraoui .H et Madame Laïssaoui d'avoir accepter d'examiner ce travail.*

*Nous tenons également à remercier toute l'équipe de laboratoire d'analyse médicale Houti de Khemis Miliana et Bendali de Miliana cordialement pour la gentillesse et pour nous avoir bien accueilli au sein de leurs établissements.*

*C'est avec un grand plaisir que nous remercions Dr Ouadah .Y médecin spécialiste en rhumatologie ainsi que Dr Bendali .L Médecin spécialiste en Gynécologie pour leur aide et leur appui scientifique dans la recherche.*

*Enfin nous remercions à tous ceux qui ont contribué à ce travail, de loin et de près.*

# Dédicaces

*Je dédie ce travail à mes parents Ahmed et Yamina qui m'ont soutenu durant ces années d'études.*

*Qu'ils trouvent ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.*

*A mon frère Massinissa, mon fiancé Zakaria, mes amies Kawther, Sonia, Fettouma, Amira, Chahinez, Imene, Meriem, et Kahina et ceux qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé tout au long de mon parcours.*

*A ma famille et ma belle-famille, mes cousines Dhihia, Radia et Adila, à ceux qui me donnent de l'amour et de la vivacité*

*A tous ceux que j'aime*

*Merci ! ♥*

# Dédicaces

A ma chérie maman *Saadía*, mon amie, ma confidente, ma force, qui m'encourage toujours dans ma vie et son soutien tout au long des années d'étude. Tu représentes beaucoup pour moi, Si je suis arrivée là, c'est bien grâce à toi. Que dieu te donne longue vie et te protège pour moi♥

♥A mon cher père *Abdelkader*; qui a été et sera toujours un exemple pour moi par ses qualités humaines, son honnêteté et sa responsabilité. Mon héros; même si je ne le dis pas toujours, saches que mon cœur est rempli d'amour pour toi

A mes Très chers beaux parents; Puisse dieu vous accorder santé, longue vie et prospérité

A mes chères sœurs et mon frère *Omar*; je vous remercie pour tous, que dieu vous préserve pour moi

A mon cher Fiancé *Khaled* et ma cousine *Rania* Et à toute ma famille et à tous ceux que j'aime♥

## Liste des Abréviations

**1, 25(OH) 2D3** : 1, 25-dihydroxy Vitamine D3

**(25(OH) D3)**: 25 -hydroxy - Vitamine D3

**1,25D3-MARRS**: Membrane associated, rapid reponse steroid-binding vitamin D3

**7-dhc**: 7-déshydrocholéterol

**bHLH**: basic helix-loop-helix

**Ca ++** : calcium

**CaT1**: transporteur du calcium

**Ca2+-ATPase** : calcium adénosine triphosphate

**CREB**: cAMP dependent response element binding protein

**CV** : cardio-vasculaire

**CYP**: Cytochrome P450 enzymes

**CYP2R1**: cytochrome P450 2R1

**CYP27A1**: cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1

**CYP2J3**: Cytochrome P 450, family 2, subfamily J, polypeptide 3

**CYP3A4**: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4

**CYP24A1**: CYP24, cytochrome P450, family 24, subfamily A, polypeptide 1

**CYP27B1**: cytochrome P450, family 27, subfamily B, polypeptide 1, cytochrome P450

**DBP**: D binding Protein

**ECaC**: Canal épithéliale calcique

**ERp57**: Endoplasmic reticulum –resident protein 57

**FGF23**: Fibroblast Growth Factor 23

**GRP58**: Glucose regulated protein 58-Kd

**HAT**: histone acétylase

**HDAC**: histone désacétylase

**HIV** : Le virus de l'immunodéficience humaine

**HTA** : hypertension artérielle

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**Mg<sup>++</sup>**: Magnésium

**MAP-kinase**: Mitogen activated protein kinases

**miRNAs**: Micro-ARN

**PA**: Phosphatase alcaline

**PAL**: Phosphatase Alcaline

**PAO**: Phosphatase alcaline osseuse

**PTH**: Parathormone

**PTHrP**: Parathormone related protein

**PXR** : Le pregnane X receptor

**Pdia3**: Protein disulfide –isomerase A3

**RANK-L**: Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

**RAS-PKC zeta**: RAS protein Kinase C d'isoforme zeta

**RSCa** : Les recepteurs sensibles au calcium

**RXR** : Retinoic X receptor

**TRPV6** : Récepteur transitoire de la famille vanilloïde numéro 6

**UVB** : Les rayonnements ultras violets

**VB** : Vaginose bactérienne

**VDBP** : Vitamin D binding Protein

**VDR** : Récepteur de la vitamine D

**VDRE** : Vitamine D Response Element

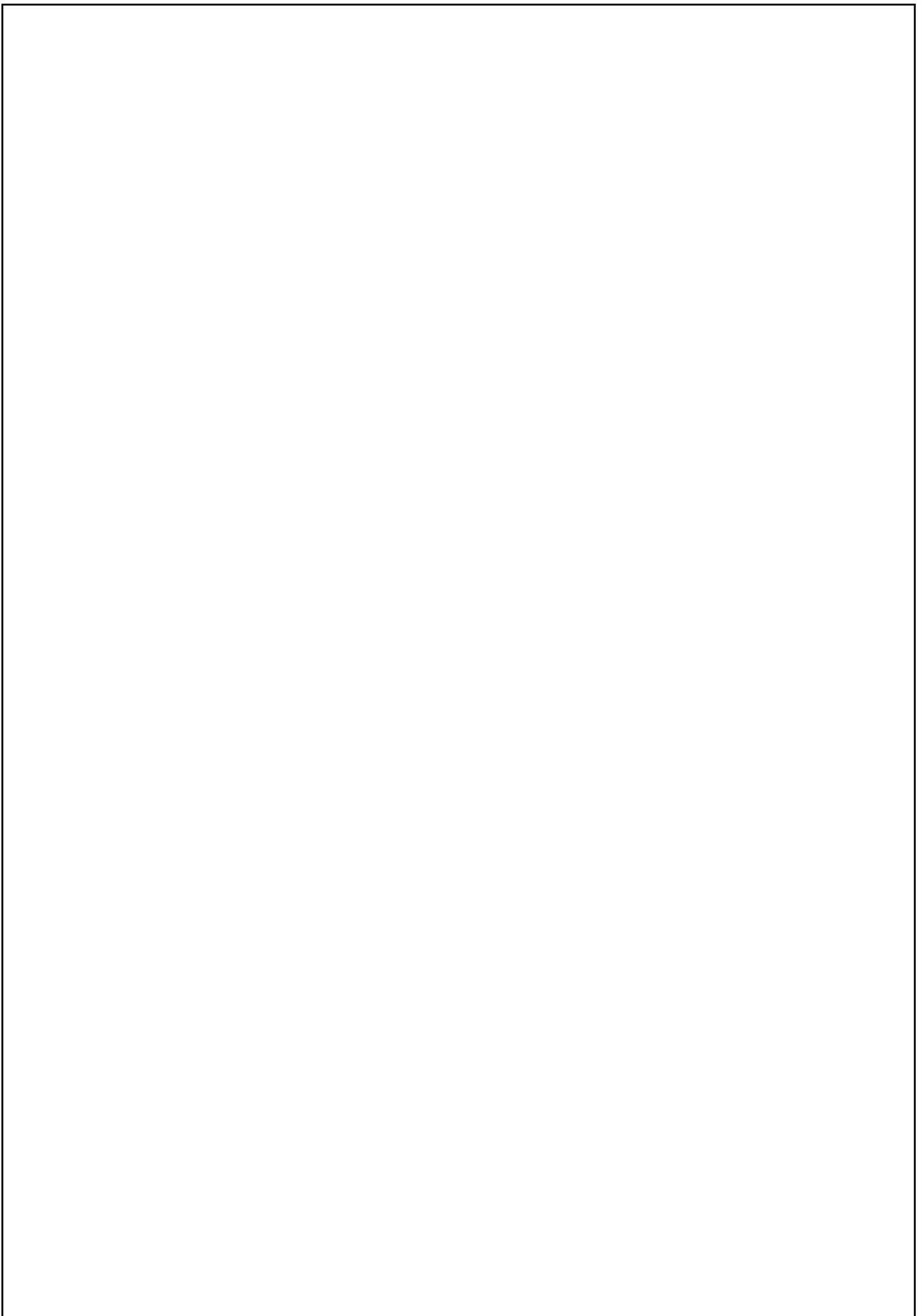
**Vit D2** : Vitamine D2

**Vit D3** : Vitamine D3

**Zn<sup>++</sup>** : Zinc

## Liste des figures

|  |         |
|--|---------|
| Figure 1 : Schéma du métabolisme de la vitamine D3.....  | Page04  |
| Figure 2 : Mécanisme d'action de 1,25 (OH) 2 vitamine D.....   | Page07  |
| Figure 3 : Schéma représentant l'action génomique de la 1,25(OH) 2D sur l'absorption intestinale du calcium.....               | Page 10 |
| Figure 4 : Représentation schématique de la formation et de l'activation des ostéoclastes sous l'action de la 1,25(OH) 2D..... | Page12  |
| Figure 5 : Rôles physiologiques de la vitamine D3.....   | Page13  |
| Figure 6: Schéma représentant la fonction de la vitamine D.....  | Page 14 |
| Figure 7 : Schéma représentant le contrôle du métabolisme des minéraux par l'hormone parathyroïdienne.....                     | Page 19 |
| Figure 8 : Schéma qui représente l'action de la PTH et la 1.25(OH) 2D.....   | Page 22 |
| Figure 9: Schéma qui représente la régulation de la parathormone.....  | Page 24 |
| Figure 10 : Répartition de la population selon les tranches d'âge.....   | Page33  |
| Figure 11 : Répartition des femmes enceintes et non enceintes selon leur statut vitaminique D .....                            | Page 33 |
| Figure 12 Répartition des femmes enceintes hypo vitaminique selon l'âge.....   | Page34  |
| Figure 13 : Répartition des femmes enceintes hypovitaminique selon le Poids.....   | Page35  |
| Figure 14 : Comparaison du paramètre (âge) des femmes enceintes et témoins.....  | Page36  |
| Figure15 : Comparaison du paramètre (Vitamine D) chez les femmes enceintes et témoins.....                                     | Page37  |
| Figure16 : Comparaison du paramètre (Pal) chez les femmes enceintes et témoins.....  | Page37  |
| Figure17 : Comparaison du paramètre (Calcémie) chez les femmes enceintes et témoins.....                                       | Page38  |
| Figure18 : Comparaison du paramètre (PTH) chez les femmes enceintes et témoins .....   | Page39  |



## Liste des tableaux

|            |  |         |
|------------|--|---------|
| Tableau 1  | Sources alimentaires les plus riches en vitamine D                   | Page 2  |
| Tableau 2  | Principaux sites de stockage de la vitamine D                        | Page 6  |
| Tableau 3  | Les variations pathologiques de la vitamine D                        | Page 14 |
| Tableau 4  | Etiologie et facteurs de risque de l'hypovitaminose D                | Page 15 |
| Tableau 5  | Matériels utilisés pour les analyses                                 | Page 27 |
| Tableau 6  | Les valeurs de références de la vitamine D                           | Page 28 |
| Tableau 7  | les résultats normaux de la calcémie                                 | Page 29 |
| Tableau 8  | Les normes concernant la calcémie                                    | Page 29 |
| Tableau 9  | Le taux recommandé du calcium et la vitamine D                       | Page 29 |
| Tableau 10 | Les taux normaux de la Phosphatase Alcaline                          | Page 30 |
| Tableau 11 | Répartition de la population selon les tranches d'âge                | Page 32 |
| Tableau 12 | Comparaison du statut vitaminique D des femmes enceintes et témoins  | Page 33 |
| Tableau 13 | Répartition de la carence en vitamine D selon l'antécédent           | Page 34 |
| Tableau 14 | Comparaison de la carence Vit D selon l'âge                          | Page 35 |
| Tableau 15 | Comparaison de la carence Vit D selon la Phosphatase alcaline        | Page 37 |
| Tableau 16 | Comparaison de la carence Vit D selon la calcémie                    | Page 38 |
| Tableau 17 | Comparaison de la carence Vit D selon la parathormone                | Page 39 |
| Tableau 18 | Matrice de coef de corrélation du test de Pearson : Femmes enceintes | Page 40 |
| Tableau 19 | Matrice (Coef .de corrélation de Pearson) : Femmes Témoins           | Page 40 |
| Tableau 20 | Corrélation de Pearson : Age (ans) / Calcémie                        | Page 40 |
| Tableau 21 | Corrélation de Pearson : PTH () / PAL                                | Page 40 |
| Tableau 22 | Corrélation de Pearson : PTH () / PAL                                | Page 51 |

## Sommaire

|  |          |
|--|----------|
| <b>Introduction :</b> .....                                  | <b>2</b> |
| <b>I. Généralité sur la Vitamine D</b> .....                 | <b>4</b> |
| I.1. Métabolisme de la vitamine D. ....                      | 5        |
| I.1.1. Biosynthèse: .....                                    | 5        |
| ▪ La première étape .....                                    | 5        |
| ▪ La seconde étape .....                                     | 6        |
| I.1.2. Régulation de la synthèse .....                       | 7        |
| I.1.3. Catabolisme .....                                     | 8        |
| I.1.4. Régulation du catabolisme .....                       | 8        |
| I.1.5. Stockage.....   | 9        |
| I.2. Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D ..... | 10       |
| I.2.1. Localisation géographique .....                       | 10       |
| I.2.2. La saison .....                                       | 10       |
| I.2.3. l'Age .....   | 10       |
| I.2.4. La pigmentation de la peau.....                       | 10       |
| I.2.5. Les habitudes de vie .....                            | 11       |
| I.3. Absorption de la vitamine D .....                       | 11       |
| I.4. Les mécanismes d'action de la vitamine D.....           | 11       |
| I.4.1. Effets génomiques de la vitamine D .....              | 12       |
| I.4.2 Effets non génomique de la vitamine D .....            | 14       |
| I.5. Rôle biologique .....                                   | 14       |
| I.5.1. Effet classique .....                                 | 14       |
| I.5.1.1. Action de la vitamine D dans l'intestin.....        | 14       |
| I.5.1.2. Action de la vitamine D sur l'os .....              | 15       |
| I.5.1.3. Action de la vitamine D au niveau du rein.....      | 16       |

|   |           |
|---|-----------|
| I.5.4. Action de la vitamine D au niveau des glandes parathyroïdes..... | 17        |
| I.5.2.Effet non classique de la vitamine D.....                         | 17        |
| I.4.2 Les variations physiopathologiques .....                          | 18        |
| I.4.2.1 Les variations physiologiques.....                              | 18        |
| I.4.2.2.Les variations pathologiques .....                              | 18        |
| I.4.2.3.L’Hypervitaminose.....  | 19        |
| I.4.2.4. Les manifestations cliniques et facteurs de risques .....      | 19        |
| I.4.3 Les maladies associées .....                                      | 20        |
| I.4.4.Diagnostic .....  | 21        |
| I.4.5. Les symptômes .....  | 22        |
| I.4.6. Le traitement .....  | 22        |
| <b>II. La vitamine D et la grossesse : .....</b>                        | <b>23</b> |
| II.1. Le changement physiologique .....                                 | 23        |
| II.2. Le statut vitaminique durant la grossesse .....                   | 24        |
| II.3. Les Modifications de Statut calcique pendant la grossesse .....   | 25        |
| II.4. Les conséquences de la carence maternelle en vitamine D .....     | 26        |
| II.4.1. La pré éclampsie .....  | 26        |
| II.4.2. L’Ostéomalacie .....  | 27        |
| II.4.3. Le diabète gestationnel.....                                    | 27        |
| II.4.4. La Vaginose Bactérienne.....                                    | 27        |
| II.4.5. La fertilité .....  | 28        |
| II.4.6. L’ostéoporose associée à la grossesse.....                      | 28        |
| II.5. Le calcium et la vitamine D .....                                 | 28        |
| II.5.1. La régulation du calcium .....                                  | 28        |
| II.5.2. l’hypocalcémie .....  | 29        |
| II.5.2.1. Les symptômes cliniques d’une hypocalcémie .....              | 29        |
| II.5.2.2. Les facteurs de risques d’une hypocalcémie .....              | 30        |

|   |           |
|---|-----------|
| II.6. La parathormone .....   | 30        |
| II.6.1. Le mécanisme d'action de la PTH .....                                     | 30        |
| II.7. Calcium et la vitamine D .....  | 31        |
| II.8. La phosphatase alcaline.....  | 31        |
| II.9. la calcitonine .....  | 32        |
| <b>III. Matériels et méthodes.....</b>  | <b>34</b> |
| III.1.Etude clinique.....   | 34        |
| III.2.Etude Analytique.....   | 34        |
| III.2.1Materiels.....   | 34        |
| III.2.2.Méthodes.....   | 35        |
| III.2.2.1.Dosage de la vitamine D.....  | 35        |
| ▪ Principe.....   | 36        |
| ▪ La lecture.....   | 37        |
| III.2.2.2.Dosage du calcium et de la phosphatase alcaline ( Biochimie).....       | 37        |
| ▪ Lecture.....  | 38        |
| III.2.2.3.Dosage de la parathormone .....   | 39        |
| ▪ Résultats normaux.....  | 40        |
| III.3.Etude statistique.....  | 40        |
| <b>IV .Résultats et interprétation.....</b>                                       | <b>43</b> |
| IV.1.Etude clinique.....  | 43        |
| IV.1.1.Répartition de la population selon les tranches d'âge.....                 | 43        |
| IV.1.2.comparaison du statut vitaminique D des femmes enceintes et témoins.....   | 44        |
| IV.2.3.répartition de la carence en vitamine D selon l'antécédent.....            | 45        |
| IV.2.Etude analytique.....  | 46        |
| IV.2.1.Comparaison de la carence en vitamine D selon l'état gestationnel .....    | 46        |
| IV.2.2.Comparaison de la carence en vitamine D selon le statut vitaminique.....   | 47        |
| IV.2.3.Comparaison de la carence en vitamine D selon la phosphatase alcaline..... | 48        |
| IV.2.4.Comparaison de la carence en vitamine D selon la calcémie .....            | 49        |
| IV.2.5.comparaison de la carence en vitamine D selon la parathormone.....         | 49        |
| V. Etude corrélative .....  | 50        |
| <b>VI. Discussion.....</b>  | <b>53</b> |
| <b>VII. Conclusion.....</b>   | <b>59</b> |

## RESUME

La vitamine D est une composante essentielle de la santé humaine et est principalement produite dans la peau sous l'effet de la lumière solaire. La carence en vitamine D est fréquente chez la majorité des femmes, les recherches sur le statut vitaminique D sont disparates.

L'étude est une enquête épidémiologique rétrospective de caractère descriptive et qui a pour objectif d'analyser certains marqueurs vitaminique (vitamine D, Parathormone, calcium et Phosphatase alcaline) chez les 34 (n = 34) femmes enceintes et non enceintes et de déterminer une éventuelle association entre eux. La méthode de collecte des informations s'est réalisée grâce à un questionnaire et des analyses médicales. Le traitement des données a été réalisé à l'aide de XLSTAT.

La majorité des femmes enceintes de notre échantillon ont une carence en vitamine D (22) par contre les femmes témoins sont moins carencées(12) Parmi ces femmes enceintes 50% n'ont aucun antécédent Chirurgical, alors que l'autre moitié en a (Césarienne), ce lot de femmes observe une association d'hypocalcémie et de surpoids. La Phosphatase alcaline est significativement élevée chez les femmes enceintes, à l'opposé de la Vitamine D, de la phosphatase alcaline et de la calcémie qui sont identiques chez les deux lots.

De nouvelles études ont fourni des données supplémentaires concernant les effets sur les résultats de la grossesse de la prise en vitamine D, seule ou avec du calcium, par les femmes enceintes .La prise en vitamine D par les femmes enceintes, en dose unique ou continue, augmente le taux de 25(OH) D dans le sérum au terme de la grossesse et pourrait réduire le risque de pré éclampsie, de faible poids de naissance et d'accouchement prématuré.

---

**Mots clés :** Grossesse, Hypovitaminose D, Hypocalcémie.

## ملخص

يعتبر فيتامين (د) مكونا أساسيا من مكونات صحة الإنسان، وهو ينتج أساسا في الجلد تحت تأثير ضوء الشمس. النقص في فيتامين (د) يتكرر في غالبية النساء، وعمليات البحث عن حالة فيتامين (د) كثيرة التنوع.

الدراسة عبارة عن دراسة استعادية وبائية وصفية (تحقيق) والذي يهدف إلى تحليل بعض علامات (فيتامين د ، الكالسيوم والفوسفاتاز القلوية) عند النساء الحوامل و غير الحوامل (ن = 34) وتحديد احتمال الارتباط بينهما.

البيانات XLSTAT وجاءت طريقة جمع المعلومات صحيحة بفضل استبيان وتحليل طبية. وقد تحققت عملية معالجة بواسطة برنامج

و أغلبية النساء الحوامل بعينتنا يعانين من نقص الفيتامين (د) (22) و من ناحية اخرى فان النساء الشاهدات اقل تعرضا لنقص الفيتامين (د) (12)

و من بين النساء الحوامل 50 % ليس لديهن تاريخ جراحي بينما النصف الاخر قمن بالعملية القيصرية و يعانين من زيادة في الوزن . الفوسفاتاز القلوية ترتفع بشكل كبير عند الحوامل خلافا لفيتامين د و البراتورمون و الكالسيوم اللذين يتطابقون عند كلا الصنفين

قدمت دراسات جديدة معلومات اضافية عن اثار اخذ جرعات فيتامين (د) على الحمل وحدها اة مصحوبة مع الكالسيوم .

فان اخذ جرعة واحدة من فيتامين (د) او جرعات مستمرة من قبل النساء الحوامل يزيد من معدل 25(OH)D في المصل في فترة الحمل و يمكن ان يقلل من خطر تسمم الحمل وانخفاض الوزن بالاضافة الى تفادي الولادة المبكرة

---

الكلمات الرئيسية: الحمل، نقص فيتامين د . نقص الكالسيوم

## Summary

Vitamin D is an essential component of human health and is mainly produced in the skin by sunlight. Vitamin D deficiency is common in the majority of women, with disparate research on vitamin D status.

The study is a retrospective epidemiological investigation of a descriptive nature, with the objective of analysing certain vitamin markers (vitamin D, parathormone, calcium and alkaline phosphatase) in all 34 (n = 34) pregnant and non-pregnant women and determine a possible association between them.

The method of collecting the information was carried out by means of a questionnaire and medical analyses. Data processing was carried out using XLSTAT.

The majority of pregnant women in our sample have a vitamin D deficiency (22) on the other hand, the female witnesses are less deficient (12) among these pregnant women 50% have no history of surgery, while the other half have (Caesarean section), this lot of women observe a hypocalcemia. The Alkaline phosphatase is significantly elevated in pregnant women, in contrast to Vitamin D, parathormone and calcemia which are identical in both lots.

New studies have provided additional data on the effects on pregnancy outcomes of taking vitamin D alone or with calcium by pregnant women. Taking vitamin D in pregnant women in a single or continuous dose increases the serum level of 25(OH)D at the end of pregnancy and may reduce the risk of pre-eclampsia, low birth weight and premature delivery.

---

**Mots clés :** Pregnancy, Hypovitaminosis D, Hypocalcemia.

## Introduction

La carence en vitamine D est un sujet d'actualité d'une part à cause de sa globalisation, touchant plus d'un milliard d'individus par le monde (**Holick MF., 2007**) et d'autres part de ses conséquences (**Duhamel JF., 2013**). En effet cette carence favorise les pathologies osseuses d'où le nom initial d'ostéomalacie (**Kraenzlin M.,2003**), mais aussi les maladies cardio-vasculaires dont l'hypertension artérielle, les maladies métaboliques dont l'insulino-résistance et le diabète de type 2, les maladies auto-immunes, infectieuses, certaines néoplasies et l'on continue de découvrir d'autres pathologies (**Holick MF., 2007**) (**Duhamel JF., 2013**).Cependant les travaux de recherche en Afrique subsaharienne sont peu nombreux, les travaux portant sur quelques groupes et ne permettent pas d'avoir une idée réelle du problème (**Prentice A.,2009**).

La vitamine D, provient principalement de la peau, par la transformation d'un précurseur le 7 déhydro cholestérol sous l'effet des rayons ultra-violets B (UVB) fournis par le soleil (**Duhamel JF., 2013**). Une plus faible partie est apportée par l'alimentation car peu d'aliments sont riches en Vitamine D. Ce sont essentiellement les poissons gras (thon, maquereaux, harengs, saumon), à un moindre degré le lait, le beurre les œufs et certains végétaux comme les champignons (**Holick MF., 2007**) (**Duhamel JF., 2013**).La mise en évidence de cette carence nécessite le dosage de la 25 Hydroxy vitamine D (25(OH) D) dont les valeurs normales se situent entre 30-40 ng/ml (75-100nmol/l). Entre 21- 29 ng/ml il y a insuffisance en vitamine D et en dessous de 20 ng/ml il y a carence (**Holick MF., 2007**).

Une étude neuve a prouvé qu'il y a un lien entre les niveaux de vitamine D et le diabète gestationnel. La vitamine D est l'une des vitamines importantes pendant la grossesse. Les chercheurs recommandent qu'une femme enceinte devrait régulièrement obtenir le test fait pour vérifier la carence en vitamine D.(**Mandal Ananya .,2011**)

La carence en vitamine D chez les femmes enceintes est associée par une augmentation du risque d'une prééclampsie, de diabète gestationnel et d'une césarienne. (**T Bui et al ., 2011**)

## I. Généralité sur la Vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble, une hormone retrouvée dans l'alimentation et synthétisée dans l'organisme humain à partir d'un dérivé du cholestérol ou d'ergostérol sous l'action des UVB du soleil. Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l'alimentation, la vitamine D représente une double origine : exogène, qui correspond à l'apport alimentaire mais aussi endogène, résultent d'une néo synthèse intervenant au niveau de l'épiderme (**Vieux Florent et al ., 2009**).

La vitamine D3 : lors de l'exposition solaire, le 7-Dehydrocholestérol (provitamine D3) présent dans la peau est transformé en pré vitamine D3, puis en vitamine D3 (**Souberbielle JC., 2015**) en situation d'ensoleillement important, l'excès de la pré-vitamine D3 formé est transformé en métabolites inactifs. La vitamine D3 constitue la majeure partie de l'apport en vitamine D chez les êtres humains (80\_90 %), elle est présente dans les poissons gras, l'huile de foie de morue, le jaune d'œuf (**Tab 01**) (**Souberbielle JC., 2015**).

**Tableau 01 :** Sources alimentaires en vitamine D (**Felley Christian et al ., 2008**)

| Aliments                    | Portion                    | Vitamine D UI |
|-----------------------------|----------------------------|---------------|
| Huile de foie de morue      | 15 ml (1 cuillère à soupe) | ~ 1400        |
| Saumon frais sauvage        | 100 g                      | 600-1000      |
| Saumon rose en conserve     | 100 g                      | 300-600       |
| Anguille                    | 100 g                      | ~800          |
| Sardine                     | 100 g                      | ~450          |
| Bolets secs/morilles sèches | 100 g                      | ~ 130         |
| Lait entier                 | 250 ml (1 tasse)           | ~ 10          |
| Margarines molles           | 15 ml (1 cuillère à soupe) | ~65 à 110     |
| Beurre                      | 100 g                      | ~50           |
| Jaune d'œuf                 | 1                          | ~40           |

• 25-OH vitamine D: 1 UI= 25 ng= 0,025 µg.  
 • ng/ml\* 2,496 → nmol/l (ng/ml = µg/l).  
 • ounces\* 28,3 → g (ounces\* 29,6 → ml).  
 \* Memo conversion.

La vitamine D2 est présente dans certains végétaux, ainsi que dans des comprimés vitaminés. Par contre elle est absente dans notre alimentation, à l'exception dans certains champignons. Elle peut être utilisée en thérapeutique, et aussi produite par l'industrie pharmaceutique (Ex : Stérogyl) (**Benali AI et al ., 2016**).

## I.1. Métabolisme de la vitamine D

Les vitamines D2 et D3 ont un métabolisme sensiblement identique et dépendant des mêmes complexes enzymatiques chez l'Homme. La vitamine D néo synthétisée semble être très majoritairement liée à la Vitamine D Binding Protein (VDBP) (**Haddad JG et al ., 1993**).

La VDBP est une  $\alpha$ 2-globuline synthétisée par le foie (**Landrier JC., 2014**). Elle appartient à la famille génique de l'albumine, de l' $\alpha$ -fétoprotéine et de l'afamine. Cette protéine lie à la fois la vitamine D mais également ses métabolites (25-hydroxyvitamine D et 1,25-dihydroxyvitamine D) et constitue leur principal transporteur plasmatique. Ces différents métabolites sont très majoritairement liés à la VDBP (environ 88 % sous forme liée) dans la circulation sanguine. La VDBP est présente en très large excès molaire par rapport à ses ligands, ce qui pourrait permettre de limiter l'accessibilité des métabolites aux cellules utilisatrices. En effet lorsque les métabolites de la vitamine D sont liés à la VDBP, ils semblent être moins accessibles que les formes libres circulantes, ce qui permettrait ainsi de prolonger leur demi-vie plasmatique et de stabiliser leurs concentrations plasmatiques (**Safadi F et al ., 1999**).

### I.1.1. Biosynthèse:

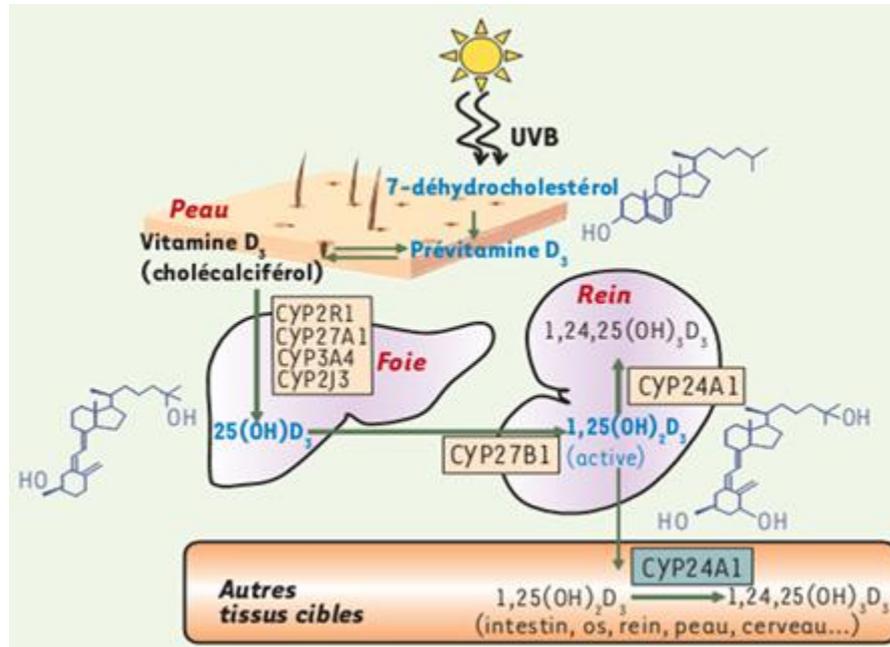
Cette biosynthèse est initiée principalement dans la peau où les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (provitamine D cutanée) pour produire la prévitamine D3, qui est isomérisée en cholécalciférol (ou vitamine D3). Son activation est catalysée par des CYP localisées dans les cellules hépatiques et rénales (**Brown AJ et al ., 1999**).

- **La première étape :** est une hydroxylation en position 25 qui conduit à la formation de 25-hydroxyvitamine D3 (25(OH) D3), forme de réserve de la vitamine D3, et dont la demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines. Cette hydroxylation hépatique est réalisée par des CYP situées dans le réticulum endoplasmique ou dans les mitochondries. Aujourd'hui, la CYP2R1 localisée dans les microsomes apparaît comme le candidat majeur à la synthèse de (25(OH) D3). En effet, les individus porteurs d'une mutation du gène de la CYP2R1 possèdent un taux circulant de (25(OH) D3) anormalement bas (**Cheng JB et al ., 2004**). Cependant, la CYP27A1 mitochondriale, qui intervient dans la biosynthèse des acides biliaires, la CYP2J3 et la CYP3A4 microsomales peuvent également catalyser cette hydroxylation. Du fait de

l'identification encore trop récente de la CYP2R1, peu de données sont disponibles sur cette enzyme dans la littérature.

Ainsi, la suite de cette revue décrira essentiellement la CYP27A1 qui est la première enzyme identifiée pouvant réaliser cette première étape hépatique. La 25(OH) D<sub>3</sub> est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP (vitamin D binding protein) afin d'être véhiculée jusqu'au rein. L'endocytose du complexe 25(OH) D<sub>3</sub>/DBP via la mégaline est l'une des voies d'entrée dans la cellule rénale du tube contourné proximal. Les animaux ayant un défaut du gène codant la mégaline maintiennent spontanément un niveau de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> suffisant pour ne pas développer de rachitisme ou d'hyperparathyroïdie secondaire en cas d'apport normal de vitamine D, suggérant une entrée normale de 25(OH) D<sub>3</sub> (Leheste JR et al., 2003).

- **La seconde étape :** est une hydroxylation en position 1 par la CYP27B1 mitochondriale qui conduit à la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>), forme biologiquement active, dont la demi-vie plasmatique est d'environ quatre heures. À côté de cette production rénale majeure, des sites mineurs de production de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ont été identifiés dans le placenta, le cerveau, la prostate, les kératinocytes, les ostéoblastes et les macrophages qui expriment CYP27B1 (Figure 01).



**Figure 01 :** Schéma du métabolisme de la vitamine D<sub>3</sub> (Tissandié Emilie et al., 2006)

Cependant, cette production extra-rénale ne contribue pas habituellement à la formation de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> plasmatique. Une fois synthétisée, la vitamine D<sub>3</sub> active diffuse dans l'organisme et agit sur ses organes cibles tels que l'intestin, l'os, les reins

et les parathyroïdes. D'autres sites d'action ont été identifiés : l'épiderme où elle participe au maintien de l'intégrité du tissu en agissant sur la synthèse d'involucrine, une protéine majeure de la membrane cornée des kératinocytes ; le système nerveux central où elle assure une action protectrice par la synthèse de facteurs neurotrophiques. L'existence d'un métabolisme de la vitamine D3 propre à ces deux organes fait suspecter une action autocrine et/ou paracrine dans ces tissus (**Tissandié E et al., 2006**).

Dans la peau, le précurseur de la vitamine D3, le 7-déhydrocholestérol, est transformé en pré-vitamine D3 qui est secondairement isomérisée en vitamine D3 (ou cholécalférol). Dans le foie, la 25-hydroxyvitamine D3 ou 25(OH) D3 est synthétisée à partir de la vitamine D3 après action de CYP27A1, CYP2R1, CYP2J3 ou CYP3A4. Dans les tissus cibles, la 1 $\alpha$ -hydroxylase CYP27B1 synthétise la forme biologiquement active 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou 1,25(OH) 2D3. Son catabolisme (essentiellement dans le rein) est initié par la 24-hydroxylase CYP24A1.

### **I.1.3. Catabolisme**

La concentration circulante en 1,25(OH) 2D3 (vitamine D active) dépend également de son catabolisme réalisé dans des cellules cibles. La CYP24A1 catalyse la conversion de 1,25(OH) 2D3 en 1, 24,25-trihydroxyvitamine D3 (1, 24,25(OH) 3D3), première étape dans la voie de dégradation de la vitamine D pour aboutir à une forme inactive, l'acide calcitroïque. Ce dernier se retrouve excrété dans les selles par voie biliaire (**Gleneville J et al., 1998**). Contrairement à CYP27A1 et CYP27B1, localisées principalement dans le foie et le rein respectivement, CYP24A1 est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D3 active à l'échelle de l'organisme.

### **I.1.5. Stockage**

La vitamine D est stockée sous deux formes : à environ 65 % en calciférol et 35 % en calcidiol. La vitamine D non hydroxylée est contenue principalement dans le tissu adipeux, mais un tiers de sa quantité est retrouvé dans d'autres tissus.

Le plasma constitue également un réservoir quantitativement important de 25(OH) D. Les mécanismes gouvernant l'internalisation de la vitamine D dans ces types cellulaires ont très récemment été décrits et feraient intervenir la mégaline (**Abboud Y et al., 2014**). La 25(OH) D en revanche est fortement présente dans le sérum, lié à la DBP et avec une demi-vie de 45 jours. On y trouve 30 % de sa teneur totale dans l'organisme, 35 % sont contenus

dans les adipocytes, 20 % dans le muscle et 15 % dans les autres tissus, notamment le foie (Guilland JC., 2015). Ce stockage, notamment dans le tissu adipeux, pourrait être à l'origine de déficiences très fréquemment observées chez les personnes obèses ou en surpoids dont la masse adipeuse est accrue ainsi que le volume total corporel. Cette expansion de tissu adipeux et de volume global serait à la base d'une dilution volumétrique de la vitamine D (Drincic A et al., 2012) (Landrier JF., 2014).

Toutefois, les réserves de vitamine D s'amenuisent tout naturellement au fil du temps, il devient donc de plus en plus difficile pour l'organisme de maintenir un taux sanguin de vitamine D à un niveau optimal. Plus les réserves de vitamine D s'amenuisent, plus le taux de vitamine D dans le sang ne diminue (Heaney RP et al., 2009).

**Tableau 02 : Principaux sites de stockage de la vitamine D (Heaney RP et al., 2009)**

|                      | Vitamine D (UI) | 25(OH) D (UI) | Total (UI) |
|----------------------|-----------------|---------------|------------|
| <b>Tissu adipeux</b> | 6960            | 1763          | 8723       |
| <b>Muscle</b>        | 1527            | 1055          | 2581       |
| <b>Foie</b>          | 168             | 214           | 382        |
| <b>Sérum</b>         | 271             | 1559          | 1830       |
| <b>Autre</b>         | 571             | 578           | 1149       |
| <b>Total</b>         | 9496            | 5169          | 14665      |

## I.2. Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D

- Localisation géographique (Holick Mf., 2006).
- La saison (Tangpricha V et al., 2002).
- l'Age (MacLaughlinJ et al., 1985).
- La pigmentation de la peau (Meunier E et al., 2007 (Holick MF., 2006).
- Les habitudes de vie (Landrier JF., 2014).

## I.3. Absorption de la vitamine D

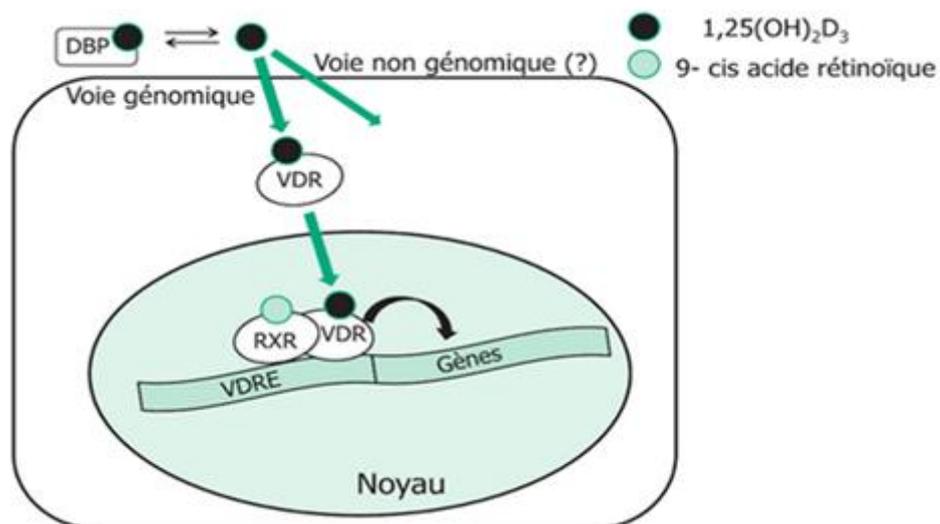
La vitamine D (D3et D2) d'origine alimentaire ou sous forme médicamenteuse est absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle après incorporation au sein de micelle mixtes faites de sels biliaires ,d'acides gras libre et de mono glycérides, puis rejoint la circulation lymphatique. Ce processus a longtemps été considéré comme exclusivement

passif, jusqu'à la mise en évidence de l'implication de transporteurs du cholestérol dans cette absorption. Après son absorption, le transport plasmatique de la vitamine D alimentaire semble être majoritairement dépendant de son incorporation dans les chylomicrons, au sein desquels la vitamine D est véhiculée jusqu'au foie. La 25(OH) D et la 1,25(OH) 2D, du fait de leur caractère plus polaire, sont absorbées dans le jéjunum proximal, plus rapidement et plus efficacement que la vitamine D et passent directement dans la veine porte (**Guilland JC., 2015**).

#### I.4. Les mécanismes d'action de la vitamine D

La 1,25(OH) 2D est une véritable hormone car elle agit en se liant à un récepteur nucléaire spécifique (vitamine D Receptor ou VDR) situé dans le cytosol des cellules cibles. Appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires, elle exerce des actions endocrines (effets squelettiques), concourant au maintien de l'homéostasie phosphocalcique par augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH.

Elle a également des effets intracrines (non squelettiques). En effet, les cellules de certains tissus (muscles, colon, prostate, sein, pancréas...) expriment le récepteur à la vitamine D (VDR) et la 1-alpha hydroxylase, ce qui entraîne une production locale de 1,25(OH) 2D, qui lui permettrait d'interagir avec 300 à 1000 gènes non impliqués dans le métabolisme phosphocalcique (**Carole Emile ., 2011**)



**Figure 02** : Mécanisme d'action de 1,25 (OH) 2 vitamine D3. (**Carole Emile ., 2011**)

L'action des 1,25 (OH) 2 vitamines D3 s'exerce par deux voies différentes. La mieux connue implique sa liaison à un récepteur nucléaire (VDR), qui induit l'activation ou la répression de la transcription de gènes cible. La vitamine D active, la 1,25(OH) 2D, circule liée à la DBP. Elle pénètre dans la cellule et se lie à VDR. Le complexe ainsi formé migre dans le noyau, où il forme un hétérodimère avec RXR (retinoic X receptor), dont le ligand est l'acide rétinoïque 9-cis. L'hétérodimère VDR/RXR se lie alors à des séquences d'ADN spécifiques (séquence VDRE, vitamine D Response Element). Il s'ensuit une activation ou une inhibition de la transcription des gènes cibles.

#### I.4.1. Effets génomiques de la vitamine D

Les effets génomiques sont bien connus et font intervenir un récepteur spécifique, la vitamine D receptor (VDR) (Carlberg *et al.*, 2009). Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires et est donc exprimé dans tous les tissus, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol. La distribution ubiquitaire du VDR permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25(OH) 2D. Ceci se traduit par des effets de la vitamine D sur la régulation de gènes impliqués dans des voies métaboliques aussi variées que le métabolisme du calcium, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose ou encore l'angiogenèse pour ne citer que quelques exemples.

Dans la cellule, la 1,25(OH) 2D se lie au VDR (Bouillon R *et al.*, 2008). Le complexe VDR1, 25(OH) 2D est déplacé au noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque, le retinoid X receptor (RXR). L'hétérodimère RXR-VDR en présence de ligand se lie à l'ADN en des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), dans les régions promotrices des gènes dont l'expression est ainsi activée ou réprimée. Cet effet inducteur ou répresseur est un phénomène complexe qui implique le recrutement de Co activateurs ou de corépresseurs lors de la fixation du ligand au VDR (Rosen *et al.*, 2012). De même le niveau de méthylation et d'acétylation de la chromatine sont des éléments qui vont orienter la régulation génique dans le sens de l'induction ou de la répression. L'orchestration de toute cette machinerie est de plus promoteur-dépendante, ce qui rend difficile l'établissement d'un schéma de régulation unique. Enfin, le VDR a également la capacité de réguler l'expression génique indépendamment de la présence de ligand, en s'hétérodimérise avec RXR sur des régions promotrices. On voit donc que le mode de régulation génique par le VDR et la vitamine D est largement multifactoriel et fait intervenir de nombreux cofacteurs de transcription. la vitamine D agit sur la régulation mais également

le recrutement d'histone acétylases (HAT) et d'histones déacétylases (HDAC), permettant ainsi de jouer sur le niveau d'acétylation des histones (**Karlic *et al.*, 2013**).

La vitamine D via le VDR est également capable de réguler l'expression de miRNAs, soit directement soit indirectement en modulant l'activité de facteurs de transcription (**Lisse *et al.*, 2013**).

La vitamine D active, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, circule liée à DBP (vitamin D bindingprotein). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> pénètre dans la cellule cible et va se lier à son récepteur nucléaire VDR (vitamin D receptor). Le complexe 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>/VDR forme un hétérodimère avec RXR (retinoic X receptor) dont le ligand est l'acide rétinoïque 9-cis (9CRA). L'hétérodimère VDR/RXR se lie à des séquences spécifiques (séquences VDRE, vitamin D response element) situées en amont du gène de la CYP24A1. Il s'ensuit une activation (+) de la transcription du gène de CYP24A1.

#### **I.4.2 Effets non génomique de la vitamine D**

Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la protéine disulfide isomérase family A member 3 (Pdia3), également connue sous les noms ERp57, GRP58 et 1,25D<sub>3</sub>-MARRS (**Turano *et al.*, 2011**). Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte, où il participe au captage rapide du calcium (**Nemere *et al.*, 2010**). Ce phénomène a également été décrit dans d'autres types cellulaires tels que les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules β du pancréas, cependant le caractère ubiquitaire de ce type de régulation n'est pas encore établi. Le récepteur Pdia3, après fixation et activation par le calcitriol, active de nombreuses voies de transduction du signal parmi les quelles, les phospholipases C et A2, les MAP kinases, la protéine kinase C ainsi que les canaux calciques qui vont être à l'origine des réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes) médiées par ce récepteur en réponse au calcitriol. Il est important de souligner que des travaux très récents ont montrés l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide (**Chen, *et al.*, 2013**), ce qui confirme le rôle central de VDR dans la médiation des effets de la vitamine D.

### **I.5. Rôle biologique**

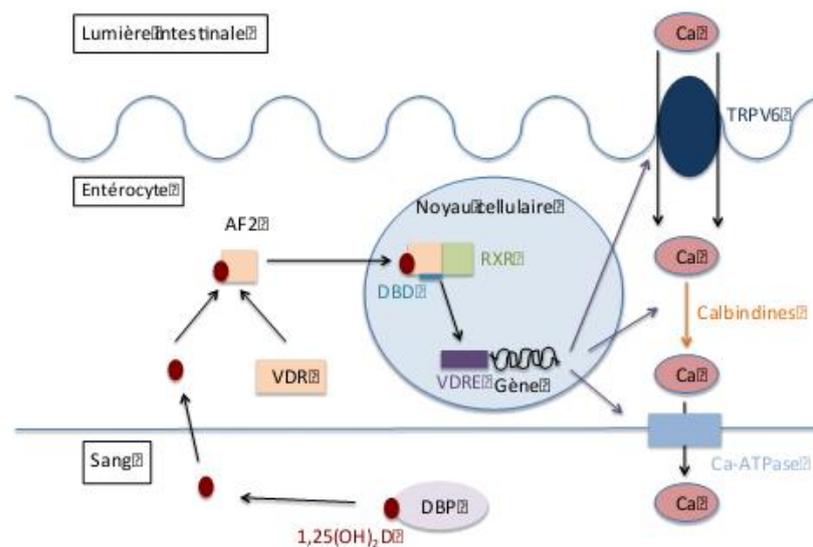
#### **I.5.1. Effet classique**

Le rôle le mieux établi de la vitamine D ou « rôle classiques » est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et la minéralisation osseuse. A l'instar de la parathormone (PTH), La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> est une hormone hypercalcémisante, qui agit essentiellement sur les

organes et les tissus impliqués dans le métabolisme phosphocalcique : l'intestin, le rein, l'os et les glandes parathyroïdes

### I.5.1.1. Action de la vitamine D dans l'intestin

Les VDR présents au niveau de l'intestin permettent à la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  d'augmenter l'absorption de calcium et secondairement celle des phosphates. Deux sites d'action sont reconnus. Sur la bordure en brosse des cellules intestinales, cette hormone augmente la synthèse du transporteur de calcium (CaT1) qui est le mode d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium. Dans les cellules intestinales, elle augmente la synthèse de la protéine calbindine qui favorise le transport du calcium contre un gradient de concentration entre les cellules intestinales et le plasma, entraînant ainsi la diffusion passive des ions phosphates.



**Figure 03 :** Schéma représentant l'action génomique de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sur l'absorption intestinale du calcium ( **Tissandié Emilie et al .,2006**)

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  se dissocie de son transporteur, la DBP, afin de quitter la circulation générale et pénétrer dans le cytosol de la cellule intestinale. Elle s'y lie au VDR, ce qui induit son changement de conformation (AF2). Le complexe ainsi formé gagne le noyau cellulaire, s'associe au RXR, et par son DBD se fixe au VDRE des gènes, stimulant l'expression de TRPV6 qui permet le passage du calcium de la lumière intestinale au cytoplasme de l'entérocyte. Les calbindines sont également activées, assurant le transport

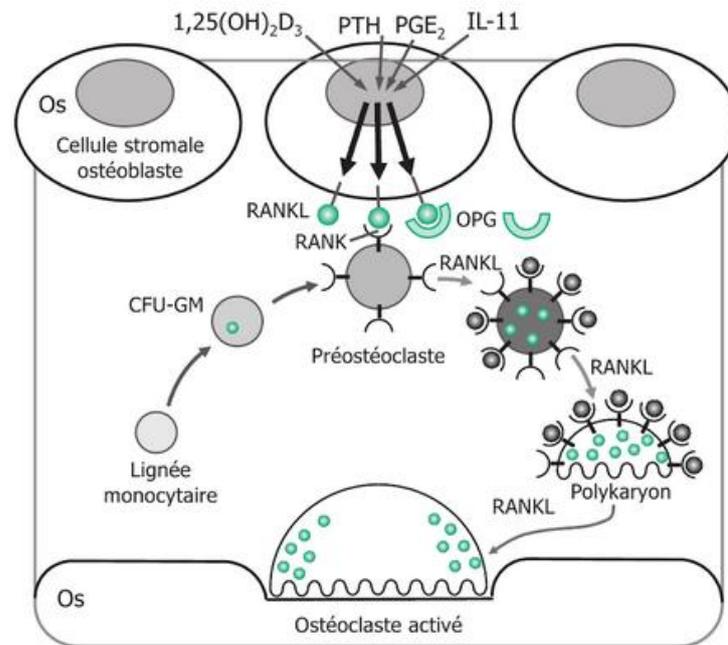
du calcium du pôle luminal de la cellule au pôle basal, où la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase le libère dans le sang après avoir été activée elle aussi par le calcitriol.

### **1.5.1.2. Action de la vitamine D sur l'os**

En réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes. De plus, ces cellules produisent elles même le métabolite actif de la vitamine D.

Au niveau des ostéoblaste la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  régule la transcription du gène codant la chaîne  $\alpha 1$  du collagène de type I, et induit la production de phosphatase alcaline, d'ostéopontine et d'ostéocalcine. Ainsi, elle participe à la formation de la matrice extracellulaire osseuse, et à sa minéralisation.

D'autre part, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  agit sur les cellules en charge de la résorption osseuse, assurant avec les ostéoblastes, et par l'initiation et le contrôle des ostéocytes, le remodelage permanent du tissu : les ostéoclastes. Elle stimule l'expression de Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa\text{B}$  Ligand (RANK-L) par les ostéoblastes qui, après fixation à leur récepteur RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor  $\kappa\text{B}$ ) à la surface des préostéoclastes vont induire leur fusion en ostéoclastes multinucléés. En même temps, elle inhibe l'ostéoprotégérine qui bloque la liaison de RANK-L à RANK, ce qui a pour but d'augmenter la formation d'ostéoclastes (De Vernejoul & Marie, 1993)



**Figure 04 :** Représentation schématique de la formation et de l'activation des ostéoclastes sous l'action de la 1,25(OH) 2D (De Vernejoul & Marie, 1993)

#### I.5.1.3. Action de la vitamine D au niveau du rein

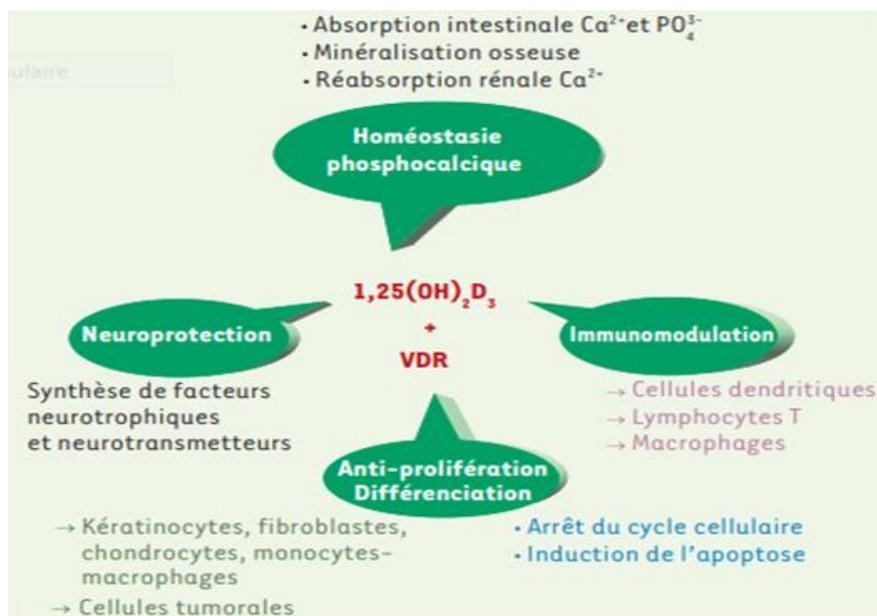
L'hormone augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique (ECaC). Son effet stimulant sur la réabsorption tubulaire des phosphates est secondaire à l'inhibition de la sécrétion de PTH produite par l'hypercalcémie associée à l'administration de vitamine D. Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH (Tissandé E *et al.*, 2006)

#### I.5.4. Action de la vitamine D au niveau des glandes parathyroïdes

La PTH et la 1,25(OH) 2D sont les deux principales hormones qui contrôlent le métabolisme phosphocalcique. Les glandes parathyroïdes expriment des récepteurs sensibles au calcium (RSCa) capables de détecter les variations de la calcémie. Une baisse de la calcémie induit l'augmentation de la synthèse et de la sécrétion de PTH. La 1,25(OH) 2D contrôle aussi la synthèse de la PTH. Tandis que la carence en vitamine D induit une hyperplasie des glandes parathyroïdes et favorise la synthèse et la sécrétion de PTH (Guilland JC., 2015).

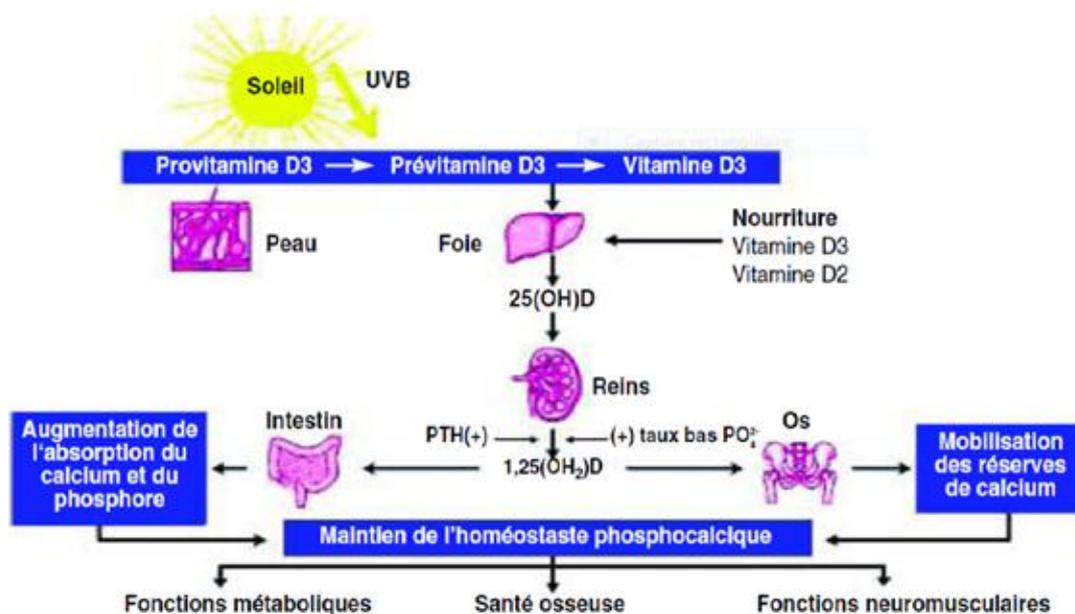
### I.5.2. Effet non classique de la vitamine D

Les effets extra-osseux de la vitamine D ont été désignés d'effets « non classiques ». Telles que des effets immuns modulateurs, une implication dans le contrôle de la différenciation de nombreux types cellulaires et l'inhibition de leur prolifération. La mise en évidence de ces nouvelles propriétés a initié de nombreuses études concernant l'utilisation de cette hormone et de ses analogues moins hypercalcémiant dans le traitement des maladies hyper prolifératives (cancers) et dans celui des maladies auto-immunes (diabète de type 1) (Visser *et al.*, 2003).



**Figure 05 :** Rôles physiologiques de la vitamine D3. d'après (Emilie Tissandié)

La forme active de la vitamine D3, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-dihydroxyvitamine D3), liée à son récepteur nucléaire VDR est impliquée dans divers processus physiologiques au sein de l'organisme.



**Figure 06** : Schéma représentant la fonction de la vitamine D D’après (Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SMF.,2008)

### I.4.2 Les variations physiopathologiques

#### I.4.2.1 Les variations physiologiques

Les concentrations plasmatiques de la 25-hydroxyvitamine D varient au cours de l’année en fonction de l’enseillement avec un maximum en été .Dans la littérature, les valeurs établies chez les femmes noires sont deux fois moins élevées que celle observées chez les femmes blanches.

#### I.4.2.2.Les variations Physiopathologiques

- **Les variations physiologiques**

Les concentrations plasmatiques de la 25-hydroxyvitamine D Varient au cours de l’année en fonction de l’enseillement avec un maximum en été.

Dans la littérature, les valeurs établies chez les femmes noires sont deux fois moins élevées que celle observées chez les femmes blanches.

- **Les variations pathologiques**

**Tableau 03** : Les variations pathologiques de la vitamine D

| La concentration sérique en 25(OH) vitamine D |                 |                 |
|---|-----------------|-----------------|
|   | ng/ml           | nmol/l          |
| <b>Carence en vitamine D</b>                  | <b>&lt; 10</b>  | <b>&lt; 25</b>  |
| <b>Insuffisance en vitamine D</b>             | <b>10 à 30</b>  | <b>25 à 75</b>  |
| <b>Valeurs recommandées</b>                   | <b>30 à 70</b>  | <b>75 à 175</b> |
| <b>Possible intoxication</b>                  | <b>&gt; 150</b> | <b>&gt;375</b>  |

#### I.4.2.3.L'Hypervitaminose :

Caractérisée par une augmentation des concentrations sériques de 25OH vitamine D (sup 80 ng/ml), elle est essentiellement due a une intoxication exogène parfois alimentaire (ingestion chronique et abusive de conserves de foie et de poissons), et le plus souvent thérapeutique (traitement prolongé par la vitamine D).

Les symptômes d'une intoxication aiguë (observé par des concentrations sériques en 25 OH vitamine D supérieur à 150 ng/ml) sont ; l'hypercalcémie, les troubles digestifs, la soif, la polyurie, l'hypertension, l'insuffisance rénale fonctionnelle et l'hyper calciurie. Si elle est très sévère, elle peut entraîner des troubles de la vigilance et amener au coma.

L'intoxication chronique et prolongée se caractérise par des calcifications vasculaires, une néphrolithiase, une néphrocalcinose et une insuffisance rénale irréversible (**LipsP., 2001**).

#### I.4.2.4 L'Hypovitaminose :

Un déficit léger à modéré et généralement silencieux sur le plan clinique. Un déficit sévère peut également être asymptomatique ou se manifester par des symptômes osseux (fissures, fractures) ou musculaires/pseudo-musculaires (douleurs prédominant à la ceinture pelvienne). Indépendamment de l'âge. la grossesse et l'allaitement sans supplémentation sont également à risque de déficit de la vitamine D. (**Amstutz V et al ., 2011**) Ils sont représentés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 4 :** Etiologie et facteurs de risque de l'hypovitaminose D (**Amstutz V et al., 2011**)

|   |
|---|
| <p>Diminution de synthèse du cholécalciférol (cause la plus fréquente)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Faible exposition solaire</li> <li>- Utilisation de crèmes de protection solaire</li> <li>- Phototype foncé</li> <li>- Âge avancé Diminution de l'hydroxylation</li> <li>- Insuffisance hépatique, traitement par isoniazide, anomalie génétique</li> <li>- Insuffisance rénale, traitement par kétoconazole Apports alimentaires insuffisants</li> </ul> |
| <p>Augmentation du catabolisme</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Métabolisme accéléré par des médicaments (anti-épileptiques, phénobarbital, glucocorticoïdes, rifampicine, anti-rétroviraux, millepertuis) ou certaines maladies (hyperthyroïdie, sarcoïdose, tuberculose, certains lymphomes)</li> </ul>   |

**Diminution de la biodisponibilité**

- Diminution de l'absorption des graisses, maladie coeliaque, Crohn, mucoviscidose, bypass gastrique, traitement par ézétimibe
- Obésité Pertes rénales
- Syndrome néphrotique

**I.4.3. les conséquences d'une carence en vitamine D**

Les situations d'insuffisance vitaminique D sont extrêmement fréquentes dans toutes les tranches de la population (**Benhamou CL et al ., 2011**). Les maladies liées au statut vitaminique D sont très souvent le résultat d'une carence en vitamine D .Cette carence entraîne :

- un rachitisme chez un jeune en croissance (**Tissandié E et al., 2006**).
- Chez l'adulte, un trouble de la minéralisation osseuse, appelé ostéomalacie (**Tissandié E et al., 2011**) peut entraîner une hypersécrétion de PTH. Chez la personne âgée, cette carence constitue un terrain favorable à l'ostéoporose, maladie caractérisée par une masse minérale basse et des altérations de la microarchitecture osseuse (mm) (**Tissandié E et al ., 2011**)
- Vitamine D et maladie cardiovasculaire ; la vitamine D peut influencer le risque de maladie CV par ses effets indirectes sur les facteurs de risque CV comme l'hypertension, le diabète et l'insuffisance rénale mais également par ses effets directs sur le cœur et le système vasculaire (**Bochud M et al ., 2012**).
- Effet sur l'ostéoporose : maladie caractérisée par une masse minérale basse et des altérations de la microarchitecture osseuse (**Tissandié E et al ., 2011**)
- Il existe également des maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine D à transmission autosomique récessive (**Tissandié E et al ., 2011**). Le rachitisme pseudo-carenciel de type I résulte d'une anomalie de l'expression du gène codant CYP27B1, Le taux de 25(OH) D3 est normal chez les individus atteints du rachitisme pseudo-carenciel de type I alors que le taux de 1,25(OH) 2D3 s'effondre. Des déformations et douleurs osseuses, un retard de croissance et une myasthénie caractérisent la maladie.
- A l'inverse, le rachitisme pseudo-carenciel de type II résulte d'une anomalie de l'expression du gène codant VDR. Il se caractérise donc par une résistance des organes cibles à l'action de 1,25(OH) 2D3 dont le taux est élevé. Ce rachitisme pseudo-carenciel de type II se manifeste par un tableau de rachitisme sévère et

précoce, associé à une alopécie dans 80 % des cas. Le traitement consiste en l'administration de doses massives de tous les dérivés de la vitamine D3 et de calcium (**Tissandié E et al ., 2006**)

À côté de ces états de carence, de déficit ou d'insuffisance en vitamine D, un apport excessif (intoxication) peut entraîner une hypervitaminose qui provoque une hypercalcémie par augmentation de l'absorption intestinale et de la résorption osseuse. Cette hypercalcémie peut conduire à des atteintes rénales (lithiases et néphrocalcinoses). Les cas d'hypervitaminose endogène sont rares sauf dans certaines maladies telles que les granulomatoses qui se caractérisent par une production non contrôlée de 1,25(OH) 2D3 (**Tissandié E et al ., 2006**)

#### **I.4.5. Les symptômes**

Au début, on ne remarque pas toujours les symptômes, mais on peut les constater dans les radiographies. A mesure que la maladie progresse, les symptômes peuvent comprendre :

- Des douleurs aux os (en bas du dos, bassin, sur les jambes et les pieds) et affaiblissement des muscles
- Une faiblesse ou une raideur dans les bras et les jambes
- Une diminution du tonus musculaire et un inconfort dans les mouvements (**Jody Coles et al ., 2008**)
- Fatigue
- Dépression

## **II. La vitamine D et la grossesse**

### **II.1. Le statut vitaminique D durant la grossesse**

Chez la femme enceinte, la concentration sérique de 25 (OH) D est identique ou plus basse que celle chez la femme non enceinte mais diminue significativement en fin de grossesse surtout si la mère ne reçoit pas de vitamine D. sans que l'on ait pu démontrer que la grossesse par elle-même modifie l'hydroxylation hépatique de la vitamine D. La concentration plasmatique de 1,25(OH) 2D circulante augmente dès le début de la grossesse pendant le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>eme</sup> trimestre de la gestation grâce à la stimulation de la synthèse rénal et placentaire sans induire une hypercalcémie associée à une augmentation de la DBP mais la 1-25 (OH)2 D libre n'augmente que durant le 3<sup>eme</sup> trimestre. (**Jean-Claude Souberbielle.,2008**)

Le déficit en vitamine D est fréquent chez les femmes enceintes et son ampleur varie selon les pays en fonction des facteurs qui déterminent la valeur de la concentration sérique de 25(OH) D : la durée d'exposition au soleil, le niveau de pigmentation de la peau, la latitude et les habitudes vestimentaires.

Les conséquences d'un déficit maternel en vitamine D sont nombreuses. Le statut vitaminique du fœtus dépend du statut maternel. En cas de :

Déficit maternel, le fœtus n'a pas de réserves satisfaisantes à la naissance ; il est à risque d'hypocalcémie néonatale.

- Lorsque la carence maternelle est modérée, la concentration circulante de PTH est basse et la calcémie maternelle est normale au détriment d'une hyperparathyroïdie secondaire qui augmente le passage transplacentaire du calcium et met les glandes parathyroïdes du fœtus au repos.
- Lorsque la carence maternelle est sévère, la PTH est élevée et la mère présente une hyperparathyroïdie qui ne suffit pas à maintenir la calcémie à sa valeur normale ; l'hypocalcémie maternelle active des glandes parathyroïdiennes du fœtus.

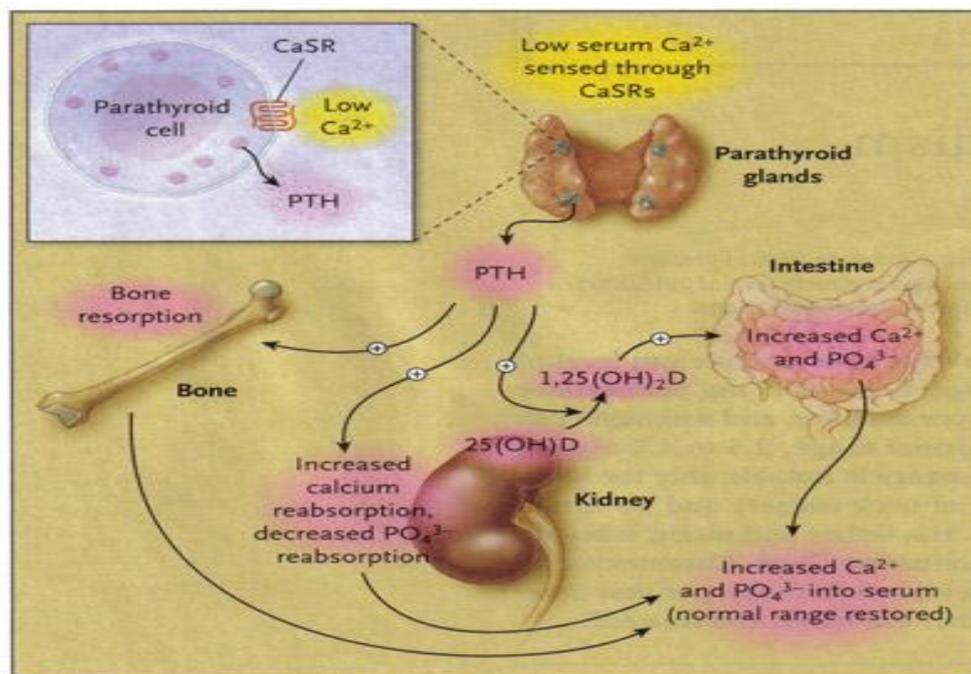
Ces observations justifient la supplémentation en vitamine D des femmes enceintes au cours du dernier trimestre de grossesse afin de prévenir la baisse postnatale de la calcémie et diminuer l'incidence des hypocalcémies néonatales. S'appuyant sur ces données, des recommandations pour la supplémentation en vitamine D des femmes enceintes à risque de carence (accouchant en fin d'hiver, ou quel que soit le d'accouchement si elles ne s'exposent pas au soleil) ont été proposées : 800 à 1000 UI/J à partir du 3<sup>e</sup> trimestre ou une prise unique de 100 000 UI au début du 6<sup>e</sup> mois de grossesse. La prise d'une telle dose ne semble pas être associée à une augmentation du risque d'hypercalcémie et d'hypercalciurie chez les nouveau-nés (Guilland JC., 2015)

## II.2. Les Modifications de Statut calcique pendant la grossesse

Avant d'envisager le statut osseux du fœtus et de l'enfant, il est important de décrire celui de la mère. La grossesse représente un important transfert net de minéraux de la mère à l'enfant, sous-tendu par des adaptations physiologiques notables qui concourent à satisfaire les besoins du fœtus pour la croissance du squelette et sa minéralisation. La mobilisation de calcium à partir du squelette maternel se fait par le biais de l'adaptation hormonale pendant la grossesse, l'accumulation totale de calcium dans un fœtus à terme est d'environ 30g. Bien que

le transfert maximal de calcium vers le fœtus ait lieu au cours du 3<sup>e</sup> trimestre, l'ajustement de l'homéostasie maternelle commence au début de grossesse

Dans les deux premiers trimestres de grossesse, le remodelage chez la mère est découplé, avec une prédominance de la résorption osseuse qui pourrait contribuer au transfert de calcium vers le fœtus. La vitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium qui, si elle est déterminée, pourrait permettre de définir le statut vitaminique D. or ce n'est pas un paramètre qu'il est facile d'évaluer, quelque étude ayant procédé ainsi ont démontré que l'absorption intestinale de calcium s'élevait pour des concentrations en vitamine D comprises entre 30 et 85 nmol/L. (Etienne Cavalier *et al.*, 2009) Cette résorption ne s'explique pas, ainsi que discuté plus haut, par des changements de la 1,25-OH<sub>2</sub>D ou de la PTH, modulateurs classiques de la résorption osseuse, mais plutôt par le PTHrP, qui peut stimuler la résorption osseuse maternelle. L'ostéoporose associée à la grossesse est toutefois une situation rare. Une concentration élevée de PTHrP a été signalée dans un cas, avec hypercalcémie et hypercalciurie. D'autres situations sont possibles, telles que celles associées à des formes modérées d'ostéogénèse imparfaite, aux traitements par héparine, au syndrome de Cushing (Yves Le Bouc *et al.*, 2012)



**Figure 07 :** Schéma représentant le contrôle du métabolisme des minéraux par l'hormone parathyroïdienne (Yves Le Bouc *et al.*, 2012)

#### II.4. Les conséquences de la carence maternelle en vitamine D

**II.4.1. La pré éclampsie :** et l'hypertension artérielle (HTA) compliquent 3 à 10 % des grossesses (AbboudY., 2015). Des études ont montré que les femmes présentant une prééclampsie ont des taux de calcium ionisé, d'excrétion urinaire du calcium, et de 1,25 (OH) 2 D plus faibles, et des taux plus élevés de PTH, comparées aux femmes enceintes normotendues (Guilland JC., 2015). Un taux bas de calcémie, via un certain nombre de mécanismes associés à l'HTA, comme l'augmentation de la rénine et du taux de PTH, serait susceptible d'augmenter le risque de prééclampsie. Une étude réalisée aux États-Unis, chez 274 femmes enceintes, a montré que la carence en vitamine D avant 22 semaines de grossesse est un facteur prédictif de prééclampsie.

Le rôle physiologique du calcium et de la vitamine D dans le développement et la sévérité de la prééclampsie n'est actuellement pas élucidé. Des études ont évoqué la possibilité d'une dysfonction immunitaire, d'un effet sur l'implantation du placenta, ou sur d'autres facteurs comme une angiogénèse anormale, une inflammation excessive ou sur l'HTA (T Bui et al., 2011)

#### **II.4.2. L'Ostéomalacie**

L'ostéomalacie se traduit par des douleurs osseuses, une fatigabilité musculaire, une hypocalcémie, une hypophosphorémie, une hypocalciurie, une hypophosphaturie, un taux sérique effondré de la 25OHVITD3 permet d'évoquer le diagnostic le plus souvent lors du dernier trimestre de la grossesse ou pendant l'allaitement. Une hyperparathyroïdie secondaire est souvent associée. Les phosphatases alcalines (PA) totales, qui comportent entre autres les PA osseuses et placentaires, sont d'interprétation difficile. Le dosage des phosphatases alcalines osseuses (PAO) est plus spécifique. Les radiographies, qu'il faut éviter de faire pendant la grossesse, montrent des fissures de Looser Milkman et des déformations osseuses, du bassin notamment. L'IRM peut être utilisée pour confirmer la présence de fissures au cours des deuxième et troisième trimestres. Une suspicion de déformation du bassin impose, de réaliser une pelvimétrie au terme de la grossesse (Timsit MA., 2004)

#### **II.4.3. Le diabète gestationnel**

Une méta-analyse récente rapporte une relation inverse entre les concentrations sérique de 25(OH) D et l'incidence du diabète gestationnel. Les mères déficientes en vitamine D 25(OH) D < 20 ng/ml (50 nmol/l) avaient un risque de diabète gestationnel plus élevé de 61% que les mères non déficientes (Guilland JC., 2015)

#### **II.4.4. La Vaginose Bactérienne**

Des études par observation ont trouvé un lien entre la VB chez les femmes séronégatives enceintes et la carence en vitamine D. Récemment, lors d'une étude menée chez 600 femmes non enceintes, des chercheurs américains ont détecté une association entre la VB et la carence en vitamine D chez des femmes séropositives. Comme c'est le cas de tant d'études sur la vitamine D, il s'agissait d'une étude par observation qui ne pouvait révéler que des associations, sans pour autant prouver que la carence en vitamine D causait la VB. De fait, les chercheurs sont généralement incertains quant à la cause de la VB, bien qu'il existe plusieurs théories. La présente étude fournit les assises nécessaires pour mener d'autres recherches plus rigoureuses pour explorer le lien entre la VB et la vitamine D, particulièrement chez les femmes séropositives (**Sean R. Hosein., 2011**)

#### **II.4.5. La fertilité**

Une étude a récemment montré que les chances de réussite de la fécondation in vitro évoluent de façon proportionnelle à la concentration de 25-hydroxyvitamine D au niveau du liquide folliculaire, ce que reflète la concentration au niveau sérique . La vitamine D aurait ainsi un rôle à jouer dans la fertilité (**Gabrielle Ferland., 2011**)

#### **II.4.6. L'ostéoporose associée à la grossesse**

Est toutefois une situation rare. Une concentration élevée de PTHrP a été signalé dans un cas, avec hypercalcémie et hypercalciurie. D'autre situation sont possible, telles celle associées à des formes modérées d'ostéogenèse imparfaite, aux traitements par héparine, au syndrome de cushing. (**Da McCarron et al., 1999** )

#### **II.5. Le calcium et la vitamine D**

La calcémie (taux de calcium sanguin) est régulée par trois hormones : la parathormone, la calcitonine et le calcitriol(ou 1.25 dihydroxyvitamine D) .La vitamine D sous forme active augmente l'assimilation du calcium et la fixation sur les os (**Daine F., 2018**) (**Martin A et al ., 2001**) (**Da McCarron et al., 1999**) ;

##### **II.5.1. La régulation du calcium**

Trois niveaux de régulation :

- Absorption Digestive
- Echanges entre le tissu osseux et le milieu intérieur
- Elimination rénale

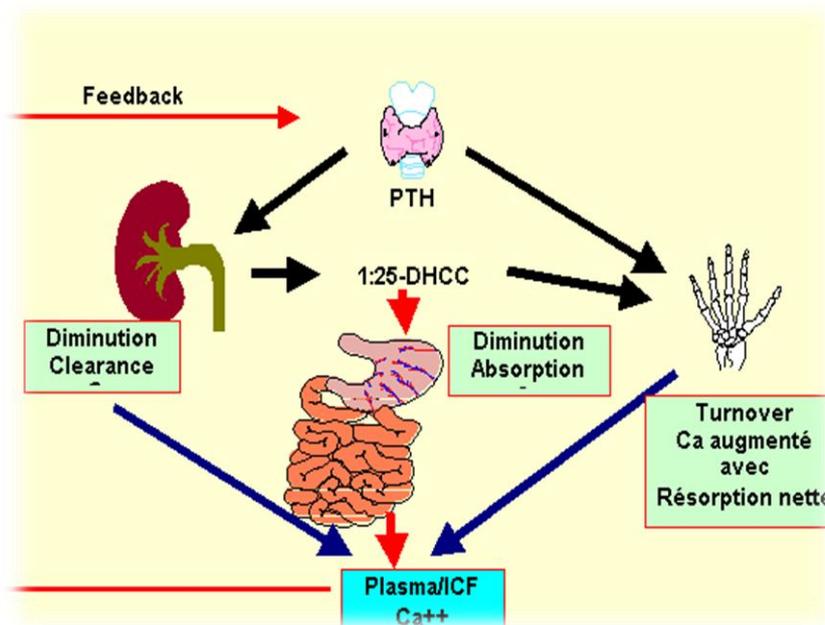
Trois Hormones :

- PTH
- Vitamine D
- Calcitonine

La calcémie dépend de trois facteurs :

- La PTH augmente la calcémie en favorisant son absorption intestinale, sa réabsorption rénale et décalcification des os.
- La vitamine D, qui accroît l'absorption intestinale du  $\text{Ca}^{++}$  et la minéralisation du squelette.
- La calcitonine (Origine thyroïdienne) réagit à l'hypercalcémie. Elle augmente l'excrétion rénale du calcium et l'inclusion du calcium dans le squelette .L'hyperplasie des parathyroïdes entraîne une hyperparathyroïdie avec hypercalcémie ; calculs rénaux et insuffisance rénale.

**PTH et 1,25 dihydroxyvitamine D3 (vit D) = Hormones hypercalcémiantes – Calcitonine = effet anti-hypercalcémie (Dr. Malzac B ., )**



**Figure 08:** schéma qui représente l'action de la PTH et la 1.25(OH) 2D d'après (Groussin. L.,2004)

### II.5.2. l'hypocalcémie

Hypocalcémie est une anomalie métabolique peu fréquente. Elle est définie par une calcémie inférieure à 2.2 mmol/l (8.5mg/dl). Ou un calcium ionisé inférieur à 1.1 mmol/l. La

plus part des étiologies des hypocalcémies sont causés par des désordres touchant l'hormone parathyroïdienne (PTH) ou la vitamine D (Sirault B.,2017)

### II.5.2.1. Les symptômes cliniques d'une hypocalcémie

Les manifestations aiguës d'une hypocalcémie sont :

➤ Des signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire tels que des paresthésies distales et péribuccales. Dans sa forme extrême, la tétanie peut s'observer pour une calcémie inférieure à 1,8 mmol/l. Lors de l'examen clinique, le signe de Trousseau et de Chvostek seront recherchés :

- Des crises d'épilepsie de type Grand Mal le plus souvent.
- Un intervalle QT prolongé, pouvant se compliquer de torsade de pointe.
- Des manifestations psychiatriques (anxiété, dépression, hallucinations, confusion et psychose...).

### II.5.2.2. Les facteurs de risques d'une hypocalcémie

Parmi les causes principales d'hypocalcémie, nous distinguerons :

- les hypocalcémies à PTH abaissée
- les hypocalcémies à PTH augmentée
- les hypocalcémies sur désordres ioniques en magnésium
- les hypocalcémies d'origine médicamenteuse (Sirault B ., 2011)

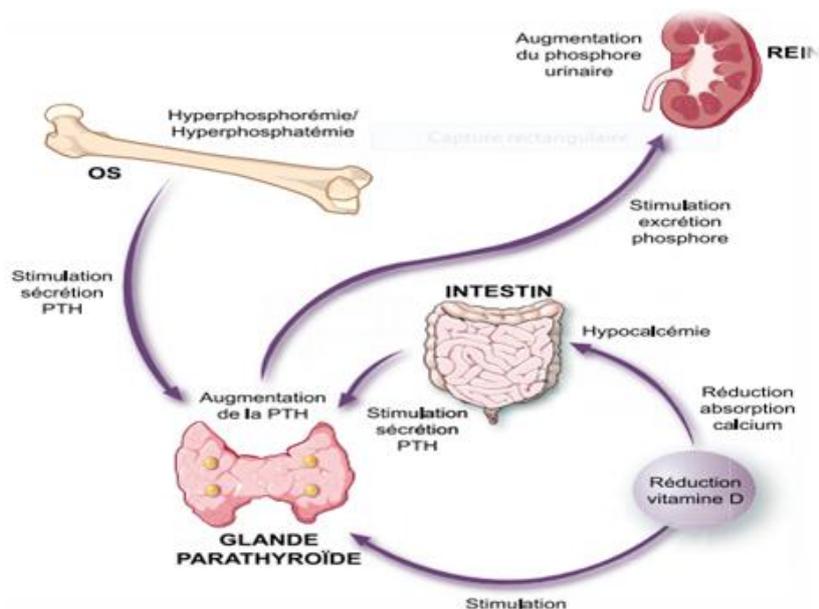
## II.6. La parathormone

La PTH est régulée de façon fine par le niveau de la calcémie : quand la calcémie diminue, la PTH augmente et inversement quand la calcémie augmente la sécrétion de PTH est freinée.

### II.6.1. Le mécanisme d'action de la PTH

L'action de la PTH s'exerce au niveau osseux et au niveau rénal :

La PTH régule au niveau rénal la conversion du 25(OH) D3 en 1,25 (OH) 2 D. Cette 1,25(OH) 2 D est la forme active de la vitamine D et favorise l'absorption du  $\text{Ca}^{++}$ . Au niveau de l'intestin, si la 1,25 (OH) 2 D augmentent, l'absorption intestinale de  $\text{Ca}^{++}$  augmente. La PTH a également une action directe au niveau de l'absorption rénale du  $\text{Ca}^{++}$  (Groussin L., 2004).



**Figure 9** : schéma qui représente la régulation de la parathormone d'après (Guillaume J., 2006)

## II.7. Calcium et la vitamine D

Le lien entre la vitamine D (et le calcium) et la santé des os a été établi au début du XXe siècle lorsque des maladies caractérisées par la mollesse des os et certaines malformations du squelette comme le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte ont été associées à une carence en vitamine D. Des déficits en vitamine D et en calcium ont également été liés à l'ostéoporose chez les personnes âgées. (Heaney RP *et al.*, 2003).

Outre ses bienfaits sur la santé des os, la vitamine D assure une protection contre les maladies cardiovasculaires (Badenhoop K *et al.*, 2009) et le cancer colorectal et régule le système immunitaire, ce qui pourrait avoir des effets positifs sur le diabète de type I (Badenhoop K *et al.*, 2012). Les récepteurs qui se lient à la vitamine D sont présents dans tous les tissus de l'organisme, et la vitamine D peut influencer sur les gènes qui régulent la multiplication, la maturation et le remplacement d'une grande variété de cellules (Samuel S *et al.*, 2008).

## II.8. La phosphatase alcaline

Les phosphatases alcalines sont des enzymes localisées dans les membranes des cellules situées dans le foie, les os, l'intestin, le placenta, les reins et les globules blancs circulant dans le sang. Une augmentation des phosphatases alcalines peut être liée à une maladie osseuse, hépatique ou certains cancers. 90 % des phosphatases alcalines sont d'origine hépatique et osseuse. Leur activité est dépendante d'ions métalliques (surtout  $Mg^{2+}$  et  $Zn^{2+}$ ).

En pathologie osseuse un taux de phosphatases alcalines peut être le signe d'un rachitisme par une carence en vitamine D (**Iglesias A ., 2017**)

### **II.9. la calcitonine :**

La calcitonine est une hormone peptidique de 32 acides aminés, sécrétée par les cellules C (para-folliculaires) de la thyroïde. C'est la seule hormone qui agit directement sur l'ostéoclaste d'une manière importante, mais transitoire pour diminuer la résorption osseuse. (**Dermott Mc .,1987**).

La calcitonine pourrait également inhiber la réabsorption tubulaire du calcium et du phosphore. La sécrétion de calcitonine est augmentée par l'hypercalcémie, diminuée par l'hypocalcémie. (**Benali AI et al .,2016**).

### III. Matériels et méthodes

Le présent travail est une étude épidémiologique Rétrospective, réalisée sur un échantillon de femmes enceintes et témoins. Les données collectées pendant la période de 3mois (Mars - Juin) sont ensuite traitées statistiquement.

Il est important de mentionner que les paramètres biochimiques ciblés sont récupérés auprès des laboratoires d'analyses médicales du Dr Houti Nour Eddine (Khemis-Miliana) et du Dr Bendali Ilyes (Miliana), et cela en collaboration avec le Dr Ouadah Yamina (Médecin spécialiste en Rhumatologie) et les Médecins gynécologues (Dr Djaber et Dr Bendali Lila).

Pour ce faire une population de 34 femmes enceintes (21 et 42 ans) et 12 femmes non enceintes prises comme témoins (26 et 49 ans) sont recrutées pour cette étude.

- **Critères d'inclusion** : Nous avons inclus dans cette étude des jeunes femmes.
- **Critères d'exclusion** : Pour cette étude, nous avons exclus les femmes ayant toute forme maladie associée..

#### III.1. Étude Clinique

Se référant à l'épidémiologie de la vitamine D notre enquête à l'interrogatoire (annexe 01) se base sur les points suivants:

- La région (Ain Defla),
- Le régime alimentaire (lait et poisson)
- Les conditions de vie (maisons vétustes ou ensoleillées)
- La couleur de la peau
- L'âge
- Le poids
- Les antécédents médicaux et chirurgicaux
- Nombre d'enfant.

#### III.2. Étude Analytique

C'est une étude pro-rétrospective où l'analyse est faite à partir d'une base de données cumulée sur trois mois. Ces données sont en fait des bilans biochimiques dont les paramètres liés à la vitamine D sont à prendre.

##### III.2.1. Matériels

La détection de la carence en vitamine D nécessite le dosage sérique des paramètres suivants :

- La 25 (OH) 3D
- La PTH
- La calcémie

- La Phosphatase alcaline

Le matériel et les produits utilisés sont récapitulés dans le tableau 08.

**Tableau 05 : Matériels utilisés pour les analyses .**

| Produits  | Matériel   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Solution hydro-alcoolique pour les mains.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analyseur pour dosage de la Vitamine D (mini vidas)</li> <li>▪ Automate pour dosage du calcium et de la phosphatase alcaline (SELECTRA PROM)</li> <li>▪ Analyseurs pour dosage de parathormone (Mini vidas et Roch/Hitachi COBAS E 411)</li> <li>▪ Centrifugeuse à grande vitesse.</li> <li>▪ Réfrigérateurs à 4° C, un congélateur à 20° C.</li> <li>▪ Pipettes de 1000 µl</li> <li>▪ Tubes de centrifugation en plastique jetable.</li> <li>▪ Gangs, Seringue, garrot, sparadrap, compresse.</li> <li>▪ Agitateur rotatoire type vortex.</li> <li>▪ Tube à essai secs, héparines et à EDTA</li> </ul> |

### III.2.2. Méthodes

Les prélèvements issus des malades ont été effectués selon les techniques habituelles tout en respectant les conditions d'asepsie. Ils ont été effectués par une ponction veineuse, le matin entre 7 et 9h, dans des tubes sans anticoagulant (tubes secs), des tubes héparines et des tubes à éthylène diamine Tetra- acétique (EDTA).

Le prélèvement sanguin est réalisé au niveau des veines du pli du coude pour les femmes enceintes

#### III.2.2.1. Dosage de la vitamine D

La détermination du statut vitaminique D est basée sur le dosage de la 25 (OH) D3, réalisé sur Analyseur mini vidas .est un test quantitatif automatisé permettant la détermination immunoenzymatique de la 25 hydroxyvitamine D totale dans le sérum et le plasma humain par technique ELFA. (Enzyme Linked Fluorescent Assay) le test VIDAS 25 OH vitamine D total est une aide dans l'évaluation de l'autosuffisance en vitamine D.

- **Principe**

Le principe du dosage associé la méthode immunoenzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence (ELFA). Le cône (SPR ®) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et prérepartis dans la cartouche. Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'appareil. Elles sont constituées d'une succession de cycle d'inspiration /refoulement du milieu réactionnel. L'échantillon et le réactif de prétraitement sont mis en présence pour séparer la vitamine D de sa protéine de liaison. L'échantillon prétraité est prélevé puis transféré dans le puits contenant un anticorps anti vitamine D marqué à la phosphatase alcaline (conjugué). Il s'effectue une compétition entre l'antigène présent dans l'échantillon et l'antigène vitamine D fixé sur le cône vis-à-vis des sites de l'anticorps spécifique anti vitamine D conjugué lors de l'étape finale de révélation, le substrat ( 4- méthyle - ombelliferyl phosphate ) est aspiré puis refoulé dans le cône; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en n produit

- **La lecture**

Les résultats sont calculés automatiquement par l'automate par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimé.

**Tableau 06 :** Les valeurs de références de la vitamine D (Holick, 2011)

| <b>Statut</b>             | <b>25-(OH) vitamine D</b> |
|---------------------------|---------------------------|
| <b>Carence</b>            | <10ng /ml                 |
| <b>Déficit</b>            | 10-20ng/ml                |
| <b>Insuffisant</b>        | 20-30ng/ml                |
| <b>Norme</b>              | 30-75ng/ml                |
| <b>Toxicité potentiel</b> | >100ng/ml                 |

### III.2.2.2. Dosage du calcium et de la phosphatase alcaline (biochimie)

C'est un test in vitro utilisé pour la détermination quantitative du calcium et de la phosphatase alcaline dans les échantillons de sérum, de plasma et d'urine humains sur l'automate (SELECTRA PROM)

- **La lecture**

Les résultats sont calculés automatiquement par l'automate, les tableaux ci-dessus montrent les valeurs normales :

**Tableau 07** : les résultats normaux de la calcémie

| Statut                     | Calcémie mg/L |
|----------------------------|---------------|
| <b>1 semaine – un mois</b> | 80-112        |
| <b>Inf à 3 ans</b>         | 88-110        |
| <b>Inf à 6 ans</b>         | 88-105        |
| <b>Adulte</b>              | 90-105        |

On définit la calcémie comme la concentration de calcium plasmatique totale, exprimée en milligrammes par litre (mg/L) ou en millimoles par litre (mmol/L). La calcémie moyenne normale est de  $100 \pm 5$  mg/L. Une mole de calcium équivalant à 40 grammes, on obtient une calcémie moyenne en mmol/L comprise dans l'intervalle [2,20 – 2,60] mmol/L. Les bornes des valeurs normales de la calcémie permettent de définir les seuils d'hypo et d'hypercalcémie : on parle d'hypocalcémie pour des valeurs en-dessous de 2,20 mmol/L et d'hypercalcémie pour des valeurs supérieures à 2,60 mmol/L (Navara C., 2017).

**Tableau 08**: Les normes concernant la calcémie d'après Navara C

| Hypocalcémie | Calcémie normale     | Hypercalcémie |
|--------------|----------------------|---------------|
| < 2,20mmol/L | [2,20 – 2,60] mmol/L | > 2,60 mmol/L |

**Tableau 09** : Le taux recommandé du calcium et la vitamine D

| AGE                | CALCIUM | VITAMINE D  |
|--------------------|---------|-------------|
| <b>4 à 8 ans</b>   | 1000 mg | 600 UI      |
| <b>9 à 18 ans</b>  | 1300 mg | 600 UI      |
| <b>19 à 50 ans</b> | 1000 mg | 400-1000 UI |
| <b>50 ans et +</b> | 1200 mg | 800-2000 UI |

**Tableau10:** Les taux normaux de la Phosphatase Alcaline

| Statut          | Phosphatas alcaline UI/L |
|-----------------|--------------------------|
| 0 à 2 mois      | 120-280                  |
| 2 mois à 6 mois | 100-350                  |
| 6 mois à 3 ans  | 120-280                  |
| 3 ans à 20 ans  | 110-370                  |
| Adulte          | 40-110                   |

### III.2.2.3. Dosage de la parathormone (PTH)

Pour le dosage quantitatif de l'hormone parathyroïdienne (parathormone ; PTH intact) dans le plasma EDTA et sérum. Ce test est réservé à un usage de diagnostic in vitro avec les analyseurs des systèmes d'immunoanalyse mini vidas et Roch/Hitachi COBAS E 411

La PTH est régulée de façon fine par le niveau de la calcémie : quand la calcémie diminue, la PTH augmente et inversement quand la calcémie augmente la sécrétion de PTH est freinée. Donc le dosage de la calcémie est nécessaire.

- **Résultats normaux :** Un taux normal de parathormone est compris entre 10 et 65 ng/L. Le taux de parathormone peut varier pendant la journée, pour culminer vers deux heures du matin.

Certains médicaments peuvent faire augmenter le taux de parathormone : les phosphates, les bisphosphonates, les anti-convulsivants, les stéroïdes, l'isoniazide, le lithium et la rifampicine (Iglesias A., 2017).

### III.3. Etude statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec XLSTAT et SPSS. En utilisant l'analyse descriptive en premier lieu puis les corrélations simples (Spearman) pour établir la relation entre les différents paramètres qualitatifs. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de **Mann-Whitney** et le test de **Student** avec un niveau de signification statistique fixé à  $p < 0,05$ .

Pour chaque série d'analyse, la moyenne et l'écart type sont calculés. Les paramètres statistiques sont donnés par les relations suivantes :

$$\text{Moyenne} = \frac{\sum x_i n_i}{N}$$

$$\text{Ecarttype} = \sqrt{\delta^2}$$

- ✓  $n_i$  : désigne la fréquence.
- ✓  $x_i$  : la valeur individuelle.
- ✓  $N$  : effectif.

La variance  $\delta^2$  : est la moyenne des carrés des écarts types entre les valeurs de l'échantillon et la moyenne arithmétique

$$\delta^2 = \frac{\sum n_i (x_i - x_a)^2 + \sum n_i (x_i - x_b)^2}{(Na - Nb) - 2}$$

$$SEM = \frac{\text{Ecarttype}}{\sqrt{N - 1}}$$

$N-1$  : désigne le degré de liberté (ddl)

$$t = \frac{Xa - Xb}{\sqrt{\delta^2 / Na + \delta^2 / Nb}}$$

Pour une ddl de  $(Na + Nb) - 2$  et à 5% d'erreur, la valeur de  $t$  nous donne le degré de signification  $P$ , la différence entre deux moyennes est :

- Peu significative si  $P < 0,05$  (\*).
- Significative si  $P < 0,01$  (\*\*).
- Très significative si  $P < 0,001$  (\*\*\*)).
- Hautement significative si  $P < 0,0001$  (\*\*\*\*).

## IV. Résultats et interprétation

### IV.1. Etude clinique

Le but de cette partie est de relever l'impact de la carence en vitamine D chez la femme enceinte sur le développement du fœtus et l'avortement, afin de démontrer l'importance du dosage systématique de la vitamine D chez la jeune femme tout comme se fait le bilan prénuptial (HIV, SYPHYLIS et TOXOPLASMOS) accordé par le ministère de la solidarité nationale, de la famille et de la condition de la femme.

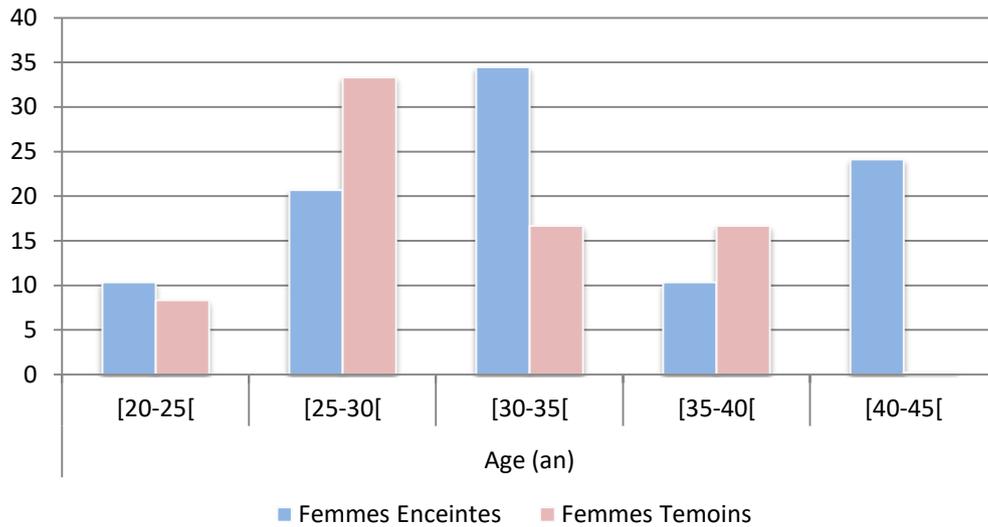
Les résultats du questionnaire selon l'apparition de la carence en vitamine D chez les femmes enceintes et témoins sont traités et repartis selon les paramètres voulus.

#### IV.1.1. Répartition de la population selon les tranches d'âge

La taille de notre échantillon est comprise entre 20 et 45 ans pour un nombre total de 34 femmes. Le nombre et la taille des classes d'âge choisies sont prise de façon aléatoire (Fig15), une taille de 5 ans pour chaque classe nous a paru logique vu la courte période de fécondité des femmes. Les tranches d'âge comprises entre 25 et 35 ans sont les plus touchées par carence en vitamine D, avec une fréquence totale de 55,17%.50 % et cela pour les femmes enceintes et non enceintes respectivement.

**Tableau 11** : Répartition de la population selon les tranches d'âge

| Pourcentage (%)         | Age (ans) |         |         |         |         |
|-------------------------|-----------|---------|---------|---------|---------|
|                         | [20-25[   | [25-30[ | [30-35[ | [35-40[ | [40-45[ |
| <b>Femmes Enceintes</b> | 10,34     | 20,69   | 34,48   | 10,34   | 24,14   |
| <b>Femmes Témoins</b>   | 8,33      | 33,33   | 16,67   | 16,67   | 0,25    |



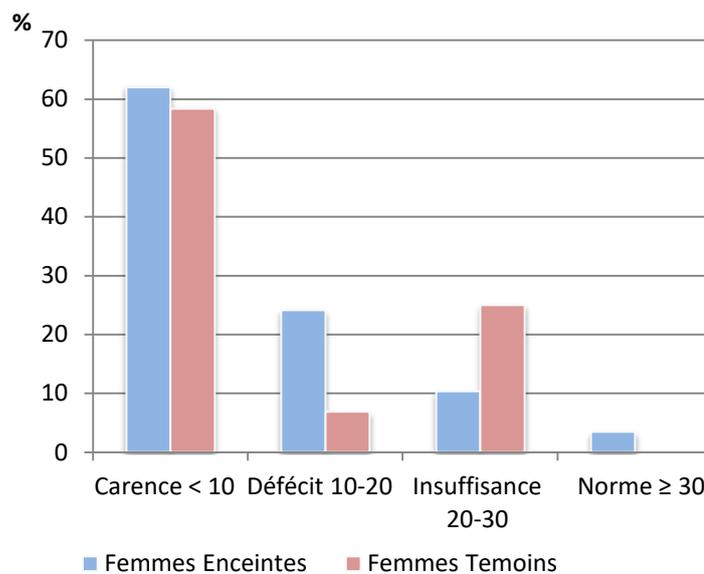
**Figure 10 :** Répartition de la population selon les tranches d'âge.

**IV.1.2. Comparaison du statut vitaminique D des femmes enceintes et témoins**

Les observations montrent que 99,91% des femmes enceintes ont un taux de vitamine D inférieur aux normes, alors que toutes les femmes témoins (100 %) en sont. Il faut citer que la vitamine D est prescrite aux femmes enceintes pendant leur grossesse.

**Tableau 12 :** Comparaison du statut vitaminique D des femmes enceintes et témoins

| ng/ml                   | < 10 Carence | 10-20 Déficit | 20-30 Insuffisance | ≥ 30 Norme |
|-------------------------|--------------|---------------|--------------------|------------|
| <b>Femmes Enceintes</b> | 62,00        | 24,13         | 10,34              | 3,44       |
| <b>Femmes Témoins</b>   | 58,33        | 6,89          | 25,00              | 0,00       |



**Figure 11:** Répartition des femmes enceintes et non enceintes selon leur statut vitaminique D

Mais la carence touche quand même plus de femmes enceintes que témoins (62% vs 58,3%).

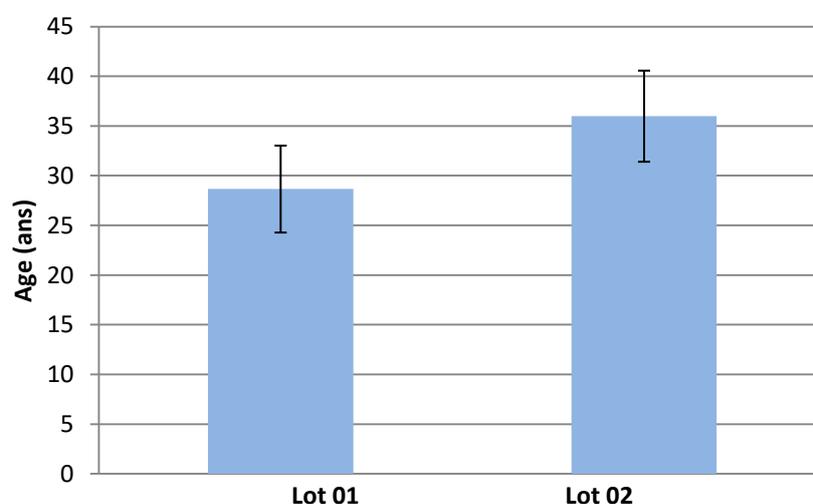
#### IV.2.3. Répartition de la carence en vitamine D selon les femmes césariées

Parmi ces femmes enceintes 50% n'ont aucun antécédent Chirurgical, alors que l'autre moitié en a (Césarienne). On constate que ce lot césarisé est en surpoids (différence significative entre les deux lots  $p = 0,046$ ) avec présence de signes associés comme l'hypocalcémie. Il faut aussi signaler que les deux lot appartiennent à la même tranche d'âge ( $p > 0,05$ ).

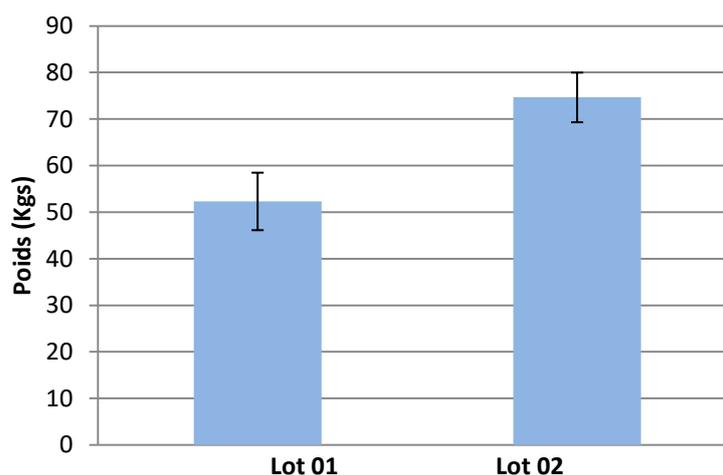
L'IMC n'a pas été recherché pour non disponibilité de la taille des patientes

**Tableau 13:** Répartition de la carence en vitamine D selon l'antécédent

|                       | Nbr (%) | Age (an) | Poids (Kg) | Antécédents chirurgicaux | Statut de la vitamine D     |
|-----------------------|---------|----------|------------|--------------------------|-----------------------------|
| <b>F_Enc (lot 01)</b> | 50      | 28,67    | 36,00      | Non                      | ↘ VitD                      |
| <b>F_Enc (lot 02)</b> | 50      | 36,00    | 52,33      | Césariées                | ↘ VitD + ↘ Ca <sup>2+</sup> |



**Figure 12 :** Répartition des femmes enceintes hypo vitaminique selon l'âge



**Figure 13 :** Répartition des femmes enceintes hypovitaminique selon le Poids

## IV.2. Etude analytique

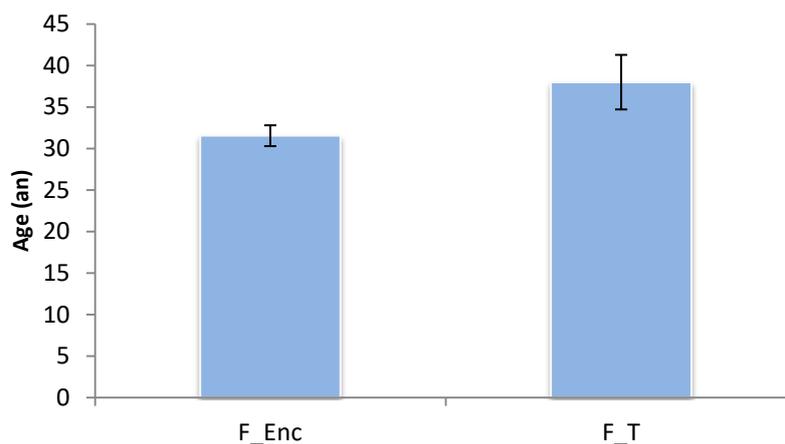
Le test non paramétrique de **Mann-Whitney** est utilisé pour faire la comparaison des moyennes des différents paramètres biochimiques chez les deux catégories de femmes. Le niveau de signification statistique fixé à  $p < 0,05$ .

### IV.2.1. Comparaison de la carence Vit D selon l'âge

Les observations montrent que les deux populations de femmes appartiennent à la même catégorie d'âge ( $p > 0,05$ ). Cette constatation facilitera la comparaison des autres paramètres puisque on sait qu'il n'y a pas de différence significative dans l'âge de ces femmes (Fig : 19).

**Tableau 14 :** Comparaison de la carence Vit D selon l'âge

| Pourcentage (%)            | Age( an) |       |
|----------------------------|----------|-------|
|                            | F_Enc    | F_T   |
| <b>Moyenne</b>             | 31,55    | 38,00 |
| <b>Min</b>                 | 21,00    | 26,00 |
| <b>Max</b>                 | 42,00    | 67,00 |
| <b>Déviati on standard</b> | 5,89     | 11,39 |
| <b>Erreur standard</b>     | 1,26     | 3,29  |

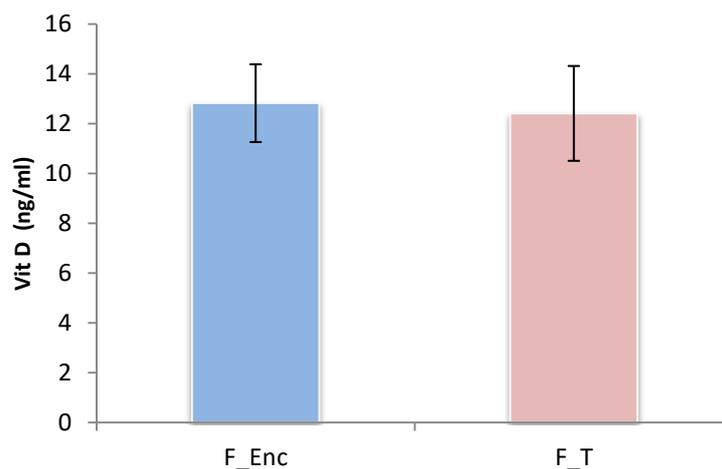


**Figure 14 :** Comparaison du paramètre (âge) des femmes enceintes et témoins.

#### IV.2.2. Comparaison de la carence Vit D selon le statut vitaminique D

La comparaison du statut vitaminique D entre femmes enceintes (22) et témoins (12) montre que statistiquement il n'y a pas de différence significative entre le taux de la vit D des femmes enceintes et non enceintes ( $p > 0,05$ ) (Fig : 20). Il faut signaler que les femmes gestantes sont sous traitement vitaminique.

| Pourcentage (%)           | VitD ng /ml |       |
|---------------------------|-------------|-------|
|                           | F_Enc       | F_T   |
| <b>Moyenne</b>            | 12,82       | 12,41 |
| <b>Min</b>                | 7,55        | 7,48  |
| <b>Max</b>                | 32,00       | 25,00 |
| <b>Déviation standard</b> | 7,32        | 6,60  |
| <b>Erreur standard</b>    | 1,56        | 1,90  |



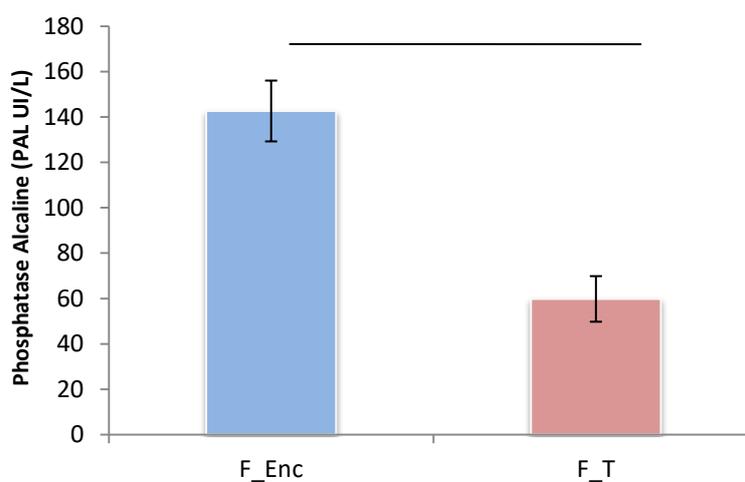
**Figure 15:** Comparaison du paramètre (Vitamine D) chez les femmes enceintes et témoins.

#### IV.2.3. Comparaison de la carence Vit D selon la Phosphatase alcaline

Selon la figure 21, on remarque que la Phosphatase alcaline augmente significativement chez les femmes enceintes ( $p < 0,05$ ).

**Tableau 15 :** Comparaison de la carence Vit D selon la Phosphatase alcaline

|                           | Pal UI/L |        |
|---------------------------|----------|--------|
|                           | F_Enc    | F_T    |
| <b>Moyenne</b>            | 142,57   | 59,76  |
| <b>Min</b>                | 40,46    | 36,19  |
| <b>Max</b>                | 257,00   | 160,30 |
| <b>Déviation standard</b> | 62,83    | 34,82  |
| <b>Erreur standard</b>    | 13,40    | 10,05  |



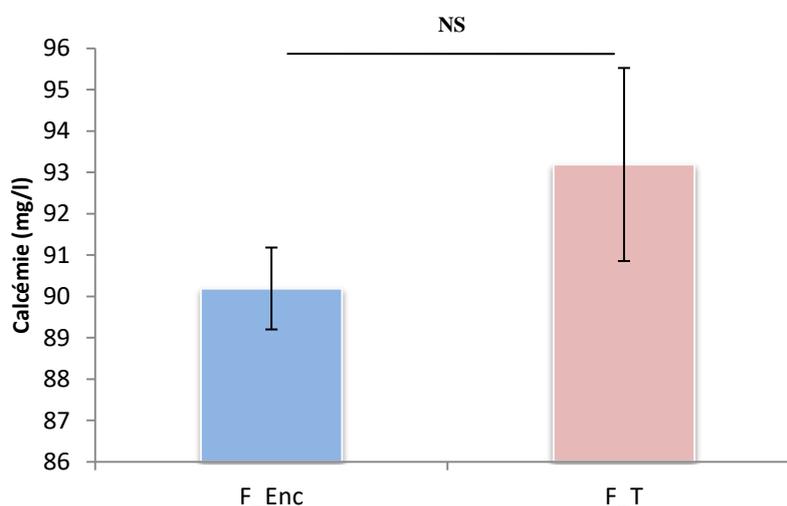
**Figure 16:** Comparaison du paramètre (Pal) chez les femmes enceintes et témoins.

#### IV.2.4. Comparaison de la carence Vit D selon la calcémie

Les résultats du taux de calcium trouvé dans le sang de ces femmes montrent qu'il observations montrent qu'il n'ya différence significative entre la calcémie des femmes enceintes et celles des femmes non enceintes ( $p > 0,05$ ) (Fig : 21).

**Tableau 16** : Comparaison de la carence Vit D selon la calcémie

|                            | Calcémie mg/l |        |
|----------------------------|---------------|--------|
|                            | F_Enc         | F_T    |
| <b>Moyenne</b>             | 90,19         | 93,19  |
| <b>Min</b>                 | 82,55         | 84,00  |
| <b>Max</b>                 | 101,42        | 106,00 |
| <b>Déviati on standard</b> | 4,64          | 8,09   |
| <b>Erreur standard</b>     | 0,99          | 2,33   |



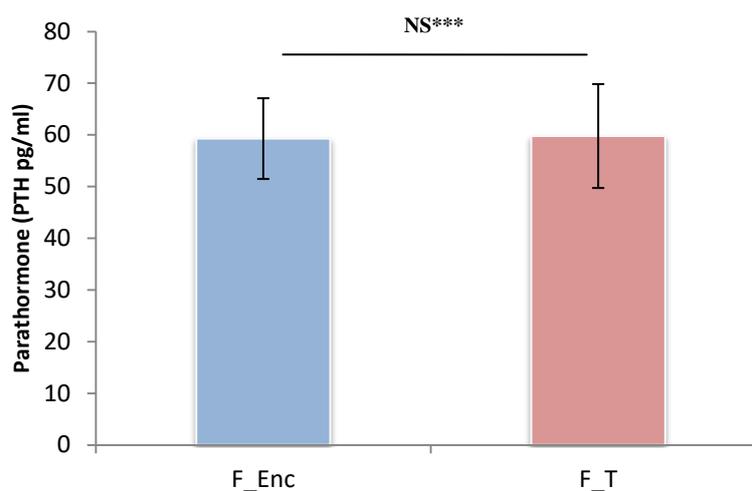
**Figure 17** : Comparaison du paramètre (Calcémie) chez les femmes enceintes et témoins.

#### IV.2.5. Comparaison de la carence Vit D selon la parathormone

Les mêmes constatations sont à noter pour le paramètre parathormone (PTH), absence de différence significative entre le PTH des femmes enceintes et celui des femmes non enceintes ( $p > 0,05$ ) (Fig : 22).

**Tableau 17** : Comparaison de la carence Vit D selon la parathormone

|                           | PTH pg /ml |        |
|---------------------------|------------|--------|
|                           | F_Enc      | F_T    |
| <b>Moyenne</b>            | 59,26      | 59,76  |
| <b>Min</b>                | 18,15      | 36,19  |
| <b>Max</b>                | 143,91     | 160,30 |
| <b>Déviation standard</b> | 36,62      | 34,82  |
| <b>Erreur standard</b>    | 7,81       | 10,05  |

**Figure 18**: Comparaison du paramètre (PTH) chez les femmes enceintes et témoins.

### V.3. Etude corrélative :

Cette partie de l'étude tente de faire le lien entre les différents paramètres anthropométriques et biochimiques trouvés chez ces femmes carencées en vitamine D. Pour faire des correspondances entre les différents bilans et paramètres, les tableaux de contingence de Pearson (**Tab 19**) sont dressés afin d'estimer les degrés de causalité qui peuvent exister entre les multiples paramètres. Seuls les coefficients de corrélation définis entre 0,2 et 1 sont retenus. La corrélation de cet intervalle est considérée comme moyennement et fortement corrélée, seule la valeur de p trouvée peut trancher dans la force de relation qui peut exister entre deux paramètres.

Les paramètres des femmes enceintes montrent que même si la corrélation existe, le p value trouvé indique que ces relations sont statistiquement non significatifs.

**Tableau 18** : Matrice de coef de corrélation du test de Pearson : Femmes enceintes

| <b>Matrice (Coef. de corrélation de Pearson) : Femmes Enceintes</b> |        |        |          |        |              |
|---|--------|--------|----------|--------|--------------|
|   | Age    | PAL    | Calcémie | vit D  | PTH          |
| Age   | 1,000  | 0,186  | -0,131   | -0,123 | <b>0,232</b> |
| PAL   | 0,186  | 1,000  | -0,165   | -0,390 | -0,129       |
| Calcémie  | -0,131 | -0,165 | 1,000    | -0,056 | 0,069        |
| vit D   | -0,123 | -0,390 | -0,056   | 1,000  | -0,144       |
| PTH   | 0,232  | -0,129 | 0,069    | -0,144 | 1,000        |

Alors que chez les femmes non enceintes une relation de causalité existe entre l'âge des femmes et le taux de calcium trouvé dans le sang, ainsi que la PTH et le PAL.

**Tableau 19** : Matrice (Coef .de corrélation de Pearson) : Femmes Témoins

| <b>Matrice (Coef. de corrélation de Pearson) : Femmes Témoins</b> |        |        |        |               |               |
|---|--------|--------|--------|---------------|---------------|
|   | Age    | vit D  | PTH    | Calcémie      | PAL           |
| Age   | 1,000  | 0,448  | -0,252 | <b>-0,573</b> | <b>0,210</b>  |
| vit D   | 0,448  | 1,000  | -0,261 | -0,285        | -0,005        |
| PTH   | -0,252 | -0,261 | 1,000  | -0,096        | <b>-0,573</b> |
| Calcémie  | -0,573 | -0,285 | -0,096 | 1,000         | -0,107        |
| PAL   | 0,210  | -0,005 | -0,573 | -0,107        | 1,000         |

Effectivement, plus les femmes avancent dans l'âge et plus leur calcémie diminue ( $R=-0,572$ ), cette relation est statistiquement significative avec un p-value égal à 0,05.

**Tableau 20**: Corrélation de Pearson : Age (ans) / Calcémie

|                    | <b>Femme non enceinte</b> |
|--------------------|---------------------------|
| Valeur observée    | -0,572                    |
| p-value bilatérale | 0,05                      |
| Alpha              | 0,05                      |

La même observation est à faire entre la parathormone et la phosphatase alcaline qui évoluent dans le sens opposé.

**Tableau 21** : Corrélation de Pearson : PTH () / PAL

|                    | <b>Femme non enceinte</b> |
|--------------------|---------------------------|
| Valeur observée    | -0,573                    |
| p-value bilatérale | 0,05                      |
| Alpha              | 0,05                      |

## VI. Discussion

La présente étude vise à analyser certains marqueurs vitaminique (vitamine D, PTH,  $\text{Ca}^{2+}$  et PAL) chez les femmes enceintes et non enceintes et de déterminer une éventuelle association entre eux. Nos résultats ont montré que la tranche d'âge [25- 35ans ]est la plus touchée par une carence en la vitamine D et cela chez les deux populations de femmes (F\_Enc et F\_T) avec respectivement 62 % et 58,33 %.

Le paramètre âge ne peut pas être incriminé directement dans la carence en vitamine D, car cette dernière peut se trouver chez l'enfant, l'adulte et les personnes âgées, cela s'explique par le fait que les autres tranches d'âges de notre enquête ne présentaient aucun motif de consultation.

Le suivi de la carence vitaminique chez les femmes enceintes et témoins de notre étude qui s'est fait au niveau des services gynécologiques et rhumatologiques portait aussi sur quelques paramètres socio-symptomatiques, dont les conditions sociales (les apparentements, manque d'exposition solaire...), l'habillement, le régime alimentaire pauvre en vitamine D et la couleur de la peau autrement dit la pigmentation de la peau (peau foncée).

Selon le Dr Laura Tripkovic de l'université de Surrey, l'importance de la vitamine D dans le corps ne doit pas être sous-estimé, mais en vivant au Royaume-Uni, il est très difficile d'avoir une quantité suffisante de cette vitamine de la source naturelles qu'est le soleil, c'est pourquoi certains aliments enrichis doivent être consommés (**Gruffat X., 2017**).

Pour le Pr. Antoine Avignon, les taux de vitamine D sont bas chez la majorité de la population mondiale, il propose néanmoins de revoir les normes. Selon lui, ce déséquilibre est lié à l'évolution humaine, *« nous sommes rapidement devenus des citadins, alors que nous étions des personnes qui vivaient dans les campagnes, à l'extérieur »* (**Amokrane I., 2018**).

Nos résultats montrent que la carence en vitamine D touche les femmes enceintes beaucoup plus que les femmes témoins , ceci peut s'expliquer par le fait que les femmes enceintes ont reçu durant leur grossesse au moins une dose de vitamine D, afin d'éviter tout risque d'avortement, une grossesse prématurée, une grossesse à risque, césarienne et améliorer la santé de la mère et du bébé pour empêcher le rachitisme chez ce dernier.

Les auteurs montrent que la prise de compléments de vitamine D pendant la grossesse augmente les niveaux de vitamine D, mesurée par le taux de 25-hydroxyvitamin D au terme

de la grossesse, et pourrait réduire le risque d'accouchement prématuré (à moins de 37 semaines de gestation), celui de pression artérielle élevée chez les femmes et le risque d'un bébé de faible poids à la naissance (moins de 2500 g). Cependant, il semble que, lorsque vitamine D et calcium sont combinés, le risque d'accouchement prématuré soit augmenté. Les effets indésirables pour la mère n'étaient pas bien documentés. Bien qu'il existe des données indiquant que la supplémentation en vitamine D pourrait réduire le risque d'une pression artérielle élevée et augmenter la taille et le périmètre crânien à la naissance (**De-regil et al ., 2016**).

On remarque aussi qu'il y a 0,03 % des femmes enceintes sont dans les normes, par contre on ne voit aucun taux normal de la vitamine D chez les femmes témoins cela suppose que 100 % des femmes témoins représentaient un manque en vitamine D (carence, déficit, insuffisance).

D'après M Aziza, 75 % des femmes Algériennes présentaient une carence en vitamine D. C'est ce qui ressort d'une étude effectuée par le laboratoire de Biochimie du CHU de Tlemcen, durant la période janvier-mai 2015. La population concernée inclut des femmes de plus de 23 ans (**Aziza M., 2017**).

Nos données montrent que 50 % des femmes enceintes sont césarisées, ces dernière observent une hypovitaminose D et hypocalcémie. Sachant qu'au cours de l'accouchement un énorme travail sollicitant le muscle utérin, les contractions ayant lieu toutes les minutes par un manque de  $Ca^{2+}$  et de vit D donc les muscles utérins ne facilitent pas l'accouchement ce qui impose une césarienne.

On note que les femmes enceintes césarisées de la même tranche d'âge sont en surpoids par contre les non césarisées n'ont aucun problème de santé sauf un manque de vitamine D.

Le Dr Andrew Geller Anesthésiste au Cedars –Sinais (centre médical de Los Angeles) explique que les femmes ont souvent des taux faibles de vitamine D pendant la grossesse. Il a constaté que les patientes ayant un niveau faible de vitamine D ont connu une augmentation de la douleur lors de l'accouchement).

Compte tenu des résultats de cette étude, la prévention et le traitement des faibles niveaux de vitamine D chez les femmes enceintes pourrait avoir un impact significatif sur la réduction de la douleur pendant l'accouchement) (**Mayer A., 2014**).

Depuis 2013 déjà, le lien entre l'obésité et vitamine D était suspecté. En effet, une étude qui portait au total sur plus de 42 000 personnes avait démontré que plus que l'indice de masse corporelle (IMC) augmentait plus son taux de vit D diminuait (**Levy L ., 2015**).

Selon nos résultats, il n'avait pas différence significative entre les marqueurs vitaminiques (VitD, PTH,  $C^{2+}$ ) trouvés chez les femmes enceintes et les femmes, sauf pour la phosphatase alcaline qui était statistiquement significative et en augmentation chez les femmes enceintes

La PAL augmente naturellement pendant la croissance et pendant la grossesse. Donc on ne peut pas la prendre comme paramètre pour détecter une carence en vit D, et toute carence en vitamine D ne peut pas être recherché par l'intermédiaire de la PTH chez la femme enceinte. Environ 3% des grossesses se compliquent d'une maladie de foie (**Restellini et al., 2013**)

Les phosphatases alcalines placentaires apparaissent chez les femmes enceintes aux environs de la 20<sup>ème</sup> semaine de grossesse et augmente jusqu'au terme (**Iglesias A., 2017**).

L'activité sérique des PAL s'élève au cours de la grossesse, principalement du fait du passage dans la circulation maternelle de l'isoenzyme d'origine placentaire mais également du fait d'une hyperproduction d'isoenzyme osseuse (**Bacq Y., 2001**).

Dans notre étude, on observe une hypocalcémie chez les femmes enceintes due à une carence de la vitamine D, cette dernière est impliquée dans la régulation du calcium par un effet classique, où elle agit sur le rein en stimulant la réabsorption tubulaire du  $Ca^{2+}$  ; agit sur l'Os en rentrant sur la minéralisation osseuse ; agit sur l'intestin en stimulant l'absorption du  $Ca^{2+}$ . L'effet non classique de cette régulation fait intervenir l'hémostase osseuse, où le tissu osseux est en perpétuelle renouvellement. Le remodelage de l'os est réalisé grâce à plusieurs cellules, les ostéoblastes et ostéoclastes (**Camuzard et al., 2017**).

La supplémentation en calcium réduit le risque d'hypertension et de prééclampsie au cours de la grossesse. Étant donné que le calcium inhibe l'absorption en fer, la prise du supplément en calcium devrait se faire à distance de celle du supplément quotidien en fer et en acide folique (**Palacios G et al ., 2010**).

Nos résultats trouvent aussi qu'il n'y a pas une différence entre la vit D et la PTH chez les femmes enceintes et les femmes témoins. L'hyperparathyroïdie pendant la grossesse est diagnostiquée chez 0,5–1,4 % des femmes, son incidence pendant la grossesse reste encore inconnue. Huit cas sur 100 000 femmes enceintes dans la littérature américaine, et 200 cas jusqu'en 2017 sont à noter. Elle est associée à un risque important de complications maternelles et fœtales, comme la toxémie gravidique, les fausses couches, l'hypocalcémie néonatale, et la mortalité maternelle et fœtale élevée. Le traitement définitif de l'HPTP symptomatique pendant la grossesse, est la parathyroïdectomie, préférentiellement au deuxième trimestre, ou au début du 3e trimestre (**Ezzrouqui et al., 2018**)

Dans notre résultat, on note pour les deux catégories (FE et FT) une corrélation positive parfaite entre PTH et AGE. Veut dire que la PTH est faible durant la croissance et elle est normale naturellement veut dire qu'elle peut augmenter avec l'âge comme elle peut diminuer.

Le taux élevé de la PTH (Hyperparathyroïdie) s'observe surtout en cas d'insuffisance rénale, hypocalcémie provoquée par une insuffisance rénale chronique ; dialyse et de carence en vitamine D.

Le taux de la PTH basse (Hyporparathyroïdie) s'observe en cas, d'une chirurgie de la thyroïde, d'hypercalcémie de la mère pendant la grossesse. La PTH est alors diminuée chez le nouveau né, d'intoxication de la vitamine D, hyperparathyroïdie, de tumeur osseuse, de tumeur PTHrP. (**Iglesias Anabelle ., 2017**)

Une corrélation négative parfaite entre PAL et PTH il y'a une relation entre ces paramètres, si on aura un signe d'une hyperparathyroïdie, cette dernière va provoquer une ostéolyse donc une diminution de sécrétion de la PAL.

L'hyperparathyroïdie primaire conduit également à une perte de densité osseuse progressive pouvant engendrer des fractures pathologiques ou des troubles musculo-squelettiques.

L'hyperparathyroïdie secondaire contribue à l'ostéodystrophie rénale – complication courante de l'insuffisance rénale provoquant des douleurs articulaires. (**Alexandra Pihen., 2018**).

Une corrélation négative parfaite est obtenue entre Calcémie et l'âge, veut dire que la calcémie prédomine chez les femmes et augmente avec l'âge comme elle peut diminuer.

La vitamine D indispensable pour fixer le calcium. (**Nadine Ker Armel. ,2017**)

Même si l'ensemble des vitamines et des minéraux contribue au bon fonctionnement du corps humain, on sait maintenant que 4 micronutriments sont prioritaires pour la femme enceinte : l'acide folique, le fer, le calcium et la vitamine D. On les appelle micronutriments parce que le corps n'en utilise que de très faibles quantités. Ils jouent un rôle de premier plan au cours de toutes les étapes de la croissance de l'embryon et du fœtus.

Même si l'ensemble des vitamines et des minéraux contribue au bon fonctionnement du corps humain, on sait maintenant que 4 micronutriments sont prioritaires pour la femme enceinte : l'acide folique, le fer, le calcium et la vitamine D. On les appelle micronutriments parce que le corps n'en utilise que de très faibles quantités. Ils jouent un rôle de premier plan au cours de toutes les étapes de la croissance de l'embryon et du fœtus. (**Stéphanie Côté., 2019**)

## VII. Conclusion

Les connaissances sur la vitamine D ont beaucoup progressé ces dernières années, à travers cette étude exploratoire et selon les résultats obtenus sur le statut vitaminique D ainsi que les autres paramètres dont la parathormone, calcium et la phosphatase alcaline chez un échantillon des femmes (enceintes et témoins) nous pouvons constater que les taux de vitamine D sont bas chez la majorité des femmes, mais la carence touche quand même plus les femmes enceintes que les témoins (62% vs 58,3%).

Vu que la phosphatase alcaline augmente naturellement pendant la croissance et la grossesse on ne peut pas la prendre comme paramètre pour détecter une carence en vitamine D.

A la lumière de nos résultats qu'ont montrés aussi que les femmes enceintes ont une hypocalcémie due à une carence en vitamine D, et d'après les connaissances actuelles, il apparait que la vitamine D est impliquée dans la régulation du calcium par son effet classique et non classique.

Les résultats obtenus nous montrent que la parathormone chez les femmes témoins est la même chez les femmes enceintes, cette dernière a une relation inverse avec la vitamine D la concentration de PTH baisse lorsque celle de 25OHD augmente. La vitamine D et la PTH interviennent dans la régulation du calcium tout en agissant sur l'os, rein et l'intestin

Une relation de causalité est trouvée l'âge des femmes non enceintes et leur calcémie, ainsi que la PTH et le PAL. Effectivement, plus les femmes avancent dans l'âge et plus leur calcémie diminue ( $r=-0,572$ ). La même observation est à faire entre la parathormone et la phosphatase alcaline qui évoluent dans le sens opposé.

La tenue vestimentaire qui isole le corps de tout rayonnement ultraviolets et le faite que la plus part des femmes sont devenues des citadines alors qu'auparavant elles vivaient en milieu rurale donc elles sont moins exposées au soleil.

Toutes les maladies citées en cas de carence en vit D augmente les dépenses scio-économiques, prise en charge de malade par les caisses de sécurités sociales ainsi que la vie de malade qui est en péril il est recommandé d'attirer l'attention des médias à sensibiliser et inciter les femmes témoins et enceintes à faire un dosage de la vitamine D à fin de corriger la carence.

La vitamine D est indispensable pour la grossesse elle garantit la bonne santé de la mère et de son enfant tout comme l'acide folique (B9) est primordial dès le début de la grossesse car elle aide la fermeture du tube neural qui devient par la suite le cerveau et la colonne vertébrale.

Nous envisageons, enfin, quelques perspectives qui nous semblent nécessaires pour une meilleure compréhension de la carence en Vitamine D chez les femmes enceintes. Ce travail mériterait d'être complété par des recommandations et perspective.

- Récolter plus d'échantillons pour obtenir un bon résultat
- Surveiller le taux de vit D chez les femmes enceintes durant toute la période de grossesse (1<sup>er</sup> mois – 9<sup>e</sup> mois) pour suivre les changements des marqueurs biologiques
- Contrôler le taux de vit D des mamans avec le taux de leur nouveaux nés pour détecter les conséquences de l'hypovitaminose D chez les femmes enceintes.

Les femmes enceintes doivent :

- Suivre un régime alimentaire riche en vitamine D et s'exposer au soleil dès le début de la grossesse.
- Respecter le traitement recommandé par leur médecin pour éviter au maximum des complications de l'hypovitaminose D.

Réévaluation des apports journaliers en vitamine D en tenant compte de l'âge et du sexe et le poids, quelque soit la saison.

D'autres questions méritent d'être soulevées

- Demander dosage du Mg ++ (un manque en magnésium rend la vitamine D inefficace)
- Apport nutritionnel recommandé en vitamine D ( **Bastianett stéphane., 2004**)

| Age                                      | UI*           | Ug**         |
|--|---------------|--------------|
| <b>0 a 1 an</b>                          | <b>400 UI</b> | <b>10ug</b>  |
| <b>De 1an a 70 ans</b>                   | <b>600UI</b>  | <b>15ug</b>  |
| <b>Plus de 70 ans</b>                    | <b>800UI</b>  | <b>20ug</b>  |
| <b>Femmes enceintes et qui allaitent</b> | <b>600UI</b>  | <b>600ug</b> |



**A**

**Abboud Y, T.Saffaj, A.Chagraoui,A.El Bouari,K.Brouzi,O.Tanane, B.Ihssane.** 2014 characterization and antimicrobial activity of copper oxide nanoparticles (CONPs) produced using brown alga extract (*Bifurcaria bifurcata*). Applied Nanoscience, volume 4, issue5, pp571-576

**Ambroise Martin ,Afssa.**2001.Apports nutritionnels conseillés pour la population française.. Reproduction Nutrition Development, EDP Sciences, 2001, 41 (2), pp.119-128.

**Amokrane Imene.**2018.Causes et dangers de la carence en vitamine D, un symposium lui a été consacré à Alger.Liberté.

**Amstutz.V, J. Cornuz M,A. Krieg ,B. Favrat.**2011.Vitamine D:actualité et recommandations . Rev Med Suisse 2011; 7 : 0-0.

**B**

**Bacq Y.**2001. Hépatopathies au cours de la grossesse Hepatitis C virus: information and advice during pregnanc. Gastroentérologie Clinique et Biologique Vol 25, N° 8-9 - août 2001 pp. 791-798.

**Badenhoop K,Kurylowiez A,Ramos-Lopez E, Bednarezuk T.**2006.Vitamin D binding protein( DBP) gene polymorphism is associated with graves' disease and the vitamin D status in a polish population study.Exp clin endocrinol Diabetes .2006;114:329-35.

**Benali AI , DEMMOUCHE Abbassia.** 2016. Statut en vitamine D et en calcium chez les femmes enceintes et leurs nouveau-nés Intérêt du dosage de la vitamine D par électrochimiluminescence (ECLIA).P163.

**Bastianett Stéphane .** 2004.vitamine D.passeport santé.net

**Benhamou CL , Jean-Claude Souberbielle , Bernard Cortet , Patrice Fardellone , Jean-Bernard Gauvain , Thierry Thomas .**2011.pour le Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses (GRIO) 2011. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. Presse Med. 2011; 40: 673–682.

**Bochud Murielle , Idris Guessous, Idris Guessous.**2012. Vitamine D et maladie cardiovasculaire : aspects épidémiologiques. Rev Med Suisse 2012; volume 8. 2059-2065.

**Bontridder Isabelle.**2015.Quelle(s) vitamine(s) à quel âge ?.

**Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M.**2008. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Send to Endocr Rev. 2008 Oct; 29(6):726-76. doi: 10.1210/er.2008-0004. Epub 2008 Aug 11.

**Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E.** Vitamin D. Am J Physiol 1999; 277: F157-75

**C**

**Camuzard Olivier, Sabine Santucci-Darmanin, Georges F. Carle et Valérie Pierrefite-Carle .2017.** L'autophagie, un processus clé dans l'homéostasie osseuse. Med Sci (Paris)

Volume 33, Number 3, Mars 2017 Autophagie.

**Carlberg ,Angelika Friedel, Franz F. Roos, Peter Weber, and Manfred Eggersdorfer .2009.** Identified in samples of 71 pre-diabetic individuals of the VitDmet study changes in serum 25-hydroxyvitamin D 3. In an elegant study.

**Carole Emile. 2011.** Actualité sur la vitamine D. , d'après une communication de JY Nizou, CNBH, Angers octobre 2011 et FMC Biomnis, Lyon novembre 2011.

**Cavalier Etienne, JC.souberbielle,Dominique prié,Marie Courbebaisse, Gérard Friedlander, Pascal Houllier, Gérard Maruani, Catherine Comier. 2009.**Actualités sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminiq ue D. 2009-Elsevier Masson SAS- Tout droits réservés

**Chaumette Salomé . 2012.** DOULEUR DE L'IVG MEDICAMENTEUSE : EVALUATION ET RECHERCHE DE FACTEURS PREDICTIFS.P111

**Chen J, Doroudi M, Cheung J, et al. 2013.** Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1alpha,25(OH)(2)D(3). Cell Signal 25: 2362–2373.

**Cheng JB, Levine MA, Bell NH, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 is a key vitamin D 25-hydroxylase. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 7711-5**

**Côté Stéphanie.2019.**Lesvitamineset les minéraux durant la grossesse. Nutritionniste.Equipe naitre et grandir. AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA. Le guide pratique d'une grossesse en santé. 235 pages

**D**

**Daine Florence.2018.**Calcium. Organisme notifié n° 06797pages

**De cock.C ,Bruyere.O,Collette.J and Reginster JY.2008.**Vitamin D inadequacy in French Osteoporotic and osteopenic woman.Joint Bone Spine 2008;75(5):567!72)

**De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP.2016.**La supplémentation de la vitamine D chez la femme enceinte. Pregnancy and Childbirth Group.

**Dermott MC, 1987 .** Calcitonine et hormones calciotropes. Analyse. p8

**De Vernejoul MC, Marie PJ. 1996.** Cellules osseuses et remodelage osseux. In : Kuntz D, ed. Madadies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris : Flammarion, 1996 : 3-16.

**Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, et al.** 2012. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 20: 1444–1448

**Dubost C** .2017.Hypovitaminose D. Algorithm e s et relecture : M . Le Braz M ise en page : J. Caliri

**Duhamel JF**, (2011- 2012). Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en Vitamine D. Rapport, conclusions et recommandations.

## E

**Ezzerouqui A, Chafai K, Daoudi A, Chiriac M, Huynh P, Perforis A.** 2018. hyperparathyroïdie et grossesse :à propos d'un cas. *Annales d'Endocrinologie* Volume 79, Issue 4, September 2018, Page 427

## F

**Ferland G, S Laverty, F Beaudry , P.Vachon.**2011.Gait analysis and pain response of two rodent models of osteoarthritis.*Pharmacology.Biochemistry and behavior* 97(2011)603-610

## G

**Gao XH, Dwivedi PP, Omdahl JL, et al.** 2004. New topics in vitamin D Research . Page 136 - 237

**Gruffat X.**2017. Les dessous de l'alimentation bio. Éditions la mer salée.92Pages.

**Guillad.JC** .2015.La vitamine D. LAVOISIER MSP.P384.

**Gleneville J, Strugnell SA, DeLuca HF.**1998. Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev.* 1998 Oct; 78(4):1193-231.

**L.Groussin** , Janvier 2004 , chef de clinique – service d'endocrinologie et métabolisme –hopital Cochin – paris , Bilan phsopho calcique ; quand et comment ?

## H

**Haddad JG, Haddad JG1, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J.**1993. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest.* 1993 Jun;91(6):2552-5.

**Heaney RP, Dowell Ms, Hale CA, Bendich A.** 2003. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr.* 2003 Apr;22(2):142-6.

**Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA.**2009.Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr.* 2009 Jun;28(3):252-6.

**Holick MF, Bouillon .R,Norman.Aw ,Lips.P .2007.**Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Nov 8; 357(19):1980-1; author reply 1981-2.

## I

**Annabelle Iglesias.**2017.Guide pratique des analyses médicales de Pascal Dieusaert – 6e édition - Editions Maloine – avril 2015Guide pratique des analyses médicales de Pascal Dieusaert – 5e édition - Editions Maloine - mai 2009

## J

**Jean-Claude Souberbielle .2008.**(Hôpital Necker, Paris). Dosage de la vitamine D et PTH, actualités et perspectives pour l'exploration biologique de l'ostéoporose.

**Jody Coles, Dt. Iron Deficiency.P , Lee Rysdale, Dt.P .2008.** Séries de vidéos préparées pour le Programme de stage en diététique dans le Nord de l'Ontario;. Présentations disponibles sur demande à Lee Rysdale à lrysdale@opha.on.ca.

## K

**Karlic H, Varga F. 2013.** Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. Clin. Epigenetics 2: 55–61.

**Ker Armel Nadine .2017.** Le calcium, c'est bon pour nous ! (et Bébé !).Parents.santé magazine.

**Kraenzlin M.** Ostéomalacie. Forum Med Suisse. 2003; 32/33: 754-763

## L

**Landrier JC. 2014.** Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL 2014, 21(3) D302 c J.-F. Landrier, Published by EDP Sciences 2014 DOI: 10.1051/ocl/201400

**Le bouc Yves .2012.**Aspects biologiques , moléculaires et cliniques de l'axe GH /IGF-I.271pages .

**Leheste JR, Melsen F,Wellner M, et al.** Hypocalcemia and osteopathy in mice with kidney-specific megalin gene defect. FASEB J 2003; 17: 247-9

**Levy Laurene .2015.**prendre de la vitamine D pour réduire l'obésité ?.Magazine santé.

**LipsP., 2001.** Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. Endocrine Reviews, 22(4), 477-501.

**Lisse Thomas S, Justine Bacchetta, Jessica L Sea , Rene F Chun ,Barbara Gales, John S Adams, Isidro B Salusky, Martin Hewison .2013.** Fibroblast growth factor 23 inhibits extrarenal synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in human monocytes. **p: 80.**

## M

**MacLaughlin.J , Holick MF.1985.** Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985 Oct; 76(4):1536-8.

**M.Aziza.2017.** Vitamine D : une large proportion des femmes Algériennes en sont déficitaires.Le quotidien D'Oran.

**Maitre SC., T.Bui.2011.** Vitamine D et grossesse. *Annales d'Endocrinologie* 72 (2011) S23-S28.

**Malzac B.** Physiologie intégrée, métabolisme phosphocalcique. D.A.R. C.H.U. Nice.P13

**Mandal Ananya .2011.** La carence en vitamine D pendant la grossesse peut soulever le risque de diabète gestationnel : Étude.

**Mayer Agathe.2014** La vitamine D réduirait les douleurs pendant l'accouchement.

**McCarron DA1, Reusser .1999.** ME Finding consensus in the dietary calcium-blood pressure debate. *J Am Coll Nutr.* 1999 Oct;18(5 Suppl):398S-405S.

**MEUNIER, E.-Martin et Joseph Yvon THÉRIAULT, dir. 2007 ,** Les impasses de la mémoire : histoire, filiation, nation et religion (Montréal, Fides, 2007), 388 p.

## N

**Nemere I, Garbi N, Hammerling GJ, et al. 2010.** Intestinal cell calcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D3-MARRS (membrane-associated, rapid response steroid-binding) receptor/PDIA3/Erp57. *J. Biol. Chem.* 285: 31859–31866

## O

**Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. 2012.** The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 33: 456–592.

**P**

**Palacios G., Cowled C., Bussetti A.V., Savji N., Weir R., Wick I., Travassos da Rosa A., Calisher C.H., Tesh R.B., Boyle D., Lipkin W.I.** 2010. Rapid molecular strategy for orbivirus detection and characterization. *J. Clin. Microbiol.* 2010;49:2314–2317

**Pascussi JM, Marie-José Vilarem.**2005. Ostéomalacie consécutive à la prise prolongée de médicaments sur la piste de PXR, un récepteur impliqué dans la détoxification Drug-induced osteomalacia : possible role of PXR, a receptor involved in detoxification. Volume 21, Number 6-7, juin–juillet 2005.

**Pihen Alexandra** .2018.Hyperparathyroïdie.Journaliste scientifique.Passeport santé.

**Prentice A, Schoenmakers I, Jones KS, Jarjou LMA, Goldberg GR** . 2009. Vitamin D Deficiency and Its Health Consequences in Africa. *Clinic Rev Bone Miner Metab.* 2009; 7:94-106

**R**

**Restellini S<sup>1</sup>, Kherad O, Jairath V, Martel M, Barkun AN.**2013. Red blood cell transfusion is associated with increased rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*;37(3):316-22.

**S**

**Safadi FF, Thornton P, Magiera H, et al.** 1999. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J. Clin. Invest.* 103: 239–251.

**SAMUEL.S,M. D. SITRIN.** « Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation », *Nutr Rev.* 2008;66(10 Suppl 2):S116-124

**Sean R. Hosein,Ying Chen,Jeremy Mcgee, Xianming Chen ,Thompson N Doman ,Xueqian Gong,Youyan Zhang, Nicole Hamm, Xiwen Ma,Richard EHiggs et al** .2011.Identification of druggable cancer driver genes amplified across TCGA datastes.

**Souberbielle .JC** . 2015. (Hôpital Necker, Paris). Dosage de la vitamine D et PTH, actualités et perspectives pour l'exploration biologique de l'ostéoporose.

**Sirault.B** .2017.Hypo et hypercalcémies : du diagnostic au traitement . *Rev Med Brux* - 2017 339.

**T**

**T Bui , S Christin-Maitre.**2011.Vitamine D et grossesse. *Anales d'endocrinologie* 72(2011)S23-S28.

**Tangpricha V1, Pearce EN, Chen TC, Holick MF.**2002. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002 Jun 1;112(8):659-62.

**T Bui Timsit M.A** .2003. Grossesse et douleurs rhumatologiques lombaires basses et de la ceinture pelvienne. 10.1016/j.gyobfe.2003.06.004.

**Tissandié Emilie , Yann Guéguen, Jean-Marc A.Lobaccaro, Jocelyne Aigueperse et Maâmar Souidi.** 2006. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 1095–1100

**Turano C, Gaucci E, Grillo C, et al.** 2011. ERp57/GRP58: a protein with multiple functions. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 16: 539–563

## V

**van Schoor NM1, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P.**2008. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone.* 2008 Feb;42(2):260-6. doi: 10.1016/j.bone.2007.11.002. Epub 2007 Nov 17.

**Vieux.Florent , Matthieu Maillot ,Constant Florence , Adam Drewnowski .** 2009. Water and beverage consumption among children aged4-13 years in France :Analyses of INCA 2( etude individuelle nationale des consommations Alimentaires 2006-2007)data. *Public Health nutrition* 19(13)2308-2314

---

# *ANNEXES*

---



**Annexe 1 : Automate mini-VIDAS**



**Annexe 2 : Coffret des réactifs et les principes analytiques**



**Annexe 3 : Auto-analyseur SELECTRA PROM**



**Annexe 4 : auto-analyseur Roch/Hitachi COBAS E 411**

**Annexe 4 :** Tableau des données des différents paramètres des femmes enceintes

|        |                |                |       |                |
|--------|----------------|----------------|-------|----------------|
| normes | 00-279<br>UI/L | 84-108<br>mg/l | 30-80 | 15-65<br>pg/ml |
|--------|----------------|----------------|-------|----------------|

**Femmes enceintes :**

| age            | PAL   | calcémie | vit D | PTH    |       |
|----------------|-------|----------|-------|--------|-------|
| 23             | 156   | 85,35    | 9     | 27,44  |       |
| 26             | 175   | 91,61    | 9     | 18,15  |       |
| 33             | 114   | 85,86    | 15,2  | 31,96  |       |
| 32             | 153   | 82,55    | 8,1   | 54,4   |       |
| 32             | 49    | 94,48    | 8,4   | 140,6  |       |
| 21             | 47    | 90       | 12,1  | 36,32  |       |
| 31             | 67    | 88       | 19    | 50,99  |       |
| 42             | 150   | 94,88    | 7,55  | 125    |       |
| 28             | 194   | 90,15    | 8,01  | 104,5  |       |
| 33             | 159   | 82,9     | 7,79  | 143,91 |       |
| 36             | 199   | 88,02    | 14    | 53,36  |       |
| 31             | 114   | 95       | 8,1   | 30,53  |       |
| 35             | 69    | 86,87    | 29,22 | 51     |       |
| 30             | 238   | 91,25    | 22,47 | 47,44  |       |
| 24             | 128   | 94,76    | 20,97 | 79,61  |       |
| 29             | 40,46 | 91,44    | 32    | 52,44  |       |
| 42             | 156   | 90,96    | 9,8   | 44,34  |       |
| 40             | 137   | 91,74    | 8,1   | 62,6   |       |
| 40             | 257   | 85       | 9     | 36,85  |       |
| 26             | 180   | 101,42   | 8,1   | 50,39  |       |
| 31             | 114   | 95       | 8,1   | 30,53  |       |
| 29             | 240   | 87       | 8,1   | 31,44  |       |
| <b>Moyenne</b> | 31,55 | 142,57   | 90,19 | 12,82  | 59,26 |
| <b>Min</b>     | 21,00 | 40,46    | 82,55 | 7,55   | 18,15 |

|                           |       |        |        |       |        |
|---------------------------|-------|--------|--------|-------|--------|
| <b>Max</b>                | 42,00 | 257,00 | 101,42 | 32,00 | 143,91 |
| <b>deviation standard</b> | 5,89  | 62,83  | 4,64   | 7,32  | 36,62  |
| <b>erreur standard</b>    | 1,26  | 13,40  | 0,99   | 1,56  | 7,81   |

Matrice (Coef. de corrélation de Pearson) :

|          | age    | PAL    | calcémie | vit D         | PTH          |
|----------|--------|--------|----------|---------------|--------------|
| age      | 1,000  | 0,186  | -0,131   | -0,123        | <b>0,232</b> |
| PAL      | 0,186  | 1,000  | -0,165   | <b>-0,390</b> | -0,129       |
| calcémie | -0,131 | -0,165 | 1,000    | -0,056        | 0,069        |
| vit D    | -0,123 | -0,390 | -0,056   | 1,000         | -0,144       |
| PTH      | 0,232  | -0,129 | 0,069    | -0,144        | 1,000        |

*En gras, valeurs significatives (hors diagonale) au seuil alpha=0,050 (test bilatéral)*

|       |  |  |  |  |
|-------|--|--|--|--|
| F_Enc | XLSTAT 7.5.2 - Matrice de similarité/dissimilarité (corrélation ...) - le 09/07/2019 à 21:46:51            |  |  |  |
|       | Données : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$B\$5:\$F\$26 / 22 lignes et 5 colonnes |  |  |  |
|       | Les calculs sont effectués en croisant les colonnes  |  |  |  |
|       | Aucune donnée manquante détectée   |  |  |  |
|       | Coef. de corrélation de Pearson (similarité dans l'intervalle [-1,+1])                                     |  |  |  |

**Annexe 5** : Tableau des données des différents paramètres des femmes témoins

|        |       |             |             |             |
|--------|-------|-------------|-------------|-------------|
| normes | 30-80 | 15-65 pg/ml | 84-108 mg/l | 00-279 UI/L |
|--------|-------|-------------|-------------|-------------|

**Témoins :**

| Age | Vit D | PTH   | Calcémie | PAL   |
|-----|-------|-------|----------|-------|
| 26  | 8,1   | 50,39 | 101,42   | 180   |
| 24  | 8,1   | 45    | 106      | 150   |
| 29  | 8,1   | 160,3 | 86,9     | 42,18 |
| 26  | 7,48  | 79,43 | 89,51    | 139   |
| 40  | 25    | 49,15 | 90       | 79    |

|    |    |       |       |     |
|----|----|-------|-------|-----|
| 38 | 22 | 36,19 | 84,48 | 139 |
|----|----|-------|-------|-----|

Matrice (Coef. de corrélation de Pearson) :

|                                    |       |       |        |        |        |
|------------------------------------|-------|-------|--------|--------|--------|
| <b>Moyenne</b>                     | 32,50 | 12,41 | 59,76  | 93,19  | 151,18 |
| <b>Min</b>                         | 24,00 | 7,48  | 36,19  | 84,00  | 42,18  |
| <b>Max</b>                         | 41,00 | 25,00 | 160,30 | 106,00 | 257,00 |
| <b>Déviati<br/>on<br/>standard</b> | 6,33  | 6,60  | 34,82  | 8,09   | 61,67  |
| <b>Erreur<br/>standard</b>         | 1,35  | 1,41  | 7,42   | 1,72   | 13,15  |

|    |       |       |        |     |
|----|-------|-------|--------|-----|
| 41 | 11,5  | 62    | 94,3   | 173 |
| 32 | 11,2  | 74,67 | 105    | 138 |
| 30 | 22,27 | 47,44 | 91,25  | 238 |
| 40 | 9     | 36,85 | 85     | 257 |
| 27 | 8,1   | 38    | 100,43 | 95  |
| 37 | 8,1   | 37,67 | 84     | 184 |

|           |  |  |  |  |  |  |  |  |
|-----------|--|--|--|--|--|--|--|--|
| F_Témoins |  |  |  |  |  |  |  |  |
|           | XLSTAT 7.5.2 - Matrice de similarité/dissimilarité (corrélation ...) - le 09/07/2019 à 21:47:18            |  |  |  |  |  |  |  |
|           | Données : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$I\$5:\$M\$16 / 12 lignes et 5 colonnes |  |  |  |  |  |  |  |
|           | Les calculs sont effectués en croisant les colonnes  |  |  |  |  |  |  |  |
|           | Aucune donnée manquante détectée   |  |  |  |  |  |  |  |
|           | Coef. de corrélation de Pearson (similarité dans l'intervalle [-1,+1])                                     |  |  |  |  |  |  |  |

|          | age    | vit D        | PTH           | calcémie      | PAL           |
|----------|--------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| age      | 1,000  | <b>0,448</b> | <b>-0,252</b> | <b>-0,573</b> | <b>0,210</b>  |
| vit D    | 0,448  | 1,000        | <b>-0,261</b> | <b>-0,285</b> | -0,005        |
| PTH      | -0,252 | -0,261       | 1,000         | -0,096        | <b>-0,573</b> |
| calcémie | -0,573 | -0,285       | -0,096        | 1,000         | -0,107        |
| PAL      | 0,210  | -0,005       | -0,573        | -0,107        | 1,000         |

XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 21:59:01

Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$B\$5:\$B\$26 / 22 lignes et 1 colonne

Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$F\$5:\$F\$26 / 22 lignes et 1 colonne

Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) :

|                    |       |
|--------------------|-------|
| Valeur observée    | 0,232 |
| p-value bilatérale | 0,298 |
| Alpha              | 0,05  |

Conclusion

Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation.

Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.

Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) :

|                    |        |
|--------------------|--------|
| Valeur observée    | -0,390 |
| p-value bilatérale | 0,073  |
| Alpha              | 0,05   |

Conclusion

Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation.

Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.

Seuil de signification : 0,05

*En gras, valeurs significatives (hors diagonale) au seuil alpha=0,050 (test bilatéral)*

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
| XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 21:59:41   |  |  |  |  |
| Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$C\$5:\$C\$26 / 22 lignes et 1 colonne |  |  |  |  |
| Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$E\$5:\$E\$26 / 22 lignes et 1 colonne |  |  |  |  |
| Seuil de signification : 0,05  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|
| XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 22:00:31   |  |  |  |  |
| Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$I\$5:\$I\$16 / 12 lignes et 1 colonne |  |  |  |  |
| Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$J\$5:\$J\$16 / 12 lignes et 1 colonne |  |  |  |  |
| Seuil de signification : 0,05  |  |  |  |  |

|  |       |  |  |  |
|--|-------|--|--|--|
| Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) : |       |  |  |  |
|  |       |  |  |  |
| Valeur obser   | 0,448 |  |  |  |
| p-value bilat  | 0,144 |  |  |  |
| Alpha  | 0,05  |  |  |  |

**Conclusion**

Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation. Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.

XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 22:01:12

Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$I\$5:\$I\$16 / 12 lignes et 1 colonne

Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$K\$5:\$K\$16 / 12 lignes et 1 colonne

Seuil de signification : 0,05

|  |        |  |  |  |
|--|--------|--|--|--|
| Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) : |        |  |  |  |
|  |        |  |  |  |
| Valeur obser   | -0,252 |  |  |  |
| p-value bilat  | 0,429  |  |  |  |
| Alpha  | 0,05   |  |  |  |

**Conclusion**

Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation. XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 22:02:18

Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$I\$5:\$I\$16 / 12 lignes et 1 colonne

Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$L\$5:\$L\$16 / 12 lignes et 1 colonne

Seuil de signification : 0,05

### **Agecalcémie**

Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) :

---

|                    |        |
|--------------------|--------|
| Valeur observée    | -0,573 |
| p-value bilatérale | 0,052  |
| Alpha              | 0,05   |

---

#### Conclusion

Au seuil de signification  $\text{Alpha}=0,050$  on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation. Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.

XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 22:02:42

Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage =  $\$I\$5:\$I\$16$  / 12 lignes et 1 colonne

Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage =  $\$M\$5:\$M\$16$  / 12 lignes et 1 colonne

Seuil de signification : 0,05

#### PTH-PAL

XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à

22:06:16

Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage =  $\$K\$5:\$K\$16$  / 12 lignes et 1 colonne

Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage =  $\$M\$5:\$M\$16$  / 12 lignes et 1 colonne

Seuil de signification : 0,05

#### Conclusion

Au seuil de signification  $\text{Alpha}=0,050$  on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation.

Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.

Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.

### **age-PAL**

---

|                    |       |
|--------------------|-------|
| Valeur observée    | 0,210 |
| p-value bilatérale | 0,513 |
| Alpha              | 0,05  |

---

#### Conclusion

Au seuil de signification  $\text{Alpha}=0,050$  on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation.

Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.

Test de corrélation de Pearson (test paramétrique)

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 22:03:29   |  |  |  |
| Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$J\$5:\$J\$16 / 12 lignes et 1 colonne |  |  |  |
| Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$K\$5:\$K\$16 / 12 lignes et 1 colonne |  |  |  |
| Seuil de signification : 0,05  |  |  |  |

Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) :

|                    |        |
|--------------------|--------|
| Valeur observée    | -0,261 |
| p-value bilatérale | 0,412  |
| Alpha              | 0,05   |

Conclusion

Au seuil de signification  $\text{Alpha}=0,050$  on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation.

Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.

XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 22:05:38

Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$J\$5:\$J\$16 / 12 lignes et 1 colonne

Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage = \$L\$5:\$L\$16 / 12 lignes et 1 colonne

Seuil de signification : 0,05

|  |        |  |  |
|--|--------|--|--|
| Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) : |        |  |  |
| Valeur obser   | -0,285 |  |  |
| p-value bilat  | 0,369  |  |  |
| Alpha  | 0,05   |  |  |

Conclusion

Au seuil de signification  $\text{Alpha}=0,050$  on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation.

Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.

Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) :

|                    |        |
|--------------------|--------|
| Valeur observée    | -0,573 |
| p-value bilatérale | 0,051  |
| Alpha              | 0,05   |

Conclusion

Au seuil de signification  $\text{Alpha}=0,050$  on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation. Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.

XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 10/07/2019 à 01:30:14

Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage =  $\$I\$5:\$I\$16$  / 12 lignes et 1 colonne

Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil1 / plage =  $\$L\$5:\$L\$16$  / 12 lignes et 1 colonne

Seuil de signification : 0,05

Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) :

|                    |        |
|--------------------|--------|
| Valeur observée    | -0,573 |
| p-value bilatérale | 0,052  |
| Alpha              | 0,05   |

Conclusion

Au seuil de signification  $\text{Alpha}=0,050$  on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation. Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.

**Annexe 3 :** Tableau des répartitions des données selon les antécédents chirurgicaux et médicamenteux

Annexes

| Femme 1            | Femme 2                              | Femme 3                        | Femme 4                  | Femme 5                         | Femme 6                        |                       |                       |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Age                | 34,00 €                              | 20,00 €                        | 32,00 €                  | 30,00 €                         | 45,00 €                        |                       | 33,00 €               |
| Poids (Kg)         | 40,00 €                              | 58,00 €                        | 59,00 €                  | 80,00 €                         | 64,00 €                        |                       | 80,00 €               |
| Région             | Ain Soltan                           | K.miliana                      | K.miliana                | Sidi Lakhdher                   | Ain chyekh                     |                       | Tarek Ibn Ziyed       |
| Régime Alimentaire | Pas trop salé                        | Sans sel stricte               | Régime normal            | Régime normal                   | Trop sucré ++                  |                       | Un peu trop salé      |
|                    | Pas trop gras                        | Gras +                         |                          |                                 | Pas trop salé                  |                       |                       |
|                    | Pas trop salé                        |                                |                          |                                 |                                |                       |                       |
|                    | (régime +)                           |                                |                          |                                 |                                |                       |                       |
| Antécédents        |                                      |                                |                          |                                 |                                |                       |                       |
| Chirurgicaux       | Non                                  | Non                            | Non                      | Césarienne                      | Césarienne                     |                       | Césarienne            |
| Médicaux           | Tri fer +                            | Elle ne prend aucun traitement | Zanitra                  | Calcium                         | Tri fer +                      |                       | Injection (vit D3)    |
|                    | Calcium                              | --                             | Spasfon                  | Une injection (Vit D3)          | Calcium                        |                       |                       |
|                    |                                      |                                |                          | Lévothyrox 75 ug jusqu'à 100 ug | Magnésium                      |                       |                       |
|                    |                                      |                                |                          |                                 |                                |                       |                       |
| Maladies associées | Une hypocalcémie (crampe musculaire) | --                             | Anémie                   | Hypothyroïdie                   | Anémie                         |                       | Carence en vitamine D |
|                    | Anémie                               | Carence en vitamine D          | Des douleurs abdominales | Hypocalcémie                    | Hypocalcémie                   |                       |                       |
|                    | Carence en vitamine D                |                                | Carence en vit D         | Carence en vitamine D           | (avant et durant la grossesse) | Carence en vitamine D |                       |

|            |    |    |    |    |    |    |
|------------|----|----|----|----|----|----|
| Age        | 34 | 20 | 32 | 30 | 45 | 33 |
| Poids (Kg) | 40 | 58 | 59 | 80 | 64 | 80 |

|                          |        |                     |            |            |            |                                      |  |  |
|--------------------------|--------|---------------------|------------|------------|------------|--------------------------------------|--|--|
| Age                      | 34     | 20                  | 32         | 30         | 45         | 33                                   |  |  |
| Poids (Kg)               | 40     | 58                  | 59         | 80         | 64         | 80                                   |  |  |
| Antécédents chirurgicaux |        |                     |            |            |            |                                      |  |  |
| Statut Calcémique        | Non    | Non                 | Non        | Césarisée  | Césarisée  | Césarisée                            |  |  |
|                          | ⊃ VitD | Carence en vitamine | Carence en | Carence en | Carence en | Carence en vitamine D + Hypocalcémie |  |  |

| Age (an) | Poids (Kg) | Antécédents chirurgicaux | Statut de la Vitamine D | Statut Calcémique | Statut Calcémique                   |  |
|----------|------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------------------|--|
| 34       | 40         | Non                      | ↘ VitD                  | ↘ VitD            | ↘ VitD                              |  |
| 20       | 58         | Non                      | ↘ VitD                  | ↘ VitD            | ↘ VitD                              |  |
| 32       | 59         | Non                      | ↘ VitD                  | ↘ VitD            | ↘ VitD                              |  |
| 30       | 80         | Césarisée                | ↘ VitD + ↘ T            | ↘ VitD + ↘ T      | ↘ VitD + ↘ TSH + ↘ Ca <sup>2+</sup> |  |
| 45       | 64         | Césarisée                | ↘ VitD + ↘ C            | ↘ VitD + ↘ C      | ↘ VitD + ↘ Ca <sup>2+</sup>         |  |
| 33       | 80         | Césarisée                | ↘ VitD + ↘ C            | ↘ VitD + ↘ C      | ↘ VitD + ↘ Ca <sup>2+</sup>         |  |
| 28,67    | 52,33      | Non                      | #DIV/0!                 | #DIV/0!           | #DIV/0!                             |  |
| 36,00    | 74,67      | Césarisée                | #DIV/0!                 | #DIV/0!           | #DIV/0!                             |  |

|            | Age (an) | Poids (Kg) | Antécédents chirurgicaux | Statut Calcémique | Statut Calcémique | Statut Calcémique  |
|------------|----------|------------|--------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Femmes End |          |            |                          |                   |                   |                    |
|            | 50       | 28,67      | 52,33                    | Non               | ↘ VitD            | Normal             |
|            | 50       | 36,00      | 74,67                    | Césarisée         | ↘ VitD            | ↘ Ca <sup>2+</sup> |

|          |   |
|----------|---|
| age      | XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 21:01:16<br>Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$C\$7:\$C\$28 / 22 lignes et 1 colonne<br>Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$D\$7:\$D\$28 / 22 lignes et 1 colonne<br>Nombre total de lignes ignorées : 10<br>Seuil de signification : 0,05 |
|          | Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) :  |
|          | Valeur obser 0,058  |
|          | p-value bilat 0,857   |
|          | Alpha 0,05  |
|          | Conclusion :<br>Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation.<br>Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.  |
| VitD     | XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 21:01:42<br>Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$E\$7:\$E\$28 / 22 lignes et 1 colonne<br>Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$F\$7:\$F\$28 / 22 lignes et 1 colonne<br>Nombre total de lignes ignorées : 10<br>Seuil de signification : 0,05 |
|          | Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) :  |
|          | Valeur obser -0,114   |
|          | p-value bilat 0,724   |
|          | Alpha 0,05  |
|          | Conclusion :<br>Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation.<br>Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.  |
| Pal      | XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 21:02:09<br>Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$G\$7:\$G\$28 / 22 lignes et 1 colonne<br>Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$H\$7:\$H\$28 / 22 lignes et 1 colonne<br>Nombre total de lignes ignorées : 10<br>Seuil de signification : 0,05 |
|          | Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) :  |
|          | Valeur obser -0,083   |
|          | p-value bilat 0,798   |
|          | Alpha 0,05  |
|          | Conclusion :<br>Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation.<br>Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.  |
| Calcémie | XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 21:03:12<br>Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$I\$7:\$I\$28 / 22 lignes et 1 colonne<br>Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$J\$7:\$J\$28 / 22 lignes et 1 colonne<br>Nombre total de lignes ignorées : 10<br>Seuil de signification : 0,05 |
|          | Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) :  |
|          | Valeur obser 0,190  |
|          | p-value bilat 0,554   |
|          | Alpha 0,05  |
|          | Conclusion :<br>Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation.<br>Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.  |
| PTH      | XLSTAT 7.5.2 - Tests de corrélation - le 09/07/2019 à 21:03:44<br>Variable 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$K\$7:\$K\$28 / 22 lignes et 1 colonne<br>Variable 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$L\$7:\$L\$28 / 22 lignes et 1 colonne<br>Nombre total de lignes ignorées : 10<br>Seuil de signification : 0,05 |
|          | Test de corrélation de Pearson (test paramétrique) :  |
|          | Valeur obser -0,169   |
|          | p-value bilat 0,600   |
|          | Alpha 0,05  |
|          | Conclusion :<br>Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle d'absence de corrélation.<br>Autrement dit, la corrélation n'est pas significative.  |

XLSTAT 7.5.2 - Comparaison de 2 échantillons indépendants - le 09/07/2019 à 21:41:46  
 Echantillon 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$C\$7:\$C\$28 / 22 lignes et 1 colonne  
 Echantillon 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$D\$7:\$D\$18 / 12 lignes et 1 colonne  
 Aucune donnée manquante détectée  
 Seuil de signification : 0,05

Statistiques descriptives :

| Echantillon | Fréquence | Moyenne | Variance | Ecart-type | Type de la mo | Minimum | 1er Quart | Médiane | 3ième quart | Maximum |
|-------------|-----------|---------|----------|------------|---------------|---------|-----------|---------|-------------|---------|
| Enc         | 22        | 31,545  | 34,736   | 5,894      | 1,257         | 21,000  | 28,000    | 31,000  | 35,000      | 42,000  |
| T           | 12        | 32,500  | 40,091   | 6,332      | 1,828         | 24,000  | 26,500    | 31,000  | 39,000      | 41,000  |

Test de Mann-Whitney / test bilatéral :

Remarque : la variance du U de Mann-Whitney a été calculée en tenant compte des ex æquo

|                 |         |
|-----------------|---------|
| U               | 126,000 |
| U (espérance)   | 132,000 |
| U (variance)    | 765,765 |
| Z (valeur obs)  | -0,217  |
| Z (valeur crit) | 1,960   |
| p-value bilat   | 0,828   |
| Alpha           | 0,05    |

Le U de Mann-Whitney est centré réduit et testé par rapport à la loi normale

Conclusion :

Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle les échantillons ne sont pas différents. Autrement dit, la différence entre les échantillons n'est pas significative.

XLSTAT 7.5.2 - Comparaison de 2 échantillons indépendants - le 09/07/2019 à 21:42:23  
 Echantillon 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$E\$7:\$E\$28 / 22 lignes et 1 colonne  
 Echantillon 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$F\$7:\$F\$18 / 12 lignes et 1 colonne  
 Aucune donnée manquante détectée  
 Seuil de signification : 0,05

Statistiques descriptives :

| Echantillon | Fréquence | Moyenne | Variance | Ecart-type | Type de la mo | Minimum | 1er Quart | Médiane | 3ième quart | Maximum |
|-------------|-----------|---------|----------|------------|---------------|---------|-----------|---------|-------------|---------|
| Enc         | 22        | 12,823  | 53,546   | 7,317      | 1,560         | 7,550   | 8,100     | 9,000   | 15,200      | 32,000  |
| T           | 12        | 12,413  | 43,527   | 6,598      | 1,905         | 7,480   | 8,100     | 8,550   | 16,750      | 25,000  |

Test de Mann-Whitney / test bilatéral :

Remarque : la variance du U de Mann-Whitney a été calculée en tenant compte des ex æquo

|                 |         |
|-----------------|---------|
| U               | 136,500 |
| U (espérance)   | 132,000 |
| U (variance)    | 742,941 |
| Z (valeur obs)  | 0,165   |
| Z (valeur crit) | 1,960   |
| p-value bilat   | 0,869   |
| Alpha           | 0,05    |

Le U de Mann-Whitney est centré réduit et testé par rapport à la loi normale

Conclusion :

Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle les échantillons ne sont pas différents. Autrement dit, la différence entre les échantillons n'est pas significative.

XLSTAT 7.5.2 - Comparaison de 2 échantillons indépendants - le 09/07/2019 à 21:42:59  
 Echantillon 1 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$G\$7:\$G\$28 / 22 lignes et 1 colonne  
 Echantillon 2 : classeur = pratique-1.xlsx / feuille = Feuil3 / plage = \$H\$7:\$H\$18 / 12 lignes et 1 colonne  
 Aucune donnée manquante détectée  
 Seuil de signification : 0,05

Statistiques descriptives :

| Echantillon | Fréquence | Moyenne | Variance | Ecart-type | Type de la mo | Minimum | 1er Quart | Médiane | 3ième quart | Maximum |
|-------------|-----------|---------|----------|------------|---------------|---------|-----------|---------|-------------|---------|
| Enc         | 22        | 142,566 | 3947,682 | 62,831     | 13,396        | 40,460  | 114,000   | 151,500 | 180,000     | 257,000 |
| T           | 12        | 59,758  | 1212,219 | 34,817     | 10,051        | 36,190  | 37,835    | 48,295  | 68,335      | 160,300 |

Test de Mann-Whitney / test bilatéral :

Remarque : la variance du U de Mann-Whitney a été calculée en tenant compte des ex æquo

|                 |         |
|-----------------|---------|
| U               | 227,000 |
| U (espérance)   | 132,000 |
| U (variance)    | 769,412 |
| Z (valeur obs)  | 3,425   |
| Z (valeur crit) | 1,960   |
| p-value bilat   | 0,001   |
| Alpha           | 0,05    |

Le U de Mann-Whitney est centré réduit et testé par rapport à la loi normale

Conclusion :

Au seuil de signification Alpha=0,050 on ne peut pas rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle les échantillons ne sont pas différents.

