

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou**  
**Faculté de Médecine**

**Thèse pour l'obtention du Diplôme de Doctorat en Sciences Médicales**  
**(DESM)**

**STATUT DE LA VITAMINE D CHEZ LES ENFANTS SCOLARISES**  
**AGES ENTRE 5-15 ANS DANS LA DAIRA DE**  
**TIZI-OUZOU**

**Discipline: Rhumatologie**

**Soutenue par: DJENNANE Malik**

**Directeur de thèse: Professeur H.DJOUDI**

**JURY**

<b>Professeur S.ABTROUN</b>	<b>Présidente de jury</b>
<b>Professeur A.Bensenouci</b>	<b>Examineur</b>
<b>Professeur A.Benzaoui</b>	<b>Examineur</b>
<b>Professeur L.Griène</b>	<b>Examineur</b>

**Année : 2013**

## **REMERCIEMENTS**

A la présidente du Jury,

**Madame le Professeur ABTROUN SABIRA**

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce Jury.

Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Veillez recevoir l'expression de mon plus profond respect.

Aux membres du Jury,

**Monsieur le Professeur DJOUDI HACHEMI**

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de diriger cette thèse.

Vos conseils et votre disponibilité m'ont été précieux pour son élaboration.

Soyez assuré de ma profonde gratitude

**Monsieur le Professeur BENSENOUCI ABDELLATIF**

Je suis très honoré de votre présence dans ce jury.

Soyez assuré de mes vifs remerciements et de ma parfaite considération.

**Monsieur le Professeur BENZAOUI AHMED**

Je suis très honoré de votre présence dans ce jury.

Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

**Monsieur le Professeur GRIENE LAKHDAR**

Je suis très honoré de votre présence dans ce jury.

Acceptez mes sincères remerciements

**Au Professeur Jean Claude SOUBERBIELLE**

Je vous suis très reconnaissant de l'intérêt que vous avez porté à mon travail.  
Merci de votre accueil et d'avoir partagé votre savoir avec moi tout au long de nos entretiens

**Au Professeur CHRISTIAN ROUX**

Merci pour vos conseils et l'intérêt que vous avez porté à ce travail

**Au Docteur SIFER ABDELKRIM et au Dr DJENNANE NABILA**

Merci pour votre aide et votre disponibilité

**Au Docteur HADJ LEKHAL et Monsieur AMOKRANE FAOUZI**

Merci pour votre aide et conseils.

Au Personnel médical et paramédical des unités de soins et de dépistage  
Merci de m'avoir accompagné tout le long du travail.

**A mes parents,**

Merci pour votre soutien durant ces longues années d'études. Je n'en serai jamais arrivé là sans vous. Merci pour tout.

**A mes beaux parents,**

Les valeurs humaines que vous m'avez transmises ont toujours été un guide précieux et me sont encore aujourd'hui indispensables. Merci.

**A ma femme KATIA,**

Si j'en suis là, c'est grâce à toi.

**A ma fille Inès**

Merci pour le bonheur que tu m'apportes

# SOMMAIRE

<b>PROBLEMATIQUE</b> .....	1
Revue de la littérature .....	4
<b>1. LE CALCIUM</b> .....	5
1 – Répartition du calcium dans l'organisme .....	3
2- Formes du calcium sanguin.....	5
a. Fraction ultra filtrable (ou diffusible) .....	5
b. Fraction non ultra filtrable .....	5
c. Stock calcique et capital osseux .....	5
d. Métabolisme du calcium .....	6
e. Biodisponibilité du calcium alimentaire.....	7
f. Régulation hormonale du métabolisme calcique et homéostasie.....	7
g. Rôle physiologique du calcium.....	8
h- Sources alimentaires en calcium .....	9
i. Estimation des apports calciques .....	11
j. Apports nutritionnels conseillés en calcium.....	11
<b>2. ACTUALITES SUR LA VITAMINE D</b> .....	12
a. Historique .....	12
b. Caractéristiques chimiques de la VITAMINE D : La vitamine D2 et D3.....	13
<b>3. SOURCES DE LA VITAMINE D</b> .....	15
1. L'exposition aux UVB .....	15
a. Exposition naturelle aux UVB .....	15
b. Exposition aux UVB artificiels .....	16
2. L'Alimentation .....	16
<b>4. BESOINS NUTRITIONNELS ET RECOMMANDATIONS EN VITAMINE D</b> .....	18
<b>5. SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES</b> .....	22
a. Différentes spécialités .....	22
b. Tolérance et innocuité .....	23
<b>6. MÉTABOLISME DE LA VITAMINE D</b> .....	23
<b>7. MÉCANISMES D'ACTION DE LA VITAMINE D</b> .....	25
a- Actions endocrines de la vitamine D.....	26
b- Actions génomiques intracrines de la vitamine D .....	26
<b>8. Rôle de la 1,25(OH) 2 D</b> .....	26
a. Effets classiques de la vitamine D : Maintien de l'homéostasie .....	26
b. Au niveau intestinal .....	26
c. Au niveau rénal .....	27

d. Au niveau osseux .....	27
e. Au niveau des glandes parathyroïdiennes .....	27
f. Mécanismes de régulation .....	27
9. STATUT VITAMINIQUE D .....	28
a. Valeurs de référence de la 25(OH) D sérique .....	28
1. Définir l'insuffisance en vitamine D par le seuil au dessous duquel il existe une hyperparathyroïdie secondaire .....	29
2. vitamine D et la fréquence de certaines maladies .....	29
3. Etudes d'intervention montrant des effets positifs de la vitamine D .....	30
b. Les seuils retenus : enfants et adolescents .....	31
10. TECHNIQUES DE DOSAGE DE LA 25(OH) D .....	33
11. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LE STATUT EN VITAMINE D .....	34
a. Population Générale .....	34
1. EUROPE.....	34
2. AMERIQUE.....	34
3. MOYEN ORIENT et L'AFRIQUE .....	35
b. Chez les enfants et les adolescents.....	35
12. FACTEURS DE RISQUE ET DÉTERMINANTS DE L'HYPOVITAMINOSE D.....	38
13. EFFETS CLINIQUES DE LA VITAMINE D .....	42
a. Effets sur le métabolisme osseux .....	42
1. Le Rachistisme .....	43
2. L'ostéomalacie .....	46
b. Autres effets squelettiques de la vitamine D.....	47
14. EFFETS EXTRA-SQUELETTIQUES .....	49
a. Effets sur le Muscle .....	49
b. Effets sur le système immunitaire et les maladies infectieuses .....	51
c. Vitamine D et asthme .....	55
d. Vitamine D et allergie.....	56
e. Dents et vitamine D .....	56
f. Pathologies cardio-vasculaires .....	57
g. L'hypertension artérielle.....	57
h. Le Diabète sucré .....	57
i. Pathologies cancéreuses.....	57
j. Su r p o i d s et l' o b é s i t é.....	58
k. Effets sur la morbi-mortalité.....	59

<b>ETUDE CLINIQUE</b> .....	60
1. But de l'étude .....	61
2. Objectifs .....	61
2.1. Objectif principal.....	61
2.2. Objectifs secondaires.....	61
3. Matériel et méthodes .....	61
3.1. Type d'étude.....	61
3.2. Population d'étude.....	61
3.3. Critères d'inclusion .....	61
3.4. Critères de non inclusion .....	61
4. Echantillon de l'étude.....	62
4.1. Particularités de la daïra de Tizi-Ouzou .....	62
4.2. Indicateurs démographiques de la daïra de Tizi-Ouzou .....	62
4.3. Répartition de l'échantillon : Recommandations de l'office national des statistiques (ONS) .....	63
5. Déroulement de l'étude .....	63
6. Critères d'évaluation .....	64
6.1. Evaluation clinique .....	64
6.2. Exploration Biologique .....	65
a. Conditions de prélèvement .....	65
b. Dosage de la vitamine D totale .....	65
c. Principe du dosage de la 25OH D Totale .....	65
d. Dosage de la parathormone (PTH) par COBAS E411.....	66
7. Analyse statistique .....	67
7.1. Analyse descriptive .....	67
7.2. Etude des corrélations.....	67
7.3. Les logiciels utilisés .....	67
<b>RESULTATS</b> .....	68
1. Analyse descriptive .....	69
1.1. Age et Sexe.....	69
1.2. Indice de masse corporelle (IMC).....	70
1.3. Stade pubertaire .....	70
1.4. Phototype .....	71
1.5. Durée d'exposition solaire .....	72
1.6. Ration calcique journalière .....	73
1.7. Apport alimentaire en vitamine D.....	74

1.8. Conditions de vie (conditions socio-économiques) .....	75
1.9. Activité physique .....	76
1.10. Saison de recrutement .....	77
2. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D .....	77
3. Facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D .....	80
1. Age.....	80
2. Sexe.....	81
3. Indice de Masse Corporelle (IMC) .....	81
4. Phototype .....	82
5. Stade Pubertaire .....	
6. Durée d'exposition solaire .....	85
7. Apport alimentaire en vitamine D.....	86
8. Ration calcique journalière .....	87
9. Conditions de vie .....	88
10. Activité sportive.....	89
11. Saison de recrutement .....	89
4. Etude des déterminants et Analyse univariée.....	90
5. Etude des facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D en analyse multivariée .....	92
6. Dosage de la PTH sérique .....	93
7. Corrélation entre taux de vitamine D et taux de PTH .....	94
8. Influence des apports calciques sur la PTH.....	95
9. Influence potentielle du statut vitaminique D sur les valeurs de référence de la PTH .....	97
10. Déformations osseuses .....	98
<b>DISCUSSION</b> .....	101
1. Prévalence de l'hypovitaminose D.....	102
2. Facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D.....	108
3. Etude de la ration calcique .....	127
4. Etude de la corrélation entre le taux de la vitamine D et de la PTH.....	130
5. Influence des apports calciques sur la PTH.....	131
6. Influence du statut vitaminique D sur les valeurs de référence de la PTH.....	132
7. Déformations osseuses.....	133

<b>EVALUATION DE L'ETUDE .....</b>	<b>135</b>
<b>PERSPECTIVES.....</b>	<b>136</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>140</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>141</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>175</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>194</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>195</b>

## ABREVIATIONS

CaBP	Calcium binding protein
PTH	Parathormone
VDR	Vitamin D receptor
ANC	Apports nutritionnels conseillés
ng/ml	Nanogramme par millilitre
UI	Unité Internationale
µg	Microgramme
nm	Nanomètre
UV	Ultra-violet
RDA	Recommended Dietary Allowance
25OH D	25 hydroxy vitamine D
IOM	Institut de médecine américain
INCA	Etude Individuelle Nationale de consommations alimentaires
DBP	Vitamin D Bindig Protein
AFSSA	Agence Française de sécurité sanitaire des Aliments
CYP	Cytochrome
1,25(OH) 2D	1,25 dihydroxy-cholécalciférol
FGF-23	Fibroblastic growth factor 23
RXR	Acide rétinoïque
RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B-ligand
DMO	Densité minérale osseuse
CMO	Contenu minéral osseux
IOF	International Osteoporosis Fondation

NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
IMC	Indice de Masse Corporelle
TCA	Table de Composition des Aliments
LOWESS	Locally Weighted Scatter Plot Smoothing
PAL	Phosphatases alcalines
ONS	Office National des Statistiques
AJR	Apport Journalier Recommandé

# **PROBLEMATIQUE**

## **Problématique :**

L'adolescence est une période durant laquelle la croissance des os, en hauteur comme en épaisseur est intense et correspond à une minéralisation squelettique d'environ 60 % de la masse osseuse adulte. Il s'agit d'une période durant laquelle les apports en calcium et en vitamine D doivent être optimisés. Un déficit d'apport en calcium a un effet délétère sur l'acquisition de la masse osseuse. Des apports insuffisants sont associés à un défaut de minéralisation des os longs en début de puberté et à un défaut de minéralisation de l'os trabéculaire en fin de puberté (1).

Durant la croissance, les enfants ont un besoin accru en calcium et en vitamine D. La carence en vitamine D entraîne un syndrome particulier appelé rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte. En outre, des déficits plus modérés en vitamine D, non suffisants pour induire un rachitisme (appelés encore « insuffisance » en vitamine D), peuvent entraîner des perturbations de la macro et micro-architecture osseuse principalement par le biais d'une hyperparathyroïdie secondaire.

En Algérie, la supplémentation en vitamine D (une dose de 200 000 UI de vitamine D3 au premier et au 6<sup>ème</sup> mois de la vie) mise en œuvre au début des années soixante-dix, vise à prévenir les situations de carence chez le nouveau-né et à éradiquer le rachitisme. Cette supplémentation, ainsi que le changement des habitudes de vie notamment de l'alimentation ont contribué à la disparition progressive de cette pathologie, fréquente auparavant.

L'enquête MICS 3 menée en 2006 sur l'ensemble du territoire national a cependant montré que seuls 54% des enfants âgés de un mois recevaient leur première dose de vitamine D, et que seulement 34% recevaient la seconde dose de six mois (2).

Même s'il n'existe actuellement pas de consensus sur les besoins en vitamine D, ni sur le niveau optimal des réserves, apprécié par le taux plasmatique de 25 OH D, de nombreux travaux récents mettent en évidence une très grande fréquence de l'insuffisance en vitamine D, et cela à l'échelle mondiale (1), si bien que l'ensemble des experts alerte la communauté médicale sur ce problème.

La méconnaissance des états sub-carentiels (l'insuffisance) ainsi que la prise en compte de l'état de santé osseuse de la tranche d'âge 5-15 ans restent également un souci majeur. L'accent mis ces dernières années sur les potentiels effets bénéfiques extra-osseux de la

vitamine D, et en particulier d'immuno-modulation, a fait de la vitamine D une molécule phare pour la communauté médicale et scientifique, mais aussi pour la « grande presse ».

La seule étude sur le statut vitaminique D réalisée en Algérie a concerné des femmes ménopausées.

L'objectif de notre travail est d'évaluer le statut de la vitamine D chez les enfants scolarisés âgés entre 5-15 ans dans la daïra de Tizi-Ouzou.

# **REVUE DE LA LITTERATURE**

## 1- LE CALCIUM

Le calcium est un métal alcalino-terreux, essentiel à tous les êtres vivants. Il contribue à la solidité et à la résistance de nos os.

**1. Répartition du calcium dans l'organisme :** La répartition du calcium est extrêmement inégale entre les différents secteurs de l'organisme. Chez un adulte de 70 Kg, en bonne santé, plus de 99 % (soit environ 1 Kg) de calcium est localisé au niveau des os et des dents. Le reste se trouve dans les tissus mous (muscles, tendons, viscères, peau) et les liquides extracellulaires dont le sang. (3)

**2. Formes du calcium sanguin :** Dans le sang, le calcium se répartit en deux fractions

**a. Fraction ultra filtrable (ou diffusible) :** Environ 60% du calcium (55% ionisé et 5% complexé) est filtré sous forme libre à travers les parois capillaires. Le calcium ionisé est important du point de vue physiologique, de la sorte qu'il est considéré comme la fraction biologiquement active du calcium. C'est un élément fondamental du maintien de nombreuses fonctions cellulaires.

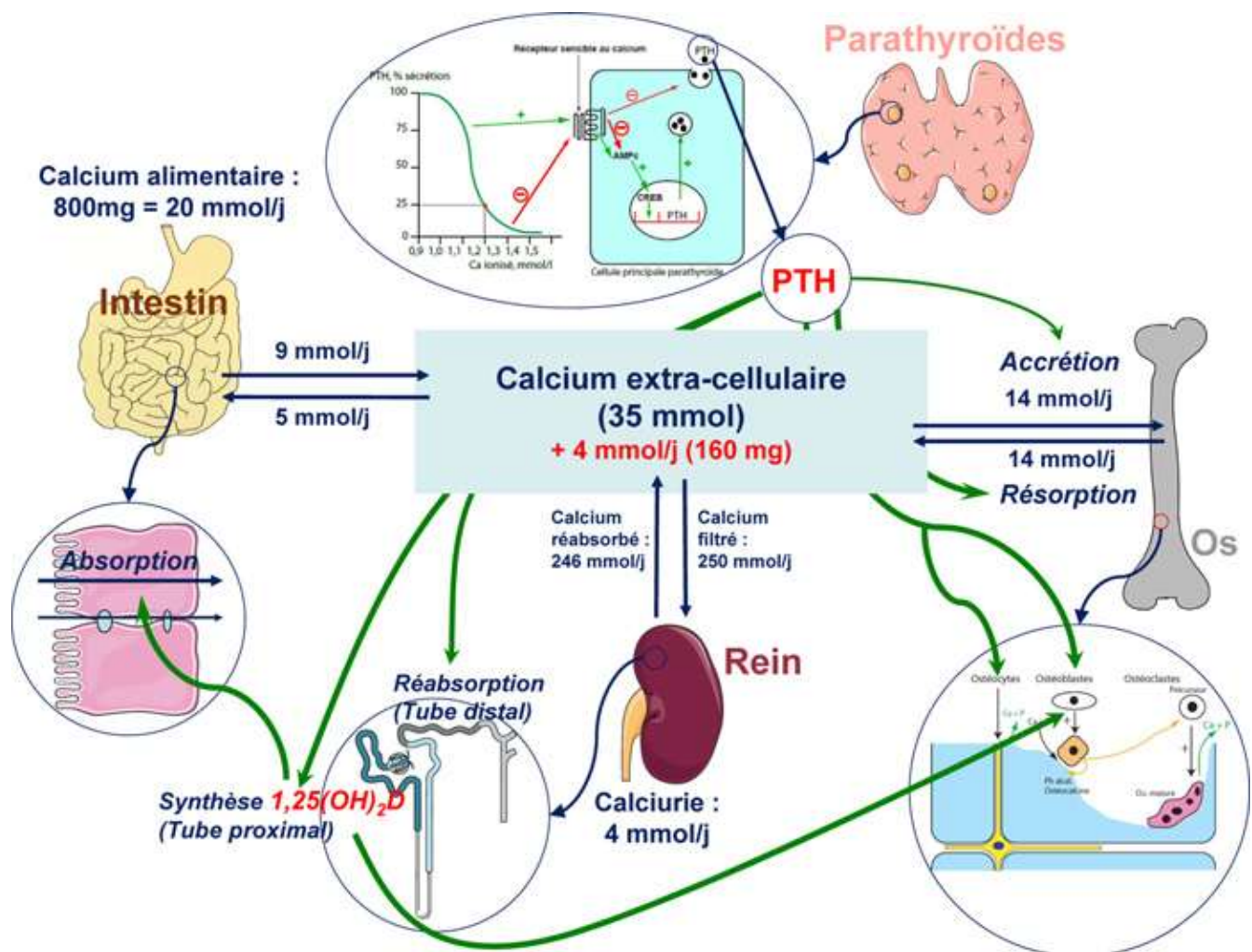
**b. Fraction non ultra filtrable :** Elle représente à peu près 40% du calcium total. Cette forme est fixée aux protéines plasmatiques où la majorité est liée à l'albumine et un quart aux globulines. Cette fraction reste dans le compartiment vasculaire et constitue une réserve de première urgence. En cas d'anomalie, la calcémie doit être interprétée en fonction de l'albuminémie par le calcul de la calcémie corrigée.

**c. Stock calcique et capital osseux :** L'enfance (jusqu'à l'âge de 4 ans) et la puberté représentent les deux périodes de croissance osseuse rapide au cours desquelles le gain de masse osseuse est le plus élevé. Au cours de la phase pubertaire, l'organisme acquiert 40 à 45% de sa masse osseuse totale. C'est aussi la période où apparaissent des différences de masse osseuse entre les deux sexes. Celles-ci sont essentiellement liées à une durée de croissance plus prolongée chez les garçons, aboutissant à un accroissement plus important de la taille des os et de l'épaisseur corticale. Tandis que chez les filles, l'acquisition du capital osseux s'achève peu après l'apparition de la menstruation. (4)

Durant l'adolescence, plus le calcium est consommé, plus les os sont solides et plus ils le demeurent longtemps. Or, les enquêtes nutritionnelles révèlent que peu de jeunes femmes atteignent des consommations adéquates de calcium et de vitamine D et que plusieurs femmes arrivent à 40 ans avec une densité osseuse moyenne.

Vers l'âge de 20 ans, la croissance des os en longueur cesse, mais les os continuent à s'épaissir et à devenir plus denses jusqu'à 25 ans. A cet âge, le capital osseux est constitué ; il reste stable pendant quelques années, puis diminue lentement avec l'âge du fait que les mécanismes de destruction du tissu osseux l'emportent sur les mécanismes de construction. Cette réduction est d'environ 0,5 à 1% de la masse osseuse du squelette par année. (5)

**d. Métabolisme du calcium :** Le métabolisme du calcium est fondamental dès les premiers stades de la vie et tout particulièrement au cours des phases de croissance de l'organisme. Mais arrivée à un certain âge, son utilisation peut être médiocre.



Le schéma général du métabolisme calcique est résumé dans la figure 1.

Figure 1 : Principales voies du métabolisme calcique

(Jean-Claude Souberbielle, Diasorin, 2010)

- Absorption : Le calcium est absorbé sous forme ionisée. Un taux de 50 à 60% du calcium ingéré est absorbé. Ce taux est sous l'influence de nombreux facteurs et de régulation hormonale. L'absorption intestinale du calcium a lieu essentiellement au niveau du duodénum en milieu acide et se fait par deux voies indépendantes : d'une part un transport actif (20%) qui se situe dans le premier tiers de l'intestin grêle, transcellulaire, régulé en fonction des besoins, assuré par une protéine de transport « calcium binding protein » (CaBP) et dont la biosynthèse est induite par le métabolite actif de la vitamine D ; d'autre part, le transport passif (80%) qui se situe dans l'iléon para cellulaire et ne dépend que du gradient de concentration entre le taux du calcium de la lumière intestinale et celui du plasma.

Quand l'apport en calcium est correct ou élevé, ce mécanisme passif permet l'absorption de la plus grande partie du calcium. (6)

- Elimination : L'élimination du calcium se fait principalement par le rein et par le tube digestif. Seul le calcium ultra filtrable passe à travers le glomérule rénal et plus de 95% sont réabsorbés dans les tubes rénaux.

La réabsorption maximale a lieu dans le tube proximal où le calcium est réabsorbé avec le sodium et l'eau. L'élimination fécale est constituée du calcium alimentaire non réabsorbé. (7)

#### **e. Biodisponibilité du calcium alimentaire :**

Le lait et les produits laitiers servent en général de référence pour la biodisponibilité du calcium. Leur coefficient d'absorption réelle se situe le plus souvent dans les conditions physiologiques les plus favorables entre 25 et 35%. Ceci est suivi des eaux minérales sulfatées calciques avec un taux d'absorption de 32%. (8)

#### **f. Régulation hormonale du métabolisme calcique et homéostasie :**

La concentration plasmatique en calcium résulte de l'équilibre entre ses formes libres (calcium circulant ou intracellulaire) et stockées (dans les organites intracellulaires et dans l'os). Elle dépend également du flux net de calcium dans l'organisme (9) c'est-à-dire de la différence entre la quantité de calcium absorbée au niveau de l'intestin et celle rejetée par le rein ou dans l'excrétion fécale.

Outre les ajustements spécifiques à chacune des cellules de l'organisme, qui font du calcium un ion ubiquiste, seulement trois hormones interviennent dans le contrôle global de

l'homéostasie calcique. Deux d'entre elles sont hypercalcémiantes : la parathormone (PTH) et le calcitriol, la troisième est hypocalcémiante : la calcitonine.

- PTH : Elle stimule l'ostéolyse en augmentant l'activité et le nombre des ostéoclastes ; seules cellules osseuses capables de libérer du calcium depuis la trame osseuse vers la circulation générale. Son action sur le rein se résume dans l'augmentation de la réabsorption du calcium par le tubule distal et inhibe la réabsorption du phosphate par le tubule proximal. La PTH augmente aussi la synthèse rénale (tube proximal) de la 1,25 (OH)<sub>2</sub>D. Ce métabolite stimule à son tour l'absorption intestinale du calcium et exerce un rétrocontrôle sur la sécrétion de PTH. (6)

- Calcitriol : ou la 1,25 dihydroxy-cholécalciférol, agit à trois niveaux.

Elle favorise l'absorption intestinale du calcium, en contrôlant et en augmentant la synthèse de la protéine spécifique de liaison (CaBP) qui assure le transport cellulaire du calcium.

D'autre part, elle intervient au niveau de l'os en favorisant la mobilisation du minéral via une action sur le récepteur de la vitamine D (vitamin D receptor ou VDR), situé dans les ostéoblastes. Au niveau du rein, elle favorise la réabsorption des ions phosphate et calcique (10).

-Calcitonine : C'est un polypeptide de 32 acides aminés sécrété par les cellules C de la thyroïde. Cette hormone est considérée comme un antagoniste physiologique de la PTH. Au niveau de l'os, elle entraîne une diminution de la résorption osseuse par inhibition des ostéoclastes, ce qui permet à l'activité continue des ostéoblastes d'augmenter la fixation du calcium dans l'os. Au niveau des reins, la calcitonine diminue la réabsorption tubulaire du calcium et des phosphates. (11)

#### **g. Rôle physiologique du calcium :**

Les principales fonctions du calcium se résument dans deux différents rôles (12) :

-Le premier est en masse, entrant dans la composition du squelette ;

-Le second en quantités infimes, sous forme soluble et ionisée, médiateur essentiel de l'activité cellulaire.

## **1. Rôle structural (ou plastique) :**

En se combinant au phosphore, le calcium est un constituant essentiel et majeur de la matrice minérale de l'os et des dents.

L'os est un organe vivant en perpétuel renouvellement et fait fonction de réservoir de calcium échangeable. En effet, il est constitué d'une matrice protéique sur laquelle se déposent des cristaux d'hydroxyapatite (phosphate de calcium).

La combinaison adéquate d'éléments organiques (collagène, cellules osseuses) et inorganiques (phase minérale) permettent à cette structure d'être durable et résistante sans devenir cassante. Dans le cas d'une hypocalcémie, la réserve de calcium de l'os est mise à contribution pour protéger le fonctionnement du cerveau, des poumons et des muscles dont le muscle cardiaque.

Concernant les dents, l'émail est un matériau acellulaire constitué à vie, les cellules qui l'ont synthétisé dégérant au moment de l'apparition de la dent. Ce matériau est fortement minéralisé par des sels de calcium. La dentine et le cément sont semblables au tissu osseux. Ils sont constitués de collagène calcifié et élaborés par des odontoblastes qui tapissent la chambre pulpaire vascularisée (13).

## **2. Rôle de transmission et de transport :**

Le calcium intervient par sa fraction ionisée libre dans de multiples fonctions : excitabilité neuromusculaire, conduction nerveuse, contraction musculaire, coagulation sanguine, libération d'hormones, activation d'enzymes, fonctionnement des glandes parathyroïdes, métabolisme de la vitamine D. (3,13)

### **h. Sources alimentaires en calcium :**

Il est principalement apporté par les aliments d'origine lactée, comme le lait (120 mg de calcium/100 g de produit), fromage fondu (500 mg/100 g), yaourt aromatisé (150 mg/100 g), glace (135 mg/100 g), etc., sauf pour le beurre qui n'est pas riche en calcium avec seulement 15 mg de calcium pour 100 g de l'aliment.

Le lait et les produits laitiers servent en général de référence pour la biodisponibilité du minéral. Toutefois, les légumes verts, les fruits frais et séchés, le persil, les légumineuses, les œufs et les céréales peuvent contribuer secondairement aux apports, étant donné que le calcium est très abondant dans le sol.

Une source de calcium à ne pas omettre est constituée par l'eau, quelle que soit son origine, avec des teneurs en calcium très variables suivant les régions, comme les eaux de boisson du sud de l'Algérie qui ont un taux moyen supérieur à 150 mg/L (14) et les eaux minérales entre 50 et 80 mg/L suivant les étiquetages. La teneur en calcium de l'eau de ville (généralement entre 1 et 5 mmol / L, soit 40 – 200 mg / L) n'est pas réglementée, ce qui explique sa forte variabilité intercommunale. Dans les sites où l'eau potable est dure (calcaire), l'apport calcique résultant de la boisson d'eau du robinet doit être pris en compte.

Certains poissons et leurs arêtes contiennent aussi une proportion considérable de calcium, comme les sardines à raison de 400 mg par 100 g de produit. Voir tableau n°1

### Principaux aliments riches / pauvres en calcium.

Tableau n°1 : Teneur des aliments en calcium

aliments riches en calcium	
Produits laitiers	Lait : 100 – 120 mg / 100 mL Yaourt : 150 mg/yaourt ou / 100 g de fromage blanc Fromage pâte dure : 1000 mg / 100 g Fromage pâte molle : 400 mg / 100 g
Fruits secs, légumes	noisettes, amandes, figes sèches : 200 mg / 100 g
Cresson, choux, persil	150 – 180 mg / 100 g
Haricots secs	100 mg / 100 g
Eaux, boissons	Talians : 600 mg / L Contrexéville : 510 mg / L Perrier : 140 mg/L Cidre : 120 mg / L Eau du robinet : 40 – 120 mg / L
Aliments pauvres en calcium	
Protéines animales	Viandes < 40 mg / 100 g Poisson < 60 mg / 100 g
Végétaux	Blé, riz, pomme de terre épluchée < 40 mg / 100 g Laitue, carottes, tomates, avocats < 40 mg / 100 g Bananes, raisin, agrumes < 50 mg / 100 g
Eaux	Volvic, Mont Roucous : 10 mg / L

### **i. Estimation des apports calciques :**

Le calcul des apports calciques alimentaires à partir des laitages uniquement, justifie l'utilisation du questionnaire alimentaire fréquentiel de Fardellone (15). Ce dernier tient compte de tous les aliments, des eaux et des boissons.

### **j. Apports nutritionnels conseillés en calcium**

Le terme « apport recommandé » renvoie à la quantité de calcium qu'il est conseillé à chaque groupe d'âge de consommer afin de garantir que le calcium consommé compense le calcium excrété chaque jour par l'organisme.

Les chiffres relatifs aux apports calciques pour les enfants et les adolescents tiennent compte de la croissance du squelette.

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) permettent de couvrir les besoins de la plus grande partie de la population, soit 97,5% des individus et assurer par catégorie d'âge, le maintien d'un bon état nutritionnel.

Ainsi, les ANC varient selon l'âge et l'état physiologique de 800 à 1200 mg de calcium par jour. Ceux pour les adultes de plus de 18 ans sont fixés à 900 mg de calcium par jour (16).

## 2- ACTUALITES SUR LA VITAMINE D

### a. Historique

Dès l'Antiquité, on note l'existence d'une maladie, le rachitisme, touchant les enfants vivant dans des régions pauvres et faiblement ensoleillées, et caractérisée par de gros os mous

1596-1677 : en Angleterre, le Pr Francis Glisson s'intéresse aux enfants chétifs, aux jambes arquées et au dos bossu des quartiers pauvres. Il observa leurs os fragiles, malléables et déformés admettant que la vie dans les logis sans soleil ainsi que le manque de lait étaient responsables de leur infirmité.

1782 : en Angleterre, le Dr Dale Perceval a l'idée de faire absorber de l'huile de foie de morue à des enfants atteints de rachitisme.

1827 : en France, le Dr Bretonneau a lui aussi l'idée d'administrer de l'huile de foie de morue aux enfants victimes de rachitisme.

1865 : dans son manuel de médecine clinique, le Dr Armand Trousseau est le premier à recommander à la fois l'absorption d'huile de foie de morue et l'exposition au soleil.

1890 : après s'être livré à une étude épidémiologique, un médecin anglais, le Dr Palm, conclut que le seul dénominateur commun pour expliquer le rachitisme est un manque d'exposition au soleil.

1922 : Elmer McCollum observe que l'huile de foie de morue conserve ses vertus antirachitiques même après totale destruction de la vitamine A. Il en déduit qu'il existe donc un deuxième facteur liposoluble qu'il baptise « vitamine D ».

1924 : aux États-Unis, des chercheurs de deux universités découvrent simultanément que la lumière du soleil est une source de vitamine D.

1932 : en Allemagne, Windaus, prix Nobel de chimie en 1928, parvient à isoler la vitamine D<sub>2</sub>, forme de vitamine D d'origine végétale (ergocalciférol).

1936 : le même Windaus isole la vitamine D<sub>3</sub>, forme de vitamine D d'origine animale (cholecalciférol), à partir de l'huile de foie de thon.

1952 : à Harvard, le Dr Woodward réalise la première synthèse de vitamine D<sub>3</sub>, ce qui lui vaut le prix Nobel de chimie en 1965.

1967 : aux USA, le Pr Anthony Norman découvre que la vitamine D est convertie par l'organisme en une hormone stéroïde, le calcitriol.

1969 : dans son laboratoire de recherche, le Pr Norman découvre l'existence du VDR (récepteur à la vitamine D). Le calcitriol agit en se liant à ce récepteur spécifique, présent dans au moins 37 organes et tissus différents. En termes plus imagés, le calcitriol s'apparente à une clé et le VDR à une serrure.

Depuis les années 70, les scientifiques étudient les effets extra-osseux de la vitamine D. Dans les années 80, des équipes de recherche découvrent ainsi que la vitamine D joue un rôle dans la modulation du système immunitaire, de même que dans la régulation de la prolifération cellulaire, notamment au niveau de la peau. Il en résulte la mise au point et la commercialisation, à partir de 1994, d'un dérivé synthétique de la vitamine D, le calcipotriol, destiné à traiter le psoriasis.

A la fin des années 1980, les frères Garland, chercheurs américains, signalent le rôle de la carence en vitamine D dans l'apparition de certains cancers.

### b. Caractéristiques chimiques de la VITAMINE D : La vitamine D2 et D3

La vitamine D est une vitamine liposoluble, considérée comme une pro-hormone (stéroïde) plutôt qu'une vitamine du groupe des sécostéroïdes de par sa structure et ses fonctions. Elle existe sous deux formes schématisées dans la figure ci-dessous n°2 :

La vitamine D3 (cholécalférol) et la vitamine D2 (ergocalciférol)

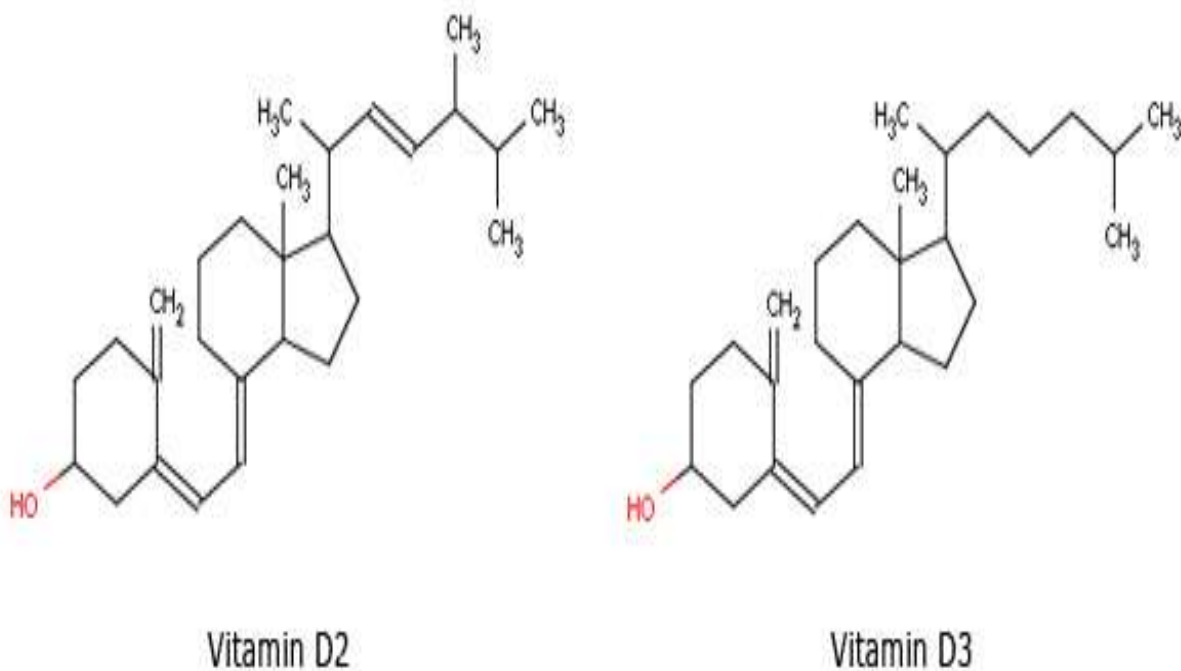


Figure 2: structure chimique des vitamines D2 et D3 d'après Hollick. M.

La vitamine D ou calciférol a deux origines: la première exogène par l'alimentation (ergocalciférol D2 d'origine végétale et colécalciférol D3 d'origine animale) et la seconde endogène par synthèse cutanée à partir d'un précurseur.

Son unité de mesure est exprimée en Unité Internationale (UI) ou en microgramme ( $\mu$  g) dans les médicaments ou l'alimentation, en nanomol par litre (nmol/l) ou nanogramme par millilitre (ng/ml) dans les résultats sanguins.

Les équivalences entre les différentes mesures sont : 100 UI = 2,5  $\mu$ g et 1 nmol/l = 0,4 ng/ml.

### • Vitamine D3

La vitamine D3 (cholécalciférol) est synthétisée par l'épiderme à partir d'un précurseur, la 7-déhydrocholestérol ou pro-vitamine D3. Sous l'influence de rayons ultraviolets apportés par le soleil, qui sont la majeure source de vitamine D, les UVB induisent une photolyse du 7-déhydrocholestérol en pré-vitamine D3 dans les cellules des couches profondes de l'épiderme. Celle-ci est ensuite isomérisée en vitamine D3 (ou cholécalciférol) (1). En situation d'ensoleillement important, l'excès de pré-vitamine D3 formé est transformé en métabolites inactifs.

La vitamine D3 est retrouvée dans de rares sources alimentaires d'origine animale (poissons gras marins, foie, le beurre, le jaune d'œuf et certaines viandes (voir tableau n°2). (17)

Tableau n°2 : Sources alimentaires les plus riches en vitamine D

Aliments	Teneur en $\mu$ g/100g
Huile de foie de morue	<b>200</b>
Saumon frais ou fumé	<b>15 à 20</b>
Hareng	<b>17</b>
Sardine, truite arc en ciel	<b>10</b>
Thon	<b>5</b>
Jaune d'œuf	<b>2<math>\mu</math>g/œuf</b>
Foie	<b>1,5</b>
Lait enrichi	<b>0,75-1</b>
Margarine	<b>5</b>
Beurre	<b>0,15<math>\mu</math>g/15g</b>

- **La vitamine D2**

La vitamine D2 (ergocalciférol) est la vitamine des plantes, elle est absente dans notre alimentation, à l'exception de certains champignons. Elle peut être utilisée en thérapeutique, est aussi produite par l'industrie pharmaceutique (ex : Stérogyl).

La vitamine D existe également sous forme de suppléments médicamenteux (ou dans des compléments alimentaires, multivitaminés).

Parmi les spécialités médicamenteuses, certaines sont de la vitamine D2 et d'autres sont de la vitamine D3.

### **3- SOURCES DE LA VITAMINE D :**

Il existe trois principales sources : l'exposition aux UVB (naturels ou artificiels), l'alimentation et les spécialités médicamenteuses.

#### **1. L'exposition aux UVB :**

##### **a. Exposition naturelle aux UVB :**

Les rayonnements UVB du soleil (dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 315 nm), sont la majeure source de vitamine D. En situation d'exposition intense, l'excès de pré-vitamine D3 formé est transformé en composé inactif (pas d'intoxication à la vitamine D suite à une exposition trop forte et prolongée au soleil). (18)

L'intensité de l'irradiation ultraviolette solaire dépend de la localisation géographique, elle est maximale au niveau de l'équateur et s'atténue avec l'augmentation de la latitude.

La vitamine D n'est synthétisée que dans les conditions où la longueur d'onde du rayonnement solaire est inférieure à 313 nanomètres (1nm = 10<sup>-9</sup> mètre).

Dans les pays situés à des latitudes supérieures à 40N° comme le Canada et les pays européens, les rayons UVB ne permettent la formation de la vitamine D que pendant les mois d'hiver.

Les personnes vivant au-dessous du 37<sup>ème</sup> parallèle comme l'Algérie ont cette opportunité de production de la vitamine D pendant toute l'année.

La durée d'exposition varie selon la latitude où l'on se trouve. La saison est un autre facteur intervenant. Des études retrouvent un lien entre la saison et le taux sérique de la 25OH

D. Le déficit en vitamine D est plus marqué en hiver en raison du faible ensoleillement et d'une exposition moindre. Une exposition au soleil jusqu'à ce que la peau soit rosée le lendemain (en évitant absolument les coups de soleil) équivaut en effet à 15 000 à 20 000 UI de vitamine D (18).

Les personnes à la peau foncée, celles qui s'exposent avant 11 h ou après 14 h, celles qui utilisent systématiquement de la crème solaire et celles qui habitent sous des latitudes plus nordiques doivent s'exposer plus longtemps pour obtenir un apport adéquat en vitamine D.

Par contre, l'exposition prolongée aux rayons solaires peut entraîner le cancer de la peau, les experts recommandent alors l'emploi d'écrans solaires avec un indice de protection solaire d'au moins 15 dès que l'on s'expose durant plus de 15 minutes.

Déterminer l'apport de la photosynthèse par rapport à la quantité de vitamine requise n'est pas évident. Comme nous l'avons vu, la synthèse cutanée dépend de différents facteurs comme l'âge, le phototype, la latitude, l'heure d'exposition.

Michael F. Holick démontre qu'une exposition solaire de l'ensemble du corps provoquant un érythème cutané minime (« one minimal erythema ») est comparable à la prise de 10 000 à 25 000 UI de vitamine D (soit de 250 à 650 µg) (18).

#### **b. Exposition aux UVB artificiels :**

Les cabines à UV actuelles fournissent pour la plupart 2 à 6% d'UVB.

Dans un travail récent, il a été démontré que l'exposition aux rayons UV en cabine augmente le niveau de vitamine D dans le corps. Les bénéfices apportés étaient de courte durée, les cabines à UV ne fournissent que peu d'UVB, mais plutôt des UVA plus nocifs et sans action sur la vitamine D (19,20).

## **2. L'Alimentation :**

L'alimentation apporte en général de faibles quantités de vitamine D.

Contrairement aux autres vitamines, la vitamine D n'est pas présente naturellement dans la majorité des aliments habituels que nous consommons. On la retrouve dans certains poissons, notamment les poissons gras (saumon, hareng, thon sardines) et dans le jaune d'œuf.

Cependant, la quantité de la vitamine D contenue dans ces produits ne suffit que très

rarement à couvrir les besoins nutritionnels recommandés. Une autre source de la vitamine D, très riche, est l'huile de foie de morue, autrefois utilisée dans le traitement du rachitisme. De très faibles concentrations de vitamine D sont également présentes dans les viandes, abats, champignons. On retrouve aussi dans certains laits et produits laitiers enrichis (17).

Le tableau ci-dessous n°3 représente les apports pour 100g de différentes sources de vitamine D.

Tableau n°3 : aliments contenant naturellement de la vitamine D (21)

ALIMENTS	TENEUR EN VITAMINE D (UI pour 100g)
huile de flétan	200 000
huile de foie de morue	8500
anguille de mer	520
Cabillaud	50
Flétan	200
Hareng	1250
Maquereau	40
Sardine	300
Saumon	650
Sole	60
Thon	200
Beurre	50
Margarine	300
foie de veau	130
foie de volaille	50
lait entier	15
Fromage	de 10 à 20
Œuf	70
jaune d'œuf	220
champignons shiitake crus	100
champignons shiitake séchés	1600

Compte tenu de la teneur en vitamine D de ces aliments, voyons, en pratique, les quantités journalières nécessaires de chacun d'entre eux pour atteindre les besoins conseillés (apports nutritionnels conseillés) représentés par le tableau n°4.

Tableau n°4 : Répartition des Apports Nutritionnels Conseillés.

	Ration quotidienne utile pour obtenir les ANC=400UI/J	Ration hebdomadaire utile pour obtenir les ANC = 2800UI/semaine
Foie de veau	50 tranches de 100 g	350 tranches de 100 g
Beurre	5 plaquettes de 250 g	35 plaquettes de 250 g
Huile de foie de morue	1,5 Cuillère à café	10,5 Cuillère à café
Œufs durs	22 œufs durs moyens	154 œufs durs moyens
Sardines à l'huile	20 sardines	140 sardines
Girolles	12 portions de 60 g	84 portions de 60 g
Harengs au vinaigre	2 portions de 60 g	14 portions de 60 g

Nb : ANC= Apports nutritionnels conseillés

#### 4- BESOINS NUTRITIONNELS ET RECOMMANDATIONS EN VITAMINE D

L'Apport Nutritionnel Conseillé (ANC) est défini comme étant l'apport d'un nutriment donné pour répondre aux besoins de 97,5% (besoin nutritionnel + 2 écart-type de 15%) des individus d'un groupe homogène donné (selon l'âge, le sexe).

Il se distingue des AJR (Apports journaliers recommandés) qui sont définis uniquement sur la valeur du besoin nutritionnel et ne tiennent pas compte des différences liées à l'âge et au sexe.

La définition de l'ANC est européenne. Aux Etats Unis d'Amérique, l'ANC équivaut aux RDA (Recommended Dietary Allowance).

Les recommandations nationales pour les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) en vitamine D sous entendent que la population s'expose normalement au soleil en sachant alors que la production endogène couvre en moyenne 50 à 80% des besoins quotidiens en vitamine D. Le tableau ci-dessous n°5 représente les ANC de la population française.

Tableau 5 : Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D pour la population française (22)

	UI/jour	µg/jour
Nourrisson	800-1000	20-25
de 1 à 3 ans	400	10
de 4 à 12 ans	200	5
de 13 à 19 ans	200	5
Homme	200	5
Femme	200	5
Femme enceinte, Allaitante	400	10
> 75 ans	400-600	10-15

Ces recommandations posent problème car la vitamine D a deux origines (cutanée et alimentaire) et si la synthèse cutanée vient à manquer, les ANC seront très insuffisants.

#### **Chez l'enfant et l'adolescent :**

Une détermination exacte des apports oraux correspondant aux besoins en vitamine D est impossible en raison de la remarquable efficacité de la photosynthèse cutanée. Beaucoup d'arguments suggèrent que l'apport total de vitamine D<sub>3</sub>, qu'il soit assuré par photosynthèse et/ou par voie orale, devrait être au moins de 1.000 UI/j, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte (22).

Garabédian et al. (23), prenant en compte l'ensemble des variables alimentaires et d'exposition solaire, ont proposé un abaque décisionnel .Ainsi simplifié, il permet d'identifier les enfants à risque de carence hivernale en vitamine D. Si cet abaque peut être utile au professionnel de santé pour des enfants dont il aura pu préciser le niveau d'exposition solaire en période estivale et les apports en aliments riches en vitamine D, comme les poissons gras, il ne peut être utilisé pour des recommandations générales.

En période estivale, l'efficacité remarquable de la photosynthèse suffit à maintenir les concentrations de 25OH D à un niveau satisfaisant chez l'enfant en âge de marcher bénéficiant de sorties régulières avec exposition au soleil et éviction des vêtements trop couvrants.

Durant les mois d'hiver au contraire, l'interruption de la photosynthèse cutanée, la pauvreté des aliments naturels en vitamine D, en dehors des poissons gras (saumon, hareng, sardine, truite, maquereau, dont la teneur en vitamine D varie de 7 à 18 µg/100 g), impose le recours à une supplémentation médicamenteuse. (23)

D'après l'enquête INCA 2 conduite en 2007(24), chez les enfants de 3 à 17 ans, les apports alimentaires sont très faibles en France, de  $80 \pm 52$  UI/j chez le garçon et de  $70 \pm 40$  UI/j chez la fille.

En 2008, le Comité de nutrition de l'Académie Américaine de Pédiatrie (25), constatant que les apports « adéquats » retenus par l'Institut de médecine américain (IOM) en 1997 étaient insuffisants, au moins en hiver, a recommandé un apport oral de 400 UI/j, celui-ci paraissant nécessaire pour maintenir les concentrations sériques de  $25(\text{OH})\text{D} \geq 20$  ng/ml chez les enfants et adolescents. Cependant, l'interférence de la photosynthèse, l'imprécision de certaines méthodes de dosage, la variabilité des réponses à la vitamine D selon le niveau de base de la 25OHD, le manque d'études avec des apports croissants de vitamine D, la possibilité d'une variabilité des réponses à l'apport de vitamine D selon qu'il s'agisse de D<sub>2</sub> ou de D<sub>3</sub>, et peut-être des profils génétiques différents (polymorphismes des gènes du VDR, de la DBP), n'ont pas permis l'établissement d'une courbe « dose - réponse » (26).

Pour éliminer le plus complètement possible l'effet de la photosynthèse, l'IOM (27), chargé d'établir les nouvelles recommandations nord-américaines, a évalué les besoins en vitamine D à partir d'EIRC effectuées à des latitudes très élevées de l'hémisphère Nord, au-delà de 55°N, dont 3 chez des enfants et des adolescents. En tenant compte des apports oraux totaux en vitamine D (apports alimentaires de base + supplémentation dans les groupes interventionnels), ces études ont montré une relation « effet-dose » entre les apports en vitamine D<sub>3</sub> et la 25OHD sérique. L'absence de différences entre les valeurs chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, aux mêmes latitudes et aux différents âges, a permis à l'IOM de regrouper toutes les données pour obtenir une équation prédictive et une courbe unique « effet-dose » valide de 6 à 70 ans. L'IOM a pu ainsi établir à 600 UI/j l'apport recommandé (RDA) correspondant à une concentration sérique de 25OHD de 20 ng/ml et estimer le besoin moyen à 400 UI/j correspondant à une concentration de 25OHD de 16 ng/ml (valeur équidistante entre le seuil de carence de 10 ng/ml et la valeur de 20 ng/ml correspondant aux RDA).

Depuis cette publication de l'IOM, Cashman et al.(28) ont publié, à mi-parcours du projet « OPTIFORD » conduit chez des adolescentes (âge moyen: 11,3 ans) vivant à ces latitudes très élevées ( Danemark 55°N et Finlande 60°N), les premiers résultats d'une EIRC (supplémentation de 0, 200 et 400 UI/j), avec dosage de la 25OHD en début d'automne (septembre-octobre) et en fin d'hiver (mars-avril) après 6 mois de supplémentation. Ils ont observé une augmentation de la concentration sérique de la 25OHD dose- dépendante, de 2,43 nmol/L par µg de vitamine D<sub>3</sub> apporté. Les apports de vitamine D<sub>3</sub> nécessaires pour maintenir chez 97,5% de ces adolescentes une concentration de 25OHD supérieure à 10, 15 et 20 ng/ml sont respectivement de 330, 540 et 750 UI/j. Ils en concluent à une estimation des besoins moyens légèrement inférieure à celle retenue par l'IOM (250 contre 400IU/j) et des apports recommandés (RDA) un peu plus élevés (750 contre 600 UI/j). Pour expliquer ces différences, les auteurs soulignent que les valeurs retenues par l'IOM l'ont été sur la base des valeurs moyennes de 9 études différentes chez des sujets dont l'âge variait de 6 à plus de 60 ans et que la courbe obtenue présente, de l'aveu même de l'IOM, un certain degré d'incertitude. Voir ci-dessous le tableau n°6 des apports recommandés dans le monde.

Tableau n°6. Exemples d'apports recommandés en vitamine D (µg/jour) à différents âges dans 13 pays d'Europe et d'Amérique du Nord

Année	Pays	3 mois	9 mois	5 ans	10 ans	15 ans	Adulte
2004	Allemagne+Autriche +Suisse	10	10	5	5	5	5
2009	Belgique	10	10	10	10	10-15	10- 15
2007	Espagne	10	10	10	5	5	5
2001	France	20- 25	20- 25	5	5	5	5
1996	Italie	10	17,5	5	5	7,5	5
2004	Danemark+Finlande + Suède	10	10	7,5	7,5	7,5	7,5
1991	Royaume-Uni	8,5	7	0 (§)	0 (§)	0 (§)	0 (§)
2010	États-Unis + Canada	10	10	15	15	15	15

(§) : 10 µg/j en cas d'exposition insuffisante aux UV-B

Après un avis favorable de l'AFSSA (Agence Française de sécurité sanitaire des Aliments) et de la commission européenne, depuis 2001, il existe en France du lait et des produits laitiers frais, enrichis en vitamine D (lait : 0,75 à 1µg/100g – produits laitiers : 1,25µg/100g), et depuis 2004 des huiles enrichies en vitamine D (retrouvées dans les margarines par exemple).

En théorie, combiner les deux sources de vitamine D, soleil et alimentation, permet d'assurer un apport suffisant en vitamine D. Cependant, si l'une ou l'autre des deux sources devient insuffisante, la source restante parvient difficilement à combler le déficit et il faut craindre un état de carence.

Devant la très haute prévalence de l'insuffisance en vitamine D, y compris chez les sujets jeunes en bonne santé, plusieurs auteurs en appellent aux pouvoirs publics pour rehausser les apports journaliers recommandés et certains posent même la question d'une supplémentation hivernale systématique pour toute la population. (29)

## **5- SPECIALITES PHARMACEUTIQUES :**

### **a. Différentes spécialités :**

La vitamine D est disponible sous forme de substituts pharmaceutiques. Certains sont de la vitamine D3, d'autres de la vitamine D2.

Certains dérivés hydroxylés de la vitamine D ne sont réservés qu'aux traitements de certaines pathologies et cela sous strict contrôle médical.

Les gouttes de 25OH D3 sont à utiliser en cas d'insuffisance hépatique et s'il existe un certain degré de malabsorption.

Les dérivés 1-hydroxylés (alfacalcidol et calcitriol) sont à réserver à certaines pathologies comme l'hypo ou la pseudohypoparathyroïdie, l'insuffisance rénale chronique, certains diabètes phosphatés etc.....

Parmi les deux formes de vitamine D (D2 ou D3), plusieurs études ont montré que pour une même dose administrée, la vitamine D3 permet de maintenir la 25OH D élevée plus longtemps que la vitamine D2. En revanche, l'administration de doses journalières peut a priori se faire indifféremment avec la vitamine D3 ou la vitamine D2 car les deux formes ont alors le même effet sur les concentrations de 25OH D (30).

### **b. Tolérance et innocuité :**

Il est légitime de se poser la question d'un éventuel surdosage. Un excès de vitamine D a pour conséquence une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, qui aboutira à un freinage de la PTH et à une hyper calciurie avec risque de lithiases rénales et néphrocalcinose. L'étape suivante sera caractérisée par une hypercalcémie d'autant plus sévère qu'il existe une insuffisance rénale. Il s'agit de situation très rare et la littérature ne les décrit que pour des taux de 25OH D très supérieurs à 150 ng/ml (31).

## **6- METABOLISME DE LA VITAMINE D**

La Vitamine D est absorbée lentement (environ 3 jours) dans tout l'intestin grêle, associée à des sels biliaires et des acides gras libres. Une partie de la vitamine D synthétisée ou ingérée va être stockée dans le tissu adipeux et une partie relarguée dans la circulation sanguine.

La vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la vitamin D binding protein (DBP), jusqu'au foie pour y subir une première transformation.

La vitamin D Binding Protein (DBP), principale protéine de transport de la vitamine D dans le plasma, est capable de réguler la libération de calcidiol au niveau des tissus cibles et augmenter sa demi-vie.

Dans le foie, la vitamine D est hydroxylée sur le carbone 25 par l'enzyme 25-hydroxylase pour former la 25OHD (25-hydroxy-cholécalciférol ou calcidiol).

La nature exacte de cette 25-hydroxylase n'est pas totalement claire, mais le cytochrome P450 CYP2R1 semble être le meilleur candidat.

Cette hydroxylation n'est pas régulée, plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25OH D formée est grande. Ceci permet son utilisation en pratique courante pour évaluer les réserves d'un sujet en vitamine D.

La vitamine D est liposoluble et une partie est stockée dans le tissu adipeux. Ainsi, le stockage sera plus important chez les sujets obèses que chez les maigres, et la production hépatique de 25OHD en sera diminuée (17)

La 25OH D circule dans le sang, transportée par la DPB, avec une demi-vie de l'ordre de trois à quatre semaines (32).

Le complexe 25OHD-DBP est filtré par le glomérule rénal et subit une endocytose dans la bordure en brosse des cellules du tubule proximal.

Une fois le complexe DBP-25OH D entré dans la cellule, la DBP est dégradée et la 25OHD est prise en charge par des protéines de liaison intracellulaires, les mieux connues sont IDBP1 et IDBP3.

C'est probablement cette dernière qui transporte la 25OH D jusqu'aux mitochondries où elle est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25OH<sub>2</sub>D ou calcitriol.

Cette hydroxylation est catalysée par une autre enzyme à cytochrome P450, la 1 alpha-hydroxylase (CYP27B1), présente sur la membrane interne des mitochondries.

Une seconde hydroxylation a ensuite lieu au niveau rénal sous l'action de l'enzyme 1-alpha-hydroxylase, pour donner la forme active de la vitamine D : la 1,25(OH)<sub>2</sub>D (1,25 dihydroxy-cholécalciférol ou calcitriol).

Cette hydroxylation est étroitement régulée et stimulée par la parathormone (PTH), par une hypophosphorémie ou de faibles apports alimentaires en calcium ou en phosphate, et par l'IGF. Elle est inhibée par le FGF-23 et une hyperphosphatémie (17) et par la 1,25(OH)<sub>2</sub>D elle-même.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D est le métabolite actif de la vitamine D, sa demi-vie dans le sérum est de quatre heures.

Des sites de production de 1,25(OH)<sub>2</sub>D ont été identifiés dans le cerveau, les kératinocytes, le placenta, la prostate, les macrophages et les ostéoblastes qui expriment CYP27B1.

Cette production extra-rénale permet d'assurer localement un apport suffisant de 1,25(OH)<sub>2</sub>D à des cellules cibles. (33).

La formation de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D est strictement régulée contrairement à la 25(OH) D, sa concentration est 500 à 1000 fois plus faible et est relativement stable.

La figure ci-dessous n°3 schématise les différents processus du métabolisme de la vitamine D.

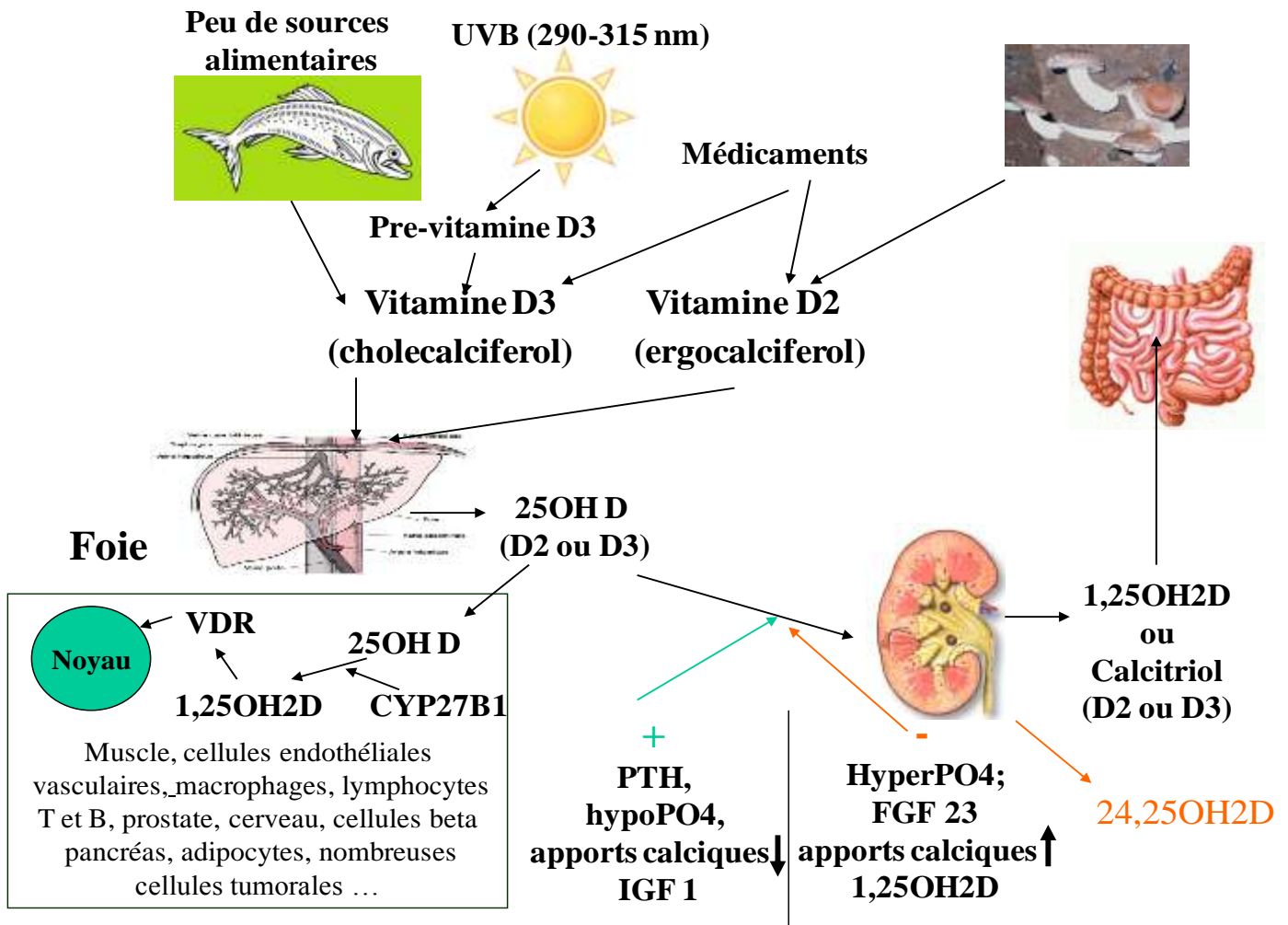


Figure 3 : Résumé du métabolisme de la vitamine D (Jean-Claude Souberbielle, Diasorin, 2010)

## 7- MECANISMES D'ACTION DE LA VITAMINE D

La 1,25(OH) 2D peut exercer :

- Des actions « endocrines » : la 1,25(OH) 2D produite par le rein est transportée par voie systémique jusqu'à ses tissus cibles.

- Des actions « autocrines » : de nombreux tissus expriment la 1-alpha-hydroxylase ainsi que le VDR et la 24-hydroxylase. La 25(OH) D pénètre dans ces tissus et y est hydroxylée en 1,25(OH) 2 D ou elle agit localement au niveau cellulaire, l'excès étant métabolisé en composé inactif sous l'action de la 24-hydroxylase.

Quel que soit le mode d'action, le mécanisme est ensuite le même.

### **a- Actions endocrines de la vitamine D :**

Dans la cellule cible, la 1,25(OH) 2 D se lie au récepteur cytosolique, le VDR, présent dans de nombreux tissus. Ce complexe VDR-1,25(OH) 2 D se lie lui-même au récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) au niveau du noyau de la cellule. Le complexe RXR-VDR-1,25(OH) 2 D se lie enfin à l'ADN en des sites spécifiques de réponse à la vitamine D (17).

L'effet endocrine le mieux connu concerne le métabolisme phospho-calcique et osseux qui sera détaillé ultérieurement.

### **b- Actions génomiques intracrines de la vitamine D :**

Le second mode d'action met en évidence une production intracrine de 1,25(OH) 2 D, qui ne participe pas au métabolisme phosphocalcique mais qui a bel et bien des effets métaboliques voire cliniques. Ce mode d'action concernerait de nombreux tissus, et la 1,25(OH) 2 D contrôlerait l'expression de plusieurs gènes (300 à 1000), qui régulent la prolifération des cellules saines et cancéreuses à savoir leur différenciation, leur apoptose et leur angiogenèse, la régulation également des gènes intervenant dans l'immunomodulation.

## **8- ROLES DE LA 1,25(OH) 2 D**

**a. Effets classiques de la vitamine D : Maintien de l'homéostasie phosphocalcique :** L'os contient 99% de calcium, le calcium circulant constitue une petite part du calcium de l'organisme. Pour que la minéralisation osseuse soit optimale, le produit phospho-calcique doit rester stable. La phosphatémie est régulée, d'une part par le rein et d'autre part par le FGF-23 qui diminue la réabsorption tubulaire proximale des phosphates et inhibe la synthèse de la 1,25(OH) 2 D.

**b. Au niveau intestinal :** L'absorption intestinale du calcium se fait principalement au niveau du duodénum et de la portion proximale du jéjunum. Dans la cellule intestinale, la 1,25(OH) 2 D induit la synthèse d'un canal calcique, via la protéine TRPV6, au niveau de la bordure en brosse luminale et d'une protéine transporteuse du calcium à l'intérieur de l'entérocyte. Ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies) ou la concentration plasmatique de 1,25(OH) 2 D est élevée, permettant ainsi d'augmenter la fraction de calcium et de phosphore absorbée par rapport à la quantité ingérée. Ceci va assurer un climat minéral optimal pour l'os et sa minéralisation (34).

**c. Au niveau rénal :** L'effet principal de la 1,25(OH) 2 D au niveau du tubule contourné proximal est le rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse avec une inhibition de l'activité 1-alpha-hydroxylase et une stimulation de CYP24A1 qui accélère son catabolisme.

La 1,25(OH) 2 D augmente la réabsorption du calcium au niveau des cellules du tubule distal. Son effet stimulant sur la réabsorption tubulaire des phosphates est secondaire à l'inhibition de la sécrétion de PTH (6).

**d. Au niveau osseux :** La vitamine D contrôle la transcription, la différenciation et la minéralisation des ostéoblastes. La 1,25(OH) 2 D contrôle également l'expression de certaines protéines comme le collagène et l'ostéocalcine qui possèdent des VDRE.

La vitamine D stimule les ostéoclastes, libérant ainsi les minéraux contenus dans la matrice osseuse. Pour cela, elle est d'abord reconnue par les ostéoclastes qui surexpriment alors le ligand RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor-kBLigand). Ce ligand se fixe ensuite sur son récepteur RANK situé sur les pré-ostéoclastes et l'union du récepteur à son ligand engendre la transformation du pré-ostéoclaste en ostéoclaste mature. Les ostéoclastes déplacent alors le calcium et le phosphore contenus dans l'os vers la circulation sanguine et augmentent ainsi le produit phosphocalcique (35).

**e. Au niveau des glandes parathyroïdiennes :** Il existe une expression des récepteurs sensibles au calcium capables de détecter les variations de la calcémie, une baisse de cette dernière entrainera l'augmentation de la synthèse et de la sécrétion de la PTH. La 1,25(OH) 2 D exerce un rétrocontrôle négatif sur les glandes parathyroïdes en inhibant la synthèse et la sécrétion de PTH. Elle exerce également un rétrocontrôle sur la croissance des cellules parathyroïdes (36).

#### **f. Mécanismes de régulation**

La production rénale de 1,25 (OH) 2 D est finement régulée et stimulée par la parathormone, mais également les états d'hypocalcémie et d'hypophosphatémie. A ces deux facteurs vient s'ajouter l'IGF 1.

La production rénale de 1,25(OH) 2 D est inhibée par le Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), une hyperphosphatémie et la 1,25(OH) 2 D elle-même.

Le FGF 23 est sécrété par l'os. Il effectue ainsi un rétrocontrôle négatif en diminuant la synthèse de 1,25 (OH) 2 D, et en diminuant directement l'absorption phosphocalcique intestinale et la réabsorption rénale.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D diminue sa propre production dans un phénomène de rétrocontrôle négatif.

Enfin, il existe une voie d'activation de la vitamine D via une enzyme, la 24 hydroxylase (CYP-24) qui induit la production de composés inactifs (24,25 (OH)<sub>2</sub> vitamine D, 1, 24,25 (OH)<sub>3</sub> vitamine D) transformés ensuite en acide calcitroïque inactif (32).

## **9- STATUT VITAMINIQUE D**

### **a. Valeurs de référence de la 25(OH) D sérique :**

La mesure de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D n'est pas appropriée pour évaluer le statut vitaminique D. C'est la 25(OH) D qui représente le stock de vitamine D de l'organisme, qui doit être mesurée pour savoir si un individu a ou non un déficit en vitamine D. Ce constat est désormais consensuel. (17)

Les valeurs de 25(OH) D sont exprimées en nmol/L (égales à ng/ml x 2,5).

La méthode de dosage de la 25(OH) D est radio immunologique, elle utilise des anticorps spécifiques de la 25(OH) D.

Actuellement, il n'existe pas de définition standard du statut vitaminique D.

De nombreux scientifiques et experts discutent sur le fait que les valeurs de référence de 25(OH) D sont inadaptées et basses et que les différentes suppléments recommandées sont insuffisantes, ce qui a conduit à une nouvelle réflexion pour l'établissement de ces valeurs de référence. (6)

Pour établir des valeurs de référence d'une variable biologique, on doit la mesurer chez un grand nombre de personnes en bonne santé, supposés être représentatifs de la population de référence, puis on calcule un intervalle de référence correspondant en général à 95% de la population, et on établit à partir de cet intervalle les limites basses et hautes de la variable biologique.

On ne peut pratiquer de la sorte pour la vitamine D car, chez les sujets en bonne santé, la valeur de 25(OH) D est variable et dépendra de la population étudiée, de la saison du prélèvement, de la latitude et de l'altitude du lieu de résidence des sujets, de leur âge et de leur phototype.

Devant ce fait établi, il n'est donc pas aisé d'établir une population de référence représentative de la population générale (37).

La véritable définition de l'insuffisance, qui se profile actuellement, est la concentration de 25(OH) D en dessous de laquelle, dans une population en bonne santé, la PTH augmente statistiquement.

Lips (38) a proposé de définir l'insuffisance en vitamine D par des concentrations de 25(OH) D pour lesquelles il peut exister des effets délétères pour la santé et en particulier pour l'os (hyperparathyroïdie secondaire et ou augmentation du remodelage osseux).

JC Souberbielle et al en 2008 ont trouvé plusieurs approches utilisées pour définir les concentrations de 25(OH) D associées à un statut vitaminique D optimal et par conséquent pour définir l'insuffisance en vitamine D (32). Ils proposent de les séparer en plusieurs catégories.

### **1. Définir l'insuffisance en vitamine D par le seuil au-dessous duquel il existe une hyperparathyroïdie secondaire.**

L'hyperparathyroïdie secondaire est une augmentation de la sécrétion de la PTH afin de compenser une tendance à la baisse de la calcémie ionisée. On peut de fait observer une PTH sérique dans les limites de la normale et avoir une hyperparathyroïdie secondaire, d'autant plus que, pour une technique de dosage de PTH donnée, les valeurs de référence peuvent être significativement différentes en fonction de la population de référence recrutée. (39)

### **2. vitamine D et la fréquence de certaines maladies :**

De nombreuses études observationnelles ont pu montrer une relation positive entre la concentration basse de 25(OH) D et la fréquence de certaines maladies (diabète, polyarthrite rhumatoïde, cancers, sclérose en plaques, tuberculose, événements cardiovasculaires etc....)

Généralement, les sujets dans le « quantile » supérieur de 25(OH) D (correspondant à une concentration de 25(OH) D > 30 ng/ml) ont un risque relatif inférieur à ceux dans le « quantile » inférieur (40-41)

Ces études observationnelles ont évidemment une place inférieure « moins d'évidence-based medicine » que les études interventionnelles. Elles ne permettent pas d'établir un lien de causalité entre le déficit en vitamine D et les différentes maladies évoquées.

### 3. Etudes d'intervention montrant des effets positifs de la vitamine D :

Des études interventionnelles ont montré une réduction du risque relatif de développer certaines pathologies après supplémentation vitaminique D.

Nous citerons que certaines, les autres étant développées dans un chapitre ultérieur.

-Réduction du risque de fractures pour un seuil de 25(OH) D de 75 à 100 nmol/l soit 30 à 40 ng/ml (42)

-Réduction du risque de chutes pour un seuil de 25(OH) D supérieur à 60 nmol/l (43)

-Réduction du risque de cancer (44)

-Réduction du risque de chute des dents (45)

-Réduction du caractère bacillifère chez des malades atteints de tuberculose pulmonaire (46)

-Réduction de la pression artérielle après trois mois d'exposition à des UVB pendant lesquels la 25(OH) D est passée de 58 à 151 nmol/L (32,2 à 60,4 ng/ml), ou après 1200 mg de calcium et 800 UI/J de vitamine D3 pendant deux mois pendant lesquels la 25(OH) D est passée de 25,7 à 64,8 nmol/l (10,3 à 25,9 ng/ml). (47)

Amélioration significative de la fonction des cellules beta de langerhans et élévation moindre de l'HbA1c chez des patients à haut risque de diabète de type 2 après 16 semaines de supplémentation par cholécalciférol (2000 UI/J) (seuil de 25(OH) D passant de 24 à 31 ng/ml). (48)

Plutôt que le terme de valeurs normales ou de référence, on utilisera maintenant plus souvent la notion de valeurs « **souhaitables** », la valeur seuil de 25OHD définissant l'insuffisance en vitamine D (c'est-à-dire la concentration minimale qu'il faut avoir) étant de :

- Pour Lips dans sa revue de 2001 (38) : **50 nmol/L (20 ng/mL)**
- Pour Holick dans sa revue de 2002 (17) : **50 nmol/L (20 ng/mL)** afin d'éviter l'hyperparathyroïdie secondaire et **75 nmol/L (30 ng/mL)** pour profiter d'autres effets de la vitamine D (anti cancer par exemple – voir chapitres suivants).
- Pour Zittermann dans sa revue de 2003 (49) : **100 nmoL /L (40 ng/mL)**

## **b . Les seuils retenus : enfants et adolescents**

Les valeurs « normales » sériques de 25(OH) D avaient été définies par l'absence de signe carenciel, rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte. Par la suite, la normalité a été définie par la moyenne  $\pm$  2 écarts- types des valeurs de 25(OH) D relevées dans une population de sujets bien portants, soit de 15 à 55 ng/ml pour les populations européennes et nord-américaines. (6)

Plusieurs seuils de vitamine D ont été adoptés pour définir l'insuffisance et la carence. Il n'y'a pas actuellement de consensus définissant le seuil d'insuffisance en vitamine D. Certains auteurs préconisent le seuil de 30 ng/ml cependant que d'autres optent plutôt pour le seuil de 20 ng/ml.

Les différentes définitions actuellement retenues sont :

- L'insuffisance : concentration de 25OH D  $\leq$  20 ou 30 ng/ml (50 ou 75 nmol/l)
- La carence : une concentration de 25(OH) D  $\leq$  à 10 (25 nmol/l) ou 12 ng/ml

Des seuils ont été définis récemment, valeurs dites de référence, variant d'un individu à un autre et d'un laboratoire à un autre. La plupart des laboratoires fixaient la limite basse à 15 ou 20 ng/ml.

Selon Zittermann. A (49), les données disponibles pourraient suggérer que le seuil de suffisance soit de 40 ng/ml. En revanche, Hill et al. (50) déterminent un seuil à 24 ng/ml chez l'adolescente et ne peuvent en fixer un chez l'adolescent, tandis que Esterlé et al. trouvent un seuil plus bas à 16 ng/ml. (51)

Au total, il n'est pas possible à ce jour de retenir chez l'enfant un point d'inflexion précis des valeurs de 25(OH) D correspondant à une suppression maximale de la PTH. (52)

La signification des variations de la PTH, en période de croissance osseuse rapide comme l'adolescence, est peut être différente de celle retenue chez l'adulte.

Tylavsky et al. (53), dans un suivi d'adolescents en début de puberté (stade 2 de Tanner) et supplémentés en calcium, montrent que, si la PTH est bien corrélée négativement avec la 25(OH) D, elle l'est aussi, mais de façon apparemment paradoxale, positivement avec la DMO et le CMO.

Ainsi, les adolescents ayant une concentration sérique de 25(OH) D à la limite inférieure de la normale (18 ng/ml) et une PTH augmentée, ont un meilleur gain de surface osseuse (+ 8%) et de CMO (+11%) que ceux ayant une concentration de 25(OH) D à 34 ng/ml.

Les études d'absorptiométrie permettent aussi de rechercher le seuil de « déficit » à un niveau plus élevé que le seuil « carenciel » retenu pour le rachitisme. Pour l'os cortical, Outila et al. (54) et Cashmann et al. (55), ont observé une diminution de la DMO respectivement pour des valeurs de 25(OH) D < 16-18 ng/ml et 20-24 ng/ml. Pour l'os trabéculaire, par contre, certaines études ne montrent pas de défaut de minéralisation (55), sauf pour des concentrations de 25(OH) D très basses, inférieures à 8 ng/ml. (56)

Enfin, des cas de rachitisme carenciel, documentés radiologiquement, ont été décrits chez des nourrissons d'origine africaine ayant des concentrations sériques de 25(OH) D aussi élevées que 16-18 ng/ml. (57)

En 2012, le comité de nutrition de la société française de pédiatrie, lors d'une mise au point, et à la lumière des connaissances récemment acquises chez l'enfant a retenu le seuil de 20 ng/ml comme celui définissant le déficit en vitamine D. (58)

Au total, une concentration sérique de 25(OH) D de 50 nmol/l (20ng/ml) pourrait, comme chez l'adulte, être retenue comme un seuil de « déficit » en vitamine chez l'enfant et l'adolescent en dessous duquel peut apparaître un défaut de minéralisation. Ce seuil est à retenir en raison de l'augmentation possible, non démontrée, du risque de fractures qu'il pourrait comporter et de l'obtention d'un « pic de masse osseuse » trop faible en fin de croissance du fait d'une accréction calcique osseuse insuffisante. Ce seuil de 50 nmol/l (20ng/ml) est aujourd'hui retenu en Amérique du Nord pour déterminer les apports recommandés (RDA) en vitamine D, c'est-à-dire ceux permettant d'assurer une bonne santé osseuse à 95,5% de la population des enfants et des adolescents, sous réserve d'apports nutritionnels par ailleurs suffisants, en particulier pour le calcium. (59)

Depuis, de nombreux comités d'experts se sont réunis, bénéficiant de l'expertise de représentants internationaux français, anglais, suisses, australiens. Ces experts prônent majoritairement une valeur seuil de 25(OH) D inférieure à 30 ng/ml. Il ne s'agit évidemment pas d'un consensus absolu car certains auteurs s'attachent à la valeur de 20 ng/ml d'autres proposent un seuil à 40 ng/ml s'appuyant sur des niveaux de preuve suffisants. (60)

Le dernier rapport de l'ESPGHAN (European society of paediatrics gastroenterology, hepatology and Nutrition) de Mars 2013, recommande le seuil pragmatique de 20 ng/ml définissant l'insuffisance en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent et celui de 10 ng/ml pour définir le déficit sévère. (61)

## 10- TECHNIQUES DE DOSAGE DE LA 25(OH) D

Le dosage de 25OH D doit être considéré comme un dosage de routine permettant d'évaluer le statut vitaminiq ue D. Ce dosage est facile à réaliser mais pratiqué par de nombreux laboratoires.

Les dosages disponibles ne répondent pas tous aux mêmes critères de qualité, expliquant ainsi les variabilités de dosage retrouvées d'un laboratoire à l'autre.

On peut séparer les techniques de dosage de la 25OH D en deux grandes familles : les immunodosages et les techniques séparatives type spectrométrie de masse.

Quelle que soit la méthode de dosage utilisée, il est important qu'elle reconnaisse à la fois la vitamine D2 (ergocalciférol) et la D3 (cholécalfiérol) car il existe sur le marché des médicaments ne contenant que de la vitamine D2 (Stérogyl®). Le risque est de supplémenter excessivement les patients traités par ces médicaments si le kit de dosage utilisé ne reconnaît que la vitamine D3.

Il est nécessaire de toujours réaliser les dosage de vitamine D dans le même laboratoire d'analyse car il existe plusieurs techniques et les taux de vitamine D peuvent différer significativement d'un laboratoire à l'autre. En effet, certains dosent la vitamine D totale (D2 et D3) et d'autres ne le font encore que pour la vitamine D3. (62)

En pratique, si le dosage est effectué dans la journée, l'échantillon (décanté) peut rester à température ambiante. Si le dosage est effectué un autre jour, il est conseillé de conserver le tube décanté à -20°C.

A ce jour, les résultats du contrôle qualité DEQAS (International Vitamin D Quality Assessment Scheme) sont relativement rassurants montrant que les techniques de dosage utilisées dans la plupart des laboratoires donnent des résultats qui ne diffèrent que de façon ponctuelle et pour des valeurs comprises entre 10 et 40 ng/ml. (54)

Dans un état d'insuffisance en vitamine D, la concentration du métabolite 1,25(OH) 2D ne sera pas basse comme on pourrait l'attendre, mais normale, haute ou basse. La 1,25(OH) 2 D, même si elle est la forme biologiquement active de la vitamine D, n'est donc pas la valeur à mesurer pour évaluer le statut vitaminiq ue d'un sujet. Il est donc de plus en plus recommandé de doser également la PTH pour estimer la réalité d'une insuffisance en vitamine D.

Ainsi, la véritable définition de l'hypovitaminose D correspond au plus juste à la concentration de 25(OH) D en dessous de laquelle, chez des sujets en bonne santé, la parathormone (PTH) augmente de façon significative. (32)

## **11- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES SUR LE STATUT EN VITAMINE D**

Chez l'adolescent, des études menées dans différentes populations et sous différentes latitudes ont fait état d'un fréquent effondrement des taux sériques de 25-OH vitamine D, surtout en période hivernale, ainsi que d'une carence d'apport alimentaire, y compris dans des pays industrialisés.

### **a. Population Générale :**

Quel que soit le seuil utilisé (20,30 ou 40 ng/ml), l'insuffisance en vitamine D est extrêmement répandue. L'état des lieux « mondial » a été établi par des experts de l'IOF (International Osteoporosis Foundation). (63)

#### **1. EUROPE :**

En 2008, une enquête de prévalence de l'hypovitaminose D en région lyonnaise en hiver, montre que sur 135 femmes âgées de 19 à 49 ans, 94,8% d'entre elles ont un taux de 25(OH) D inférieur à 30 ng/ml, et 39,3% ont un déficit sévère avec un taux inférieur à 12 ng/ml. (64)

Toujours en 2008, une enquête similaire réalisée en région parisienne sur 50 adultes en bonne santé, montre que 64% des patients sont insuffisants au seuil de 30 ng/ml. (65)

Dans un travail mené en hiver à Helsinki (Finlande) sur 178 adolescentes âgées entre 14-16 ans en bonne santé, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D a été de 61,8% pour le seuil de 16 ng/ml. (54)

#### **2. AMERIQUE :**

Divers petits groupes de la population ont fait l'objet de travaux sur le statut vitaminique D en Amérique Latine. (66)

Aux états Unis, le statut vitaminique D a été évalué chez le personnel hospitalier à Boston en 2002, il a été retrouvé 32% du personnel qui avait un taux sérique de 25(OH) D inférieur à 20 ng/ml. (67)

Une étude canadienne réalisée en 2007 auprès d'un échantillon de plus de 5000 personnes âgées de 6 à 79 ans, une carence en vitamine D (moins de 11 ng/ml soit 27,5 nmol.l) a été retrouvée chez 4 % de la population. (68)

En 2008, une étude de grande ampleur est parue, à partir de la cohorte américaine

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), réalisée entre 1988-1994 puis 2000-2004. Cette cohorte est issue de la population générale, avec entre autres des enfants et des femmes enceintes. Au total, 20 289 prélèvements ont été effectués entre 2000 et 2004, et 18 158 entre 1988 et 1994. La prévalence de l'hypovitaminose D est de 47% au seuil de 31 ng/ml. Après ajustement sur l'âge des patients, et la méthode utilisée pour mesurer la 25(OH) D, il est apparu que les concentrations moyennes de 25(OH) D avaient significativement baissé chez 29% des jeunes filles et 13% des garçons âgés de 12 à 19 ans et ce en hiver. Les auteurs attribuent cette baisse à l'augmentation de l'IMC des patients, à une protection accrue vis-à-vis du soleil, à une diminution de la consommation de lait et à une diminution globale de l'activité en plein air. (69)

### **3. MOYEN ORIENT et L'AFRIQUE :**

En dépit du soleil suffisant, le Moyen-Orient (15°-36°N) et l'Afrique (35°S-37°N) enregistrent les taux les plus élevés de cas de rachitisme dans le monde entier.

La grande partie de ces cas est expliquée par l'exposition limitée au soleil, aux pratiques socioculturelles et à la durée allongée de l'allaitement sans supplémentation en vitamine D dans le Moyen-Orient (70), par la couleur de la peau et l'insuffisance d'apport en calcium, en Afrique. (71)

Environ 30 à 50% d'adultes aux Emirats Arabes Unis, en Turquie, en Inde, ont des taux sériques de la 25(OH) D au-dessous de 20 ng/ml (72). La forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D est peut être due à la baisse d'exposition de la peau aux rayons ultraviolets (UVB), à la pigmentation foncée de la peau et à la basse prise de vitamine D (73). D'autres facteurs tels que des mutations dans le polymorphisme du récepteur de la vitamine (VDR) D, basse prise quotidienne de calcium, l'obésité et le bas statut social ont tous été associés aux niveaux circulants bas de la vitamine D. (74)

En Tunisie, Meddeb et col ont en 2002 évalué le statut vitaminiq ue D chez les sujets âgés de 20 à 60 ans. La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 47,6% au seuil de 37,5 nmol/l (15 ng/ml). L'insuffisance d'apport alimentaire en vitamine D, le port du voile ainsi que la parité élevée expliquent cette insuffisance. (75)

#### **b. Chez les enfants et les adolescents :**

En Europe, des situations de carence ou d'insuffisance existent chez les enfants, les adolescents et les adultes jeunes. Au royaume Uni, environ 3 % des enfants de 4 à 6 ans, 4

% des garçons et 7 % des filles de 7 à 10 ans, 11 % des adolescents de 11 à 14 ans et 16 % des garçons et 10 % des filles de 15 à 18 ans ont des taux sériques de 25(OH) D < à 10 ng/ml(49).

De même, il a été montré que plus d'un tiers des adolescentes âgées en moyenne de 12 ans et demi vivant dans des pays d'Europe du Nord (Danemark, Finlande, Irlande et Pologne) avaient pendant l'hiver des taux inférieurs à 10 ng/ml et que chez presque toutes (93 %) ces taux étaient en dessous de 20 ng/ml. (76)

En France, 10 à 40% des enfants et adolescents ont une concentration de 25(OH) D < 10 ng/ml. (77)

Toujours en France, des études réalisées chez des apprentis jockeys âgés de 13 à 17 ans ont montré une nette variation des taux saisonniers, qui chutaient en moyenne de 58,5 nmol/l à la fin de l'été à 8,24 ng/ml à la fin de l'hiver (114-78), et 68 % à 72 % de ces adolescents avaient des taux inférieurs à 10 ng/ml à la fin de l'hiver en l'absence de supplémentation. (79). Plusieurs cas de rachitismes symptomatiques chez des adolescents ont d'ailleurs été colligés ces dernières années, principalement dans le nord de la France et en région parisienne. (80)

Pour les auteurs de ces articles, les principales raisons de cette tendance sont : la non exposition solaire dans les pays chauds, la peau pigmentée, le port de vêtements couvrants, la diminution de l'activité physique en plein air, surtout chez les jeunes, au profit du temps passé devant l'ordinateur ou la télévision, la diminution globale de la consommation de lait.

Dans une étude réalisée à Boston, 42 % des adolescents de 11 à 18 ans avaient des taux inférieurs à 20 ng/ml. (81)

Chez l'enfant avant la puberté, les données sont moins nombreuses et plus contradictoires. Dans l'État américain de Géorgie, (situé à 34 ° de latitude Nord), la moyenne des taux sériques de filles âgées de 4 à 8 ans était normale (37,2 ng/ml, les taux étant plus élevés chez les enfants blanches que chez les enfants noires) selon la distinction en usage aux États-Unis), et moins de 4 % d'entre elles avaient des taux inférieurs à 20 ng/ml (82). Cependant, dans l'État du Maine (situé à 44 ° de latitude Nord), chez des filles âgées de 9 à 11 ans, 48 % avaient des taux inférieurs à 20 ng/ml (83).

En Nouvelle-Zélande (entre 35° et 46 ° de latitude Sud), 31% des enfants âgés de 5 à 14 ans avaient des taux inférieurs à 15 ng/ml (84), mais en Australie, dans l'État de Tasmanie (situé à 42 ° de latitude Sud), moins de 10 % des enfants de 8 ans avaient des taux inférieurs à 20 ng/ml. (85)

Même dans les pays ensoleillés comme la Grèce, 47 % des adolescents de 15 à 18 ans et 14 % des 13 à 14 ans ont une concentration de 25(OH) D < 10 ng/ml. (86)

Gordon et al ont montré dans une étude nord-américaine de 2004 que 42 % des adolescents vivant en milieu urbain avaient un taux de 25(OH) D inférieur ou égal à 50 nmol/l (20 ng/ml), 24,1 % un taux inférieur ou égal à 37,5 nmol/l (14 ng/ml) et chez 4,6 % d'entre eux un taux < 20 nmol/l (8 ng/ml). (87)

Même dans des régions ensoleillées comme à Beyrouth, des taux inférieurs à 20 ng/ml ont été retrouvés chez 65 % des enfants âgés de 10 à 16 ans en hiver.(88)

En Inde du nord (27°N), 90,8% des filles âgées entre 6 et 18 ans en bonne santé ont une insuffisance en vitamine D. (89)

Dans une étude de Chine du nord (Pékin), 89% de filles adolescentes chinoises ont eu un taux sérique de 25 (OH) D < 20 ng/ml (90).

Cependant, l'hypovitaminose D est très commune au Moyen Orient et n'épargne pas l'âge pédiatrique (91). En 2004, Moussavi M et al ont étudié le statut vitaminique D des 14 et 18 ans, 46,2 % des sujets avaient un taux de 25(OH) D < 20 ng/ml (72,1 % des filles et 18,3 % des garçons). (92)

En Arabie Saoudite (93), 80% des enfants ont des taux sériques moyens de 25 (OH) D au-dessous de 20 ng/ml.

D'autres proportions ont été rapportées à savoir que 32% des filles libanaises et entre 9% et 12% des garçons et des adolescents ont des niveaux sériques de 25(OH) D inférieurs à 10 ng/ml. (94)

Enfin, en Arabie Saoudite, Sedrani SH et al ont évalué la prévalence de l'hypovitaminose D chez les enfants âgés de 6 et 17 ans, 16,8 % ont eu un taux < 50 nmol/l (20 ng/ml). (94).

## 12- FACTEURS DE RISQUE ET DETERMINANTS DE L'HYPOVITAMINOSE D

- **Localisation géographique :**

La quantité d'UV qui arrive à la surface de la terre dépend de nombreux facteurs dont l'angle des rayons UVB par rapport à la couche d'ozone et la distance à parcourir à travers l'atmosphère. L'intensité des rayons ultraviolets varie selon la latitude, elle est maximale au niveau de l'équateur et s'atténue avec l'augmentation de la latitude.

- **L'altitude :**

Joue aussi un rôle sur la concentration en vitamine D : l'ensoleillement est de plus forte intensité en montagne qu'en plaine. Les rayons UVB sont en effet atténués en traversant l'atmosphère : ils seront donc moins atténués s'ils ont une faible distance à parcourir dans l'atmosphère. De plus ces UVB sont atténués par les particules en suspension dans les zones polluées : ces zones se situent surtout autour des grandes villes et plutôt en plaine, ce qui va majorer la faible intensité d'UVB au sol. (95)

- **Saison :** La synthèse de vitamine D varie de la même manière selon les saisons. Pendant les mois d'hiver, les radiations sont moins intenses et de plus courte durée, ce qui explique pourquoi la synthèse de vitamine D est plus difficile pendant les mois d'hiver dans beaucoup de pays de l'hémisphère Nord.

Dans l'étude française de Guillemant J et al à Chantilly (49° de latitude Nord) chez des enfants âgés entre 13 et 16 ans, la variation saisonnière est évidente, le taux de 25(OH) D est à son taux le plus bas en hiver par rapport à l'été. (95)

Dans une autre étude de Docio S et al, la variation saisonnière est évidente, à Cantabria (Nord de l'Espagne (43° de latitude nord), menée chez 94 enfants d'âge moyen  $8 \pm 2$  ans, le taux de 25(OH) D est plus bas en hiver qu'en été. (96)

Dans une étude en Hongrie de Bakos et al, les UVB à Budapest, latitude 47° Nord, étaient suffisants de mars à octobre pour la photosynthèse, alors que de novembre à février, ils étaient très insuffisants, même après ajustement selon l'habillement lié à la température et le temps passé à l'extérieur. (97)

• **L'heure d'exposition** doit aussi être prise en compte dans la production de vitamine D. Ainsi à Boston (42° N), la photosynthèse de précholecalciférol est efficace de 7h00 à 17h00 en période d'été, alors qu'au printemps et en automne elle n'est efficace que de 10h00 à 15h00. (19)

• **Phototype** : La pigmentation de la peau est une cause principale dans la carence en vitamine D parce que la mélanine absorbe les rayons UVB. Cette pigmentation joue un rôle d'écran solaire naturel et l'augmentation de la pigmentation cutanée peut réduire la synthèse de vitamine D sous l'effet des UVB d'une manière aussi efficace qu'un écran solaire.

Il est bien établi que les personnes de phototype 4 ont un taux de 25(OH) D inférieur des personnes à phototype clair et ceci a été démontré dans l'étude américaine NHANES III. Les résultats ont montré une différence significative entre les blancs, hispaniques et noirs. Les afro-américains sont les plus carencés en vitamine D et les hommes blancs le sont moins, avec toutefois une prévalence de 34,9%. (98). De même, dans l'étude de G Guardia de 2008, la proportion des personnes présentant une carence en vitamine D était significativement plus élevée chez les personnes de couleur de peau noire, que celle des personnes de couleur de peau claire. (99)

• **Age** : Les sujets âgés ont en général des taux de 25(OH) D plus faibles que les sujets jeunes d'une même région. Ceci a été démontré dans l'étude NHANES III où l'âge moyen augmentait significativement au fur et à mesure des quartiles descendants de 25(OH) D. La peau des personnes âgées contient moins de 7-déhydro-cholestérol, et à partir de lui, synthétise moins de pré-vitamine D3. (95)

• **Le stade pubertaire** : La puberté constitue également une période à risque de carence en vitamine D. En effet, une étude montre que près de 25% des adolescents âgés de 10 à 15 ans sont en carence de 25 OHD (taux inférieur à 10 ng/ml) en période pré hivernale. Le principal facteur de cette hypovitaminose est la majoration des besoins en vitamine D en rapport avec l'accroissement de la demande en calcium du squelette (77) . Il est important de souligner qu'une carence pubertaire induira un pic de masse osseuse plus bas que celui des adolescents non carencés, ce qui peut avoir pour conséquences une ostéoporose précoce.

• **Sexe** : Les études sont contradictoires. Il semblerait que les filles aient des taux plus bas que les garçons sans que ce résultat ne soit consensuel. (50)

• **Mode de vie :** Le type vestimentaire et religieux est un facteur influençant le risque de carence de vitamine D. Le travail du Dr Belaïd a montré la forte prévalence de carence chez les patientes portant un vêtement couvrant. En effet, 99 % des 96 patientes étudiées avaient un taux de vitamine inférieur à 21,2 ng/ml (77).

En Algérie, Un travail fait par Lehtihet .S, chez des femmes ménopausées portant un vêtement couvrant (voile), a montré que 98 % avaient un taux de 25(OH) D inférieur à 30 ng/ml. (100)

En Turquie (Istanbul 41° N), des femmes de 14 à 44 ans ont été réparties en fonction de leur style vestimentaire : groupe I : les zones habituelles de la peau sont exposées au soleil, groupe II : vêtement traditionnel les mains et la face sont découvertes, groupe III : habit recouvrant totalement le corps (mains et face incluses). La moyenne respective du taux de vitamine D pour chaque groupe est de  $22,4 \pm 16,52$  ng/ml,  $12,76 \pm 9,76$  et  $3,6 \pm 2,28$  ng/ml). Cette dernière comparaison suggère que l'exposition des mains et de la face permet de synthétiser la vitamine D mais pas de manière suffisante pour éliminer une carence. (101)

• **Pratique d'une activité sportive :** L'exercice physique modéré favorise l'accumulation de la masse osseuse plus particulièrement pendant la période pubertaire. La maturité du squelette et le pic de masse osseuse, atteints vers l'âge de 20 ans, dépendent de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux et de l'activité physique. Les forces mécaniques, en stimulant la formation ostéoblastique, favoriseraient la production locale de facteurs de croissance. (102)

• **La protection solaire :** Elle est le sujet de nombreuses campagnes de prévention en France et dans le reste du monde. Cette prévention conseille d'utiliser des crèmes solaires, de porter des vêtements longs, un chapeau et d'éviter l'exposition aux heures les plus dangereuses.

Les crèmes solaires fonctionnent comme des barrières bloquant les rayons UV. Cependant de nombreuses études n'ont pas pu mettre en évidence un lien entre l'utilisation de crème solaire et l'hypovitaminose. (103)

• **Indice de masse corporelle :** La vitamine D étant liposoluble, une partie est stockée dans le tissu adipeux. Ainsi le stockage sera d'autant plus important que la masse grasse est grande pour un individu donné, et la production hépatique de 25(OH) D en sera diminuée. (1) Les sujets obèses ou en surpoids ont des concentrations sériques de vitamine D plus basses que les sujets maigres, ceci a été démontré dans l'étude américaine NHANES III. (98)

• **Pathologies chroniques** : Les pathologies chroniques induisant une hypovitaminose D sont les suivantes :

- Insuffisance rénale chronique entraînant un défaut de transformation de la 25(OH) D en 1,25(OH) 2 D
- Malabsorption : maladie de Crohn, maladie cœliaque, maladie de Whipple, pancréatite chronique, mucoviscidose, obstruction biliaire.
- La chirurgie gastrique (By-pass).
- Insuffisance hépatique entraînant un défaut d'hydroxylation de la vitamine D en position 25.
- Syndrome néphrotique entraînant une fuite de 25OH D dans les urines.
- Séquelles de brûlures étendues (diminution de la capacité de la peau à synthétiser la vitamine D3).
- Tumeurs osseuses sécrétant le FGF 23 en excès.
- Hyperparathyroïdie primaire, qui engendre un excès de transformation de 25(OH) D en 1,25(OH) 2 D, d'où une concentration basse de 25(OH) D.
- Granulomatoses, sarcoïdose, tuberculose et certains lymphomes, via les macrophages qui transforment également excessivement la 25OHD en 1,25(OH) 2 D.
- Hyperthyroïdie, responsable d'une accélération du métabolisme de la 25(OH) D.
- Maladies génétiques : défaut de production de la 1,25(OH) 2 D (rachitisme pseudo-carentiel de type I) ; résistance à la 1,25 (OH) 2 D (rachitisme pseudo- carentiel de type II par mutation/délétion récepteur VDR) ; tubulopathies héréditaires avec perte urinaire de phosphates.

• **Traitements médicamenteux** :

Certains médicaments modifient le métabolisme de la vitamine D comme les anticonvulsivants, les glucocorticoïdes, les immunosuppresseurs en prévention des rejets de greffes et des traitements antirétroviraux. Ces médicaments augmentent la transformation de la 25(OH) D et 1,25(OH) 2 D en composés inactifs en position 24 favorisant ainsi l'hypovitaminose D (1).

- **Statut physiologique :**

Chez les nourrissons, l'allaitement maternel exclusif constitue un risque de carence en vitamine D. Il est donc nécessaire de les supplémenter. Les laits infantiles étant supplémentés en vitamine D, les autres nourrissons seront moins exposés aux carences.

Chez la femme enceinte, une supplémentation vitaminique D systématique doit être mise en place au 3ème trimestre de grossesse.

### 13- EFFETS CLINIQUES DE LA VITAMINE D

#### a. Effets sur le métabolisme osseux :

La vitamine D par son métabolite actif, la 1,25 OH<sub>2</sub>D, stimule l'absorption intestinale du calcium, ceci étant bénéfique à la minéralisation osseuse. Un déficit a pour conséquence une pathologie osseuse caractérisée par un défaut de minéralisation : rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte. (38). Le rachitisme semblait totalement éradiqué dans les pays développés après qu'une supplémentation systématique en vitamine D eût été instaurée chez les nouveau-nés.

En Algérie, le rachitisme était omniprésent entre 1962 et 1990, ainsi qu'en attestent les chiffres du tableau n°7.

Tableau 7 : Prévalence du rachitisme en Algérie

Enquêteurs	Lieu	Année	Prévalence
Raoult	Nationale	1963	37%
Lévêque	Nationale	1965	45%
Si Ahmed	Chéraga, Alger	1973	38%
Chouakri	El-Biar, Alger	1974	34%
Pédiatrie Béni-Messous	Nationale	1974	28%
Benmekhbi	Constantine	1985	19%
Institut National de la Santé publique	Nationale	1987	10%

La disparition progressive a été liée au programme mis en œuvre au début des années soixante-dix ainsi qu'au changement des habitudes de vie et à une modification de

l'alimentation. Le programme consistait en l'administration de doses de charge de 600.000 unités de vitamine D 3 données à un mois, six mois, un an et 18 mois.

Des données récentes rapportent une « résurrection » de cette maladie (104) chez les enfants des pays européens et d'Amérique du nord mais aussi de l'ostéomalacie chez des femmes vivant dans des pays ensoleillés ne s'exposant pas du tout au soleil pour des raisons culturelles ou religieuses (port de vêtements couvrants).(105)

### 1. **Le Rachitisme** : Maladie de l'os en croissance

Le rachitisme est une maladie du squelette se manifestant au niveau des zones osseuses à croissance rapide. Il est dans la très grande majorité des cas dû à la carence en vitamine D

#### - **Les signes de la maladie**

Les signes cliniques apparaissent entre 3 mois et 2 ans.

Des bourrelets des poignets et des chevilles, visibles et palpables, traduisent l'élargissement des extrémités inférieures du radius et du tibia.

L'incurvation concave en dedans des membres inférieurs, un genu varum ou valgum, un coxa vara, les pieds plats, une cyphose exagérée sont des déformations orthopédiques évocatrices.

Un "chapelet costal" est visible et palpable. Ce terme imagé traduit des nodosités costales bilatérales et symétriques disposées de chaque côté du gril costal selon une ligne oblique en bas et en dehors.

Le craniotabès est une zone de ramollissement de la voûte crânienne, donnant à la palpation l'impression d'une balle de Celluloïd (ping-pong). Ce signe n'a de valeur que lorsqu'il persiste au-delà du 5-6<sup>e</sup> mois.

On constate également un retard de fermeture des fontanelles, un retard de dentition, une hypotonie musculaire avec météorisme abdominal, hernie ombilicale, ptôse hépatique, hyperlaxité ligamentaire, retard au maintien de la tête, à la position assise et à la marche.

#### - **Examens et analyses complémentaires**

La radiographie des os met en évidence des anomalies caractéristiques :

- L'élargissement en cupule floue, dentelée, des métaphyses qui se prolongent latéralement par un bec ;
- Une déminéralisation de la base du crâne ;
- Un retard d'apparition des points épiphysaires ;
- Une déformation des tibias (voir figure n°4) ;
- Le chapelet costal.
- La calcémie est normale ou basse selon qu'il y a réaction hyperparathyroïdienne ou pas.
- La phosphorémie est basse, inférieure à 50 mg/l.
- Les phosphatases alcalines sont élevées.
- La calciurie est basse alors que la phosphaturie est élevée.
- Une anémie hypochrome microcytaire hyposidérémique est souvent associée.

**- Complications :**

La tétanie hypocalcémique est la complication la plus grave : stridor laryngé, trémulations, laryngospasme parfois mortel et convulsions en sont la traduction clinique. La calcémie est inférieure à 80 mg/l. L'électrocardiogramme montre un élargissement de l'espace QT et des ondes T pointues. L'électromyogramme met en évidence l'hyperexcitabilité neuromusculaire.

Les autres complications sont surtout orthopédiques : déformations osseuses, fractures multiples, dystocies obstétricales postrachitiques etc.



Figure 4 : les os du fémur et du tibia observés dans le rachitisme une fois que l'enfant marche

## - Traitement

Le traitement préventif.

Il repose sur la prescription systématique de vitamine D dès la naissance :

- 400 à 800 U.I./jour si l'enfant est correctement exposé au soleil ;
- 800 U.I./jour si l'enfant n'est pas suffisamment exposé au soleil ;
- 1200 U.I./jour chez les enfants à peau pigmentée.

Plusieurs marques existent dans le commerce où la vitamine D est soit seule soit associée à d'autres vitamines:

Lorsque les conditions sociales ne permettent pas d'effectuer cette prophylaxie quotidienne, on peut donner :

- Une ampoule de 200 000 U.I. tous les 2 mois ;
- Ou une ampoule de 600 000 U.I. tous les 6 mois.

Afin de s'aligner sur les autres Etats membres de la Communauté européenne, la France a imposé aux fabricants d'enrichir les laits infantiles 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> âge en vitamine D (400 à 500 unités/litre). Si cet apport peut suffire en théorie pour éviter le rachitisme carentiel, il est recommandé en pratique de continuer à supplémenter les nourrissons avec 400 à 800 unités/jour.

Le risque de surdosage est important. Il peut s'agir d'une erreur dans la posologie, de l'ignorance de l'absorption d'une dose semestrielle se cumulant avec des doses journalières ou de la volonté explicite des parents de "forcer la dose" dans l'espoir d'obtenir un enfant vigoureux comme un bûcheron...!.

Les examens complémentaires montrent alors une hypercalcémie (>120 mg/l) et une hypercalciurie. La radiographie peut montrer des calcifications sous-cutanées ou une néphrocalcinose. L'hypervitaminose D est une affection sévère qui peut s'accompagner de troubles neurologiques variés : hémiplégie, convulsion, coma etc... et entraîner des lésions rénales irréversibles.

Le traitement consiste en l'arrêt de tout apport exogène de vitamine D et en calcium ainsi qu'en la prescription de corticoïdes qui diminuent l'absorption intestinale du calcium.

Si les doses physiologiques de vitamine D restent inactives sur le rachitisme, il s'agit d'une forme vitamino-résistante qui est du domaine du spécialiste :

- Rachitismes vitamino-résistants familiaux ;
- Insuffisance rénale chronique ;
- Mucoviscidose et syndrome coeliaque (malabsorption intestinale) ;
- Tubulopathies rénales complexes (Toni-Debré-Fanconi) ;
- Traitements par barbituriques au long cours (épilepsie)
- Cystinose, tyrosinose, maladie de Wilson, syndrome de Lowe etc...

#### - **Traitement curatif**

En cas de rachitisme associé à une carence en 25(OH) D, il est conseillé d'utiliser un traitement « d'attaque » de l'ordre de 100.000 UI toutes les semaines pendant un mois puis de continuer avec un traitement journalier (155)

## 2. **L'ostéomalacie : Maladie de l'os adulte**

C'est une décalcification osseuse par défaut de minéralisation de la trame protéique. Ce défaut est en rapport avec une insuffisance en vitamine D .Chez l'enfant, cette maladie constitue le rachitisme.

#### - **Causes et facteurs de risque**

La carence en vitamine D peut être due à une insuffisance d'apport alimentaire ou solaire.

La cause la plus fréquente chez l'adulte est un défaut d'absorption intestinale de la vitamine D (qui fait partie des vitamines liposolubles A, D, E et K) ou un trouble du métabolisme de la vitamine D :

- Diarrhées chroniques (maladie coeliaque) ;
- Maladies intestinales inflammatoires (iléite de Crohn etc) ;
- Suites de gastrectomies ;
- Affections hépato-biliaires (pancréatites etc) ;
- Traitements anti-convulsivants ou par gels d'alumine à fortes doses...

Les ostéomalacies d'origine rénale résistent aux doses habituelles de vitamine D.

### - Les signes de la maladie

Parfois il n'y a aucun symptôme, la maladie est détectée au cours d'un examen sanguin ou d'un examen radiologique. Dans d'autres cas, les principaux symptômes sont constitués de douleurs dorsales, thoraciques, pelviennes ou crurales antérieures, permanentes, réveillées par les mouvements et la palpation. La démarche est dandinante, en canard. Parfois la colonne vertébrale s'infléchit.

### - Examens et analyses complémentaires

- La radiographie des os montre un aspect flou, délavé, pâle. Il existe des stries de Looser-Milkmann.
- La ponction-biopsie osseuse montre des signes caractéristiques.
- La calcémie, la phosphorémie (taux du calcium et du phosphore dans le sang) sont basses.
- Les épreuves dynamiques de surcharge calcique montrent que l'os est avide de calcium.

### - Traitement

Le traitement repose sur la vitamine D :

- Ergocalciférol (D2) : Stérogyl
- Cholécalfiérol (D3) : Auxergyl D3

En cas de vitamino-résistance, on utilise le 25 hydroxycholécalfiérol (Dédrogyl). Le traitement d'une cause éventuelle s'impose.

### **b. Autres effets squelettiques de la vitamine D :**

il est admis qu'il existe des déficits en vitamine D non accompagnés de rachitisme ou d'ostéomalacie qui n'entraînent pas moins des troubles de la minéralisation osseuse associés à une élévation de la PTH qui stimule le remodelage osseux contribuant à long terme à l'ostéoporose du sujet âgé.

Plusieurs publications confirment cette relation inverse 25(OH) D/PTH chez l'enfant et l'adolescent. (106)

La signification des variations de la PTH, en période de croissance osseuse rapide comme l'adolescence, est différente de celle retenue chez l'adulte. Tylavsky et al. (53), dans

un suivi d'adolescents en début de puberté et supplémentés en calcium, montrent que, si la PTH est bien corrélée négativement avec la 25(OH) D, elle l'est aussi, mais de façon paradoxale, positivement, avec la DMO et le CMO. Ainsi, les adolescents ayant une concentration sérique de 25(OH) D à la limite inférieure de la normale et une PTH augmentée, ont un meilleur gain de surface osseuse (+8%) et de CMO (+11%) que ceux ayant une concentration supérieure à la normale

Des études d'observation suggèrent une relation positive entre les apports en vitamine D et la densité minérale osseuse chez les adolescents et les jeunes adultes, ce qui est intéressant pour l'optimisation du pic de masse osseuse. (77)

Chez l'enfant, une étude rétrospective a montré qu'une supplémentation en vitamine D au cours de la première année de vie est associée à une plus grande densité osseuse du col fémoral chez des fillettes pré pubères d'origine caucasienne. (107)

Les études observationnelles et d'intervention sur l'homme étayent d'une part l'association entre le taux sérique de 25(OH) D en tant qu'indicateur de l'état nutritionnel en vitamine D et la densité minérale osseuse (DMO) et/ou le contenu minéral osseux (CMO) chez les enfants et les adolescents, et d'autre part un effet d'une supplémentation combinée du régime alimentaire habituel par du calcium et de la vitamine D sur la masse osseuse (DMO et CMO). Il n'y avait pas d'indication claire d'un effet dose-réponse spécifique entre l'apport en calcium ou le statut en vitamine D et le CMO ou la DMO, et des effets séparés de la vitamine D et du calcium n'ont pas pu être distingués dans ces études.(108)

## 14- EFFETS EXTRA-SQUELETTIQUES

L'hypothèse que la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la genèse de ces maladies ou d'autres comme l'hypertension artérielle ou l'insuffisance cardiaque a donc été émise. (109).

Alors que le déficit en vitamine D est défini en termes d'effets osseux, de nombreux autres tissus indépendants du métabolisme phosphocalcique possèdent le récepteur de la vitamine D (VDR) répondants au métabolite actif de la vitamine D à savoir la 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

### a. Effets sur le Muscle :

Le rachitisme ou l'ostéomalacie peut se manifester par des douleurs osseuses diffuses et une faiblesse musculaire réversible après traitement vitamino-calcique.

#### - Physiopathologie

L'effet de la vitamine D sur la fonction musculaire est peut être lié d'une part à une action génomique directe sur la taille des fibres musculaires et d'autre part à une action non génomique induisant l'activation de la protéine kinase C qui stimule l'augmentation du pool calcique intracellulaire permettant la contraction musculaire. (6)

Une autre hypothèse avancée est celle de l'hyperparathyroïdie associée à l'hypovitaminose D. Chez l'animal, un excès artificiel de PTH engendre une diminution du nombre de fibres musculaires, une augmentation du catabolisme protéique et une diminution des apports mitochondriaux en oxygène.

En 2008, Kate A et al ont mené un travail au Royaume Uni et qui avait pour objectif d'analyser l'association entre le taux plasmatique de 25 (OH) D et les force et puissance musculaires à l'adolescence. Il s'agissait d'une étude transversale réalisée en population générale dans un établissement scolaire. Le recrutement a concerné 99 filles âgées de 12 à 14 ans, en post ménarchie, ne présentant aucun signe ou symptôme particulier susceptible d'évoquer une carence en vitamine D. La contractilité musculaire a été étudiée par l'analyse de la force et de la puissance du saut (jumping mechanography), qui semble être une méthode validée chez l'enfant (110-111). Les muscles proximaux mis en jeu pour le saut sont ceux qui sont le plus affectés par la carence en vitamine D chez les personnes âgées. Dans ce groupe de jeunes filles, la valeur médiane du taux plasmatique de vitamine D était de 21,3 nmol/l (2,5 à 88,5) et 75 % des filles avaient un taux faible de vitamine D. Le taux de PTH médian était de 3,7 pmol/l.

Après prise en compte de la stature, on retrouvait une corrélation positive entre les taux de vitamine D et la vitesse du saut ( $p = 0,002$ ), de la hauteur du saut ( $p = 0,005$ ), de la puissance musculaire ( $p = 0,003$ ), de l'index de Fitness ( $p = 0,003$ ) et de la force musculaire ( $p = 0,05$ ). Il existait également une corrélation négative entre la vitesse du saut et le taux de PTH ( $p = 0,04$ ).

Ces résultats suggèrent que la contractilité musculaire peut être affectée par le statut en vitamine D chez des adolescentes asymptomatiques par ailleurs. Cependant une relation causale ne peut être affirmée par cette étude transversale. Cette étude retrouve une association entre la fonction musculaire et les taux de vitamine D à l'adolescence : la force et la puissance musculaire sont d'autant plus faibles que le taux de vitamine D est bas. (112)

En 2006, El-hajj Fuleihan et al ont dans un essai contrôlé randomisé incluant 179 filles âgées de 10 à 17 ans, un groupe ayant reçu des doses hebdomadaires de vitamine D par voie orale à raison de 1400 UI (équivalent de 200 UI/J), un autre 14000 UI (2000 UI/J) versus placebo et ce pendant 1 an ont retrouvé que, chez l'ensemble des filles, la masse maigre a augmenté significativement dans les deux groupes de traitement ( $p \leq 0,05$ ) essentiellement chez les filles en période de pré-ménarche laissant penser des effets bénéfiques de la vitamine D sur les paramètres musculo-squelettiques en période de pré-ménarche. (113)

Dans un essai interventionnel réalisé en 2000 par SCHOENAU.E et al sur l'interaction entre le système musculaire et osseux (unité muscle-os) au cours de la puberté chez les mâles et femelles et ce par tomodynamométrie de l'avant-bras (par la mesure de l'aire corticale représentant la solidité des os et de la surface musculaire) et ce sur 318 enfants en bonne santé (159 garçons et 159 filles), âgés entre 6-22 ans, ayant conclu à une forte corrélation similaire chez les garçons et les filles entre la surface musculaire et l'aire corticale, par contre pendant la puberté, la surface corticale était plus élevée chez les filles pubères confirmant l'influence de la puberté et les œstrogènes sur le complexe muscle-os. (114)

En 2008, SCHOENAU .E et col. Ont mesuré dans une étude sur 14 enfants en bonne santé âgés entre 6 et 13 ans, la densité osseuse volumétrique spongieuse (SBD), la densité de l'os cortical, l'aire corticale (CA) au niveau de l'extrémité distale du radius par tomographie quantitative. Ces paramètres ont été corrélés avec des mesures de la force de préhension mesurée à l'aide d'un dynamomètre de préhension concluant à une forte relation entre ces différents paramètres, CA ( $r = 0,78$ ) et SBD ( $r = 0,79$ ). (115)

## **b. Effets sur le système immunitaire et les maladies infectieuses :**

La mise en évidence de l'expression du récepteur de la Vitamine D (VDR) et des enzymes clés du métabolisme de la Vitamine D, notamment la 1-alpha-hydroxylase dans les cellules du système immunitaire est le premier argument indiquant que la vitamine D module le fonctionnement du système immunitaire. Cette expression concerne les cellules du système immunitaire inné, macrophages et cellules dendritiques et les cellules du système immunitaire adaptatif, lymphocytes T CD4, TCD8, B et NK.

La présence notamment de la 1-alpha-hydroxylase suggère la capacité de ces cellules à convertir la Vitamine D en un métabolite actif qui peut agir sur un mode paracrine et intracrine. (116)

Cette constatation trouve un exemple démonstratif dans la sarcoïdose qui est souvent associée à une hypercalcémie provenant de l'activité de la 1-alpha-hydroxylase dans les macrophages.

La démonstration du rôle de la Vitamine D sur le système immunitaire inné repose avant tout sur des observations réalisées in vitro. Toutes indiquent une action stimulatrice sur les macrophages et les cellules dendritiques. Ainsi, le traitement par la vitamine D de monocytes / macrophages humains mis en culture induit une augmentation de l'expression de l'ARNm de la cathelicidine. En outre le promoteur du gène de ce peptide antimicrobien contient les éléments de réponse aux facteurs de transcription de la vitamine D. (117) L'identification des mécanismes par lesquels la vitamine D exerce cette propriété est issue de l'observation que la stimulation des récepteurs Toll like 2 (TLR2) est capable d'induire l'augmentation de l'expression du VDR et de la 1 alpha-hydroxylase dans les macrophages humains et que la stimulation de TLR2 en présence de Vitamine D augmente l'expression de la cathelicidine et le pouvoir bactéricide cellulaire. Ce même effet est obtenu avec un sérum humain riche en vitamine D mais pas avec un sérum carencé. (118)

Si l'ensemble de ces données confirme la participation de la voie de la vitamine D à la régulation du système immunitaire inné, la démonstration qu'un supplément en vitamine D réduit chez l'Homme le taux d'infections virales, bactériennes et parasitaires reste encore à apporter.(119)

L'action immunomodulatrice de la vitamine D sur les cellules du système immunitaire adaptatif, à l'inverse, est globalement suppressive. (120)

Des études épidémiologiques viennent conforter les résultats observés dans les modèles expérimentaux la diminution notamment du risque de développer une sclérose en plaques chez les sujets ayant les taux (quintile) les plus élevés de vitamine D .(121)

Plusieurs articles (120-121-122) évoquent l'hypovitaminose D comme potentiel facteur étiologique de pathologies auto-immunes (diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde).

Dans un autre article canadien(123), est évoquée la relation entre le fait de vivre sous une latitude supérieure à la 37<sup>ème</sup> et l'augmentation du risque de développer une sclérose en plaques et/ou une polyarthrite rhumatoïde. Une supplémentation en vitamine D réduirait alors le risque de développer ces pathologies, en particulier la polyarthrite rhumatoïde.

#### - Diabète type 1

On ne sait pas trop pourquoi le diabète de type 1 qui apparaît tôt dans la vie se développe. Il a été suggéré un lien avec une carence en vitamine D car des résultats sur l'animal ont montré qu'un régime supplémenté en vitamine D réduisait les risques d'apparition de ce type de diabète.

Elina Hyppönen et ses collaborateurs ont cherché à savoir si la carence ou bien l'apport en vitamine D pouvait avoir un effet sur la fréquence d'apparition du diabète de type 1.

Une cohorte d'enfants susceptibles de naître en 1996 a été suivie jusqu'à la fin de l'année 1997 (n= 10821). Les données collectées ont concerné les fréquences et les doses de prise de vitamine D ainsi que les signes de rachitisme. Les diagnostics de diabète de type 1 ont été réalisés en décembre 1997.

Une étude Finlandaise a été publiée dans la revue The Lancet. Sur les 10366 enfants inclus dans l'étude, 81 ont développé un diabète de type 1. Un apport supplémentaire en vitamine D a été trouvé associé à une diminution de la fréquence de diabète. Les enfants ayant pris régulièrement la dose de vitamine D recommandée (2000 UI journalières) et ce sur un suivi de 31 ans ont eu près de 80% d'apparition de diabète de type 1 en moins comparés aux enfants ayant absorbé moins que la ration de vitamine D recommandée. (RR= 0,22 ; IC 95 : 0,05-0,89).

Les enfants suspectés de rachitisme ont eu trois fois plus d'apparitions de diabète que ceux sans signes de rachitisme.

Les auteurs de cette étude pensent donc que le supplément de vitamine D apporté au régime alimentaire est associé à une diminution du risque d'apparition de diabète de type 1 chez l'enfant. Selon eux, «les acteurs de la santé devraient s'assurer que les enfants reçoivent au moins la quantité de vitamine D recommandée». (124)

- Les infections virales :

De nombreuses données épidémiologiques suggèrent que le statut vitaminique D jouerait un rôle dans l'apparition saisonnière de la grippe, c'est à dire en hiver, au moment où l'ensoleillement est le plus bas. (125)

La saisonnalité des infections virales respiratoires causées par le virus influenza ou le rhinovirus a été observée dans la littérature.

Un essai clinique en double insu contre placebo, mené entre 2008-2009, a montré une diminution de l'incidence de la grippe saisonnière de 42% chez des enfants écoliers japonais de 6-15 ans qui avaient reçu 1200 UI de vitamine D3 par jour par rapport à ceux qui avaient reçu un placebo (risque relatif RR= 0,58, IC : 95% , p=0,04). (125)

Des chercheurs ont émis l'hypothèse que les niveaux de vitamine D étaient inversement associés à des infections des voies respiratoires supérieures (rhumes et gripes).

Ginde et al ont examiné l'association entre les niveaux de 25(OH) D et des infections récentes des voies respiratoires supérieures chez 18 883 sujets participant à la troisième étude nationale américaine d'examen de la nutrition et de la santé (Third National Health and Nutrition Examination Survey) : les sujets étaient âgés d'au moins 12 ans. Les résultats ont indiqué que par rapport aux sujets ayant des niveaux de 25(OH) D supérieurs à 30 ng/ml, ceux dont les niveaux étaient inférieurs à 10 ng/ml avaient un risque 36% plus élevé d'infection récente des voies respiratoires supérieures et entre 10 et 30 ng/ml, le risque de développer une infection était 24% plus important qu'avec les niveaux les plus élevés. (117)

Une étude cas-témoins réalisée en Inde en 2004 sur 150 enfants a démontré que ceux ayant un taux de 25(OH) D inférieur à 10 ng/ml avaient 11 fois plus de risque de développer une infection respiratoire basse. (126)

Enfin, au Canada, une équipe a observé que les enfants admis en unité de soins intensifs pour une bronchiolite ou une pneumonie sont aussi ceux dont les taux de vitamine D sont les plus bas. (127)

- Infections bactériennes : tuberculose

Le rôle de la vitamine D sur l'immunité acquise explique le rôle de l'ensoleillement dans le traitement et la prévention des maladies infectieuses. Au premier rang, il est démontré que le bacille tuberculeux est très sensible à l'ensoleillement et à la vitamine D. La supplémentation en vitamine D par l'huile de foie de morue et l'exposition solaire ont été largement utilisés et avec succès pour les patients tuberculeux avant la découverte des médicaments anti infectieux actuels. (128)

La tuberculose est fréquente chez les sujets rachitiques et chez les sujets à peau pigmentée; le bacille tuberculeux est tué par la cathelicidine, véritable agent antimicrobien naturel, synthétisée par les macrophages sous l'influence de la 1, 25, OH<sub>2</sub>D.

Ce rôle de la vitamine D semble être très critique pour la résistance à l'infection par le bacille. Dès la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, avant même la découverte de l'agent étiologique, les patients atteints de tuberculose cutanée furent efficacement soignés dans les sanatoriums (Niels Rydberg Finsen, prix Nobel 1903), ce bienfait de l'exposition au soleil pouvant s'expliquer par le caractère inductible de la vitamine D en réponse aux UV-B. De plus plusieurs essais thérapeutiques au cours du 20<sup>ème</sup> siècle ont permis de mettre en évidence les bienfaits de la vitamine D contre les infections par *M. tuberculosis*. (129)

L'activation des macrophages par des ligands TLR1/2 ou NLRs induit la sécrétion de ROIs et de cytokines (IL15/IL1) permettant l'activation d'une  $\alpha$ -deshydroxylase, CYP27B1.

Cette enzyme permet la conversion de la pro-VitD<sub>3</sub> en sa forme active qui peut interagir avec le VDR et moduler certains gènes de la réponse anti-mycobactérienne afin d'induire différents processus tels que l'autophagie. (130)

L'importance de la vitamine D dans la réponse à l'infection est mise en évidence par la susceptibilité accrue des personnes à faible taux sérique de Pro-VitD<sub>3</sub>, notamment des Noirs-Américains qui, du fait de la concentration en mélanine pigmentaire élevée dans leur peau, synthétisent moins de vitamine D en réponse aux UV. De plus, des associations entre des génotypes spécifiques du VDR, le faible taux sérique et la susceptibilité à la maladie ont pu être mises en évidence. (131)

Morcos et al, ont dans une étude sur des enfants atteints de tuberculose pulmonaire et extra-pulmonaire. Un groupe recevait le traitement antibiotique seul et l'autre groupe recevait le traitement antibiotique associé à 1000 UI/J de vitamine D, une reprise du poids était significativement plus rapide dans le groupe vitamine D ( $P < 0,05$ ). (129)

Du même auteur (Martineau et al), dans une récente étude publiée dans Lancet 2011 sur des patients présentant une tuberculose bacillifère. Le groupe intervention (N=62) reçoit 100000 UI de vitamine D3 à J0, J14, J28 et à J42 après le début du traitement antibiotique. Le délai moyen de négativation des cultures des expectorations sera de 36 jours dans le groupe vitamine D versus 43,5 jours dans le groupe placebo. (132)

### **c. Vitamine D et asthme**

L'asthme est un problème de santé publique, il affecte plus de 300 millions de personnes dans le monde, c'est la troisième cause d'hospitalisation des enfants de moins de 15 ans. (133)

La vitamine D a plusieurs effets sur les systèmes immunitaires innés et adaptatifs qui pourraient moduler la sévérité des crises d'asthme.

L'épithélium tapissant les voies aériennes contient des niveaux élevés de l'enzyme qui convertit la 25-OH-vitamine D3 à sa forme active, 1,25-OH-vitamine D3. Cette forme active de la vitamine D a des effets locaux en réponse aux infections et pourrait amortir l'inflammation. (134)

Dans un essai Randomisé au Costa Rica mené sur 1041 enfants âgés de 7-11 ans présentant un asthme. L'évaluation de la relation entre le statut de la vitamine D et les épisodes d'exacerbations d'asthme a été effectuée, avec un suivi moyen de 4 années, ayant conclu à un risque accru du nombre d'hospitalisation et/ou de consultations au service des urgences chez les enfants ayant un statut vitaminique D bas (RR =1,5, IC à 95%, 1,1-1,9,  $P < 0,001$ ). (135)

Les enfants asthmatiques, dont le taux de vitamine D dans le sang est élevé, consomment moins de corticoïdes et présentent moins de troubles respiratoires par rapport à ceux qui ont un taux plus faible, selon une étude parue dans le Journal of Allergy and Clinical Immunology. Le recours à des corticoïdes inhalés ou oraux ainsi que la dose totale de corticoïdes administrée étaient quant à eux inversement corrélés au taux de vitamine D. (136)

Une carence en vitamine D pourrait être liée à une maîtrise inadéquate des symptômes de l'asthme selon des chercheurs canadiens et américains: ils ont analysé les données scientifiques publiées de 1950 à 2009 sur le sujet (137). Selon leur hypothèse, une supplémentation en vitamine D pourrait aider les personnes atteintes d'asthme à mieux contrôler la maladie.

#### **d. Vitamine D et allergie**

Les études concernant vitamine D et allergie sont contradictoires.

Selon une étude rétrospective ayant concerné une vaste cohorte aux Etats Unis (Boston), sur les 649 enfants étudiés, 44% présentaient une carence en vitamine D dans le sang du cordon et 37% ont développé une sensibilisation alimentaire établie sur la présence dans la petite enfance d'IgE spécifiques vis à vis de 5 allergènes communs supérieurs ou égal à 0.35 kUA/L.

Lorsque le taux de vitamine D était examiné de façon indépendante, aucune association significative ne pouvait être mise en cause entre l'existence d'une carence en vitamine D et la survenue d'une sensibilisation alimentaire. Une interaction a été constatée entre le polymorphisme du gène IL4 et la carence en vitamine D ( $p < 0.003$ ). Par ailleurs, l'existence d'une carence en vitamine D augmente le risque de sensibilisation alimentaire chez des enfants porteurs des génotypes CC/CT. L'existence d'une carence en vitamine D pourrait donc être associée à une augmentation du risque de sensibilisation alimentaire chez des enfants présentant certains génotypes. (138)

#### **e. Dents et vitamine D :**

Selon un travail canadien, les femmes qui présentent une carence en vitamine D, au cours de leur grossesse, exposent leur enfant à des troubles bucco-dentaires et plus particulièrement à l'apparition de caries dès le plus jeune âge. Le Pr Robert Schroth de l'Université de Manitoba a suivi 206 femmes au cours de leur second trimestre de grossesse : seulement 10% d'entre elles avaient un taux de vitamine D conforme à la normale. Par la suite, l'auteur s'est intéressé à la santé bucco-dentaire de leurs enfants, lorsqu'ils ont atteint l'âge de 16 mois : 21,6% présentaient des défauts au niveau de leur émail et 33,6% des caries dentaires. En revanche, le peu de futures mamans présentant un taux de vitamine D normal sont celles dont les enfants ont le moins de caries. (139)

#### **f. Pathologies cardio-vasculaires :**

Une autre étude nord-américaine (140) a évalué le taux de vitamine D chez les enfants et adolescents obèses âgés de 7 à 18 ans : plus de la moitié d'entre eux ont un taux sanguin de vitamine D inférieur à 20 ng/ml (50 nmo/l), et ce quel que soit le sexe. De plus, le taux de vitamine D est apparu inversement corrélé à l'indice de masse corporelle et positivement corrélé au taux de HDL cholestérol.

#### **g. Hypertension artérielle :**

Un article américain (141) semblerait montrer qu'un déficit en vitamine D peut contribuer au développement de pathologies cardiovasculaires, en particulier en association avec un diabète et/ou une HTA, mais d'autres études sont nécessaires pour déterminer si la vitamine D a des effets bénéfiques sur la mortalité cardiovasculaire.

Cependant, d'autres essais sont nécessaires pour affirmer que la morbi-mortalité cardiovasculaire peut être diminuée grâce à des apports optimaux de vitamine D.

#### **h. Diabète sucré**

Il existe un risque de résistance à l'insuline en cas d'hypovitaminose D. (142)

Un article espagnol récent (143) explique que l'hypovitaminose D pourrait prédisposer à l'intolérance au glucose, altérer la sécrétion d'insuline et aboutir à un diabète de type 2. La correction des taux de vitamine D améliore la sécrétion d'insuline et la glycémie chez les patients diabétiques ayant une hypovitaminose D connue. Ceci étant entre autres dû à la présence de récepteurs (VDR) et de la protéine porteuse de la vitamine D (DBP) dans le tissu pancréatique. La relation entre vitamine D et diabète n'aurait pas lieu uniquement via la régulation de la calcémie sur la sécrétion d'insuline mais aussi par une action directe sur les cellules  $\beta$  du pancréas.

Ces faits sont confirmés par des endocrinologues brésiliens pour qui le déficit en vitamine D largement répandu même dans les basses latitudes, est associé à une augmentation du risque d'apparition de diabète sucré de type 1 et 2 (144).

#### **i. Pathologies cancéreuses :**

Selon cet article nord-américain (145), une théorie émerge selon laquelle plus de 17 types différents de cancers ont de fortes chances d'être sensibles à la vitamine D. Il décrit également qu'une méta-analyse aurait conclu qu'une supplémentation de 1000 UI (25 $\mu$ g) par jour de vitamine D était associée à une réduction de 50% de l'incidence du cancer colorectal.

Toujours dans ce même article est estimée la baisse de mortalité par cancer (tous types confondus) liée à une supplémentation identique en vitamine D : cette baisse serait de 7% pour les hommes et 9% pour les femmes aux USA, et respectivement 14 % et 20% en Europe de l'Ouest en dessous de 59° de latitude.

La vitamine D possède in vitro des effets antiprolifératifs tumoraux, notamment sur le sein, le colon et la prostate. (146)

Dans une autre étude (146), il serait démontré un rôle préventif de la vitamine D sur la survenue de certains cancers, en particulier les cancers du sein, de l'ovaire, du colon et de la prostate.

Dans cette dernière, l'ingestion quotidienne de 2000 UI (50µg) de vitamine D accompagnée d'une légère exposition solaire d'environ 10 mn par jour semblerait associée à une réduction de 50% de l'incidence du cancer du sein, suggérant un rôle préventif de la vitamine D dans la survenue du cancer du sein.

A contrario, une étude prospective américaine (147) portant sur 16818 participants âgés de 17 ans et plus, n'a pas mis en évidence d'association entre le niveau de vitamine D et la mortalité globale par cancer, quel que soit l'âge, le sexe, l'origine ethnique en particulier hispanique. Cependant, concernant le cancer colorectal, il pourrait exister une baisse significative de la mortalité pour des taux de vitamine D supérieurs ou égaux à 32 ng/ml.

Une équipe norvégienne (1) estime qu'un haut niveau sanguin de vitamine D induit par l'exposition solaire peut être un avantage pronostique dans certains cancers pulmonaires, notamment chez les patients jeunes.

Les recherches sur les différents rôles et l'intérêt de la vitamine D dans le traitement des pathologies cancéreuses méritent donc d'être intensifiées, comme cela en a été discuté lors du National Cancer Institute Workshop en 2007.

#### **j.Surpoids et l'obésité :**

Plus l'IMC est élevé, plus on aura une concentration en 25(OH) D faible ce qui s'explique par le fait que l'hyperplasie des cellules adipeuses rencontrée chez un obèse va engendrer une séquestration de la vitamine D dans ces cellules et diminue sa biodisponibilité (1).Des études ont fait le même constat.

Elizondo-Montemayor L et col (148), lors d'une enquête cas-témoins réalisé au Nord du Mexique (40N°) chez des enfants âgés entre 6 et 12 ans obèses.

Les sujets obèses (IMC  $\geq$  95<sup>ème</sup> percentile pour l'âge et le sexe) avaient des concentrations

significativement plus faibles de 25-OHD que non obèses. 62,1% des sujets obèses avaient une insuffisance de 25-OHD (21-29 ng / ml) et 20,2% avaient une déficience (<20 ng / ml).

Smotkin-Tangorra M et al (149), dans une étude menée à Brooklyn (états Unis) sur 217 enfants obèses avec un IMC moyen  $32,2 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup> âgés entre 7 et 18 ans, ont noté une relation inverse entre le taux sérique de la vitamine D et l'IMC avec une prévalence de l'hypovitaminose D de 55,2% au seuil de 20 ng/ml.

#### **k. Effets sur la morbi-mortalité :**

La vitamine D pourrait avoir une influence sur la mortalité globale. Dans une Méta-analyse publiée en 2007 dans Archives of Internal Medecine, basée sur les résultats de 18 essais randomisés, regroupant au total 57 311 patients. Chez les sujets traités, le risque de décès toutes causes confondues s'est avéré diminué de 7% (RR=0,93 ; IC= 0,87-0,99) (150)

Au terme de ce premier chapitre, nous notons l'importance du calcium et de la vitamine D sur l'acquisition du pic de masse osseuse. En plus des effets osseux bien documentés de la vitamine D, son champ d'action est élargi par ces effets extra-osseux attesté par la présence du récepteur de la vitamine D dans plusieurs tissus.

# **ETUDE CLINIQUE**

## **1. But de l'étude**

Le but du travail est d'évaluer la prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez des enfants scolarisés pour proposer une stratégie de prise en charge

## **2. Objectifs**

### **2.1. Objectif principal :**

Déterminer le statut vitaminique D chez les enfants scolarisés, âgés entre 5 et 15 ans, résidant dans la Daïra de Tizi-Ouzou.

### **2.2. Objectifs secondaires :**

1. Identifier les facteurs potentiels de l'hypovitaminose D.
2. Evaluer la ration calcique journalière et identifier sa relation avec l'insuffisance en vitamine D
3. Evaluer le taux de la parathormone (PTH) et étudier la corrélation avec l'insuffisance en vitamine D.
4. Identifier les déformations osseuses des membres inférieurs.

## **3. Matériel et méthodes**

### **3.1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude prospective transversale menée en deux saisons, fin de l'été 2010 et fin de l'hiver 2011.

### **3.2. Population d'étude**

Il s'agit des enfants scolarisés, âgés entre 5 et 15ans, dans les écoles primaires et collèges dans la Daira de Tizi ouzou.

### **3.3. Critères d'inclusion**

- Enfants âgés entre 5 et 15 ans révolus
- Scolarisés dans la Daira de Tizi-Ouzou et y résidant
- Consentement éclairé (parent ou tuteur légal) (Annexe 1)

### **3.4. Critères de non inclusion**

- Ne sont pas inclus dans l'étude, les enfants scolarisés dans la daïra de Tizi-Ouzou mais n'y résidant pas.
- Supplémentés en calcium, vitamine D et compléments vitaminiques dans les trois mois précédant l'inclusion.

- Présentant les maladies retentissant sur le métabolisme de la vitamine D : hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, enterocolopathie, gastrectomie, maladie cœliaque, maladie de Lobstein, séquelles de brûlures étendues, syndrome néphrotique, insuffisance rénale (clearance à la créatinine  $\leq 30$  ml/mn), insuffisance hépatique, tumeurs osseuses, granulomatoses type sarcoïdose et tuberculose.
- Qui consomment des traitements entravant le métabolisme de la vitamine D : Les anticonvulsivants, les corticoïdes, la rifampicine dans les trois mois qui précèdent l'inclusion.

## 4. Echantillon de l'étude

### 4.1. Particularités de la daïra de Tizi-Ouzou :

Il s'agit d'une daïra urbaine bien circonscrite située à 100 kilomètres à l'Est d'Alger qui comprend une seule commune, il s'agit de la commune de Tizi-Ouzou. Les deux structures administratives partagent donc la même superficie (**102,36 Km<sup>2</sup>**) et le même nombre d'habitants (**135088** habitants selon le recensement général de la population de **2008**).

Tizi-Ouzou se situe dans la zone du climat méditerranéen (36° 43" Nord). La température moyenne mensuelle est de **18,47 C°**. La précipitation mensuelle est de **665 mm**.

Toutefois, en raison des massifs montagneux qui l'entourent, il peut parfois neiger en hiver. En été, la chaleur peut être suffocante car l'air marin se heurte au relief montagneux qui l'empêche d'atteindre la ville.

### 4.2. Indicateurs démographiques de la daïra de Tizi-Ouzou

- Selon les données du recensement général de la population de 1998, Il existe une superposition des pyramides des âges de la population nationale avec celle de la daïra de Tizi-Ouzou (voir annexe 2)
- La population de la daïra de Tizi-Ouzou est estimée à **135088** habitants avec un taux d'accroissement annuel moyen de **1,5**.
- La population scolarisée âgée entre **5-15** ans est de **20329** dont **10681** dans le cycle primaire et **9648** dans le cycle moyen.
- Le taux de scolarisation des enfants entre **5-15ans** (tous cycle confondu) est de **95,79%**.
- Le nombre d'établissements primaires est de **58** (**48** publics, **10** privés) et celui du cycle moyen de **27**(**19** publiques ,**8** privés).

L'échantillon est calculé sur la base d'une prévalence théorique retrouvée au Liban en raison de similitudes entre nos deux pays : mêmes latitudes (**33-35degrés**), tranche d'âge d'enfants scolarisés, pays ensoleillé et habitudes socioculturelles.

A Beyrouth, la prévalence de l'hypovitaminose D chez les enfants âgés de 10 à 16 ans est de 65 % en hiver au seuil de 20 ng/ml. (72)

En prenant un degré de précision  $I=5\%$  et un risque  $\alpha=5\%$  et un  $IC=95\%$ , le calcul donne une taille minimale de l'échantillon de **385**.

#### **4.3. Répartition de l'échantillon : Recommandations de l'office national des statistiques (ONS)**

Un échantillonnage a été construit selon un sondage stratifié aléatoire à deux degrés.

Le choix des établissements à tirer au sort s'est fait en fonction de leur nombre, du nombre des élèves par établissement et de la parité public et privée.

En tenant compte de ces paramètres, **10** établissements publics du cycle primaire ont été identifiés avec un pas de tirage de **4** et **8** établissements publics du cycle moyen identifiés avec un pas de tirage de **2**.

Pour le secteur privé, **1** seul établissement primaire et **1** seul établissement moyen ont été tirés au sort.

Puis une répartition des élèves à tirer au sort a été faite selon l'âge, le sexe, le cycle d'étude (primaire et collège) et le statut juridique de l'établissement (public et privé).(Voir annexe 3).

## **5. Déroulement de l'étude**

Nous avons jugé utile de réaliser une pré enquête et ce en collaboration avec les médecins de l'UDS (unité de dépistage et de suivi) préalablement formés, dans les écoles et collèges tirés au sort pendant un mois sur une centaine d'enfants afin d'identifier d'éventuels biais.

### **Etude :**

Le directeur de l'établissement tiré au sort est avisé 15 jours avant le déroulement de l'enquête, un planning de l'étude ainsi que des fiches de renseignements concernant le consentement éclairé lui seront remises. Elles seront récupérées, dument remplies par les parents ou tuteurs des enfants le jour de l'enquête.

Selon un programme pré établi, le jour de l'enquête :

Convocation des enfants accompagnés de leur parent ou du tuteur légal au niveau du centre de dépistage scolaire (UDS).

- Au niveau du centre :
  - un questionnaire est soumis aux parents ou tuteur (voir en Annexe 4)
  - Un examen clinique de l'enfant : mesure du poids, la taille, recherche des déformations osseuses, évaluation du stade pubertaire et du phototype.
  - Un prélèvement sanguin (10cc) pour un bilan comportant : dosage de la vitamine D, parathormone et les phosphatases alcalines.
  - Un deuxième prélèvement sanguin est effectué à la fin de l'hiver pour le dosage de la vitamine D et de la parathormone.

Le prélèvement sanguin sera acheminé le jour même pour analyse au niveau du laboratoire central du C.H.U Tizi-Ouzou.

## **6. Critères d'évaluation**

**6.1. Evaluation clinique**, voir Questionnaire (Annexe 4), elle comporte notamment :

- Identification de l'élève.
- Antécédents personnels.
- Conditions socio-économiques : les conditions de vie ont été identifiées par un questionnaire fourni par autorités sanitaires algériennes (Voir en Annexe 4-VI).
- Apport alimentaire en vitamine D évalué par questionnaire (voir en Annexe 5) Nous avons utilisé une table de composition des aliments (TCA) fourni par le Laboratoire de Nutrition et Technologie Alimentaire (LNTA) de Constantine.  
Des photos représentant les différents aliments, ont été utilisées afin de définir le volume des aliments sus cités.
- Exposition au soleil évaluée par le temps (en minutes) passé à l'extérieur (Annexe 4, IV).
- Phototype : la classification, de référence internationale, utilisée est celle de Fitzpatrick (Annexe 8). Elle est constituée de six groupes, classés de Façon croissante selon la pigmentation cutanée. Sur une échelle de 0 à 6, l'intensité de la pigmentation cutanée est cotée de 0 à 3 (clair), Intermédiaire à 4 (Mat), forte à 5 (Brun) et 6 (Noir).
- Port de vêtement couvrant : défini par soit le port d'un voile ou bien de vêtements couvrants

- Calcul de la ration calcique journalière par le questionnaire de Fardellone, adapté à l'alimentation locale (Annexe 6).
- Examen clinique pour les mesures anthropométriques : mesure du poids, la taille, mesure du genu varum et du genu valgum (une distance inter-condylienne interne supérieure à 5 centimètres définit le genu varum et une distance inter-malléolaire interne supérieure à 5 centimètres définit le genu valgum). (232)
- Evaluation du stade pubertaire selon la classification de Tanner (Voir Annexe 7).

## **6.2. Exploration Biologique**

### **a. Conditions de prélèvement :**

- Le prélèvement de sang veineux (10cc) se fait au pli du coude avec une fine aiguille.
- Il peut être effectué même si l'enfant n'est pas à jeun.
- Le prélèvement est conservé à l'abri de la lumière

### **b. Dosage de la vitamine D totale :**

L'analyseur Cobas e411 ROCHE DIAGNOSTICS utilise la technologie d'électrochimiluminescence (ECL) pour la 25OHD totale. Cette technique mesure les deux formes, 25(OH) D2 et 25(OH) D3 en conformité aux recommandations actuelles.

### **c. Principe du dosage de la 25OH D Totale:**

Cobas e411 ROCHE DIAGNOSTICS permet le dosage par d'électrochimiluminescence dont le principe est la mise sous compétition avec un anticorps polyclonal anti 25OH vitamine D

- 1ère incubation : une prise d'essai est mise à présence d'un antigène marqué au Ruthénium.
- 2ème incubation : un anticorps marqué à la biotine et des microparticules tapissées de Streptavidine sont ajoutées.

Le complexe est fixé à la phase solide par une liaison biotine-streptavidine

Le mélange réactionnel est transféré dans la cellule de mesure, les microparticules sont maintenues au niveau de l'électrode par un aimant.

Un lavage est effectué pour éliminer la fraction libre par le ProCell.

Une différence de potentiel appliquée à l'électrode déclenche la production de luminescence qui est mesurée par un photomultiplicateur.

Les résultats sont obtenus à l'aide d'une courbe de calibration. Celle-ci est générée par

une calibration en deux points et une courbe de référence mémorisée dans le code-barres du réactif.

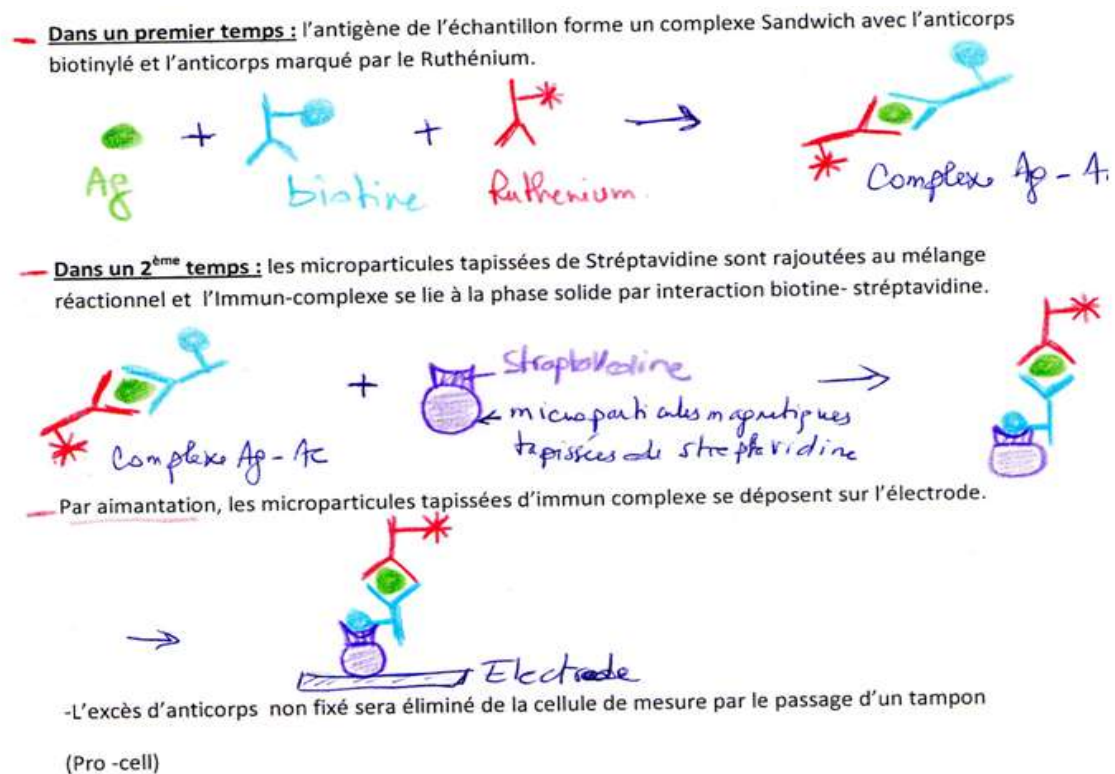


Figure 5 : Principe du dosage de la 25OH D Totale

#### d. Dosage de la parathormone (PTH) par COBAS E411

##### - Principe

L'analyseur Cobas e411 ROCHE DIAGNOSTICS fait appel à la méthode « Sandwich » pour le dosage de la PTH.

La durée du cycle analytique est de 9 minutes.

L'anticorps monoclonal anti-PTH biotinylée réagit avec la région N-terminale (1-37) alors que l'anticorps monoclonal anti-PTH marqué au ruthénium reconnaît le fragment C-terminal (34-84).

Les anticorps utilisés dans le test réagissent avec des épitopes situés dans les séquences d'acides aminés 26-32 et 37-42.

##### - Valeurs de référence

15-65 pg.ml

## **7. Analyse statistique**

### **7.1. Analyse descriptive :** analyse descriptive de la population d'étude qui concerne :

- Les caractéristiques générales ; âge, conditions de vie, phototype
- Les caractéristiques anthropométriques ; IMC
- Les antécédents personnels
- Les apports alimentaires en vitamine D
- Le stade Pubertaire
- La ration calcique quotidienne
- Les saisons de recrutement
- L'activité sportive
- Les dosages de la vitamine D et de la PTH
- Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes avec écart type
- Les variables qualitatives sont exprimées par les fréquences avec in intervalle de confiance à 95%.

### **7.2. Etude des corrélations**

Un test de coefficient de corrélation de Pearson est utilisé pour analyser la relation entre la vitamine D et les différentes variables et la courbe de LOWESS pour l'étude de la relation entre la vitamine D et la parathormone.

### **7.3. Les logiciels utilisés :**

- Excel 2007 pour l'analyse descriptive
- SPSS pour l'analyse des conditions de vie
- Logiciel R pour les analyses uni et multivariée
- Un risque alpha de 5% et un seuil de significativité de  $p=0,05$  sont définis pour chaque test.

# RESULTATS

## 1. Analyse descriptive

L'analyse porte sur **435** enfants scolarisés âgés entre 5 et 15 ans révolus résidant dans la daïra de Tizi-Ouzou.

### 1.1. Age et Sexe

La répartition de l'échantillon selon l'âge et le sexe est représentée par le graphique ci-dessous n°6

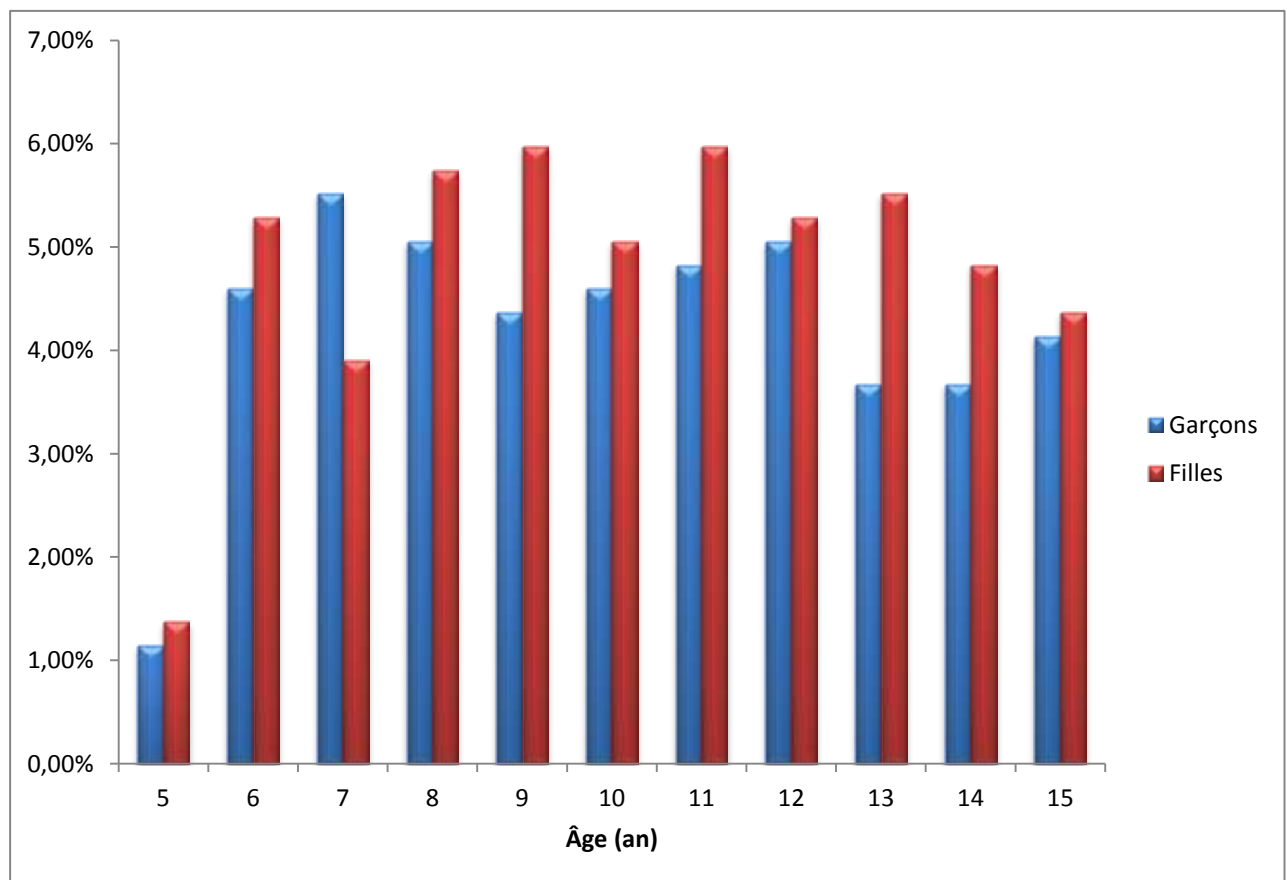


Figure n° 6 : Répartition de l'échantillon selon l'âge et le sexe

L'âge moyen est de **10,23 ± 0,27 ans**. La médiane est de 10 ans avec des extrêmes de 5 à 15 ans.

Le sex-ratio est de **203 garçons / 232 filles**

## 1.2. Indice de masse corporelle (IMC)

- Pour le calcul de l'IMC, nous avons utilisé les courbes de références pédiatriques (voir Annexe n° 9).
- L'IMC moyen est de **18,09 ± 0,29 Kg/m<sup>2</sup>**.
- L'IMC médian est de 17,45 Kg/m<sup>2</sup> avec des extrêmes de 13,19 et 29,73 Kg/m<sup>2</sup>.
- La représentation des élèves selon leur IMC est représentée par le tableau ci-dessous n°8.

Tableau n°8 : Répartition de l'effectif selon l'IMC

Classe IMC	Effectif	Pourcentage
Poids normal	403	92,5%
Surcharge pondérale	23	5,5%
Obésité	9	2, %

En se basant sur les seuils recommandés en pratique clinique pour définir le surpoids et l'obésité chez l'enfant et l'adolescent comme définis dans les courbes de l'OMS (voir en annexe 10), la grande majorité des enfants ont un poids normal.

**5,5%** des enfants sont en surcharge pondérale et **2%** sont obèses.

## 1.3. Stade pubertaire

Pour l'évaluation du stade de développement pubertaire nous avons utilisé la classification de Tanner qui se subdivise en 5 stades (voir Annexe 7)

La répartition de l'effectif selon le stade pubertaire est représentée sur le tableau n°10 et la figure n°7 suivants :

Tableau n°10 : Répartition de l'effectif selon le stade pubertaire

Stade pubertaire	Effectif	Pourcentage
1	206	47,5%
2	69	16%
3	58	13%
4	45	10,5%
5	57	13%

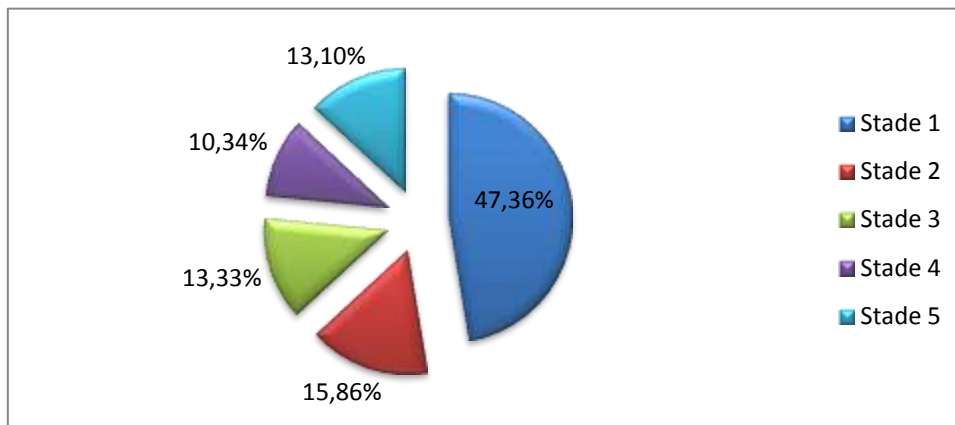


Figure 7 : Répartition graphique du stade pubertaire

- Le stade pubertaire 1 est retrouvé chez 47,5% de l'effectif.
- Les autres stades pubertaires sont répartis d'une façon homogène.

#### 1.4. Phototype :

On a adopté l'échelle de Fitzpatrick qui classe la pigmentation cutanée en 6 phototypes (voir Annexe 8)

- Teint clair les phototypes I, II et III
- Teint mat le phototype IV
- Teint brun le phototype V
- Teint noir le phototype VI

Les résultats observés sont représentés dans le tableau n° 11 et la figure n°8 ci-dessous :

Tableau n°11 : Répartition de l'effectif selon le phototype

Phototype	Effectif	Pourcentage
Clair	185	42,53%
Mat	161	37,01%
Brun	86	19,77%
Noir	3	0,69%

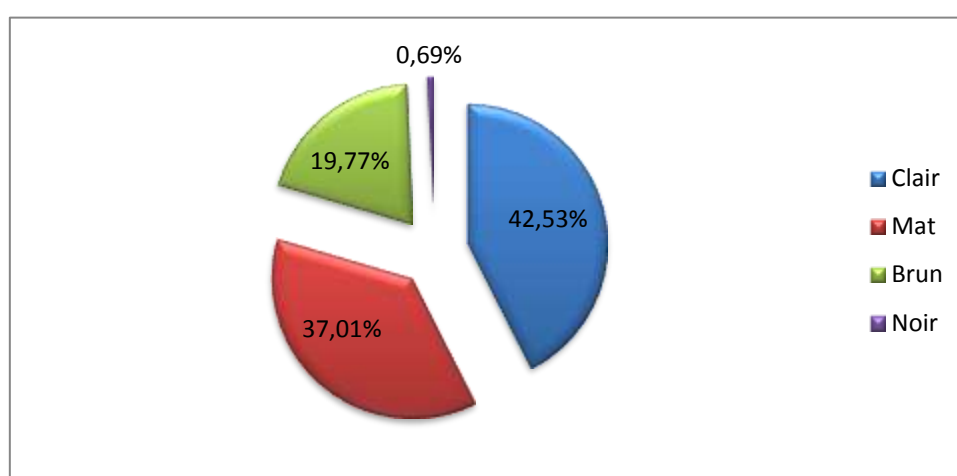


Figure 9: Répartition des enfants selon le phototype

- Le teint clair est retrouvé dans 42,53%, (N= 185) (phototype I, II et III)
- Le teint Mat est retrouvé dans un tiers des cas. (Phototype IV)
- Le teint brun est retrouvé dans 19,77 (N= 86) (phototype V)
- Le teint noir est retrouvé dans 0,69% (N=3) (phototype VI)

### 1.5. Durée d'exposition solaire

L'exposition solaire est estimée par la durée en minutes moyenne d'exposition solaire quotidienne.

Le tableau n°12 et la figure n° 9 qui suivent représentent la répartition des élèves selon la durée d'exposition solaire.

Tableau n°12 : Répartition des effectifs selon la durée d'exposition solaire

Exposition solaire	Effectif	Pourcentage
< 15 min	52	11,95%
15 – 30 min	124	28,51%
> 30 min	259	59,54%

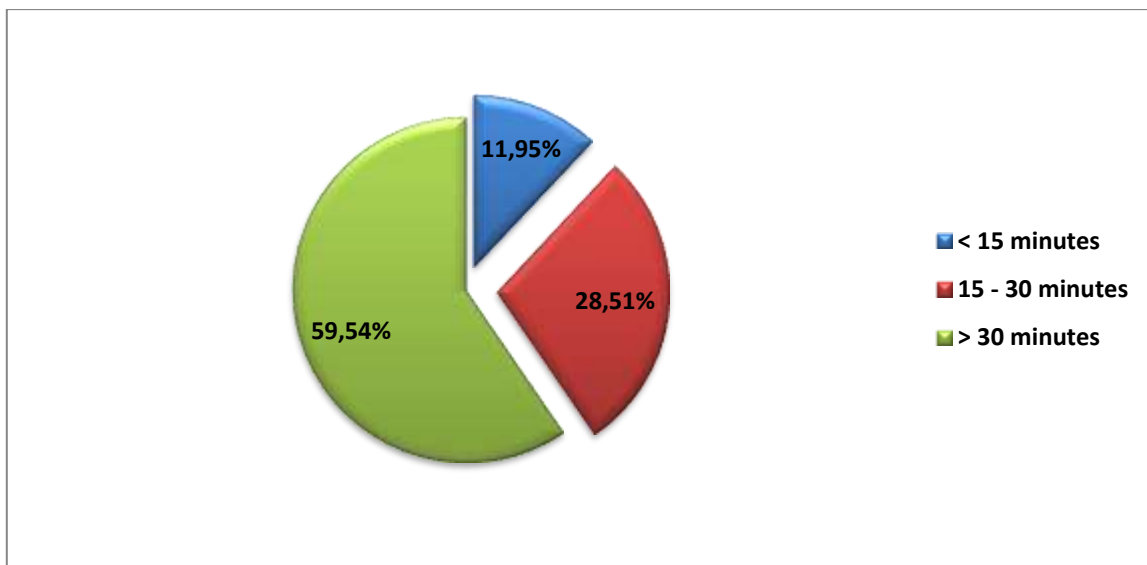


Figure 9 : Répartition des effectifs selon la durée d'exposition solaire

- Plus de la majorité des élèves (59,54%) ont une exposition solaire moyenne quotidienne supérieure à 30 minutes
- 11,95% des élèves ont une exposition solaire moyenne quotidienne inférieure à 15 minutes

### 1.6. Ration calcique journalière

La ration calcique moyenne quotidienne déterminée par le questionnaire de Fardellone (15) est estimée à **668 ± 18 mg/j** avec une ration médiane de 613 mg/j (387-1271)

Le tableau n°13 et la figure n° 10 ci-dessous représentent l'effectif des élèves selon la ration calcique

Tableau n°13 : Répartition de l'effectif selon la ration calcique

Ration calcique (mg/j)	Effectif	Pourcentage
< 500	44	10,11%
500 - 850	323	74,25%
850 - 1200	58	13,33%
≥ 1200	10	02,30%

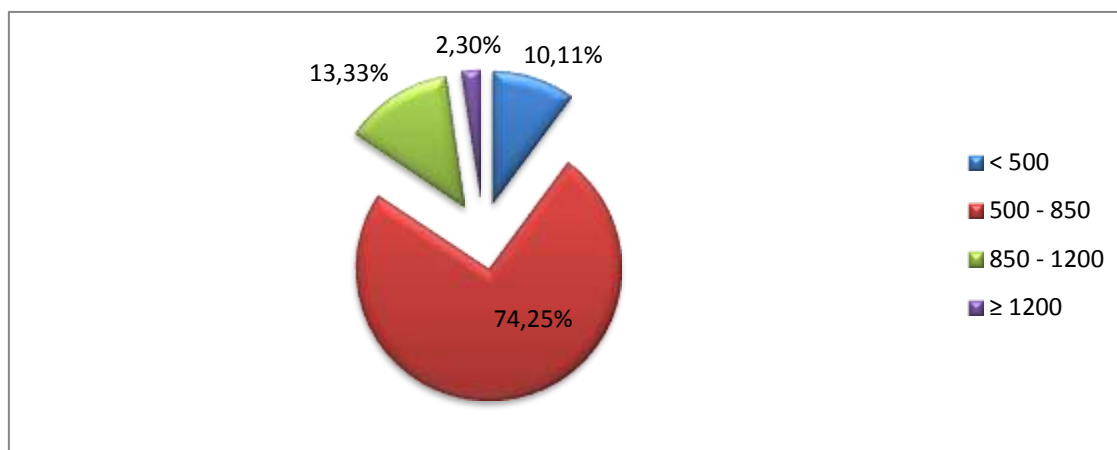


Figure 10 : Répartition graphique des élèves selon la ration calcique

- Plus de la moitié des élèves ont des apports alimentaires calciques compris entre 500 et 850 mg/j.
- Seuls 2,30 % des élèves ont un apport calcique normal pour leur âge (supérieur à 1200 mg)
- La répartition de la consommation calcique montre que :
- L'apport moyen du calcium alimentaire apporté par le lait et les produits laitiers est de **388 ± 10 mg/j (59,26%)**
- L'apport calcique moyen apporté par les aliments non lactés (viandes, pain, œufs, légumes, eaux etc.....) est estimé à **280 ± 13 mg/j (40,74 %)** .

### 1.7. Apport alimentaire en vitamine D :

L'évaluation des apports alimentaires en vitamine D est difficile à réaliser, il n'existe actuellement pas d'auto-questionnaire permettant d'estimer correctement ses apports.

L'apport moyen alimentaire quotidien est estimé à : **137 ± 3 UI/J** avec une médiane de 136 UI/j (44-220).

Le tableau n° 14 et la figure n° 11 ci-dessous résument la répartition alimentaire quotidienne en vitamine D.

Tableau N°14 : Répartition des effectifs selon l'apport alimentaire en vitamine D

Apport en vitamine D (UI/j)	Effectif	Pourcentage
< 100	57	13,10%
100 - 200	372	85,52%
≥ 200	6	1,38%

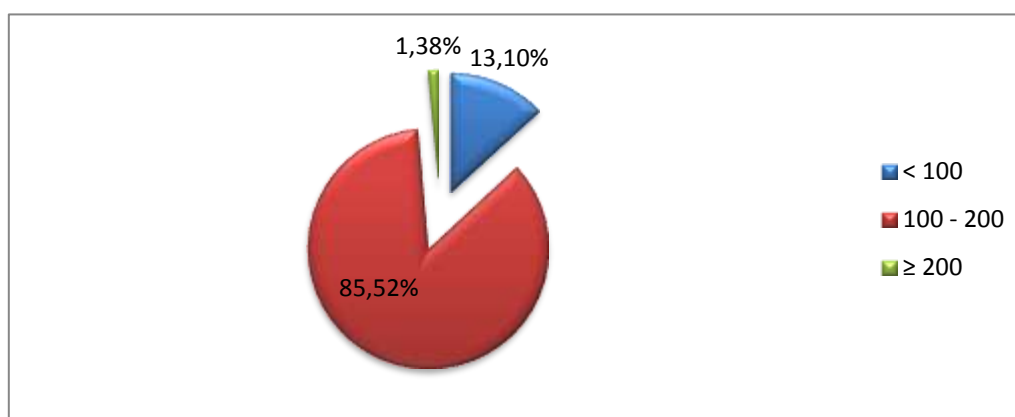


Figure 11 : Répartition des élèves selon leur apport quotidien en vitamine D

- L'apport alimentaire en vitamine D est très faible
- La grande majorité des élèves ont des apports alimentaires en vitamine D compris entre 100 et 200 UI/j.
- Seul 1,38% des élèves ont un apport alimentaire en vitamine D quotidien suffisant  $\geq$  200 UI/j.

### 1.8. Conditions de vie (conditions socio-économiques) :

Pour rappel, nous avons utilisé un questionnaire national et ce en collaboration avec le ministère de l'aménagement du territoire pour évaluer les conditions socio-économiques (annexe 4)

Les conditions de vie sont classées en :

- Classe 1 : Conditions très mauvaises

- Classe 2 : Conditions mauvaises
- Classe 3 : Conditions moyennes
- Classe 4 : Conditions bonnes

Le tableau n° 15 et la figure n° 12 représentent la répartition des élèves selon les conditions de vie.

Tableau n° 15 : Répartition de l'effectif selon les conditions de vie

Conditions de vie	Effectif	Pourcentage
1	29	6,67%
2	110	25,29%
3	235	54,02%
4	61	14,02%

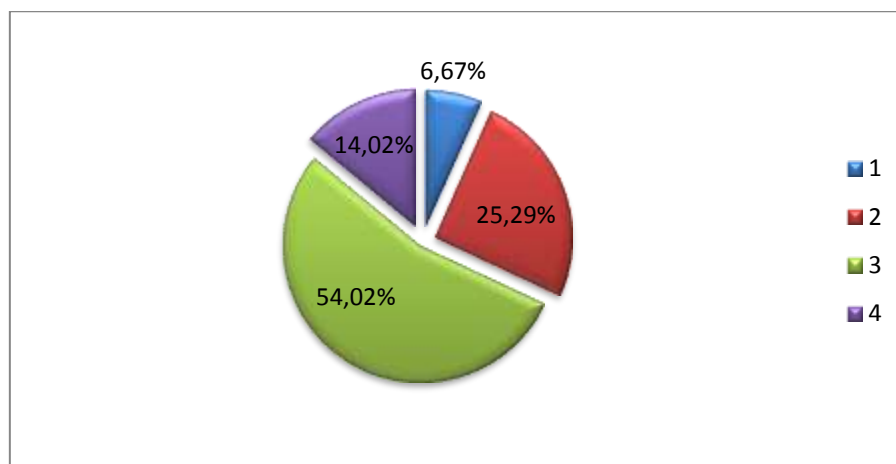


Figure 12: Répartition des élèves selon leur condition de vie

- Plus de la moitié des élèves (54%) vivent dans des conditions moyennes
- Un quart des élèves vivent dans des conditions mauvaises.

### 1.9. Activité physique :

Nous avons recherché la pratique chez les élèves d'une activité physique régulière en extérieur(en plein air).

Le tableau n° 16 et la figure n°13 illustrent la répartition des élèves selon la présence ou l'absence d'une activité physique en plein air.

Tableau n°16 : Répartition de l'effectif selon la pratique d'une activité physique

Activité sportive	Effectif	Pourcentage
Oui	177	41 %
Non	258	59,5 %
Filles	94	40,5 %
Garçons	83	41 %

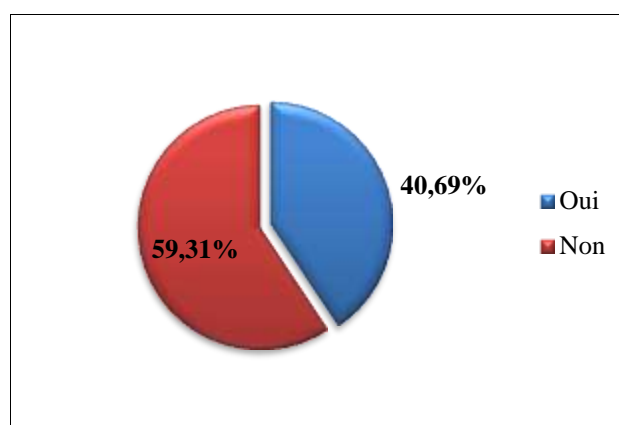


Figure n°13 : Répartition de l'effectif selon l'activité physique

Plus de la moitié des élèves (60%) ne pratique pas une activité physique régulière en plein air.

### 1.10. Saison de recrutement :

Nous avons recruté les élèves pendant les deux saisons (la fin de l'été et la fin de l'hiver) afin d'apprécier la variation saisonnière de la vitamine D.

435 élèves ont été évalués à la fin de l'été (septembre) et 408 élèves ont été revus à la fin de l'hiver (Mars).

## 2. Prévalence de l'insuffisance en vitamine D :

Le dosage de la vitamine D a été effectué en deux saisons, 435 élèves ont été prélevés à la fin de l'été et 408 élèves en fin de l'hiver.

Les résultats de la prévalence de l'insuffisance en vitamine D selon la saison sont représentés par le tableau n° 17 et la figure n° 14 ci-dessous :

Le tableau N°17 : Prévalence en vitamine D selon la saison de prélèvement

Saison	Eté	Hiver	p
Taux moyen (ng/ml)	25,78 ± 0,73	21,56 ± 0,80	< 0,001
Taux médian (min – max) (ng/ml)	28,56 (6,01 – 37,02)	21,18 (4,85 – 33,71)	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n (%)]	130 (29,89%)	169 (41,42%)	< 0,001

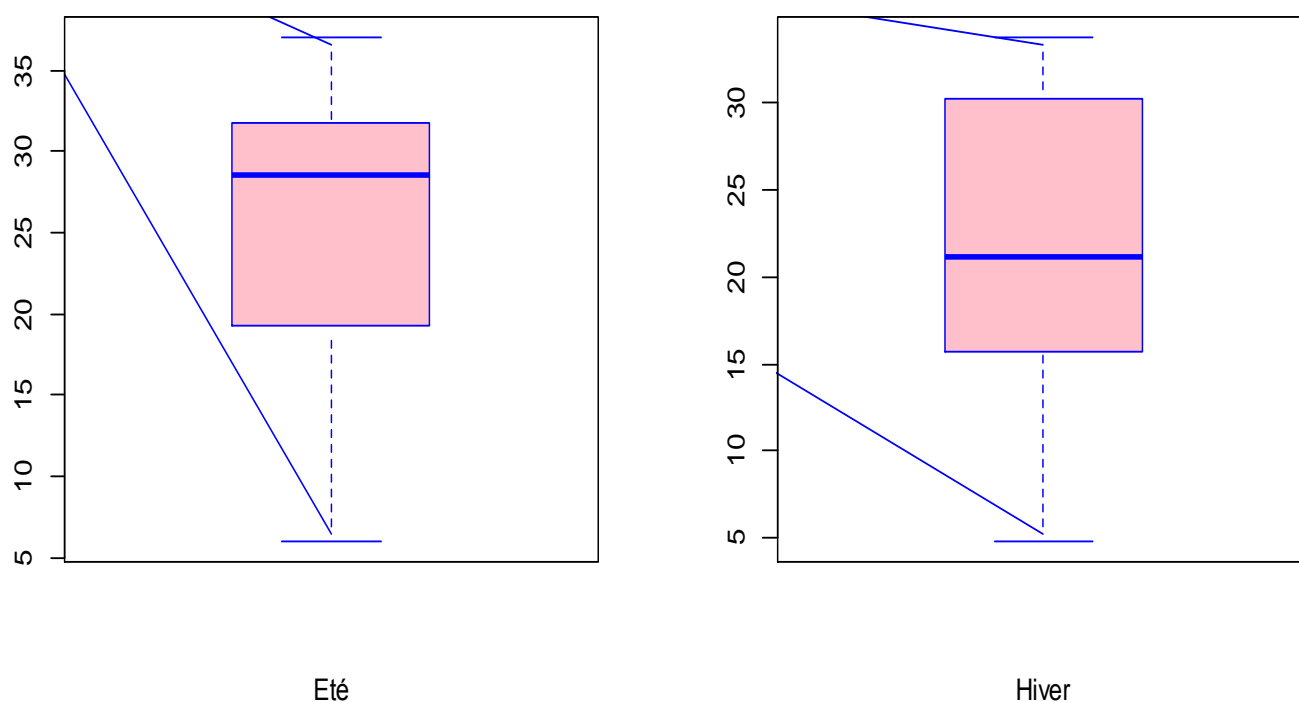


Figure n° 14 : Répartition graphique de la 25OHD selon la saison

Nous avons utilisé le seuil de 20 ng/ml pour définir l'insuffisance en vitamine D et celui de 12 ng/ml pour la carence en vitamine D.

A ce seuil, la prévalence de l'hypovitaminose D dans notre série est de **29,89% en été** et de **41,42% en hiver**.

Plusieurs seuils de vitamine D ont été adoptés pour définir l'insuffisance et la carence. Le tableau n°18 rapporte les résultats de l'insuffisance en vitamine D en fonction des différents seuils :

Tableau n° 18 : Répartition de l'effectif selon les seuils et la saison

<b>Seuil de vitamine D</b>	<b>Été</b>	<b>Hiver</b>	<b>P</b>
< 30 ng/ml	254 (59%)	266 (65%)	0,04
< 20 ng/ml	130 (30%)	169 (41%)	< 0,001
< 12 ng/ml	35 (8%)	71 (17%)	< 0,001
< 10 ng/ml	24 (5%)	46 (11%)	0,004

### 3. Prévalence de l'hypovitaminose D et facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D

Le taux de la vitamine D a été analysé avec l'âge, le sexe, l'Indice de masse corporelle, le stade pubertaire, le phototype, les conditions de vie, l'activité sportive, la durée d'exposition solaire, la ration calcique, l'apport alimentaire en vitamine D et la saison.

Les résultats seront donnés pour les deux saisons pour chaque facteur de risque étudié à savoir l'été et l'hiver.

#### 1. Age :

Nous avons croisé les deux variables « taux de vitamine D » et « âge des élèves », les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau n°19 ci-dessous.

Tableau n°19 : Evolution de la vitamine D selon l'âge et la saison

Tranche d'âge (an) [n]	5-7 (54)	7-9 (88)	9-11 (87)	11-13 (92)	13-15 (114)	P
<b>Eté</b>						
Moyenne (ng/ml)	32,22 ± 0,69	29,17± 1,15	27,46 ± 1,04	23,66 ± 1,46	20,55 ± 1,67	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n (%)]	0 (0,00%)	14 (15,91%)	12 (13,79%)	39 (42,39%)	65 (57,02%)	< 0,001
<b>Hiver</b>	5-7 (53)	7-9 (88)	9-11 (86)	11-13 (75)	13-15 (106)	
Moyenne (ng/ml)	28,31± 0,72	25,05 ± 1,11	23,05 ± 1,17	18,70 ± 1,37	16,11 ± 1,69	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n (%)]	2 (3,77%)	23 (26,14%)	23 (26,74%)	49 (65,33%)	72 (67,92%)	< 0,001

On note que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D augmente au fur et à mesure qu'on avance dans l'âge comme rapporté dans le tableau ci-dessus avec une différence significative (P<0,001) et ce quel que soit la saison.

## 2. Sexe :

Nous avons croisé les deux variables « taux de vitamine D » et « sexe des élèves », les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau n°20 ci-dessous.

Tableau n°20 : Evolution de la vitamine D suivant le sexe et la saison

Sexe (n)	Filles (232)	Garçons (203)	P
<b>Eté</b>			
Taux sérique moyen (ng/ml)	23,43 ± 1,02	28,47 ± 0,93	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n(%)]	83 (35,78%)	47 (23,15%)	< 0,001
<b>Hiver</b>	<b>Filles (217)</b>	<b>Garçons (191)</b>	
Taux sérique moyen (ng/ml)	20,42 ± 1,17	22,85 ± 1,06	0,002
Insuffisance en vitamine D [n(%)]	105 (48,39%)	64 (33,51%)	0,002

En été, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus élevée chez les filles, elle est de l'ordre de 35,78%. Chez les garçons, ce taux est estimé à 23,15 %.

En hiver, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 48,39% chez les filles et de 33,51% chez les garçons.

## 3. Indice de Masse Corporelle (IMC) :

Le croisement des deux variables « taux de vitamine D » et « IMC des élèves », les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau n°21 ci-dessous.

Tableau n°21 : Taux moyen de la vitamine D selon l'IMC et la saison

<b>IMC (n)</b>	<b>Poids normal (403)</b>	<b>Surcharge pondérale (23)</b>	<b>Obésité (9)</b>	<b>P</b>
<b>Eté</b>				
Moyenne (ng/ml)	26,71 ± 0,71	14,88 ± 0,47	12,01 ± 0,47	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n(%)]	98 (24,32%)	23 (100%)	9 (100%)	< 0,001
<b>Hiver</b>	<b>Poids normal (377)</b>	<b>Surcharge pondérale (22)</b>	<b>Obésité (9)</b>	
Moyenne (ng/ml)	22,54 ± 0,76	10,26 ± 0,36	8,15 ± 0,19	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n(%)]	138 (36,60%)	22 (100%)	9 (100%)	< 0,001

On note que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D augmente au fur et à mesure que la classe IMC augmente, cette insuffisance est 100% chez les élèves en surpoids et obèses.

#### 4. Phototype :

Le tableau n° 23 représente l'évolution du taux sérique moyen de la vitamine selon le phototype et la saison.

Tableau n° 23 : Evolution du taux sérique moyen de la vitamine selon le phototype et la saison.

<b>Teint (n)</b>	<b>Clair (185)</b>	<b>Mat (161)</b>	<b>Brun (86)</b>	<b>Noir (3)</b>	<b>p</b>
<b>Eté</b>					
Moyenne (ng/ml)	29,13 ± 1,06	24,24 ± 1,04	21,77 ± 1,71	16,99 ± 6,21	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n(%)]	30 (16,22%)	56 (34,78%)	42 (48,84%)	2 (66,67%)	< 0,001
<b>Hiver</b>					
Moyenne (ng/ml)	25,27 ± 1,21	19,81 ± 1,13	17,44 ± 1,62	10,36 ± 1,51	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n(%)]	35 (20,47%)	79 (51,63%)	52 (64,20%)	3 (100,00%)	< 0,001

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D augmente au fur et à mesure qu'on avance dans les classes de phototype à savoir qu'elle est haute au stade 2 correspondant aux élèves avec teint Mat par rapport au stade 1 correspondant au Teint clair.

Le même constat est noté avec le stade 3 correspondant aux élèves avec un teint Brun et ce quelque soit la saison.

Le nombre d'effectif très réduit des élèves ayant un phototype Noir ne nous permet pas d'analyser cette classe.

## 5. Stade Pubertaire :

Le croisement des deux variables « taux moyen de la vitamine D » et « stade pubertaire des élèves », les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau n°24 ci-dessous.

Tableau n°24 : Taux moyen en vitamine D en fonction du stade Pubertaire et la saison

Stade pubertaire (n)	Stade 1 (206)	Stade 2 (69)	Stade 3 (58)	Stade 4 (45)	Stade 5 (57)	P
<b>Eté</b>						
Moyenne (ng/ml)	29,83 ± 0,67	24,13 ± 1,66	23,37 ± 1,81	21,53 ± 2,57	18,95 ± 2,34	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n(%)]	22 (10,68%)	26 (37,68%)	24 (41,38 %)	23 (51,11%)	35 (61,40%)	< 0,001
<b>Hiver</b>	<b>Stade 1 (205)</b>	<b>Stade 2 (61)</b>	<b>Stade 3 (45)</b>	<b>Stade 4 (41)</b>	<b>Stade 5 (56)</b>	
Moyenne (ng/ml)	25,69 ± 0,79	19,30 ± 1,87	18,66 ± 2,29	16,57 ± 2,92	15,23 ± 2,28	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n(%)]	37 (18,05%)	36 (39,02%)	29 (64,44%)	27 (65,85%)	40 (71,43%)	< 0,001

On note que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D augmente au fur et à mesure qu'on avance dans les stades pubertaires avec une différence significative et ce dans les deux saisons.

## 6. Durée d'exposition solaire :

Le tableau n° 25 ci-dessous représente l'évolution de la vitamine D suivant la durée d'exposition solaire et la saison

Tableau N°25 : Evolution de la vitamine D suivant la durée d'exposition solaire et la saison

<b>Exposition solaire (n)</b>	<b>&lt; 15 min (52)</b>	<b>15 - 30 min (124)</b>	<b>&gt; 30 min (259)</b>	<b>P</b>
<b>Eté</b>				
Moyenne (ng/ml)	15,86 ± 1,22	24,85 ± 0,83	28,28 ± 0,95	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n (%)]	48 (92,31%)	27 (21,77%)	55 (21,24%)	< 0,001
<b>Hiver</b>	<b>&lt; 15 min (48)</b>	<b>15 - 30 min (112)</b>	<b>&gt; 30 min (248)</b>	
Moyenne (ng/ml)	11,92 ± 1,17	18,73 ± 0,90	24,74 ± 1,01	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n (%)]	47 (97,92%)	58 (51,79%)	64 (25,81%)	< 0,001

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D augmente progressivement avec la réduction du temps d'exposition solaire en été et en hiver.

Elle est estimée à 92,31% (été) et à 97,92% (hiver) quand le temps d'exposition est inférieur à 15 minutes par jour, elle passe à 21% en été et 25% en hiver lorsque la durée d'exposition solaire quotidienne est supérieure à 30 minutes.

## 7. Apport alimentaire en vitamine D :

L'évolution du taux de la vitamine D en fonction de l'apport alimentaire quotidien en vitamine D est résumée dans le tableau n° 26 ci-dessous :

Tableau n°26 : Evolution de la vitamine D suivant l'apport alimentaire en vitamine D et la saison

<b>Apport en vitamine D (UI/j) (n)</b>	<b>&lt; 100 (57)</b>	<b>100 - 200 (372)</b>	<b>≥ 200 (6)</b>	<b>p</b>
<b>Eté</b>				
Moyenne (ng/ml)	15,88 ± 1,73	27,16 ± 0,69	34,60 ± 1,76	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n (%)]	46 (80,70%)	84 (22,58%)	0 (0%)	< 0,001
<b>Hiver</b>	<b>&lt; 100 (56)</b>	<b>100 - 200 (346)</b>	<b>≥ 200 (6)</b>	
Moyenne (ng/ml)	11,89 ± 1,35	22,96 ± 0,80	31,26 ± 1,06	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n (%)]	50 (89,29%)	119 (34,39%)	0 (0%)	< 0,001

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D diminue au fur et à mesure que l'apport alimentaire quotidien en vitamine D augmente et ce dans les deux saisons.

Uniquement 6 élèves ayant un apport alimentaire quotidien en vitamine D supérieur à 200 UI ne présentant pas d'insuffisance en vitamine D.

## 8. Ration calcique journalière :

L'évolution du taux de vitamine D en fonction de la ration calcique journalière est résumée dans le tableau n° 27 ci-dessous.

Tableau n°27 : Evolution de la vitamine D suivant la ration calcique et la saison

<b>Ration calcique (mg/j)</b>	<b>&lt; 500 (44)</b>	<b>500 - 850 (323)</b>	<b>850-1200 (58)</b>	<b>≥ 1200 (10)</b>	<b>p</b>
<b>Eté</b>					
Moyenne (ng/ml)	14,69 ± 1,92	26,30 ± 0,76	30,33 ± 1,46	31,54 ± 3,60	< 0,001
Insuffisance en vitamine D	38 (86,36%)	86 (26,63%)	5 (8,62%)	1 (10,00%)	< 0,001
<b>Hiver</b>	<b>&lt; 500 (39)</b>	<b>500 - 850 (307)</b>	<b>850-1200 (53)</b>	<b>≥ 1200 (9)</b>	
Moyenne (ng/ml)	10,59 ± 1,71	21,64 ± 0,84	27,82 ± 1,61	29,55 ± 3,49	< 0,001
Insuffisance en vitamine D	36 (92,31%)	125 (40,72%)	7 (13,21%)	1 (11,11%)	< 0,001

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D diminue au fur et à mesure que le taux de la ration calcique journalière augmente de façon significative et ce dans les deux saisons (P<0,001).

On note que l'effectif des élèves qui n'atteint pas la ration calcique de 1200 mg/jour est très important.

## 9. Conditions de vie :

L'évolution du taux de la vitamine D suivant les conditions de vie est résumée dans le tableau n° 28 ci-dessous.

Tableau n°28 : Evolution de la vitamine D selon les conditions de vie et la saison

Conditions de vie (n)	1 (29)	2 (110)	3 (235)	4 (61)	P
<b>Eté</b>					
Moyenne (ng/ml)	18,08 ± 3,43	17,83 ± 1,12	28,89 ± 0,68	31,79 ± 0,64	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n (%)]	19 (65,52%)	89 (80,91%)	22 (9,36%)	0 (0,00%)	< 0,001
<b>Hiver</b>	<b>1 (29)</b>	<b>2 (103)</b>	<b>3 (220)</b>	<b>4 (56)</b>	
Moyenne (ng/ml)	14,13 ± 3,24	14,36 ± 1,16	24,30 ± 0,90	27,88 ± 1,11	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n (%)]	22 (75,86%)	28 (85,44%)	59 (26,82%)	0 (0,00%)	< 0,001

On note que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les élèves aux conditions de vie très mauvaises et mauvaises et qu'elle est moins élevée chez les élèves aux conditions de vie moyennes et bonnes et ce d'une manière significative et dans les deux saisons.

## 10. Activité sportive :

L'évolution du taux sérique moyen en vitamine D suivant la présence ou l'absence de l'activité sportive pratiquée en extérieur et d'une manière régulière est résumé au tableau n° 29.

Tableau n°29 : Evolution de la vitamine D suivant l'activité physique et la saison

Activité sportive (n)	Non (258)	Oui (177)	P
<b>Eté</b>			
Moyenne (ng/ml)	24,70 ± 0,92	27,35 ± 1,18	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n (%)]	89 (35,50%)	41 (23,16%)	0,01
<b>Hiver</b>	<b>Non (244)</b>	<b>Oui (164)</b>	
Moyenne (ng/ml)	20,20 ± 1,00	23,58 ± 1,28	< 0,001
Insuffisance en vitamine D [n (%)]	127 (52,05%)	42 (25,61%)	< 0,001

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les élèves qui ne pratiquent pas d'activité sportive régulière en plein air et ce dans les deux saisons.

## 11. Saison de recrutement :

La répartition des élèves recrutés durant les deux saisons (été et hiver) est homogène à savoir que 435 élèves ont été prélevés en été et 408 élèves en hiver.

**En été**, la concentration moyenne de la vitamine D est de  $27,72 \pm 0,74$  ng/ml avec une prévalence de l'insuffisance en vitamine D estimée à **29,89%**

**En hiver**, la concentration moyenne de la vitamine D est de  $21,50 \pm 0,79$  ng/ml avec une prévalence hypovitaminose D estimée à **41,42%**.

Les taux de vitamine D les plus élevés sont retrouvés dans la saison d'été par rapport à la saison d'hiver avec une différence significative ( $P < 0,001$ ).

#### **4. Etude des déterminants et Analyse univariée**

L'analyse uni-variée a concerné dix variables, il s'agit de l'âge, le sexe, du stade pubertaire, l'IMC, le phototype, la durée d'exposition au soleil, l'apport alimentaire en vitamine D, la ration calcique journalière, les conditions de vie et l'activité sportive, pour deux saisons à savoir l'été et l'hiver.

a- Le sexe : La prévalence de l'hypovitaminose D est plus importante chez les filles (36%) que chez les garçons (23%)

b- L'âge : On note que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les élèves dont l'âge dépasse les 11 ans par rapport aux élèves âgés entre 5 et 10 ans. ( $p < 0,001$ )

c- L'IMC : On observe que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D augmente d'une façon significative chez les élèves en surpoids et obèses. ( $p < 0,001$ )

d- Phototype : On constate que plus le phototype est foncé plus la prévalence de l'hypovitaminose D est importante. Cette dernière passe de 16% pour le phototype clair jusqu'à 49,5% pour les phototypes mat et brun. ( $P < 0,001$ )

e- Stade pubertaire : La prévalence de l'hypovitaminose D des élèves augmente progressivement avec le stade pubertaire, elle passe de 11% dans le stade 1 jusqu'à 61% dans le stade 5. ( $p < 0,001$ )

f- Durée d'exposition solaire : La prévalence de l'hypovitaminose D est plus importante (92%) chez les élèves qui s'exposent moins de 15 minutes par jour et ce dans les deux saisons

g- Activité sportive : l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les élèves qui ne pratiquent pas une activité physique en plein air (35%) par rapport à ceux qui ne la pratiquent pas (23%). ( $p < 0,001$ ).

h- Conditions de vie : l'hypovitaminose D est plus importante chez les élèves aux conditions de vie pauvres et mauvaises (73%) que chez les élèves aux conditions de vie moyennes et bonnes (9%).

i- Ration calcique : la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus élevée chez les élèves ayant une ration calcique inférieure à 500 mg/jour. ( $P < 0,001$ )

j- Apport alimentaire en vitamine D : L'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les élèves qui ont un apport alimentaire en vitamine inférieur à partir de 100 UI/jour.

Le tableau n°30 ci-dessous représente l'analyse univariée des déterminants de l'hypovitaminose D.

Tableau n°30 : Analyse univariée des déterminants potentiels de l'hypovitaminose D

<b>Variable</b>		<b>SEPTEMBRE</b>			<b>MARS</b>	
	<b>N</b>	<b>% avec 25OHD &lt;20 ng/ml</b>	<b>P</b>	<b>N</b>	<b>% avec 25OHD &lt;20 ng/ml</b>	<b>P</b>
<b>Sexe</b>			< 0,001			0,002
Garçons	203	23,2		191	33,5	
Filles	232	35,8		217	48,4	
<b>Âge (ans)</b>			<0,001			<0,001
5 - 6,99	54	0		53	3,8	
7 - 8,99	88	15,9		88	26,1	
9 - 10,99	87	13,8		86	26,7	
11-12,99	92	42,4		75	65,3	
13 - 15	114	57		106	67,9	
<b>IMC</b>			<0,001			<0,001
Normal	403	24,3		377	36,6	
Surcharge	23	100		22	100	
Obésité	9	100		9	100	
<b>Phototype (Fitzpatrick)</b>			< 0,001			< 0,001
I-III	185	16,2		171	20,5	
IV	161	34,8		153	51,6	
V-VI	89	49,4		84	65,5	
<b>Stade pubertaire</b>			< 0,001			< 0,001
1	206	10,7		205	18,1	
2	69	37,7		61	39	
3	58	41,4		45	64,4	
4	45	51,1		41	65,9	
5	57	61,4		56	71,4	
<b>Durée d'exposition au soleil</b>			< 0,001			< 0,001
< 15 min	52	92,3		48	97,9	
15-30 min	124	21,8		112	51,8	
> 30 min	259	21,2		248	25,9	
<b>Activité sportive</b>			< 0,001			< 0,001
Oui	177	23,2		164	25,6	
Non	258	35,5		244	52,1	
<b>Conditions Socioéconomiques</b>			< 0,001			< 0,001
Pauvres	29	65,5		29	75,9	
Mauvaises	110	80,9		103	85,4	
Moyennes	235	9,4		220	26,9	
Bonnes	61	0,0		56	0,0	
<b>Ration calcique</b>			< 0,001			< 0,001
< 500 mg	44	86,3		39	92,3	
500 - 850 mg	323	26,6		307	40,7	
851 - 1200 mg	58	8,6		53	13,2	
> 1200 mg	10	10		9	11,1	
<b>Apport alimentaire en vitamine D</b>			< 0,001			< 0,001
< 100 UI	57	80,7		56	89,2	
100 - 200 UI	372	22,6		346	34,3	
> 200 UI	6	0,0		6	0,0	

## 5. Etude des facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D en analyse multi variée :

Sur les dix variables identifiées et analysées précédemment en univarié, l'étude des facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D pour l'estimation du modèle par la régression logistique a été réalisée pour les deux saisons

Le tableau n°31 ci-dessous résume les résultats retrouvés.

Tableau n°31 : Analyse multivariée des déterminants de l'hypovitaminose D

Variable	N	Septembre		N	mars	
		OR (IC : 95%)	P		OR (IC : 95%)	P
<b>Age (ans)</b>						
5-9,99	229	1	< 0,001	227	1	< 0,001
10-15	206	8,5 (4,6 - 15,7)		181	9,1 (4,8 - 17,3)	
<b>Phototype (Fitzpatrick)</b>						
I-III	185	1	< 0,001	171	1	< 0,001
IV - VI	250	4,4 (2,3 - 8,3)		237	4,8 (2,5 - 9,1)	
<b>Apport alimentaire en vitamine D</b>						
> 140 UI	215	1	< 0,001	201	1	< 0,001
< 140 UI	220	2,8 (1,6 - 5,1)		207	3,3 (1,9 - 5,9)	
<b>Ration calcique</b>						
> 600 mg	227	1	< 0,001	212	1	0,002
< 600 mg	208	4,5 (2,5 - 8,1)		196	2,5 (1,4 - 4,5)	
<b>Conditions socioéconomiques</b>						
Moyennes et bonnes	296	1	< 0,001	276	1	< 0,001
Pauvres et mauvaises	139	3,2 (1,7 - 6,1)		132	4,2 (2,1 - 8,4)	
<b>Durée d'exposition au soleil</b>						
> 30 min	259	1	0,14	248	1	< 0,001
< 30 min	176	1,8 (0,8 - 3,8)		160	4,9 (2,7 - 8,9)	

Les facteurs potentiels indépendants d'hypovitaminose D qui ressortent d'une manière significative en analyse multi variée en été et en hiver sont :

- L'âge supérieur à 10 ans (P<0,001)
- Les phototypes brun et mat (IV-VI) (P<0,001)
- L'apport alimentaire en vitamine D inférieur à 140 UI/j (P<0,001)
- La ration calcique inférieure à 600 mg/j. (P<0,001)

- Les conditions de vie pauvres et mauvaises. ( $P < 0,001$ )
- L'exposition solaire quotidienne inférieure à 30 minutes. ( $P < 0,001$ )
- La saison d'hiver. ( $P < 0,001$ )

## 6. Dosage de la PTH sérique

- En **été**, le taux moyen de la parathormone est de  **$35,79 \pm 1,25$  pg/ml**, le taux médian est de  **$32,86$  ( $5,75 - 74,91$ )**
- En **hiver**, le taux moyen est de  **$47,71 \pm 1,65$  pg/ml**, le taux médian est de  **$48,85$  ( $9,73 - 84,53$ )**

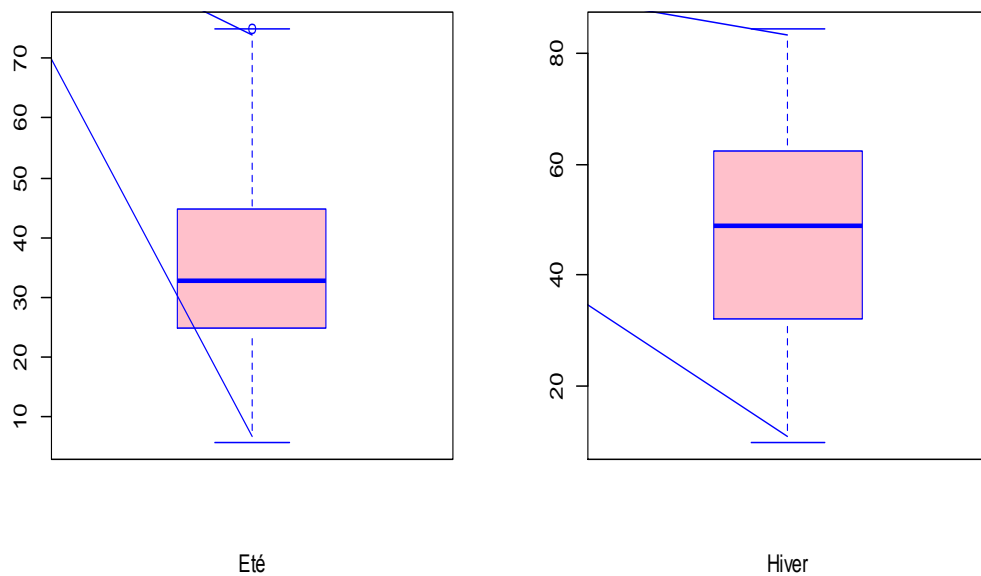


Figure 15 : Evolution du taux de PTH selon la saison

On note que le taux moyen de la parathormone est plus élevé en hiver avec une moyenne de  **$47,71 \pm 1,65$  pg/ml** alors que celui de l'été est  **$35,79 \pm 1,25$  pg/ml**.

## 7. Corrélation entre taux de vitamine D et taux de PTH

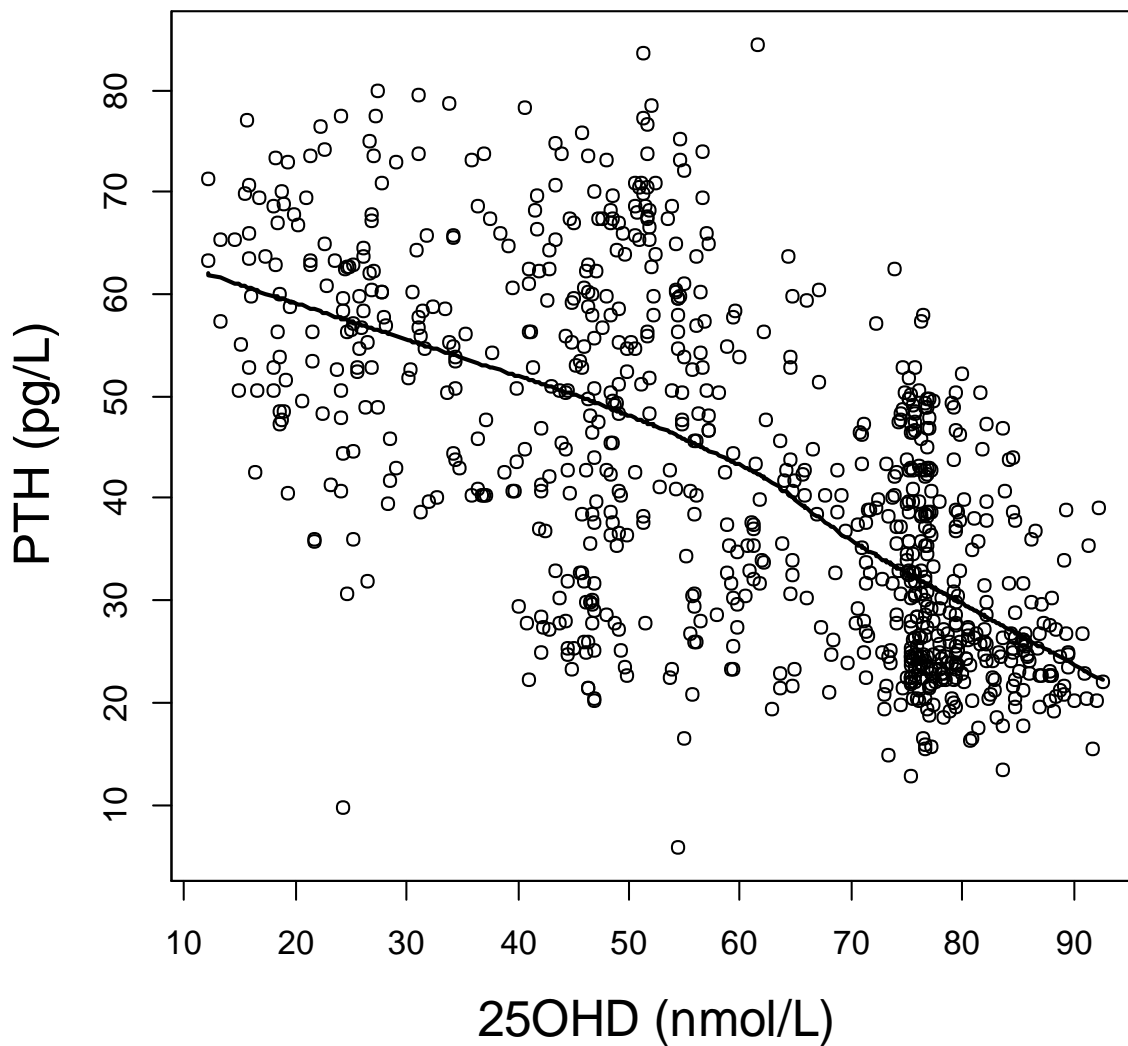


Figure 16 : Courbe d'ajustement de LOWESS

La courbe d'ajustement de LOWESS (Locally weighted Scatter Plot Smoothing) permet de déterminer la forme d'éparpillement de deux variables continues.

Il existe une corrélation inverse entre le taux de vitamine D et le taux de la parathormone ( $r = -0,43$ ,  $p < 0,001$ ) à savoir que la PTH diminue quand la vitamine D augmente.

Plusieurs publications confirment cette relation inverse 25(OH) D/PTH chez l'enfant et l'adolescent (1-2).

Cette relation entre la 25OHD et la PTH n'est en fait significative que pour les concentrations de 25OHD < 31 ng/ml. Au-dessus de 32 ng/ml, la PTH ne semble plus baisser lorsque la 25OHD augmente

L'étude n'a pas pu retrouver de point d'inflexion contrairement à d'autres travaux.

L'examen du graphique illustrant la relation entre la 25OH D et la PTH montre clairement qu'un certain nombre de sujets qui n'atteignent pas la valeur normale de la vitamine D n'ont pas d'hyperparathyroïdie secondaire alors que d'autres sujets l'atteignent avec des taux élevés de PTH. Ceci nous amène à penser que la concentration de vitamine D n'est pas le seul déterminant du taux de PTH. D'autres facteurs rentrent en compte, en particulier la quantité des apports calciques ingérée.

## **8. Influence des apports calciques sur la PTH :**

Il existe une relation négative entre la vitamine D et la PTH et ce quelque soient les apports calciques par contre la réponse parathyroïdienne est différente en fonction du statut vitaminique D.

On a montré précédemment en analyse univariée l'influence des apports calciques sur la 25OHD. Dans ce chapitre, on va essayer de voir l'influence des apports calciques sur la PTH.

On sait que la 25OHD est un déterminant de la PTH, on va ajuster sur les seuils de la 25OHD, c'est-à-dire que pour un même seuil de 25OHD, montrer s'il existe une différence significative entre la PTH chez les enfants avec une ration calcique de moins de 613 mg/j (médiane de la ration calcique) et ceux avec une ration de plus de 613 mg/j.

Le tableau n°32 ci-dessous représente l'influence des apports calciques sur la parathormone.

Tableau n°32 : influence des apports calciques sur la parathormone

	Ration calcique < 613 mg/j	Ration calcique > 613 mg/j	p
<b>PTH</b>			< 0.001
Moyenne ± IC	46.8 ± 1.4	35.7 ± 1.4	
<b>Quelque soit le seuil de la 25OHD</b>	<b>421</b>	<b>421</b>	< 0.001
Moyenne ± IC	52.9 ± 2.1	66.1 ± 1.7	
<b>PTH</b>			<0.001
Moyenne ± IC	41.0 ± 1.8	32.8 ± 1.4	
<b>25OHD&gt; 50 nmol/l</b>	<b>208</b>	<b>308</b>	< 0.001
Moyenne ± IC	70.5 ± 1.5	73.8 ± 1.2	
<b>PTH</b>			< 0.001
Moyenne ± IC	35.6 ± 1.9	28.4 ± 1.1	
<b>25OHD&gt; 70 nmol/l</b>	<b>103</b>	<b>204</b>	0.24

On note qu'il y'a une influence des apports calciques sur le taux de la PTH et ce quelque soit le seuil de la 25OHD, ceci est noté au seuil de 25OHD supérieur à 20 ng/ml et mieux illustré au seuil supérieur à 30ng/ml (situation de non déficit en 25OHD) ou est retrouvée la variation significative des taux de la PTH (P<0,001) (voit tableau n°32).

## **9. Influence potentielle du statut vitaminique D sur les valeurs de référence de la PTH**

Si un taux de 25OHD supérieur à 10 ng/ml ne s'accompagne en général pas d'une ostéomalacie, la valeur de 25OHD au-dessous de laquelle la PTH augmente dans une population dépend de la méthode de calcul utilisée (entre 20 et 40 ng/ml suivant les études). Par ailleurs, certains pensent que la 25OHD doit être plus élevée que ces valeurs pour profiter d'effets « extra-osseux » de la vitamine D. La valeur seuil de 25OHD définissant l'insuffisance en vitamine D (c'est-à-dire la concentration minimale qu'il faut avoir) a été récemment proposée à 30 ng/ml (60). Cette redéfinition devrait avoir un impact sur les valeurs de référence de PTH et des marqueurs osseux.

Les valeurs de référence de PTH doivent être établies dans notre population de sujets apparemment en bonne santé. Il est toutefois fondamental de bien définir les critères d'inclusion et de non inclusion pour cette population de référence. Les critères de non inclusion correspondent à toute situation pouvant potentiellement modifier la sécrétion de PTH. Comme on sait qu'un déficit ou une insuffisance en vitamine D peuvent induire une augmentation de la sécrétion de PTH, il paraît logique de ne pas inclure de la population de référence tout sujet ayant une insuffisance en vitamine D comme cela a été proposé par différents auteurs (258) et en particulier lors de la dernière conférence de consensus sur le diagnostic et la prise en charge de l'hyperparathyroïdie primitive asymptomatique (259). Ceci suppose toutefois de mesurer la 25OHD dans cette population de référence, chose qui est faite dans notre étude.

Les valeurs de PTH (intervalle à 95%) seront données pour la population étudiée dans son ensemble, pour les seuls sujets ayant une 25OHD > 20 ng/ml et pour ceux ayant une 25OHD > 30 ng/ml.

Le tableau n°33 ci-dessous représente l'influence du statut vitaminique D sur les valeurs de référence de la PTH.

Tableau n°33 : influence du statut vitaminique D sur les valeurs de référence de la PTH

	<b>Quelque soit le seuil de la 25OHD (842)</b>	<b>25OHD &gt; 20 ng/ml (517)</b>	<b>25OHD &gt; 30 ng/ml (323)</b>
	<b>PTH (pg/l)</b>	<b>PTH (pg/l)</b>	<b>PTH (pg/l)</b>
<b>Moyenne ± IC</b>	41,28 ± 1,05	35,42 ± 1,11	29,82 ± 0,97
<b>Médiane (min – max)</b>	39,74 (19,37 – 73,67)	32,17 (17,65 – 70,54)	26,49 (16,57 – 49,83)
<b>3ème-97ème percentile</b>	20,72- 69,77	20,12- 65,38	19,43- <b>48,85</b>

On observe sur le tableau n°33 que pour un seuil optimal de 25OHD supérieur à 30 ng/ml, la limite supérieure de la PTH est de 49 pg/ml, elle est de 25-35% plus basse que la norme fournie par le laboratoire qui est de 65 pg/ml.

Dans notre pratique quotidienne, cette nouvelle valeur de référence de la PTH améliorera la sensibilité diagnostique de l'hyperparathyroïdie primaire asymptomatique sans en diminuer la spécificité.

## 10. Déformations osseuses

Nous allons dans ce chapitre recenser les différentes déformations osseuses retrouvées chez notre population. Nous prendrons en considération uniquement les déformations osseuses touchant les membres inférieurs définies cliniquement à savoir le genu varum et le genu valgum. Les autres déformations n'ont pas été recherchées et ne feront donc pas l'objet de notre sujet.

Pour rappel le genu varum est défini par une distance inter-condylienne interne supérieure à 5 centimètres et le genu valgum par une distance inter-malléolaire interne supérieure à 5 centimètres comme cela a été déjà cité dans la littérature. (232)

Le tableau n°34 ci-dessous représente la répartition des élèves selon la présence ou non de déformations osseuses.

Tableau n°34 : Répartition de l'effectif selon la présence ou non de déformations osseuses.

Déformations osseuses					
	OUI	Pourcentage	NON	Pourcentage	p
	72	16,55%	363	83,45%	
<b>Sexe*</b>					
Filles	50	69,44%	182	50,14%	0,003
Garçons	22	30,56%	181	49,86%	
<b>Age*</b>	12,68 ± 0,56		9,7 ± 0,3		< 0,001
<b>IMC *</b>	20,44 ± 0,96		17,63 ± 0,27		< 0,001
Poids normal	57	79,17%	346	95,32%	< 0,001
Surcharge pondérale	9	12,50%	14	3,86%	0,006
Obésité	6	8,33%	3	0,83%	< 0,001
<b>Phototype</b>					
Teint clair *	18	25,00%	167	46,00%	< 0,001
Teint mate	30	41,67%	131	36,09%	0,37
Teint brun ou noir *	24	33,33%	65	17,91%	0,003
<b>Exposition au soleil</b>					
< 15 *	60	83,33%	108	29,75%	< 0,001
15 - 30 *	4	5,56%	75	20,66%	0,002
> 30 *	8	11,11%	180	49,59%	< 0,001
<b>Conditions de vie</b>					
1*	16	22,22%	13	3,58%	< 0,001
2*	33	45,83%	77	21,21%	< 0,001
3*	20	27,78%	215	59,21%	< 0,001
4*	3	4,17%	58	15,98%	0,008
<b>Apport Alimentaire en Vitamine D*</b>	115 ± 8		141 ± 3		< 0,001
<b>Ration calcique *</b>	584 ± 34		685 ± 20		< 0,001
<b>Taux sérique vitamine D Eté *</b>	16,95 ± 1,92		27,53 ± 0,66		< 0,001
Seuil 30 *	65	90,28%	189	52,07%	< 0,001
Seuil 20 *	50	69,44%	80	22,04%	< 0,001
Seuil 12 *	29	40,28%	6	1,65%	< 0,001
Seuil 10 *	21	29,17%	3	0,83%	< 0,001
<b>PTH Eté *</b>	44,94 ± 3,23		33,97 ± 1,27		< 0,001
<b>Taux sérique vitamine D Hiver *</b>	13,33 ± 1,69		23,29 ± 0,79		< 0,001
Seuil 30 *	65	91,55%	201	59,64%	< 0,001
Seuil 20 *	58	81,69%	111	32,94%	< 0,001
Seuil 12 *	39	54,93%	32	9,50%	< 0,001
Seuil 10 *	28	39,44%	18	5,34%	< 0,001
<b>PTH Hiver *</b>	57,81 ± 3,10		45,60 ± 1,76		< 0,001
<b>Phosphatases alcalines *</b>	403 ± 30		234 ± 16		< 0,001

On observe que les élèves qui présentent des déformations osseuses cumulent tous les facteurs de risque de l'hypovitaminose D par rapport aux élèves sans déformations osseuses.

L'insuffisance en vitamine D est plus élevée chez les élèves avec déformations osseuses que chez ceux sans déformations. (P<0,001)

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les filles que chez les garçons dans la population avec déformations osseuses.

L'hypovitaminose D est plus importante chez les élèves qui sont en surpoids et obèses avec déformations osseuses par rapport aux élèves sans déformations osseuses. (P<0,001).

La fréquence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les élèves avec déformations osseuses ayant le phototype mat et brun que ceux n'ayant pas de déformations osseuses. (P<0,001)

Les élèves avec déformations osseuses avec une exposition solaire quotidienne inférieure à 15 minutes ont une prévalence de l'insuffisance en vitamine D plus élevée que ceux sans déformations. (P<0,001)

L'hypovitaminose D est plus élevée chez les élèves avec déformations osseuses aux conditions de vie mauvaises et pauvres. (P<0,001)

L'apport alimentaire quotidien en vitamine D ainsi que la ration calcique quotidienne sont plus bas chez les élèves avec déformations osseuses. (P<0,001)

Les élèves qui présentent des déformations osseuses ont un des taux d'insuffisance en vitamine D plus élevés que la population non déformée et ce à différents seuils de vitamine D utilisés. (P<0,001)

Les taux de la parathormone (PTH) ainsi que des phosphatases alcalines (PAL) sont plus élevés dans la population avec déformations osseuses.

# **DISCUSSION**

A notre connaissance, c'est le premier rapport sur le statut vitaminique D chez un groupe d'enfants et adolescents en bonne santé, représentatif de la population pédiatrique en milieu urbain du nord d'Algérie.

Nous montrons que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D, définie par un niveau sérique de la 25OHD < 20ng/ml, est fréquente dans cette population pédiatrique, spécialement à la fin de l'hiver

### **1- Prévalence de l'hypovitaminose D**

Plusieurs études menées dans différents continents ont constaté la forte prévalence de l'hypovitaminose D

Actuellement, il n'existe pas de définition standard du statut vitaminique D.

De nombreux experts prônent des seuils de 25 OH D inférieurs à 30 ng/ml, ceci n'étant bien sûr pas un consensus absolu car d'autres s'attachent sur des valeurs de 40 ng/ml voir plus s'appuyant sur des preuves suffisantes (151)

Chez l'enfant, le seuil de 20 ng/ml est celui retenu comme définissant le déficit en vitamine D. (58)

Dans notre étude, les résultats obtenus sont les suivants :

➤ Au seuil de 20 ng/ml

En été, la prévalence de l'hypovitaminose D est relativement importante puisqu'elle concerne **30%** soit un tiers de notre population.

En hiver, la prévalence de l'hypovitaminose D est de **41%**, ceci contraste avec l'importance de l'ensoleillement (2660 heures /an) et de la latitude de la région étudiée à 36°N.

Cette prévalence a une influence saisonnière à savoir qu'elle est plus importante en hiver que l'été.

➤ Au seuil de 12 ng/ml

- En été, la carence en vitamine D (vitamine D < 12 ng/ml) a concerné 38 élèves soit 8,5%
- En hiver, la carence en vitamine D a concerné 71 élèves soit 17,5%.

Le déficit sévère en vitamine D (vitamine < 5 ng/ml) a intéressé 2 élèves soit 0,45% qui n'avaient aucun signe clinique ou biologique (hypocalcémie, hypophosphorémie).

Aucune étude n'a été rapportée en Afrique du Nord, bien qu'il ait été noté que la carence en vitamine D soit fréquente chez les enfants marocains vivant aux Pays-Bas (152), ainsi que chez les femmes vivant en Algérie (100), au Maroc (153) et en Tunisie (75), nous n'avons pas trouvé de données sur les taux de 25OHD d'enfants et /ou adolescents vivants dans ces régions ensoleillées.

Les seules données connues chez les enfants en bonne santé vivant dans un pays méditerranéen, situé à une latitude qui est semblable au nord de l'Algérie, ont montré une forte proportion d'insuffisance en vitamine D (72). Dans cette étude réalisée à Beyrouth (Liban), les adolescents âgés entre 10-16 ans avaient un niveau 25OHD moyen entre 17 et 22 ng/ml, respectivement au printemps et à l'automne. Ces valeurs sont plus faibles que ce que nous avons trouvé chez l'ensemble de notre population d'enfants âgés de 5-15 ans, mais étaient semblables à nos données lorsque l'analyse s'était limitée aux enfants âgés entre 11-15 ans. Le tableau n°35 ci-dessous résume quelques études sur la prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde.

Tableau n°35 : Prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde.

Auteurs	Pays, N°	Effectif	Âge	Seuil ng/ml	Saison	Prévalence,%
El-Hajj Fuleihan G et al. Pediatrics. 2001	Liban, 33-35°	177	10-16	20	Été-hiver	40-65
Andersen R et al. Eur J Clin Nutr. 2005	Irlande du nord 54-55°	199	12-15	20	Été-hiver	30 - 43
Yael Oren et al. Isr Med Assoc J.2010	Israël 31-32°	195	5-20	20	Été	27
Hirschler V. Pediatr Diabetes. 2013	Argentine, 45°	290	9-13	20	Toute l'année	47
Puri S et al . Br J Nutr. 2008	Inde, 37°	404	6-18	20	Toute l'année	91
Sulin Cheng et al. Am J Clin Nutr. 2003	Finlande ,64°	193	10-12	10-16	Toute l'année	46
Naude CE et al. Nutrients.2012	Afrique du sud, 34 S°	81	12-16	20	Toute l'année	70
Nesibe A et al. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2012	Turquie, 40°	440	0-16	20	Toute l'année	40
Série	Algérie, 36°	435	5-15	20	Été-hiver	30 - 41

Les concentrations 25OHD trouvées chez nos enfants sont similaires (voire inférieures) à ce qui a été rapporté dans des études chez les enfants du même âge vivant dans les pays européens, américains ou les pays Nordiques.

Par exemple, les enfants âgés de 12-15 ans vivant en Irlande du Nord avaient une concentration moyenne de 25OHD à 25,72 ng/ml tout le long de l'année avec des niveaux plus bas en hiver (22,68 ng/ml) qu'en été (31,24 ng/ml) (76). De même, les enfants âgés de 4-18 ans provenant des différentes régions de l'Angleterre ont un niveau moyen de 25OHD à 24,84 ng/ml (154), alors que les enfants américains âgés de 6-11 ans, issus de la cohorte NHANES 2001-2006 avaient un niveau 25OHD moyen de 26,4 ng/ml (155). Cela trouve son explication dans la politique nutritionnelle de ces pays qui consistent à l'encouragement à la consommation des produits lactés et enrichis en vitamine D.

Parmi les enfants / adolescents de race blanche vivant en Europe occidentale, seuls ceux qui vivent dans les pays les plus septentrionaux semblent avoir des taux de 25OHD inférieurs à ceux de nos enfants algériens et que l'on trouve par exemple chez les enfants finlandais âgés de 7-19 ans dont les niveaux sériques moyens en hiver sont de 41 (filles) et 18 ng/ml (garçons), malgré l'apport en vitamine D proche de la quantité recommandée de 400 UI / jour dans ce pays (156).

Les taux sériques les plus bas de 25OHD rapportés chez les enfants en bonne santé vivants dans leur pays d'origine ont été obtenus dans les pays ensoleillés à proximité de l'équateur comme l'Inde où les filles vivant à Delhi avaient une concentration moyenne de 25OHD de 12,76 ng/ml au cours du mois de Juillet (89). Cela est probablement dû au manque d'exposition solaire et les habitudes de vie des enfants.

Nous rapportons quelques données de la littérature et ce en fonction des différents continents

- Population d'Afrique :

Colmant A et al ont étudié le statut vitaminique D chez des enfants maghrébins de plus de 10 ans, immigrés en France, entre le 1<sup>er</sup> février et le 30 avril 1984. Au seuil de 4 ng/ml, un déficit en vitamine D a été retrouvé chez 50% de l'échantillon. (157)

Le statut des enfants marocains a concerné la communauté immigrée vivant aux Pays Bas. L'étude a été réalisée à des périodes différentes à la Haye (février/avril) et Rotterdam (mai/juin) auprès des enfants âgés de 8 ans, d'origine turque, marocaine et caucasienne.

Au seuil de 8 ng/ml, Le déficit en vitamine D a concerné 23% de la population marocaine (152).

De même qu'un travail chez des enfants sud-africains scolarisés, en bonne santé ayant concerné la tranche d'âge de 12 à 16 ans, a trouvé une prévalence de l'hypovitaminose D à 70% au seuil de 30 ng/ml et ce malgré l'importance de l'ensoleillement. (158)

- Population Européenne:

- En France:

Guillemant J et al ont évalué le statut vitaminique D auprès d'un effectif de 175 adolescents âgés de 13 à 17 ans, vus à la fin de l'été et à la fin de l'hiver, vivant à Paris (49N°). A la fin de l'été, le taux sérique de la 25 OH D passe de 24,4±4 ng/ml pour décroître à 8,2±2,4 ng/ml à la fin de l'hiver (p=0,0001). A la fin du mois de mars, les concentrations moyennes de 25 OHD étaient très abaissées chez 34% des adolescents. (78)

- En Espagne :

Dans une étude transversale menée par Docio S et al à Cantabria(43N°, nord de l'Espagne) chez un échantillon réduit de 94 enfants d'âge moyen 8 ±2 ans. Il a été constaté à la fin de l'été, au seuil de 20 ng/ml, une prévalence de l'insuffisance en vitamine D de 12 % ; à la fin de l'hiver, ce taux passe à 80%. (96)

Rodríguez Sangrador M et al (159), dans un travail prospectif mené chez 47 adolescents, ont montré que pendant l'été, l'insuffisance en vitamine D au seuil de 20 ng/ml a affecté 17% de la population, ce taux passant à 63% en hiver.

- Dans une étude Finlandaise (latitude :64°N),évaluant le statut vitaminique D consacrée qu'à des filles pré-pubères de 10 à 12 ans (N=193), la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 46% au seuil compris entre 10 et 16 ng/ml. (156)

- Dans un travail mené par Outila et al en Finlande (Helsinki, 60 ° N) au cours de l'hiver sur178 adolescentes volontaires âgées entre 14-16 ans en bonne santé, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D a été de 61,8% au seuil de 16 ng/ml et de 13,5% au seuil de 10 ng/ml. (54)

➤ Grande Bretagne:

L'enquête nationale nutritionnelle anglaise réalisée dans les ménages (50-53N°), the National Diet and Nutrition Survey (NDNS), a montré que 35,1% des 1102 enfants âgés de 4 à 18 ans ont une insuffisance en vitamine D au seuil de 20 ng/ml. (154)

• Moyen Orient et Asie :

Dans une étude menée par Yael Oran et al en Israël, dans une zone côtière avec un climat méditerranéen chaud (latitude 30-33 ° N), sur des enfants âgés entre 5 et 20 ans, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 26,5% au seuil de 20 ng/ml et de 79,4% au seuil de 30 ng/ml. (160).

Un travail conduit par Moussavi M, fait à Isfahani (Iran) (latitude 32° N) sur un échantillon représentatif de 318 collégiens âgés entre 14 et 18 ans, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 46,2% au seuil de 20 ng/ml. Ce taux passe à 72,2% au seuil de 32 ng/ml. (92)

Une autre étude transversale menée à Téhéran (Iran) par Rabbani. A et al sur 963 enfants en bonne santé âgés entre 7 et 18 ans, l'hypovitaminose D au seuil de 20 ng/ml était retrouvée chez 53,6% des filles et 11,3% des garçons. (161)

Une étude réalisée en Turquie (Kocaeli, 40°N) sur un effectif réduit de 89 adolescentes âgées entre 13 et 17 ans, l'insuffisance en vitamine D est de 43,8% au seuil de 20 ng/ml ceci est probablement liée au port de vêtements couvrants. (162)

Toujours en Turquie (Ankara), d'après un travail mené par Nesbibe Andiran et al évaluant le statut vitaminique D chez 440 enfants âgés entre 0 et 16 ans vus entre janvier 2008 et janvier 2010, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 40% au seuil de 20 ng/ml. (163)

Au nord de l'Inde (latitude 26° N), une étude transversale menée sur une année n'ayant concerné que 121 adolescentes, la prévalence de l'hypovitaminose est de 88,6% au seuil de 20 ng/ml. (164)

Un travail fait à Djeddah (Arabie saoudite) (latitude 21° N) sur 433 adolescentes âgées entre 12 et 15 ans, la prévalence de l'hypovitaminose D est de 81 % au seuil de 20 ng /ml et ce malgré l'ensoleillement important. (93)

Une étude transversale au Qatar (25° N) portant sur 458 jeunes enfants âgés de moins de 16 ans entre Aout 2007 et Mars 2008, la prévalence de l'hypovitaminose D est de 68,8 % au seuil de 20 ng/ml. (165)

Dans une étude transversale menée à Hangzhou (latitude: 30 ° N), la capitale de la province du Zhejiang, au sud-est de la Chine, évaluant le statut vitaminique D sur plus de 6000 sujets âgés entre 1 mois et 16 ans, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 46,4% chez les enfants dont la tranche d'âge est comprise entre 6 et 16 ans et ce au seuil de 20 ng/ml. Cette prévalence passe à 100 % au seuil de 30 ng/ml. (166).

L'enquête nationale sur la santé et la nutrition coréenne (33-38N°), the fourth National Health Examination Surveys (KNHANES IV), conduite entre 2008 et 2009 sur un total de 4276 personnes âgées entre 10 et 40 ans, a estimé la prévalence de l'insuffisance en vitamine D à 50% au seuil de 20 ng/ml et à 27% au seuil compris entre 20-30 ng/ml. La carence en vitamine D a été retrouvée dans 18,8% au seuil de 10 ng/ml. (167).

Lee YA et al(168), dans un travail réalisé à Séoul à une latitude : 37,52° N, similaire à la notre, chez une centaine d'enfants pré-pubères d'âge moyen de 9,3±1,9 ans, ont estimé la prévalence de l'insuffisance en vitamine D à 29% au seuil de 20 ng/ml.

- Etats Unis d'Amérique et Amérique latine :

Une étude de grande ampleur est parue à partir de la cohorte américaine National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), réalisée entre 2001 et 2004 à une latitude 38° N, issue de la population générale dont l'objectif initial était la recherche des facteurs de risque cardiovasculaires. Au total, 6275 prélèvements ont été effectués sur des enfants âgés entre 1 et 21 ans. La prévalence de l'hypovitaminose D est de 61% au seuil compris entre 15-29 ng/ml et conclut à l'association aux risques cardiovasculaires. (169)

Dans une autre étude, toujours à partir de la cohorte américaine NHANES, réalisée entre 2001 et 2006 sur les enfants âgés entre 1 et 11 ans, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D chez les 6-11 ans est de 73% au seuil de 30 ng/ml, elle est de 18% au seuil de 10 ng/ml. (155)

Une enquête nationale menée au Mexique (19° N) sur 1025 enfants âgées entre 2 et 12 ans, l'hypovitaminose D est retrouvée dans 10% des enfants âgés entre 6-12 ans, tranche

d'âge se rapprochant de notre travail, au seuil de 20 ng/ml sans précision de la saison de prélèvement, cette prévalence passe à 18% au seuil compris entre 20 et 30 ng/ml. (170)

Une enquête nationale en Nouvelle Zélande sur trois grands districts (35-46°S), The 2002 National Children's Nutrition Survey, réalisée en milieu scolaire sur des enfants âgés entre 5 et 14 ans, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est respectivement de 41%, 59% et 25% au seuil de 15 ng/ml selon le district concerné par l'étude. (84)

Un travail évaluant le statut vitaminique D chez 290 enfants indiens autochtones vivant en haute altitude (33° N) en Argentine d'âge moyen de 10,7±2,9 ans a retrouvé une prévalence de l'hypovitaminose D de 46,9% au seuil de 20 ng/ml et 49,7% avaient un déficit sévère au seuil de 10 ng/ml. Aucun enfant n'a un seuil dépassant 30 ng/ml. (171)

Le statut vitaminique D a été évalué au Brésil (-10° N) chez 234 adolescentes en bonne santé âgées entre 7 et 18 ans. 36,3% des filles avaient une insuffisance en vitamine D au seuil de 20ng/ml et 54,3% entre 20 et 29 ng/ml. (172).

Dans une étude réalisée à Calgary (ALBERTA, sud du Canada, 60° N) sur 1442 enfants âgés entre 2 et 13 ans, la prévalence de l'hypovitaminose D est de 37,4% au seuil compris entre 15 et 30 ng/ml. (173)

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est fréquente dans notre étude surtout en hiver. Son incidence se rapproche de celle retrouvée chez la population marocaine immigrée (152), en Turquie (163), en Chine (166), en Corée(167) et en Argentine (171) et Israël(160). Elle est plus fréquente qu'au Mexique et au Canada malgré notre latitude (36° N) plus proche de l'équateur.

D'autres facteurs sont impliqués comme : le phototype, la saison, l'altitude, les apports alimentaires en vitamine D, l'IMC, le stade pubertaire, les conditions de vie et l'activité physique, les habitudes vestimentaires et religieuses objet de l'analyse qui suit.

## **2. Facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D**

Dans notre étude, nous avons identifié plusieurs facteurs potentiels de l'insuffisance de la vitamine D (concentration 25OHD en-dessous de 20 ng/ml) qui sont ressortis à l'analyse multivariée

## 2.1. Saison

L'insuffisance en vitamine D contraste avec l'importance de l'ensoleillement en Algérie, 2665 d'heures d'ensoleillement /an en moyenne et une latitude à 36N°.

- L'analyse de la prévalence de l'insuffisance en vitamine D montre une différence significative entre la saison d'été et d'hiver (29,89% en été et 41,42% en hiver :  $p < 0,001$ )
- La saison d'hiver est significativement associée à l'insuffisance en vitamine D ( $P < 0,0001$ ) avec un OR de 0,6 (0,45 – 0,80).

Le tableau n°36 ci-dessous représente les travaux de la littérature en rapport avec la saison.

Tableau n°36 : Taux sériques moyens de la vitamine D en fonction de la saison

Auteurs	Pays	Latitude N°	Age (ans)	25OHD été	25OHD hiver	P
Hill TR et al. Osteoporosis Int 2010	Irlande	54-55°	12-15	31,24	22,68	< 0,001
El-Hajj Fuleihan G et al. Pediatrics. 2001	Liban	33-35°	10-16	28,54	23,78	< 0,001
Guillemant J et al. Osteoporos.Int.1999	France	46°	13-17	23,4	8,24	< 0,001
Docio S et al. J Bone Miner Res. 1998	Espagne	43°	?	29.1	15.4	< 0,001
Olmez D et al. Acta Pædiatrica, 2006	Turquie	38°	14-18	34	51	0,03
Ala-Houhala M et al. Acta Paediatr Scand.1984	Finlande	66°	2-17	27,2	13,3	< 0,001
Stein EM et al. Am J Clin Nutr. 2006	Etats Unis	42-43°	4-8	42,8	29,76	< 0,001
Lee YA et al. J Bone Miner Metab. 2013	Corée	37°	8-11	17,7	47,4	0,008
Série	Algérie	36°	5-15	25,78	21,56	< 0,001

Comme rapporté dans d'autres études réalisées chez les enfants dans divers pays (50, 72, 95,96), nous avons constaté que les concentrations 25OHD des enfants algériens étaient beaucoup plus inférieures à la fin de l'hiver qu'à la fin de l'été. Ceci peut sembler évident chez les enfants vivants à une latitude au-dessus de 45-50 degrés dus au manque de rayonnement d'UVB en hiver dans ces pays (50, 95,154), par contre cela peut sembler étonnant dans les pays ensoleillés situés à une latitude inférieure.

Une explication possible est que, les rayons d'UVB étant présents pendant une période beaucoup plus longue dans ces pays ensoleillés, ils peuvent seulement être efficaces en hiver pendant une durée chaque jour (autour du midi), à un moment où les enfants sont à l'intérieur.

Des variations saisonnières du taux de la vitamine D ont été rapportées avec un taux maximal en été et minimal en hiver chez des enfants dans différentes régions du monde.

En France, des études réalisées chez des apprentis jockeys âgés de 13 et 17 ans ont montré une nette variation des taux saisonniers qui chutaient en moyenne de 23,4 ng/ml à la fin de l'été à 8,24 ng/ml, à la fin de l'hiver (78)

En Espagne, Docio. S et col. (96) ont, dans une étude réalisée sur 21 enfants, observé une variation saisonnière avec un taux plus faible en hiver et le plus élevé en été ( $29.1 \pm 9.9$  en été vs.  $15.4 \pm 5.4$  ng/ml en hiver,  $p < 0.001$ ).

A Beyrouth (Liban, 33,5N°), El-Hajj Fuleihan .G et col (72), en 1999, dans une étude chez des enfants écoliers âgés entre 10 et 16 ans, ont retrouvé une variation saisonnière. L'hypovitaminose D (<20 ng/ml) était respectivement de 65% en fin d'hiver et 40% en fin d'été.

Une étude réalisée à Izmir (Turquie) par Olmez D et al chez 64 adolescentes âgées entre 14 et 18 ans en bonne santé a retrouvé une variation saisonnière avec une insuffisance en vitamine D de 59,4 % en fin d'hiver et 25% en fin d'été. (174)

En chine (166), dans une étude observationnelle de Zhiwei Zhu et al chez plus de 6000 enfants de moins de 16 ans. La prévalence de l'insuffisance en vitamine D durant le printemps est de 50% alors qu'elle atteint 93,7% en fin d'hiver.

Toujours en Chine, Du X et al (175) ont retrouvé dans une étude observationnelle sur 1248 filles âgées entre 12 et 14 ans, une variation saisonnière de la vitamine D. La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 45,2% en hiver et de 6,7% en été ( $p < 0,00005$ ).

Ala-Houhala et al (176) dans leur étude chez 564 enfants âgés de 2-17 ans vivants au sud de la Finlande, les concentrations moyennes de 25-OHD étaient significativement plus faibles en hiver ( $13,3 \pm 10,8$  ng / ml) qu'en été ( $27,2 \pm 10,3$  ng / ml) dans tous les groupes d'âge ( $p < 0,001$ )

Stein EM et al (82) ont montré dans un travail réalisé chez 168 filles pré-pubères âgées entre 4 et 8 ans au sud-est des états Unis, une variation saisonnière des taux sériques de 25 OH D allant de 29,76 ng/ml en fin d'hiver à 42,8 ng/ml en été.

Le même constat a été fait par Hill TR et al(177) dans leur travail, à savoir l'existence d'une variation saisonnière des taux de vitamine D avec une prévalence d'insuffisance de 46% en hiver et de 17% en été.

L'enquête nationale en nouvelle Zélande, The 2002 National Children's Nutrition Survey, concernant les enfants âgés entre 5 et 14 ans, a montré que la saison est un déterminant majeur de l'hypovitaminose D. (171)

Rodríguez Sangrador M et al (159), dans une étude transversale menée en Espagne auprès de 47 adolescents, ont trouvé une variation saisonnière de la vitamine D avec des taux sériques de 25OHD plus élevés en l'été qu'en hiver (respectivement  $24,62 \pm 4,34$  ng/ml et  $18,32 \pm 3,71$  ng/ml).

Un travail mené à Ushuaia ( $55^{\circ}$ N, Argentine) par Oliveri MB et al, en 1993 sur 42 enfants d'âge moyen  $8,5 \pm 1,8$  ans, ont trouvé une variation saisonnière de la vitamine D avec des taux sériques moyens de  $18,4 \pm 7,3$  ng/ml en été et  $9,8 \pm 3,8$  ng/ml en hiver (178).

Enfin, Lee YA et al(168), dans une étude transversale menée auprès d'une centaine d'enfants coréens, ont trouvé une variation saisonnière de la vitamine D avec une prévalence d'insuffisance en vitamine D de 47,4% en hiver et de 17,7% en été. ( $P=0,008$ ).

## **2.2. Sexe**

Les études concernant le lien entre le sexe et le statut vitaminique D sont contradictoires. Il semblerait que les filles aient des taux sériques en 25 OH D plus bas que les garçons. Les habitudes socioreligieuses font que les adolescentes s'exposent peu au soleil sous l'influence des vêtements couvrants (50, 72,155).

Dans notre travail, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus élevée chez les filles (35,78%) que les garçons (23,15%) avec une différence significative ( $p < 0,001$ ).

Une étude de la cohorte américaine National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), portant sur des enfants âgés entre 1 et 21 ans, a mis en évidence une prévalence de l'insuffisance en vitamine D de 71% chez les filles et de 67% chez les garçons (155).

De même qu'une étude réalisée par Mansour MM (179) à Djeddah (Arabie Saoudite) sur 510 enfants en bonne santé âgés entre 4 et 15 ans, a mis en évidence une prévalence de l'insuffisance en vitamine D plus élevée chez les filles (56,86%) que chez les garçons (43,14%) avec une différence significative ( $P = 0,019$ ).

Rockell JE et al, dans l'enquête nationale sur la nutrition en Nouvelle Zélande (35-46N°) sur des enfants âgés entre 4 et 15 ans, ont noté que les taux sériques moyens en vitamine D étaient plus faibles chez les filles que chez les garçons. (84)

Hill TR et al (177), ont montré en Irlande du Nord chez une cohorte de 1015 enfants âgés entre 12 et 15 ans une différence des taux sériques en vitamine D entre les deux sexes avec une prévalence d'insuffisance en vitamine D de 38% chez les garçons et 55% chez les filles.

### **2.3. Age**

Comme le sexe, l'âge est un déterminant de l'hypovitaminose D (154,155).

Dans l'analyse multivariée, la tranche d'âge des 10 à 15 ans sort comme étant un facteur potentiel de l'hypovitaminose D (OR= 9,1, IC à 95%).

Les valeurs moyennes de la vitamine D baissent de façon homogène au fur et à mesure qu'on avance dans l'âge avec une différence significative ( $P < 0,001$ )

Le taux moyen de la vitamine D varie avec l'âge. Cette moyenne est de  $33,22 \pm 0,69$  ng/ml chez les enfants âgés entre 5 et 7 ans, elle est de  $29,17 \pm 1,15$  ng/ml chez ceux âgés entre 7 et 9 ans, elle est de  $27,46 \pm 1,19$  ng/ml chez les 9-11 ans,  $23,66 \pm 1,42$  ng/ml chez les 11-13 ans et  $20,32 \pm 1,72$  ng /ml chez les enfants âgés entre 13 et 15 ans.

Des résultats similaires ont été notés dans plusieurs travaux comme ceci est représenté dans le tableau N°37 ci-dessous:

Tableau n°37 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon l'âge.

Auteurs	Pays	Tranche d'âge (ans)	Insuffisance en vitamine D (%)
Maryam A Al-Ghamdi et al. Public health Nutr. 2012	Arabie Saoudite	6-9	2,5
		10-12	26
		13-14	31
Mansbach JM et al. Pediatrics.2009	Etats Unis	1-5	63
		6-11	73
Bener A et al.Minerva Pediatr.2009	Qatar	< 16	61,6
		11-16	68,8
Michael Absoub et al. PloS One. 2011	Angleterre	4-8	4,65
		14-18	71,35
Série	Algérie	5-7	3,77
		7-9	15,9
		9-11	13,8
		11-13	42,4
		13-15	57

Il semblerait que le lien entre la vitamine D et l'âge soit influencé par les habitudes de la vie : les adolescents font moins d'activités physiques, s'exposent peu au soleil avec une tendance sédentaire par rapport aux enfants.

Dans l'étude de Maryam A Al-Ghamdi et al (180) menée à Djeddah (Arabie Saoudite) sur 300 enfants scolarisés âgés entre 6 et 18 ans, les taux sériques moyens en vitamine D baissent de façon homogène avec l'âge. Ce taux est de  $8,8 \pm 3,76$  ng/ml chez les enfants de 15-18 ans, il est de  $16,48 \pm 3,72$  ng/ml chez les enfants de 6-9 ans.

Les sujets âgés ont en général des taux de 25OHD plus faibles que les sujets jeunes d'une même région. Ceci a été démontré dans l'étude NHANES III où l'âge moyen augmentait significativement au fur et à mesure des quartiles descendants de 25OHD (155).

Hirschler. V(171), dans une étude transversale en Argentine sur 290 enfants dont l'âge moyen est de  $10.7 \pm 2.9$  ans, a montré une corrélation inverse significative entre le taux sérique moyen de 25OHD et l'âge ( $r = 0,14$ ).

Le même constat a été fait par Garanty-Bogacka B (181) auprès d'un effectif réduit de 64 adolescents, ainsi que par Bener A et al (165) chez des enfants Qataris âgés de moins de 16 ans.

Il semblerait que le lien entre la vitamine D et l'âge soit influencé par les habitudes de la vie : les adolescents font moins d'activités physiques, s'exposent donc peu au soleil avec une tendance sédentaire par rapport aux enfants. De même que les habitudes socioreligieuses font que les adolescentes s'exposent peu au soleil sous l'influence des vêtements couvrants.

#### **2.4. IMC :**

L'IMC étant un déterminant important de l'hypovitaminose D, ceci trouve son explication du fait que la production hépatique de la 25 OH D est diminuée lorsque la masse grasse est importante. La vitamine D étant stockée dans les cellules adipeuses qui diminuent sa biodisponibilité. (1)

Nous avons été étonnés de ne pas retrouver l'indice de masse corporelle (IMC) comme étant facteur de risque d'hypovitaminose D en analyse multivariée. Cela est dû probablement au faible effectif des sujets en surpoids (N=23) et des sujets obèses (N=6), expliquant un manque de puissance statistique à détecter une interaction indépendante. Néanmoins, 100% de nos enfants en surpoids et/obèses ont un taux sérique de 25OHD  $< 20$  ng/ml et ce aux deux saisons, septembre et mars (tableau 2)

Les élèves présentant un surpoids (N=23) semblent plus concernés par l'insuffisance en vitamine D avec un taux moyen de 25 OH D de  $23,96 \pm 0,77$  ng/ml par rapport aux élèves ayant un poids normal chez qui le taux moyen en 25OH D est de  $26,96 \pm 0,49$  ng/ml.

Le même constat est noté avec les élèves présentant une obésité (N=6) avec un taux moyen en 25 OH D de  $23,29 \pm 2,35$  ng/ml.

Le tableau n°38 ci-dessous représente la prévalence de l'hypovitaminose D selon l'IMC.

Tableau n°38 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon l'IMC

Auteurs	Pays	Effectif + IMC	Prévalence insuffisance Vit D %	P
Alemzadeh Ret al. Metabolism.2008	USA	127 Obèses	74%	< 0,001
Khadgawat R et al. Int J Endocrinol. 2012	INDE	62 Obèses	79%	0,03
Codoñer-Franch P. J Pediatr.2012	ESPAGNE	66 Obèses 39 Non Obèses	30% 21%	0,002
Lagunova Z et al. Pediatr Diabetes. 2011	NORVEGE	102 Obèses et Non Obèses	25% 19%	< 0,001
Zhang CX et col. Eur J Nutr.2008	CHINE	215 41 Surpoids 65 Obèses	29% 49%	< 0,001
Rajakumar K et al. Obesity.2008	PENNSYLVANIE (USA)	21 Obèses 20 Non Obèses	57% 40%	NS
Série	Algérie	435 23 Surpoids 9 Obèses	100% 100%	NS

Ailleurs, les résultats des différents auteurs divergent, Alemzadeh R et al ont montré qu'il y'a une relation inverse entre l'IMC et la vitamine D chez des enfants et adolescents obèses. L'hypovitaminose D a été identifiée chez 74% des sujets obèses, tandis que la carence en vitamine D a été observée chez 32,3% de la cohorte. (182)

Khadgawat R et al ont constaté la même chose dans un travail réalisé à New Delhi (Inde) chez 62 enfants et adolescents obèses âgés entre 6 et 17 ans, ce qui pourrait être un biais de sélection contrairement à notre échantillon fait en population. Tous les enfants avaient une carence en vitamine D avec un taux moyen de 25 OH D de  $8,5 \pm 4,2$  ng / ml. (183)

De même qu'en Espagne, Codoñer-Franch P et col (184), lors d'un travail mené que sur des enfants obèses âgés entre 7 et 14 ans, ont trouvé une prévalence de l'insuffisance en vitamine D de 30% au seuil de 20 ng/ml.

Lagunova Z et al à Oslo (Norvège), lors d'un travail réalisé sur 102 enfants uniquement en surcharge pondérale et obèses âgés entre 8 et 19 ans, ont trouvé une prévalence de l'hypovitaminose D à 19% au seuil de 20 ng/ml et de 50% au seuil de 30 ng/ml. (185),

Dans une étude transversale nationale de nutrition réalisée par Turer CB et al sur des enfants âgés entre 6 et 18 ans, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 29% chez les enfants en surpoids, de 34% chez les enfants obèses et de 49% chez ceux qui sont sévèrement obèses. (186)

Zhang CX et col, en chine, dans un travail réalisé en population, sur 215 enfants écoliers de 7 à 15 ans, ont montré qu'il y'a une relation inverse entre l'IMC et la 25 OH D. (187)

Dans une étude cas-témoins réalisée par Rajakumar K et al en Pennsylvanie (Etats Unis) sur des enfants afro-américains âgés entre 6 et 10 ans, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est de 57% chez les obèses versus ,40% chez les non obèses avec une différence significative. (188)

Elizondo-Montemayor L, dans une enquête cas-témoins menée sur 198 écoliers (99 obèses vs 99 non obèses) âgés entre 6 et 12 ans, issus de l'école publique, conclut à une forte prévalence de la carence en vitamine D et à l'association inverse entre la concentration sérique de 25OHD et de l'obésité. (148)

Razzaghy-Azar M et al, dans un travail réalisé sur 313 enfants et adolescents en bonne santé, âgés entre 8 et 18 ans, ont montré que l'obésité est un déterminant majeur d'un statut vitaminique D bas et que les sujets obèses avaient les taux sériques de vitamine D les plus bas. (189)

## **2.5. Le Phototype :**

Le phototype est une cause principale de la carence en vitamine D. Cela trouve son explication du fait que la pigmentation foncée diminue la synthèse de la vitamine D. Il est bien établi que les personnes de phototype foncé ont un taux de 25(OH) D inférieur à celui des personnes à phototype clair (155).

Dans notre étude, le phototype est un facteur de risque d'hypovitaminose D puisque plus la peau est foncée et plus le taux de vitamine D est bas ( $p < 0,001$ ). La prévalence de l'insuffisance en vitamine D augmente en fonction du phototype.

En été, elle est estimée à 8,7% pour le teint clair, de 78% pour le teint mat et de 92% pour le teint brun.

En hiver, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D augmente en fonction du phototype. Elle est estimée à 22 % pour le teint clair, de 77,5% pour le teint mat et de 94 % pour le teint brun.

C'est ainsi que dans l'étude américaine nationale (NHANES III), il a été noté une différence significative entre les sujets blancs, hispaniques et noirs. Les afro-américains sont les plus carencés en vitamine D et les hommes blancs le sont moins, avec toutefois une prévalence de 35%. (98)

Dans une étude transversale de Stein EM et al (82), menée chez des filles américaines âgées entre 4 et 8 ans, les filles noires avaient des taux sériques de vitamine D plus bas que les filles blanches avec une différence significative ( $p < 0,01$ )

Le même constat est noté par Oliveri MB et col(178), malgré un effectif réduit (42 enfants argentins) et l'âge moyen de  $8,5 \pm 1,8$  an. Les niveaux de 25OHD chez les enfants à la peau claire ou foncée étaient semblables en hiver, mais étaient significativement plus élevés chez les enfants à la peau claire en été ( $20,0 \pm 7,2$  ng / l vs  $15,3 \pm 5,1$  ng / ml) ( $p < 0,05$ ).

Dong Y et al (190), dans un travail réalisé en Géorgie (33N°, Etats Unis) chez des adolescents noirs et blancs âgés entre 14 et 18 ans, les prévalences globales d'insuffisance en vitamine D ( $< 30$  ng/ml) et de carence ( $< 20$  ng/ml) étaient respectivement de 56,4% et 28,8%. Les sujets Noirs par rapport aux Blancs avaient des taux sériques de 25 OH D significativement faibles pendant toutes les saisons (hiver :  $14,36 \pm 1$  vs  $30,96 \pm 1,08$  ng/ml, le printemps :  $25,76 \pm 1,4$  vs  $40,52 \pm 1,4$  ng/ml, l'été :  $20,28 \pm 1,6$  vs  $42,72 \pm 1,6$  ng/ml; l'automne :  $21,76 \pm 1,6$  vs  $38,72 \pm 1,08$  ng/ml).

Weng FL et col (191), dans une étude réalisée sur le statut vitaminique D chez des enfants en bonne santé âgés entre 6 et 21 ans, l'analyse en modèle multi variée a noté le phototype noir comme étant un déterminant de l'insuffisance en vitamine D.

## 2.6. Le Stade Pubertaire :

La puberté représente une étape essentielle pour l'accumulation de la masse osseuse et la progression vers le pic de masse osseuse.

Entre 10 et 20 ans, l'accrétion calcique se majore de 150 à 400mg/jour selon le stade pubertaire, plus élevée aux stades 3 à 5 de Tanner (stades de développement pubertaire) qu'aux stades 1 et 2. Au moment du pic de masse osseuse, le capital calcique peut atteindre 900 à 1 000g chez les filles et 1 200 à 1 300 g chez les garçons. Ce capital est un facteur déterminant du risque ultérieur d'ostéoporose et de ses complications après l'âge de 50 ans particulièrement chez les filles. La constitution de ce pic de masse osseuse est dépendante de la conjonction de plusieurs facteurs entre l'âge de 10 ans et 20 ans dont un statut vitaminique D normal. (192)

Nous avons mis en évidence que le taux sérique moyen en vitamine D diminue au fur et à mesure qu'on avance dans les stades pubertaires avec une différence significative ( $p < 0,001$ ).

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D varie en fonction du stade pubertaire. Elle est estimée à 20% dans le stade 1, de 33,5% dans le stade 2, de 56% dans le stade 3 et de 71,5% dans le stade 4.

Des travaux similaires vont dans le sens de nos résultats, par contre différents par la taille de l'effectif et de l'âge de la population étudiée.

Zeghoud F et al (193), dans un travail réalisé en France, mené sur 53 adolescents âgés de 10 à 17 ans (dont 81% d'origine métropolitaine), vus uniquement en période hivernale, le but de cette étude est de mesurer les concentrations circulantes en 25-hydroxyvitamine D et de rechercher les signes biologiques de carence en vitamine D au moment de la phase de croissance pubertaire. Ils ont constaté que 24,5% des adolescents avaient des concentrations basses en 25-(OH) D ( $< 6$  ng/ml), cette fréquence étant encore plus élevée (38%) chez les adolescents en fin de maturation pubertaire (stades 4 et 5).

Dans un autre travail réalisé en Iran par Razzaghy-Azar M et al sur 313 enfants et adolescents âgés entre 8 et 18 ans, la moyenne de 25OHD chez les garçons est significativement plus élevée que chez les filles ( $p < 0,001$ ), ainsi que chez les pré-pubères comparativement aux sujets pubères ( $p < 0,001$ ). (189)

Ginty F et al (194), ont montré dans une étude transversale réalisée en Suisse sur un total de 92 garçons et 104 filles, âgés de 11 à 16 ans, que, dans l'ensemble, 15% des garçons et 17% des filles ont été identifiées comme étant insuffisant en vitamine D (25OHD sérique <12 ng/ml), avec la proportion la plus élevée de l'insuffisance au stade Tanner 4-5 (29%) chez les garçons et au stade de Tanner 3 (24%) chez les filles.

Esterle L et al (51) ont rapporté dans un travail chez 211 adolescentes blanches en bonne santé à des stades pubertaires IV-V (11 à 16 ans), que les valeurs basses de 25 (OH) D (< 16 ng/ml) sont observées fréquemment au cours de l'hiver-printemps à la fin de la puberté.

## 2.7. Apports alimentaires en vitamine D :

L'alimentation apporte en général de faibles quantités de vitamine D (17).

L'apport alimentaire moyen en vitamine D quotidien est estimé à : **137 ± 3 UI/J** avec une médiane de 136 UI/j (44-220 UI).

C'est un déterminant indépendant qui sort en analyse multivariée (P<0,001) avec un OR=2.8 (1.6 - 5.1) en été et un OR= 3.3 (1.9 - 5.9) en hiver.

Le tableau n°39 ci-dessous résume les apports alimentaires selon la littérature :

Tableau n°39 : Apports alimentaires moyens selon les pays.

Références	Pays	Effectif	Âge	Apport alimentaire en vitamine D (UI)	P
Lehtonen-Veromaa MK et al. Am J Clin Nutr 2002	Finlande	191	9-15	116	<0,001
Stellinga-Boelen AA et al. Eur J Pediatr.2007	Hollande	112	2-12	< 200	<0,001
Weng FL et al. Am J Clin Nutr.2007	USA	382	6-21	< 200	<0,001
Au LE et al. Public Health Nutr.2012	USA	145	?	140	<0,001
Rodríguez-Rodríguez E et al. Minerva Pediatr.2011	Espagne	102	9-13	130 ± 113	<0,001
MM Salamoun et al. Eur J Clin Nutr. 2005	Liban	385	10-16	150±159	<0,001
Série	Algérie	435	5-15	137 ± 3	<0,001

On note que les apports alimentaires sont globalement insuffisants quel que soit le pays.

L'enquête INCA 2 (France), menée en 2007 chez les enfants âgés entre 3 à 17 ans (n=1444), note que les garçons ont un apport alimentaire en vitamine D d'environ 2 µg/j (soit 80 UI/j) et les filles seulement 1µg/j (soit 40 UI/j) et ce malgré la politique nutritionnelle visant l'enrichissement des aliments en vitamine D. (24)

Lehtonen-Veromaa MK et al (56), ont montré dans une étude réalisée en 2000 jusqu'au printemps 2004, que chez 142 filles âgées entre 12 et 18 ans la consommation moyenne de vitamine D est inférieure à 7,5µg/j dans 91,5% des adolescentes en 2000 et 83,8% en 2004.

Le même auteur, Lehtonen-Veromaa MK, dans une estimation des apports alimentaires en vitamine D menée chez 191 filles de 9 à 15 ans, a montré un apport moyen en vitamine D de 2,9 µg / j (195).

Stellinga-Boelen AA et al (196), dans une étude menée chez 112 enfants âgés entre 2 et 12 ans, ont montré que l'apport alimentaire de vitamine D était inférieur à 80% des apports journaliers recommandés (AJR) chez 94% des enfants.

Weng FL et al (191) ont évalué les apports alimentaires quotidiens en vitamine D chez 382 enfants en bonne santé âgés de 6-21 vivants dans le nord des États-Unis. L'analyse multi variée a montré que l'âge (p <0,001), la race noire [odds ratio (OR): 14,2, IC 95%: 8,53, 23,5], l'hiver (OR: 3,55, IC 95%: 2,29, 5,50), et l'apport alimentaire quotidien en vitamine D inférieur à 200 UI (OR: 1,58, IC 95%: 1,02, 2,46) étaient associés à un statut vitaminique D bas.

Alemzadeh R et al (182), dans une étude transversale chez 129 enfants afro-américains et hispaniques d'âge moyen de 13 ± 3 ans, ont trouvé que l'hypovitaminose D était influencée par l'apport alimentaire en vitamine D.

Au LE et al (197), dans un travail réalisé à Boston(USA), où la politique nutritionnelle du pays consiste à l'enrichissement des aliments en vitamine D, menée entre janvier et Avril 2010, évaluant les apports alimentaires en vitamine D auprès de 145 enfants scolarisés, ont montré que l'apport alimentaire journalier moyen est de 3,5µg/j et que cet apport est associé à un taux moyen bas en 25 OH D d'une manière significative (P<0,01).

Rodríguez Sangrador M et col (159), dans une étude transversale chez 47 adolescents espagnols, évaluant les apports alimentaires quotidiens en vitamine D, ont trouvé que 66% de l'échantillon n'ont pas atteint les apports normalement recommandés en vitamine D (5µg/j).

Rodríguez Rodríguez-E et al (198), dans une étude observationnelle transversale menée dans les écoles à Madrid (Espagne) en 2007-2008, sur 102 élèves âgés de 9-13 ans ayant comme objectif principal la détermination du statut vitaminique D, ont retrouvé en critère secondaire des apports alimentaires quotidiens en vitamine D inférieurs aux recommandations dans 86,9% des enfants.

Black LJ et al (199), dans une enquête nationale sur la nutrition et la santé en Irlande menée chez 594 enfants âgés entre 5 et 12 ans et 441 adolescents âgés entre 13 et 17 ans, ont trouvé que l'apport alimentaire moyen en vitamine D est de 1,9, 2,1 et 2,4 µg/j respectivement chez les 5-8 ans, 9-12 et 13 à 17 ans.

Enfin, MM Salamoun et al(88), lors d'une étude au Liban sur 385 élèves âgés entre 10 et 16 ans réalisée entre 1999 et 2000, ont trouvé que seulement 16% de l'effectif atteignait les apports alimentaires quotidiens normalement recommandés à cet âge à savoir 200 UI/j.

**Ces différentes études démontrent bien que les apports alimentaires en vitamine D sont insuffisants, c'est pourquoi, la voie de supplémentation peut être une piste intéressante pour réduire les états d'insuffisance. Cette supplémentation alimentaire systématique en vitamine D a déjà été introduite aux Etats unis, au Canada et certains pays scandinaves mais reste insuffisante pour le maintien d'un taux durable de vitamine D optimal.**

## **2.8. Durée d'exposition solaire :**

On estime qu'une durée d'exposition de 10 à 15 minutes de 30% de la surface corporelle, soit le visage, les bras et les jambes ou même seulement du visage, des bras et des mains, soit 12% de la surface corporelle, peut être suffisante (19).

Nous avons retrouvé en modèle multivarié que la durée d'exposition solaire est un déterminant de l'hypovitaminose D, avec un odds ratio ajusté de 4.9 (2.7 - 8.9) en hiver (p < 0,001).

Nous rapportons les quelques travaux en accord avec notre travail menés chez les enfants dans certains pays pourtant très « ensoleillés » résumés dans me tableau n°40 ci-dessous.

Tableau n°40 : Durée d'exposition moyenne selon les régions.

Références	Pays	Effectif	Âge	Durée d'exposition solaire (min)	P
Bener A et al. Minerva Pediatr. 2009	Qatar	458	< 16	28,4	< 0,001
Mansour MM et al. Indian J Endocrinol Metab.2012	Arabie Saoudite	510	4-15	< 30	< 0,001
Dahifar H et al. J Med Invest. 2006	Iran	414	14-18	10	< 0,001
Puri S et al. Br J Nutr. 2008	Inde	404	6-18	< 30	0,001
Neyestani TR et al. Public Health Nutr.2012	Iran	1111	9-12	?	< 0,001
Série	Algérie	435	5-15	< 30	< 0,001

On note que les études citées dans le tableau ci-dessous font le même constat à savoir que la durée moyenne d'exposition solaire à risque de s'associer à une hypovitaminose D est inférieure à 30 minutes/jour.

Une autre explication est le fait que les rayons UVB du soleil sont moindres voir peu retrouvés en hiver. De même que le taux sérique moyen en vitamine D augmente progressivement avec l'augmentation du temps d'exposition solaire.

Mansour MM et al(179), dans une enquête transversale réalisée en 2010, dans une clinique pédiatrique auprès de 510 enfants âgés entre 4 et 15 ans vivant à Djeddah (Arabie Saoudite), ont montré une corrélation inverse significative entre le taux sérique moyen de 25OH D et la durée d'exposition solaire qui est inférieure à 30 minutes par jour.

Bener A et al (165), dans une étude transversale réalisée à Doha (Qatar) chez 170 enfants âgés de moins de 16 ans, ont révélé que 63% de l'effectif avaient une exposition très limitée au soleil (inférieure à 30 minutes/jour) malgré un ensoleillement important.

Du même auteur, une enquête transversale menée chez 458 enfants a montré que plus de la moitié (57,5%) des enfants n'avaient pas une exposition solaire suffisante (165).

Dahifar H et al (200), dans une étude réalisée à Téhéran (Iran) chez 414 adolescentes âgées entre 11 et 15 ans, ont montré un faible statut vitaminique D malgré une exposition solaire quotidienne moyenne de 10 minutes chez l'ensemble de l'effectif. D'autres déterminants ont été relevés comme le port de vêtements couvrants et le faible apport alimentaire en vitamine D.

Puri S et al (89), dans une étude à New Delhi (Inde) réalisée sur 3127 écolières et adolescentes âgées entre 6 et 18 ans, ont montré l'existence d'une corrélation positive significative entre la concentration sérique de 25-hydroxyvitamine D et l'exposition au soleil ( $r = 0,185$ ,  $P = 0,001$ ) inférieure à 10 minutes /jour ainsi que le pourcentage de la surface corporelle exposée ( $r = 0,146$ ,  $P = 0,004$ ) suggérant que des facteurs liés au mode de vie peuvent contribuer de manière significative au statut en vitamine D des écolières apparemment en bonne santé.

Neyestani TR et al (201), dans un travail évaluant le statut vitaminique D sur 1111 enfants âgés entre 9 et 12 ans à Téhéran (Iran) (573 garçons et 538 filles), ont montré que la prévalence de la carence en vitamine D est plus élevée chez les filles que chez les garçons. Les taux sériques de 25 OHD est inversement corrélée avec la PTH intacte ( $r = -0,154$ ,  $P < 0,001$ ) et l'IMC ( $r = -0,092$ ,  $P = 0,002$ ), mais directement corrélée avec la durée d'exposition au soleil ( $r = 0,115$ ,  $P < 0,001$ ).

**Ces différentes études nous donnent des arguments quant à la nécessité de s'exposer au soleil régulièrement et ce dans les limites des recommandations des dermatologues.**

## **2.9. Conditions socio économiques :**

Les conditions de vie sont un déterminant de l'hypovitaminose D souvent retrouvées dans les études.

Dans notre travail, c'est un facteur de risque indépendant qui ressort dans l'analyse multivariée avec un test statistique significatif (OR=3.2 (1.7 - 6.1) en été et OR=4.2 (2.1 - 8.4) en hiver,  $p < 0,001$ ).

Le tableau n° 41 ci-dessous représente la prévalence de l'insuffisance en vitamine D selon les conditions de vie :

Tableau n°41 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon les conditions de vie

Références	Pays	Effectif	Âge	25OHD CSE bonnes	25OHD CSE mauvaises	P
El-Hajj Fuleihan G et al. Pediatrics. 2001	Liban	177	10 - 16	42%	67%	< 0,001
Puri S et al. Br J Nutr. 2008	Inde	404	6 - 18	89,5%	92%	NS
Thornton KA et al. Pediatr Infect Dis J. 2013	Colombie	475	8,6 ± 16	68%	85%	< 0,001
Tolppanen AM et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012	Espagne	?	9,9	52%	74%	< 0,001
Michael Absoub et al. PloS One. 2011	Angleterre	1102	4 - 18	86%	93%	< 0,001
Serra-Majem L et al.	Espagne	?	10 - 16	59%	71%	< 0,001
Série	Algérie	435	5 - 15	27%	80,5%	< 0,001

Les données de 46 études récentes en Europe, Amérique du Nord, Asie du Sud-est et la région du Pacifique Sud indiquent clairement qu'un faible statut en vitamine D est très répandu dans la population générale (30-80%).

L'étendue des insuffisances est particulièrement élevée dans certaines zones géographiques, aussi chez les enfants et chez les jeunes femmes en âge de procréer, les minorités ethniques et les immigrants ainsi que chez les personnes de statut socio-économique faible. (202)

Ghada El-Hajj Fuleihan et al (72), dans un travail transversal réalisé à Beyrouth (Liban) en 1999 sur 169 enfants scolarisés, ont montré que le niveau de la 25OHD est plus bas chez les écoliers avec un statut socioéconomique bas par rapport à ceux ayant un statut socioéconomique élevé.

Puri S et al (89), lors d'un travail réalisé à New Delhi (Inde), évaluant le statut vitaminique D des écolières âgées entre 6-18 ans, randomisées en deux groupes (193 filles avec mauvaises conditions de vie et 211 filles avec bonnes conditions de vie), l'hypovitaminose D est fréquente dans les deux groupes (89,6% vs 91,9%) sans différence statistique significative.

Thornton KA et al (203), dans une étude réalisée à Bogota (Colombie), ont évalué le statut vitaminique D de 475 enfants dont l'âge moyen est de  $8,9 \pm 1,6$  ans avec un suivi d'une année. Ils ont conclu que les mauvaises conditions de vie étaient associées à un statut vitaminique D bas avec une incidence accrue des infections gastro-intestinales et de l'oreille chez ces enfants.

Serra-Majem L et al (204), entre 1998 et 2000, lors d'une étude réalisée en Espagne auprès de 3534 sujets âgés entre 2 et 24 ans, ont montré que les apports nutritionnels en vitamine D étaient plus faibles chez les sujets ayant un niveau socioéconomique bas.

Tolppanen AM et al (205), entre 1991-1993, lors d'un travail réalisé auprès d'une cohorte d'enfants anglais d'âge moyen de 9,9 ans, ont conclu que les conditions de vie mauvaises étaient un déterminant majeur de l'hypovitaminose D.

Enfin, le même constat a été fait par Absoud M et al (154) dans une enquête transversale nationale menée en Grande Bretagne, entre Janvier 1997-1998 sur le statut vitaminique D de 1102 enfants âgés de 4-18 ans, dans le modèle de régression logistique, ont montré un risque accru de carence en vitamine D et le fait d'avoir des revenus bas (OR = 2,2 [IC à 95% 1,3-3,9]).

### **2.10. Activité physique :**

L'exercice physique modéré favorise l'accumulation de la masse osseuse plus particulièrement pendant la période pubertaire. La maturité du squelette et le pic de masse osseuse, atteints vers l'âge de 20 ans dépendent de facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux et de l'activité physique. Les forces mécaniques, en stimulant la formation ostéoblastique, favoriseraient la production locale de facteurs de croissance (77).

L'activité sportive est significativement liée au taux de vitamine D puisque les élèves qui pratiquent un sport ont un taux de vitamine D plus élevé que ceux qui n'en font pas ( $P < 0,001$ ).

L'activité physique ressort en analyse uni variée comme facteur de risque d'hypovitaminose D avec une différence statistique significative, par contre ne résiste pas à l'analyse multi variée.

La majorité des travaux de la littérature vont dans le même sens que nos résultats hormis le travail de Ramírez-Prada D et al (206), qui dans une étude observationnelle réalisée en Espagne sur 56 filles en bonne santé, pré pubères, âgées entre 7 et 14 ans dont l'objectif était d'examiner la relation entre le statut vitaminique D et l'activité physique, n'ont pas trouvé de différence entre les filles qui en pratiquent de celles qui n'en pratiquent pas. Le faible effectif étudié, biais majeur dans ce travail, expliquant probablement un manque de puissance statistique à détecter une interaction indépendante.

Lämmle L et al (207), dans l'étude nationale sur la santé pédiatrique (KIGGS, 2003-2006) menée sur 3.437 enfants et adolescents âgés de 6-17 ans, ont montré que le statut vitaminique D était avait une corrélation significativement positive avec le niveau de l'activité physique.

Ha CD et al (208), lors d'un travail récent mené en Corée sur 310 enfants, ont trouvé une relation positive entre les niveaux sériques de la 25OHD et l'activité physique suggérant que cette dernière est l'un des moyens préventifs de l'hypovitaminose D chez la population coréenne pédiatrique.

Valtueña Jet al (209), dans une étude réalisée à Madrid (Espagne) dont l'objectif principal était d'évaluer l'influence de la 25(OH) D sur le contenu minéral osseux chez 100 adolescents âgés entre 12,5 et 17,5 ans, ont trouvé une influence significative de la 25OH D sur le CMO des adolescents pratiquant une activité physique régulière.

Foo LH et al (210), ont effectué une analyse transversale sur 323 adolescentes chinoises en hiver. L'âge moyen des sujets était de  $15,0 \pm 0,4$  ans. En outre, l'indice de masse corporelle, la consommation de lait, la participation à des sports organisés et à l'activité physique totale étaient tous des déterminants indépendants significatifs de statut en vitamine D.

Jones G ET col (211), lors d'une étude réalisée en Tasmanie (Australie), sur 136 adolescents d'âge moyen de 16 ans, ont montré que l'activité physique était un déterminant de l'hypovitaminose D et ce d'une manière significative ( $r = 0,34$ ,  $p < 0,001$ ).

Idem pour Lehtonen-Veromaa et al ont étudié l'association de la quantité et le type d'activité physique avec l'acquisition minérale osseuse chez 191 filles pré-pubères de race blanche âgés de 9-16 ans (66 gymnastes, 65 coureurs et 60 contrôles non athlètes).Leurs résultats indiquent que l'activité physique est associée à une acquisition minérale osseuse chez les filles pré-pubères et à fort impact sur les exercices des articulations portantes (102).

Al-Othman A et al (212), dans une étude transversale menée sur 331 enfants saoudiens âgés de 6-17 ans (153 garçons et 178 filles), ont montré que les niveaux d'activité physique et l'exposition au soleil ont été déterminées à l'aide d'un questionnaire standard, et ont conclu que la carence en vitamine D est influencée à la fois par l'exposition au soleil et l'activité physique.

Enfin, Absoud M et al (154), dans une enquête transversale nationale menée en Grande Bretagne sur le statut vitaminique D chez 1102 enfants âgés de 4-18 ans entre Janvier 1997-1998, ont montré un risque accru de carence en vitamine D et le fait de rester moins d'une demi heure par jour à pratiquer des exercices en plein air (OR = 1,5, IC 95% 1,0-2,3).

**La pratique du sport en plein air favorise fortement le maintien durable d'un taux de vitamine D élevé d'autant plus qu'il est pratiqué régulièrement.**

### **3. Etude de la ration calcique :**

Les apports quotidiens conseillés en calcium dans la population générale des enfants et adolescents varient selon l'âge entre 800 et 1200 mg (dont 800 mg sous forme de produits laitiers). (11)

La consommation calcique quotidienne moyenne des enfants scolarisés âgés entre 5 et 15 ans résidant à Tizi-Ouzou est basse. Elle est de **668 ± 18 mg/j** en moyenne. Elle est de 1200 mg/j, apport calcique normal pour l'âge chez 2,30%. Plus de la moitié (**59%**) des apports calciques sont fournis par les produits laitiers.

On retrouve un lien significatif avec l'insuffisance en vitamine D ( $p < 0,001$ ). Ce lien ressort également en analyse multi variée avec un OR=4.5 (2.5 - 8.1) en été et de 2.5 (1.4 - 4.5) en hiver.

Le tableau n°42 ci-dessous indique la ration calcique moyenne journalière selon les pays.

Tableau n°42 : Ration calcique moyenne journalière selon les pays.

Auteurs	Pays	Effectif	Age	Ration calcique (mg/j)
OULAMARA H. Thèse DESM	Algérie	21618	4-13	483 ± 239
Bencharif M. thèse Magister. 2011	Algérie	418	18-26	702 ± 311
Pampaloni B et al. Calcif Tissue Int.2013	Italie	75	9-10	725,6
Ortega RM et al. Nutr Hosp.2012	Espagne	903	7-11	859 ± 949
Pettifor JM. Et al. Am.J.Clin.Nutri, 1979	Afrique du Sud	51	4-16	337
Erinoso Ho et al. J.trop.Pediatr, 1992	Nigeria	30	1-15	625 ± 224
Dansou P et al. Médecine d'Afrique Noire 2000	Bénin	120	14-18	923 ± 3
Moore M et al. Nutr J.2007	Canada	162	9 - 16	1003 ± 543
Série	Algérie	435	5 - 15	668 ± 18

Des apports calciques quotidiens insuffisants chez les enfants ont été rapportés par certains pays. On note que les résultats sont parfois disparates.

En Algérie, Oulamara et col (213), lors d'un travail réalisé en milieu scolaire chez des enfants âgés entre 6 et 12 ans, la ration calcique moyenne quotidienne est de 483 ± 239 mg/j. Les principales sources de calcium chez les enfants de l'échantillon sont les laitages qui apportent 54 % chez les normo pondéraux.

Toujours en Algérie, Bencherif et col (214).), dans une enquête transversale descriptive réalisée sur 418 sujets (18-26 ans) en 2009, la ration calcique moyenne journalière est de 702,65 ± 311,79 mg/jour. Les hommes ont tendance à consommer plus de calcium dans leur alimentation que les femmes (795,75 ± 348,70 mg vs 640,09 ± 267,35 mg/jour, p=0,000). Le calcium laitier est celui qui contribue de manière significative à l'apport calcique quotidien total (46,49%).

En France, l'enquête nutritionnelle nationale INCA 2, objective des apports insuffisants, en particulier chez les adolescentes, plus de 50 % ayant des apports inférieurs aux 950 mg par jour correspondant au besoin nutritionnel moyen en calcium, soit 77 % des ANC des adolescents ;et force est de constater qu'il est difficile de modifier les habitudes alimentaires à cet âge (215).

En Italie (216), dans une étude réalisée chez des enfants âgés entre 9 et 10 ans, les apports moyens en calcium alimentaire étaient 725,6 mg / jour (IC à 95% de 683,2 à 768,1mg/j).

En Espagne (217), la ration calcique a été évaluée chez 903 élèves (7 à 11 ans) provenant de 10 provinces espagnole ; elle est de  $859,9 \pm 249,2$  mg / j, 76,7% des élèves avaient des apports calciques insuffisants par rapport aux besoins recommandés. Le calcium alimentaire provient dans 64,7% des produits laitiers.

Toujours en Espagne(218), la ration calcique moyenne calculée auprès de 1176 écoliers âgés entre 5 et 12 ans, a retrouvé que 18% des filles et 13% des garçons avaient un apport calcique inférieur à 800 mg/j.

En Iran (201), la ration calcique journalière moyenne calculée chez 1111 enfants âgés de 9-12 ans (573 garçons et 538 filles) de soixante écoles primaires, est de 929,6 mg/j chez les garçons et de 909,5 mg/j chez les filles.

Aux Etats Unis, Abrams SA et al (219), ont mesuré l'absorption du calcium alimentaire sur 51 filles âgées de 4,9 à 16,7 ans en utilisant une technique des isotopes stables à double traceur, ils ont constaté que l'apport en calcium était semblable chez les filles de tous âges et à tous les stades de développement pubertaire et qu'il était inférieur à la ration alimentaire recommandée (1200 mg / j) chez 21 des 25 filles de 11 ans et plus. La rétention du calcium calculée en moyenne est de  $132 \pm 83$  mg / j chez les filles pré pubères, de  $161 \pm 88$  mg / j au début de la puberté et de  $44 \pm 91$  mg / j chez les filles pubères, laissant penser que les périodes de pic de rétention du calcium pour les filles sont dans les périodes pré-et au début de la puberté.

Les mêmes études réalisées en Afrique du Sud et au Nigeria respectivement par PETFIFOR (220) et ERINOSO et al. (221) dans une population d'adolescents ont révélé également un apport calcique journalier déficitaire par rapport aux besoins recommandés.

Une étude nutritionnelle a été conduite par DANSOU et al (222) auprès de 120 sujets âgés de 14 à 18 ans dans 4 quartiers de la capitale du Bénin (Porto-Novo), rendant compte de l'apport en calcium dans l'alimentation de cette population. Il est de 923,3 mg chez les garçons contre 856,1 mg chez les filles. Il ressort de cette étude que la grande partie du calcium de l'alimentation est apportée par les poissons fumés ou séchés, les crustacés (crevettes, crabes), les légumes et les légumineuses notamment le niébé dont le pourcentage de consommation est élevé. Les poissons et les légumes sont consommés par presque tous

les sujets. Les crustacés sont consommés par 55.6 % des adolescents. Le lait et les produits laitiers ne sont consommés que par 7,4 % des sujets

Au Canada, Moore M et al (223) ont évalué la ration calcique quotidienne chez 162 enfants et adolescents de sexe masculin âgés de 9-16 ans. Elle est en moyenne de  $1003 \pm 543$  mg. Cela est expliqué probablement par la politique nutritionnelle du pays encourageant la consommation des laitages et produits enrichis en vitamine D.

Au Liban (72), une étude a été réalisée entre l'automne 1999 et le printemps 2000 chez 385 élèves âgés de 10-16 ans. Seulement 12% des élèves ont atteint les besoins recommandés de 1300 mg de calcium / jour. Les garçons avaient un apport quotidien en calcium moyen significativement plus élevé que les filles.

En France, Guezennec CY et al (224), lors d'une enquête sur 10373 sujets d'âge moyen de  $19 \pm 9$  ans avec des extrêmes entre 7 et 50 ans, ont montré que 50% de cette population consommaient moins de 1000mg/jour de calcium et 13% consommaient moins de 500 mg/jour.

#### **4. Etude la corrélation entre le taux de la vitamine D et la PTH :**

L'hyperparathyroïdie secondaire est la conséquence connue de l'insuffisance en vitamine D(53). La majorité des travaux menés chez des cohortes de personnes en bonne santé a montré la relation statistiquement négative entre ces deux paramètres, la concentration de PTH baisse lorsque celle de 25 OH D augmente et ce, à tous les âges.

Dans notre étude nous retrouvons une corrélation négative entre le taux de vitamine D et le taux de la parathormone ( $r = - 0,43, p < 0,001$ )

Cette relation n'est pas en général linéaire, la PTH diminue jusqu'à ce que la 25OHD atteigne une valeur seuil au dessus de laquelle la PTH est « en plateau ».

Afin d'évaluer le seuil d'insuffisance en vitamine D, nous avons étudié la fonction de régression de la PTH par rapport à la 25OHD afin de définir la concentration de 25OHD au dessous de laquelle une suppression des taux de PTH peut être observée.

L'estimation du point d'inflexion peut être réalisée en utilisant la méthode de régression paramétrique de LOWESS. Cette méthode a été utilisée dans d'autres travaux (225,49).

Nous n'avons pas pu retrouver un point d'inflexion contrairement à d'autres travaux (225) car le nombre de sujets ayant un taux sérique de vitamine D  $\geq$  à 36 ng/ml est réduit (voir figure n°15, chapitre étude clinique).

Le point d'inflexion correspondant au taux de vitamine D nécessaire pour la suppression maximale de l'hyperparathyroïdie secondaire est variable selon les différentes séries : 30 à 100 ng/ml et de 24 à 34 ng/ml (49-52).

Il est de 33,9 ng/ml dans l'étude de Lips (192), entre 16 et 44 ng/ml dans la série d'Aloia (225), de 44ng/ml dans le travail de Dawson-Hugues (226) et dans un travail interventionniste récent japonais auprès de 107 sujets vus en ambulatoire, ce seuil est de 28 ng/ml (227).

L'examen du graphique illustrant la relation entre la 25OH D et la PTH montre clairement qu'un certain nombre de sujets qui n'atteignent pas la valeur normale de la vitamine D n'ont pas d'hyperparathyroïdie secondaire alors que d'autres sujets l'atteignent avec des taux élevés de PTH. Ceci nous amène à penser que la concentration de vitamine D n'est pas le seul déterminant du taux de PTH. D'autres facteurs rentrent en compte, en particulier la quantité des apports calciques ingérée. (Voir figure n°15)

En effet, la sécrétion de la PTH est principalement modulée par les variations des concentrations ionisées en calcium qui dépendent, en plus du statut vitaminique D, des apports calciques absorbés (225). Schématiquement, moins l'absorption du calcium est élevée, plus les besoins de la 25 OH D sont importants pour supprimer la PTH.

### **5. Influence des apports calciques sur la PTH :**

Il existe une relation négative entre la vitamine D et la PTH, et ce quelque soit les apports calciques ; par contre la réponse parathyroïdienne est différente en fonction du statut vitaminique D.

Nous avons eu l'opportunité de démontrer après avoir rassemblé toutes les données sur la vitamine D et la PTH des élèves (843 données) et subdivisé l'échantillon de l'étude en deux selon la ration calcique médiane (supérieur et inférieur à 613 mg/j) , que selon les apports calciques ( chez les enfants quel que soit leur taux de 25OHD, ceux avec un taux >20 ng/ml et ceux avec un taux >30 ng/ml), que le taux moyen de PTH est sensiblement plus haut chez les élèves avec un apport calcique journalier en dessous de 613mg/j, représentant la médiane, par rapport aux élèves avec des apports calciques plus importants (supérieurs à 613 mg/j) comme souligné dans tableau n° 30 ( Page 94.chapitre étude clinique).

## **6. Influence du statut vitaminique D sur les valeurs de référence de la PTH :**

Le fait que, chez des élèves, apparemment en bonne santé, ceux présentant une carence en vitamine D et ayant des niveaux de PTH plus élevés que ceux ayant un niveau de vitamine D normal, soulève l'importante question concernant les valeurs de références de la PTH.

Pour ce, les sujets présentant diverses causes d'hyperparathyroïdie, y compris une carence en vitamine D, devraient être exclus de notre population afin d'établir ces valeurs de références de la PTH. Cependant, cela nécessite la mesure des taux de 25 OH D des sujets de notre population pour la détermination des valeurs normales de la PTH.

En procédant de la sorte, des auteurs (228-229) ont montré que la plus haute valeur normale de la PTH était de 25 à 35% en dessous des valeurs obtenues dans la population générale.

Cela a été récemment souligné par un panel d'experts ayant publié un référentiel au sujet du diagnostic de l'hyperthyroïdie primaire asymptomatique (230). Ce groupe a recommandé à ce que les valeurs de références soient déterminées auprès d'individus sains (PTH).

Notre étude a été une opportunité pour établir la relation PTH-25OHD ainsi que la détermination de valeurs de référence de la PTH chez les enfants Algériens.

Nous n'avons pour cela examiné que 323 échantillons qui avaient un niveau de 25OHD au-dessus de 30 ng/ml (voit tableau n°31, chapitre étude clinique).

Le 97ème percentile de la valeur de PTH de notre population d'étude est de 48.9 pg/l, alors que celle fournie par le fabricant du kit PTH est de 65 pg/ml, il est (plus bas de 30%) par rapport aux valeurs obtenues dans notre population générale.

Il est intéressant de voir que ce niveau de PTH de 48.9 pg/l est presque le même que celui récemment relevé en utilisant le même kit sur une population saine sans carence en vitamine D d'adultes vivant en Belgique. (229). Notre résultat est en accord avec les données de la littérature (228-229).

De ce fait, le taux de 49-50 pg/l peut être considéré comme la limite supérieure de la valeur normale pour les enfants algériens plutôt que celle actuellement utilisée qui est de 65 pg/l.

Dans notre pratique, ces nouvelles valeurs de référence de PTH amélioreront la sensibilité diagnostique des dosages sans en diminuer la spécificité.

## 7. Déformations osseuses :

Dans notre travail, nous avons évalué les déformations des membres inférieurs et les phosphatases alcalines totales chez une cohorte homogène de 435 enfants et adolescents (Voir tableau n°32, Page 97 du chapitre étude clinique).

Nous n'avons pas mesuré la densité minérale osseuse et n'avons pas pratiqué des radiographies dans notre population en bonne santé, ceci pour des considérations éthiques.

La recherche des déformations osseuses n'a concerné que les membres inférieurs, définie cliniquement par une mesure de la distance inter-condylienne interne et inter-malléolaire interne devant être supérieure à 5 centimètres respectivement pour le genu varum et le genu valgum.

Un participant sur six présente une déformation de la jambe. Cette proportion est sensiblement plus élevée que celle observée sur les enfants de l'Europe occidentale (231). Cependant, elle est similaire à celle observée sur une population d'enfants (7 à 16ans) caucasiens d'Europe de l'Est (232). Tous les enfants ont été vus par le même rhumatologue. De ce fait, l'évaluation de la présence de genu valgum/ varum a été faite de la même manière pour tous les élèves.

Bien qu'impossible à affirmer, il n'en demeure pas moins plausible que ces déformations de la jambe puissent être, du moins en partie, dues à une importante carence en vitamine D et/calcium à un stade plus précoce de la vie des élèves.

Il est intéressant de relever que chez les enfants présentant une déformation des jambes, plusieurs facteurs potentiels d'insuffisance en vitamine D (majorité des filles, peau foncée, faible taux d'apports calciques ...etc.) ont été notés par rapport à ceux ne présentant pas de déformation. De plus, ils présentaient une plus faible concentration sérique de 25OHD ainsi que des taux de PHT plus élevés, ainsi que des niveaux élevés de phosphatases alcalines suggérant une importante perte osseuse ou un certain degré de défaillance de minéralisation osseuse chez des enfants présentant des valeurs de transaminases hépatiques normales.

Jusqu'à présent, les déformations des membres inférieurs attribuées à la vitamine D et / ou à la carence en calcium ont été principalement observées chez les enfants et les adolescents vivant en Afrique, en Asie ou au Moyen-Orient (233-234), et des cas sporadiques signalés en Europe, Amérique et en Australie, sont des enfants immigrés ou descendants de parents immigrants en provenance d'Asie, d'Afrique ou du Moyen-Orient (220, 235). Sa

prévalence est considérée comme faible chez les enfants et les adolescents d'origine caucasienne (236).

Les études sont rares et les implications possibles avec les apports calciques n'ont pas été prises en considération malgré les preuves émergentes que la carence de ces derniers peut abaisser le seuil sous lequel le statut de la vitamine D devient insuffisant afin d'assurer une minéralisation optimale du squelette en croissance (51).

## **Evaluation de l'étude :**

Cette étude présente quelques points forts :

- Première étude en Algérie chez des enfants scolarisés en bonne santé entre 5 et 15 ans (en population)
- L'échantillon de l'étude est représentatif de la population pédiatrique du nord d'Algérie
- L'échantillon réalisé par tirage au sort en collaboration avec l'Office National des Statistiques (ONS)
- La taille de l'échantillon conséquente (435 élèves)
- L'évaluation s'est faite en été et en hiver sur les mêmes enfants démontrant l'effet de la saisonnalité de la variation du niveau de la 25OHD
- Paramètres biologiques évalués par le même manipulateur dans le même laboratoire et sur le même appareil
- Utilisation d'un test CPB electrochemiluminescence récemment mis sur le marché et validé dans plusieurs rapports
- L'examen clinique fait par le même examinateur.
- Utilisation d'une table de composition des aliments (TCA) pour l'évaluation de la ration calcique ainsi que des apports alimentaires de la vitamine D
- Evaluation des conditions de vie par un auto-questionnaire validé par les autorités sanitaires

L'étude comporte des points faibles :

- Les questionnaires sont remplis par le médecin et non par le sujet
- L'évaluation des apports alimentaires calciques et vitaminiques D à été faite à l'inclusion de l'étude (en été)

## **PERSPECTIVES**

Les résultats de notre étude nous interpellent sur certaines réflexions :

### **a-Standardisation de la méthode de dosage de la 25OHD :**

Il est important de noter que nous avons utilisé un test CPB électrochimiluminescence récemment mis sur le marché et qui a été validé par plusieurs rapports (237-238). Cependant, il est bien connu que développer un test pour le dosage de la 25OHD n'est pas chose facile et ce à cause de l'existence de (au moins) deux formes moléculaires de 25OHD, de la nature fortement hydrophobe des molécules à mesurer et enfin des multiples tests 25OHD qui ne sont pas parfaitement standardisés, ce qui réduit l'efficacité de la comparaison entre le niveau de vitamine D entre la population. Cela devrait s'améliorer grâce à l'existence d'une méthode de référence pour la mesure du taux de 25OHD ainsi qu'au programme de standardisation de vitamine D en cours comme démontré dans le rapport publié par Cashman K et col (239). Donc, si le test de 25OHD de Roche doit être recalibré pour être en harmonie avec la méthode standard, il est probable que le pourcentage d'enfants avec une insuffisance en vitamine D va légèrement changer au sein de notre population.

Nous recommandons qu'une méthode de dosage de la 25OHD soit développée en Algérie afin d'harmoniser les résultats obtenus.

### **b- Le Seuil optimal à adopter chez l'enfant :**

Trouver un seuil définissant la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent en se basant sur les effets musculaires et osseux de la vitamine D est difficile du fait de la rareté des données scientifiques. Contrairement aux niveaux de preuves chez les sujets âgés, il est illusoire d'espérer que des essais contrôlés puissent démontrer une réduction du risque de fractures ou de chutes chez l'enfant.

Les seules données basées sur des preuves dont nous nous sommes appuyés sont des études prospectives et observationnelles ayant montré une relation entre un faible niveau sérique de 25OHD et une plus faible augmentation de la densité minérale osseuse (56), ainsi que les rares RCT (essais contrôlés randomisés) sur les effets d'une supplémentation en vitamine D sur l'augmentation de la densité minérale osseuse durant l'enfance (239).

Il faut reconnaître que ces études ont utilisé un taux de 25OHD de 20 ng/ml comme seuil optimal durant l'enfance. Cependant, il faut garder à l'esprit que la première étude (56) a

été réalisée principalement sur des enfants avec de faibles niveaux de départ de 25OHD (moyenne 13,6 ng/ml), ce qui l'a rend inapte à tirer une conclusion sur les enfants dont ce taux est plus élevé et que les 5 RCT analysés dans une autre étude (240) comportaient un petit nombre de sujets (541 sous vitamine D et 343 sous placebo) et utilisaient de petites doses de vitamine D (132-400 UI/j) à l'exception de 55 filles qui ont reçu 14000 UI/semaine pendant un an (241).

**c- Apporter une grande attention au statut vitaminique D de la population Algérienne :**

- Par des campagnes d'informations nationales
- L'enseignement de l'hypovitaminose D dans le cursus médical
- L'organisation de séminaires de formation médicale continue postuniversitaires

**d- Réévaluation des apports journaliers en vitamine D** en tenant compte de l'âge et du sexe quelque soit la saison

D'autres questions méritent également d'être soulevées

❖ Qui supplémenter ?

L'insuffisance en vitamine D a concerné 42% des enfants en hiver et 29 % en été, ceci nous incite à nous poser la question de la supplémentation en vitamine D : deux propositions se dressent à nous :

- soit ciblée, cette approche paraît efficace mais difficile en pratique courante.
- Soit généralisée, cette méthode a l'avantage d'être : peu coûteuse, innocuité et sans dosage préalable de la vitamine D.

Inconvénients : incertitude d'atteindre le seuil optimal avec risque de supplémenter des enfants avec un taux normal voir supérieur de 25OHD !!

❖ Quand supplémenter ?

La supplémentation en vitamine D serait nécessaire au moins en hiver et au printemps.

❖ Comment supplémenter ?

Si le niveau optimal de vitamine D devant être visé est de 30 ng/ml comme suggéré par certains experts, deux enfants sur trois à peu près sont considérés comme présentant une insuffisance en vitamine D à la fin de l'hiver. Hormis la recommandation de prescription de

deux doses massives de vitamine D3 durant l'enfance, il n'y a aucune autre recommandation concernant les enfants et les adolescents en Algérie.

L'alimentation seule étant insuffisante pour couvrir les besoins quotidiens en vitamine D, d'autant plus que peu de produits sont enrichis en vitamine D.

Une première possibilité consiste à combiner une supplémentation alimentaire qui amène des quantités raisonnables en vitamine D (à définir par une politique nutritionnelle) avec une exposition au soleil dans les limites recommandées par les dermatologues

Une deuxième possibilité consiste en une supplémentation médicamenteuse en vitamine D.

De nombreuses spécialités pharmaceutiques contenant de la vitamine D existent sur le marché. Elles contiennent la D2 ou la D3. Nous ne disposons en Algérie que de la D3.

Basé sur des données épidémiologiques publiées, la société française de pédiatrie recommande de prescrire à la majorité des enfants/adolescents deux doses de 80000 ou 100000 IU vitamine D3 en hiver (une en novembre et une en février).

Une telle recommandation peut s'avérer spécialement cibler la population à risque trouvée lors de notre étude (les enfants entre 11 et 15 ans, avec le teint foncé, de classe socio économique basse et en surpoids).

❖ Faut-il doser la vitamine D chez les élèves avant de les supplémenter ?

En dehors des situations pathologiques avec retentissement osseux (rachitisme, ostéomalacie, trouble du métabolisme phosphocalcique, etc.....) où le dosage est utile afin de corriger un éventuel déficit, il ne nous paraît pas nécessaire de doser la 25OHD dans notre population au vu du rapport bénéfice /cout défavorable.

❖ Quelles leçons pour les enfants et les adolescents "tout venant" ?

Il est aujourd'hui acquis qu'un statut calcique et en vitamine D normal associé à une activité physique régulière joue un rôle essentiel dans la constitution d'une masse osseuse optimale au cours de l'enfance et l'adolescence, et, par là même, dans la prévention de l'ostéoporose à l'âge adulte (même si d'autres facteurs comme la génétique, l'origine ethnique ou l'environnement interviennent de façon importante). Il apparaît ainsi justifié, non seulement de veiller chez l'enfant et l'adolescent à une alimentation calcique convenable et à un statut correct en vitamine D, mais également de conseiller aux pouvoirs publics d'inclure

dans les programmes scolaires, voire universitaires, une heure par jour de sport pour l'ensemble des enfants et des adolescents

❖ Pour quel Coût bénéfice /risque ?

Dans le cas où une supplémentation générale de notre population d'étude, représentative de la population pédiatrique du nord d'Algérie, est envisagée.

❖ Quel Coût ?

Une ampoule de Vit D3:ampoule 200.000 UI coute 111,99 DA, soit un cout annuel de 223,98 DA par élève.

❖ Quels bénéfices ?

On sait que la vitamine D permet d'augmenter modestement mais significativement la densité minérale osseuse, améliorant ainsi le pic de masse osseuse à condition que ces enfants soient initialement déficitaires (242).

Avec une supplémentation en vitamine D coutant 223,98 DA par année/ enfant, environ 42% de notre population d'étude vont bénéficier en terme d'acquisition d'un gain d'environ 2 à 3% du pic de masse osseuse. Cela est intéressant car le pic de masse osseuse est un déterminant majeur de l'ostéoporose plus tard. De ce fait un bon moyen préventif de réduire le nombre de fractures ostéoporotiques ultérieures. Ceci est attesté par un travail réalisé par Bonjour J P et col (242), démontrant qu'on réduirait de moitié les fractures ostéoporotiques pour toute la vie si on augmentait d'une déviation standard le pic de masse osseuse.

## CONCLUSION

Nos données montrent une fréquence élevée de l'insuffisance en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent âgés entre 5 et 15 ans vivant à Tizi-Ouzou située au nord de l'Algérie, spécialement à la fin de l'hiver. En effet, en cette période de l'année, approximativement deux enfants sur cinq présentent un niveau de 25OHD en dessous de 20 ng/ml alors qu'un enfant sur six avait une déficience qui aurait pu être considérée comme modérée jusqu'à sévère.

En outre, si le seuil optimal de 30 ng/ml de vitamine D est celui qui devrait être ciblé, comme suggéré par certains experts, plus de deux tiers des enfants et/adolescents peuvent être considérés en insuffisance en vitamine D en hiver.

Cela est peut être expliqué par un défaut d'ensoleillement des enfants, pourtant important à Tizi-Ouzou (latitude à 36° N°, 2665 d'heures d'ensoleillement par an en moyenne) ainsi qu'une alimentation insuffisante en aliments riches en vitamine D.

En Algérie, hormis la recommandation de prescrire deux fortes doses de vitamine D3 (une dose de 200 000 UI de vitamine D3 au premier et au 6<sup>ème</sup> mois de vie), il n'y'en a pas d'autres au delà de cet âge. Basé sur des données épidémiologiques publiées, la société française de pédiatrie recommande de prescrire à la majorité des enfants/adolescents deux doses de 80000 ou 100000 IU vitamine D3 en hiver (une en novembre et une en février).

Une telle recommandation peut s'avérer spécialement cibler la population à risque trouvée lors de notre étude (les enfants entre 11 et 15 ans, avec un teint foncé, de classe socio économique basse et en surpoids).

Comme suggéré par notre constat sur l'influence notable des apports calciques sur l'augmentation de la concentration de PTH, une politique nutritionnelle encourageant les apports calciques alimentaires devrait être soutenue. Une telle action pas chère, saurait et en toute sécurité améliorer le statut en vitamine D de cette population pédiatrique et favoriserait l'obtention d'une masse osseuse optimale.

# **BIBLIOGRAPHIE**

**1. Holick MF, Chen TC, Lu Z, et al.**

Vitamin and skin physiology: a D-lightful story.

J Bone Miner Res. 2007 Dec;22 Suppl 2:V28-33.

**2. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière et Office National des Statistiques, Enquête à indicateurs multiples sur la santé de la mère et de l'enfant, Alger 2006**

**3. Sobotka.L, Alliso.S. Et Stanga.Z.**

Basics in clinical nutrition: Water and electrolytes in health and disease.

ESPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism 2008; 3:e259-e266

**4. Kamel S. et Durand G.**

Bases cellulaires et moléculaires du remodelage osseux physiologique et de ses principaux déséquilibres pathologiques. In Biochimie pathologique : aspects moléculaires et cellulaires.

Paris : Flammarion Médecine - Sciences. 2003, p. 221-238. (317 p.)

**5. Lambert-Lagace L.**

Ménopause : nutrition et santé.

Les éditions de l'homme. 2004, Québec. 206 p.

**6. Souberbielle J.C., Prie D., Courbebaisse M., Friedlander G., Houillier P., Maruani G., Cavaliere E. et Cormier C.**

Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D.

Annales d'Endocrinologie. 2008 ;69 :501-510

**7. Lagente M.**

Métabolisme phosphocalcique.

In Biochimie clinique. 2000, 2ème éd. Paris : Tec & Doc - Lavoisier. p. 61-98 (340 p.)

**8. Constant F. et Hawili N.**

Les eaux embouteillées.

Cah.Nutr.Diét. 2011; 46:40-50.

**9. Nordin BEC.**

Calcium and osteoporosis

Nutrition 1997 ; 13:664-86

**10. Guillot X., Semerano L. Saidenberg-Kermanac'h N., Falgarone G. et Boissier m.c.**

Vitamine D et inflammation.

Revue du Rhumatisme. 2011 ; 78 : 128-133.

**11. Scanlon V. C. et Sanders T. 2006.**

Essentials of anatomy and physiology.

Fifth edition. USA: F. A. Davis Company. 603 p.

**12. Guidon C. 2005.**

Hypercalcémies sévères.

Encycl. Med.Chir-Anesthésie Réanimation 2,2005 : 114-131.

**13. CLOS J et Muller Y.**

Homéostasie et grandes régulations.

Paris : Nathan. 144 p

**14. Djellouli H.M, Taleb S, Harrache-Chettouh D. et Djaroud S. 2005.**

Qualité physico-chimique des eaux de boisson du Sud algérien : étude de l'excès en sels minéraux.

Cahiers Santé. vol 15, n°2, p. 109-112.

**15. Fardellone P Sebert JL Bouraya M Bonidan O Leclercq G Doutrelot C et coll.**

Evaluation de la teneur en calcium du régime alimentaire par auto-questionnaire fréquentiel.

Rev Rhum. 1991; 58:99-103

**16. Nordin B.E.C. et Morris H.A.**

Recalculation of the calcium requirement of adult men.

Am J Clin Nutr. 2011; 93:442-5

**17. Holick MF.**

Vitamin D deficiency.

N Engl J Med. 2007; 357:266-81

**18. Scarlett WL.**

Ultraviolet radiation: sun exposure, tanning beds, and vitamin D levels. What you need to know and how to decrease the risk of skin cancer.

J Am Osteopath Assoc. 2003; 103:371-5.

**19. Holick MF.**

Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D.

Am J Clin Nutr 1995; 61(Supp 3):S638-S645.

**20. Adams J, Clemens T, Parrish J and Hollick M.**

Vitamin D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal vitamin D deficient subjects.

N Engl J Med. 1982; 306:722-5

**21. Souci SW, Fachmann W, Kraut H.**

La composition des aliments: tableau des valeurs nutritives.

5e édition Stuttgart : Medpharm scientific Publishers.1994 ; 1091 p.

**22. Martin A.**

Apports nutritionnels conseillés pour la population française.

Paris : Tec et Doc-Lavoisier.603p

**23. Garabédian M, S.Menn, T.M.Nguyen et al.**

Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. I. Proposition et argumentaire pour l'utilisation d'un abaque décisionnel.

Arch Pédiatr 1999; 6 :999-1000

**24. Synthèse** de l'étude individuelle nationale des consommations alimentaires 2. AFSSA.2007

**25. Wagner CL, Greer FR,**

American Academy of Pediatrics. Section on breastfeeding et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents.

Pediatrics. 2008; 122:1142-52.

**26. Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, et al.**

Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy in relation to bone health. Am J Clin Nutr. 2008; 88:513S-519S

**27. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al.**

The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know.

J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96:53-8.

**28. Cashman KD, FitzGerald AP, Viljakainen HT et al.**

Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adolescent white girls. Am J Clin Nutr 2011; 93:549-55.

**29. Mithal A, Wahl DA , Bonjour JP et al ;**

IOF Committee of scientific advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D.

Osteoporosis Int 2009; 20:1807-20

**30. Hollick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al.**

Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitaminD.

J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:677-81

**31. Vieth R.**

Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations and safety.

Am J Clin Nutr 1999; 69:842-56

**32. Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, Friedlender G, Houillier P, Maruani G, Cavalier E and Cormier C.**

Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status.

Ann Endocrinol (Paris) 2008; 69:501-10

**33. Garabedian M.**

La 1,25 dihydroxyvitamine D et son récepteur.

Rev Rhum 2000; 67(suppl 2):39-41

**34. Nemere I, Schwartz Z, Pedrozo H, et al.**

Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> which mediates rapid activation of protein kinase C.

J Bone Miner Res 1998; 13:1353-9

**35. Jurutka PW, Bartik L, Whitfield GK et al.**

Vitamin D receptor : Key Roles in bone mineral , pathophysiology , molecular mechanism of action and novel nutritional ligands.

J Bone Miner Res 2007; 22 (suppl 2): V2-V10

**36. Cantley LK , Russel J, Lettieri D, et al.**

1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> suppresses parathyroid hormone secretion from bovine parathyroid cells in tissue culture.

Endocrinology 1985; 117:2114-9

**37. McKenna M, Freaney R.**

Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D.

Osteoporos Int 1998; 8 (suppl 2): S3-S6

**38. Lips P.**

Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications.

Endocr Rev 2001; 22: 477-501

**39. Glendenning P, Gutteridge DH, Retallack et al.**

High prevalence of normal total calcium and intact PTH in 60 patients with proven primary hyperparathyroidism: a challenge to current diagnostic criteria.

Aust N Z J Med 1998; 28:173-8

**40. McAlindon T, Felson D, Zhang Y, et al.**

Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of arthritis of the knee among participants in the Framingham study.

Ann Intern Med. 1996; 125:353-9.

**41. Hypponen E, Power C.**

Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity.

Diabetes Care 2006; 29:2244-6

**42. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al.**

Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials.

JAMA 2005; 293:2257-64

**43. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Steahelin HB, Orav JE, Stuck AE et al.**

Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials.

BMJ 2009; 339:b3692

**44. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM et al.**

Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: Results of a randomized trial.

Am J Clin Nutr 2007; 85:1586-91

**45. Krall EA, Wehler C, Garcia RI et al.**

Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly.

Am J Med 2001; 111:452-6

**46. Nursyam EW, Amin Z, Rumende CM et al.**

The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion.

Acta Med Indones 2006; 38:3-5

**47. Pfeifer M, Begerow B, Minne HV, et al.**

Effects of a short-term vitamin D (3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women.

J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1633-7

**48. Mitri J, Dawson-Hughes B, Hu FB et al.**

Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic b cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the calcium and vitamin D for diabetes Mellitus randomized controlled trial.

Am J Clin Nutr 2011; 94:486-94

**49. Zittermann A.**

Vitamin D in preventive medicine: are we ignoring the evidence?

British Journal of Nutrition. 2003; 89: 552-572

**50. Hill TR, Cotter AA, Mitchell S, et al.**

Vitamin D status and parathyroid hormone relationship in adolescents its association with bone health parameters: analysis of the Northern Ireland young Heart's Project.

Osteoporosis Int 2010; 21:695-700

**51. Esterlé L, Nguyen M, Walrant-Debray O et al.**

Adverse interaction of low calcium diet and low 25(OH) D levels on lumbar spine mineralization in late-pubertal girls.

J Bone Miner Res 2010; 25:2392-8

**52. Hill KM, McCabe GP, McCabe LD, et al.**

An inflexion point of serum 25-hydroxyvitamin D for maximal suppression of parathyroid hormone is not evident from multi-site pooled data in children and adolescents.

J Nutr 2010; 140:1983-8

**53. Tylavsky FA, Ryder KM, Li R, et al.**

Preliminary findings: 25(OH) D levels and PTH are indicators of rapid bone accrual in pubertal children.

J Am Coll Nutr 2007; 26:462-70

**54. Outila TA, Karkkainen MUM, Lamberg –Allardt CJ.**

Vitamin D status affects serum parathyroid hormone concentrations during winter in female adolescents: associations with forearm bone mineral density.

Am J Clin 2001; 74:206-10

**55. Cashmann KD, Hill TR, CotterAA, et al.**

Low vitamin status adversely affects bone health parameters in adolescents.

Am J Clin Nutr 2008; 87:1039-44

**56. Lehtonen-Veromaa MK, Mottonen TT, Nuotio IO, et al.**

Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal finnish girls: a 3-y prospective study.

Am J Clin Nutr 2002; 76:1446-53

**57. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman NH Jr, et al.**

Nutritional rickets in African American breast-fed infants.

J Pediatr 2000; 137:153-7

**58. Vidailhet M, Mallet E, Bocquet A, et al.**

Vitamin D: still a topical matter in children and adolescents. A position paper by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics.

Arch Pediatr. 2012; 19:316-28

**59. Institute of Medicine.**

Dietary Reference intakes for calcium and vitamin D. November 2010.

Disponible sur internet. [URL:http://books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=13050](http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13050)

**60. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, e al.**

Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice.

Autoimmunity rev 2010; 9:709-15

**61. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J;**

ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the Healthy Paediatric Population: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition.

J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013; 56:692-701

**62. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, et al.**

Vitamine D2 ou vitamine D3 ?

Rev Med Interne 2008; 29:815-20.

**63. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, et al ;**

IOF Committee of scientific advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D.

Osteoporosis Int 2009; 20:1807-20

**64. Contardo-Bouvard G, Etude Vestal :**

L'hypovitaminose D chez les femmes de 19 à 49 ans durant l'hiver : prévalence et facteurs de risque.

Th Med D, Lyon I; 2009

**65. De Palmas Amaury.**

Prévalence des déficits en vitamine D chez l'adulte : Etude quantitative en cabinets de médecine générale : à propos de 50 cas en région parisienne.

Thèse d'exercice : Médecine : Paris7 :2008

**66. Fradinger EE, Zanchetta JR.**

Vitamin D status in women living in Buenos Aires.

Medicina (B Aires) 1999; 59:449-452

**67. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC and Hollick MF.**

Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults.

Am J Med 2002; 112:659-62

**68. Langlois K, Greene-Finestone L, Little J, Hidirolou N, Whiting S.**

Vitamin D status of Canadians as measured in the 2007 to 2009 Canadian Health Measures Survey.

Health Rep. 2010; 21:47-55.

**69. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA et al.**

Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004.

Am J Clin Nutr 2008; 88:1519-27

**70. Baroncelli G, Bereket A, El Kholy M et al**

Rickets in the Middle East: Role of environment and genetic predisposition.

J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:1743-1750

**71. Pettifor JM**

Nutritional Rickets: deficiency of vitamin D, calcium or both?

Am J Clin Nutr. 2004; 80(6 supp):1725S-9S

**72. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, et al.**

Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren.

Pediatrics. 2001; 107:E53

**73. Dawodu A, Agarwal M, Hossain M**

Hypervitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast feeding infants and their mother in summer :a justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants.

J Pediatr. 2003; 142:169-73.

**74. Hirani V, Mosdol A, Mishra G:**

Predictors of 25-hydroxyvitamin D status among adults in two British national surveys. *Br J Nutr.* 2009 Mar, 101(5):760-4

**75. Meddeb H, Sahli M, Chahed J, Abdelmoula et al.**

Vitamin D deficiency in Tunisia  
*Osteopros Int.* 2005; 16: 180-3

**76. Andersen R, Molgaard C, Skovgaard LT et al.**

Teenage girls and elderly women living in northern Europe have low winter vitamin D status.  
*Eur J Clin Nutr.* 2005; 59:533-41

**77. Duhamel JF, Zeghoud F, Sempe M et al.**

Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Étude interventionnelle multicentrique sur les effets biologiques d'un apport répété de 100.000 UI de vitamine D.  
*Arch.Pediatr.* 2000; 7:148-53

**78. Guillemant J, Taupin P, Le HT, Taright N, Allemandou A, Peres G, et al.** Vitamin D status during puberty in French healthy male adolescents.  
*Osteoporos Int.* 1999; 10:222-5.

**79. Guillemant J, Le HT, Maria A, Allemandou A, Peres G, Guillemant S.**

Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements.  
*Osteoporos Int.* 2001;12:875-9

**80. Mallet E, Gaudelus J, Reinert P, Le Luyer B, Lecointre C, Leger J, et al.**

Le rachitisme symptomatique de l'adolescent.  
*Arch Pediatr.* 2004; 11:871-8.

**81. Gordon CM, Feldman HA, Sinclair L, et al.**

Prevalence of vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers.  
*Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162:505-12

**82. Stein EM, Laing EM, Hall DB, Hausman DB, Kimlin MG, Johnson MA, et al.**

Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4-8 y. living in the southeastern United States.

Am J Clin Nutr. 2006; 83:75-81

**83. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF.**

Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency.

J Am Diet Assoc. 2005; 105:971-4.

**84. Rockell JE, Green TJ, Skeaff CM, Whiting SJ, Taylor RW, Williams SM, et al.**

Season and ethnicity are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in New Zealand children aged 5-14 y.

J Nutr.2005; 135:2602-8.

**85. Jones G, Blizzard C, Riley MD, Parameswaran V, Greenaway TM, Dwyer T.**

Vitamin D levels in prepubertal children in Southern Tasmania: prevalence and determinants.

Eur J Clin Nutr.1999; 53:824-9.

**86. Lapatsanis D, Moulas A, Cholevas V et al.**

Vitamin D: a necessity for children and adolescents in Greece.

Calcif Tissue Int. 2005; 77:348-55

**87. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, et al.**

Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents.

Arch Pediatr Adolesc Med. 2004; 158:531-7

**88. MM Salamoun, AS Kizirian, RI Tannous, MM Nabulsi, MK Choucair, ME Deeb and GA El-Hajj Fuleihan.**

Low calcium and vitamin D intake in healthy children and adolescents and their correlates.

Eur J Clin Nutr. 2005; 59:177-84

**89. Puri S, Marwaha RK, Agarwal N et al**

Vitamin D status of apparently healthy schoolgirls from two different socioeco- nomic strata in Delhi: relation to nutrition and lifestyle.

Br J Nutr. 2008 ; 99:876–882

**90. Foo LH, Zhang Q, Zhu K et al.**

Low vitamin D status has an adverse influence on bone mass, bone turnover, and muscle strength in Chinese Adolescent girls.

J Nutr. 2009;139:1002-7

**91. El-Hajj Fuleihan G**

Vitamin D deficiency in the Middle East and its health consequences. In: Holick MF (ed) Vitamin D: physiology, molecular biology, and clinical applications

2nd edn. Humana Press, New Jersey

**92. Moussavi M, Reza heidarpour, Massoud Amini et al.**

Prevalence of vitamin D deficiency in isfahani high school students in 2004.

Horm Res. 2005; 64:144-8

**93. Siddiqui AM, Kamfar HZ**

Prevalence of vitamin D deficiency rickets in adolescent school girls in Western region, Saudi Arabia.

Saudi Med J. 2007; 28:441-4

**94. Sedrani SH.**

Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region.

Ann Nutr Metab. 1984 ; 28:181–18

**95. Guillemant J, Allemandou A, Cabrol S et al.**

Statut vitaminique D de l'adolescent: variations saisonnières et effets d'une supplémentation hivernale par la vitamine D3.

Arch Pédiatr. 1998; 5:1211-5

**96. Docio S, Riancho JA, Perez A et al.**

Seasonal deficiency of vitamin D in children.

J Bone Miner Res. 1998; 13:544-8

**97. Bakos J and Miko P.**

Vitamin D forming effectiveness of ultraviolet radiation from sunlight in different months in Budapest, Hungary.

Orv Hetil. 2007; 148: 319-25

**98. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA et al.**

Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. Am J Clin Nutr 2008; 88:1519-27

**99. Guardia G, Parikh N, Eskridge T, Phillips E, Divine G and Sudhaker Rao D.**

Prevalence of vitamin D déplétion among subjects seeking advice on osteoporosis a five year cross sectional study with public health implications.

Osteoporos Int. 2008;19:13-9.

**100. Lehtihet S.**

Statut de la vitamine D chez les femmes ménopausées de la localité de Douéra. Thèse de doctorat en sciences médicales. Université de Blida, 2012, 155p.

**101. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al.**

Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women.

J Endocrinol Invest. 2000; 23:173-7.

**102. Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Svedström E, Hakola P, Heinonen OJ, Viikari J.**

Physical activity and bone mineral acquisition in peripubertal girls.

Scand J Med Sci Sports. 2000; 10:236-43

**103. Scarlett WL.**

Ultraviolet radiation: sun exposure, tanning beds, and vitamin D levels. What you need to know and how to decrease the risk of skin cancer.

J Am Osteopath Assoc. 2003; 103:371-5.

**104. Holick MF.**

Resurrection of vitamin D deficiency and rickets.

J Clin Invest. 2006;116:2062-72

**105. Souberbielle JC, Al Masri M, Cheron G.**

Vitamin D status of pregnant Palestinian women.

Arch Pediatr. 2001; 8: 447-8

**106. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabedian M, et al.**

Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescent and the elderly.

Bone. 2010;46: 294-305

**107. The EFSA journal (2008); 828, 1-2**

**108. Van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, et al.**

Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study.

BMJ. 2003; 327:316

**109. Pfeifer M, Begerow B, Minne HV, et al.**

Effects of a short-term vitamin D (3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women.

J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86:1633-7

**110. Rauch F , Tuttlewski B , Fricke O, Rieger-Wettengl G, Schauseil-Zipf U et al.**

Analysis of cancellous bone turn-over by multiple slice analysis at distal radius: a study using peripheral quantitative computed tomography .

J Clin Densitom.2001; 4:257- 62

**111. Runge M, Rittweger J, Russo CR,Schiessl H, Felsenberg D**

Is muscle power output a key factor in the age-related decline in physical performance? A comparison of muscle cross section, chair-rising test and jumping power.

Clin Physiol Funct Imaging . 2004; 24:335-40

**112. Kate A.Ward, Geeta Das, Jaqueline L et al.**

Vitamin D status and Muscle function in post-Menarchal Adolescent girls.

J Clin Endocrinol Metab.2009; 94:559-63

**113. Ghada El-Hajj Fuleihan , Mona Nabulsi, Hala Tamin et al.**

Effect of vitamin D Replacement on Musculoskeletal parameters in School Children : A Randomized Controlled Trial.

J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91:405-12

**114. Schoenau E, Neu. C. M, Mokov E et al.**

Influence of puberty on muscle Area and Cortical Bone Area of the Forearm in boys and girls.

J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:1095-8

**115. Schoenau E.**

The development of the skeletal system in children and the influence of muscular strength.

Horm Res.1998; 49:27-31

**116. Wang TT, Nestel FP Bourdeau V et al.**

1, 25-dihydrovitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression.

J.Immunol.2004; 173:2909-2912

**117. Adit A. Ginde, Jonathan M, Carlos A et al.**

Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.

Arch Intern Med. 2009; 169:384-90

**118. Liu PT, Stenger S, Li H et al.**

Toll-like receptor triggering of a vitamin D- mediated human antimicrobial response.

Science. 2006; 311:1770-3.

**119. Van der Aar AM, Sibiryak DS, Bakdash G et al.**

Vitamin D3 targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory cells.

J. Allergy Clin. Immunol. 2011; 127:1532-40.

**120. Chatfield SM, Brand C, Ebeling PR, Russell DM.**

Vitamin D deficiency in general medical inpatients in summer and winter.

Intern Med J. 2007; 37:377-82.

**121. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Heman MA, Olek MJ, Willett WC et al.**

Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis.

Neurology 2004; 62:60-5.

**122. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG, et al.**

Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study.

Arthritis Rheum. 2004; 50:72-7.

**123. Schwalfenberg G:**

Not enough vitamin D.

Can Fam Physician. 2007; 53:841-54.

**124. Hypponen E, LaaraE, Reunanen A et al.**

Intake of vitamin D and risk of type I diabetes: A birth cohort study.

Lancet. 2001; 358:1500-3.

**125. Mitsuyoshi Urashima, Takaaki Segawa, Minoru Okazaki, Mana Kurihara, Yasuyuki Wada, and Hiroyuki Ida.**

Randomized Trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren.

Am.J.Clin.Nutr.2010; 91:1255-60

**126. Wayse V, Yousafzai A, Mogale K et al:**

Association of subclinical vitamin D deficiency with severe acute lower respiratory infection in Indian children under 5 y.

Eur J Clinical Nutr. 2004; 58:563-7

**127. McNally, J Dayre, Karen Leis, Loren A Matheson, Chandima Karuananyake, Koravangattu Sankaran, et AM Rosenberg.**

« Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection».

Pediatric Pulmonology. 2009; 44: 981-8.

**128. Sita-Lumsden, A, G Laphorn, R Swaminathan, et H J Milburn.**

« Reactivation of tuberculosis and vitamin D deficiency: the contribution of diet and exposure to sunlight ».

Thorax. 2007; 62:1003-7.

**129. Morcos M, Gabr A, Samuel S, Kamel el Baz, El Beshry M et Michail RR.**

Vitamin D administration to tuberculosis children and its value.

Boll Chim Farm. 1998; 13:157-64

**130. Fabri M , and Modlin, R. L.**

A vitamin for autophagy.

Cell Host Microbe. 2009; 17: 201-3

**131. Wilkinson, R. J., Llewelyn, M., Toossi, Z., Patel, P., Pasvol, G., Lalvani, A., Wright, D., Latif, M., and Davidson, R. N.**

Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a case-control study.

Lancet 2000;355:618-21.

**132. Martineau AR, Timms PM et al.**

High dose vitamin D3 during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial.

Lancet. 2011; 377:242-50

**133. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R.**

The global burden of asthma: executive summary of the GINA dissemination committee report.

Allergy. 2004; 59:469- 78

**134. Hansdottir S, Monick MM, Lovan N et al.**

Vitamin D decreases respiratory syncytial virus induction of NF-KappaB-linked chemokines and cytokines in airway epithelium while maintaining the antiviral state.

J Immunol. 2010; 184:965-74

**135. Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al.**

Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179:765-71.

**136. Daniel A. Searing, MD, Yong Zhang, PhD, James R. Murphy, Pia J. Hauk, MD, Elena Goleva, and Donald Y. M. Leung.**

Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use.

J Allergy Clin Immunol .2010; 125:995-1000

**137. Litonjua AA.**

Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency.

Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009; 9:202-7

**138. Sandhu, Manbir S, et Thomas B Casale.**

« The role of vitamin D in asthma ».

Ann Allergy Asthma Immunol. 2010; 105:191-9

**139. Schroth, Lavelle, Moffatt Schroth, Robert, Christopher Lavelle, et Michael Moffatt.**

« A review of vitamin D deficiency during pregnancy: Who is affected? » International Journal of Circumpolar Health. 2005; 64:112-20

**140. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S.**

Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007; 20:817-23.

**141. Michos ED, Melamed ML**

Vitamin D and cardiovascular disease risk.

Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2008; 11:7-12.

**142. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF.**

Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr. 2004; 79:820-5.

**143. Palomer X, Gonzalez-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D:**

Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2008;10:185-97.

**144. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E.**

Vitamin D deficiency: a global perspective.

Arg Bras Endocrinol Metabol.2006;50:640-6.

**145. Grant WB, Garland CF, Gorham ED.**

An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin D per day.

Recent Results Cancer Res.2007; 174:225-34

**146. Ali MM, Vaidya V.**

Vitamin D and Cancer.

J Can Res Ther.2007; 3:225-30

**147. Freedman DM, Looker AC, Chang SC, Graubard BI.**

Prospective study of serum vitamin D and cancer mortality in the united states.

J Natl Cancer Inst. 2007; 99:1594-602

**148. Elizondo-Montemayor L, Ugalde-Casas PA, Serrano-González M, Cuello-García CA, Borbolla-Escoboza JR.**

Serum 25-hydroxyvitamin d concentration, life factors and obesity in Mexican children.

Obesity (Silver Spring). 2010; 18:1805-11.

**149. Smotkin-Tangorra M, Purushothaman R, Gupta A, Nejati G, Anhalt H, Ten S.**

Prevalence of vitamin D insufficiency in obese children and adolescents.J Pediatr Endocrinol Metab. 2007; 20:817-23.

**150. Autier P, Gandini S.**

Vitamin D supplementation and total mortality, a meta-analysis of randomized controlled trials.

Arch Intern Med. 2007; 167:1730-7

**151. Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, e al.**

Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer :  
Recommandations for clinical practice,  
Autoimmunity reviews 2010 ;9 :709-15

**152. Meulmeester JF, van den Berg H, Wedel M, Boshuis PG, Hulshof KF, Luyken R.**

Vitamin D status, parathyroid hormone and sunlight in Turkish, Moroccan and Caucasian children in The Netherlands.

Eur J Clin Nutr. 1990; 44:461-70.

**153. Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, Benyahia B, Saoud B, El Kabbaj S, Bahiri R, Abougal R, Hajjaj-Hassouni N.**

High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density.

Semin Arthritis Rheum. 2009; 38: 444-51

**154. Michael Absoub et al.**

Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in Children: A Great Britain Population Based Study.

PloS One. 2011; 6: e22179

**155. Mansbach JM et al.**

Serum 25-hydroxyvitamin D levels Among US children Aged 1 to 11 years: do children Need More Vitamin D?

Pediatrics. 2009; 124:1404-10.

**156. Sulin Cheng et al.**

Association of low 25-hydroxyvitamin D concentrations with elevated parathyroid hormone concentrations and low cortical bone density in early pubertal and prepubertal Finnish girls.

Am J Clin Nutr. 2003; 78: 485-92.

**157. Colmant A et al.**

Déficit plasmatique en 25 OH D chez les enfants maghrébins de plus de 10 ans immigrés en France.

Pediatric. 1985; 40:17-25

**158. Naude Ce et al.**

Vitamin D and calcium status in South African adolescents with alcohol use disorders.

Nutrients. 2012; 4:1076-94.

**159. Rodríguez Sangrador M et al.**

[Influence of sun exposure and diet to the nutritional status of vitamin D in adolescent Spanish women: the five countries study (OPTIFORD Project)].

Nutr Hosp. 2010; 25:755-62

**160. Yael Oren et al.**

Vitamin d insufficiency in a sunny environment a demographic and seasonal analysis. Isr Med Assoc J. 2010; 12:751-6

**161. Rabbani A, Alavian SM, Motlagh ME, Ashtiani MT, Ardalan G, Salavati A, Shams S, Parvaneh N.**

Vitamin D insufficiency among children and adolescents living in Tehran, Iran..

J Trop Pediatr. 2009; 55:189-91

**162. Sukru Hatun et al.**

Subclinical Vitamin D Deficiency Is Increased in Adolescent Girls Who Wear Concealing Clothing.

J. Nutr. 2005; 135:218-22

**163. Nesibe A et al.**

Vitamin D deficiency in children and adolescents.

J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2012; 4:25-9

**164. Sahu M, Bhatia V, Aggarwal A, Rawat V, Saxena P, Pandey A, Das V**

Vitamin D deficiency in rural girls and pregnant women despite abundant sunshine in northern India. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 70:680-4

**165. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF .**

High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: a global health problem.

Minerva Pediatr. 2009; 61:15-22

**166. Zhiwei Zhu, Jianying Zhan, Jie Shao, Weijun Chen, Liqin Chen, Wenhao Li, Chai Ji and Zhengyan Zhao.**

High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China.

BMC Public Health. 2012; 12:126

**167. Jung Soo Lim et al.**

Gender-dependent skeletal effects of vitamin D deficiency in a younger generation. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1995-2004

**168. Lee YA et al.**

Adequate vitamin D status and adiposity contribute to bone health in peripubertal non obese children.

J Bone Miner Metab. 2013; 31:337-45

**169. Kumar et al.**

Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004.

Pediatrics. 2009; 124:e362-70.

**170. Flores M, Macias N, Lozada A, Sánchez LM, Díaz E, Barquera S**

Serum 25-hydroxyvitamin D levels among Mexican children ages 2 y to 12 y: A national survey.

Nutrition. 2013; 29:802-4

**171. Hirschler V.**

Low vitamin D concentrations among indigenous Argentinean children living at high altitudes.

Pediatr Diabetes. 2013; 14:203-10

**172. Santos BR et al**

Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants.

BMC Pediatr. 2012; 12:62

**173. Alberta.Stoian CA, Lyon M, Cox RG, Stephure DK, Mah JK.**

Vitamin D concentrations among healthy children in Calgary,

Paediatr Child Health. 2011; 16:82-6

**174. Olmez D et al.**

The frequency of vitamin D insufficiency in healthy female adolescents.

Acta Pædiatrica, 2006; 95:1266-9.

**175. Du X .**

Vitamin D deficiency and associated factors in adolescent girls in Beijing.

Am J Clin Nutr. 2001; 74:494-500

**176. Ala-Houhala M, Parviainen MT, Pyykkö K, Visakorpi JK.**

Serum 25-hydroxyvitamin D levels in Finnish children aged 2 to 17 years.

Acta Paediatr Scand.; 73:232-6.

**177. Hill TR, Flynn A, Kiely M, Cashman KD.**

Prevalence of suboptimal vitamin D status in Young, adult and elderly Irish subjects.

Ir Med J. 2006; 99: 48-9.

**178. Oliveri MB, Ladizesky M, Mautalen CA, Alonso A, Martinez L.**

Seasonal variations of 25 hydroxyvitamin D and parathyroid hormone in Ushuaia (Argentina), the southernmost city of the world

Bone Miner. 1993; 20:99-108.

**179. Mansour MM et al.**

Vitamin D deficiency in children living in Jeddah, Saudi Arabia.

Indian J Endocrinol Metab. 2012; 16:263-9

**180. Maryam A Al-Ghamdi et al.**

Differences in vitamin D status and calcium metabolism in Saudi Arabian boys and girls aged 6 to 18 years: effects of age, gender, extent of veiling and physical activity with concomitant implications for bone.

Public health Nutr. 2012; 15:1845-53

**181. Garanty-Bogacka B et al.**

Serum 25-hydroxyvitamin D (25-OH-D) in obese adolescents.

Endokrynol Pol.2011; 62:506-11

**182. Alemzadeh R et al.**

Hypovitaminosis D in obese children and adolescents: relationship with adiposity, insulin sensitivity, ethnicity, and season.

Metabolism.2008; 57:183-91

**183. Khadgawat R et al.**

The Effect of Puberty on Interaction between Vitamin D Status and Insulin Resistance in Obese Asian-Indian Children.

Int J Endocrinol. 2012; 2012:173581

**184. Codoñer-Franch P .**

Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children.

J Pediatr. 2012; 161:848-54

**185. Lagunova Z et al.**

Vitamin D status in Norwegian children and adolescents with excess body weight. Pediatr Diabetes. 2011; 12:120-6

**186. Turer CB et al.**

Prevalence of vitamin D deficiency among overweight and obese US children . Pediatrics. 2013; 131:e152-61

**187. Zhang CX et col.**

Cardiovascular risk factors in overweight and obese Chinese children: a comparison of weight-for-height index and BMI as the screening criterion.

Eur J Nutr. 2008; 47:244-50

**188. Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, Janosky JE, Greenspan SL.**

Vitamin D status and response to Vitamin D(3) in obese vs. non-obese African American children.

Obesity (Silver Spring). 2008; 16:90-5

**189. Razzaghy-Azar M, Shakiba M et al.**

Assessment of vitamin D status in healthy children and adolescents living in Tehran and its relation to iPTH, gender, weight and height

Ann Hum Biol. 2010; 37:692-701

**190. Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS, Gutin B, Lan L, Chen TC, Keeton D, Petty K, Holick MF, Zhu H.**

Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness.

Pediatrics. 2010; 125:1104-11.

**191. Weng FL et al.**

Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents.

Am J Clin Nutr. 2007; 86:150-8.

**192. Lips P, Hosking D, Lippuner K et al.**

The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation

J Intern Med 2006; 260:245-54

**193. Zeghoud F, Delaveyne R, Rehel P, Chalas J, Garabedian M.**

Vitamine D et maturation pubertaire. Interet et tolerance d'une supplémentation vitaminique D en période hivernale.

Arch Pediat 1995; 2:221-6

**194. Ginty F et al.**

Effects of usual nutrient intake and vitamin D status on markers of bone turnover in Swiss adolescents.

Eur J Clin Nutr. 2004; 58:1257-65

**195. Lehtonen-Veromaa M et al.**

Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. Eur J Clin Nutr. 1999;53:746-51

**196. Stellinga-Boelen AA et al.**

Vitamin D levels in children of asylum seekers in The Netherlands in relation to season and dietary intake.

Eur J Pediatr. 2007; 166:201-6

**197. Au LE et al.**

Vitamin D intake and serum vitamin D in ethnically diverse urban schoolchildren. Public Health Nutr. 2012; 15:2047-53

**198. Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, López-Sobaler AM, Ortega RM.**

Vitamin D status in a group of Spanish schoolchildren.

Minerva Pediatr. 2011; 63:11-18

**199. Black LJ et al.**

Adequacy of vitamin D intakes in children and teenagers from the base diet, fortified foods and supplements.

Public Health Nutr. 2013; 27:1-11

**200. Dahifar H, Faraji A, Ghorbani A, Yassobi S**

Impact of dietary and lifestyle on vitamin D in healthy student girls aged 11-15 years. J Med Invest. 2006; 53:204-8.

**201. Neyestani TR et al.**

High prevalence of vitamin D deficiency in school-age children in Tehran, 2008: a red alert.

Public Health Nutr. 2012; 15:324-30

**202. Peterlik M.**

Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem.

Int J Environ Res Public Health. 2009; 6:2585-607

**203. Thornton KA, Marín C, Mora-Plazas M, Villamor E.**

Vitamin D deficiency Associated with Increased Incidence of Gastrointestinal and Ear Infections in School-Age Children.

Pediatr Infect Dis J. 2013; 32:585-93

**204. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Pérez-Rodrigo C, Bartrina JA.**

Nutrient adequacy in Spanish children and adolescents.

Br J Nutr. 2006; 96 (Suppl 1):S49-57

**205. Tolppanen AM, Fraser A, Fraser WD, Lawlor DA.**

Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> and D<sub>2</sub> concentrations and vitamin D deficiency in children.

J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97:1202-10.

**206. Ramírez-Prada D, de la Torre MJ, Llórente-Cantarero FJ, Pérez-Navero JL, Gil-Campos M.**

Evaluation of solar exposure, intake and physical activity in relation with vitamin D serum status in Spanish prepubertal girls.

Nutr Hosp. 2012; 27:1993-8.

**207. Lämmle L, Bergmann K, Bös K, Koletzko B.**

Predictors of differences in vitamin D levels in children and adolescents and their relation to endurance performance.

Ann Nutr Metab. 2013; 62:55-62.

**208. Ha CD, Cho JK, Lee SH, Kang HS.**

Serum vitamin D, physical activity, and metabolic risk factors in Korean children. Med Sci Sports Exerc. 2013; 45:102-8.

**209. Valtueña J, Gracia-Marco L, Vicente-Rodríguez G, González-Gross M, Huybrechts I, Rey-López JP, Mouratidou T, Sioen I, Mesana MI, Martínez AE, Widhalm K, Moreno LA;**

HELENA Study Group. Vitamin D status and physical activity interact to improve bone mass in adolescents. The HELENA Study.

Osteoporos Int. 2012; 23:2227-37

**210. Foo LH, Zhang Q, Zhu K, Ma G, Trube A, Greenfield H, Fraser DR.**

Relationship between vitamin D status, body composition and physical exercise of adolescent girls in Beijing.

Osteoporos Int. 2009; 20:417-25

**211. Jones G, Dwyer T, Hynes KL, Parameswaran V, Greenaway TM.**

Vitamin D insufficiency in adolescent males in Southern Tasmania: prevalence, determinants, and relationship to bone turnover markers.

Osteoporos Int. 2005; 16:636-41.

**212. Al-Othman A, Al-Musharaf S, Al-Daghri NM, Krishnaswamy S, Yusuf DS, Alkharfy KM, Al-Saleh Y, Al-Attas OS, Alokail MS, Moharram O, Sabico S, Chrousos GP.**

Effect of physical activity and sun exposure on vitamin D status of Saudi children and adolescents.

BMC Pediatr. 2012; 12:92.

**213. OULAMARA H.**

Obésité et surpoids des enfants scolarisés - Prévalence à Constantine 1996-2004. Facteurs de risque associés à Constantine et Jijel.

Thèse présentée pour l'obtention du Doctorat en Sciences, Option Nutrition, INATAA, UMC. p244.

**214. Bencharif M.**

Alimentation, état nutritionnel, apport calcique et calcémie d'une population de jeunes adultes.

Thèse de Magister 2011, option nutrition humaine. p126.

**215. Volatier JL.**

Enquête Inca individuelle et nationale sur les consommations alimentaires 1999, Paris, Crédoc-Afssa-Ministère de l'agriculture et de la Pêche.

Editions Tec et Doc, 158 p.

**216. Pampaloni B, Bartolini E, Barbieri M, Piscitelli P, Di Tanna GL, Giolli L, Brandi ML.**

Validation of a Food-Frequency Questionnaire for the Assessment of Calcium Intake in Schoolchildren Aged 9-10 Years.

Calcif Tissue Int. 2013; 93:23-38

**217. Ortega RM, López-Sobaler AM, Jiménez Ortega AI, Navia Lombán B, Ruiz-Roso Calvo de Mora BR.**

Food sources and average intake of calcium in a representative sample of Spanish schoolchildren.

Nutr Hosp. 2012; 27:715-23.

**218. Suárez Cortina L, Moreno Villares JM, Martínez Suárez V, Aranceta Bartrina J, Dalmau Serra J, Gil Hernández A, Lama More R, Martín Mateos MA, Pavón Belinchón P.**

Calcium intake and bone mineral density in a group of Spanish school-children.

An Pediatr (Barc). 2011; 74:3-9.

**219. Abrams S.A. et Stuff J.E.**

Calcium metabolism in girls: current dietary intakes lead to low rates of calcium absorption and retention during puberty.

Am.J. Clin. Nutr. 1994; 60:739-43.

**220. Pettifor JM.**

Calcium deficiency in rural black children in South Africa: A comparison between rural and urban communities.

Am.J.Clin.Nutri, 1979; 32:2477 - 83.

**221. Erinoso Ho., Olusanya O., Atinmo T.**

Nutrient intakes of children in rural Nigerian Community.

J.trop.Pediatr, 1992; 38 :329-33

**222. Dansou P., Akplogan B., Avalla C. et Omer W.**

Apport énergétique et calcique dans l'alimentation des adolescents de la ville de Porto-Novo (République du Bénin).

Médecine d'Afrique Noire 2000; 47: 357-361.

**223. Moore M, Braid S, Falk B, Klentrou P.**

Daily calcium intake in male children and adolescents obtained from the rapid assessment method and the 24-hour recall method.

Nutr J. 2007; 6:24

**224. Guezennec CY, Chalabi H, Bernard J, Fardellone P, Krentowski R, Zerath E, Meunier PJ.**

Is there a relationship between physical activity and dietary calcium intake? A survey in 10,373 young French subjects.

Med Sci Sports Exerc. 1998; 30:732-9.

**225. Aloia J, Talwar S, Pollack S, et al.**

Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African American women.

Am J Clin Nutr 2006; 84: 602-9

**226. Dawson-Hughes B, Harris S, Dallal G.**

Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women.

Am J Clin Nutr 1997; 65:67-71.

**227. Okazaki R, Sugimoto T et al.**

Vitamin D insufficiency defined by serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone before and after oral vitamin D3 load in Japanese subjects.

J Bone Miner Metab 2011; 29: 103-10

**228. Souberbielle JC, Fayol V, Sault C, Lawson-Body E, Kahan A, Cormier C.**

Assays-specific decision limits for two new automated parathyroid and 25-hydroxyvitamin D assays.

Clin Chem 2005; 51:395-400

**229. Cavalier E, Delanaye P, Vranken L, Bekaert AC, Carlisi A, Chapelle JP, Souberbielle JC (2012).**

Interpretation of serum PTH concentrations with different kits in dialysis patients according to the KDIGO guidelines: importance of the reference (normal) values. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:1950-6

**230. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown E, D'Amour P, Hanley D, Rao S, Rubin M, Goltzman D, Silverberg S.**

Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third International Workshop.

*J Clin Endocrinol Metab;* 2009; 94:340-50

**231. Cahuzac JP, Vardon D, Sales de Gauzy J .**

Development of the clinical tibiofemoral angle in normal adolescents.

*J Bone Joint Surg.* 1995; 77:729-32.

**232. Voloc A, Esterle L, Nguyen TM, Walrant-Debray O, Jeahan F, Garabedian M.**

High prevalence of genu varum/valgum in European children with low vitamin D status and insufficient dairy products/calcium intakes.

*Eur J Endocrinol* 2010; 163: 811-817.

**233. Khandare AL, Harikumar R, Sivakumar B.**

Severe bone deformities in young children from vitamin D deficiency and fluorosis in Bihar-India.

*Calcif. Tissue Int.* 2005; 76:412-8.

**234. Craviari T, Pettifor JM, Thacher TD, Meisner C, Arnaud J, Fishcher PR,**

Rickets Convergence Group.

*J Health Popul Nutr.* 2008; 26:112-21.

**235. Ladhani S, Srinivason L, Buchanan C, Allgrove J.**

Presentation of vitamin D deficiency.

*Arch Dis Child.* 2004; 89:781-84.

**236. Heath CH, Staheli LT.**

Normal limits of knee angle in white children genu varum and genu valgum.

J Pediatr Orthop.1993; 13:259-62.

**237. Emmen JM, Wielders JP, Boer AK, van den Ouweland JM.**

The new Roche vitamin D Total assay: fit for its purpose?

Clin Chem Lab Med. 2012; 50:1969-72

**238. Abdel-Wareth L, Haq A,TurnerA,KhanS, Salem A, Mustafa F, Hussein N et al.**

Total vitamin D assay comparison of the Roche Diagnostics “Vitamin D total” electrochemiluminescence protein binding assay with the Chromsystem HPLC method in a population with both D2 and D3 forms of vitamin D.

Nutrients 2013; 5:971-80

**239. Cashman K, Kiely M, Kinsella M, Durazo-Arvizu R, Tian L, Zhang Y, Lucey A, Flynn A, Gibney MJ, Vesper H.**

Evaluation of vitamin D standardization program protocols for standardizing serum 25-hydroxyvitamin D data: a case study of the program’s potential for national nutrition and health surveys.

Am J Clin Nutr 2013 doi: 10.3945/ajcn.112.057182

**240. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G .**

Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis.

BMJ. 2011; 342:c7254.

**241. Maalouf J, Nabulsi M, Vieth R, Kimball S, El-Rassi R, Mahfoud Z, El-Hajj Fuleihan G.**

Short- and long-term safety of weekly high-dose vitamin D3 supplementation in school children.

J Clin Endocrinol Metab; 93:2693-701

**242. Zamora SA, Rizzoli R, Belli DC, Slosman DO et Bonjour JP.**

Vitamin D supplementation during infancy is associated with higher bone mineral mass in Prepubertal girls.

J Clin Endocrinol Metab.1999; 84:4541-4.

# **ANNEXES**

## ANNEXE 1

### Fiche d'information et de consentement du parent ou du tuteur légal

La vitamine D est nécessaire pour la santé des os

Des situations d'insuffisances en vitamine D sont souvent signalées, très fréquentes mais hélas souvent méconnues du fait que la vitamine D soit synthétisée dans l'organisme sous l'effet du soleil et que les enfants qui ne s'exposent pas assez.

D'autres facteurs aggravent cette insuffisance en vitamine D comme les apports alimentaires calciques insuffisants.

Notre étude, dont nous vous invitons à y participer, se propose de rechercher auprès de votre enfant, ces situations d'insuffisance en vitamine D par le calcul des apports alimentaires en calcium et en vitamine D en répondant à un questionnaire ,la mesure du poids et la taille puis on terminera par une prise de sang pour doser la vitamine D et d'autres paramètres .

Les données qui seront recueillies resteront confidentielles

Je soussigné, Madame, Monsieur..... avoir pris connaissance de l'objectif de l'étude et autorise ma fille, mon fils à y participer

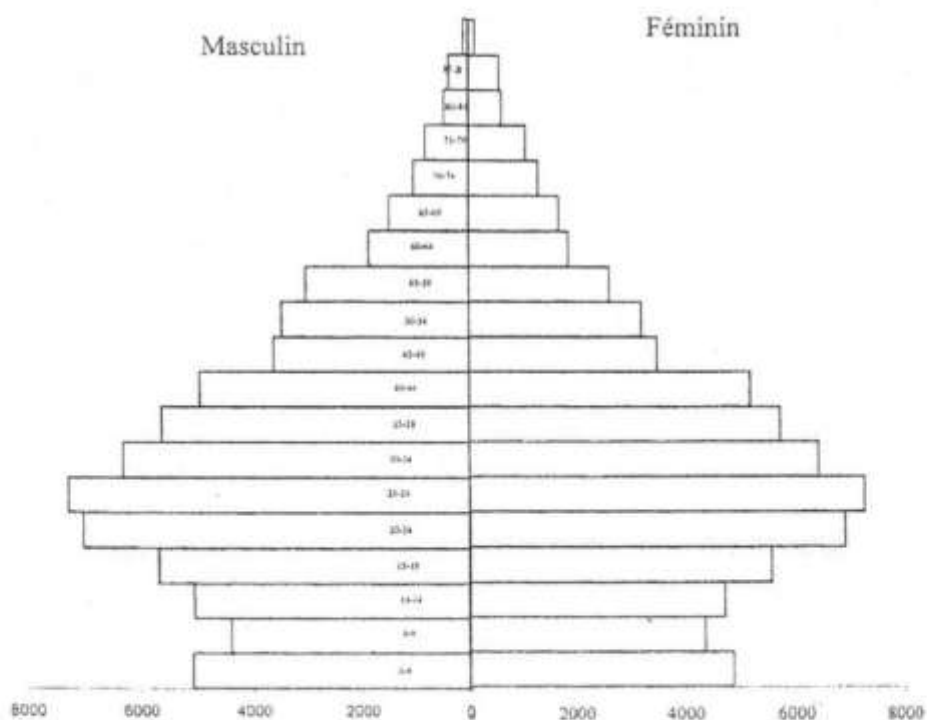
Signature du Parent ou Tuteur Légal

Signature du Médecin

## Annexe 2

Pyramide des âges de la commune de Tizi-Ouzou (RGPH 2008)

Groupe d'âge	Masculin	Féminin	Total
0-4 ans	5086	4674	9960
5-9 ans	4400	4358	8758
10-14 ans	5057	4709	9766
15-19 ans	5683	5557	11240
20-24 ans	6993	6890	13882
25-29 ans	7262	7254	14516
30-34 ans	6296	6407	12703
35-39 ans	5617	5717	11334
40-44 ans	4946	5185	10131
45-49 ans	3613	3505	7118
50-54ans	3669	3228	6897
55-59 ans	3030	2640	5670
60-64 ans	1855	1875	3729
65-69 ans	1472	1691	3163
70-74 ans	1019	1312	2331
75-79 ans	798	1073	1870
80-84 ans	447	622	1069
85 ans & +	350	581	941
ND	83	125	208
<b>Total</b>	<b>67486</b>	<b>67602</b>	<b>135088</b>



### ANNEXE 3

#### Répartition des élèves de la daïra selon le sexe, le cycle scolaire et le statut juridique

	Nombre d'élèves				Total
	Secteur Privé		Secteur Public		
	Garçons	Filles	Garçons	Filles	
<b>Primaire</b>	547	431	5097	4770	10845
<b>Moyen</b>	227	184	4097	4080	8588
<b>Total</b>	774	615	9194	8850	19433

Source : Office national des statistiques 2010

	Echantillon d'élèves				Total
	Secteur Privé		Secteur Public		
	Garçons	Filles	Garçons	Filles	
<b>Primaire</b>	14	11	131	123	279
<b>Moyen</b>	6	5	105	105	221
<b>Total</b>	20	16	237	228	500

Source : Office national des statistiques 2010

	Répartition du nombre d'établissements retenus					
	Secteur Privé			Secteur Public		
	Etablissements	Etablissements tirés	Etablissements	Etablissements tirés	Etablissements	Pas de tirage
<b>Primaire</b>	25	1	254	10	19	4
<b>Moyen</b>	11	1	210	8	45	2
<b>Total</b>	36		464		64	

Source : Office national des statistiques 2010

**Répartition de l'échantillon d'élèves selon l'âge, le sexe, le cycle d'études et le statut juridique :**

Age	Elèves du primaire			
	Secteur Public		Secteur Privé	
	Garçons	Filles	Garçons	Filles
5	4	4	3	2
6	24	24	3	2
7	22	21	3	2
8	26	24	2	2
9	23	23	2	2
10	20	21	1	1
11	7	4	0	0
12	3	2	0	0
13	1	1	0	0
14	1	0	0	0
15	0	0	0	0
<b>Total</b>	131	123	14	11

Source : Office national des statistiques

Age	Elèves du moyen			
	Secteur Public		Secteur Privé	
	Garçons	Filles	Garçons	Filles
10	3	3	0	0
11	17	18	1	1
12	21	22	1	1
13	21	21	1	1
14	24	22	1	1
15	19	19	1	0
<b>Total</b>	105	105	6	5

Source : Office national des statistiques 2010

## ANNEXE 4

### ENQUETE SUR LE STATUT VITAMINO-CALCIQUE CHEZ LES ENFANTS SCOLARISE ENTRE 5-15 ANS DANS LA DAIRA DE TIZI-OUZOU

#### QUESTIONNAIRE

Date de l'enquête :

Code de l'école :

Numéro de l'enfant :

#### I- Identification de l'enfant

1-Nom et Prénom de l'enfant.....

2-Date et lieu de naissance : .....Age en années.....

3- Adresse : .....

#### II- Données anthropométriques

4- Poids (Kg) :.....

5- Taille (Cm) :.....IMC : Kg/m<sup>2</sup> :.....

#### III – Antécédents Personnels

6 – Ménarchie :

7 – Stade Pubertaire : Classification de Tanner (Voir en annexe 7)

8 - Pathologies associées :

-Diabète	/___/ oui	/___/ non
-Tuberculose	/___/ oui	/___/ non
-Epilepsie	/___/ oui	/___/ non
-Corticothérapie	/___/ oui	/___/ non
-Diarrhées chroniques :	/___/ oui	/___/ non
-Prise de fluor	/___/ oui	/___/ non
- Hyperthyroïdie	/___/ oui	/___/ non
- Hypothyroïdie	/___/ oui	/___/ non
- Sarcoïdose	/___/ oui	/___/ non

- Granulomatose /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non
- Séquelles de brûlures étendues /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non
- Syndrome néphrotique /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non
- Prise de vitamine D et calcium /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non

Si oui, date de début..... Date de fin.....

-Autres : si oui, préciser :

- Déformations osseuses /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non
- Si oui préciser : genu varum /\_\_\_/ genu valgum /\_\_\_/

#### IV- Apport en vitamine D

1- Apport alimentaire hebdomadaire en vitamine D (Voir annexe 5)

2- Apport Endogène

- Pigmentation cutanée : Echelle de Fitzpatrick (Voir annexe)

Exposition au soleil : /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non  
 Si oui Visage /\_\_\_/  
 Mains /\_\_\_/  
 Bras /\_\_\_/  
 Jambes /\_\_\_/

-Durée quotidienne moyenne :

< 30 Mn /\_\_\_/ 30 à 60 Mn /\_\_\_/ > 60 /\_\_\_/

- Port de vêtements couvrants: /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non

#### V - RATION CALCIQUE QUOTIDIENNE (voir questionnaire de Fardellone en Annexe 6)

.....grammes par jour

#### VI – Conditions socioéconomiques

- 1) Nombre d'enfants vivants :.....
- 2) Nombres d'enfants décédés :.....
- 3) Indiquez le niveau d'instruction des parents parmi les catégories suivantes :
  - a)- Primaire    b)-moyen    c)-Secondaire
  - d)-Supérieur    d)- Ne sait ni lire ni écrire
 Niveau du Père..... Niveau de la mère.....
- 4) Profession du Père.....De la mère.....
- 5) Quel est le type de votre construction :
  - a) Immeuble    b) Villa    c) Maison traditionnelle
  - d) Gourbi /Bidonville    e) Autre à préciser :.....
- 9) Nombre de personnes vivant dans le logement.....
- 10) Nombre de pièces habitables.....  
(Ne pas compter la cuisine et la salle de bain)
- 11) Avez-vous une cuisine :                    oui            non
- 12) Avez-vous l'eau de robinet ?            Oui            non
- 13) Avez-vous un puits individuel ou collectif ?    Oui    non
- 15) Avez-vous une fontaine publique ?    Oui    non
- 16) Mode d'évacuation des eaux usées :
  - a)-WC individuel    b)- WC collectif
  - d)- Fosse septique    e)- Plein air    f)-Autre à préciser.....
- 17) Avez-vous de l'électricité ?            Oui    non
- 18) Etes vous chauffés ?                    Oui    non  
Si oui indiquez le type de chauffage parmi les catégories suivantes :
  - a) Gaz de ville    b) Gaz en bouteille    c) Electricité
  - d) Bois/ charbon    e) Mazout    f) Autre à préciser.....
- 19) Quel est le mode d'évacuation des ordures ?
  - a) Ramassage (service voirie)    b) décharge sauvage / endroit réservé
  - c) Jetée dans la nature    d) Autres à préciser.....
- 20) Est il facile d'atteindre..... ?

- a) Hôpital/clinique    b) Pharmacie    c) Cabinet privé  
d) Centre de santé    e) Autres

Répondre par : 1/ tout à fait facile

2/ plutôt facile

3/ plutôt difficile

4/ très difficile

21) Votre enfant est il déjà rentré à l'hôpital ?    Oui    non

Si oui, pour quelle maladie parmi les suivantes : diabète (quel type), maladies cardio vasculaires, rhumatismes inflammatoires, fractures.....

Si autres maladies à préciser.....

#### **VII- Activité sportive :**

Votre enfant pratique t'il une activité sportive régulière en extérieur?    Oui  
non

Si oui Laquelle.....

#### **VIII- Dosage de vitamine D, la Parathormone et bilan biologique**

- 1- 25 OH D.....
- 2- PTH.....
- 3- Calcémie.....
- 4- Albuminémie.....
- 5- Urée.....
- 6- Créatinémie.....
- 7- Phosphatases Alcalines.....

## ANNEXE 5

### Apports alimentaires hebdomadaires en vitamine D

Consommez-vous ? Si oui combien de fois par semaine

Des sardines fraîches, ou en conserves /\_\_\_/ oui /\_\_\_/non Combien de fois

Du thon frais ou en conserve /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non Combien de fois

Du foie d'agneau cuit /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non Combien de fois

Des œufs /\_\_\_/ oui /\_/ non Combien de fois

Du beurre /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non Combien de fois

De la margarine /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non Combien de fois

Des biscuits chocolatés /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non Combien de fois

De la Pâtisserie /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non Combien de fois Des

céréales /\_\_\_/ oui /\_\_\_/ non Combien de fois

Le total (exprimé en  $\mu\text{g}/\text{jour}$ ) correspond à la somme des 9 réponses

Nous avons utilisé une table de composition des aliments (TCA) qui nous a été fourni par le Laboratoire de Nutrition et Technologie Alimentaire (LNTA) de Constantine.

Nous avons également utilisé des photos représentant les différents aliments, et ce afin de définir le volume des aliments sus cités.

## ANNEXE 6

### Questionnaire de FARDELLONE adapté à l'alimentation locale

#### **1- Buvez-vous du lait (cru, en sachet, en poudre, etc.) tous les jours?**

*Si oui, combien en buvez-vous par jour?*

- nombre de verres I\_\_\_\_I

- nombre de tasses I\_\_\_\_I

- nombre de bols I\_\_\_\_I

*Si non, combien en buvez-vous par semaine?*

- nombre de verres I\_\_\_\_I

- nombre de tasses I\_\_\_\_I

- nombre de bols I\_\_\_\_I

Buvez-vous du petit lait ? Par jour ? Par semaine ?

- nombre de verres I\_\_\_\_I

- nombre de tasses I\_\_\_\_I

- nombre de bols I\_\_\_\_I

Buvez-vous du petit caillé ? Par jour ? Par semaine ?

- nombre de verres I\_\_\_\_I

- nombre de tasses I\_\_\_\_I

- nombre de bols I\_\_\_\_I

#### **2 - Mangez-vous des yaourts (nature, aromatisé, fruité, etc.) ou des crèmes dessert?**

*Si oui, combien par semaine? I\_\_\_\_I*

**3- Mangez-vous du fromage blanc? Si oui :**

- combien de pots de 100 g par semaine? I\_\_\_\_\_I

**4- Mangez-vous des petits-suisses? Si oui :**

- combien de “petit modèle” par semaine? I\_\_\_\_\_I

- combien de “grand modèle” par semaine? I\_\_\_\_\_I

**5. Mangez-vous du gruyère, édam, gouda ou un autre fromage à pâte cuite? Si oui :**

- combien de fois par semaine ? I\_\_\_\_\_I

- vos portions sont-elles :

Petites  moyennes  grosses

**6. Mangez-vous du camembert, brie, chèvre, etc.,ou un autre fromage à pâte molle? Si oui :**

- combien en mangez-vous de fois par semaine? I\_\_\_\_\_I

- vos portions sont-elles :

Petites  moyennes  grosses

**7. Mangez-vous de la viande ou du poisson (Charcuterie compris) tous les jours?**

*Si oui*, combien de fois par jour? I\_\_\_\_\_I

- vos portions sont-elles :

Petites  moyennes  grosses

*Si non*, combien de fois par semaine? I\_\_\_\_\_I

- vos portions sont-elles :

Petites  moyennes  grosses

**8. Combien d’œufs mangez-vous en moyenne par semaine? I\_\_\_\_\_I**

**9. Combien de fois mangez-vous de pommes de terre (Vapeur, à l’eau, ragout, four, chips, etc.) Par semaine? I\_\_\_\_\_I**

- vos portions sont-elles :

Petites  moyennes  grosses

**10. Combien de fois mangez-vous des frites par semaine? I\_\_\_\_\_I**

- vos portions sont-elles :

Petites  moyennes  grosses.

**11. Combien de fois mangez-vous des pâtes (industrielles et traditionnelles) ou de la semoule par semaine? I\_\_\_\_\_I**

- vos portions sont-elles :

Petites  moyennes  grosses

**12. Combien de fois mangez-vous des légumes secs (lentilles, haricots secs, pois chiches, etc.) Par semaine? I\_\_\_\_\_I**

- vos portions sont-elles :

Petites  moyennes  grosses

**13. Combien de fois mangez-vous des légumes verts (potages compris) par semaine? I\_\_\_\_\_I**

- vos portions sont-elles :

Petites  moyennes  grosses

**14. Combien mangez-vous de pain /Galette en moyenne par jour?**

- quantité de ficelle par jour I\_\_\_\_\_I

- quantité de baguette par jour I\_\_\_\_\_I

- nombre de biscottes par jour I\_\_\_\_\_I

**15. Combien mangez-vous de fruits (frais, secs) par semaine? I\_\_\_\_\_I**

**16. Mangez-vous du chocolat au lait (ou blanc, pâte à tartiner) dans la semaine? Si oui :**

- nombre de barres par semaine I\_\_\_\_\_I

- nombre de tablettes par semaine I\_\_\_\_\_I

**17. Mangez-vous du chocolat noir dans la semaine?**

Si oui, combien en mangez-vous par semaine?

- nombre de barres par semaine I\_\_\_\_\_I

- nombre de tablettes par semaine I\_\_\_\_\_I

## 18. Combien buvez-vous d'eau du robinet par jour?

- nombre de verres par jour I\_\_\_\_I

- nombre de litres par jour I\_\_\_\_I

## 19. Buvez-vous de l'eau minérale?

*Si oui :*

- nombre de verres par jour I\_\_\_\_I

- nombre de litres par jour I\_\_\_\_I

*Laquelle buvez-vous le plus souvent?*

- Ifri
- Lalla khedidja
- Guedila
- Messerghine
- Mouzaia
- Saida
- autre

## 20. Buvez-vous chaque jour : du jus de fruits?

- *Si oui*, nombre de verres par jour I\_\_\_\_I

Le total (exprimé en mg/jour) correspond à la somme des 20 réponses

Nous avons utilisé une table locale de composition des aliments (TCA) qui nous a été fourni par le Laboratoire de Nutrition et Technologie Alimentaire (LNTA) de Constantine.

Nous avons également utilisé des photos représentant les différents aliments, afin de préciser les volumes des différents aliments sus cités.

A noter que la teneur en calcium de l'eau de robinet est différente d'une localité à une autre (source d'irrigation différente). Nous avons tenu compte de cela pour le calcul de la ration calcique.

- Bouhinoun : 87,77 mg/l
- Taksebt : 56,9 mg/l
- Boukhalfa : 64,12 mg/l
- Redjaouna : 105 mg/l
- Pont de bougie : 105 mg/l
- Abid chamlal : 111 mg/l
- Sikh Oumedour : 101 mg/l

Source : Algérienne des Eaux de Tizi Ouzou

## ANNEXE 7

### STADES PUBERTAIRES SELON LA CLASSIFICATION DE TANNER<sup>1</sup>

STADES	GARCONS	FILLES
1	INFANTILE	INFANTILE
2	DEBUT D'AUGMENTATION DE VOLUME DES TESTICULES ET DU SCROTUM AVEC DUVET PUBIEN	BOUTONS MAMMAIRES NAISSANCE DE LA PILOSITE PUBIENNE ET AXILLAIRE  ASPECT STIMULE DE LA VULVE
3	ALLONGEMENT DE LA VERGE ET POILS PUBIEN DEJA EPAIS ET BOUCLES	DEVELOPPEMENT MAMMAIRE AVEC ELARGISSEMENT DES AREOLES  PILOSITE DEJA EPAISSE ET BOUCLEE  DEVELOPPEMENT DES GRANDES ET PETITES LEVRES
4	VERGE, TESTICULE ET SCROTUM BIEN DEVELOPPES  PILOSITE PUBIENNE TRIANGULAIRE  PILOSITE AXILLAIRE	DEVELOPPEMENT "PRESQUE COMPLET DES SEINS  AREOLES SOUVENT BOMBES  PILOSITE PRESQUE COMPLETE  ABSENCE DE MENSTRUATION
5	PRESQUE DE TYPE ADULTE	PRESQUE DE TYPE ADULTE AVEC MENSTRUATION

1-JAMES MOURILYAN TANNER, Growth and Adolescence, Blackwell, Oxford, 1962

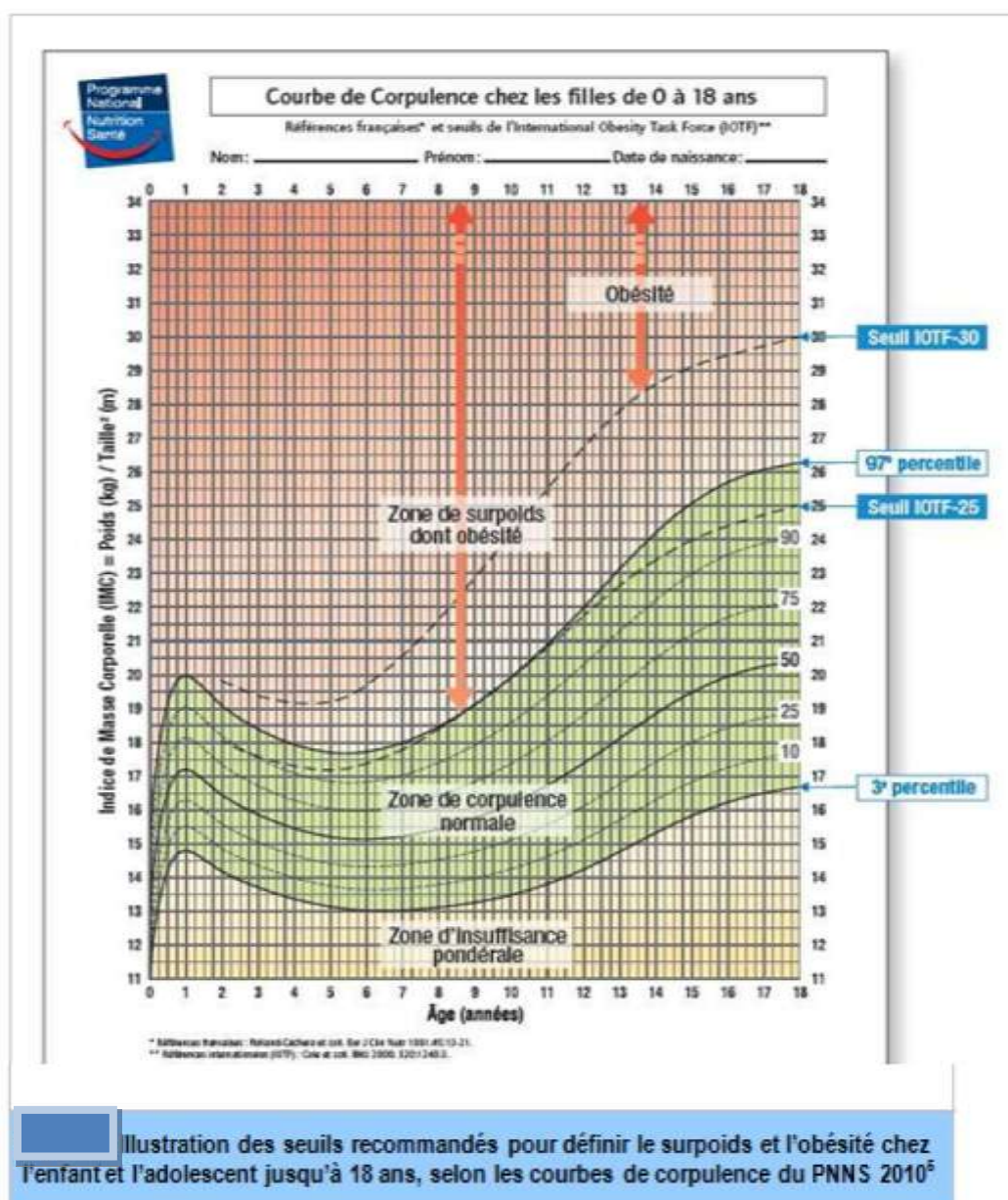
## ANNEXE 8

### Pigmentation cutanée : Echelle de FITZPATRICK\*

Couleur de la peau	sensibilité	brule au soleil	bronzage	phototype
I. Peau blanche	Très sensible	toujours	rare	
II. Peau blanche	Très sensible	habituellement	parfois	
III. Peau blanche	sensible	parfois	habituellement	
IV. Peau mate	modérément sensible	rare	toujours	
V. Peau mate	très peu sensible	rare	naturel	
VI. Peau noire	insensible	jamais	noire	

\*Fitzpatrick scale. Wikipedia. Available from:  
[http://en.Wikipedia.org/wiki/Fitzpatrick\\_sacle](http://en.Wikipedia.org/wiki/Fitzpatrick_sacle) (last accessed on 2013 November 20)

## ANNEXE 9



Les seuils recommandés en France en pratique clinique pour définir le surpoids et l'obésité chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à 18 ans sont ceux définis dans les courbes de corpulence du PNNS 2010 (voir tableau 3 et figure 1). Ces seuils sont issus à la fois des références françaises et des références de l'IOTF.

**Tableau 3. Termes et seuils recommandés en pratique clinique pour définir le surpoids et l'obésité selon les références des courbes de corpulence du PNNS 2010 adaptées à la pratique clinique (Inpes)**

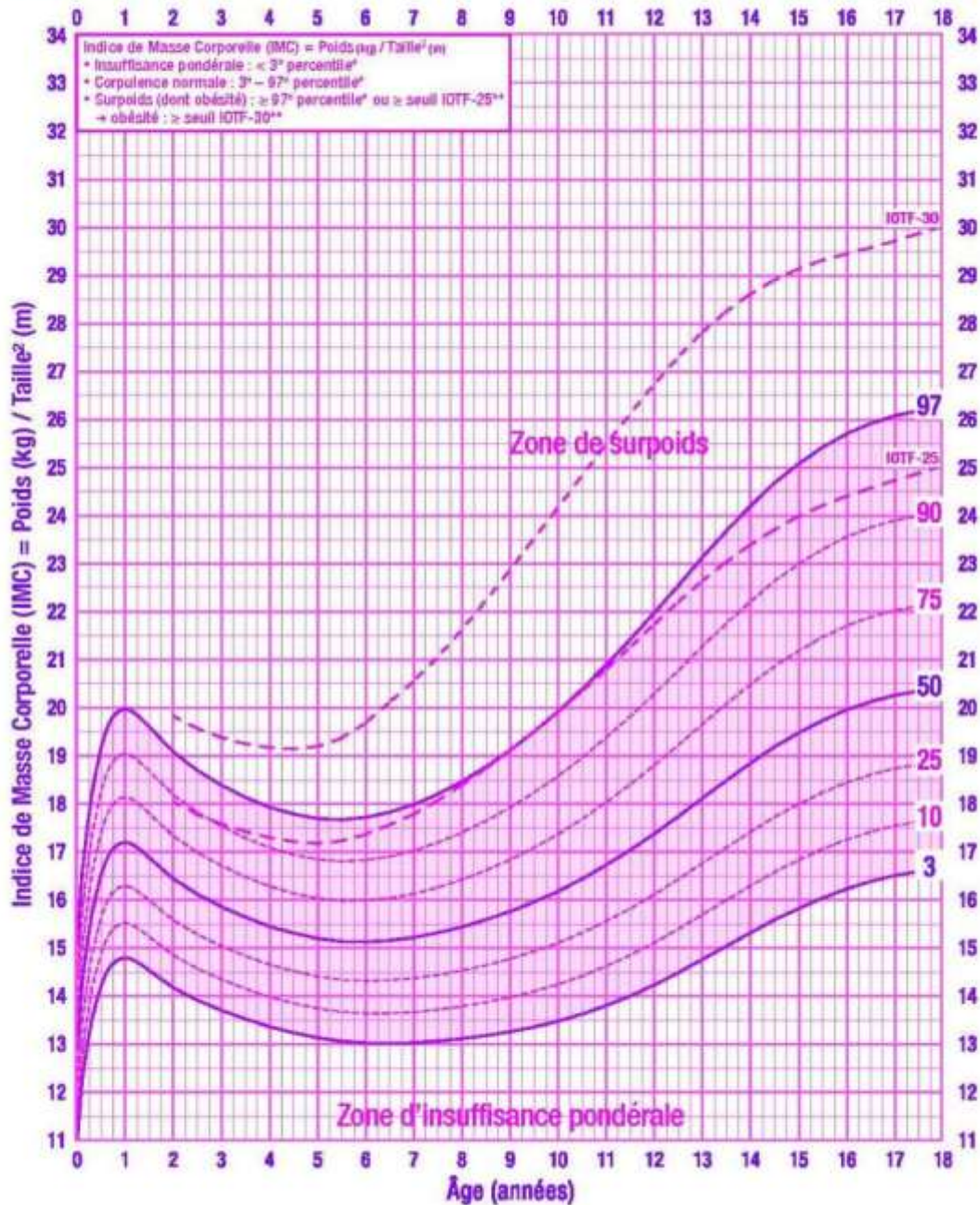
IMC < 3 <sup>e</sup> percentile	Insuffisance pondérale
3 <sup>e</sup> ≤ IMC < 97 <sup>e</sup> percentile	Corpulence normale
IMC ≥ 97 <sup>e</sup> percentile	Surpoids (incluant l'obésité)
IMC ≥ seuil IOTF-30	Obésité*

\* L'obésité, qui débute à partir de l'IOTF-30, est une forme sévère de surpoids.

## Courbe de Corpulence chez les filles de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

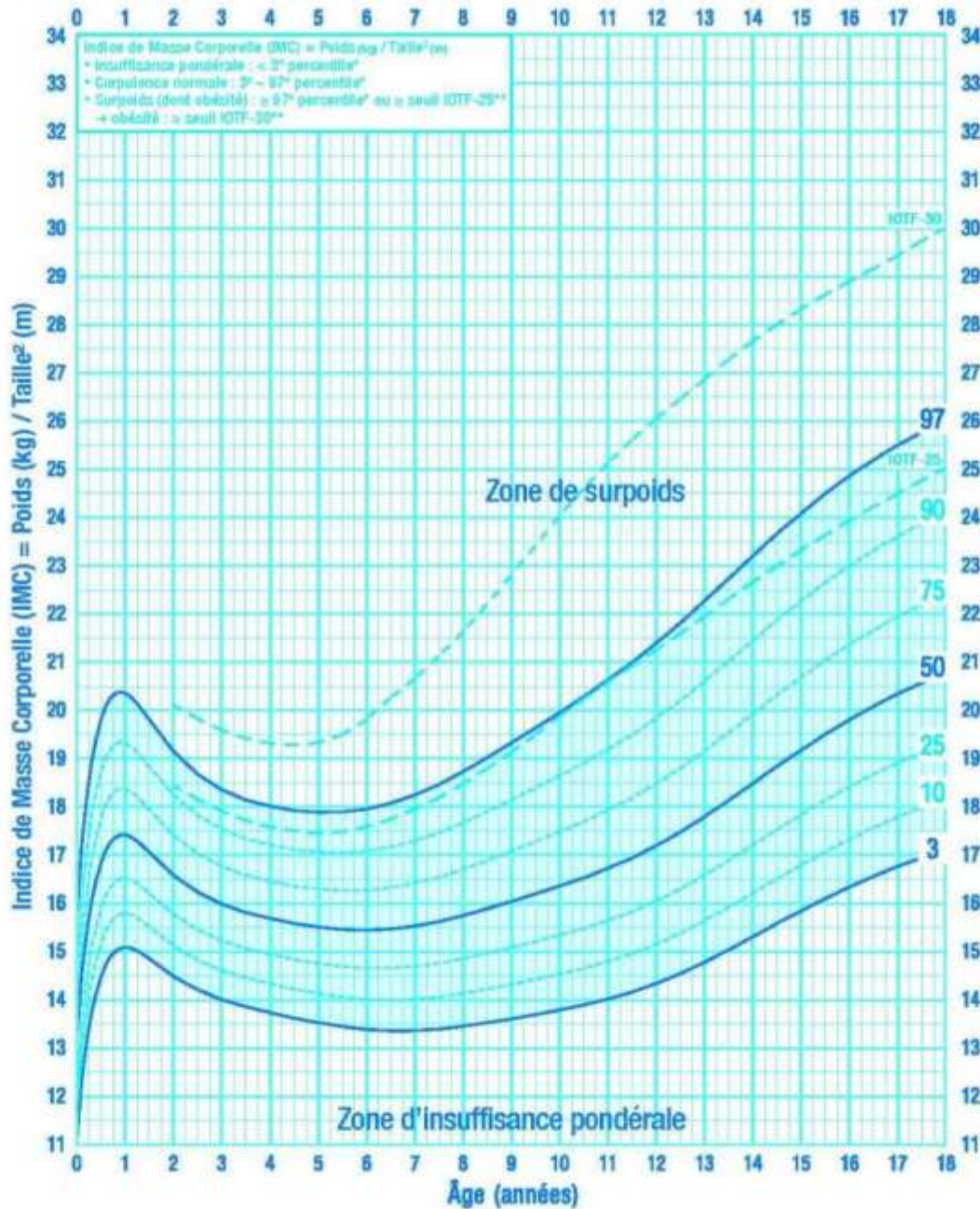
Nom: \_\_\_\_\_ Prénom: \_\_\_\_\_ Date de naissance: \_\_\_\_\_



## Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom: \_\_\_\_\_ Prénom: \_\_\_\_\_ Date de naissance: \_\_\_\_\_



## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Principales voies du métabolisme calcique .....	6
Figure 2: structure chimique des vitamines D2 et D3 .....	13
Figure 3 : Résumé du métabolisme de la vitamine D.....	25
Figure 4 : les os du fémur et du tibia observés dans le rachitisme une fois que l'enfant marche.....	44
Figure 5 : Principe du dosage de la 25OH D Totale.....	66
Figure 6 : Répartition de l'échantillon selon l'âge et le sexe .....	69
Figure 7 : Répartition graphique du stade pubertaire .....	70
Figure 8: Répartition des enfants selon le phototype .....	72
Figure 9 : Répartition des effectifs selon la durée d'exposition solaire .....	73
Figure 10 : Répartition graphique des élèves selon la ration calcique .....	74
Figure 11 : Répartition des élèves selon leur apport quotidien en vitamine D.....	75
Figure 12: Répartition des élèves selon leur condition de vie .....	76
Figure 13 : Répartition de l'effectif selon l'activité physique.....	77
Figure n° 14 : Répartition graphique de la 25OHD selon la saison .....	78
Figure 15 : Evolution du taux de PTH selon la saison .....	93
Figure 16 : Courbe d'ajustement de LOWESS .....	94

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Teneur des aliments en calcium .....	10
Tableau 2 : Sources alimentaires les plus riches en vitamine D.....	14
Tableau 3 : aliments contenant naturellement de la vitamine D.....	17
Tableau 4 : Répartition des Apports Nutritionnels Conseillés .....	18
Tableau 5 : Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D pour la population française.....	19
Tableau 6. Apports recommandés en vitamine D à différents âges dans 13 pays d'Europe et d'Amérique du Nord.....	21
Tableau 7 : Prévalence du rachitisme en Algérie .....	42
Tableau 8 : Répartition de l'effectif selon l'IMC.....	70
Tableau 9 : Répartition de l'effectif selon la classe d'IMC.....	70
Tableau 10 : Répartition de l'effectif selon le stade pubertaire.....	71
Tableau 11 : Répartition de l'effectif selon le phototype .....	72
Tableau 12 : Répartition des effectifs selon la durée d'exposition solaire .....	73
Tableau 13 : Répartition de l'effectif selon la ration calcique .....	74
Tableau 14 : Répartition des effectifs selon l'apport alimentaire en vitamine D .....	75
Tableau 15 : Répartition de l'effectif selon les conditions de vie .....	76
Tableau 16 : Répartition de l'effectif selon la pratique d'une activité physique .....	77
Tableau 17 Prévalence en vitamine D selon la saison de prélèvement .....	78
Tableau 18 : Répartition de l'effectif selon les seuils et la saison.....	79
Tableau 19 : Evolution de la vitamine D selon l'âge et la saison.....	82
Tableau 20 : Evolution de la vitamine D suivant le sexe et la saison.....	81
Tableau 21 : Taux moyen de la vitamine D selon l'IMC et la saison .....	82
Tableau 22 : Evolution de la vitamine D suivant les classes d'IMC et la saison .....	83
Tableau 23 : Evolution du taux sérique moyen de la vitamine selon le phototype et la saison.....	83
Tableau 24 : Taux moyen en vitamine D en fonction du stade Pubertaire et la saison .....	84
Tableau 25 : Evolution de la vitamine D suivant la durée d'exposition solaire et la saison .....	85
Tableau 26 : Evolution de la vitamine D suivant l'apport alimentaire en vitamine D et la saison.....	86
Tableau 27 : Evolution de la vitamine D suivant la ration calcique et la saison .....	87
Tableau 28 : Evolution de la vitamine D selon les conditions de vie et la saison .....	88
Tableau 29 : Evolution de la vitamine D suivant l'activité physique et la saison .....	89
Tableau 30 : Analyse univariée des déterminants potentiels de l'hypovitaminose D .....	91
Tableau 31 : Analyse multivariée des déterminants de l'hypovitaminose D .....	92
Tableau 32 : influence des apports calciques sur la Parathormone .....	96
Tableau n°33 : influence du statut vitaminiq ue D sur les valeurs de référence de la PTH.....	98
Tableau n°34 : Répartition de l'effectif selon la présence ou non de déformations .....	99
Tableau n°35 : Prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde .....	103

Tableau n°36 : Taux sériques moyens de la vitamine D en fonction de la saison.....	109
Tableau n°37 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon l'âge .....	113
Tableau n°38 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon l'IMC .....	115
Tableau n°39 : Apports alimentaires moyens selon les pays .....	119
Tableau n°40 : Durée d'exposition moyenne selon les régions.....	122
Tableau n°41 : Prévalence de l'hypovitaminose D selon les conditions de vie .....	124
Tableau n°42 : Ration calcique moyenne journalière selon les pays .....	128

## Résumé

**Titre :** Statut de la vitamine D chez les enfants scolarisés âgés entre 5 et 15 ans dans la daïra de Tizi-Ouzou

La vitamine D est essentielle pour la santé des os et la croissance osseuse. Un déficit sévère en vitamine D peut provoquer le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez l'adulte, alors qu'un déficit modéré peut avoir une influence négative sur l'acquisition de la masse osseuse chez les enfants et les adolescents, et peut participer au risque d'ostéoporose et de chutes chez les personnes âgées.

Le dosage de 25OH D doit être considéré comme celui permettant d'évaluer le statut vitaminique D. Chez les enfants, il ya actuellement (ceci n'est pas absolu) un consensus sur le seuil de 20 ng/ml.

Il n'y a aucune donnée éditée sur le statut de la vitamine D des enfants en bonne santé habitant en Afrique du Nord.

**Objectif :** L'objectif de la présente étude est d'évaluer, à la fois à la fin de l'été et à la fin de l'hiver, le statut en vitamine D d'un grand nombre d'écoliers algériens en bonne santé âgés de 5-15 ans, représentatif de la population pédiatrique vivant dans le nord Algérie, d'identifier les différents déterminants de la carence en vitamine D (25OHD < 20ng/ml), mesurer les concentrations de PTH et analyser leur relation avec les concentrations 25OHD.

**Patients et méthodes :** il s'agit d'une étude prospective réalisée en milieu scolaire chez des enfants vivant en milieu urbain dans la Daïra de Tizi-Ouzou entre 2010 et 2012.

435 enfants âgés entre 5-15 ans ont été examinés en septembre 2010, ils ont eu un dosage sanguin pour la mesure du sérum 25OHD, PTH, calcium, phosphore, phosphatases alcalines, et transaminases. 408 enfants ont été prélevés en mars 2011 pour la mesure des concentrations de 25OHD et de PTH.

**Résultats :** L'âge moyen est de 10,23 ans  $\pm$  0,27 ans. L'IMC moyen est de 18,09  $\pm$  0,29 Kg/m<sup>2</sup>. En été, la concentration moyenne de la vitamine D est de 25,78  $\pm$  0,73 ng/ml avec une médiane de 28,56 ng/ml (6,01 – 37,02 ng/ml). En hiver, la concentration moyenne de la vitamine D est de 21,56  $\pm$  0,80 ng/ml avec une médiane de 21,18 ng/ml (4,85 – 33,71ng/ml).

Cette insuffisance en vitamine D suit des variations saisonnières avec un statut en 25OHD plus élevé en été.

En été, le taux moyen de la parathormone est de 35,79  $\pm$  1,25 pg/ml, le taux médian est de 32,86 (5,75 -74,91pg/ml). En hiver, le taux moyen de la parathormone est de 47,71  $\pm$  1,65 pg/ml, le taux médian est de 48,85 (9,73 – 84,53 pg/ml).

La prévalence de l'hypovitaminose D dans notre série est de 29,89% en été et 41,42% en hiver et ce pour le seuil de 20 ng/ml que nous avons adoptés dans l'étude. Cela peut être expliqué par un défaut d'ensoleillement des enfants, pourtant important à Tizi-Ouzou (latitude à 36N°, 2665 heures d'ensoleillement par an en moyenne) ainsi qu'une alimentation insuffisante en aliments contenant de la vitamine D (apport moyen estimé à 137  $\pm$  3 UI/j avec une médiane de 136 UI/j (44-220 UI/j).

Il existe une corrélation inverse entre le taux de parathormone et celui de la vitamine D. Les apports calciques quotidiens sont faibles avec une moyenne de 668  $\pm$  18 mg/j (387-1271mg/j). Plus de la moitié (74,25%) ont un taux compris entre 500 et 850 mg/j et 10,11% ont un taux < 500 mg/j.

**Conclusion :** L'insuffisance en vitamine D (29,89% en été et 41,42% en hiver) est fréquente dans notre travail, elle est réalisée sur un échantillon représentatif de la population pédiatrique du Nord d'Algérie.

**Mots clés :** vitamine D, Hormone parathyroïde, ration calcique, enfants en bonne santé, Algérie

## Summary

**Title:** Vitamin D status among school children aged between 5 and 15 years old in the daïra of Tizi-Ouzou

Vitamin D is essential for bone health and bone growth. Severe vitamin D deficiency can cause rickets in children and osteomalacia in adults, whereas a mild deficiency can have a negative influence on bone mass acquisition in children and adolescents, and can participate in the risk of osteoporosis and falls in the elderly. The dosage of 25OH D should be the one considered for assessing vitamin D status. In children, there is currently (this is not absolute) a consensus recommending a threshold of 20 ng / ml. There are no published data of vitamin D status in healthy children living in North Africa.

**Objective:** The objective of this study is to evaluate, both at the end of summer and the end of winter, the vitamin D status of a large number of healthy Algerian students aged 5-15 years old, representative of the pediatric population living in northern Algeria, identify the determinants of vitamin D deficiency (25OHD < 20ng/ml), measure concentrations of PTH and analyze their relationship with 25OHD concentrations.

**Patients and methods:** It is a prospective study in school with children living in urban areas in the Daira of Tizi-Ouzou between 2010 and 2012. 435 children aged between 5-15 years old were examined in September 2010; they had a blood test to measure 25OHD serum, PTH, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and transaminases. 408 children had a blood sample taken in March 2011 to measure 25OHD and PTH concentrations.

**Results:** The average age is 10.23 years old  $\pm$  0.27 years old. The BMI (Body Mass Index) average is 18.09  $\pm$  0.29 kg / m<sup>2</sup>. In summer, the average concentration of vitamin D is 25.78  $\pm$  0.73 ng / ml with a median of 28.56 ng / ml (6.01 to 37.02 ng / ml). In winter, the average concentration of vitamin D is 21.56  $\pm$  0.80 ng / ml with a median of 21.18 ng / ml (4.85 to 33.71 ng / ml). This vitamin D deficiency follows seasonal variations with a higher 25OHD status in summer. Prevalence of hypovitaminosis D in our series is 29.89% in summer and 41.42% in winter and this for the 20 ng / ml threshold that we have adopted in the study. This can be explained by a lack of sunlight exposure among children, yet important in Tizi- Ouzou (latitude 36N ° 2665 hours of sunshine per year on average) and by a low dietary vitamin D intake (average intake estimated at 137  $\pm$  3 IU / day with a median of 136 IU / d (44-220 IU / day). Inverse correlation exists between the levels of parathyroid hormone and vitamin D. Daily calcium intake is low with an average of 668  $\pm$  18 mg / d ( 387- 1271mg / d). More than half (74.25 %) have a rate between 500 and 850 mg / day and 10.11 % had it < 500 mg / d.

**Conclusion:** Vitamin D deficiency (29.89% in summer and 41.42% in winter) is common in our work; it is performed in a representative sample of the pediatric population of northern Algeria.

**Keywords:** vitamin D, parathyroid hormone, calcium ration, healthy children, Algeria