

**RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou**  
**Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques**  
**Département de Biochimie-Microbiologie**



## **Mémoire**

**En vue de l'obtention du Diplôme de Master**  
**Spécialité : Sciences Biologiques**  
**Option : Biochimie Appliquée**

### **Thème**

# **Étude de l'influence de la vitamine D dans les maladies cardiovasculaires**

#### **Réalisé par :**

Mlle Berkani Fetta  
Mlle Bey Lylia

#### **Devant le jury :**

<b>Présidente</b>	Mme Bedouhene-Fenane Samia	MCB à l'UMMTO
<b>Encadreur</b>	Mme Bouakiz Sarah	Résidente en biochimie médicale
<b>Co-encadreur</b>	Mr Mati Abderrahmane	Professeur à l'UMMTO
<b>Examinatrice</b>	Mme Messaoudi-Mohamdi Djamila	MAA à l'UMMTO

**Soutenu le : 17/07/2019**

# *Remerciements*

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de biochimie au CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou.

En tout premier lieu, nous remercions le bon Dieu, tout puissant, de nous avoir donné l'audace pour dépasser toutes les difficultés.

Notre plus grande gratitude va à notre encadreur Madame **Bouakiz Sarah**, résidente en biochimie médicale, qu'elle trouve ici l'expression de notre très vive reconnaissance pour sa disponibilité, son aide, ses conseils, ainsi qu'à ses qualités relationnelles et humaines.

Nous exprimons toute notre reconnaissance à notre co-encadreur Monsieur **Mati Abderrahmane**, professeur à l'UMMTO, de nous avoir aidé et dirigé dans notre travail. Nous tenons également à le remercier de son écoute et compréhension à notre égard durant ces 2 années de master. Le respect et l'estime que nous éprouvons à son égard est sans limite.

Nous tenons aussi à exprimer notre grande reconnaissance et profonde gratitude à la présidente du jury Madame **Bedouhene-Fenane Samia**, maître de conférences de classe B à l'UMMTO et à l'examinatrice Madame **Messaoudi-Mohamdi Djamila**, maître assistante de classe A pour avoir accepté de juger ce travail.

Nous remercions Madame **Dahmani Dalila**, maître assistante en biochimie et chef de service du laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou de nous avoir permis de réaliser notre travail au niveau de son laboratoire.

Afin de n'oublier personne, mes vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui nous ont aidé à la réalisation de ce modeste mémoire en particulier le personnel du laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohammed de Tizi Ouzou.

*Merci.*

# *Dédicaces*

Je tiens à remercier tous ceux qui me sont chers et qui ont participé à l'obtention de mon diplôme :

**À mes chers parents**, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien-être. Je vous aime.

**À mes grands-parents**, je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance, à tous vos vœux de réussite que vous m'avez tant souhaités depuis des années, j'espère que votre bénédiction m'accompagnera toujours. Ayi, vavas je vous aime tellement.

**À mon petit frère**, sans qui ma vie aurait été si maussade et sans gout, je ne peux que te souhaiter de la réussite et du bonheur dans ta vie, je t'aime.

**À mes amis**, particulièrement « les miila », Adjouti Amélia, Oumellal Laetitia et Bouabib Yasmine, mes sœurs de cœur, plus qu'une simple amitié je ne saurais vous exprimer mon amour, jamais je n'aurais cru rencontrer des filles aussi belles de l'extérieur que de l'intérieur, vous êtes une bénédiction pour moi.

**À mon binôme de toujours**, Lyli cela fait 5ans que l'on a partagé plus qu'une amitié, tu es devenue à mes yeux la sœur que je n'ai jamais eu. Depuis le début de notre cursus on a été binôme et clôturer avec toi ce cycle d'étude est la meilleure chose qui me soit arrivée. Tu es une personne exceptionnelle et tu ne dois jamais en douter je ne te souhaite que le meilleur pour la suite et je compte bien y faire partie. Je t'aime.

**Fetta Berkani**

# Dédicaces

Je dédie ce modeste travail avec sincérité, fierté et joie :

**À mon père**, autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré de respect que j'éprouve pour toi. Je te remercie pour tout ce que tu as fait et que tu feras pour moi, pour ton soutien inconditionnel. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Merci d'être mon phare. Je te dédie affectueusement ce travail.

**À ma mère**, je reconnais tout le soutien et le courage dont tu as pu faire preuve, ainsi que la présence que tu m'as apportée. Reçois ici une marque de reconnaissance envers cette mère forte et si talentueuse que tu peux être.

**À mon frère et adorables petites sœurs**, Mohamed, Maria et Yasmine les mots ne suffisent pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous, je vous aime.

**À ma cousine**, « Lazéze », Leticia par où vais-je commencer, tellement de choses à dire, je te remercie pour tout ce que tu m'a apporté, d'avoir été là pour moi, pour ton soutien inébranlable. Je te souhaite énormément de succès dans ton parcours universitaire, je t'aime.

**À mes très chers amis**, « Les milawah », Adjouti Amélia, Bouabib Yasmina Oumellal Laetitia. À Cette amitié en or qui a commencé à l'université et qui continue malgré la distance. Merci pour tous ces extraordinaires moments partagés, à la fac et surtout en dehors. Vous avez changé ma vie, je vous aime.

**À mon binôme**, « ma deutsche », on en a fait du chemin ensemble, tu as su être une oreille attentive et me conseiller dans mes choix. Je te remercie de ton soutien, même si des fois je suis loin d'être facile...Pour conclure je dirais que je t'aime tout simplement et que je suis très heureuse d'avoir pu parcourir la plus grande partie de mes études à tes côtés.

**Lylia BEY**

## ***LISTE DES FIGURES :***

<b>Figure 1 :</b> Structure chimique de la vitamine D <sub>3</sub> (a), de la vitamine D <sub>2</sub> (b) et de leurs précurseurs respectifs, le 7-déhydrocholestérol et l'ergostérol .....	3
<b>Figure 2 :</b> Représentation schématique de la formation de la prévitamine D <sub>3</sub> et son isomérisation thermique en Vit D <sub>3</sub> ou en lumistérol et tachystérol, lors d'une exposition solaire prolongée.....	5
<b>Figure 3 :</b> Schéma récapitulatif des voies de synthèse de la vitamine D.....	7
<b>Figure 4 :</b> Régulation du métabolisme de la vitamine D <sub>3</sub> par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires .....	8
<b>Figure 5 :</b> Mécanisme d'action de 1,25(OH) <sub>2</sub> D.....	9
<b>Figure 6 :</b> Absorption intestinale du calcium et effets de 1,25(OH) <sub>2</sub> D.....	10
<b>Figure 7 :</b> Anatomie du cœur .....	17
<b>Figure 8 :</b> Principe du dosage de la 25(OH)D <sub>3</sub> par une méthode de compétition.....	29
<b>Figure 9 :</b> Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires et des témoins de la population étudiée .....	30
<b>Figure 10 :</b> Répartition selon le sexe des patients atteints de maladies cardiovasculaires.....	31
<b>Figure 11 :</b> Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le statut vitaminique D.....	33
<b>Figure 12 :</b> Répartition des femmes et des hommes de la population ciblée selon leur statut vitaminique.....	33
<b>Figure 13 :</b> Courbe de régression liant les taux de troponine et de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.....	36
<b>Figure 14 :</b> Courbe de régression liant les taux de troponine et de cholestérol chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.....	37
<b>Figure 15 :</b> Courbe de régression liant les taux de troponine et de triglycérides chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.....	37
<b>Figure 16 :</b> Courbe de régression liant les taux de C-HDL, C-LDL et de troponine chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires .....	38
<b>Figure 17 :</b> Courbe de régression liant les taux de troponine et de glycémie chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.....	39
<b>Figure 18 :</b> Courbe de régression liant les taux de cholestérol et de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.....	39
<b>Figure 19 :</b> Courbe de régression liant les taux de triglycérides et de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.....	40
<b>Figure 20 :</b> Courbe de régression liant les taux de C-HDL, C-LDL et de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires .....	40
<b>Figure 21 :</b> Courbe de régression liant les taux de glycémie et de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires.....	41

## ***LISTE DES TABLEAUX :***

<b>Tableau I :</b> Propriétés physico-chimiques de la vitamine D <sub>3</sub> et de la vitamine D <sub>2</sub> .....	4
<b>Tableau II :</b> Apports nutritionnels recommandés en vitamine D en fonction de l'âge et en fonction de l'exposition solaire .....	12
<b>Tableau III :</b> Concentrations plasmatiques de la 25(OH)D et correspondance avec le statut nutritionnel en vitamine D (HEIKE, 2014).....	13
<b>Tableau IV :</b> Causes et conséquences d'une hypervitaminose D.....	14
<b>Tableau V :</b> État récapitulatif du matériel utilisé pour la présente étude.....	25
<b>Tableau VI :</b> Répartition de la population selon les services.....	30
<b>Tableau VII :</b> Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon les pathologies sous-jacentes .....	31
<b>Tableau VIII :</b> Données biochimiques des patients atteints de maladies cardiovasculaires et des témoins.....	32
<b>Tableau IX :</b> Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le nombre de facteurs de risques cardiovasculaires.....	34
<b>Tableau X :</b> Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon les facteurs de risques cardiovasculaires .....	34
<b>Tableau XI :</b> Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le profil lipidique.....	35
<b>Tableau XII :</b> Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le type de dyslipidémie .....	36

## ***LISTE DES ABREVIATIONS :***

<b>1,24,25(OH)<sub>3</sub>D</b>	1,24,25-trihydroxyvitamine D
<b>1,25(OH)<sub>2</sub>D</b>	1,25-dihydroxyvitamine D
<b>24,25(OH)<sub>2</sub>D</b>	24,25-dihydroxycholécalférol
<b>25(OH)D</b>	25-hydroxyvitamine D
<b>7-DHC</b>	7-déhydrocholéstérol
<b>ACh</b>	Acétylcholine
<b>AMPc</b>	Adénosine monophosphate cyclique
<b>APN</b>	Peptide natriurétique
<b>ASHST</b>	Architect Stat High Sensitive Troponine-I
<b>AT1R</b>	Récepteur Angiotensine II de Type 1
<b>CBP</b>	AMPc Binding protein
<b>CD62-P</b>	Sélectine-P
<b>CHM</b>	Cardiomyopathie hypertrophique
<b>CK-MB</b>	Créatine kinases MB
<b>CMH II</b>	Complexe majeur d'histocompatibilité de classe II
<b>CMIA</b>	Méthodes immunologiques microparticulaires par chimiluminescence
<b>CMLV</b>	Cellules musculaires lisses vasculaires
<b>CRE</b>	« AMP cyclase response elements »
<b>CREB</b>	« AMP cyclase response elements binding-protein »
<b>CYP 450</b>	Cytochrome P 450
<b>CYP</b>	Cytochrome
<b>CYP24A1</b>	Cytochrome p450 24A1
<b>CYP27B1</b>	Cytochrome p450 27B1
<b>D2</b>	Vitamine D <sub>2</sub>
<b>D3</b>	Vitamine D <sub>3</sub>
<b>DBP</b>	Vitamin D binding protein
<b>DC</b>	Cellules dendritiques
<b>ECL</b>	Méthodes immunologiques microparticulaires par électrochimiluminescence
<b>EDHF</b>	Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium
<b>ELISA :</b>	« Enzyme-linked immunosorbent assay »

<b>ERO</b>	Espèces réactives de l'oxygène
<b>ERp60</b>	Protéine disulfure isomérase A3
<b>FGF 23</b>	« Fibroblastic growth factor 23 »
<b>FRCV</b>	Facteur de risque cardiovasculaire
<b>GLUT-4</b>	Transporteurs de glucose de type 4
<b>GRIP-1</b>	« Glutamate receptor interacting protein 1 »
<b>HDL</b>	Lipoprotéines de haute densité
<b>HNF4<math>\alpha</math></b>	« Hepatic nuclear factor 4 $\alpha$ »
<b>HPLC</b>	Chromatographie liquide à haute performance
<b>HVG</b>	Hypertrophie ventriculaire gauche
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	Interféron- $\gamma$
<b>IGF-I</b>	« Insulin-like growth factor I »
<b>IL</b>	Interleukines
<b>IMC</b>	Indice de masse musculaire
<b>LDL</b>	Lipoprotéines de basse densité
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharides
<b>MARRS</b>	Protéine de liaison spécifique à la vitamine D
<b>MCV</b>	Maladies cardiovasculaires
<b>MEC</b>	Matrice extracellulaire myocardique
<b>MMP</b>	Métalloprotéinases matricielles
<b>MS</b>	Spectrométrie de masse
<b>MV</b>	Vésicules matricielles
<b>NCX1</b>	Échangeur Na <sup>+</sup> /Ca <sup>2+</sup>
<b>NE</b>	Norépinéphrine
<b>NF-AT</b>	Facteur nucléaire des lymphocytes T actives
<b>NO</b>	Oxyde nitrique
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PGI2</b>	Prostacycline
<b>PKA</b>	Protéine kinase A
<b>PKC</b>	Protéine kinase C
<b>PLB</b>	Phospholambane
<b>PMCA1b</b>	Plasma membrane Ca <sup>2+</sup> ATPase 1b
<b>PPAR<math>\alpha</math></b>	« Peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$ »

<b>PPAR<math>\gamma</math></b>	« Peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ »
<b>PTH</b>	Parathormone
<b>PXR</b>	« Pregnane X receptor »
<b>RIA</b>	Méthodes radioimmunologiques
<b>RXR</b>	Récepteur x de l'acide rétinoïque (Retinoid x receptor)
<b>SAC</b>	Société Algérienne de Cardiologie
<b>SHP</b>	« Small heterodimer partner »
<b>SRA</b>	Système rénine-angiotensine
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Facteur de croissance transformant $\beta$
<b>Th</b>	« Lymphocyte T helper »
<b>TIMP</b>	Inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases
<b>TLR</b>	« Toll Like Receptor »
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	« Tumor necrosis factor $\alpha$ »
<b>TRPV5</b>	« Transient receptor potential cation channel subfamily V member 5 »
<b>TRPV6</b>	« Transient receptor potential cation channel subfamily V member 6 »
<b>UV-B</b>	Rayons ultraviolets B
<b>VCAM-1</b>	Molécule d'adhésion cellulaire et vasculaire 1
<b>VDR</b>	Récepteur de la vitamine D
<b>VDRE</b>	Éléments de réponse à la vitamine D
<b>VEGF</b>	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
<b>Vit D</b>	Vitamine D
<b>VG</b>	Ventricule gauche

*Table des matières :*

**Résumé**

**Abstract**

**Introduction Générale ..... 1**

**I/ Synthèse des données bibliographiques**

**1.1. Caractéristiques de la vitamine D..... 3**

1.1.1. Structure et propriétés physico-chimiques ..... 3

1.1.2. Source..... 3

    1.1.2.1. Source alimentaire..... 4

    1.1.2.2. Synthèse cutanée ..... 4

    1.1.2.3. Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D ..... 5

1.1.3. Aspects Pharmacocinétiques ..... 6

    1.1.3.1. Absorption..... 6

    1.1.3.2. Distribution ..... 6

    1.1.3.3. Métabolisme ..... 6

    1.1.3.4. Stockage ..... 7

    1.1.3.5. Élimination..... 7

1.1.4. Régulation du métabolisme ..... 7

    1.1.4.1. Régulation de la biosynthèse..... 7

    1.1.4.2. Régulation du catabolisme ..... 8

1.1.5. Mécanismes d'action..... 9

    1.1.5.1. Les actions génomiques ..... 9

    1.1.5.2. Les actions non génomiques ..... 9

1.1.6. Effets classiques de la vitamine D..... 10

    1.1.6.1. Au niveau de l'intestin ..... 10

    1.1.6.2. Au niveau de l'os ..... 11

    1.1.6.3. Au niveau des reins ..... 11

    1.1.6.4. Au niveau des glandes parathyroïdiennes ..... 11

1.1.7. Effets non classiques de la vitamine D..... 11

    1.1.7.1. Effets anticancéreux ..... 11

    1.1.7.2. Effets sur les maladies inflammatoires chroniques ..... 12

    1.1.7.3. Effets sur le lupus érythémateux disséminé ou systémique ..... 12

1.1.8. Apports recommandés en vitamine D .....	12
1.1.9. Pathologies .....	13
1.1.9.1. Hypovitaminose D .....	13
1.1.9.2. Hypervitaminose D .....	13
1.1.10. Dosage de la vitamine D .....	14
<b>1.2. Maladies cardiovasculaires.....</b>	<b>15</b>
1.2.1. Définition .....	15
1.2.2. Prévalence dans le monde et en Algérie.....	15
1.2.3. Facteurs de risques cardiovasculaires .....	15
1.2.4. Aperçu sur le système cardiovasculaire .....	16
1.2.4.1. Anatomie du cœur .....	16
1.2.4.2. Physiologie cardiovasculaire.....	17
1.2.5. Exemples de maladies cardiovasculaires .....	18
1.2.5.1. Hypertrophie cardiaque .....	18
1.2.5.2. Athérosclérose.....	18
1.2.5.3. Cardiopathie ischémique.....	18
<b>1.3. Rôle de la vitamine D dans les maladies cardiovasculaires.....</b>	<b>18</b>
1.3.1. Rôles directs .....	19
1.3.1.1. Effets anti-hypertrophiques.....	19
1.3.1.2. Effets sur le système rénine angiotensine .....	19
1.3.1.3. Effets sur le peptide natriurétique .....	20
1.3.1.4. Effets sur la contractilité .....	20
1.3.1.5. Effets sur la matrice extracellulaire du myocarde.....	20
1.3.2. Rôles indirects .....	21
1.3.2.1. Hyperparathyroïdie secondaire .....	21
1.3.2.2. Effets sur la glycémie et résistance à l'insuline .....	21
1.3.2.3. Effets sur l'immunité innée et acquise .....	22
1.3.2.4. Effets anti-athérosclérotiques et rôle sur les calcifications vasculaires .....	23
<b>Partie Pratique</b>	
<b>II/ Matériels et Méthodes .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1. Objet de l'étude .....</b>	<b>24</b>
2.1.1. Population ciblée .....	24
2.1.2. Échantillonnage .....	24
2.1.2.1. Critères d'inclusion.....	24

2.1.2.2. Critères d'exclusion.....	24
2.1.2.3. Choix des témoins.....	24
<b>2.2. Matériels .....</b>	<b>24</b>
<b>2.3. Méthodes .....</b>	<b>25</b>
2.3.1. Dosage de la Troponine-IHs .....	25
2.3.1.1. Principe .....	26
2.3.1.2. Étapes du test .....	26
2.3.1.3. Lecture des résultats.....	26
2.3.2. Bilan lipidique .....	26
2.3.2.1. Dosage du cholestérol total.....	26
2.3.2.2. Dosage du cholestérol-HDL .....	27
2.3.2.3. Dosage des triglycérides .....	27
2.3.2.4. Le taux de cholestérol-LDL.....	28
2.3.3. Dosage de la vitamine D .....	28
2.3.3.1. Principe .....	28
2.3.3.2. Étapes du test .....	28
2.3.3.3. Lecture des résultats.....	28
2.3.4. Analyses statistiques .....	29
<b>III/ Résultats et Interprétation .....</b>	<b>30</b>
<b>3.1. Données épidémiologiques.....</b>	<b>30</b>
3.1.1. Répartition de la population selon les services .....	30
3.1.2. Répartition de la population hospitalisée .....	30
3.1.3. Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires et des témoins selon le sexe.....	31
3.1.4. Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires et des témoins selon les pathologies sous-jacentes .....	31
3.1.5. Paramètres biochimiques des patients atteints de maladies cardiovasculaires et des témoins .....	32
3.1.6. Répartition de la population étudiée selon le statut vitaminique .....	33
3.1.7. Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le nombre de facteurs de risques cardiovasculaires .....	34
3.1.8. Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon les facteurs de risques cardiovasculaires.....	34
3.1.9. Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le profil lipidique.....	35
3.1.10. Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le type de dyslipidémie .....	36

<b>3.2. Analyses multivariées</b> .....	<b>36</b>
3.2.1. Corrélacion entre les taux de 25(OH)D et de troponine chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires .....	36
3.2.2. Corrélacion entre les taux de troponine et de cholestérol total chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires .....	37
3.2.3. Corrélacion entre les taux de troponine et des triglycérides chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires .....	37
3.2.4. Corrélacion entre les taux de C-HDL, C-LDL de troponine chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires .....	38
3.2.5. Corrélacion entre les taux de troponine et de glycémie chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires .....	39
3.2.6. Corrélacion entre les taux de 25(OH)D et de cholestérol total chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires .....	39
3.2.7. Corrélacion entre les taux de 25(OH)D et de triglycérides chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires .....	40
3.2.8. Corrélacion entre les taux de C-HDL, C-LDL de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires .....	40
3.2.9. Corrélacion entre les taux de 25(OH)D et de glycémie chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires .....	41
<b>IV/ Discussion</b> .....	<b>42</b>
<b>Conclusion et Recommandations</b> .....	<b>45</b>
<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>46</b>
<b>Annexes</b>	

## **Résumé :**

En Algérie comme dans le reste du monde les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de décès et ce malgré les nombreux progrès accomplis à ce sujet. Pour cette raison, l'identification de nouveaux facteurs de risque cardiovasculaire constitue une étape importante pour la prévention primaire de ces maladies. La vitamine D, souvent cantonnée à son rôle dans le métabolisme phosphocalcique et osseux semble jouer un rôle bien plus ubiquitaire, notamment dans la physiologie du système cardiovasculaire. Parallèlement, l'insuffisance en vitamine D, devenue un problème mondial de santé, a été observée dans certains troubles cardiovasculaires suggérant un rôle de l'hypovitaminose D dans l'apparition et la progression de ces derniers.

Afin de mettre en relief la pertinence de cet aspect, ce présent travail a porté sur 126 patients adultes sur une période de 3 mois. Néanmoins, par manque de réactifs, l'évaluation des niveaux de la vitamine D a été réalisée sur 45 patients atteints de maladies cardiovasculaires, tout en comparant les données relevées à partir d'une base de données sur 35 témoins sains.

Les résultats ont montré des taux plus faibles de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires ( $12,65 \pm 5,17$ ) par rapport aux témoins ( $17,01 \pm 12,58$ ), mais avec une différence non significative ( $P=0,19$ ). Par contre, une corrélation inverse et significative ( $P=0,0251$ ) a été retrouvée entre le taux de 25(OH)D et le taux de troponine-I pris comme indicateur de la présence d'une pathologie cardiovasculaire. Tandis qu'aucune corrélation significative n'a été retrouvée avec les facteurs de risques cardiovasculaires (Diabète, C-LDL, C-HDL, Triglycérides) pris en considération dans cette étude et ce malgré leur forte fréquence.

**Mots Clés :** Maladies cardiovasculaires, 25-hydroxyvitamine D, hypovitaminose D, récepteur de la vitamine D.

## **Abstract:**

In Algeria, as in the rest of the world, cardiovascular diseases are the leading cause of death, despite the many advances made in this regard. For this reason, the identification of new cardiovascular risk factors is an important step for the primary prevention of these diseases. Vitamin D, often confined to its role in phosphocalcic and bone metabolism, seems to play a ubiquitous role, particularly in the physiology of the cardiovascular system. At the same time, vitamin D deficiency, which has become a worldwide health problem, has been observed in some cardiovascular disorders suggesting a role for hypovitaminosis D in the onset and progression of these diseases.

In order to highlight the relevance of this aspect, this work focused on 126 adult patients over a period of 3 months. However, due to a lack of reagents, vitamin D levels were assessed in 45 patients with cardiovascular disease, while comparing data from a database of 35 healthy controls.

Results showed lower rates of 25 (OH) D in patients with cardiovascular disease ( $12.65 \pm 5.17$ ) compared to controls ( $17.01 \pm 12.58$ ), but with an insignificant difference ( $P = 0.19$ ). On the other hand, an inverse and significant correlation ( $P = 0.0251$ ) was found between the 25 (OH) D level and the rate of troponin-I taken as an indicator of the presence of a cardiovascular pathology. While no significant correlation was found with cardiovascular risk factors (Diabetes, LDL-C, HDL-C, Triglycerides) considered in this study despite their high frequency.

**Keywords :** Cardiovascular diseases, 25-hydroxyvitamin D, hypovitaminosis D, vitamin D receptor.

# *Introduction Générale*

La vitamine D (Vit D), une vitamine liposoluble qui fonctionne comme une hormone stéroïdienne, a acquis au cours de la dernière décennie un intérêt énorme, en raison de son effet sur le fonctionnement d'organes variés et de systèmes physiologiques.

Cette vitamine a été décrite pour la première fois en 1822, lorsque Sniadecki a associé sa fonction biologique à la physiologie musculo-squelettique. Depuis, il est admis qu'elle joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du calcium et le métabolisme osseux et sa carence entraîne le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez l'adulte.

Au-delà du squelette, le récepteur de la Vit D est exprimé dans diverses cellules du corps humain. Des études récentes ont démontré un large spectre d'activités biologiques, notamment l'immunomodulation, l'induction de la prolifération cellulaire et le contrôle d'autres systèmes hormonaux.

La Vit D est principalement synthétisée dans la peau via l'exposition aux rayons ultraviolets du soleil. Les sources d'aliments comprennent l'huile de poisson, les œufs et les produits laitiers enrichis. En entrant dans la circulation, la vitamine D est hydroxylée dans le foie en 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), qui est la forme de stockage et est mesurée à des fins cliniques. La suffisance en vitamine D est évaluée en fonction des taux de 25(OH)D en circulation. La forme active de la vitamine D est synthétisée dans les reins par hydroxylation en 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). Cette réaction est contrôlée par l'hormone parathyroïdienne en circulation.

Bien que de nombreux produits alimentaires soient enrichis en Vit D, une proportion importante de la population mondiale, estimée entre 30 et 50%, souffre d'une insuffisance en ce micro-nutriment.

Diverses maladies, telles que le cancer, les troubles auto-immuns, la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires ont été associées à de faibles taux de vitamine D.

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la principale cause de décès dans le monde. En Algérie, elles tuent deux fois plus que le cancer et le diabète. L'athérosclérose est le principal processus physiopathologique conduisant à la MCV. L'hypertension, l'obésité, la dyslipidémie et le diabète sucré jouent un rôle important dans l'initiation et l'accélération de l'athérosclérose. Cependant, malgré une thérapie agressive pour contrôler ces facteurs de risque, le taux de mortalité par maladie cardiaque et accident vasculaire cérébral n'a baissé que de 30 à 40%, ce qui suggère que la découverte d'autres facteurs de risque modulant la progression de MCV est nécessaire au développement de nouveaux traitements.

L'association entre la Vit D et les maladies cardiovasculaires reste controversée. Néanmoins, il a été montré que les éléments de réponse à cette vitamine sont exprimés dans de nombreuses cellules et tissus du système cardiovasculaire, y compris les muscles lisses vasculaires, l'endothélium et le myocarde.

Les recherches qui se font dans ce domaine concourent à dire que la Vit D régule de nombreux gènes impliqués dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires, contrôlant la prolifération et la différenciation cellulaires, l'apoptose, le stress oxydatif, le transport membranaire, l'homéostasie de la matrice extracellulaire et l'adhérence cellulaire.

En outre, la Vit D réduit les cytokines pro-inflammatoires, les métalloprotéinases et le peptide natriurétique par régulation positive des cytokines anti-inflammatoires et des inhibiteurs des métalloprotéinases. De plus, cette vitamine intervient dans les voies du vieillissement vasculaire et de la calcification.

A la lumière de ces données et à travers ce modeste mémoire, nous nous proposons, dans un premier temps, de faire un état actuel des connaissances sur les rôles assignés à cette vitamine dans la survenue des maladies cardiovasculaires et, dans un deuxième temps, déterminer s'il y a ou non une éventuelle association entre le taux de vitamine D dans le sang et la genèse des maladies cardiovasculaires.

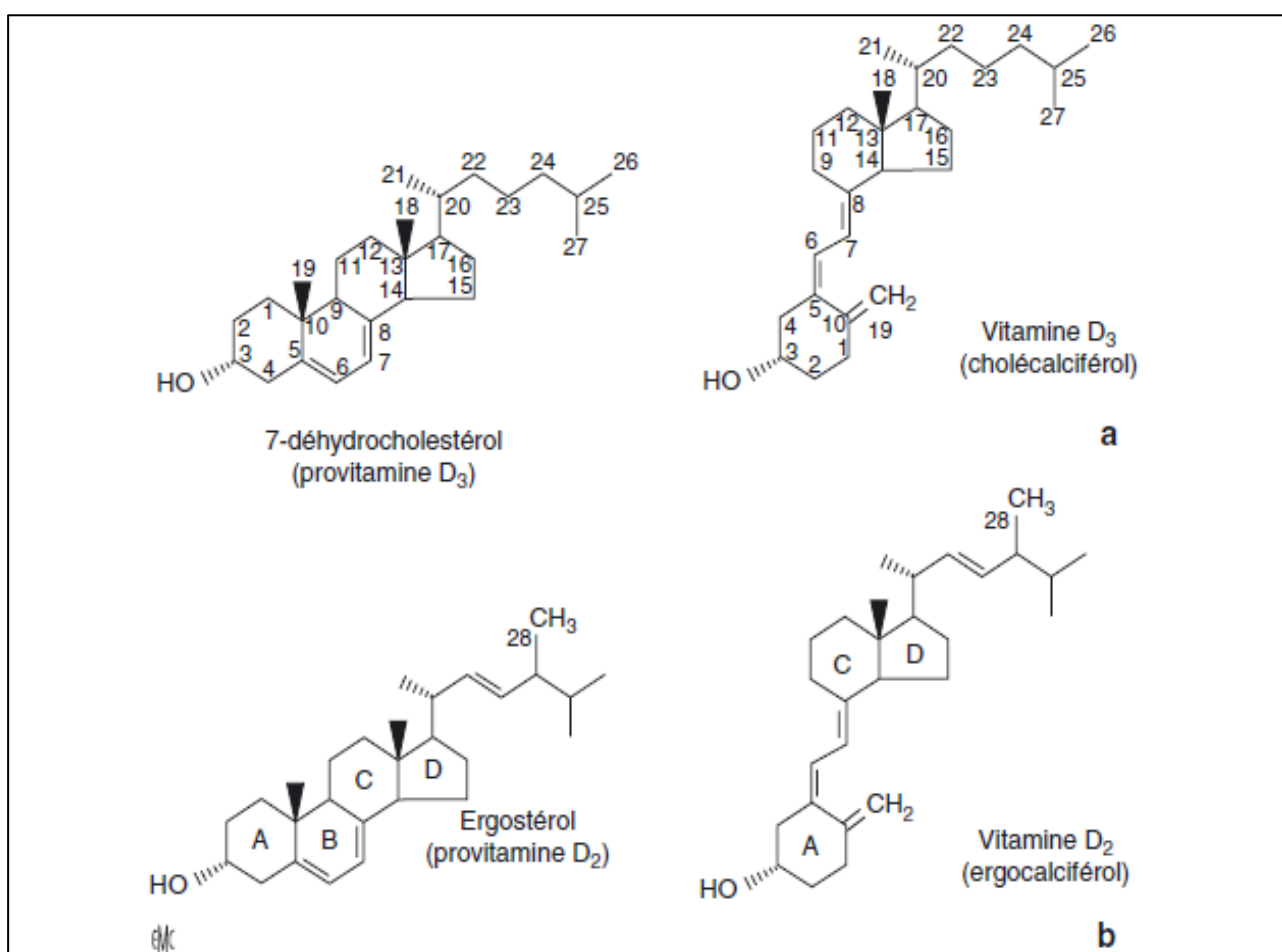
*I/ Synthèse des données  
bibliographiques*

## 1.1. Caractéristiques de la Vit D

### 1.1.1 Structure et propriétés physico-chimiques

La vitamine D est une prohormone liposoluble ayant une activité antirachitique. Elle est subdivisée en deux composés stéroïdiens : l'ergocalciférol, ou vitamine D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>) d'origine végétale et le cholécalciférol, ou vitamine D<sub>3</sub> (D<sub>3</sub>) d'origine humaine ou animale. Ces deux composés dérivent du noyau cyclopentanophénanthrénique et diffèrent entre eux par leur chaîne latérale fixée en C17. Cette dernière est insaturée et méthylée en C24 pour la D<sub>2</sub> et saturée pour la D<sub>3</sub> (Figure 1).

Les propriétés physico-chimiques des deux composés D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> sont répertoriées dans le tableau I.



**Figure 1 : Structure chimique de la vitamine D<sub>3</sub> (a), de la vitamine D<sub>2</sub> (b) et de leurs précurseurs respectifs, le 7-déhydrocholestérol et l'ergostérol (GUILLAND, 2009)**

### 1.1.2 Source

La vitamine D active présente dans l'organisme provient de deux sources, soit via un apport alimentaire par l'intermédiaire du cholécalciférol ou de l'ergocalciférol, ou bien d'une synthèse cutanée à partir du cholestérol. Il faut noter que l'apport alimentaire représente une faible proportion par rapport à la synthèse cutanée.

**Tableau I : Propriétés physico-chimiques de la vitamine D<sub>3</sub> et de la vitamine D<sub>2</sub> (MALLET, 2014 ; GUILLAND, 2015)**

Vitamine	D3	D2
<b>Formule brute</b>	C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O	C <sub>28</sub> H <sub>44</sub> O
<b>Masse moléculaire</b>	384,6 g/L	396,7 g/L
<b>Point de fusion</b>	82-88°C	113-118°C
<b>Longueur d'UV-B optimum</b>	290-315nm	
<b>Forme physique</b>	Poudre cristalline blanche à jaunâtre	
<b>Solubilité</b>	Très solubles dans l'éthanol, l'éther, et le chloroforme, moins soluble dans les huiles et les graisses et insoluble dans l'eau.	
<b>Stabilité</b>	Stable à la chaleur et rapidement dégradable par la lumière ou en présence d'oxygène ou bien d'acides.	
<b>Unité</b>	- UI ou µg : pour les médicaments, les compléments alimentaires et l'alimentation - nmol/L ou ng/mL : dans le cas des bilans sanguins. (1µg de vitamine D = 40UI et 1nmol/L = 0,4ng/mL)	

### 1.1.2.1 Source alimentaire

La vitamine D est présente sous deux formes dans l'alimentation : la vitamine D<sub>2</sub> et la vitamine D<sub>3</sub>. La D<sub>2</sub> est synthétisée à partir de l'ergostérol (provitamine D<sub>2</sub>), elle est donc d'origine exogène uniquement. La D<sub>3</sub> est synthétisée dans l'épiderme et le derme sous l'action des rayons ultraviolets B solaires (UV-B), elle est donc d'origine endogène et exogène.

Très peu d'aliments contiennent des quantités significatives de vitamine D (Annexe 01). On la trouve essentiellement dans les huiles de foie de poissons, dans certains poissons gras (saumons, sardines, harengs, maquereaux), dans le jaune d'œuf, dans le lait et le fromage ou encore dans le foie (MISTRETTA *et al*, 2008 ; SCHMID et WALTHER, 2013).

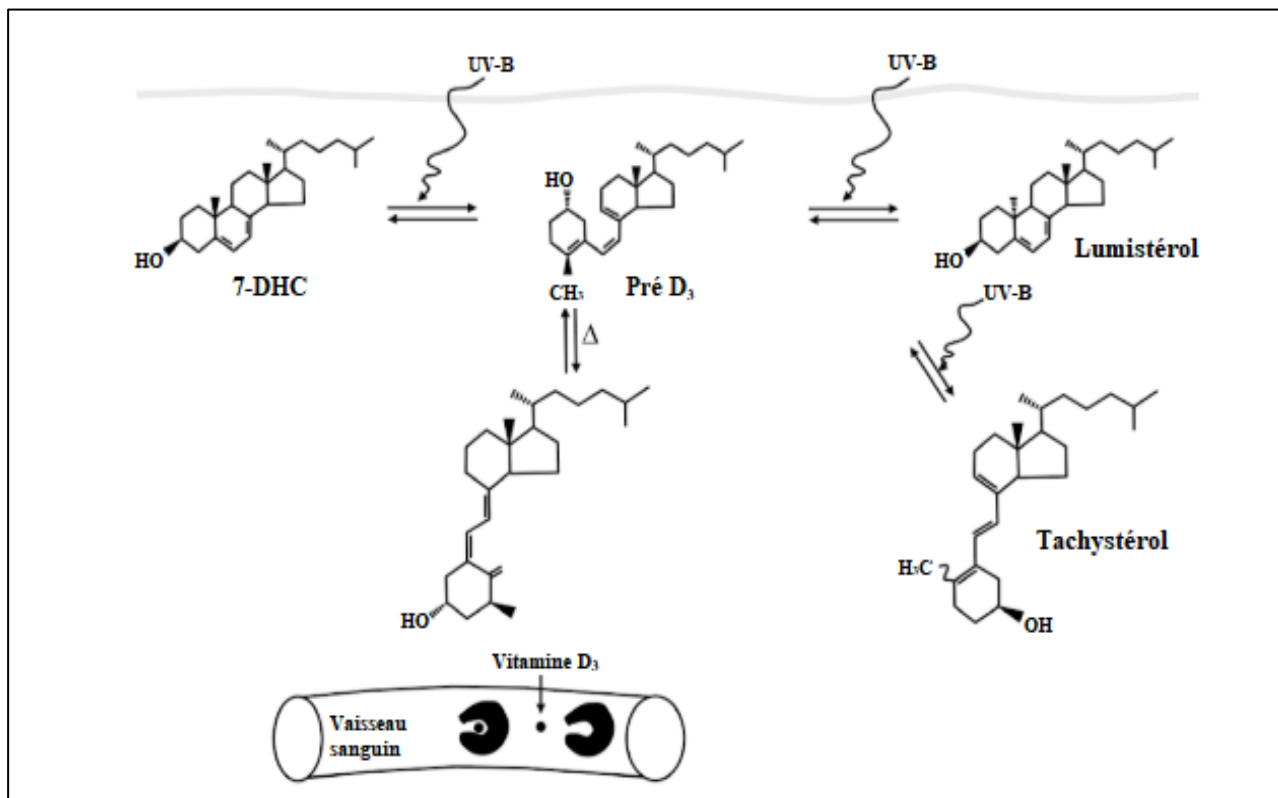
Il a été déterminé que l'apport exogène ne représente que 10 à 15 % de l'apport en vitamine D. Ainsi, l'alimentation occidentale n'apporte au maximum que 100 UI de vitamine D par jour.

La 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), un métabolite de la vitamine D est également présent en quantité variable mais non négligeable dans un grand nombre d'aliments de consommation courante, mais la contribution réelle de cette molécule dans le maintien des taux plasmatiques n'a pas encore été établie (SCHMID et WALTHER, 2013 ; LANDRIER, 2014).

### 1.1.2.2 Synthèse cutanée

La source principale de vitamine D<sub>3</sub> est la synthèse cutanée qui se déroule au niveau des couches profondes de l'épiderme après exposition aux rayonnements UV-B solaires. Elle est réalisée à partir du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) ou provitamine D<sub>3</sub>, un dérivé du cholestérol, présent dans les membranes des cellules du derme et de l'épiderme. Le 7-DHC possède la structure tétracyclique et la chaîne latérale du cholestérol et deux doubles liaisons sur le cycle B en 5-6 et 7-8 (Figure 1). L'énergie fournie par les rayons UV-B provoque l'ouverture du cycle B par rupture de la liaison 9-10 ; cette rupture est suivie d'une rotation de 180° du cycle A conduisant à la prévitamine D<sub>3</sub>, elle-même rapidement isomérisée sous l'effet de la chaleur en vitamine D<sub>3</sub> ou en des dérivés inactifs (lumistérols ou tachystérols), libérée dans la circulation lors d'une exposition prolongée (Figure 2). Cette synthèse de vitamine D est donc étroitement liée à l'exposition solaire (GUILLAND, 2015).

On estime que 50 à 75 % des réserves vitaminiques D sont fournies par la production cutanée (GUILLAND, 2015).



**Figure 2 : Représentation schématique de la formation de la prévitamine D<sub>3</sub> et son isomérisation thermique en Vit D<sub>3</sub> (GUILLAND, 2015)**

### 1.1.2.3 Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D

De nombreux facteurs aussi bien physiologiques, environnementaux ou encore sociaux peuvent influencer la synthèse de la vitamine D et ainsi contribuer à l'augmentation du déficit en vitamine D. Les facteurs cités le plus souvent en relation avec cette vitamine sont : l'âge, la pigmentation de la peau, la position géographique, l'habillement, l'alimentation, le poids, et les médicaments. Leur effet est perceptible comme suit :

- l'âge : plus l'individu est avancé dans l'âge plus sa capacité à produire de la vitamine D diminue et cela est dû à un appauvrissement cutané en 7-DHC. En moyenne, il y a une synthèse 4 fois moins importante à 70ans qu'à 20ans (TOUVIER *et al*, 2014) ;
- la pigmentation de la peau : plus la couleur de peau est foncée plus elle présente une grande quantité de mélanine. Cette dernière agira comme écran total en empêchant les UV-B d'atteindre l'épiderme (PERSONNE *et al*, 2013) ;
- la position géographique : selon ZITTERMANN et GUMMERT, 2010 et, mise à part les courts mois d'été, les personnes qui vivent au-dessus de la latitude de 37 degrés nord ou en dessous de 37 degrés sud ne reçoivent pas assez d'UV-B pour produire suffisamment de vitamine D pour leurs besoins ;
- l'habillement : dans certaines coutumes ou religions, les vêtements sont plus ou moins présents sur l'ensemble du corps de l'individu et sont occultant, ce qui limite l'accès des rayons de soleil à la peau de ces derniers (LOOKER *et al*, 2008) ;
- l'alimentation : même si peu d'aliments en contiennent, ils jouent un rôle significatif en apportant un plus à l'apport journalier de vitamine D (TOUVIER *et al*, 2014) ;

- le poids : un individu trop maigre présente des stocks Vit D plus faibles qu'un individu ayant un indice de masse musculaire (IMC) normal se situant entre 20 et 25, étant donné que ce dernier contient plus d'adipocytes qui sont les lieux de stockages de la Vit D (LOOKER *et al* 2008).

### 1.1.3 Aspects pharmacocinétiques

#### 1.1.3.1 Absorption

La vitamine D apportée par l'alimentation ou sous forme médicamenteuse est incorporée aux micelles mixtes constituées de sels biliaires, d'acides gras libres et de monoglycérides, puis absorbée au niveau de l'intestin grêle avant de rejoindre la circulation lymphatique (GUILLAND, 2015). Selon SOUBERBIELLE *et al* (2013), ce processus est non saturable (plus on ingère de vitamine D, plus on en absorbe) et lent (seulement 2% de la dose ingérée sont retrouvés dans le sang deux à trois heures après une prise orale). On a longtemps considéré les mécanismes d'absorption de la Vit D comme étant exclusivement passifs, néanmoins des travaux ont mis en évidence l'implication de transporteurs du cholestérol dans cette absorption confirmant ainsi les hypothèses qui ont déjà été émises auparavant à ce sujet (DRINCIC *et al*, 2012 ; LANDRIER, 2014).

#### 1.1.3.2 Distribution

Après son absorption, le transport plasmatique de la Vit D alimentaire semble être majoritairement dépendant de son incorporation dans les chylomicrons, mais également dans les lipoprotéines de basse densité (LDL) au sein desquels elle est véhiculée jusqu'au foie (HADDAD *et al*, 1993). Le transport de la Vit D<sub>3</sub> néosynthétisée, la Vit D non captée par le foie ainsi que les métabolites de la Vit D est majoritairement lié à la "vitamin D binding protein" (DBP) et très faiblement à l'albumine et les lipoprotéines sériques (GUILLAND, 2015).

#### 1.1.3.3 Métabolisme

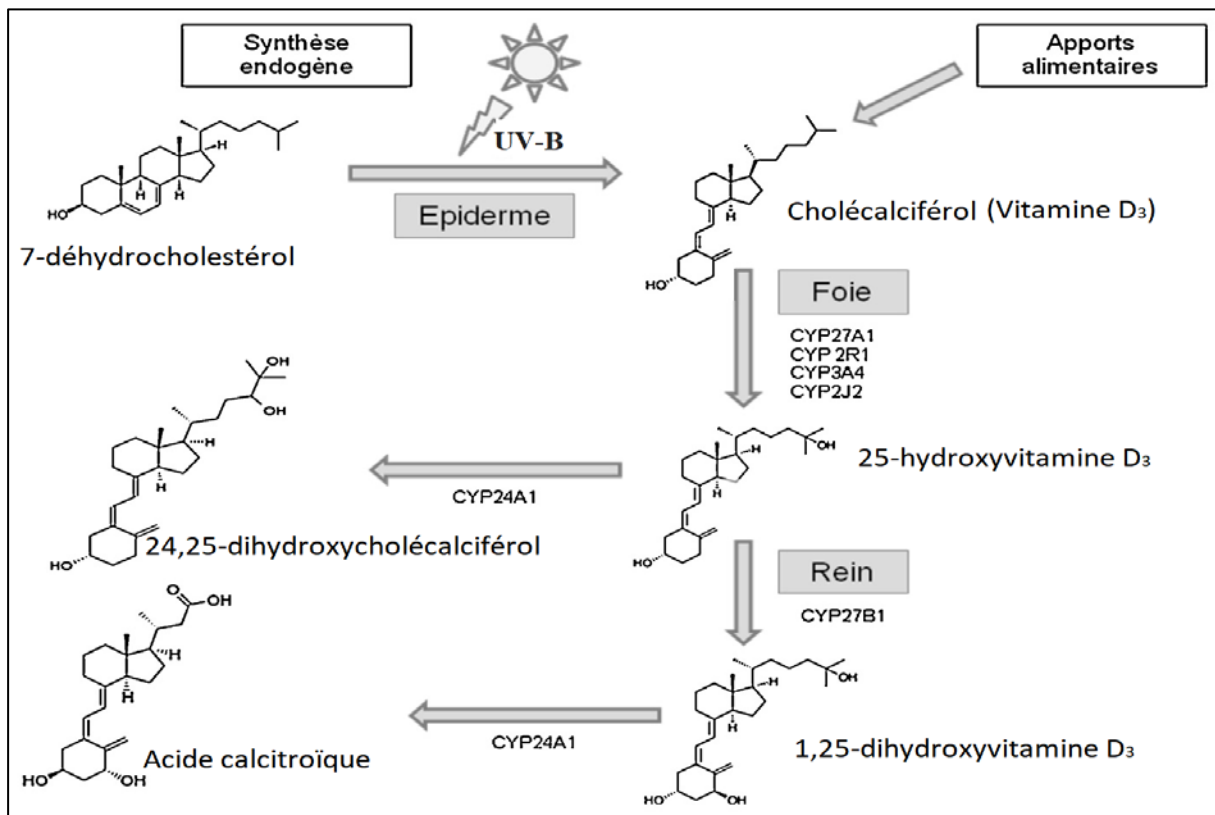
Au niveau hépatique, la Vit D alimentaire ou néosynthétisée est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), un métabolite non actif dont la demi-vie est de l'ordre de trois semaines et sa concentration sérique représente le statut vitaminique D d'un individu.

Cette hydroxylation est assurée par plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450 parmi lesquels le CYP27A1, le CYP3A4, le CYP2J2 et le CYP2R1 qui semble être l'enzyme clé (LANDRIER, 2014). Cette étape est très peu régulée.

Selon GUILLAND (2015), la 25(OH)D formée circule dans le sang, majoritairement liée à la DBP afin de rejoindre les reins où le complexe DBP-25(OH)D est d'abord séquestré par une protéine appelée cubiline, puis endocyté au niveau des cellules du tubule proximal rénal, après filtration glomérulaire, par une protéine de surface appelée mégaline. Une fois dans la cellule, la DBP est dégradée et la 25(OH)D est soit réexcrétée vers la circulation sanguine, soit transloquée vers la mitochondrie. À ce niveau-là, elle subira une hydroxylation en position 1 par le cytochrome p450 27B1 (CYP27B1) ou 1 $\alpha$ -hydroxylase aboutissant à la formation du 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) ou calcitriol, qui est la principale forme active de la vitamine D dont la demi-vie est relativement courte (environ quatre heures). Cette hydroxylation est très étroitement régulée et la concentration circulante en 1,25(OH)<sub>2</sub>D dépend aussi de son catabolisme réalisé dans des cellules cibles.

Ainsi les principales voies de dégradation de la vitamine D impliquent le cytochrome p450 24A1 (CYP24A1) ou 24-hydroxylase qui catalyse la conversion de la 25(OH)D et 1,25(OH)<sub>2</sub>D en 24,25-dihydroxycholecalciférol (24,25(OH)<sub>2</sub>D) et 1,24,25-trihydroxyvitamine D (1,24,25(OH)<sub>3</sub>D) ou acide calcitroïque respectivement. La 24-hydroxylase étant ubiquitaire, il permet ainsi le contrôle du taux de vitamine D active à l'échelle de l'organisme (Figure 3).

Il est à noter qu'en parallèle à la production rénale du calcitriol, une production locale dans un grand nombre de cellule est également observée et ceci s'explique par l'expression ubiquitaire de la 1 $\alpha$ -hydroxylase et de la 24-hydroxylase. En effet, plus l'apport en vitamine D est élevé, plus ces voies de productions seront activées (GUILLAND, 2015).



**Figure 3 : Schéma récapitulant les voies de synthèse de la vitamine D (LANDRIER, 2014)**

### 1.1.3.4 Stockage

La Vit D est principalement stockée dans les adipocytes et les cellules musculaires à la fois sous forme de vitamine D et de 25(OH)D. La DBP dont la concentration est relativement en excès dans le plasma constitue également un réservoir quantitativement important de 25(OH)D. Ce stockage, notamment dans les tissus adipeux, est donc mobilisable en cas de déficiences, mais pourrait aussi en être à l'origine comme il a été fréquemment observé chez les personnes obèses ou en surpoids dont la masse adipeuse est accrue ainsi que le volume total corporel (LANDRIER, 2014 ; GUILLAND, 2015).

### 1.1.3.5 Élimination

L'élimination de la vitamine D et ses dérivées se fait par voie biliaire ou rénale (GUILLAND, 2015).

## 1.1.4 Régulation du métabolisme de la vitamine D

### 1.1.4.1 Régulation de la biosynthèse

La concentration circulante de 25(OH)D est peu régulée. En effet la production de 25(OH)D est proportionnelle à la quantité de Vit D ingérée ou synthétisée. Cependant, au niveau du foie, les cytochromes impliqués dans la production de 25(OH)D peuvent être modulés à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires. L'activité des CYP450 est donc stimulée par

les récepteurs nucléaires HNF4 $\alpha$  et PPAR $\gamma$  et inhibée par PPAR $\alpha$  et SHP (TISSANDRÉ *et al*, 2006 ; MALLET, 2014 ; GUILLAND, 2015).

Par contre au niveau des reins, l'activité de 1 $\alpha$ -hydroxylase est étroitement contrôlée ce qui permet de réguler avec finesse les concentrations circulantes en 1,25(OH) $_2$ D. La parathormone (PTH) sécrétée par les glandes parathyroïdes se présente comme le régulateur positif principal de la 1 $\alpha$ -hydroxylase (TISSANDRÉ *et al*, 2006 ; MALLET, 2014 ; GUILLAND, 2015).

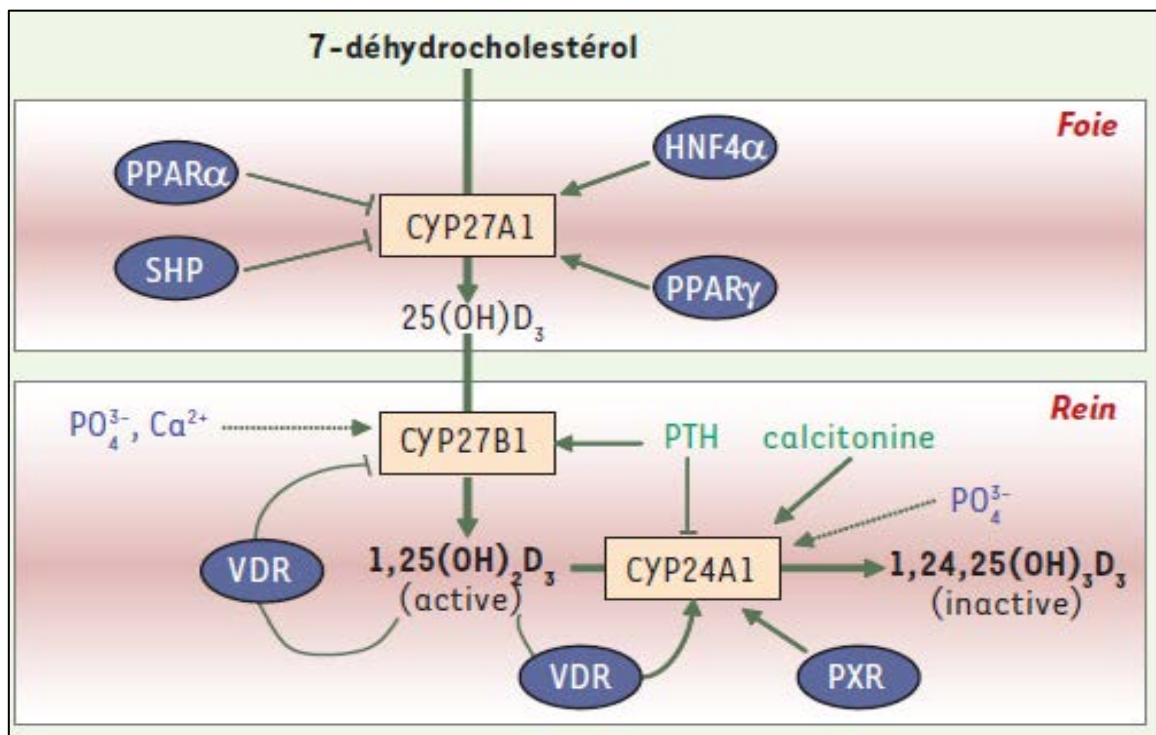
L'expression et l'activité de la PTH augmente lors d'une hypocalcémie et/ou d'une hypophosphatémie, alors que l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie exercent un rôle négatif. La 1,25(OH) $_2$ D, elle-même, via son interaction avec le récepteur de la Vit D (VDR) inhibe l'expression rénale de la 1 $\alpha$ -hydroxylase et stimule la transcription de la 24-hydroxylase rénale favorisant de ce fait la voie catabolique de la vitamine D (Figure 4).

Il est à noter que de nombreux autres facteurs interviennent également dans la régulation de la 1 $\alpha$ -hydroxylase tel que l'"insulin-like growth factor 1" (IGF-1), l'insuline, la calcitonine (hormone produite par les cellules C de la thyroïde), le facteur 23 de croissance des fibroblastes (FGF 23), mais leurs mécanismes d'action restent encore flous (TISSANDRÉ *et al*, 2006 ; MALLET, 2014 ; GUILLAND, 2015).

À l'inverse, la production extra-rénale de 1,25(OH) $_2$ D n'est pas régulée par la PTH, la calcémie, la phosphatémie ou le FGF-23, mais dépend de la concentration de 25(OH)D dans le compartiment extracellulaire au contact des cellules (GUILLAND, 2015).

### 1.1.4.2 Régulation du catabolisme

Il est admis que la 24-hydroxylase est également régulée par la PTH et les apports en phosphate qui inhibent son expression. La calcitonine, la 1,25(OH) $_2$ D et le récepteur nucléaire PXR, au contraire, induisent son expression (Figure 4) ; (TISSANDRÉ *et al*, 2006 ; MALLET, 2014).



**Figure 4 : Régulation du métabolisme de la vitamine D $_3$  par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires. Flèche droite, stimulation ; flèche brisée, inhibition ; flèche en pointillée : faible action de régulation (TISSANDRÉ *et al*, 2006)**

## 1.1.5 Mécanismes d'action de la vitamine D

Le métabolite actif de la vitamine D : le 1,25(OH)<sub>2</sub>D présente à la fois des effets génomiques et des effets non génomiques.

### 1.1.5.1 Les actions génomiques

Les effets génomiques font intervenir un récepteur nucléaire spécifique à la vitamine D, le VDR. Ce dernier est exprimé dans quasiment tous les types cellulaires à l'exception des globules rouges, des cellules du muscle strié lisse et de quelques cellules cérébrales (GUILLAND, 2015). Cet ubiquisme du VDR suggère que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du 1,25(OH)<sub>2</sub>D. En effet, la régulation d'un grand nombre de gènes est sous le contrôle directe ou indirecte du 1,25(OH)<sub>2</sub>D induisant des effets sur différentes voies métaboliques tel que : le métabolisme du calcium, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose, et l'angiogenèse (SOUBERBIELLE *et al*, 2013 ; GUILLAND, 2015).

Dans la cellule cible, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D se lie au VDR formant ainsi un complexe qui sera transloqué vers le noyau. Au niveau du noyau, le complexe s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR). L'hétérodimère RXR-VDR en présence de ligand (l'acide rétinoïque 9-*cis*) se lie à des séquences spécifiques de l'ADN appelées éléments de réponse à la Vit D (VDRE). Il s'ensuit une activation ou une inhibition de la transcription des gènes cibles (Figure 5). Ce phénomène complexe implique le recrutement de protéines nucléaires ou co-régulateurs qui interagissent avec le VDR en facilitant ou en ralentissant la transcription (SOUBERBIELLE *et al*, 2013 ; GUILLAND, 2015).

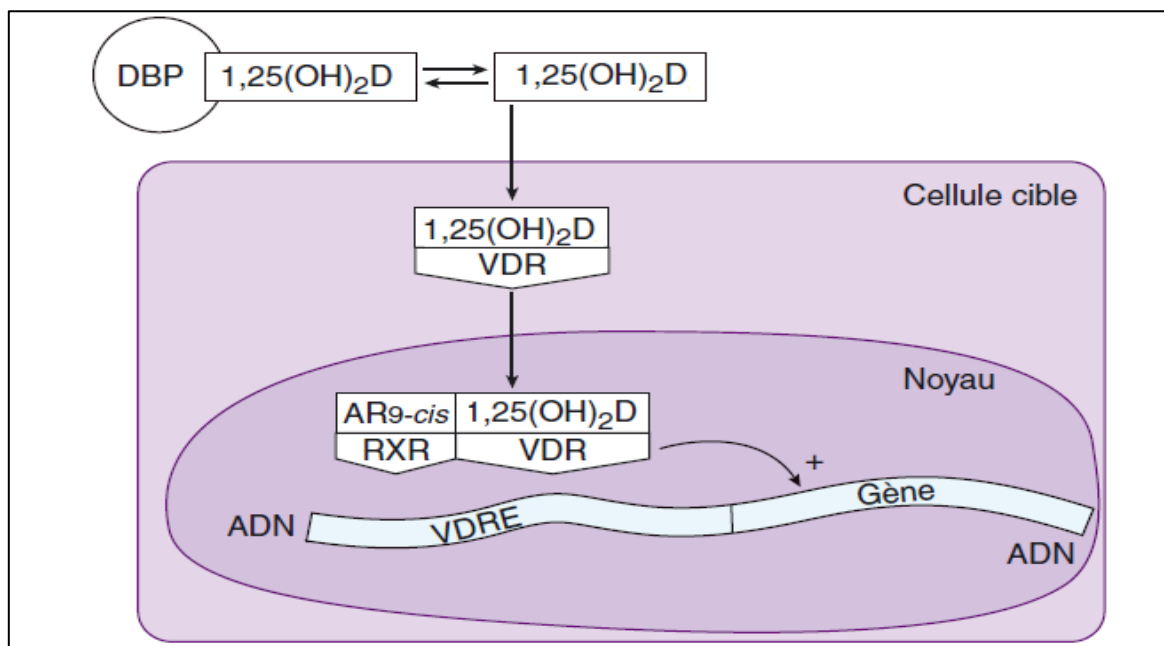


Figure 5 : Mécanisme d'action de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (GUILLAND, 2009)

### 1.1.5.2 Les actions non génomiques

Les actions non génomiques sont plus rapides (de quelques secondes à quelques minutes) et dépendent de récepteurs membranaires tels que la protéine de liaison spécifique à la Vit D (MARRS). Le rôle de MARRS dans la capture du calcium a été décrit dans les entérocytes, les ostéoblastes, les hépatocytes et les cellules β du pancréas, néanmoins le caractère ubiquitaire de son expression n'est pas encore établi (SOUBERBIELLE *et al*, 2013 ; GUILLAND, 2015).

La fixation et l'activation de MARRS par la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  conduit à l'activation de plusieurs voies de transduction de signaux telles que les phospholipases C et  $\text{A}_2$ , les MAP kinases, la protéine kinase C ou encore les canaux calciques qui vont être à l'origine des réponses très rapides médiées par ce récepteur (LANDRIER *et al*, 2014).

Il n'en reste pas moins que l'implication de cette voie rapide dans les effets biologiques n'a pas pu encore être démontré

## 1.1.6 Effets classiques de la vitamine D

### 1.1.6.1 Au niveau de l'intestin

La vitamine D joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique en favorisant l'absorption intestinale du calcium et du phosphore. Effectivement, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  agit sur les différentes étapes de l'absorption intestinale du calcium.

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  agit sur la capture transcellulaire non saturable du calcium dans les cellules intestinales en interagissant avec le complexe RXR-VDR induisant la surexpression du récepteur TRPV6 qui constitue le mode d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium du pôle luminal, et à moindre degré de la surexpression du récepteur TRPV5. Ces deux protéines permettent la formation de canaux calciques dans les entérocytes permettant ainsi l'entrée du calcium (GUILLAND, 2009).

Le transport intraentérocytaire du calcium implique les calbindines cytosoliques, la  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase, la "plasma membrane  $\text{Ca}^{2+}$  ATPase 1b" (PMCA1b) et l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX1) (Figure 6) ; (GUILLAND, 2009).

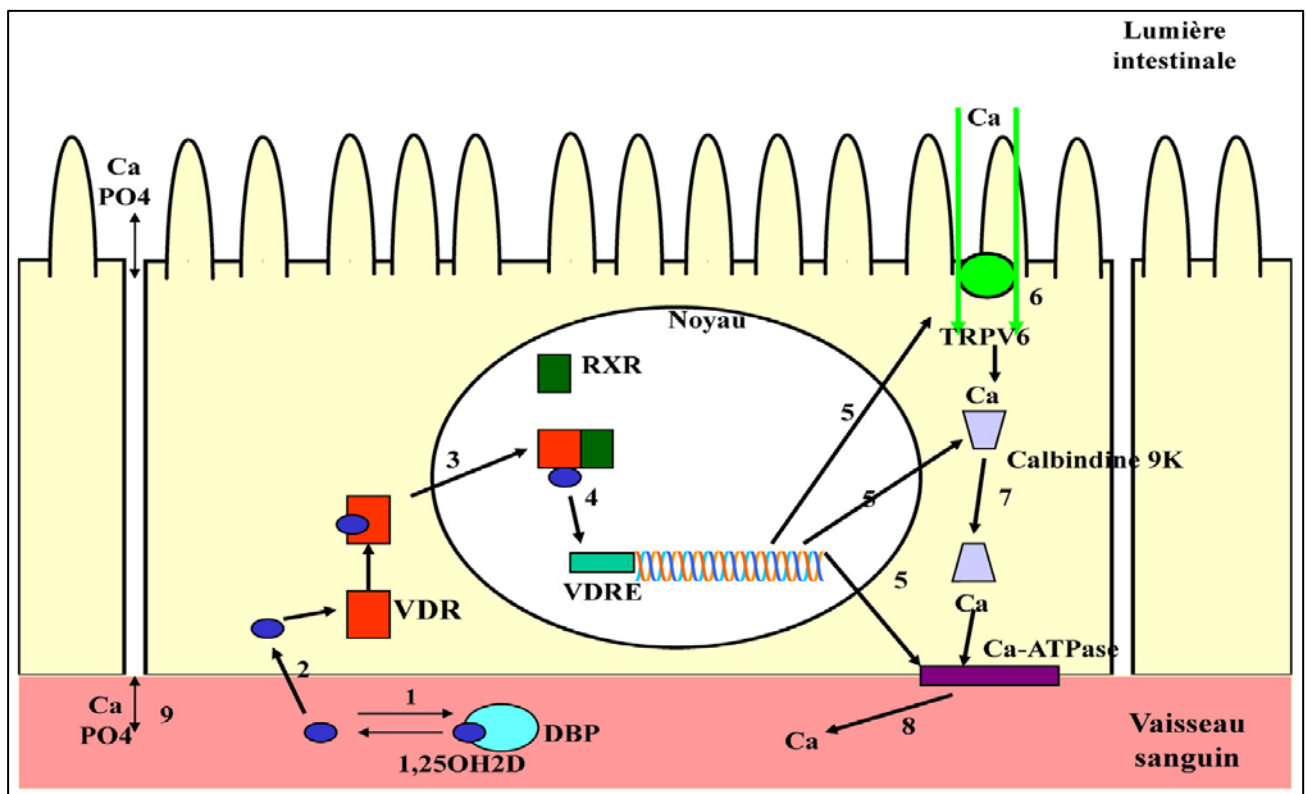


Figure 6 : Absorption intestinale du calcium et effets de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (CHRISTAKOS, 2013)

L'absorption des ions phosphates se fait soit via le co-transporteur sodium-phosphate NPT2b dont l'expression est stimulée par  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  agissant de la même manière que TRPV6 (CHIRONI et SIMON, 2010), soit par diffusion intracellulaire lors du transport

intraentérocytaire du calcium par la calbindine D9K cytosolique contre un gradient électrochimique (TISSANDIE *et al*, 2006 ; MALLET, 2014).

### 1.1.6.2 Au niveau de l'os

Selon MALLET (2014), la vitamine D favorise la minéralisation de l'os et du cartilage de croissance de manière directe et indirecte. L'effet indirect se caractérise par des actions du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sur l'intestin et les reins en favorisant la libération du calcium et du phosphate présent dans la matrice osseuse déjà minéralisée, et sur la différenciation des ostéoblastes en ostéoclastes.

### 1.1.6.3 Au niveau des reins

L'effet endocrinien le plus important du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  au niveau rénal consiste en un contrôle de sa propre homéostasie par rétrocontrôle négatif, en inhibant la  $1\alpha$ -hydroxylase, en stimulant la 24-hydroxylase, cette dernière étant responsable du catabolisme de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  en acide calcitroïque, qui s'éliminera par la bile.

Le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  favorise également l'expression de la mégaline dans le tubule proximal (GUILLAND, 2009), qui constitue un antagoniste potentiel du récepteur classique de la PTH, et principale protéine du rein liant le  $\text{Ca}^{2+}$  (VERROUST et KOUZYRAKIR, 2003).

### 1.1.6.4 Au niveau des glandes parathyroïdiennes

Le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  est l'un des principaux inhibiteurs de la synthèse et de la sécrétion de PTH en exerçant un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH par les parathyroïdes limitant ainsi l'hyperplasie des parathyroïdes en cas d'hyperparathyroïdie (DEJAEGER et CHERIN, 2010).

## 1.1.7 Effets non classiques

### 1.1.7.1 Effets anticancéreux

La vitamine D intervient dans la régulation de la prolifération et la différenciation cellulaire, elle serait également impliquée dans l'apoptose et l'angiogénèse.

L'effet antitumoral résulterait de la régulation par la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  de gènes impliqués dans la prolifération de certaines lignées tumorales exprimant le VDR et ceci par plusieurs mécanismes :

- en bloquant la prolifération des cellules tumorales en phase G0/G1, par l'induction de la transcription de gènes codants pour des protéines inhibitrices des cyclines kinases dépendantes (CDK), tels que p21 et p27, qui sont considérées comme des agents anticancéreux potentiels. Ceci implique une interaction entre le VDR et le facteur de transcription Sp1 au niveau du promoteur du gène p27, ce qui engendre une diminution de l'activité des CDK (DUSSO *et al*, 2005) entraînant ainsi la déphosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRB) et l'arrêt éventuel du cycle cellulaire G0/G1 (FATHI *et al*, 2018) ;
- dans le cancer du foie, la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  stabilise également p27 par l'induction de PTEN, une phosphatase responsable de la déphosphorylation de p27, empêchant ainsi sa dégradation (LUO *et al*, 2004) ;
- dans plusieurs cancers tels que le carcinome épidermoïde oral (OSCC) le calcitriol s'est avéré comme un agent redoutable et inducteur de la suppression de l'expression du gène anti-apoptotique Bcl2 et il permet de stimuler le gène pro apoptotique "Bcl2-associated X" (Bax), par exemple dans le cancer buccal, le calcitriol stimule l'expression de la caspase 2, de la caspase 8 et de Bax (FATHI *et al*, 2018) ;
- le calcitriol joue un rôle essentiel dans la suppression de l'angiogénèse par l'inhibition de l'expression du facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) qui est un contributeur essentiel à l'angiogénèse, par une voie dépendante du facteur nucléaire kappa-B (NF-kB) ; (DUSSO *et al*, 2005).

### 1.1.7.2 Effets sur les maladies inflammatoires chroniques

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin regroupent la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique, deux maladies qui se caractérisent par l'inflammation de la paroi d'une partie du tube digestif lié à une hyper activité du système immunitaire digestif.

Le mécanisme impliqué dans la maladie de Crohn porterait sur un déficit de l'immunité innée intestinale. (BRADLEY *et al*, 2011).

Le calcitriol stimule l'expression du gène NOD2 (retrouvé dans les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules épithéliales intestinales) entraînant une synthèse de peptides antimicrobiens et l'activation de l'autophagie visant l'élimination des bactéries intestinales. Il stimule également l'expression du gène codant pour la  $\beta$ 2-défensine participant ainsi au bon fonctionnement de la barrière antimicrobienne constituée par la muqueuse intestinale (YUK *et al*, 2009).

### 1.1.7.3 Effets sur le lupus érythémateux disséminé ou systémique

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie auto-immune multi systémique caractérisée par un certain nombre d'anomalies immunologiques. Il s'agit notamment de l'apoptose aberrante et des fonctions défectueuses des LT régulateurs entraînant une hyperactivité des cellules Th et des cellules B auto réactives produisant les auto-anticorps, et un taux élevé d'IFN $\alpha$  (MOK, 2013).

### 1.1.8 Apports recommandés en Vitamine D

Les apports nutritionnels conseillés sont fixés en prenant en considération la synthèse endogène, qui couvre en moyenne 50 à 75 % des besoins quotidiens (GUILLAND, 2009).

On estime que l'exposition au soleil peut procurer de 80 % à 90 % de la vitamine D requise. Une simple exposition pendant 15 à 20 minutes entre 11 h et 15 h aux UV-B, à raison de 2 ou 3 fois par semaine, suffirait à assurer un apport adéquat à un adulte en bonne santé (Tableau II). Cependant, plusieurs facteurs influencent cet apport tels que ceux cités plus haut (CHEN TAI *et al*, 2007).

Les besoins estimés entre 10 et 15  $\mu$ g/j sont suffisants pour prévenir ou corriger une carence clinique ou biologique chez l'enfant ou l'adulte. Cette valeur a été portée à 25  $\mu$ g/j dans le cas des groupes à risques, du fait d'une augmentation des besoins, d'un ensoleillement insuffisant, d'une synthèse endogène diminuée ou d'une activation ralentie (GUILLAND, 2009).

En cas de suppléments quotidiens, on peut donner indifféremment les formes D2 ou D3, alors qu'en cas de supplémentation mensuelle ou trimestrielle, il faut préférer une forme D3 du fait de sa demi-vie plus longue et donc plus efficace par rapport à la D2, même si les deux peuvent avoir un effet biologique similaire (BACHETTA *et al*, 2010).

**Tableau II : Apports nutritionnels recommandés en vitamine D en fonction de l'âge et en fonction de l'exposition solaire (VIKRANT RAI et AGRAWAL, 2017)**

Age	Exposition solaire normale		Exposition solaire anormale	
	$\mu$ g/j	UI/j	$\mu$ g/j	UI/j
< à 50	5	200	15	600
50 à 70 ans	10	400	20	800

> à 70 ans	15	600	25	1000
------------	----	-----	----	------

### 1.1.9 Pathologies

#### 1.1.9.1 Hypovitaminose D

L'insuffisance en vitamine D est une problématique mondiale, et sa prévalence varie selon les seuils retenus pour définir le statut de carence ou d'insuffisance. En effet, le rachitisme et l'ostéomalacie sont des affections qui peuvent résulter d'une carence sévère en vitamine D (BASSIL, 2013).

Lorsque le taux sérique de 25(OH)D est supérieur à 30 ng/mL (75nmol/L), les réserves sont jugées suffisantes, et le statut vitaminique D est ainsi qualifié d'optimal. À l'inverse, le terme de statut vitaminique D suboptimal est souvent utilisé pour indiquer un taux de 25(OH)D sérique inférieur à 30 ng/mL. Cette dernière étant considérée comme le seuil en dessous duquel apparaît une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypovitaminose D (HOLICK, 2007).

Selon HEIKE (2014), l'insuffisance est définie par un taux de 25(OH)D compris entre 10 et 30 ng/ml, en dessous duquel le risque de développer des conséquences à long terme est suggéré et peut impliquer un apport préventif de vitamine D, et la carence qui est définie par un taux inférieur à 10 ng/mL en dessous duquel le risque de conséquences pathologiques à court terme est significatif et implique un traitement (Tableau III).

Les critères biologiques pris en compte pour définir un état de carence en vitamine D sont nombreux, parmi eux : la diminution de la concentration circulante de 25(OH) D, l'hypocalcémie, et l'augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline ou du taux de la PTH (GUILLAND, 2015).

L'hypovitaminose peut-être à l'origine d'un défaut d'hydroxylation du carbone 25 de la vitamine D en cas d'insuffisance hépatique, ou du carbone 1 de la 25(OH) D en cas d'insuffisance rénale, ou encore d'un défaut de l'activité de la 1 $\alpha$ -hydroxylase (HOLICK et MICHEAL, 2007).

**Tableau III : Concentrations plasmatiques de la 25(OH)D et correspondance avec le statut nutritionnel en vitamine D (HEIKE, 2014)**

Statut nutritionnel en vitamine D	Taux sérique en ng/ml	Taux sérique en nmol/L
Carence en vitamine D	<10	<25
Insuffisance sévère en vitamine D	10 à 19	25 à 49
Insuffisance modérée en vitamine D	20 à 30	50 à 75
Taux recommandés	50	20
Possible intoxication vitaminique D	>150	>375
Valeur souhaitable pour une prévention optimale des fractures	30	75

#### 1.1.9.2 Hypervitaminose D

Il faut savoir que la production cutanée de vitamine D sous l'effet des UV-B ne peut pas mener à une intoxication, car l'organisme s'autorégule. Par contre, une prise de vitamine D sous forme de compléments alimentaires peut mener à une intoxication qui néanmoins est un

fait rare, pouvant se traduire par une hypercalcémie, cette dernière apparaît seulement lorsque les concentrations de 25(OH)D sont au-dessus de 375–500 nmol/L (CHERIN et DEJAEGER, 2010).

Les causes et les conséquences d'une hypervitaminose D sont répertoriées dans le tableau IV.

**Tableau IV : Causes et conséquences d'une hypervitaminose D (GLENVILLE, 2008)**

Causes	Conséquences
<ul style="list-style-type: none"><li>- forte activité du VDR en présence d'un taux élevé de 25(OH)D qui présente une forte affinité pour le récepteur induisant un taux élevé de 1,25(OH)<sub>2</sub>D et des autres métabolites de la vitamine D ;</li><li>- sécrétion ectopique de 1,25(OH)<sub>2</sub>D au cours de la sarcoïdose ou de la tuberculose, par synthèse anormale de 1,25(OH)<sub>2</sub>D par les Macrophages ;</li><li>- incapacité du système catabolique impliquant la 24-hydroxylase à suivre les niveaux cellulaires cibles des métabolites ;</li><li>- surexposition des cellules cibles à un analogue actif ou du calcitriol pour traiter l'hyperparathyroïdie secondaire dans les maladies rénales chronique.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- hypercalcémie avec hypocalciurie et ses conséquences pathologiques qui se manifestent que lorsque le taux plasmatique de 25(OH)D est supérieur à 375 nmol/l ;</li><li>- suractivité du système de transduction du signal de la vitamine D ;</li><li>- saturation des sites de liaison de la DBP, la fraction libre 25(OH)D augmente et pénètre ainsi dans la cellule où elle a des effets directs sur l'expression des gènes cibles ;</li><li>- hypercalcémie, hyperphosphatémie et calcification des tissus mous.</li></ul>

### 1.1.10 Dosage de la vitamine D

Le statut vitaminiq ue D est évalué par le dosage de la concentration sérique de 25(OH)D en nanogramme/mL (ng/mL) étant donné qu'il correspond à la forme prépondérante de vitamine D circulante (MALLET, 2014).

C'est un dosage disponible dans de nombreux laboratoires. Il n'est toutefois pas facile à mettre au point tant les techniques utilisées ne répondent pas à tous les critères de qualité qu'on pourrait espérer pour une mesure fréquemment pratiquée. En effet, les principales difficultés proviennent du fait que la 25(OH)D est une molécule fortement hydrophobe et qu'elle existe sous deux formes : la 25(OH)D<sub>2</sub> et la 25(OH)D<sub>3</sub> (SOUBERBIELLE, 2012).

Il est donc important que la technique de dosage utilisée puisse reconnaître à peu près les deux formes de 25(OH)D. Puisqu'en utilisant un dosage ne reconnaissant que le 25(OH)D<sub>3</sub>, on risque de minimiser considérablement le statut vitaminiq ue D d'un patient traité ou supplémenté en vitamine D<sub>2</sub> (MISTRETTA *et al*, 2008).

Actuellement, deux types de techniques de dosage de la 25(OH)D sont utilisées : les immunodosages, les plus pratiqués et les méthodes séparatives.

Les immunodosages reposent sur une compétition entre la 25(OH)D et un traceur marqué pour être reconnu par un anticorps anti-25(OH)D. Et selon le marqueur utilisé, il peut s'agir de : méthodes radioimmunologiques (RIA) manuelles qui en raison du nombre croissant de demandes ont laissé place à des méthodes automatisées, les méthodes enzymoimmunologiques (ELISA) et les méthodes immunologiques microparticulaires par chimiluminescence (CMIA) ou par électrochimiluminescences (ECL) ; (LE GOLF *et al*, 2015).

Les méthodes séparatives sont à détection directe et reposent sur la séparation physique des molécules à analyser par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et/ou spectrométrie de masse (MS). En raison de leur lourdeur technologique, ces dernières sont réservées à des laboratoires spécialisés ou de recherche (LE GOLF *et al*, 2015).

### 1.2. Maladies cardiovasculaires

#### 1.2.1 Définition

Les maladies cardiovasculaires (MCV) se définissent comme l'ensemble des troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles regroupent toutes les maladies cardiaques, hypertensives et vasculaires (cérébrales et périphériques). Les plus importantes sont les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension, les artériopathies périphériques, les cardiopathies rhumatismales, les malformations cardiaques congénitales et l'insuffisance cardiaque (OMS, 2017).

Le choix des maladies retenues dans ce document repose sur leur corrélation avérée ou supposée avec une déficience en vitamine D.

#### 1.2.2 Prévalence dans le monde et en Algérie

Les MCV sont la principale cause de décès dans le monde. L'OMS estime que les MCV représentent 17,7 millions de décès chaque année, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Un chiffre qui devrait atteindre plus de 23,6 millions d'ici 2030. Plus des trois quarts des décès liés aux maladies cardiovasculaires interviennent dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.

Face à ce fléau, l'Algérie ne fait pas figure d'exception malheureusement. Selon la Société Algérienne de Cardiologie (SAC), 41% des décès sont provoqués chaque année par des MCV, ce qui constitue la première cause de décès au niveau national. La SAC a de plus souligné que cette mortalité touche de nombreuses catégories socio-professionnelles, y compris des jeunes (FERHAT, 2016).

Les MCV surviennent à un âge relativement avancé, mais l'accroissement important de l'obésité et du surplus de poids chez les enfants pourrait faire augmenter la prévalence chez les plus jeunes.

#### 1.2.3 Facteurs de risques cardiovasculaires

Un facteur de risque cardiovasculaire peut être défini comme un état clinique ou biologique qui augmente le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire donné. Les facteurs de risque ne s'additionnent pas, ils se potentialisent, c'est-à-dire qu'ils s'aggravent l'un l'autre. Ainsi, l'association de plusieurs facteurs de risque, même de faible intensité, peut entraîner un risque très élevé de maladie cardiovasculaire.

Selon CHIRONI et SIMMON (2010), les principaux facteurs de risque rencontrés sont liés à l'âge, le sexe, l'hérédité, le tabagisme, l'hypertension artérielle sévère, l'excès de cholestérol, le diabète de type 2, l'insuffisance rénale chronique, le surpoids, la sédentarité, l'excès d'alcool, et le stress. Ces facteurs influent comme suit :

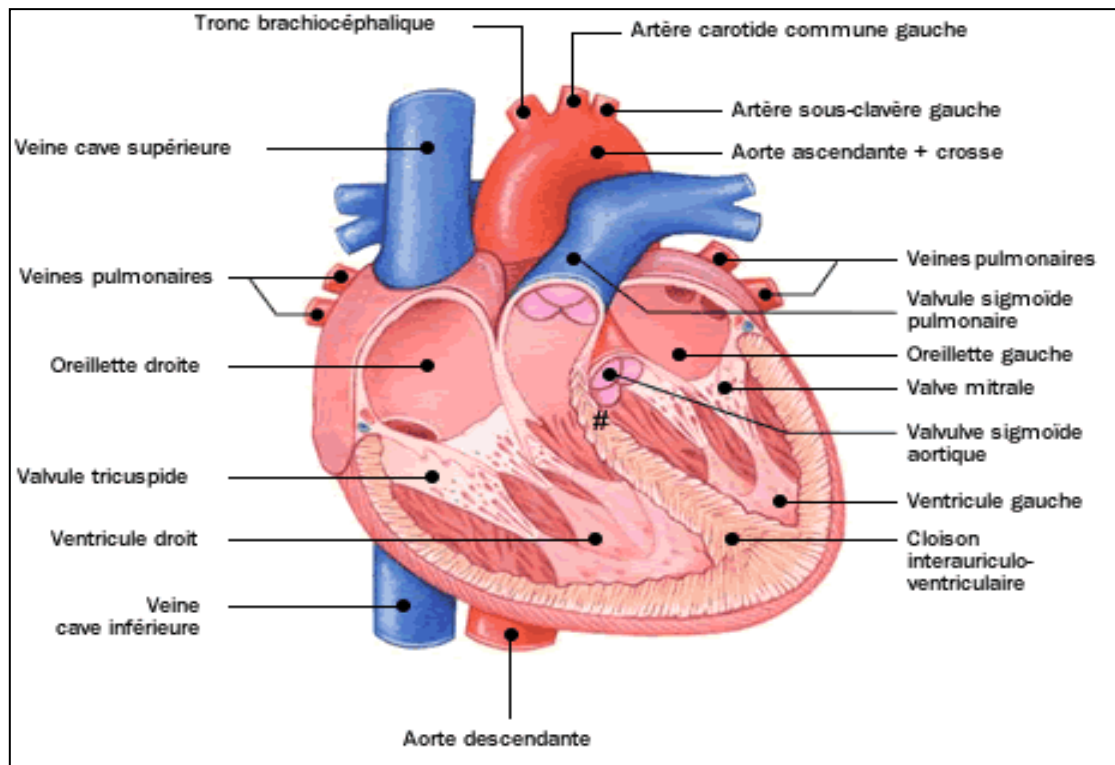
- l'âge : avant 65-70 ans, les hommes sont beaucoup plus exposés aux événements cardiovasculaires (les œstrogènes auraient un rôle protecteur chez les femmes). Cette différence s'atténue après la ménopause. Le risque est identique après 65-70 ans (JOUSILAHTI *et al*, 1999) ;
- le sexe : l'effet est marqué chez un homme de 50 ans ou plus, alors que chez la femme, l'effet est important à 60 ans ou plus (JOUSILAHTI *et al*, 1999) ;
- l'hérédité : un antécédent familial de maladie coronarienne ou de mort subite prématurée, avant 55 ans chez l'homme et 65 ans chez la femme, chez au moins un parent du premier degré est un facteur de risque génétique très important à prendre en compte (CHIRONI et SIMMON, 2010) ;

- le tabagisme : entre 30 et 70 ans, 4 décès cardiovasculaires sur 10 sont dus au tabagisme (CHIRONI et SIMMON, 2010) ;
- l'hypertension artérielle sévère (définie par 180 mmHg de systolique et/ou 110 mmHg de diastolique) : c'est un facteur de risque de toutes les complications de l'athérome (coronaire, membres inférieurs), mais tout particulièrement des accidents vasculaires cérébraux (85% sont hypertendus) ; (CHIRONI et SIMMON, 2010) ;
- l'excès de cholestérol (ou hypercholestérolémie) : un taux anormalement élevé de cholestérol total, de LDL-cholestérol ou un taux anormalement bas de HDL-cholestérol dans le sang sont considérés comme facteurs de risque (TUNSTALL-PEDOE et SMITH, 1990);
- le diabète de type 2 : ce facteur, surtout lorsqu'il est associé à d'autres facteurs de risque ou à une dysfonction rénale confère un risque équivalent à celui d'une maladie coronarienne avérée (DAIGLE, 2006) ;
- l'insuffisance rénale chronique : cette dernière provoque l'altération des concentrations en calcium et en phosphates dans le plasma, favorisant les calcifications vasculaires en regard des plaques d'athérome et en aggrave les conséquences (MANN *et al*, 2001).
- la sédentarité : elle contribue à la survenue ou à l'aggravation de plusieurs facteurs de risque (hypertension artérielle, diabète, surpoids, hypercholestérolémie...) ; (CHIRONI et SIMMON, 2010) ;
- l'excès d'alcool : il a été montré que la consommation de plus de trois verres par jour chez l'homme et deux chez la femme, augmentent le risque cardiovasculaire (CHIRONI et SIMMON, 2010).

### 1.2.4 Aperçu sur le système cardiovasculaire

#### 1.2.4.1 Anatomie du cœur

Le cœur est un organe creux et musculaire situé dans la cage thoracique. Localisé entre les deux poumons à l'arrière du sternum, il est en forme de pyramide inversée. Il est composé de deux pompes disposées en série qui fonctionnent de façon synchrone, le cœur droit et le cœur gauche. Ces deux pompes sont elles-mêmes divisées en oreillettes et ventricules (Figure 7) ; (BONNEFOY *et al*, 2002).



**Figure 7 : Anatomie du cœur**

Il comporte son propre réseau circulatoire qui l'alimente, il est vascularisé par les artères et les veines coronaires. Il est relié au système neurologique sympathique et parasympathique, il est donc innervé (BONNEFOY *et al*, 2002).

Le myocarde est tapissé à l'intérieur des cavités auriculaires et ventriculaires par un épithélium appelé endocarde, la portion superficielle est représentée par l'épicarde. L'ensemble est recouvert du péricarde formé de tissu conjonctif. Le péricarde permet la contention du cœur et facilite les mouvements cardiaques. Entre l'épicarde et le péricarde sont concentrés quelques millilitres de liquide péricardique (BONNEFOY *et al*, 2002).

Le myocarde comprend environ 50% de cellules musculaires ou cardiomyocytes et 50% de cellules non musculaires : fibroblastes, cellules endothéliales et cellules musculaires lisses vasculaires (CMLV) ; (BONNEFOY *et al*, 2002).

### 1.2.4.2 Physiologie cardiovasculaire

Dans la physiologie cardiovasculaire les cellules endothéliales recouvrant les vaisseaux sanguins jouent un rôle important. En effet, ces dernières peuvent réguler le tonus vasculaire, l'adhésion cellulaire, la thrombose, la prolifération des muscles lisses et l'inflammation de la paroi vasculaire. Ceci grâce à leur capacité de détecter et réagir aux signaux sanguins et aux modifications des forces hémodynamiques en synthétisant plusieurs substances. Parmi ces substances, on retrouve soit celles qui induisent une relaxation cellulaire et une vasodilatation sous-jacente [l'oxyde nitrique (NO), le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF) et la prostacycline (PGI<sub>2</sub>)], ou bien celles qui contrecarrent cette réponse en induisant une vasoconstriction (l'endothéline-1 et le thromboxane), (SANDOO *et al*, 2010).

Le tonus vasodilatateur est principalement contrôlé par la production continue de NO qui agit sur le taux de calcium dans les CMLV. NO étant un gaz lipophile, il diffuse facilement hors des cellules endothéliales vers les CMLV où il active les guanylate cyclases solubles pour produire du guanosine monophosphate cyclique réduisant ainsi le taux de calcium intracellulaire et entraînant une vasodilatation au cours de la quiescence endothéliale (ESPER *et al*, 2006).

Cependant, certains facteurs de risques cardiovasculaires modifient l'homéostasie endothéliale, facilitant ainsi la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui nettoient le NO et favorisent l'expression des ligands adhésifs, la libération de cytokines et de chimiokines et la prolifération des cellules musculaires lisses, entraînant une inflammation vasculaire (HARRISON *et al*, 2010).

Les cellules immunitaires innées recrutées lors de l'inflammation génèrent à leur tour des ROS, qui provoquent une vasoconstriction en facilitant l'amplification de la phospholipase-C de la signalisation calcique et induisent la synthèse de collagène qui engendre la fibrose, conduisant à une raideur vasculaire et à des lésions cardiaques et rénales (GOULOPOULOU et WEBB, 2014).

Le système nerveux autonome et le système endocrinien jouent également un rôle essentiel dans la régulation de l'homéostasie cardiovasculaire. Par le biais de barorécepteurs et de chimiorécepteurs situés dans les sinus aortiques et carotidiens, le système nerveux détecte les modifications de l'étirement vasculaire, de l'oxygénation et de l'homéostasie acide-base et transmet les signaux aux centres cardiovasculaires et respiratoires afin de déclencher une activité neurogène réflexe du système sympathique et parasympathique (DEANFIELD *et al*, 2007).

L'activation des nerfs sympathiques augmente la résistance vasculaire en raison de leur libération de la norépinéphrine (NE), qui favorise l'activation des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques vasoconstricteurs. Alors que les nerfs parasympathiques sécrètent de l'acétylcholine, qui se lie aux récepteurs muscariniques M3 dans la paroi vasculaire, induisant une vasorelaxation dépendante de l'endothélium via la libération de NO, PGI2 et EDHF (DEANFIELD *et al*, 2007).

De nombreuses hormones endocriniennes influencent le tonus vasculaire. Des concentrations élevées d'épinéphrine, de NE (glande surrénale), de vasopressine (hypothalamus) et de rénine (cellules juxtaglomérulaires du rein) induisent une vasoconstriction et ceci en réponse à une faible perfusion, à une hyponatrémie et à une activation sympathique (CAI et HARRISON, 2000).

La rénine sécrétée clive l'angiotensinogène pour produire l'angiotensine I qui est ensuite convertie en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine II se lie au récepteur de l'angiotensine de type 1 sur les CMLV et induit une vasoconstriction en augmentant la libération de calcium intracellulaire par l'activation de l'inositol-1,4,5-trisphosphate, c'est le système rénine-angiotensine (CAI et HARRISON, 2000).

### 1.2.5 Exemples de maladies cardiovasculaires

#### 1.2.5.1 Hypertrophie myocardique

Selon BONNEFOY *et al* (2002), l'hypertrophie myocardique, connu également sous le nom de cardiomégalie désigne une affection cardiaque qui est habituellement causée par un autre problème de santé tel que l'hypertension artérielle, Sténose aortique ou autre dans le cas de l'hypertrophie ventriculaire gauche (HVG), ou bien par une prédisposition génétique dans le cas de la cardiomyopathie hypertrophique (CHM).

La cardiomégalie est caractérisée sur le plan anatomique par une augmentation de la taille du cœur relative à la masse corporelle et, sur le plan histologique, par une augmentation de la taille des myocytes sans prolifération. Cependant, certaines autres cellules présentes dans le myocarde, en particulier les cellules endothéliales des vaisseaux coronariens et les fibroblastes des espaces interstitiels, augmentent en taille et prolifèrent, avec pour conséquence une production excessive de matrice extracellulaire et de collagène, entraînant des lésions irréversibles de fibrose myocardique.

#### 1.2.5.2 Athérosclérose

Selon BREWER *et al* (2011), l'athérosclérose est une réponse immuno-inflammatoire chronique au sein de la paroi artérielle résultant de dépôts de lipides (athérome), d'afflux de

cellules (à savoir de cellules endothéliales, de muscles lisses, de macrophages et de lymphocytes T) et d'une matrice extracellulaire à l'origine de plusieurs événements vasculaires indésirables. L'athérosclérose est la principale cause de crises cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux, de maladies de l'artère périphérique, et de maladies coronaires.

### 1.2.5.3 Cardiopathie ischémique

Selon ATTIAS et LELLOUCHE (2018), les cardiopathies ischémiques, ou maladies coronariennes, recouvrent, un ensemble de troubles dus à l'insuffisance des apports en oxygène au muscle cardiaque du fait du développement et des complications de l'athérosclérose au niveau d'une ou plusieurs artères coronaires. L'occlusion des artères coronaires peut être plus ou moins complète et plus ou moins brutale. Le défaut d'apport en oxygène qui en résulte peut entraîner des lésions du myocarde de gravité variable, de l'ischémie à la nécrose myocardique.

## 1.3. Rôles de la vitamine D dans les maladies cardiovasculaires

D'après BREWER *et al* (2011), les composants de signalisation du système hormonal de la vitamine D tel que le VDR et la  $1\alpha$ -hydroxylase qui sont largement exprimés dans les divers types de cellules du système cardiovasculaire, y compris les cellules du myocarde, les cellules endothéliales, le muscle lisse vasculaire, les fibroblastes et les péricytes.

Les principaux mécanismes potentiels pouvant expliquer l'effet protecteur direct de la vitamine D contre l'insuffisance cardiaque comprennent les effets sur la fonction contractile du myocarde, la régulation de la sécrétion d'hormone natriurétique, les effets sur le remodelage de la matrice extracellulaire, la réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche et la régulation des cytokines inflammatoires. Indirectement, la vitamine D peut également affecter le fonctionnement cardiaque en modifiant les niveaux d'hormone parathyroïdienne et de calcium sérique.

### 1.3.1 Rôles directs

#### 1.3.1.1 Effets anti-hypertrophiques

Lors d'une hypertrophie myocardique, on retrouve une surexpression du VDR (CHEN *et al*, 2008). Il a été démontré que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  en se liant au VDR induit des actions antihypertrophiques sur les cardiomyocytes *in vitro* ou dans un modèle animal, réduit également la libération de peptide natriurétique, inhibe la prolifération des cardiomyocytes et stimule celle des CMLV et l'expression du VEGF (COURBEBASSE et CORMIER, 2013 ; COURBEBASSE et CORMIER, 2014).

Selon MEEMS *et al* (2012) et CHEN et GARDEN (2013), l'administration de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ou de ses analogues moins hypercalcémiques à de petits modèles animaux atteints d'hypertrophie a entraîné une inhibition de l'hypertrophie myocardique, généralement accompagnée de l'amélioration des indices de contraction et/ou de relaxation cardiaque.

Le mécanisme proposé pour expliquer cet effet est que l'activation du VDR par  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  entrainerait la suppression de la transcription du gène de la rénine et interviendrait dans la prolifération des cardiomyocytes via le contrôle transcriptionnel des gènes régulateurs du cycle cellulaire (YUAN *et al*, 2007 ; SCHWARZ *et al*, 2018).

L'étude expérimentale de AL-RASHEED *et al* (2015) a montré que l'administration de D3 avant et pendant l'induction d'une hypertrophie cardiaque par de l'isoprotérénol (élément qui induit l'hypertrophie cardiaque chez les rats utilisés lors de cette expérimentation) a atténué de manière significative l'hypertrophie cardiaque. Les résultats histopathologiques ont révélé des dommages limités aux cardiomyocytes avec une inflammation et une dégénérescence cellulaire minime. De plus, la D3 a modulé les niveaux de créatine kinase MB et de troponine-T dans les tissus cardiaques. Ces résultats tendent à confirmer les études précédentes.

Cependant, PANDIT *et al* (2014) n'ont trouvé aucune association entre une carence en vitamine D et des dysfonctionnements de HVG et de la fonction diastolique du ventricule gauche (VG). D'autant que leur étude comprenait des patients souffrant d'hypertension et de diabète, qui pouvaient tous deux influencer sur la masse et la fonction diastolique du VG.

De telles divergences pourraient être dues aux comorbidités et à d'autres facteurs de confusion qui justifieraient une enquête plus approfondie.

### 1.3.1.2 Effets sur le système rénine-angiotensine

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D a un effet endocrinien négatif sur le système rénine-angiotensine (SRA) et sur la transcription du gène de la rénine. D'après LI *et al* (2002), ce mécanisme est médié par le VDR et agit en inhibant de façon marquée la liaison des protéines nucléaires situées au niveau du promoteur du gène codant pour la rénine, ce qui amène en partie à la suppression de la rénine et le blocage du complexe CRE-CREB-CBP (qui en temps normal favorise la transcription de la rénine).

PÖRSTI (2008) démontre que les effets de l'activation du VDR sur le SRA ne sont pas limités à une expression réduite de la rénine. Le traitement par le paricalcitol, un analogue du calcitriol, a été associé à la suppression de plusieurs composants du SRA dans le rein : rénine, récepteur de la rénine, angiotensinogène, récepteur Angiotensine II de Type 1 (AT1R), avec une expression réduite du VEGF et du Facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF- $\beta$ ).

De plus, BRILLA *et al* (1995) affirme que le TGF- $\beta$  est induit par l'angiotensine II et qu'il est en partie responsable de l'hypertrophie cardiaque et de la mise en place de la fibrose cardiaque.

Toujours selon PÖRSTI (2008), la diminution de l'expression du TGF- $\beta$  après l'activation du VDR semble être un mécanisme important pour réduire la fibrogénèse dans le rein. Mais que l'inactivation du VDR engendre une hyperréninémie, une hypertension artérielle, une hypertrophie cardiaque et autres anomalies rénales.

### 1.3.1.3 Effets sur le peptide natriurétique

Le peptide natriurétique (APN) agit sur différents organes et il antagonise les effets de la plupart des systèmes vasoconstricteurs. Selon BRILLA *et al*, (1995), l'APN semble assurer un effet vasodilatateur puissant par action directe en diminuant les résistances vasculaires périphériques sur les fibres musculaires lisses s'opposant ainsi à l'effet vasoconstricteur de l'angiotensine II.

WIMALAWANSA (2016) rapporte que lors d'une hypertrophie myocardique, les gènes mis en jeu dans la production de l'APN sont surexprimés. Ces gènes possèdent des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) et sont réprimés par la 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

D'après PILZ *et al* (2009), la 1,25(OH)<sub>2</sub>D supprime plusieurs gènes qui sont régulés à la hausse chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, dont le gène codant pour l'APN au niveau des myocytes auriculaires et ventriculaires en agissant sur le promoteur du gène en question.

Si l'on se rapporte à LI et GARDNER (1994) et PILZ *et al* (2009), cette propriété inhibitrice est indépendante du calcium Ca<sup>2+</sup>. En revanche, la suppression de l'activité du promoteur du gène APN médiée par le VDR fait intervenir le récepteur rétinoloïde RXR. Ce dernier fonctionne comme une protéine accessoire auprès du VDR. L'hétérodimérisation et la liaison des coactivateurs "Glutamate receptor interacting protein 1" (GRIP-1) ainsi que le coactivateur du récepteur stéroïde 1 sont également révélées importantes pour la suppression de la transcription de l'ANP. Cette répression reflète un antagonisme global de l'hypertrophie du myocarde plutôt qu'une inhibition isolée du gène de l'APN.

### 1.3.1.4 Effets sur la contractilité

Le flux de calcium  $\text{Ca}^{2+}$  ainsi que le maintien de son homéostasie sont deux paramètres cruciaux pour le maintien de l'électrophysiologie et la contractilité du cœur.

PILZ *et al* (2009) rapporte que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  a des effets sur les mouvements du calcium intracellulaire et la contractilité des myocytes, ceci en augmentant l'absorption du calcium.

Cette absorption est médiée par des effets non génomiques qui entraînent l'ouverture des canaux de  $\text{Ca}^{2+}$  et des effets génomiques qui nécessitent la synthèse de nouvelles protéines.

Parmi les actions non génomiques, il y a la phosphorylation de la protéine kinase C (PKC). Cette dernière induit la phosphorylation de la troponine I cardiaque (qui diminue la sensibilité du myofilament au  $\text{Ca}^{2+}$ ) et du phospholambane (PLB) (qui augmente la séquestration du  $\text{Ca}^{2+}$  dans le réticulum sarcoplasmique), ceci va accélérer en conséquence la vasorelaxation des cardiomyocytes afin de maintenir une fonction diastolique normale, qui s'avère cruciale pour un bon afflux de sang dans le cœur.

Pendant, les effets directs et rapides soutenus de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  sur les cardiomyocytes, sont dépendant de la présence du VDR (PILZ, 2009 ; TISHKOFF *et al*, 2008).

En dehors de cela, il existe des preuves convaincantes que la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  augmente le calcium intracellulaire en stimulant des voies  $\beta$ -adrénergiques cardiaques. Ces voies empreintées par la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  implique l'activation de l'adénylcyclase, par des récepteurs couplés à la protéine G, ce qui engendre une augmentation ultérieure de l'AMPc, qui à son tour active la protéine kinase A (PKA). Cette dernière, responsable de la phosphorylation des sous-unités du canal calcique de type L, conduit à une hausse de l'influx du  $\text{Ca}^{2+}$  dans les cardiomyocytes (PILZ, 2009).

### 1.3.1.5 Effets sur la matrice extracellulaire du myocarde

TIMMS *et al* (2002) indique que le renouvellement de la matrice extracellulaire myocardique (MEC) est régulé par les effets de la vitamine D sur l'expression des métalloprotéinases matricielles (MMP) (qui hydrolysent les protéines de la MEC) et par des inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP).

Les MMP et leurs inhibiteurs (TIMP) contrôlent le remodelage de la paroi vasculaire et du myocarde, comme dans les autres tissus (TIMMS *et al*, 2002). Elles sont secrétées de façon physiologiques contribuant ainsi au renouvellement de la MEC et donc à la stabilité de l'organe, ou surexprimées lors d'une pathologie comme l'athérosclérose, les fibroses, les anomalies vasculaires, les tumeurs malignes et de nombreux autres processus pathologiques (BOYAN et SCHWARTZ, 2009).

La  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  régule le renouvellement de la MEC en activant les métalloprotéinases matricielles neutres et acides. Une partie de cet effet est due à la régulation transcriptionnelle suite à une stimulation des ARNm ou bien à une action autocrine sur les vésicules matricielles sécrétrices des MMP. Ceci est d'autant plus plausible étant donné que ces dernières renferment un récepteur membranaire ERp60, qui régule l'incorporation de la gélatinase MMP-2 et de la stromélysine MMP-3 dans les vésicules matricielles et la libération de ces enzymes dans la MEC où elles dégradent le collagène (BOYAN et SCHWARTZ, 2009).

BOYAN et SCHWARTZ (2009) ont également montré que le  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  augmente l'activation de la forme zymogène de ces enzymes et la régulation des ions minéraux nécessaires à l'activité de ces MMP.

## 1.3.2 Rôles indirects

### 1.3.2.1 Hyperparathyroïdie secondaire

Des taux élevés de PTH sont fréquemment observés chez les patients présentant un déficit en vitamine D afin de maintenir un taux de calcium sérique normal malgré des effets insuffisants de la vitamine D sur le métabolisme du calcium. L'hyperparathyroïdie secondaire a été associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires.

FITZPATRICK *et al* (2008) et LEE *et al* (2008) déduisent de par les effets délétères de la PTH sur les vaisseaux et le myocarde qu'une augmentation de la PTH est un lien physiopathologique causal entre le déficit en vitamine D et les maladies du myocarde.

Fait intéressant, d'après les résultats de LAGUARDIA *et al* (2006) et ALSAFWAH *et al* (2008) tous les patients insuffisants cardiaques présentant un déficit en vitamine D ne présentent pas d'élévation du taux de PTH, mais ceux présentant une hyperparathyroïdie secondaire présentent des formes plus graves d'insuffisance cardiaque.

### 1.3.2.2 Effets sur la glycémie et résistance à l'insuline

Selon BLAND *et al* (2004) et DING *et al* (2012), le VDR et la  $1\alpha$ -hydroxylase sont exprimés dans les tissus qui jouent un rôle dans l'homéostasie du glucose, notamment dans le muscle squelettique, les tissus adipeux et les cellules  $\beta$  pancréatiques.

En effet, JOHNSON *et al* (1994) et BLAND *et al* (2004) ont démontré une large distribution des VDRE dans les régions promotrices de plusieurs gènes impliqués à la fois dans la sensibilité à l'insuline et dans la sécrétion d'insuline.

De plus, selon REUSCH *et al* (1991) et KAJIKAWA *et al* (1999), la vitamine D est aussi connue pour réguler le flux de calcium et le pool cytosolique de calcium dans différents types de cellules, ce qui contribue à permettre la fusion de l'insuline dans des vésicules et sa sécrétion dans les cellules  $\beta$  pancréatiques, ainsi qu'à favoriser la phosphorylation des récepteurs de l'insuline et la translocation des transporteurs de glucose de type 4 (GLUT-4) vers les membranes plasmiques dans les adipocytes.

DUNLOP *et al*, (2005) démontrent que la Vit D active directement la transcription du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) (impliqué dans la régulation du métabolisme glucidique dans le muscle et le tissu adipeux).

En outre, dans les cultures d'îlots de Langerhans réalisées par WOLDEN-KIRK (2014), l'exposition aux cytokines entraîne une augmentation significative de l'apoptose des cellules  $\beta$ , ce qui a été presque complètement empêché par le traitement avec du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . La vitamine D aurait rétabli la sécrétion d'insuline des îlots exposés aux cytokines en modifiant le profil d'expression génique dans les cellules  $\beta$ .

Chez l'homme, cependant, les preuves d'une supplémentation en vitamine D dans la prévention de l'hyperglycémie et du diabète incident demeurent controversées. Dans les premières études, CHIU *et al* (2004) et PITTAS *et al* (2007) ont inversement associé le déficit en vitamine D à la sensibilité à l'insuline et à la sécrétion d'insuline ; alors que la supplémentation en vitamine D a permis d'améliorer les deux indices. Plus récemment, selon PITTAS *et al* (2010), dans des méta-analyses d'études observationnelles, seules 3 études sur 6 ont signalé un risque moins élevé de diabète incident chez les patients présentant des taux élevés de vitamine D par rapport au groupe présentant les taux les plus faibles.

Les variants génétiques associées à un taux de  $25(\text{OH})\text{D}$  bas n'étaient que modestement associés à un diabète incident dans l'étude de AFZAL *et al* (2014). Néanmoins toujours selon PITTAS *et al* (2010), huit essais cliniques n'ont révélé aucun effet de la supplémentation en vitamine D sur la glycémie ou le diabète incident et les données de méta-régression ont montré qu'il n'existait aucun bénéfice pour la supplémentation. Étant donné que les conclusions de ces études ne sont pas unanimes, aucune affirmation ne peut être retenue et des études cliniques supplémentaires sont encore nécessaires.

### 1.3.2.3 Effets sur l'immunité innée et acquise

Les macrophages expriment le VDR et la  $1\alpha$ -hydroxylase à l'état basal alors que les lymphocytes T et B ne les expriment essentiellement qu'à l'état activé. Selon BAHRI *et al* (2013), ces cellules vont convertir la  $25(\text{OH})\text{D}$  en son métabolite actif qui va agir sur le système immunitaire environnant de façon autocrine ou paracrine. La régulation de la  $1\alpha$ -hydroxylase

des cellules immunitaires se fait par des stimuli immunologiques comme l'interféron- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) ou les lipopolysaccharides.

D'après YUK *et al* (2009), la 1,25(OH) $_2$ D agit potentiellement sur les macrophages et les monocytes du système inné, ces dernières surexpriment le VDR et la 1 $\alpha$ -hydroxylase lors de l'exposition à un agent infectieux. De même, ils expriment à leur surface des récepteurs de type Toll (TLR).

La 1,25(OH) $_2$ D produite localement va induire la production de peptides antimicrobiens comme les cathélicidines ou la  $\beta$ 2-défensine, molécules impliquées dans l'élimination du pathogène bactérien ou viral jouant ainsi un rôle de protection contre les infections myocardiques. Tout comme elle éviterait la formation de cellules spumeuses selon HERNANDEZ *et al* (2016) et ceci en empêchant le recrutement des macrophages aux niveaux des vaisseaux infectés par divers moyens tel que la diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-12, IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$ ), ce qui évite de ce fait la formation de plaques d'athérome.

Selon PIEMONTE *et al* (2000), l'action immunomodulatrice de la 1,25(OH) $_2$ D sur les cellules du système immunitaire adaptatif est globalement suppressive. Elle diminue la différenciation et la maturation des cellules dendritiques (DC), favorisant ainsi un phénotype de DC tolérogène. Elle induit aussi une expression réduite du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (CMH II), une diminution de sécrétion d'interleukines tel que l'IL-12 et de l'IL-23 qui empêchent la différenciation pro-inflammatoire des lymphocytes T helper Th1 et Th17 et une libération accrue de IL-10, afin de promouvoir des réponses anti-inflammatoires et diminuer potentiellement l'inflammation vasculaire.

De plus, VERROUST et KOZYRAKI (2003) rapporte que la 1,25(OH) $_2$ D peut agir de façon directe sur ces lymphocytes en faisant passer les cellules T d'un phénotype Th1 vers un profil Th2, ce qui augmente la production de cytokines anti-inflammatoires et favorise les propriétés antiathérogènes et donc la diminution d'IL-2 par une altération de la formation du complexe entre le facteur nucléaire des lymphocytes T actives et le site distal du promoteur du gène codant pour l'IL-2.

PIEMONTE *et al* (2000) rapporte également que la vitamine D freinerait la réponse humorale en inhibant également la différenciation plasmocytaire, la prolifération des lymphocytes B et donc la sécrétion des immunoglobulines de type IgG, IgM. Ceci tend à renforcer le rôle joué par la Vit D dans les pathologies auto-immunes associées.

### **1.3.2.4 Effets anti-athérosclérotiques et rôle sur les calcifications vasculaires**

Selon BREWER *et al* (2011), la vitamine D peut également protéger de l'athérosclérose, de la calcification vasculaire et du dysfonctionnement endothélial.

En effet, les études *in vitro* de MUSCOGIURI *et al* (2016) suggèrent que l'hypovitaminose D modifie une série de voies dans les cellules endothéliales, la matrice extracellulaire et le muscle lisse vasculaire, qui sont impliquées dans la pathogenèse de l'athérosclérose.

Les effets anti-athérosclérotiques de la vitamine D peuvent inclure l'inhibition de l'absorption du cholestérol par les macrophages et la formation de cellules spumeuses, la régulation négative de la prolifération des cellules du muscle lisse vasculaire, et la suppression de l'activation endothéliale déclenchée par l'inflammation et de l'expression des molécules d'adhérence endothéliale (molécule d'adhésion cellulaire vasculaire ; VCAM-1, et de la P-selectine ; CD62P), car le recrutement des macrophages induit plus de cellules inflammatoires, et un dépôt lipidique, d'où l'apparition de plaques d'athéromes (MARTINESI *et al*, 2006 ; ALSAFWAH *et al*, 2008 ; OH *et al*, 2009 ; BREWER *et al*, 2011 ; AMERI *et al*, 2013).

Les effets de la vitamine D peuvent également protéger contre le dysfonctionnement endothélial, par exemple par des actions antioxydantes et par l'inhibition de la peroxydation lipidique (HUSAIN *et al*, 2008 ; BREWER *et al*, 2011).

Enfin, la vitamine D peut réduire la calcification vasculaire, par exemple en inhibant certaines métalloprotéines tel que MMP-9 produites par les macrophages et qui déstabilisent la matrice extracellulaire et donc l'intégralité du tissu (PILZ *et al*, 2011 ; AMERI *et al*, 2013).

Elle peut avoir aussi une action sur les protéines morphogènes osseuses, mais les données sur ce sujet sont quelque peu controversées (LI *et al*, 2010 ; BREWER *et al*, 2011). Selon OH *et al* (2009), cela peut être attribué au fait qu'un faible statut en Vit D aussi bien qu'une intoxication par la Vit D peut contribuer à la calcification vasculaire, bien que la plus grande étude sur les suppléments de vitamine D et de calcium n'a trouvé aucun effet sur la calcification de l'artère coronaire.

Des études observationnelles et interventionnelles ont montré des résultats incohérents concernant l'association de la vitamine D à des maladies vasculaires carotidien (PILZ *et al*, 2009 ; REIS *et al*, 2009 ; BREWER *et al*, 2011), par exemple les données non concluantes sur l'association de la 25(OH)D et l'épaisseur de l'intima-média (PILZ *et al*, 2009).

Par ailleurs, plusieurs études interventionnelles ont montré que la supplémentation en vitamine D améliore la fonction endothéliale (OH *et al*, 2009 ; HARRIS *et al*, 2011). Par conséquent, nous avons besoin d'autres essais randomisés contrôlés avant de pouvoir tirer des conclusions définitives sur l'effet de la vitamine D sur le système vasculaire.

## *II/ Matériels et Méthodes*

### 2.1. Objet de l'étude

Le présent travail est une étude prospective descriptive réalisée au niveau du laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed de Tizi Ouzou sur une période de 3 mois (du 11 février au 11 Mai 2019).

Sa réalisation a nécessité la prise en charge des aspects liés aux moyens humains (population ciblée pour les échantillons) et matériel (appareillage, réactif ...etc).

#### 2.1.1 Population ciblée

L'étude a porté sur 126 patients adultes. Parmi eux, 91 patients hospitalisés pour d'éventuels MCV dont 45 patients positifs (13 femmes et 32 hommes), 46 patients négatifs et 35 témoins préalablement sélectionnés.

#### 2.1.2 Échantillonnage

Les échantillons ont été récoltés au niveau du laboratoire de biochimie à partir de prélèvements sanguins de patients hospitalisés pour des pathologies cardiovasculaires présumées pour doser la troponine, ainsi qu'un bilan biochimique. Ces prélèvements ont été effectués sur tube héparine et ont été centrifugés dès leur réception pendant 2-3 min à 3800xg. Par la suite, le plasma a été pipeté et transvasé dans un tube sec ou un eppendorf préalablement étiqueté au nom du malade et analysé. Les échantillons ont été congelés à -20°C puis décongelés pour le dosage ultérieur de la vitamine D.

##### 2.1.2.1 Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude tous les adultes de plus de 18 ans ayant été hospitalisés pour d'éventuels problèmes cardiovasculaires.

##### 2.1.2.2 Critères d'exclusion

Nous avons exclu dans cette étude tous les patients ayant des taux de troponine-I négatifs et sans antécédents de maladie cardiovasculaire.

##### 2.1.2.3 Choix des témoins

Suite à une rupture de stock de réactif (Vit D E411) durant la période d'essais, les témoins ont été sélectionnés à partir de la base de données du laboratoire de biochimie du CHU Mohamed Nedir.

Ces témoins ont été choisis selon la période de leur analyse (février – mai) pour être en adéquation avec la période durant laquelle nous avons collecté nos échantillons, tout en prenant le soin de vérifier qu'ils n'ont aucun antécédent de pathologie cardiovasculaire (Troponine-I <0.03ng/mL) ou autres. Nos témoins sont donc pratiquement sains du point de vue de leur bilan sanguin.

### 2.2. Matériels

Le matériel d'analyse qui a servi à cette étude est résumé sur le tableau V ci-après qui regroupe l'appareillage utilisé, le petit matériel spécifique ainsi que les produits biologiques et les réactifs chimiques.

**Tableau V : État récapitulatif du matériel utilisé pour la présente étude**

Matériels	Type	Spécifications
<b>Biologiques</b>	Plasma héparine	Prélèvement de sang veineux recueilli après centrifugation
<b>Chimiques (réactifs)</b>	Elecsys vit D totale II	25(OH) vitamine D totale roche diagnostic COBAS E411
	Abbott ARCHITECT stat hsTnI assay	High sensitive troponine-I
	HDL-Cholesterol plus 2nd generation	Voir annexe 02
	Tri-glycerides GPO-PAP	Voir annexe 03
	Cholesterol Gen.2	Voir annexe 04
<b>Automates (appareillage)</b>	Cobas e411	Automate d'immunoanalyse d'une cadence de 86 tests/heure et d'une sensibilité analytique pour la vitamine D de 3 ng/mL
	Architect ci411	Automate de biochimie consolider immunologie (C4000 et i 1000 SR) avec une cadence de 900 tests/heure et d'une sensibilité analytique pour la troponine-I de 0,01 ng/mL
	Cobas integra 400plus	Automate de chimie clinique et d'immunologie en phase homogène d'une cadence de 400 tests/heure
	Centrifugeuse Rotofix 32A	Centrifugeuse polyvalente pour tubes de 1,5 à 100 mL avec capacité maximum de 4×100 mL
<b>Autres</b>	Micropipettes Embouts Tubes secs Tube heparine Bouchons ependorfs	

### 2.3. Méthodes

#### 2.3.1 Dosage de la Troponine-I<sub>HS</sub>

Le dosage de la troponine repose sur un test immunologique microparticulaire en chimiluminescence (CMIA) sur plasma ou sérum, réalisé sur Architect ci4100 dotés d'une fonction de traitement des urgences, le dosage Architect Stat High Sensitive Troponine-I (ASHST). Le temps d'analyse dure en moyenne 14min.

### 2.3.1.1 Principe

ASHST est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la présence de troponine-I cardiaque (TnIc) dans le sérum et le plasma humains, à l'aide de la technologie CMIA avec des protocoles de dosage flexibles, appelé Chemiflex.

### 2.3.1.2 Étapes du test

1. Mise en présence de l'échantillon avec des microparticules paramagnétiques recouvertes d'anti-troponine-I. La TnIc présente dans l'échantillon se lie donc à ces microparticules recouvertes d'anti-troponine-I.

2. Après incubation et lavage, le conjugué d'anticorps anti-troponine-I marqué à l'acridinium est ajouté pour former un mélange réactionnel.

3. Après un deuxième cycle d'incubation et de lavage, les solutions de préactivation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel.

4. La réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité de TnIc présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique Architect iSystem.

### 2.3.1.3 Lecture des résultats

La concentration de TnIc est lue par rapport à une courbe standard établie à l'aide de calibrateurs de concentrations connues en TnIc. Toute valeur supérieure à 0,03 ng/mL est considérée comme positive.

## 2.3.2 Bilan lipidique

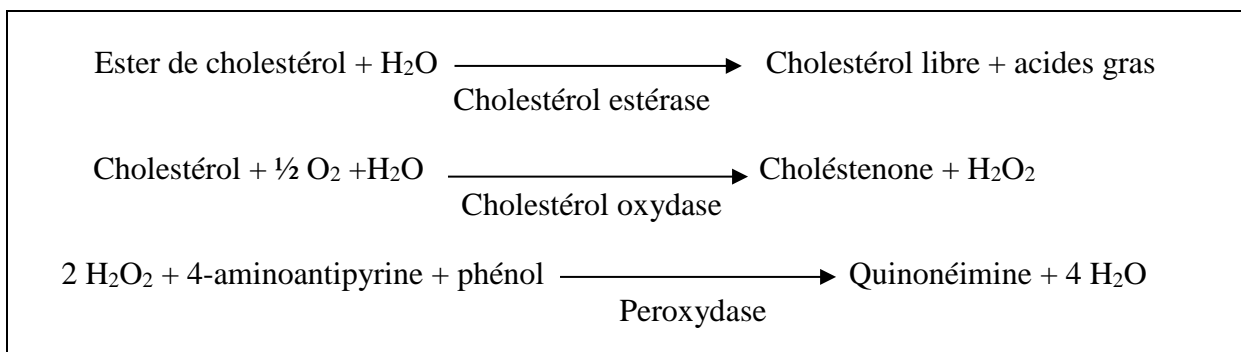
Le dosage des paramètres lipidiques a été effectué sur Cobas Integra 400 plus de Roche Diagnostics. Il consiste à doser les taux de : Cholestérol total, cholestérol-HDL, triglycérides et à calculer le taux de cholestérol-LDL.

### 2.3.2.1 Dosage du cholestérol total

Le cholestérol total (CT) correspond au cholestérol estérifié, son dosage est basé sur un ensemble de réactions enzymatiques entraînant une coloration mesurée par spectrométrie.

Cette méthode de dosage repose sur l'utilisation de deux enzymes, la cholestérol estérase qui hydrolyse les esters de cholestérol en cholestérol libre et acide gras qui et la cholestérol oxydase qui catalyse ensuite l'oxydation du cholestérol libre en cholesténone et peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Ce dernier réagit avec un chromogène phénolique le 4-aminoantipyrine, et entraîne une coloration rouge de la solution, dont l'intensité est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 512 nm, et est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol.

Le schéma réactionnel est le suivant :

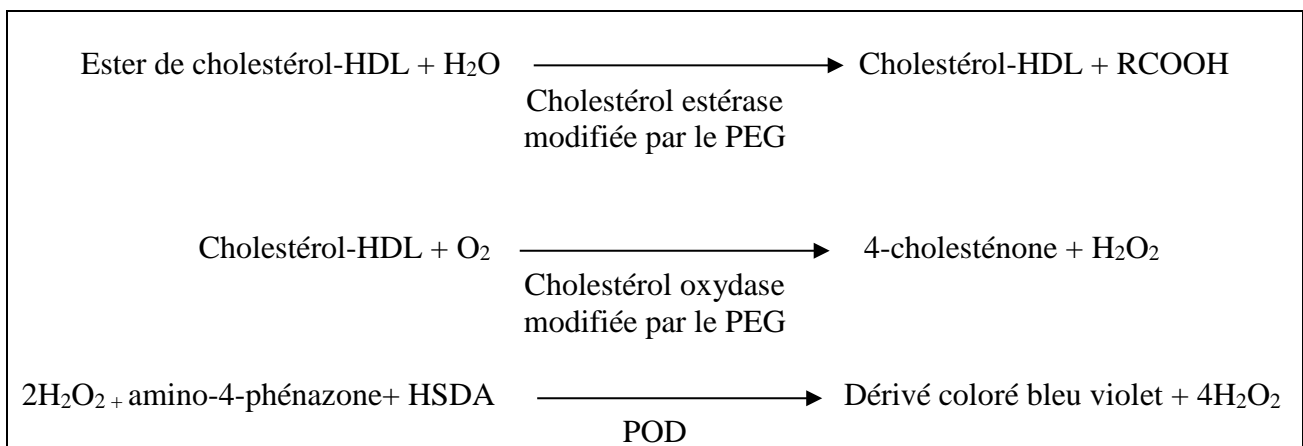


**2.3.2.2 Dosage du Cholestérol-HDL**

La détermination spécifique directe du cholestérol-HDL (C-HDL) se fait en présence de LDL, de VLDL et de chylomicrons. Le principe du dosage se fait en utilisant un système de solvants binaires le sulfate de magnésium, et le sulfate de dextrane qui bloquent sélectivement les chylomicrons, VLDL et LDL sans les précipiter. La spécificité des enzymes cholestérol oxydase et cholestérol estérase pour le C-HDL est ensuite renforcée par la liaison covalente du polyéthylène glycol (PEG) sur ces enzymes les empêchant d'accéder au cholestérol présent au sein des lipoprotéines contenant une apolipoprotéine B.

Sous l'action de la cholestérol estérase modifiée par le PEG, les esters du cholestérol des HDL sont scindés en cholestérol et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en 4-cholesténone avec formation de peroxyde d'hydrogène. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en C-HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

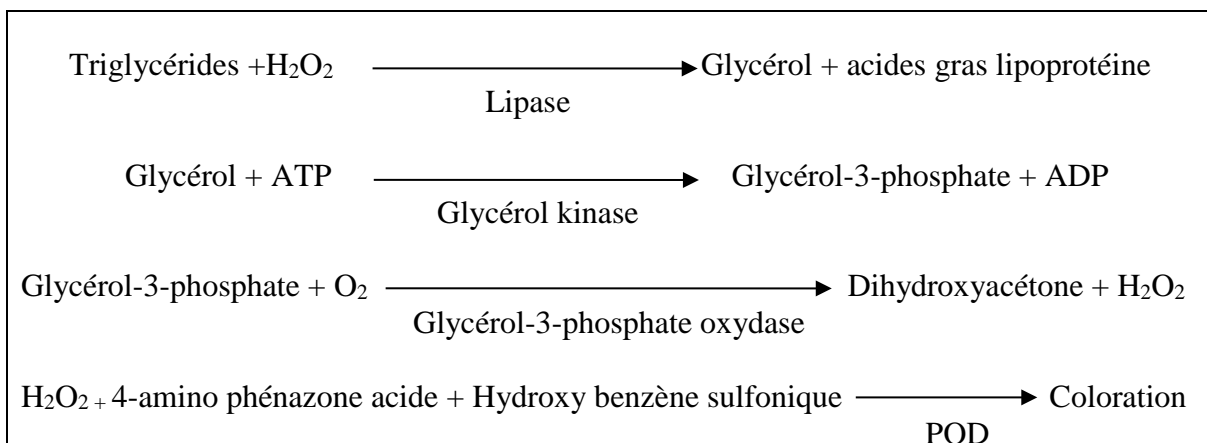
Le schéma réactionnel est le suivant :



**2.3.2.3 Dosage des triglycérides**

Le principe de dosage des triglycérides (TG) est basé sur une hydrolyse enzymatique spécifique par les lipoprotéines lipases en acides gras et glycérol, ce dernier est ensuite phosphorylé en glycérol-3- phosphate par l'ATP dans une réaction catalysée par une glycérol kinase. Ce métabolite est ensuite oxydé par la Glycérol-3-phosphate oxydase (GPO) en dihydroxyacétone phosphate et peroxyde d'hydrogène.

Le schéma réactionnel est le suivant :



### 2.3.2.4 Le taux de cholestérol-LDL

Le taux de cholestérol-LDL (C-LDL) a été déterminé par calcul à l'aide de l'équation de Friedewald, elle permet d'exprimer la valeur en g/L :

$$\text{C-LDL} = (\text{taux de CT}) - (\text{C-HDL}) - \text{TG}/5$$

L'utilisation de cette formule n'est valable que si le taux des TG est inférieur à 3,4 g/L (3,9 mmole/L). Dans le cas contraire cette équation n'est plus valable et la concentration du C-LDL obtenue par cette formule est inexacte, ainsi un dosage de l'apolipoprotéine B doit être effectué comme référence. Pour la méthode automatisée voir annexe 05.

### 2.3.3 Dosage de la vitamine D

Le dosage de la vitamine D sur Cobas e411 est basé sur un test d'électrochimiluminescence (ECL). Le test dure en moyenne 27 minutes pour 30 échantillons.

#### 2.3.3.1 Principe du test

Le test est basé sur la compétitivité entre la 25(OH)D du prélèvement et une 25(OH)D marquée à la biotine afin de se fixer sur une DBP recombinée.

#### 2.3.3.2 Étapes du test

1. La première étape consiste à dénaturer la DBP et la dissocié de la 25(OH)D, ceci se fait par incubation dans 20 µL de l'échantillon deux agents de prétraitement : le dithiothréitol (pH = 5,5 ; 1g/L), et sodium hydro-acide (28 g/L).

2. Incubation de la DBP recombinée marquée au ruthénium dans chaque échantillon prétraité, un complexe entre 25(OH)D et DBP marquée se forme. Dans cette étape l'ajout d'un anticorps monoclonal spécifique est nécessaire, ce dernier se lie à la 24,25(OH)<sub>2</sub>D du sérum, pour bloquer toute réaction croisée.

3. La 25(OH)D marquée à la biotine sera ajoutée, cette dernière rentre donc en compétition et occupe les sites libres de DBP marquée au ruthénium. Durant cette étape aura lieu l'ajout de microbilles tapissées de streptavidine à forte affinité avec la biotine. Ainsi tout complexe attaché à la 25(OH)D biotinylée se trouve fixée sur ces microparticules.

4. Le mélange réactionnel va être acheminé dans la cellule de mesure ou les microparticules couplées au complexe seront capturés par magnétisme et déposés sur la surface de l'électrode. L'application d'une tension électrique sur ce dernier déclenche une réaction d'électrochimiluminescence, qui est mesurée par un photomultiplicateur. L'intensité du signal est équivalente à la concentration de l'analyte (Figure 8).

#### 2.3.3.3 Lecture des résultats

La lecture des résultats est fournie à l'aide d'une courbe d'étalonnage générée spécifiquement par les codes à barres du réactif. Les valeurs nommes de la vitamine D respectées par le laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed sont les mêmes que les valeurs internationales (Tableau III).

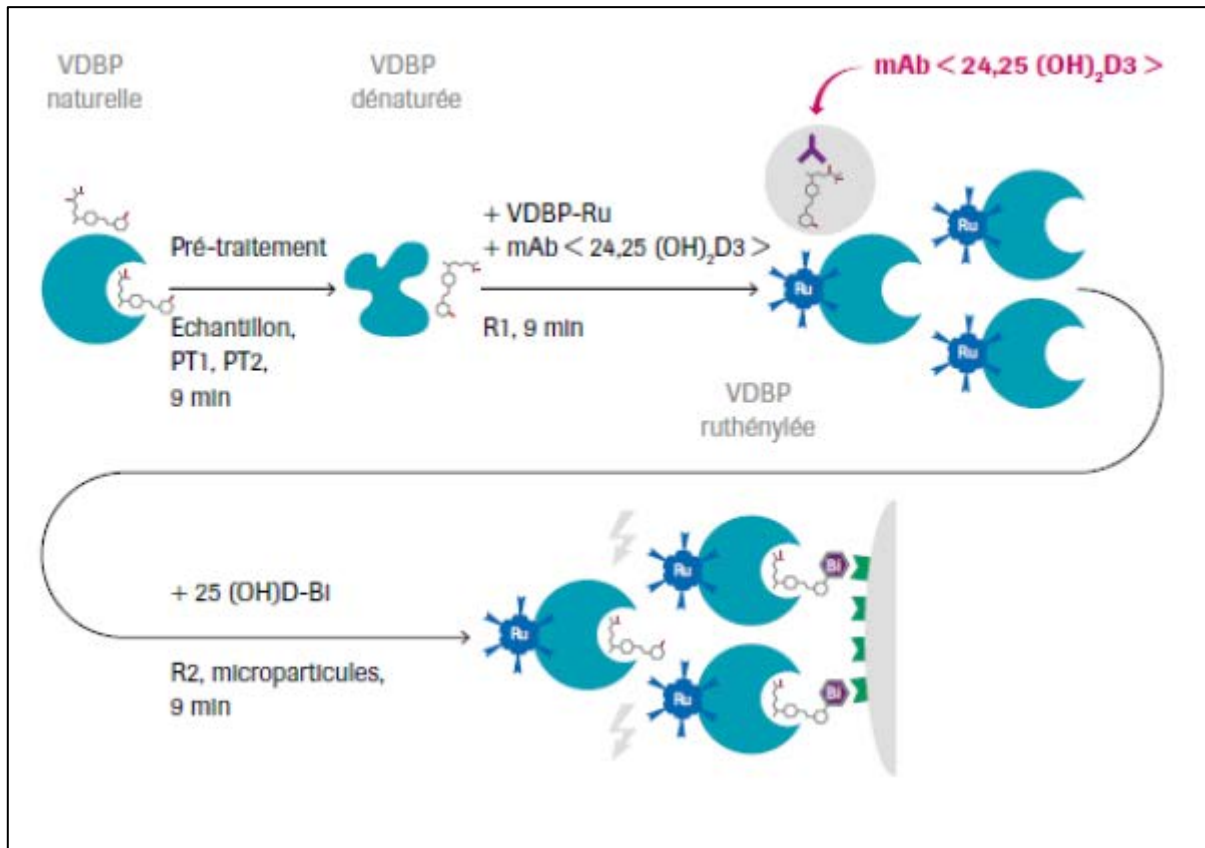


Figure 8 : Principe du dosage de la 25(OH)D<sub>3</sub> par une méthode de compétition

### 2.3.4 Analyses statistiques

L'analyse statistique des données recueillies a été effectuée avec les logiciels EXCEL/2016 et Statistica 7. Les résultats sont exprimés en valeur et en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne  $\pm$  l'écart-type pour les variables quantitatives.

Les comparaisons entre les variables quantitatives ont été réalisées à l'aide du test « t » de Student et du test de Mann-Whitney. Le seuil de significativité étant fixé à  $P = 0,05$ .

### ***III/ Résultats et Interprétation***

#### 3.1. Données épidémiologiques

##### 3.1.1 Répartition de la population selon les services

Les patients atteints de maladies cardiovasculaires et les témoins provenaient de différents services comme le montre le tableau suivant :

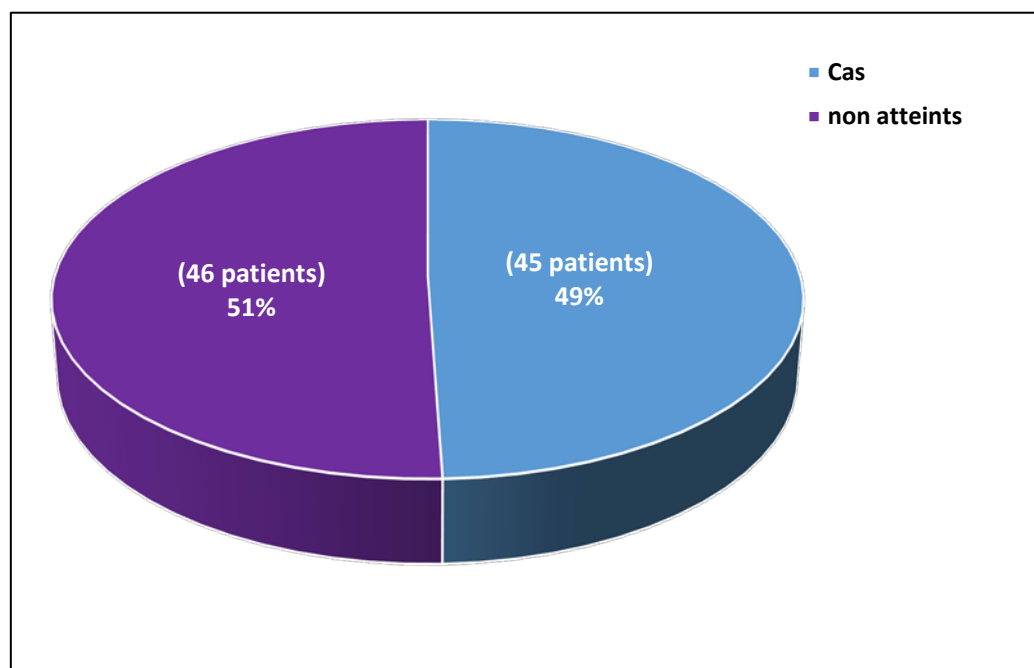
**Tableau VI : Répartition de la population selon les services**

Services	Nombre de patients (N = 126)	Fréquence (100%)
Pavillon d'urgence	91	72,2%
Externe	35	27,8%

Les échantillons des patients atteints de maladies cardiovasculaires provenaient du pavillon d'urgence du CHU de Tizi Ouzou (72,2%), alors que nos témoins sont des externes (27,8%).

##### 3.1.2 Répartition de la population hospitalisée

La population hospitalisée était constituée de patients atteints de maladies cardiovasculaires (cas) et de patients non atteints de MCV (non utilisés comme témoins) ; (Figure 9).

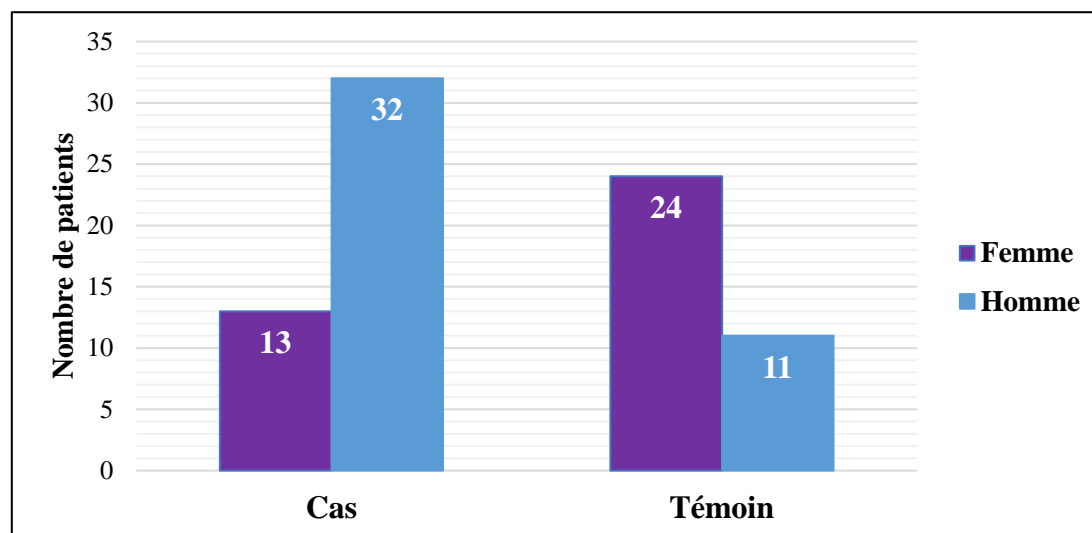


**Figure 9 : Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires et des témoins de la population étudiée**

Sur 91 patients hospitalisés pour des MCV présumées, 49% d'entre eux présentaient un taux de troponine-I positif. Tandis que 51% présentaient un taux de troponine-I négatif.

#### 3.1.3 Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires et des témoins selon le sexe

La population étudiée est hétérogène, on retrouve en effet les deux sexes masculins et féminins aussi bien chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (cas) que les témoins, leur répartition est présentée dans la figure 10.



**Figure 10 : Répartition selon le sexe des patients atteints de maladies cardiovasculaires**

La répartition de la population selon le sexe montre une légère prédominance masculine qui représente 53,8 % de la population échantillonnée alors que le sexe féminin représente 46,3%.

On note que parmi les 45 patients atteints de MCV, une prédominance largement masculine a été enregistrée avec 32 hommes (71%) et 13 femmes (29%).

#### 3.1.4 Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires et des témoins selon les pathologies sous-jacentes

Les pathologies autres que cardiovasculaires observées chez la population étudiée sont consignées dans le tableau suivant :

**Tableau VII : Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon les pathologies sous-jacentes**

Pathologies sous-jacentes	Cas (N = 45 ; 56,2%)	Témoin (N = 35 ; 43,8 %)	Total (N = 80 ; 100%)
Diabète	14 (17,5%)	0	14 (17,5%)
Insuffisance rénale	3 (3,8%)	0	3 (3,8%)
Dyslipidémie	35 (43,8%)	19 (23,8%)	54 (67,6%)
Antécédent cardiovasculaire	2 (2,5%)	0	2 (2,5%)
Aucune	27 (33,8%)	16 (20%)	42 (53,8%)

### III/ Résultats et interprétation

La population étudiée est majoritairement dyslipidémique avec un taux de 67,6%, parmi lesquels de 35 patients atteints de MCV (43,8%) et de 19 patients témoins (23,8%).

53,8% de la population ne présente aucune pathologie sous-jacente, dont 33,8% des patients atteints de MCV et 20% des témoins.

17,5% des patients atteints de MCV sont diabétiques, 3,8% présentent une insuffisance rénale et 2,5% ont un antécédent cardiovasculaire.

#### 3.1.5 Paramètres biochimiques des patients atteints de maladies cardiovasculaires et des témoins

Le tableau VIII résume les données des analyses biochimiques des patients atteints de MCV et des témoins, avec le seuil de significativité observé.

**Tableau VIII : Données biochimiques des patients atteints de maladies cardiovasculaires et des témoins**

Données Biochimiques	Cas (N = 45)	Témoin (N = 35)	Total (N = 83)	P-value
Troponine-I <sub>Hs</sub> (ng/mL)	4,17±9,25	0	2,26±7,09	0,002
Cholestérol total (g/L)	1,63±0,54	1,90±0,51	1,74±0,54	0,03
C-HDL (g/L)	0,38±0,20	0,48±0,14	0,42±0,19	0,0000
C-LDL (g/L)	0,96±0,49	1,15±0,37	1,04±0,45	0,08
Triglycérides (g/L)	1,66±1,57	1,37±0,84	1,54±1,31	0,40
Glycémie (g/L)	1,35±0,64	0,93±0,10	1,12±0,49	0,0000
Vitamine D (ng/mL)	12,65±5,17	17,01±12,58	14,56±9,37	0,19

On note une différence statistiquement significative entre les cas et les témoins concernant la troponine-I, le cholestérol total et le HDL (P-value<0,05). Par contre, on n'observe aucune différence statistiquement significative concernant le C-LDL, les triglycérides et la vitamine D (P-value>0,05).

3.1.6 Répartition de la population selon le statut vitaminique D

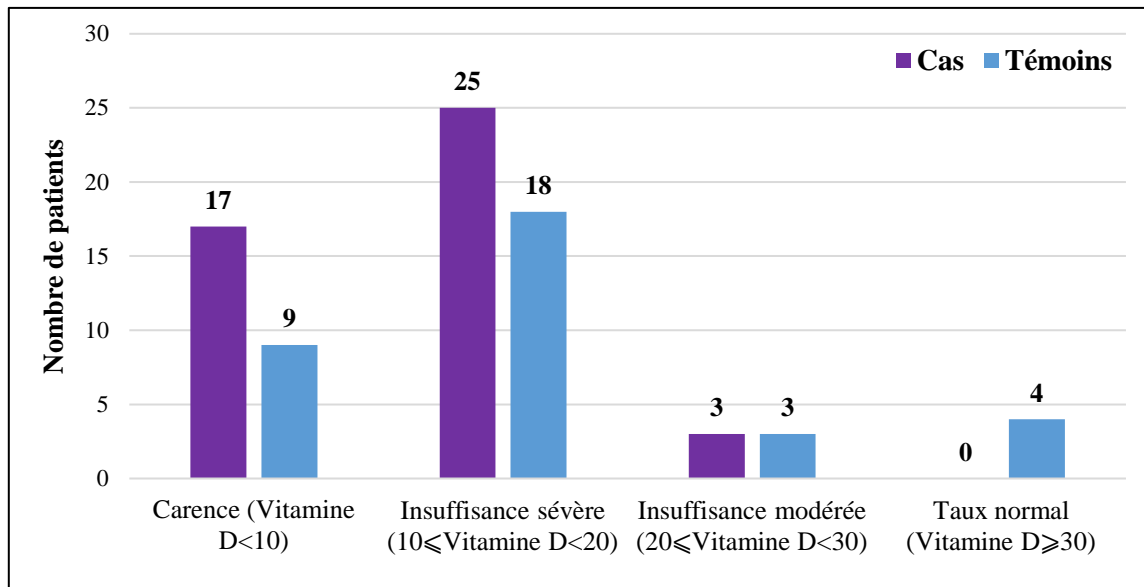


Figure 11 : Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires et des témoins selon le statut vitaminique D

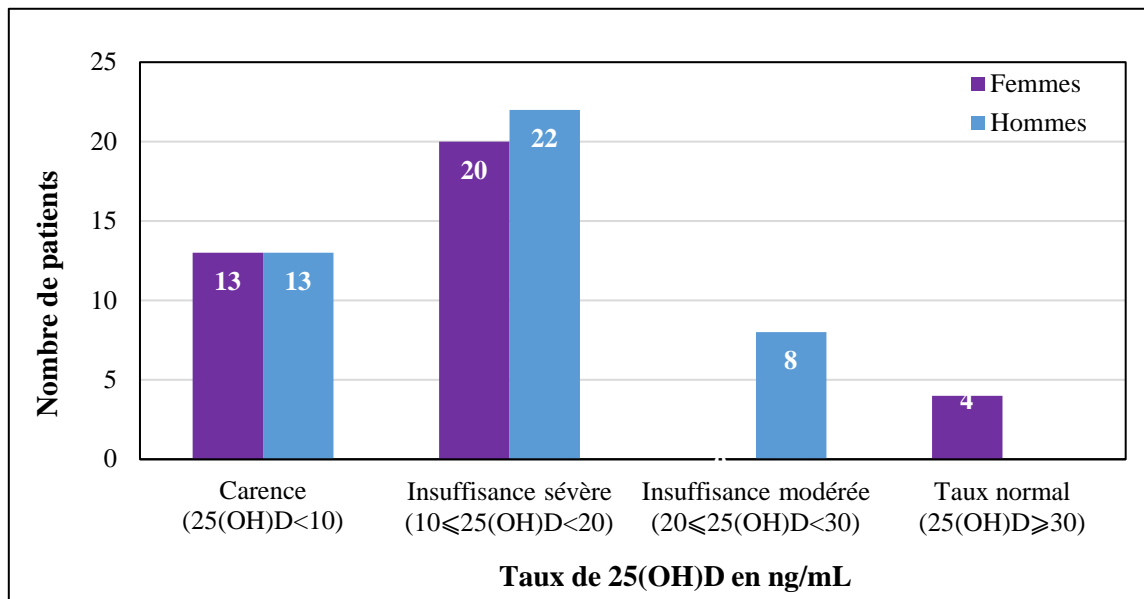


Figure 12 : Répartition des femmes et des hommes de la population étudiée selon leur statut vitaminique

On note que 95% de la population étudiée présente un taux de 25(OH)D < 30ng/mL à l'exception de 4 témoins qui présentent un taux moyen de 47,70±9,27 ng/mL. On distingue de ce fait 26 patients carencés en vitamine D (13 cas et 13 témoins), et 50 patients présentent une insuffisance (60% de cas contre 40% de témoins) ; (Figure 11).

Le taux moyen de vitamine D est de 12,64±5,17 ng/mL chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires et de 17,01±12,58 ng/mL chez les témoins. Néanmoins, la différence entre les deux groupes est statistiquement non significative (p=0,19).

Le taux moyen de vitamine D est de  $13,31 \pm 5,77$  ng/mL chez les hommes et de  $16,00 \pm 12,24$  ng/mL chez les femmes (Figure 12). La différence entre les deux groupes est statistiquement non significative ( $p=0,824$ ).

#### 3.1.7 Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le nombre de facteurs de risques cardiovasculaires

**Tableau IX : Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le nombre de facteurs de risques cardiovasculaires**

Nombre de facteurs de risques	Nombre de patients (N = 45)	Fréquence
0	04	8,9%
1	05	11,1%
2	17	37,8%
3	13	28,9%
4	06	13,3%

La majorité des patients atteints de maladies cardiovasculaires (66,67%) présentent 2 à 3 facteurs de risques cardiovasculaires avec des fréquences de 37,8 % et 28,9% respectivement. 13,3% des patients atteints de maladies cardiovasculaires présentent 4 facteurs de risque, 11,1% en présentent un seul et 8,9% n'en présentent aucun (Tableau IX).

#### 3.1.8 Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon les facteurs de risques cardiovasculaires

Les facteurs de risques cardiovasculaires pris en considération dans notre étude sont représentés dans le tableau X.

**Tableau X : Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon les facteurs de risques cardiovasculaires**

Facteurs de risques	Nombre de patients concernés	Fréquence
Sexe masculin	32	71,1%
Diabète	14	31,1%
Insuffisance rénale	2	4,4%
Hypertriglycémie	16	35,6%
Hyper-LDLémie	4	8,9%
Hypo-HDLémie	33	73,3

L'hypo-HDLémie et le sexe masculin représente les facteurs de risque principaux de notre population atteinte de MCV avec respectivement 73,3% et 71,1% de patients concernés. L'hypertriglycémie et le diabète touchent respectivement 35,6% et 31,1% des cas, tandis que l'hyper-HDLémie et l'insuffisance rénale concernent respectivement 8,9% et 4,4% des cas.

#### 3.1.9 Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le profil lipidique

Tableau XI : Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le profil lipidique

Profil lipidique	Nombre de patients (N = 45)	Fréquence	Moyenne±écartype
<b>Cholestérol normal</b>	16	35,6%	1,79±0,13
<b>Hypocholestérolémie</b>	20	44,4%	1,15±0,24
<b>Hypercholestérolémie</b>	09	20%	2,41±0,31
<b>Triglycérides normales</b>	28	62,2%	1,07±0,28
<b>Hypotriglycéridémie</b>	01	2,2%	0,3
<b>Hypertriglycéridémie</b>	16	35,6%	2,82±2,21
<b>HDL normal</b>	10	22,2%	0,48±0,06
<b>Hyper-HDLémie</b>	2	4,4%	1,11±0,59
<b>Hypo-HDLémie</b>	33	73,3%	0,30±0,05
<b>LDL normal</b>	41	91,1%	0,91±0,36
<b>Hyper-LDLémie</b>	4	8,9%	1,93±0,13

Le profil lipidique des patients atteints de maladies cardiovasculaires représenté dans le tableau XI démontre que :

- 44,4% sont en hypocholestérolémie, 35,6% présentent un taux normal de cholestérol et 20% en hypercholestérolémie ;

- 62,2% présentent un taux normal de triglycérides, 35,6% sont en hypertriglycéridémie et 2,2% en hypotriglycéridémie ;

- 73,3% sont en hypo-HDLémie, 22,2% présentent un taux normal de HDL et 4,4% sont en hyper-HDLémie ;

- 91,1% présentent un taux normal LDL normal et 8,9% sont en hyper-LDLémie.

#### 3.1.10 Répartition des patients atteints de maladies cardiovasculaires selon le type de dyslipidémie

Tableau XII : Répartition des patients atteints de MCV selon le type de dyslipidémie

Type de dyslipidémie	Nombre de patients (N = 45)	Fréquence
Hypercholestérolémie isolée (TG < 1,5 g/L et LDL > 1,6 g/L ou HDL < 0,4 g/L)	21	46,7%
Dyslipidémie mixte (TG ≥ 1,5 g/L et LDL > 1,6 g/L ou HDL < 0,4 g/L)	12	26,7%
Hypertriglycéridémie sévère (TG ≥ 5 g/L)	2	4,4%
Pas de dyslipidémie	10	22,2%

L'hypercholestérolémie isolée est la forme majoritaire de dyslipidémie chez notre population de patients atteints de MCV avec un taux de 46,7%, suivie de la dyslipidémie mixte (26,7%) et l'hypertriglycéridémie sévère (4,4%). 22,2% ne présentent aucune forme de dyslipidémie (Tableau XII).

#### 3.2. Analyses multivariées

##### 3.2.1 Corrélation entre les taux de 25(OH)D et de troponine chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires

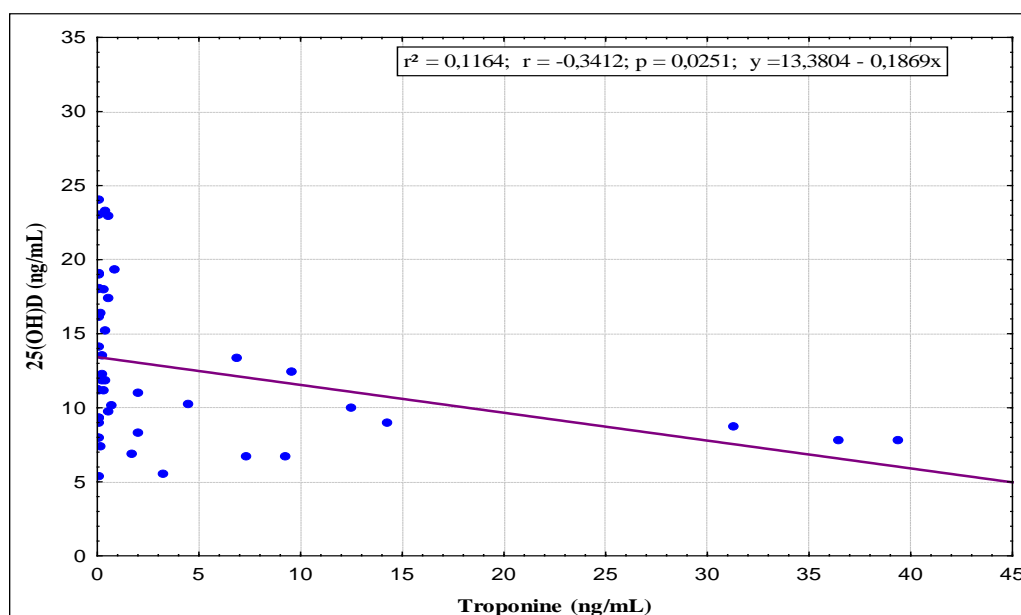
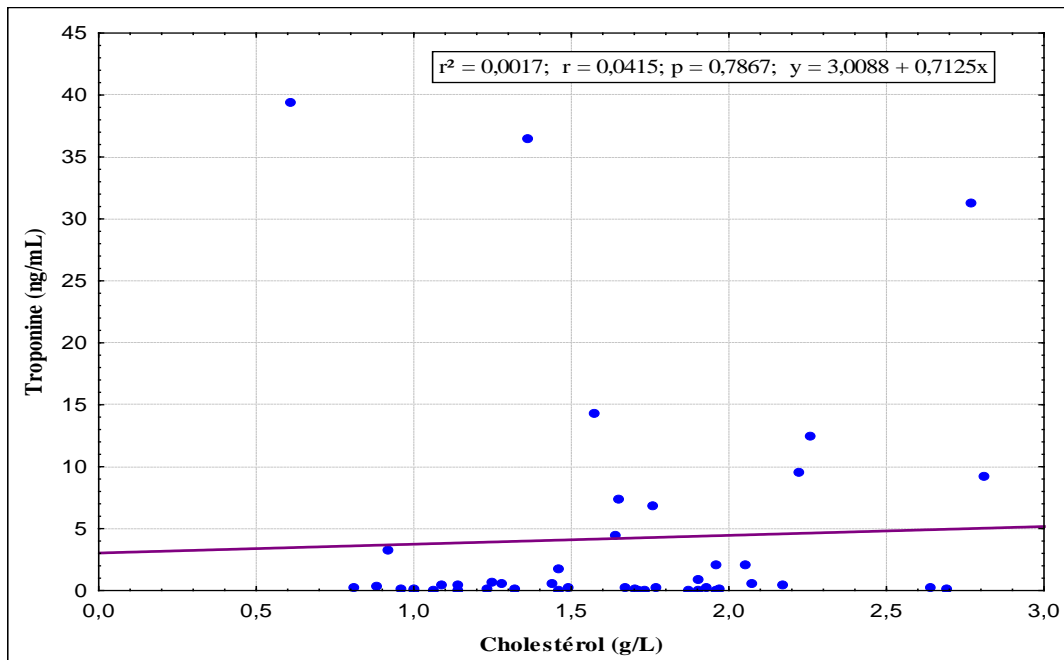


Figure 13 : Courbe de régression liant les taux de troponine et de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires

Chez nos patients atteints de MCV, l'analyse de régression a montré une relation inverse ( $r = -0,3412$ ) et significative ( $p = 0,0251$ ) entre le taux de troponine et le taux de vitamine D (Figure 13).

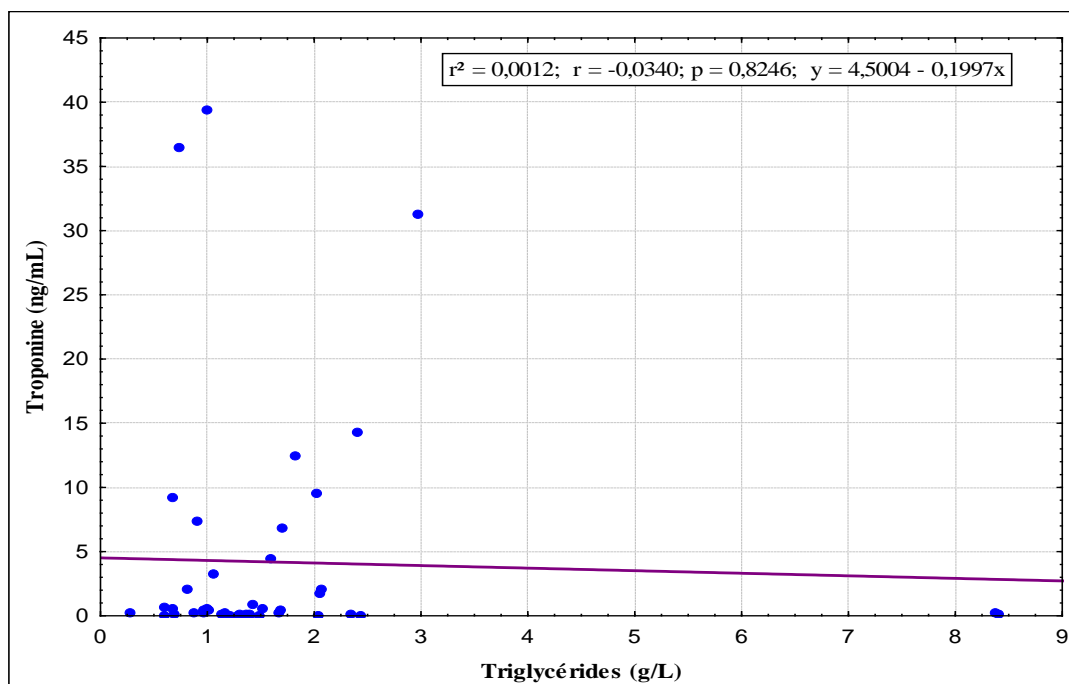
**3.2.2 Corrélation entre les taux de troponine et de cholestérol total chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires**



**Figure 14 : Courbe de régression liant les taux de troponine et de cholestérol chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires**

Une corrélation positive et discrète ( $r = 0,0415$ ) mais non significative ( $p = 0,7867$ ) a été retrouvée entre le taux de cholestérol et le taux de troponine chez les patients atteints de MCV (Figure 14).

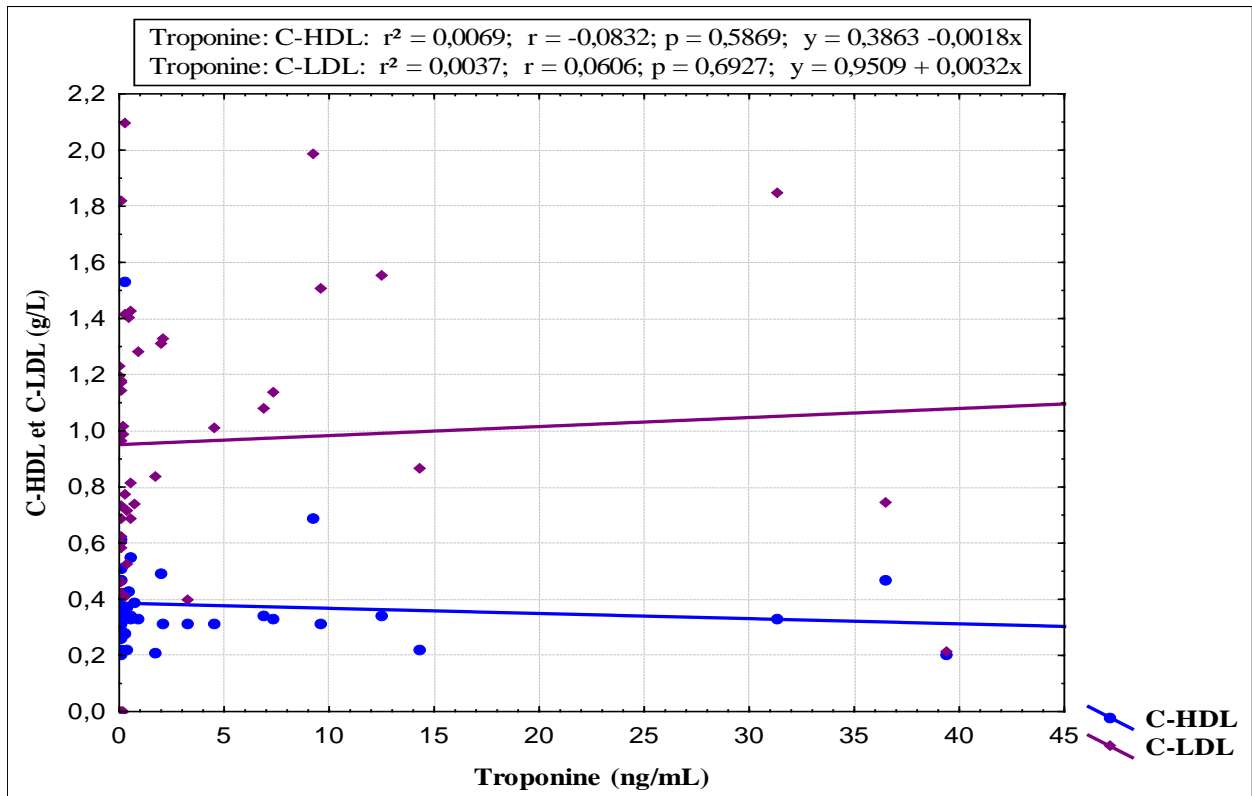
**3.2.3 Corrélation entre les taux de troponine et de triglycérides chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires**



**Figure 15 : Courbe de régression liant les taux de troponine et de triglycérides chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires**

Une corrélation inverse et très discrète ( $r = -0,0340$ ) mais non significative ( $p = 0,8246$ ) a été retrouvée entre le taux de triglycérides et le taux de troponine chez les patients atteints de MCV (Figure 15).

#### 3.2.4 Corrélation entre les taux de C-HDL, C-LDL et de troponine chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires

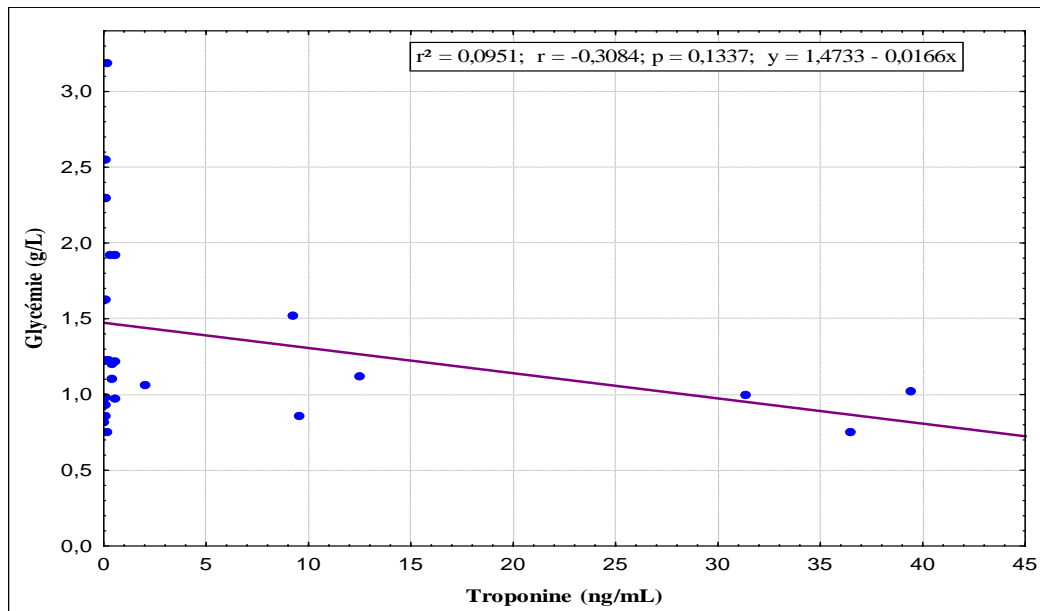


**Figure 16 : Courbe de régression liant les taux de C-HDL, C-LDL et de troponine chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires**

Une corrélation inverse et discrète ( $r = -0,0832$ ) mais non significative ( $p = 0,5869$ ) a été retrouvée entre le taux de C-HDL et le taux de troponine chez les patients atteints de MCV (Figure 16).

Une corrélation positive et discrète ( $r = 0,0606$ ) mais non significative ( $p = 0,6927$ ) a été retrouvée entre le taux de C-LDL et le taux de troponine chez les patients atteints de MCV (Figure 16).

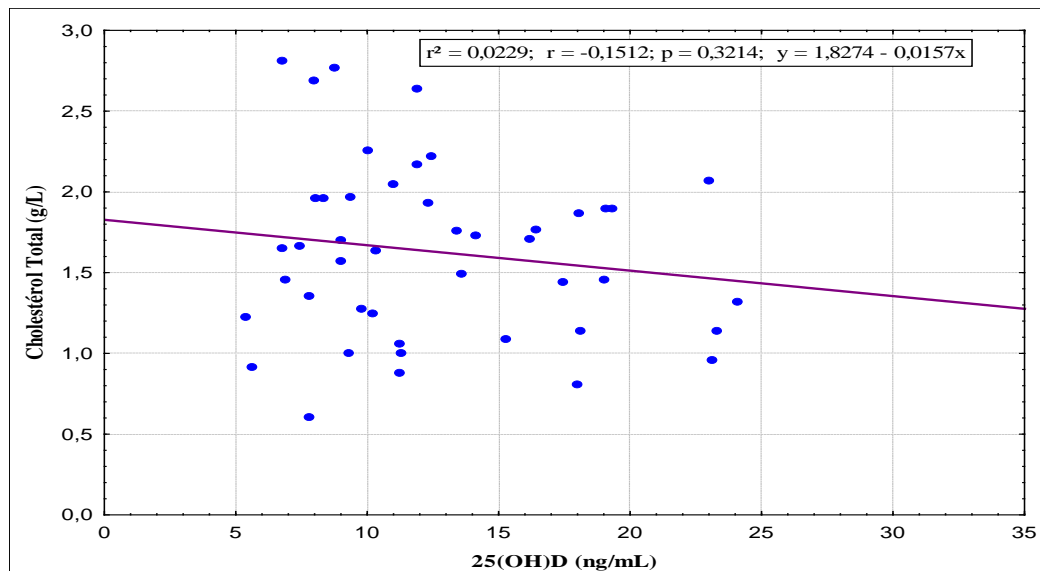
#### 3.2.5 Corrélation entre les taux de troponine et de glycémie chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires



**Figure 17 : Courbe de régression liant les taux de troponine et de glycémie chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires**

Une corrélation inverse et discrète ( $r = -0,3084$ ) mais non significative ( $p = 0,1337$ ) a été retrouvée entre le taux de glycémie et le taux de troponine chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires (Figure 17).

#### 3.2.6 Corrélation entre les taux de 25(OH)D et de cholestérol total chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires



**Figure 18 : Courbe de régression liant les taux de cholestérol et de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires**

Une corrélation positive et discrète ( $r = 0,1512$ ) mais non significative ( $p = 0,3214$ ) a été retrouvée entre le taux de cholestérol et le taux de vitamine D chez les patients atteints de MCV (Figure 18).

3.2.7 Corrélation entre les taux de 25(OH)D et de triglycérides chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires

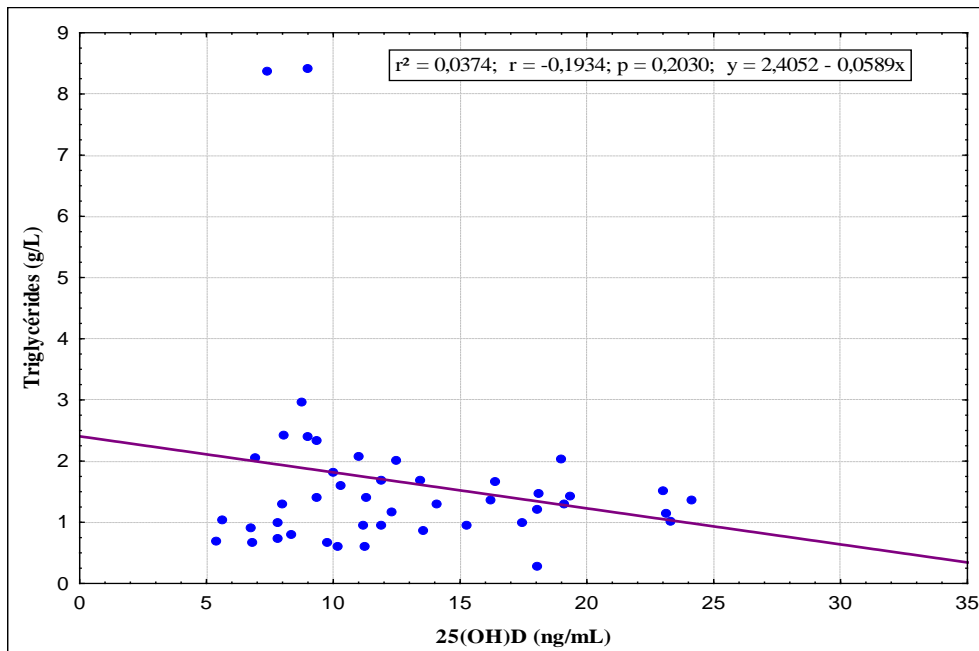


Figure 19 : Courbe de régression liant les taux de triglycérides et de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires

Une corrélation inverse ( $r = -0,1934$ ) mais non significative ( $p = 0,2030$ ) a été retrouvée entre le taux de triglycérides et le taux de vitamine D chez les patients atteints de MCV (Figure 19).

3.2.8 Corrélation entre les taux de C-HDL, C-LDL et de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires

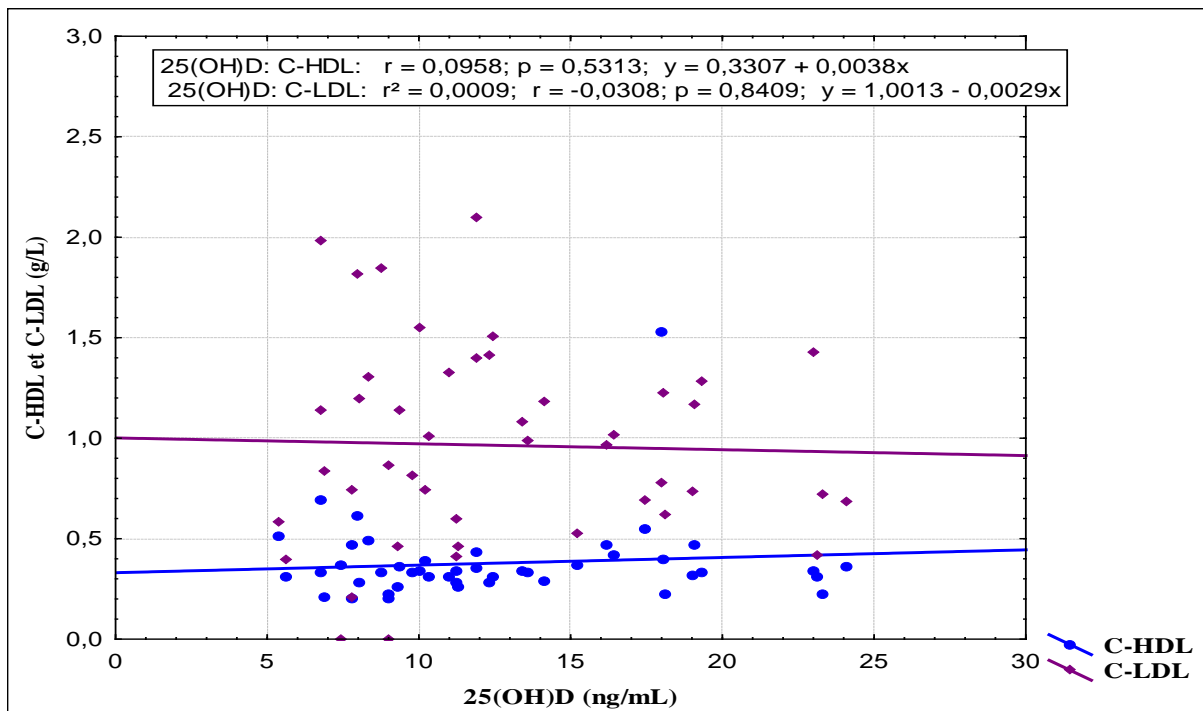


Figure 20 : Courbe de régression liant les taux de C-HDL, C-LDL et de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires

Une corrélation positive et discrète ( $r = 0,0958$ ) mais non significative ( $p = 0,5313$ ) a été retrouvée entre le taux de C-HDL et le taux de vitamine D chez les patients atteints de MCV (Figure 20).

Une corrélation inverse ( $r = -0,0308$ ) mais non significative ( $p = 0,8409$ ) a été retrouvée entre le taux de C-LDL et le taux de vitamine D chez les patients atteints de MCV (Figure 20).

#### 3.2.9 Corrélation entre les taux de 25(OH)D et de glycémie chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires

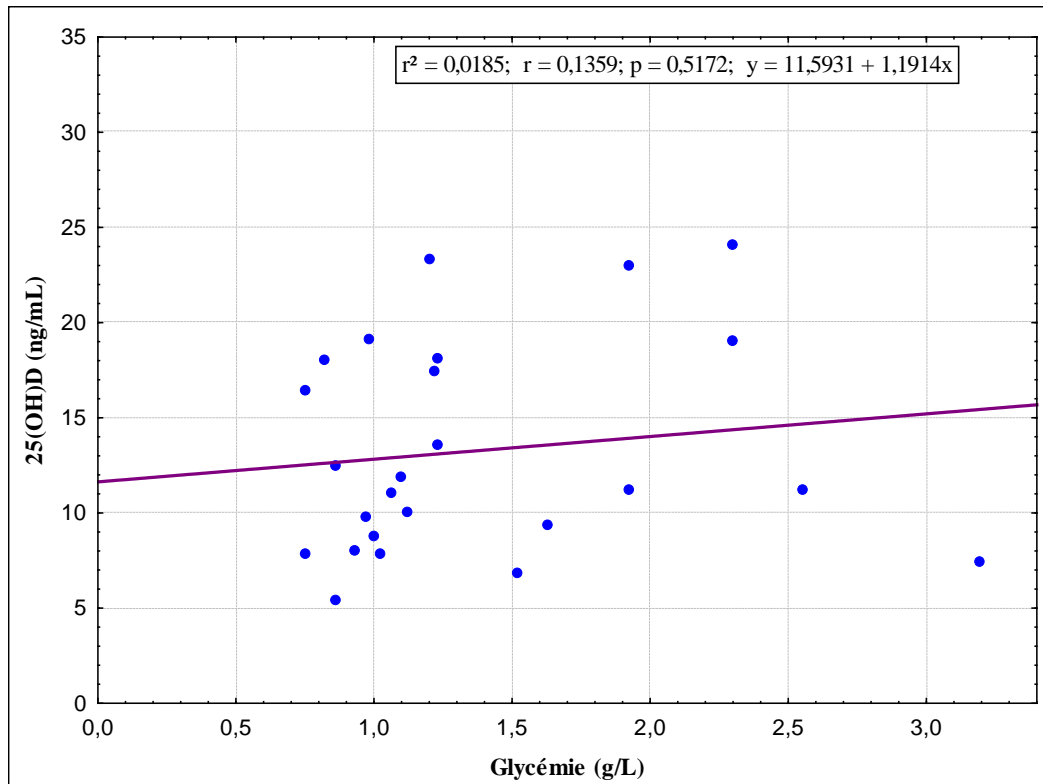


Figure 21 : Courbe de régression liant les taux de glycémie et de 25(OH)D chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires

Une corrélation positive ( $r = 0,1359$ ) mais non significative ( $p = 0,5172$ ) a été retrouvée entre le taux de glycémie et le taux de vitamine D chez les patients atteints de MCV (Figure 21).

## *IV/ Discussion*

Il nous paraît important de commencer notre discussion en mettant en avant les principales limites de l'étude : la taille de notre échantillon, la durée de notre étude (03 mois), le manque du réactif vitamine D E411 qui nous a contraint à utiliser des témoins en dehors de notre population de départ et le manque d'informations au sujet de nos patients en raison de la non informatisation des systèmes de santé au niveau du CHU de Tizi Ouzou. Il est très difficile de retrouver les informations concernant des patients dont on reçoit les échantillons en dehors des informations mentionnés sur les ordonnances.

Les maladies cardiovasculaires (MCV) seraient la première cause de mortalité par maladies non transmissibles dans le monde. En effet, selon les résultats d'une étude réalisée par l'institut national de santé publique (INSP) et l'organisation mondiale de la santé (OMS), et d'après les informations relayées par la société algérienne de cardiologie (SAC), un habitant sur quatre meurt d'un problème cardiaque en Algérie. Et à travers les 3 mois de collecte d'échantillons d'individus auxquels on soupçonnait un problème cardiovasculaire, 49% de notre effectif présentait des MCV contre 51% qui se sont avérés être des fausses alertes. Ces résultats s'ajoutent donc à ceux déjà présents au sujet de la fréquence des MCV dans notre société.

Le risque cardiovasculaire est associé au sexe et serait plus élevé chez les hommes surtout après l'âge de 55 ans, les femmes non ménopausées de leur côté ont un risque moindre qui s'expliquerait par le rôle protecteur des œstrogènes contre le risque cardiovasculaire. Lors de notre étude, 73% de nos patients atteints de MCV étaient des hommes contre 27% de femmes. Ceci concorde avec d'autres études qui ont montré que parmi les personnes d'âge moyen, les MCV sont de 2 à 5 fois plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes (JOUSILAHTI *et al*, 1999 ; SASAKI *et al*, 2010 ; ZHENG *et al*, 2011).

Toutefois, les MCV reposent essentiellement sur des facteurs de risque évitables et le risque d'être atteint d'une maladie cardiovasculaire augmente à mesure que les facteurs de risque s'additionnent. Selon une récente étude de la fondation des maladies du cœur du Canada, il apparaît que huit canadiens et canadiennes sur dix affichent au moins un facteur de risque associé aux MCV et 11 % en comptent au moins trois (DAIGLE, 2006). Dans notre étude 42,2% des patients atteints de MCV en cumulaient 3 ou plus sachant que seuls certains facteurs de risques évitables tel que le diabète, la dyslipidémie et les atteintes rénales ont pu être exploités.

Dans notre population, la dyslipidémie est associée au risque de MCV effectivement le taux est nettement élevé chez les patients atteints de MCV (46,3%) avec comme forme majoritaire l'hypercholestérolémie isolée qui touche 46,7% des patients atteints de maladies cardiovasculaires. Nos résultats concordent avec une étude réalisée en 2005 qui a permis de déterminer la prévalence des différentes dyslipidémies en France, et les résultats obtenus chez des sujets âgés de 35 à 46 ans, indiquent que l'hypercholestérolémie pure est l'anomalie la plus souvent rencontrée avec 30% de la population atteinte (FERRIERES *et al*, 2005).

Le cholestérol étant un constituant essentiel des membranes cellulaires, en contrôlant leur fluidité, et en modulant l'activité des différentes protéines membranaires il est considéré comme un facteur de risque cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde très important. Plus de 40 études épidémiologiques prospectives et rétrospectives dans différentes parties du monde ont montré la liaison du cholestérol total et des maladies ischémiques (STAMLER *et al*, 1986 ; PEKKANEN *et al*, 1990 ; TUNSTALL-PEDOE et SMITH, 1990). Notre étude par contre ne démontre aucune corrélation significative entre le taux de cholestérol total et le taux de troponine-I pris comme indicateur de la présence d'une MCV, néanmoins ce résultat peut être expliqué de par la taille restreinte de notre population.

Tout comme pour les triglycérides, dans notre étude aucune corrélation significative n'a été trouvée avec l'incidence de MCV. Pourtant, la plupart des études retrouvent une augmentation

significative des taux de triglycérides chez les coronariens même si on ne retrouve pas de triglycérides dans la plaque d'athérosclérose, l'augmentation des triglycérides peut jouer un rôle indirect dans sa constitution. Des preuves d'une relation entre triglycérides et MCV sont apparues dans différentes études épidémiologiques (ABERG *et al*, 1985 ; HOBBS *et al*, 1995).

L'hypo-HDLémie est le facteur de risque cardiovasculaire le plus prépondérant dans notre population atteinte de MCV avec 73,3% de patients concernés et une moyenne±écartype de  $0,30\pm 0,05$ , par contre on a retrouvé une corrélation inverse et non significative entre le taux de HDL-C et le taux de troponine-I. Comparativement à plusieurs études épidémiologiques qui mettent en évidence une relation inverse entre le taux de C-HDL plasmatique et le risque de MCV. D'après GORDON *et al* (1989), une diminution de 1 % du C-HDL est associée à une augmentation de 1 à 2 % du risque de MCV. En effet, l'hypo-HDLémie est fréquemment associée à une augmentation du taux de particules riches en triglycérides et à une modification qualitative des LDL qui sont plus petites et plus denses (AUSTIN, 1991).

L'hyper-LDLémie ne touche que 8,9% de notre population alors que 91,1% des patients atteints de MCV présentent des taux normaux de C-LDL, de plus la corrélation positive entre le taux de C-LDL et le taux de troponine-I était non significative ce qui suggère que le C-LDL ne peut être considéré comme facteur de risque cardiovasculaire pour nos patients atteints de MCV comme l'est le C-HDL. BARTER *et al* (2007) a mené une étude internationale multicentrique de 5ans sur 9770 sujets qui consistait à donner des statines (médicament ayant pour rôle de baisser le taux de C-LDL) dans le but d'explorer les bénéfices possibles d'un taux de C-LDL très bas ( $> 0,70$  g/L), il a trouvé que le groupe ayant le C-HDL le plus élevé était moins exposé aux risques d'événements cardiovasculaires majeurs que ceux du groupe le plus bas ( $p = 0,03$ ).

Le diabète est un des éléments qui favorise l'émergence des pathologies cardiovasculaires. En raison de l'hyperglycémie et/ou de son association à d'autres facteurs de risque cardiovasculaire comme l'hypertriglycéridémie, l'obésité, les atteintes rénales et autres. L'excédent de sucre dans le sang lors d'un diabète mal contrôlé, favorise la viscosité sanguine. Cette situation augmente le risque d'obstruction d'un vaisseau sanguin au niveau du cœur (OUHOUMMANE *et al*, 2005). Dans notre étude 17,5% de nos patients atteints de MCV sont diabétiques. Une étude américaine réalisée sur une population d'hommes révèle que jusqu'à 9,0 % des décès par les MCV pourraient avoir un lien avec le diabète de type 2 (DAIGLE, 2006).

L'insuffisance rénale touche environ 4% de nos patients atteints de MCV. Chez les patients atteints d'une maladie vasculaire préexistante, une insuffisance rénale légère augmente significativement le risque d'événements cardiovasculaires. Dans une étude de cas témoins que MANN *et al* (2001) a mené sur 980 patients présentant une insuffisance rénale légère, ces derniers présentaient un risque considérablement accru de décès cardiovasculaire (11,4% contre 6,6%) et de mortalité totale (17,8% contre 10,6%) (MANN *et al*, 2001).

La vitamine D et son rôle sur la santé de l'os est connus depuis de nombreuses années, nos connaissances sur son implication dans le système cardiovasculaire sont plus récentes et encore incomplète. Concernant le taux optimal de vitamine D, aucun consensus n'a encore pu être trouvé. Une concentration de 25(OH)D supérieure à 20 ng/mL est considérée comme suffisante en termes de santé osseuse (SOUBERBIELLE, 2012).

On note que 80% de notre population présente un taux de 25(OH)D  $< 20$  ng/mL, et si l'on se réfère à ce seuil, la majorité des individus de notre échantillon est en hypovitaminose. Avec un échantillon nettement plus important que le nôtre, telle que révèle une enquête nationale coréenne sur la nutrition et les examens de santé qui a fait état d'une prévalence particulièrement

élevée de carence en 25(OH)D < 20 ng/mL chez près de 60% des Coréens adultes (65,9% des hommes et 77,7% des femmes) (JI YEON KANG *et al*, 2016).

Dès lors, les niveaux de vitamine D suffisants pour améliorer la fonction de régulation cardiovasculaire et permettre de diminuer les risques cardiaques restent inconnus et les études sont incomplètes. Ce qui peut être inquiétant, considérant qu'il existerait une corrélation inverse entre la concentration en vitamines D et le taux de troponine-I et donc de ce fait des MCV chez nos patients atteints de MCV ( $p = 0,0251$ ). Il n'y a pas d'études d'intervention contre placebo montrant que l'apport en vitamine D (native ou active) diminue les événements cardiovasculaires majeurs et les décès par causes cardiovasculaires, par contre plusieurs études observationnelles sont à dénombrer.

MELAMED *et al* (2008) dans une étude de cohorte sur 13 000 sujets compare les sujets appartenant au quartile avec le taux de vitamine D sérique < 44,4 nmol/L et ceux qui se situent dans le quartile le plus élevé > 80,1 nmol/L et il en résulte que les sujets qui ont les concentrations les plus basses en vitamine D sérique ont un taux de décès cardiovasculaire multiplié par un facteur de 1,20 et une mortalité globale multipliée par 1,26.

TRIVEDI *et al* (2003) randomisèrent 2 686 hommes et femmes, prenant 100.000 UI tous les quatre mois. Le risque relatif d'évènements cardiovasculaires était de 0,90 et celui de décès cardiovasculaires était de 0,84. Quoique ces résultats soient favorables, l'essai était conçu pour évaluer le risque de fractures et n'était pas assez important pour prendre en compte les données dans l'évolution des atteintes cardiovasculaires et atteindre des résultats statistiquement significatifs.

Des études écologiques ont rapporté une relation inverse entre les cardiopathies ischémiques et le nombre d'heures d'ensoleillement : il apparaît une relation forte entre la mortalité saisonnière et les taux plasmatiques saisonniers de vitamine D (BERNARD, 2012).

De plus, une méta-analyse comportant plus de 40 000 individus en population générale montre qu'une concentration basse de 25(OH)D est associée avec une augmentation du risque futur d'évènements cardiovasculaires (COURBEBASSE *et al*, 2014).

Dans notre population, la vitamine D n'a aucun effet sur le profil lipidique, aucune corrélation n'est significative. Nos résultats concordent avec diverses études dans le genre, d'ailleurs dans l'étude cas témoin de MANISH *et al* (2012) sur l'effet de la variation de la vitamine D sur le panel lipidique, une augmentation des taux de 25(OH)D était associée à une augmentation du C-HDL de 0,42 g/L ( $p = 0,02$ ), alors qu'aucune différence statistiquement significative entre les groupes n'a été observée en ce qui concerne les changements du C-LDL ou des triglycérides. Pour étudier la relation de cause à effet entre la supplémentation en vitamine D et les modifications du panel lipidique. La "Women's Health Initiative" a analysé un groupe de 1 191 femmes sur une période de 5 ans, et le résultat n'a révélé aucun effet de la supplémentation en vitamine D sur les lipides (MANISH *et al*, 2012).

De nombreuses études ont également été entreprises quant au rôle de la vitamine D dans le diabète, MITRI *et al* (2011) a réalisé une méta-analyse montrant que des apports en vitamine D supérieurs à 500 UI par jour réduisaient le risque de diabète de type 2 de 13% par rapport aux apports inférieurs à 200 UI par jour. Un taux de 25(OH)D > 25 ng/mL était associé à un risque de développer un diabète plus faible de 43% par rapport à des taux de 25(OH)D < 14ng/mL. Dans notre étude, 17,5% de nos patients atteints de MCV sont diabétiques pourtant aucune corrélation entre le taux de glycémie et l'incidence de MCV n'a été retrouvé dans nos résultats.

*Conclusion et  
Recommandations*

À l'heure actuelle, les maladies cardiovasculaires (MCV) représentent la principale cause de mortalité dans le monde et en particulier dans les pays développés.

Compte tenu du rôle important de la vitamine D dans de nombreux processus physiopathologiques et cardiovasculaires, évaluer les taux de celle-ci chez la population algérienne revêt une certaine importance.

La présente étude a porté sur 126 patients adultes, dont 35 témoins sains ayant été sélectionnés à partir d'une base de données et 91 patients admis au pavillon des urgences pour suspicion d'événements cardiovasculaires, seuls 45 d'entre eux se sont avérés atteints de MCV.

Les résultats obtenus ont montré une prédominance masculine avec 32 hommes contre 13 femmes, ce qui reste concordant avec l'étude de ZHENG *et al* (2011), considérant le sexe masculin comme facteur de risque non modifiable. Nous avons constaté des taux plus faibles de 25(OH)D chez les patients atteints de MCV ( $12,65 \pm 5,17$ ) par rapport aux témoins sains ( $17,01 \pm 12,58$ ), ce qui concorde avec l'étude de MELAMED *et al* (2008) sur 13 000 individus ayant trouvé que le groupe avec les plus faibles concentrations de 25(OH)D avait plus de risque d'événements et de décès cardiovasculaires, mais cette différence reste non significative ( $P=0,19$ ) au sein de la population prise en compte dans nos essais. En revanche, une corrélation inverse et significative ( $P=0,0251$ ) a été retrouvée entre le taux de 25(OH)D et le taux de troponine-I comme l'ont aussi souligné COURBEBAÏSSE *et al* (2014) sur une population de 40 000 individus.

En ce qui concerne les facteurs de risque cardiovasculaires (FRCV) : cholestérol, triglycérides, C-HDL, C-LDL et Diabète, aucune corrélation significative n'a été retrouvée. Cependant, plusieurs études contredisent nos résultats. STAMLER *et al* (1986) considère le cholestérol comme un FRCV important. HOBBS *et al* (1995) démontrent lors de leur étude une relation entre les triglycérides et les MCV. BARTER *et al* (2007) ont démontré le rôle plus important du C-HDL dans la protection contre les MCV par rapport aux taux bas de C-LDL. DAIGLE (2006) a rapporté lors de son étude le lien du diabète de type 2 avec des décès par MCV.

Malgré les controverses quant aux éventuels effets néfastes de l'hypovitaminose D sur la santé, il n'en est pas moins sûr qu'on la retrouve dans plusieurs pathologies (cardiovasculaires, diabète, cancer, lupus érythémateux ... etc).

Il serait souhaitable au demeurant qu'une étude à plus grande échelle, multicentrique et sur une plus longue durée soit menée, avec des critères de sélection appropriés, afin d'avoir une idée plus précise de l'importance de l'hypovitaminose D et ses effets sur les pathologies cardiovasculaires.

En attendant et à titre préventif, il y a lieu mentionner les effets favorables liés à l'organisation de campagnes d'information de sensibilisation traitant de l'importance de la vitamine D, ses sources alimentaires, l'intérêt de s'exposer au soleil, les bienfaits d'une activité physique régulière pour éviter la sédentarité ainsi qu'une supplémentation en vitamine D chez certaines sujets à besoins particuliers.

*Références  
bibliographiques*

**ABERG H., LITHELL H., SELINUS I., HEDSTRAND H. (1985).** Serum triglycerides are a risk factor for myocardial infarction but not for angina pectoris. Results from a 10-year follow-up of uppsala primary preventive study. *Atherosclerosis*, **54**, 89-97.

**AFZAL S., BRONDUM-JACOBSEN P., BOJESEN S., NORDESTGAARD B.G. (2014).** Vitamin D concentration, obesity, and risk of diabetes: a mendelian randomization study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, **2**, 298-306.

**ALSAFWAH S., LAGUARDIA S.P., NELSON M.D., BATTIN D.L., NEWMAN K.P., CARBONE L.D., WEBER K.T. (2008).** Hypovitaminosis D in African Americans residing in Memphis, Tennessee with and without heart failure. *The American Journal of the Medical Sciences*, **335(4)**, 292-297.

**AMERI P., CANEPA M., MILANESCHI Y., SPALLAROSSA P., LEONCINI G., GIALLAURIA F., LAKATTA J.B.E.G., BRUNELLI C., MURIALDO G., FERRUCCI L. (2013).** Relationship between vitamin d status and left ventricular geometry in a healthy population: results from the Baltimore longitudinal study of aging. *Journal of Internal Medicine*, **273**, 253-262.

**ATTIAS D. et LELLOUCHE N. (2018).** Cardiologie Vasculaire. Vernazobres-Grego, 8<sup>ème</sup> Ed, Paris.

**AUSTIN M.A., (1991).** Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, **11(1)**, 2-14.

**BACCHETTA J., RANCHIN B., DUBOURG L., COCHAT P. (2010).** Vitamine D : un acteur majeur en santé?. *Archives de pédiatrie*, **17**, 1687-1695.

**BAHRI L., SANHAJI L., TAYEB Z., EL MAATAOUI O., FAROUQI B., TAKOURT B., EL BAKKOURI J. (2013).** Vitamine D et immunité. *Revue Marocaine de Rhumatologie*, **23**, 30-36.

**BARTER P., GOTTO A.M., LAROSA J.C., MARONI J., SZAREK M., GRUNDY S.M., KASTELEIN J.J.P., BITTNER V., FRUCHART J.C. (2007).** HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*, **357(13)**, 1301-1310.

**BASSIL D., RAHME M., HOTEIT M., EL-HAJJ FULEIHAN G. (2013).** Hypovitaminosis D in the middle east and North Africa: Prevalence, risk factors and impact on outcomes. *Dermato-Endocrinology Journal*, **5(2)**, 274-298.

**BLAND R., MARKOVIC D., HILLS C.E., HUGHES S.V., CHAN S.L.F., SQUIRES P.E., HEWISON M. (2004).** Expression of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -hydroxylase in pancreatic islets. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, **89-90**, 121-125.

**BONNEFOY E., LEFEVRE G., GARBARZ E., DEVAUX J.Y., BUGUGNANI M.J., MARIE P.Y., INGRAND J., DROUET L., DAUNIZEAU A., RODRIGUEZ-LAFRASSE C. (2002).** Les marqueurs cardiaques. *Cahier de Formation Biologie Médicale*, **27(25)**, 15-20.

**BOYAN B.D. and SCHWARTZ Z. (2009).** 1,25-Dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp 60-Activated matrix vesicle matrix metalloproteinases. *Cells Tissues Organs*, **189**, 70-74.

**BREWER L.C., MICHOS E.D. and REIS J.P. (2011).** Vitamin D in atherosclerosis, vascular disease, and endothelial function. *Current Drug Targets*, **12**, 54-60.

**BRILLA C.G., ZHOU G., RUPP H., MAISCH B., Weber K.T. (1995).** Rôle de l'angiotensine II et de la prostaglandine E2 dans la régulation du renouvellement du collagène des fibroblastes cardiaques. *American Journal of Cardiology*, **110**, 8-13.

**CAI H. and HARRISON D.G. (2000).** Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circulation Research*, **87**, 840-844.

**CHEN S. and GARDNER D.G. (2013).** Liganded vitamin D receptor displays anti-hypertrophic activity in the murine heart. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, **136**, 150-155.

**CHEN S., GLENN D.J., NI W., GRIGSBY C.L., OLSEN K., NISHIMOTO M., LAW C.S., GARDNER D.G. (2008).** Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension*, **52**, 1106-1112.

**CHEN TAL.C., CHIMEH F., LU Z., MATHIEU J., PERSON K.S., ZHANGA., KOHN N., MARTINELLO S., BERKOWITZ R., HOLICK M.F. (2007).** Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **460(2)**, 213-217.

**CHIRONI G. et SIMON A. (2010).** Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention. *La Revue du Praticien*, **60**, 1303-1309.

**CHIU K.C., CHU A., GO V.L.W., SAAD M.F. (2004).** Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and  $\beta$  cell dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **79**, 820-825.

**CHRISTAKOS S. (2013).** Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulation of intestinal calcium absorption. *Archives Of Biochemistry and Biophysics*, **523**, 73-76.

**CORMIER C. et COURBEBAISSE M. (2013).** Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire. *La Presse Médicale*, **42**, 1364-1370.

**COURBEBAISSE M. et CORMIER C. (2014).** Vitamine D et santé cardiovasculaire. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, **46(6)**, 267-272.

**DAIGLE J.M. (2006).** Les maladies du cœur et les maladies vasculaires cérébrales : prévalence, morbidité et mortalité au Québec. *Institute National de Santé Public du Québec*, **(2)**, 550.

**DEANFIELD J.E., HALCOX J.P. and RABELINK T.J. (2007).** Endothelial function and dysfunction: Testing and clinical relevance. *Circulation*, **115**, 1285-1295.

**DEJAEGER. and CHERIN P. (2010).** Vitamin D: Effects on the health. Recommendations of good use. *Médecine et Longévité*, **2**, 192-199.

**DING C., GAO D., WILDING J., TRAYHURN P., BING C. (2012).** Vitamin D signaling in adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, 1-9.83a

**DRINCIC A.T., ARMAS L.A.G., VAN DIEST E.E., HEANEY R.P. (2012).** Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity*, **20**, 1444-1448.

**DUNLOP T.W., VÄISÄNEN S., FRANK C., MOLNÁR F., SINKKONEN L., CARLBERG C. (2005).** The human peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$  gene is a primary target of  $1\alpha$ -25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its nuclear receptor. *Journal of Molecular Biology*, **349**, 248-260.

**ESPER R.J., NORDABY R.A., VILARIÑO J.O., PARAGANO A., CACHARRÓN J.L., MACHADO R.A. (2006).** Endothelial dysfunction: A comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology*, **5(4)**, 1-18.

**FERHAT Y. (2016).** Première cause de mortalité en Algérie, les maladies cardiovasculaires tuent 2 fois plus que le cancer et le diabète. *Maghreb Emergent*.

**FERRIERES J., RUIDAVETS J.B. and PERRET B. (2005).** Prevalence of dyslipidemias in a representative sample of the French population. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux*, **(98)**, 127-132.

**FITZPATRICK L.A., BILEZIKIAN J.P. and SILVERBERG S.J. (2008).** Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Current Osteoporosis Reports*, **6**, 77-83.

**GLENVILLE J. (2008).** Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **88**, 582-600.

**GORDON D.J., PROBSTFIELD J.L., GARRISON R.J. NEATON J.D., CASTELLI W.P., KNOKE J.D., JACOBS D.R., BANGDIWALA S., TYROLER H.A. (1989).** High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*, **79(1)**, 8-15.

**GOULOPOULOU S. and WEBB R.C. (2014).** Symphony of vascular contraction: how smooth muscle cells lose harmony to signal increased vascular resistance in hypertension. *Hypertension*, **63**, 33-39.

**GUILLAND J.C. (2009).** Vitamines liposolubles (A, D, E et K). *Endocrinologie-Nutrition*.

**GUILLAND J.C. (2015).** La Vitamine D. Médecine Science, Lavoisier, Paris.

**HADDAD J.G., MATSUOKA L.Y., HOLLIS B.W., HU Y.Z., WORTSMAN J. (1993).** Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *The Journal of Clinical Investigation*, **91(6)**, 2552-2555.

**HARRIS R.A., PEDERSON-WHITE J., GUO H., STALLMANN-JORGENSEN I., KEETON D., HUANG Y., SHAH Y., ZHU H., DONG Y. (2011).** Vitamin D<sub>3</sub> supplementation for 16 weeks improves flow-mediated dilation in overweight African-American adults. *American Journal of Hypertension*, **24(5)**, 557-562.

**HARRISON D.G., GUZIK T.J., LOB H.E., MADHUR M.S, MARVAE P.J., THABET S.R., VINH A., WEYAND C.M. (2010).** Inflammation, immunity, and hypertension. *Hypertension*, **57**, 132-140.

**HEIKE A., BISCHOFF FERRARI H.A., ROSEMAN T., GROB D., THEILER R., SIMMEN H.P., MAYER O. (2014).** Supplémentation en vitamine D dans la pratique. *Forum Médical Suisse*, **14(50)**, 949-953.

**HERNANDEZ N.P., DUQUE G.A., NOSTROZA-HERNANDEZ M.C., ALARCON G.V., RODRIGUEZ-PEREZ J.M., BLACHMAN-BRAUN R. (2016).** Vitamin D and cardiovascular diseases: A comprehensive review. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **31**, 1018-1029.

**HOBBS G.A., WAGNER S.G. and LEVINSON S.S. (1995).** Relationships between triglycerides, lipoproteins, glucose and coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*, **238**, 59-70.

**HOLICK M.F. (2007).** Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*, **357**, 266-281.

**HUSAIN K., FERDER L., MIZOBUCHI M., FINCH J. (2008).** Combination therapy with paricalcitol and enalapril ameliorates cardiac oxidative injury in uremic rats. *American Journal of Nephrology*, **29**, 465-472.

**JOHNSON J.A., GRANDE J.P., ROCHE P.C., KUMAR R. (1994).** Immunohistochemical localization of the 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> receptor and calbindin D<sub>28K</sub> in human and rat pancreas. *The American Journal of Physiology*, **267**, 356-360.

**JOUSILAHTI P., VARTIAINEN E., TUOMILEHTO J., PUSKA P. (1999).** Sex, Age, Cardiovascular Risk Factors, and Coronary Heart Disease. *Circulation*, **99**, 1165-1172.

**KAJIKAWA M., ISHIDA H., FUJIMOTO S., MUKAI E., NISHIMURA M., FUJITA J., TSUURA Y., OKAMOTO Y., NORMAN A.W., SEINO Y. (1999).** An insulin tropic effect of vitamin d analog with increasing intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration in pancreatic β-cells through non genomic signal transduction. *Endocrinology*, **140(10)**, 4706-4712.

**KANG J.Y., KIM M.K., JUN G., SHIN J., CHOI B.Y. (2016).** The cross-sectional relationships of dietary and serum vitamin D with cardio metabolic risk factors: Metabolic components, subclinical atherosclerosis, and arterial stiffness. *Nutrition Journal*, **(32)**, 1048–1056.

**LAGUARDIA S.P., DOCKERY B.K., BHATTACHARYA S.K., NELSON M.D., CARBONE L.D., WEBER K.T. (2006).** Secondary hyperparathyroidism and hypovitaminosis d in African-Americans with decompensated heart failure. *The American Journal of the Medical Sciences*, **332(3)**, 112-118.

**LANDRIER J.F. (2014).** Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, **49(6)**, 245-251.

**LE GOLF C., SOUBERBIELLE J.C., DELVIN É., CAVALIER É. (2015).** Le dosage de la vitamine D : considérations pré-analytiques et analytiques. *Annales de Biologie Clinique*, **73(1)**, 79-92.

**LEE J.H., O'KEEFE J.H., BELL D., HENSRUD D.D., HOLICK M.F. (2008).** Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor?. *Journal of the American College of Cardiology*, **52(24)**, 1949-1956.

**LI Q. and GARDNER D.G. (1994).** Negative regulation of the human atrial natriuretic peptide gene by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *The Journal of Biological Chemistry*, **269**(7), 4934-4939.

**LI X., SPEER M.Y., YANG H., BERGEN J., GIACHELLI C.M. (2010).** Vitamin D receptor activators induce an anticalcific paracrine program in macrophages: requirement of osteopontin. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **30**, 321-326.

**LI Y.C., KONG J., WEI M., CHEN Z.F., LIU S.Q., CAO L.P. (2002).** 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *Journal of Clinical Investigation*, **110**, 229-238.

**LOOKER AC., PFEIFFER CM., LACHER DA., SCHLEICHER RL., PICCIANO MF., YETLEY EA. (2008).** Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988–1994 compared with 2000–2004. *American Journal and Clinical Nutrition*, **88**(6), 1519-1527.

**MALLET E. (2014).** Vitamine D. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, **27**, 29-38.

**MANN J.F., GERSTEIN H.C. and POGUE J. (2001).** Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of Ramipril: The hope randomized trial. *Annals of Internal Medicine*, **(134)**, 629-636.

**MARTINESI M., BRUNI S., STIO M., TREVES C. (2006).** 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced adhesion molecule expression in endothelial cells. *Cell Biology International*, **30**, 365-375.

**MEEMS L.M.G., CANNON M.V., MAHMUD H., VOORS A.A., VAN GILST W.H., SILLJÉ H.H.W., RUIFROK W.P.T., DE BOER R.A. (2012).** The vitamin D receptor activator paricalcitol prevents fibrosis and diastolic dysfunction in a murine model of pressure overload. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, **132**, 282-289.

**MELAMED M.L., MICHOS E. and POST W. (2008).** 25-Hydroxyvitamin D levels and risks of mortality in general population. *Archives of Internal Medicine*, **168**, 1629-1637.

**MISTRETTA V.I., DELANAYE P., CHAPPELLE J.P., SOUBERBIELLE J.C., CAVALIER É. (2008).** Vitamine D<sub>2</sub> ou vitamine D<sub>3</sub> ?. *La Revue de Médecine Interne*, **29**, 815-820.

**MITRI J., MURARU M.D., PITTAS A.G. (2011).** Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, **65**(9), 1005-1015.

**MUSCOGIURI G., ANNWEILER C., DUVAL G., KARRAS S., TIRABASSI G., SALVIO G., BALERCIA G., KIMBALL S., KOTSA K., MASCITELLI L., BHATTOA H.P., COLAO A. (2016).** Vitamin D and cardio vascular disease: From atherosclerosis to myocardial infarction and stroke. *International Journal of Cardiology*, **230**, 577-584.

**OH J., WENG S., FELTON S.K., BHANDARE S., RIEK A., BUTLER B., PROCTOR B.M., PETTY M., CHEN Z., SCHECHTMAN K.B., BERNAL-MIZRACHI L., BERNAL-MIZRACHI C. (2009).** 1,25(OH)<sub>2</sub>vitamin D inhibits foam cell formation and suppresses macrophage cholesterol up take in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation*, **120**, 687-698.

**ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS).** (Site Web consulté en 2019 : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)))

**OUHOUMMANE N., ABDOUS B., EMOND V., POIRIER P. (2009).** Impact du diabète et du sexe sur la survie après un infarctus aigu du myocarde dans la province de Québec, Canada - une étude basée sur la population. *Journal of British Diabetic Association*, (3), 609-616.

**PANDIT A., MOOKADAM F., BODDU S., PANDIT A.A., TANDAR A., CHALIKI H., CHA S., LEE H.R. (2014).** Vitamin D levels and left ventricular diastolic function. *Open Heart*, 1, 1-6.

**PEKKANEN J., LINN S., HEISS G., SUCHINDRAN C.M., LEON A., RIFKIND B.M., TYROLER H.A. (1990).** Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *The New England Journal of Medicine*, 322(24), 1700-1707.

**PERSONNE V., PARTOUCHE H. et SOUBERBIELLE J.C. (2013).** Insuffisance et déficit en vitamine D: épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *La Presse Médicale*, 42(10), 1334-1342.

**PIEMONTE L., MONTI P., SIRONI M., FRATICELLI P., LEONE B.E., DAL CIN E., ALLAVENA P., DI CARLO V. (2000).** Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 164, 4443-4451.

**PILZ S., HENRY R.M.A., SNIJDER M.B., VAN DAM R.M., NIJPELS G., STEHOUWER C.D.A., TOMASCHITZ A., PIEBER T.R., DEKKER J.M. (2009).** 25-Hydroxyvitamin D is not associated with carotid intima-media thickness in older men and women. *Calcified Tissue International*, 84, 423-424.

**PILZ S., TOMASCHITZ A., DRECHSLER C., JACQUELINE M., DEKKER J.M., MARZ W. (2009).** Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Molecular Nutrition and Food Research*, 54, 1103-1113.

**PILZ S., TOMASCHITZ A., MÄRZ W., DRECHSLER C., RITZ E., ZITTERMANN A., CAVALIER E., PIEBER T.R., LAPPER J.M., GRANT W.B., HOLICK M.F., DEKKERT J.M. (2011).** Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. *Clinical Endocrinology*, 75, 575-584.

**PITTAS A.G., CHUNG M., TRIKALINOS T., MITRI J., BRENDEN M., PATEL K., LICHTENSTEIN A.H., LAU J., BALK E.M. (2010).** System article review: vitamin D and cardio metabolic outcomes. *Annals of Internal Medicine*, 152, 307-314.

**PITTAS A.G., HARRIS S.S., STARK P.C., DAWSON-HUGHES B. (2007).** The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non diabetic adults. *Diabetes Care*, 30, 980-986.

**PONDA M.P., HUANG X., ODEH M.A., BRESLOW J.L., KAUFMAN H.W. (2012).** Vitamin D may not improve lipid levels: A serial laboratory data study. *Circulation*, (126), 270-277.

**PÖRSTI I.H. (2008).** Expanding targets of vitamin D receptor activation: Down regulation of several RAS components in the kidney. *Kidney International*, 74, 1371-1373.

**REIS J.P., VON MÜHLEN D., MICHOS E.D., MILLER III E.R., APPEL L.J., ARANETA M.R., BARRETT-CONNOR E. (2009).** Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **207**, 585-590.

**REUSCH J.E.B., BEGUM N., SUSSMAN K.E., DRAZNIN B. (1991).** Regulation of GLUT-4 phosphorylation by intracellular calcium in adipocytes. *Endocrinology*, **129(6)**, 3269-3273.

**SANDOO A., VELDHUIJZEN VAN ZANTEN J.J.C.S, METSIOS G.S., CARROLL D., KITAS G.D. (2010).** The endothelium and its role in regulating vascular tone. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, **4**, 302-312.

**SASAKI T., KUROSAWA T., YAMAGUCHI H., YANAGISAWA T., ARIKAWA A., TAKEMURA H., IKEDA Y., IZUMA T. (2010).** Myocardial infarction in a premenopausal woman with a decreased serum troponin level due to leuprorelin acetate. *Journal of Cardiology Cases*, **1**, 171-175.

**SCHMID A. and WALTHER B. (2013).** Natural vitamin D content in animal products. *Advances in Nutrition*, **4**, 453-462.

**SCHWARZ N., NICHOLLS S.J. and PSALTIS P.J. (2018).** Vitamin D and cardiovascular disease. *Heart, Lung and Circulation*, **27**, 903-906.

**SOUBERBIELLE J.C. (2012).** Les dosages des hormones calcitropes : PTH, métabolites de la vitamine D, FGF 23. *Revue du Rhumatisme Monographies*, **79**, 221-226.

**SOUBERBIELLE J.C., MARUANI G. et COURBEBAILLISSE M. (2013).** Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*, **42(10)**, 1343-1350.

**STAMLER J., WENTWORTH D. and NEATON J.D. (1986).** Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded?. *Journal of the American Medical Association*, **256(20)**, 2823-2828.

**TIMMS P.M., MANNAN N., HITMAN G.A., NOONAN K., MILLS P.G., SYNDERCOMBE-COURT D., AGANNA E., PRICE C.P., BOUCHER B.J. (2002).** Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders?. *Quarterly Journal of Medicine*, **95**, 787-796.

**TISHKOFF D.X., NIBBELINK K.A., HOLMBERG K.H., DANDU L., SIMPSON R.U. (2008).** Functional vitamin D receptor (VDR) in the T-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology Journal*, **149(2)**, 558-564.

**TISSANDIÉ E., GUÉGUEN Y., LOBACCARO J.M.A., AIGUEPERSE J., SOUIDI M. (2006).** Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/Science*, **22**, 1095-1100.

**TOUVIER M., DESCHASAUX M., MONTOURCY M., SUTTON A., CHARNAUX N., KESSE GUYOT E., ASSMANN K.E., FEZEU L.K., LATINO MARTEL P., DRUESNE PECOLLO N., GUINOT C., LATREILLE J., MALVY D., GALAN P., HERCBERG S., LE CLERC S., SOUBERBIELLE J.C., EZZEDINE K. (2014).** Déterminants du statut en vitamine D chez des adultes de type caucasien : influence de l'exposition solaire, des apports alimentaires, du mode de vie et de facteurs sociodémographiques, anthropométriques et génétiques. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, **188(28)**, 25-252.

**TRIVEDI D.P., DOLL R. and KHAW K.T. (2003).** Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *British Medical Journal*, **326**, 1-6.

**TUNSTALL-PEDOE H. and SMITH W.C.S. (1990).** Cholesterol as a risk factor for coronary heart disease. *British Medical*, **46(4)**, 1075-1087.

**VERROUST P.J. et KOZYRAKI R. (2003).** Cubiline : rôle physiopathologique et relation avec la mégaline. *Médecine Science*, **19**, 337-343.

**WIMALAWANSA S.J. (2016).** Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, **175**, 29-43.

**WOLDEN-KIRK H., RONDAS D., BUGLIANI M., KORF H., VAN LOMMEL L., BRUSGAARD K., CHRISTESEN H.T., SCHUIT F., MASINI M., MARCHETTI P., EIZIRIK D.L., OVERBERGH L., MATHIEU C. (2014).** Discovery of molecular pathways mediating 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> protection against cytokine-induced inflammation and damage of human and male mouse islets of Langerhans. *Endocrinology*, **155(3)**, 736-747.

**YUAN W., PAN W., KONG J., ZHENG W., SZETO F.L., WONG K.E., COHEN R., KLOPOT A., ZHANG A., LI Y.C. (2007).** 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *The Journal of Biological Chemistry*, **282(41)**, 29821-29830.

**YUK J.M., SHIN D.M., LEE H.M., YANG C.S., JIN H.S., KIM K.K., LEE Z.W., LEE S.H., KIM J.M., JOV E.K. (2009).** Vitamin D<sub>3</sub> induces autophagy in human monocytes, macrophages via Cathelicidin. *Cell host and microbe*, **6**, 231-243.

**ZHENG X.P., MA A.Q., DONG A.P., WANG S., JIANG W.H., WAN T.Z., FAN F.L., LING S. (2011).** Oestradiol supplement minimises coronary occlusion-induced myocardial infarction and ventricular dysfunction in oophorectomised female rats. *International Journal of Cardiology*, **151**, 290-295.

**ZITTERMANN A. and GUMMERT J.F. (2010).** Sun, vitamin D, and cardiovascular disease. *Journal of Photochemistry and Photobiology: Biology*, **101**, 124-129.



## *Annexes*

**Annexe 01 : Aliments contenant de la vitamine D (MISTRETTA *et al*, 2008 ; SCHMID et WALTHER, 2014)**

<b>Aliment</b>	<b>Teneur en UI par 100g</b>
<b>Huile de flétan (D3)</b>	200 000
<b>Huile de foie de morue (D3)</b>	8500
<b>Flétan noir (D3)</b>	600
<b>Hareng (D3)</b>	1250
<b>Maquereau (D3)</b>	40
<b>Sardine (D3)</b>	300
<b>Saumon (D3)</b>	650
<b>Thon (D3)</b>	200
<b>Huitre (D3)</b>	300
<b>Beurre (D3)</b>	50
<b>Margarine (D3)</b>	300
<b>Foie de veau (D3)</b>	130
<b>Foie de volaille (D3)</b>	50
<b>Lait entier (D3)</b>	1
<b>Fromage (D3)</b>	De 10 à 20
<b>Œuf (D3 et D2)</b>	70
<b>Jaune d'œuf liquide (D3 et D2)</b>	220

# Annexe 02 : Fiche technique de Cobas Integra 400 utilisée pour le dosage du C-HDL

**COBAS**

Substrats

## INTEGRA 400/700/800

### Principes actifs

Composants	Concentrations		
	SR	Test	
R1			
MOPS <sup>a</sup>	19,1	14,1	mmol/l
Sulfate de dextran	0,001	0,0007	mmol/l
Sulfate de magnésium · 7 H <sub>2</sub> O	≥ 8,1	≥ 6,0	mmol/l
HSDA <sup>b</sup>	0,958	0,709	mmol/l
AOD (recombinante)	≥ 50	≥ 37	μkat/l (≥ 2,2 kU/l)
POD (de raifort)	≥ 167	≥ 334 ≥ 206	μkat/l (≥ 12 kU/l)
PIPES <sup>c</sup>	9,9	2,44	mmol/l
CE (microbienne)	≥ 3,3	≥ 0,8	μkat/l (≥ 0,05 kU/l)
CHOD (microbienne)	≥ 127	≥ 31	μkat/l (≥ 1,9 kU/l)
Amino-4 phénazone	2,46	0,60	mmol/l
pH	7,0	7,0	7,1
	acide morpholino-3 propanesulfonique N-(hydroxy-2 sulfo-3 propyl) diméthoxy-3,5 aniline acide pipérazine-1,4-bis(éthane-2 sulfonique)		

Les deux réactifs contiennent des stabilisateurs et un conservateur. Pour le volume des réactifs, se reporter à l'étiquette de la cassette.

### Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant au Chapitre 1, Introduction.

### Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.

La couleur rose du réactif cholestérol est sans influence sur le test.

### Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C : voir la date de péremption sur la cassette.

COBAS INTEGRA 400/400 plus

Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C : 12 semaines

COBAS INTEGRA 700/800

Sur l'analyseur, à 8°C : 12 semaines

### Prélèvement et préparation des échantillons

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.

Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés. Sérum.

Plasma recueilli sur héparinate de lithium, de sodium, d'ammonium ou EDTA tripotassique (cf. Limites d'utilisation - interférences).

Conservé le plasma à 4°C avant le dosage. Le plasma recueilli sur EDTA est intéressant dans la mesure où les lipoprotéines sont plus stables en cas de conservation à 4°C.

Les échantillons prélevés à jeun ou non peuvent être utilisés pour l'analyse. Recueillir le sang à l'aide d'un tube de prélèvement sous vide ou d'une seringue. Les échantillons doivent être dosés de préférence le jour du prélèvement.

En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.

Stabilité :<sup>15</sup> 7 jours entre 2 et 8°C  
30 jours à -70°C

Après 7 à 14 jours à -20°C, le cholestérol HDL diminue de façon significative mais cette diminution n'est pas pertinente cliniquement.<sup>16</sup>

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

### Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

### Matériel auxiliaire nécessaire

NaCl 9% (solution saline isotonique 10 fois plus concentrée) pour la post-dilution automatique des échantillons. Utiliser NaCl Diluent 9% Réf. 20756350, System-ID 07 5635 0, ou préparer la solution de NaCl 9% à partir de comprimés de chlorure de sodium ou de solutions de sérum physiologique concentrées du commerce. La solution de NaCl est placée dans la position prédéfinie du portoir.

INTEGRA 700/800 uniquement

COBAS INTEGRA Cleaner Cassette, Réf. 20764337, System-ID 07 6433 7. Il est recommandé de programmer des cycles de lavage supplémentaires pour l'analyse simultanée de certains tests sur les analyseurs COBAS INTEGRA. Pour plus d'informations sur les combinaisons de tests nécessitant des cycles de lavage supplémentaires, se référer au Chapitre 1, Introduction, Partie III.

### Mode opératoire

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

### Application pour le sérum et le plasma

#### COBAS INTEGRA 400/400 plus Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R1-S-SR
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	583/659 nm
Calc. premier/dernier	33/69
Domaine de mesure	0-3,12 mmol/l (0-120 mg/dl)
avec postdilution	0-12,48 mmol/l (0-480 mg/dl)
Facteur de postdilution	4 <sup>d</sup>
Unité	mmol/l

L'utilisation d'un facteur de dilution < 4 n'est pas autorisée.

#### Paramètres de pipetage

	Diluant (H <sub>2</sub> O)
R1	150 μl
Echantillon	2,5 μl
SR	50 μl
Volume total	202,5 μl

#### COBAS INTEGRA 700/800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R1-S-SR
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	583/659 nm
Calc. premier/dernier	44/98
Domaine de mesure	0-3,12 mmol/l (0-120 mg/dl)
avec postdilution	0-12,48 mmol/l (0-480 mg/dl)
Facteur de postdilution	4 <sup>e</sup>
Unité	mmol/l

L'utilisation d'un facteur de dilution < 4 n'est pas autorisée.

# Annexe 03 : Fiche technique de Cobas Integra 400 utilisée pour le dosage des triglycérides

**COBAS**

Substrats

## INTEGRA 400/700/800

### Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C : voir la date de péremption sur la cassette.

COBAS INTEGRA 400/400plus

Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C : 8 semaines COBAS

INTEGRA 700/800

Sur l'analyseur, à 8°C : 8 semaines

### Prélèvement et préparation des échantillons<sup>1</sup>

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés. Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés. Sérum de patients à jeun.

Plasma de patients à jeun : plasma recueilli sur héparinate de lithium ou EDTA.

L'utilisation de tubes contenant de l'EDTA remplis à moins de la moitié peut conduire à l'obtention d'un taux de récupération des triglycérides trop faible.

Les patients doivent éviter de manger pendant 10 à 14 heures avant le prélèvement de sang. Le matériel utilisé pour le prélèvement des échantillons doit être exempt de savon et de glycérol.

En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.

Stabilité : 7 jours à 4°C

3 mois à -20°C plusieurs années à -70°C

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

### Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

### Matériel auxiliaire nécessaire

COBAS INTEGRACleaner Cassette, Réf. 20764337, System-ID 07 6433 7. Il est recommandé de programmer des cycles de lavage supplémentaires pour l'analyse simultanée de certains tests sur les analyseurs COBAS INTEGRA. Pour plus d'informations sur les combinaisons de tests nécessitant des cycles de lavage supplémentaires, se référer au Chapitre 1, Introduction, Partie III.

### Mode opératoire

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

### Application pour le sérum et le plasma

#### COBAS INTEGRA 400/400 plus Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R-S
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	512/659 nm
Calc. premier/dernier	17/42
Domaine de mesure	0-10 mmol/l (0-885 mg/dl)
avec postdilution	0-100 mmol/l (0-8850 mg/dl)
Facteur de postdilution	10 recommandé
Unité	mmol/l

### Paramètres de pipetage

R Diluant (H<sub>2</sub>O) 120 µl

Echantillon 2 µl 28 µl  
Volume total 150 µl

### COBAS INTEGRA 700/800 Définition du test

Mode de mesure Absorbance  
Mode de calcul Point final  
Mode réactionnel R-S  
Sens de la réaction Augmentation  
Longueur d'onde A/B 512/659 nm  
Calc. premier/dernier 17/60  
Domaine de mesure 0-10 mmol/l (0-885 mg/dl)  
avec postdilution 0-100 mmol/l (0-8850 mg/dl)  
Facteur de postdilution 10 recommandé  
Unité mmol/l

### Paramètres de pipetage

Diluant (H<sub>2</sub>O) R 120 µl  
Echantillon 2 µl 28 µl  
Volume total 150 µl

### Calibration

Calibrateur Calibrator f.a.s.  
Utiliser de l'eau désionisée pour le calibrateur zéro.  
Mode de calibration Régression linéaire  
Nombre de répliques Duplication recommandée  
Fréquence des calibrations A chaque lot et si le contrôle de qualité l'exige

Traçabilité : la méthode a été standardisée par rapport à la DI-SM.<sup>a6</sup>  
a) Dilution isotopique-spectrométrie de masse

### Contrôle de qualité

Valeurs de référence Precinorm U ou Precinorm U plus  
Limites pathologiques Precipath U ou Precipath U plus  
Fréquence des contrôles 24 h recommandé  
Séquence de contrôle Au choix de l'utilisateur  
Contrôle après calibration Recommandé

### Calcul des résultats

Les analyseurs COBAS INTEGRA calculent automatiquement la concentration en analyte de chaque échantillon. Pour plus de détails, se référer au Chapitre 7, Données analytiques, Manuel d'utilisation (pour l'analyseur COBAS INTEGRA 700), ou à la partie Données analytiques de l'Aide en ligne (pour les analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus/800).

Facteur de conversion : mmol/l x 88,5 = mg/dl

### Limites d'utilisation - interférences

Le glycérol non estérifié endogène à l'échantillon conduit à l'obtention de taux sériques de triglycérides faussement élevés. Critère d'acceptabilité : recouvrement ± 10% par rapport à la valeur initiale.

### Sérum, plasma

Hémolyse Pas d'interférence significative par l'hémoglobine jusqu'à 0,36 mmol/l (6,0 g/l).  
Ictère Pas d'interférence significative par la bilirubine jusqu'à 86 µmol/l (5,0 mg/dl).

# Annexe 04 : Fiche technique de Cobas Integra 400 utilisée pour le dosage du cholestérol total

**COBAS**

Substrats

## INTEGRA 400/700/800

### Principes actifs

Composants	Concentrations		
	R	T	Test
Tampon PIPES <sup>a</sup>	225	75	mmol/l
Mg <sup>2+</sup>	10	3,3	mmol/l
Cholate de sodium	0,6	0,2	mmol/l
Amino-4 phénazone	≥0,45	0,15	mmol/l
Phénol	≥12,6	4,2	mmol/l
Ether d'alcool gras de polyéthylène-glycol	3	1	%
CE (de <i>pseudomonas</i> )	≥25	≥8,3	μkat/l (≥ 0,5 kU/l)
CHOD (d' <i>E. coli</i> )	≥7,5	≥2,5	μkat/l (≥ 0,15 kU/l)
POD (de raifort)	≥12,5	≥4,1	μkat/l (≥ 0,25 kU/l)
pH	6,8	6,8	

PIPES = acide pipérazine-1,4-bis(éthane-2 sulfonique)

Le réactif contient un stabilisateur et un conservateur non réactifs. Pour le volume des réactifs, se reporter à l'étiquette de la cassette.

### Précautions d'emploi et mises en garde

Il est impératif d'observer toutes les précautions d'emploi et mises en garde figurant au Chapitre 1, Introduction.

### Préparation des réactifs

Prêt à l'emploi.

### Conservation et stabilité

Conservation entre 2 et 8°C : voir la date de péremption sur la cassette. Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus

Sur l'analyseur, entre 10 et 15°C : 8 semaines

Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800 Sur l'analyseur, à 8°C : 8 semaines

### Prélèvement et préparation des échantillons

Pour le prélèvement et la préparation des échantillons, utiliser uniquement des tubes ou récipients de recueil appropriés.

Seuls les échantillons suivants ont été testés et peuvent être utilisés. Sérum.

Plasma : recueilli sur héparinate de lithium ou EDTA tripotassique. L'utilisation d'EDTA conduit à l'obtention de résultats légèrement abaissés.

Ne pas utiliser d'échantillons de plasma recueillis sur citrate, oxalate ou fluorure.

Les échantillons prélevés à jeun ou non peuvent être utilisés pour l'analyse.<sup>11</sup>

En cas d'utilisation de tubes primaires, suivre les instructions données par le fabricant.

Stabilité :<sup>14,15</sup> 7 jours entre 15 et 25°C

7 jours entre 2 et 8°C

3 mois entre -15 et -25°C

Les échantillons qui contiennent un précipité doivent être centrifugés avant l'analyse.

### Matériel fourni

Voir paragraphe « Réactifs - composition et concentrations »

### Mode opératoire

Pour garantir le bon fonctionnement du test, se conformer aux instructions relatives à l'analyseur utilisé indiquées dans la présente notice. Pour les instructions spécifiques de l'analyseur, se référer au manuel d'utilisation approprié.

### Application pour le sérum et le plasma

#### Analyseurs COBAS INTEGRA 400/400 plus Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R-S
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	512/659 nm
Calc. premier/dernier	17/69
Domaine de mesure avec postdilution	0-20,7 mmol/l (0-800 mg/dl)
Facteur de postdilution	10 recommandé
Unité	mmol/l

#### Paramètres de pipetage

Diluant (H <sub>2</sub> O)		
R	47 μl	70 μl
Echantillon	2 μl	23 μl
Volume total	142 μl	

#### Analyseurs COBAS INTEGRA 700/800 Définition du test

Mode de mesure	Absorbance
Mode de calcul	Point final
Mode réactionnel	R-S
Sens de la réaction	Augmentation
Longueur d'onde A/B	512/659 nm
Calc. premier/dernier	17/98
Domaine de mesure avec postdilution	0-20,7 mmol/l (0-800 mg/dl)
Facteur de postdilution	10 recommandé
Unité	mmol/l

#### Paramètres de pipetage

Diluant (H <sub>2</sub> O)		
R	47 μl	73 μl
Echantillon	2 μl	20 μl
Volume total	142 μl	

### Calibration

Calibrateur	Calibrator f.a.s.
Utiliser de l'eau désionisée pour le calibrateur zéro.	
Mode de calibration	Régression linéaire
Nombre de répliques	Duplication recommandée
Fréquence des calibrations	A chaque lot et si le contrôle de qualité l'exige

Traçabilité : la méthode été standardisée par rapport à la DI-SM<sup>b</sup> et selon Abell-Kendall.<sup>12</sup>

Cette standardisation répond aux exigences du National Institute of Standards and Technology (N.I.S.T.). Dilution isotopique-spectrométrie de masse

### Contrôle de qualité

Valeurs de référence	Precinorm U, Precinorm U plus ou
Precinorm L	Limites pathologiques Precipath
U, Precipath U plus ou	
Precipath L	Fréquence des contrôles 24 h
recommandé	Séquence de contrôle Au choix de l'utilisateur
Contrôle après calibration	Recommandé

# Annexe 05 : Fiche technique de Cobas Integra 400 utilisée pour le dosage du C-LDL

**COBAS**

**INTEGRA 400/700/800**



annexes

## LDL-Cholesterol plus 2nd generation LDL-Cholestérol plus 2<sup>e</sup> génération

### Références des réactifs

COBAS INTEGRA® LDL-Cholesterol plus 2nd generation Calibrator f.a.s. Lipids	175 tests 3 × 1 ml	Réf. 03038866 System-ID 07 6627 5 Réf. 12172623 System-ID 07 6570 8
Precinorm®L	4 × 3 mL	Réf. 10781827 System-ID 07 9026 5
Precipath® HDL/LDL-C	4 × 3 mL	Réf. 11778552 System-ID 07 9028 1
NaCl Diluent 9%	6 × 22 ml	Réf. 20756350 System-ID 07 5635 0
COBAS INTEGRA Cleaner Cassette	150 tests	Réf. 20764337 System-ID 07 6433 7

Cassette utilisable sur les analyseurs suivants :

INTEGRA 400/ 400 plus	INTEGRA/ INTEGRA 700	INTEGRA 800
□	□	□

### Domaine d'utilisation

La cassette COBAS INTEGRA LDL-Cholesterol plus 2nd generation (LDL\_C) contient des réactifs de diagnostic *in vitro* destinés à la détermination quantitative du cholestérol LDL dans le sérum et le plasma (test LDL\_C, 0-301 sur COBAS INTEGRA 400 et 0-300 sur COBAS INTEGRA 700/800).

### Généralités

Les LDL (Low Density Lipoproteins) jouent un rôle clé dans la genèse et l'évolution de l'athérosclérose, en particulier de l'athérosclérose coronarienne. Elles résultent de l'action de diverses enzymes lipolytiques sur les VLDL (Very Low Density Lipoproteins) riches en triglycérides synthétisés dans le foie. Les LDL sont principalement éliminés du plasma par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques des LDL à la surface des cellules du parenchyme hépatique. Une concentration élevée de LDL dans le sang, une augmentation de la durée de séjour de ces lipoprotéines dans le sang associée à une augmentation de la vitesse de transformation biologique conduisent à une perturbation de la

fonction de l'endothélium de la paroi vasculaire et à une captation accrue du cholestérol LDL par le système des "phagocytes mononucléés" ainsi que par les fibres musculaires lisses de la paroi vasculaire. Le cholestérol emmagasiné dans une plaque d'athérome provient donc, dans sa majeure partie, des LDL.

Le cholestérol LDL possède, de tous les paramètres, la plus grande valeur clinique pour la prédiction de l'athérosclérose coronarienne. Les traitements hypolipémiants visent de ce fait essentiellement à diminuer le taux de cholestérol LDL afin d'améliorer la fonction de l'endothélium, d'empêcher l'athérosclérose de s'installer ou de progresser et finalement d'éviter la rupture d'une plaque d'athérome.<sup>1,2,3,4</sup>

Il existe plusieurs méthodes de dosage du cholestérol LDL: l'ultracentrifugation (comme méthode de référence), l'électrophorèse des lipoprotéines et les méthodes par précipitation. Dans les méthodes par précipitation, les LDL riches en apolipoprotéine B sont précipitées par le sulfate de polyvinyle, le sulfate de dextran ou des anions polycycliques. La concentration en cholestérol LDL est habituellement obtenue par le calcul, par la différence entre le cholestérol total et le cholestérol des VLDL et HDL contenu dans le surnageant

après précipitation des LDL par le sulfate de polyvinyle et le sulfate de dextran. Les "Lipid Research Clinics" recommandent

de combiner ultracentrifugation et précipitation à l'aide de polyanions en présence de cations divalents. Les méthodes par précipitation sont longues, non automatisables, et sujettes à des perturbations lorsque les sérums sont hyperlipidémiques, particulièrement si la concentration en acides gras libres est élevée. Une méthode plus récente est basée sur le dosage du cholestérol LDL après immunoadsorption et centrifugation.<sup>5,6</sup> Le calcul de la concentration en cholestérol LDL à l'aide de la formule de Friedewald est très usité.<sup>7</sup> Cette dernière requiert deux dosages de cholestérol, un dosage de triglycérides ainsi qu'une précipitation des LDL et part du principe qu'il existe une corrélation entre les taux de cholestérol VLDL et de triglycérides dans le sérum à jeun. Dès lors que l'échantillon contient une faible quantité de chylomicrons ou des lipoprotéines anormales, la formule de Friedewald conduit déjà à de faux résultats de cholestérol LDL. Une méthode de détermination simple et fiable du cholestérol LDL sans prétraitement de l'échantillon et sans calcul devenait donc une nécessité.

### Principe

Test colorimétrique enzymatique en phase homogène. La méthode directe de dosage du cholestérol LDL décrite ci-après fait appel à la solubilisation micellaire sélective du cholestérol LDL à l'aide d'un détergent non ionique et à l'interaction d'un dérivé glucidique et de lipoprotéines (VLDL et chylomicrons). Si l'on intègre un détergent dans le dosage enzymatique du cholestérol effectué à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase, le cholestérol des différentes fractions lipoprotéiques présente une réactivité croissante dans l'ordre suivant: HDL < chylomicrons < VLDL < LDL. En présence de Mg<sup>++</sup>, la réaction enzymatique du cholestérol des VLDL et des chylomicrons est considérablement diminuée par un dérivé glucidique. L'utilisation conjointe d'un dérivé glucidique et d'un détergent rend possible le dosage sélectif du cholestérol LDL dans le sérum. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ4-cholesténone avec formation d'eau oxygénée.

Cette méthode directe de dosage du cholestérol LDL répond aux objectifs du NCEP (National Cholesterol Education Program, 1995) avec un CV inter-série < 4%, erreur systématique ≤ 4% par

rapport à la méthode de référence, erreur analytique totale ≤ 12%.<sup>9</sup>