

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA



FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:

DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCE BIOLOGIQUE

OPTION : BIOCHIMIE APPLIQUÉE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

Par : Moussai Lina

Ferahtia Selwa

Laggoune Samra

Intitulé

**Etude de la prévalence de la carence en vitamine D dans la
Wilaya de M'Sila**

Soutenu devant le jury composé de :

Mme. Bouaziz Samia	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Présidente
Mr. Harrar Abdenassar	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr. Benazi Nabil	Institut Pasteur d'Algérie – M'Sila	Co-Rapporteur
Dr. Samari Housseem	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2023 /2024

Dédicace

«يرفع الله الذين آمنوا والذين أوتوا العلم درجات والله بما تعملون خبير»
عظم المراد فهان الطريق وجاءت لذة الوصول لتمحي مشقة السنين الحمد لله الذي
ما تيقنت به خيرا وأملا الا واغرقني سرورا.
أهدي ثمرة نجاحي الى وسام عزتي وكبريائي من كان وما زال سندي في الحياة ومن
علمني العطاء بدون انتظار إلى من أحمل اسمه بكل فخر «أبي».
إلى خليلة فؤادي زهرة عمري ورفيقتي في الحزن والضحكات من وجودها حياة
ودعواتها نجاة واقدامها جنة أنا بدونك لا شيء «أمي».
إلى شريكة الصبا وحيدتي سندي وتوأم روعي من قاومت بها ومعها طول الطريق
وعثرات الصعاب الحمد لله الذي وهبني إياك «أختي».
إلى صاحب السيرة العطرة من أدين له بجزيل الشكر والإمتنان حفظك الله ورعاك
«عمي عبد القادر».

إلى صديقة عمري أنس الحياة وحلوها القلب الندي الطيب أنا محظوظة بك.
إلى رفيقات هذا الإنجاز الحمد لله الذي بلغنا هذا اليوم العظيم يوم التتويج والحصاد
بعد رحلة طويلة من الجد والإجتهاد قطفنا ثمار جهد السنين الخمس.

لينة

أشكر الله العلي العظيم الذي منحني القوة والصبر والحكمة لإتمام هذا العمل، ومكنني من الوصول إلى هذه اللحظة التي أستطيع فيها كتابة هذا الإهداء.

لا يمكن لكل الكلمات أن تعبر عن الامتنان والحب والاحترام والتقدير، فقط أود أن أعبر عن ذلك بأني أهدي هذه الذكرى:

إلى أمي العزيزة: أنت بالنسبة لي مصدر الحنان ومثال الإخلاص الذي طالما شجعني. بدعمك اللامحدود وحبك الذي لا يقاس، كنت نوري في الظلام. وبفضل قوتك وحكمتك، تغلبت على التحديات، وقد فعلت أكثر مما تستطيع الأم فعله للتأكد من أن أطفالها يتبعون الطريق الصحيح في حياتهم ودراساتهم وأنا ممتن جدًا لكل ما فعلته من أجلي طوال هذه السنوات.

إلى والدي العزيز: شكرًا لك على أنك كنت دائمًا إلى جانبي، لتشجيعي ودعمي في كل خطوة أخذتها في هذه الحياة. لقد أعطيتني القوة والثقة التي أحتاجها للنمو والتطور كشخص، ولن أنسى أبدًا كل الدروس التي علمتني إياها بكل حب وحكمة.

إلى أخي العزيز: أود أن أشكرك على إخلاصك وحضورك الملهم الذي جعل منك دائمًا صديقًا ورفيقًا مخلصًا. وهذا التفاني مخصص لك أيضًا. شكرًا لك على كونك دعمًا قويًا يمكنني الاعتماد عليه.

إلى زملائي الكرام: هذه المذكرة كانت نتيجة جهد كبير وساعات طويلة من العمل والتعاون، كانت رحلة مليئة بالتحديات والانتصارات، ولكن بفضل روح الفريق الرائعة، تجاوزنا كل الصعاب ووصلنا إلى خط النهاية بنجاح. اليوم، أود أن أعبر عن شكري العميق وامتناني لكل فرد في هذا الفريق المميز. شكرًا لابتساماتكم الدافئة التي كانت تنير الطريق في أصعب اللحظات، وشكرًا على صداقتكم التي جعلت كل لحظة من هذه الرحلة لا تُنسى. أنتم ليسوا فقط زملاء عمل، بل أصدقاء لا يقدر بثمن

مع كل حبي وامتناني، أشكركم جزيل الشكر.

سمرة

إلهي، لا يطيب الليل إلا بشكرك، ولا يطيب النهار إلا بطاعتك، ولا تطيب اللحظات إلا بذكرك، ولا تطيب
الأخرة إلا برويتك يا ذا الجلال والإكرام.

إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة ونصح الأمة إلى نبي الرحمة ونور العالمين سيدنا محمد صلى الله عليه
وسلم.

إلى النور الذي أضاء حياتي، والسراج الذي لا ينطفئ نوره أبداً، إلى من كلل العرق جبينه ولم يبخل عليّ بأي
شيء من أجل راحتي ونجاحي، إلى من بذل جهد السنين ليمهد لي طريق العلم والمعرفة، إلى أعظم رجل في
الكون، داعمي الأول في مسيرتي، ملهمي، صانع قوتي، فخري واعتزازي: **أبي الغالي علي حفظه الله.**

إلى من جعل الله الجنة تحت أقدامها، واحتضني قلبها قبل يدها، وسهلت لي الشدائد بدعائها، إلى القلب
الحنون والشمعة التي كانت لي في الليالي المظلمات، إلى من ضحت وتعبت وكافحت في سبيل نجاحي، إلى
أروع امرأة في الوجود، صفوة أيامي وسلوة أوقاتي: **أمي الغالية فطيمة أطال الله في عمرها.**

إن كنت سأحدث عن نعيم الحياة، سأبدأ بأجمل أخ في الكون، إلى من شد الله به عضدي فكان خير معين لي،
إلى من مد يده دون كلل أو ملل وأزاح عن طريقي المتاعب، زارعاً الثقة والإصرار بداخلي، إلى كتفي
وسياج ظهري الذي يمنعني من السقوط، سندي في هذه الحياة وأبي الثاني: **أخي الوحيد محمد.**

إلى من كانت لي جزءاً من أمي، إلى ملاكي الطاهر وملاذ روعي، داعمتي الأولى والأبدية، إلى من تذكرني
بقوتي وتقف خلفي كظلي، وكانت بجوارتي وساندتني وتحملتني دائماً، خليقة الفؤاد ورفيقة الدرب: **أختي
الكبرى نادية، وإلى من تحلى بالإخاء وتميز بالعطاء والوفاء، فكان نعم أخ لم تلده أمي، زوجها: يحي.**

إلى الملائكة التي رزقني الله بهن لأعرف من خلالهن طعم الحياة الجميلة، وكانوا مثلاً للتعاون والمحبة
وموضع الاتكاء في كل عثراتي، أخواتي العزيزات: **مليكة وزوجها فارس، نوارة وزوجها ضياء وبرعتهم
الصغيرة.**

إلى مؤنستي الغالية، أختي الصغيرة وبرعمة العائلة، أول حفيدة لنا **هديل**: حفظها الله ورعاها.

إلى من ترك لي بصمة جميلة بأخلاقه وتعاونه ومحبته الأبوية، **أستاذ العلوم بنعيجة وعائلته.**

إلى أجمل من عرفت معها معنى الصداقة، إلى صديقة العمر والمواقف لا السنين.

إلى رفيقاتي في مذكرة التخرج، وكل صديقات الرحلة والنجاح في الجامعة، وإلى كل أحبتي.

سلوى

Remerciement

*Nous tenons à exprimer nos remerciements et notre profonde gratitude, avant tout à **Allah** le Tout-Puissant et Miséricordieux, qui nous a donné le courage et la force pour mener à bien ce modeste travail.*

*Nous remercions chaleureusement notre encadrant, **Dr. Abdenassar Harrar**, pour ses précieux conseils, son soutien et son orientation tout au long de ce travail. Sa connaissance approfondie et sa patience ont été essentielles pour faire avancer ce projet.*

*Nous tenons également à exprimer notre gratitude au **Dr. Nabil Benazi** pour sa contribution à ce travail à travers ses précieux efforts et conseils.*

*Nous remercions également les membres du jury, la présidente **Mme Bouaziz Samia** et l'examineur **Dr Samari Housseem**, d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire..*

Nous adressons nos sincères remerciements à l'Annexe Pasteur et à tous les laboratoires qui ont contribué à la réalisation de notre recherche.

*Enfin, nous n'oublions pas de remercier nos enseignants du département de **Microbiologie et Biochimie**.*

Sommaire

Résumé	i
Liste des abréviations.....	ii
Liste des figures	iv
Liste des tableaux	v
Introduction	1
Chapitre I. Généralités sur la vitamine D	2
I.1. Historique et découverte	2
I.1.1. Rachitisme (1650-1890).....	2
I.1.2. Découverte de la Vit D (1890-1930)	3
I.1.3. Découverte de la forme active 1,25-(OH)2D3 (1930-1975).....	3
I.1.4. Découverte de la machinerie cellulaire (1975 à aujourd'hui)	3
I.2. Structure et définition	4
I.3. Métabolisme.....	5
I.4. Mécanisme d'action	7
I.4.1. Structure du VDR	7
I.4.1.1. Gene du VDR.....	8
I.4.2. Classification du VDR	9
I.4.3. Gènes cibles de VDR.....	10
I.4.4. Signalisation.....	11
Chapitre II. Matériel et Méthodes	14
II.1. Matériel.....	14
II.1.1. Zone d'étude.....	14
II.1.2. Présentation des lieux d'échantillonnage	14
II.1.3. Présentation de notre échantillon.....	14
II.2. Méthodes	18
II.2.1. Nettoyage des données	18

II.2.2. Analyse statistique.....	18
II.2.2.1. Age connue.....	19
Chapitre III. Résultats et discussion.....	23
III.1. Analyse statistique.....	23
III.1.1. Age connue.....	23
III.1.1.1. Statistiques descriptives	23
III.1.1.2. Tests statistiques.....	27
Conclusion et recommandations.....	34
Références bibliographiques	35

ملخص

فيتامين د هو أحد أهم العناصر في جسم الإنسان التي تلعب أدواراً محورية ليس فقط على صحة العظام ولكن أيضاً في معظم الوظائف الفسيولوجية، بما في ذلك تنظيم الجهاز المناعي، امتصاص الكالسيوم، وظيفة العضلات، والجهاز القلبي الوعائي، وتنظيم نمو الخلايا. أصبح القصور والنقص في فيتامين د يمثل مشكلة صحية كبيرة على مستوى العالم، وموضوعاً يثير اهتماماً متزايداً بين الأطباء والباحثين. تمت دراسة مستويات فيتامين د في ولاية المسيلة عبر 15 موقعاً طبياً (مخابر، صيدليات)، شملت 10861 شخصاً من كلا الجنسين ومن جميع الفئات العمرية تم جمعها خلال شهري فبراير إلى أبريل 2024. تم تنظيف العينة بتقسيم البيانات إلى مجموعتين ثم استخدام التحليل الإحصائي بواسطة برنامج R لتحديد نسبة انتشار نقص فيتامين د. تشير النتائج إلى أن الفئة العمرية بين 30 و40 عاماً تمثل 22%، وهي النسبة الأكبر، حيث أن معظمهم نساء بنسبة 80.6% والرجال 19.4%. في عام 2023، كان الطلب على اختبارات فيتامين د هو الأعلى بنسبة 45%. كما أن 97% من المشاركين من المسيلة، وتظهر النتائج أن 43% منهم يعانون من نقص في فيتامين د (أقل من 20 نغ/مل)، و25% يعانون من نقص نسبي (20-30 نغ/مل). تؤكد الدراسة وجود نقص فيتامين د في ولاية المسيلة مما يستدعي اتخاذ الإجراءات الوقائية والعلاجية للحد من انتشار هذه المشكلة.

الكلمات المفتاحية: نقص فيتامين د، VDR، ولاية المسيلة، التحليل الإحصائي، دراسة الانتشار.

Abstract

Vitamin D plays a crucial role in human health, not only in bone health but also in the majority of physiological functions, including immune system regulation, calcium absorption, muscle function, cardiovascular system, and modulation of cell growth. However, vitamin D deficiency and insufficiency have become significant health concerns worldwide, attracting growing attention from medical professionals and researchers. This study investigates vitamin D levels across 15 medical sites, including laboratories and pharmacies, in the M'Sila province. It involves a comprehensive analysis of data from 10,861 individuals of all genders and ages, collected over two months from February to April 2024. The dataset was meticulously cleaned and divided into two groups for robust statistical analysis using R software, aiming to determine the prevalence of vitamin D deficiency. The findings reveal that the age group of 30 to 40 years constitutes 22% of the sample, with a predominance of women (80.6%) compared to men (19.4%). The year 2023 saw the highest demand for vitamin D testing, accounting for 45% of the total tests. Additionally, 97% of the participants were residents of M'Sila. The results indicate that 43% of the participants suffer from vitamin D deficiency (levels below 20 ng/ml), and 25% exhibit relative insufficiency (levels between 20-30 ng/ml). This study highlights the significant presence of vitamin D deficiency in the M'Sila province, underscoring the need for preventive and therapeutic interventions to mitigate this widespread health issue.

Keywords: Vitamin D Deficiency, VDR, M'Sila Province, Statistical Analysis, Prevalence Study.

Résumé

La vitamine D joue un rôle crucial dans la santé humaine, non seulement pour la santé des os mais aussi pour la majorité des fonctions physiologiques, y compris la régulation du système immunitaire, l'absorption du calcium, la fonction musculaire, Le système cardiovasculaire et la modulation de la croissance cellulaire. Cependant, la carence et l'insuffisance en vitamine D sont devenues des préoccupations de santé majeures dans le monde, attirant une attention croissante de la part des professionnels de la santé et des chercheurs. Cette étude examine les niveaux de vitamine D dans 15 sites médicaux, y compris des laboratoires et des pharmacies, dans la province de M'Sila. Elle implique une analyse complète des données de 10 861 individus de tous genres et âges, collectées dans deux mois de février à avril 2024. Le jeu de données a été minutieusement nettoyé et divisé en deux groupes pour une analyse statistique robuste à l'aide du logiciel R, visant à déterminer la prévalence de la carence en vitamine D. Les résultats révèlent que le groupe d'âge de 30 à 40 ans constitue 22 % de l'échantillon, avec une prédominance de femmes (80,6 %) par rapport aux hommes (19,4 %). L'année 2023 a enregistré la demande la plus élevée pour les tests de vitamine D, représentant 45 % du total des tests. De plus, 97 % des participants étaient résidents de M'Sila. Les résultats indiquent que 43 % des participants souffrent de carence en vitamine D (niveaux inférieurs à 20 ng/ml) et 25 % présentent une insuffisance relative (niveaux entre 20-30 ng/ml). Cette étude met en évidence la présence significative de carence en vitamine D dans la province de M'Sila, soulignant la nécessité d'interventions préventives et thérapeutiques pour atténuer ce problème de santé répandu.

Mots-clés : Carence en Vitamine D, VDR, Province de M'Sila, Analyse Statistique, Étude de Prévalence.

Liste des abréviations

1,25(OH)2D : 1,25-dihydroxyvitamin D

1,25-(OH)2D3 : 1,25-dihydroxyvitamin D3

1,25(OH)D : 1,25-dihydroxyvitamin D

1,25D :1,25-dihydroxyvitamin D

1,25D-MARRS :1,25D :1,25-dihydroxyvitamin D Membrane-Associated Rapid Response Steroid-binding protein

1 α ,25(OH)2D : 1 α ,25-dihydroxyvitamin D

1 α ,25(OH)2D3 :1 α ,25-dihydroxyvitaminD3

25(OH)D3 : 25-hydroxyvitamin-D3

ANOVA : Analysis of Variance

ApaI: Acetobacter pasteurianus I

ASAP2 : ArfGAP with SH3 domain, ankyrin repeat and PH domain 2

BsmI: Bacillus stearothermophilus I

CALB1 : Calbindin 1

CAMP : Cathelicidin antimicrobial protein

cAMP : cyclic adenosine monophosphate

CaMPKII : Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinase II

Car: Companion to Applied Regression

CD14 : Cluster of differentiation

CYP24A1 : Cytochrome P450 Family 24 Subfamily A Member 1

CYP27A1 : Cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1

CYP27B1 : Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1

CYP2R1 : Cytochrome P450 2R1

FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23

FokI : Flavobacterium okeanoikoites I

FOXP3 : Fork head box P3

kDa : kilodalton

LPS: lipopolysaccharide

MAPK :Mitogen-Activated Protein Kinase

MASS: Modern Applied Statistics with S

NA : Not Available

NINJ1 : Ninjurin 1

PI3K : phosphoinositide 3-kinase

PKA : Protein kinase A

PKC : Protein kinase C

PLC : phospholipase C

PTH : Parathyroid hormone

PTH : Parathyroid hormone

PTH LH : Parathyroid hormone like hormone

Rcmdr : R Commander

Rs: reference SNP

RXR : Retinoid X Receptor

RXR : retinoid X receptor

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

SP1 :Specificity Protein 1

SP3 : Specificity Protein 3

TaqI: Thermus aquaticus I

THP-1 : Tamm-Horsfall protein 1

Trpv6 : Transient Receptor Potential Vanilloid 6

VDBP : Vitamin D binding protein

VDR : Vitamin D receptor

VDRA : Vitamin D Receptor Agonist

VDRB1 : Vitamin D Receptor B1

VDRE : Vitamin D response element

Liste des figures

Figure I.1. La structure de la vitamine D2, de la vitamine D3 et de leurs précurseurs (Sirajudeen <i>et al.</i> , 2019).....	5
Figure I.2. voie métabolique de la vitamine D (Huang <i>et al.</i> , 2023).....	6
Figure I.3. Caractéristique structurelles fondamentales du vdr humain (Yao <i>et al.</i> , 2024) .	8
Figure I.4. Structure du gène VDR. Les SNP les plus courants, FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) et TaqI (rs731236), sont Indiqués (Agliardi <i>et al.</i> , 2023).	9
Figure I.5. Résumé des réponses cellulaires à la vitamine D identifiées jusqu'à présent : (a) voies génomiques et (b) voies non génomiques (Szymczak-Pajor <i>et al.</i> , 2022).....	12
Figure I.6. Structure de microscopie électronique cryo de VDR humain lié et RXR, lié à l'ADN et aux peptides coactivateurs (Orlov <i>et al.</i> , 2012).	13
Figure III.1. Distribution de notre échantillon selon les classes d'âge	24
Figure III.2. Distribution de notre échantillon selon le sexe	25
Figure III.3. Distribution de notre échantillon selon l'année.....	25
Figure III.4. Distribution de notre échantillon selon la localisation.....	26
Figure III.5. Distribution de notre échantillon selon les niveaux de Vitamine D	27
Figure III.6. Distribution des moyennes de dosages de vitamine D en fonction du sexe	28
Figure III.7. Distribution des moyennes de dosages de vitamine D en fonction des classes d'âge.	31

Liste des tableaux

Tableau I.1. Gènes cibles directs de la $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$: $1\alpha,25$ -dihydroxyvitaminD3), leur localisation et leurs roles.....	10
Tableau II.1. Liste des Laboratoires et Pharmacies avec leurs Adresses.....	15
Tableau II.2. Tableau récapitulatif des paramètres médicaux et statistiques de notre échantillons.....	16
Tableau III.1. Tableau récapitulatif des statistiques descriptives.....	23
Tableau III.2. Comparaison des niveaux de vitamine D3 entre les deux sexes.....	28
Tableau III.3. Fréquence des niveaux normalisés de vitamine D3 par sexe.....	29
Tableau III.4. Comparaison des niveaux de vitamine D3 par classe d'âge.....	30
Tableau III.5. Régression linéaire des niveaux de vitamine D3 sur les années.....	32

Introduction

Introduction

Ces dernières années, la vitamine D, ou calciférol, est devenue un sujet d'investigation scientifique intense (Christakos *et al.*, 2011). La vitamine D, traditionnellement connue comme un nutriment essentiel, est un précurseur d'une hormone stéroïde puissante qui régule un large éventail de processus physiologiques (Jeon & Shin, 2018).

Elle est absorbée par ingestion (20%) ou synthétisée par la peau lors de l'exposition au soleil (80%) (Wilhelm-Bals, 2019). En tant que prohormone, la vitamine D subit un métabolisme en deux étapes dans le foie et les reins pour produire un métabolite biologiquement actif, le calcitriol, qui se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) pour réguler l'expression de divers gènes (Jeon & Shin, 2018). En plus de réguler les niveaux de phosphore et de calcium et de promouvoir la minéralisation osseuse, elle a des fonctions extra-squelettiques dans les systèmes cardiovasculaire, métabolique, respiratoire et immunitaire (Gaudet *et al.*, 2022).

Des niveaux faibles de vitamine D initient une cascade de modifications physiologiques qui conduisent finalement au syndrome clinique de la carence en vitamine D (Joshi & Uday, 2023). Le problème de la carence en vitamine D revêt actuellement une importance particulière, car, selon de nombreuses études, l'hypovitaminose D est présente chez presque un tiers de la population mondiale (Saloxiddinovna, 2024).

La prévalence de de la carence en vitamine D est étroitement liée à des facteurs géographiques tels que la latitude, les conditions météorologiques, les caractéristiques ethniques, ainsi que les aspects culturels et sociaux (Kift *et al.*, 2013). La présence de plusieurs facteurs de risque augmente le risque de la carence en vitamine D (Nadar & Uday, 2021).

Comprendre et combattre la carence en vitamine D est crucial pour améliorer les résultats de santé publique. En mettant en lumière la prévalence et les conséquences de cette carence, cette recherche peut informer de meilleures pratiques cliniques, guider les politiques de santé publique et contribuer finalement au bien-être des populations concernées.

Ce mémoire vise à fournir une vue d'ensemble complète de la carence en vitamine D dans la Wilaya de M'Sila, à travers la collecte et l'analyse des données de prélèvement de la vitamine D, en soulignant l'importance de cette carence, et en offrant des perspectives sur les stratégies efficaces de prévention et de gestion, ainsi que sur la sensibilisation à cette problématique.

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralités sur la vitamine D

Chapitre I. Généralités sur la vitamine D

I.1. Historique et découverte

Dans l'histoire récente de l'humanité et en raison des différences de mode de vie après la description du rachitisme par Glisson, il a fallu deux siècles pour comprendre que le rachitisme était dû à un manque d'un nutriment antirachitique, obtenu soit par l'alimentation, soit par l'exposition cutanée aux radiations ultraviolettes (Hernigou *et al.*, 2019). Ainsi, l'histoire de la vitamine D a débuté tôt dans l'évolution de la vie en tant que molécule inerte, produit final d'une réaction photochimique (Hernigou *et al.*, 2018).

Découverte au début du XXe siècle (Hernigou *et al.*, 2019) par Mellanby, McCollum, Steenbock et Windaus, la vitamine D était reconnue pour jouer un rôle central dans la régulation de l'homéostasie du calcium et du phosphore chez les vertébrés supérieurs, et elle s'est révélée être une excellente stratégie pour prévenir ou guérir les problèmes osseux et de croissance du rachitisme (DeLuca, 2004). L'histoire de la vitamine D est un sujet riche et illustre, ayant désormais plus de 350 ans. Elle se répartit en quatre phases : la première phase de 1650 à 1890 ; la deuxième phase de 1890 à 1930 ; la troisième phase de 1930 à 1975 ; et la quatrième phase de 1975 à aujourd'hui (Jones, 2022).

I.1.1. Rachitisme (1650-1890)

Le terme "rickets" est généralement considéré comme ayant ses origines dans le verbe du dialecte du Dorset "rucket", qui signifie respirer avec difficulté. Cependant, certains prétendent que le terme "rickets" est dérivé du mot anglo-saxon "wrikken", signifiant tordre. Le rachitisme et l'ostéomalacie ont été décrits pour la première fois de manière claire par Daniel Whistler aux Pays-Bas (1645) comme une condition dans laquelle le squelette était mal minéralisé et déformé. Francis Glisson (1650) a fourni les premiers enregistrements documentés avec son livre intitulé "De Rachitide", d'abord publié en latin en 1650 puis traduit en anglais en 1671.

Il présente une lithographie d'enfants avec des jambes arquées et des déformations squelettiques qui sont les caractéristiques du déficit en vitamine D (Hess, 1929). Malgré le fait que le rachitisme semblait être associé à un manque d'exposition au soleil, à la fin des années 1700, certains, y compris Percival (Percival, 1789) au Royaume-Uni, préconisaient l'utilisation d'huile de foie de morue pour le traitement du rachitisme, suggérant un aspect nutritionnel de la vitamine D (Mozoowski, 1939).

I.1.2. Découverte de la Vit D (1890-1930)

Dans les années 1890, certains chercheurs tels que Owen et Palm, qui soutenaient clairement la théorie environnementale, ont apporté des preuves substantielles quant à l'existence de fortes disparités géographiques dans l'incidence du rachitisme dans différentes régions du Royaume-Uni ainsi qu'au nord et au sud de la Chine. Palm, en tant que missionnaire médical, a ensuite avancé l'idée que l'exposition des enfants au soleil pourrait contribuer à guérir le rachitisme (Palm, 1890).

À la fin des années 1920, Windaus and Linsert (1928) ont isolé la substance anti-rachitique clé à partir d'un mélange de stérols végétaux irradiés, la nommant vitamine D1, bien que la structure n'ait pas été identifiée à ce stade. Ultérieurement, il a été établi que la vitamine D1 était un composé de vitamine D2 et de tachystérol (Askew *et al.*, 1930). Pour sa découverte des structures de la vitamine D3, du 7-déhydrocholestérol et de plusieurs autres stérols, Adolf Windaus s'est vu décerner le prix Nobel de chimie en 1928 (Jones, 2022).

I.1.3. Découverte de la forme active 1,25-(OH)₂D₃ (1930-1975)

La vitamine D2 et la vitamine D3 synthétisées chimiquement sont disponibles depuis les années 1930 et ont ouvert la voie à l'étude de leurs fonctions biologiques et de leur métabolisme (Jones *et al.*, 1998). Dans les années 1960, il y a eu un débat considérable sur la question de savoir si les fonctions de la vitamine D étaient assurées par la vitamine D elle-même ou par ses éventuels métabolites. Par conséquent, des efforts intenses ont été déployés pour étudier le métabolisme de la vitamine D en utilisant des versions radioactives de la vitamine D2 et de la vitamine D3 synthétisées chimiquement (Kodicek, 1960). Nous identifions maintenant la 25-OH-D₃ (25(OH)D₃ : 25-hydroxyvitamin-D₃) comme la forme circulante principale de la vitamine D.

Mais cela ne représente pas l'ensemble du métabolisme de la vitamine D. Plusieurs autres groupes sont alors entrés ou sont revenus sur le devant de la scène, notamment celui du Dr Kodicek, ainsi que celui d'un ancien étudiant diplômé du Dr DeLuca, le Dr Anthony Norman. Parmi les autres produits polaires de la vitamine D₃ se trouvait un métabolite encore plus puissant que la 25-OH-D₃, à savoir la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25-(OH)₂D₃ : 1,25-dihydroxyvitamin D₃) qui est maintenant universellement acceptée comme la forme hormonale de la vitamine D₃ (Lawson *et al.*, 1969).

I.1.4. Découverte de la machinerie cellulaire (1975 à aujourd'hui)

La découverte des formes actives de la vitamine D a marqué le début d'une recherche visant :

- (a) à élucider les mécanismes de transduction du signal permettant d'expliquer comment la 1,25-(OH)₂D₃ était capable de produire ses divers effets biologiques.
- (b) à identifier les enzymes responsables de la synthèse et du catabolisme de la 1,25-(OH)₂D₃.
- (c) à parvenir à une compréhension claire de la régulation du système endocrinien de la vitamine D .

Ces études ont commencé presque dès que le métabolisme a été reconnu à la fin des années 1960, lorsque Mark Haussler, dans le laboratoire d'AW Norman, a démontré que les métabolites de la vitamine D étaient associés à la chromatine (Haussler *et al.*, 1968). Des preuves claires de la protéine maintenant appelée récepteur de la vitamine D (VDR : Vitamin D Receptor) ont été produites par le laboratoire de Haussler (Brumbaugh & Haussler, 1975).

Au cours des 30 dernières années, Mark Haussler, Wes Pike et leurs collègues (Haussler, Whitfield, *et al.*, 2011) ont démontré que la 1,25-(OH)₂D₃ agit à travers un mécanisme médié par le VDR qui implique de nombreux coactivateurs et répresseurs pour interagir directement avec et réguler des centaines de gènes dans le corps.

D'autres chercheurs, notamment Anthony Norman (Mizwicki & Norman, 2011), ont proposé que certaines actions de la vitamine D se produisent par le biais de voies de signalisation non génomiques rapides, impliquant éventuellement un VDR membranaire plasmique, mais cette protéine n'a jamais été entièrement caractérisée au niveau moléculaire. Néanmoins, il subsiste une certaine incertitude quant au fait que tous les ligands et analogues de la vitamine D produisent leurs effets par un mécanisme génomique du VDR (Bouillon *et al.*, 1995).

I.2. Structure et définition

La vitamine D est une prohormone liposoluble qui joue un rôle essentiel dans le métabolisme minéral osseux, étant impliquée dans le métabolisme du calcium et du phosphore ainsi que dans l'homéostasie squelettique. La principale source de vitamine D est le cholécalférol ou vitamine D₃, synthétisé par le rayonnement solaire sur la peau à partir du 7-déhydrocholestérol, pour lequel le cholestérol est un précurseur (Raposo *et al.*, 2017).

Elle est également disponible dans l'alimentation à partir d'aliments d'origine animale (cholécalférol) et végétale (ergocalciférol). Indépendamment de la source, la vitamine D nécessite deux hydroxylations dans l'organisme pour devenir biologiquement active, la première dans le foie et la seconde dans le rein, ce qui donne la forme connue sous le nom de 1,25(OH)₂ vitamine D (1,25(OH)₂ vitamin D : 1,25 dihydroxyvitamin D) ou calcitriol (Valero Zanuy & Hawkins Carranza, 2007).

Dans la nature, la vitamine D peut principalement se trouver sous deux formes (Mau *et al.*, 1998). Ces formes ne diffèrent que dans la chaîne latérale, où la vitamine D₂ présente une double liaison entre C₂₂ (C₂₂ : Carbon-22) et C₂₃ (C₂₃ :Carbon-23), et un groupe méthyle en C₂₄ (C₂₄ :Carbon-24), contrairement à la vitamine D₃ (Bikle, 2012).

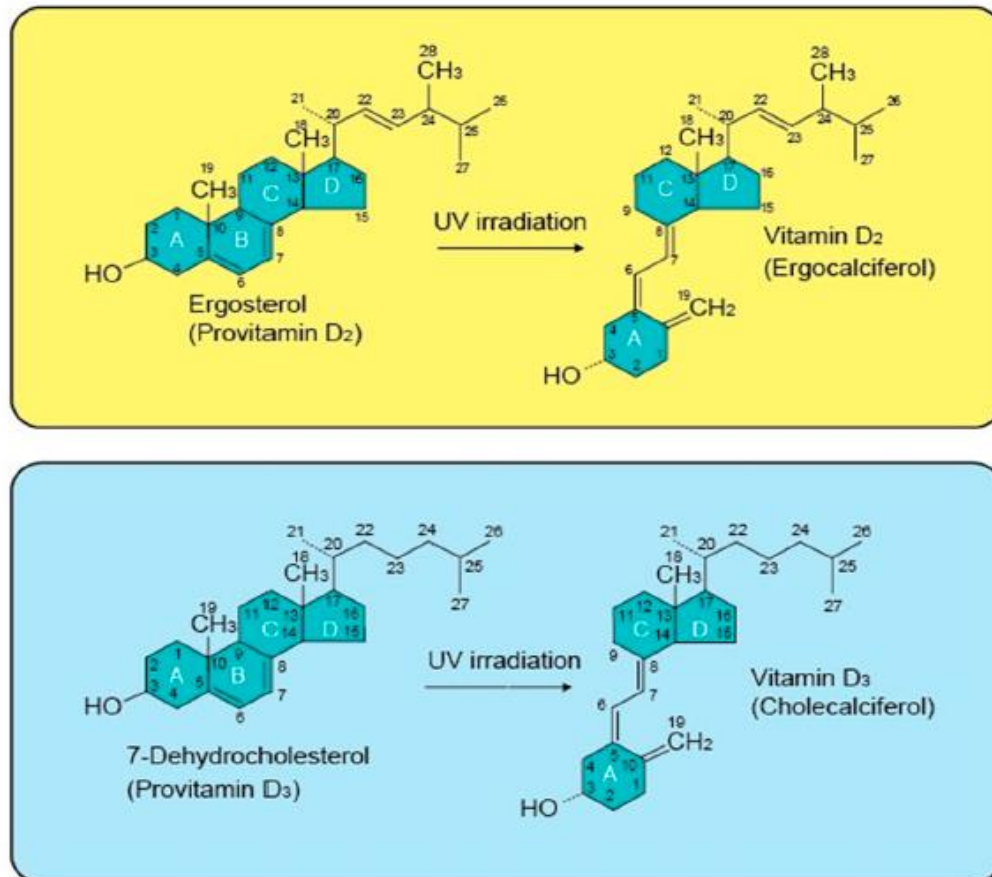


Figure I.1. La structure de la vitamine D₂, de la vitamine D₃ et de leurs précurseurs (Sirajudeen *et al.*, 2019).

I.3. Métabolisme

Le chemin de la bioactivation de la vitamine D traverse plusieurs tissus avant d'atteindre l'étape finale dans le rein (Jones *et al.*, 2014). La vitamine D est produite dans l'épiderme par transformation photochimique, impliquant l'hydroxylation du 7-déhydroxycholestérol pour produire la forme biologiquement active de la 1 α ,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D₃) (Bikle, 2011).

Ce processus implique la liaison de la vitamine D à la protéine de liaison à la vitamine D (VDBP : Vitamin D binding protein), qui est ensuite transportée vers le foie et hydroxylée par la 25-hydroxylase (CYP2R1 : Cytochrome P450 2R1) ou la stérol-27-hydroxylase (CYP27A1 :

cytochrome P450 family 27 subfamily A member 1) pour former la 25(OH)D₃ (Smith & Goodman, 1971). La vitamine D₂ et la D₃ peuvent toutes deux être hydroxylées par la CYP2R1. La vitamine D₃ est plus communément hydroxylée par la CYP27A1 (Cheng *et al.*, 2003).

La 25(OH)D₃ est ensuite hydroxylée par la 1 α -hydroxylase soit dans le rein soit dans les tissus périphériques exprimant la CYP27B1 (CYP27B1 : Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1) pour former la 1,25(OH)₂D₃. La 1,25(OH)₂D₃ est la forme active de la vitamine D responsable de la plupart de ses activités biologiques en se liant à la VDR dans les tissus cibles, déclenchant une large gamme d'activités biologiques incluant le contrôle non génomique et génétique des voies de signalisation (Yang *et al.*, 2018).

Les altérations du calcium sérique ou du phosphate affectent les niveaux circulants de 1,25(OH)₂D₃. La 1,25(OH)₂D₃ est régulée par l'hormone parathyroïdienne (PTH : Parathyroid hormone) et le facteur de croissance fibroblastique 23 (FGF-23 : Fibroblast Growth Factor 23). La PTH active la 1 α -hydroxylase lorsqu'une diminution du calcium sérique est détectée. Le FGF-23 inhibe la 1 α -hydroxylase et active la 24-hydroxylase (CYP24A1 : Cytochrome P450 Family 24 Subfamily A Member 1), réduisant ainsi les niveaux de 1,25(OH)₂ (Zittermann *et al.*, 2021).

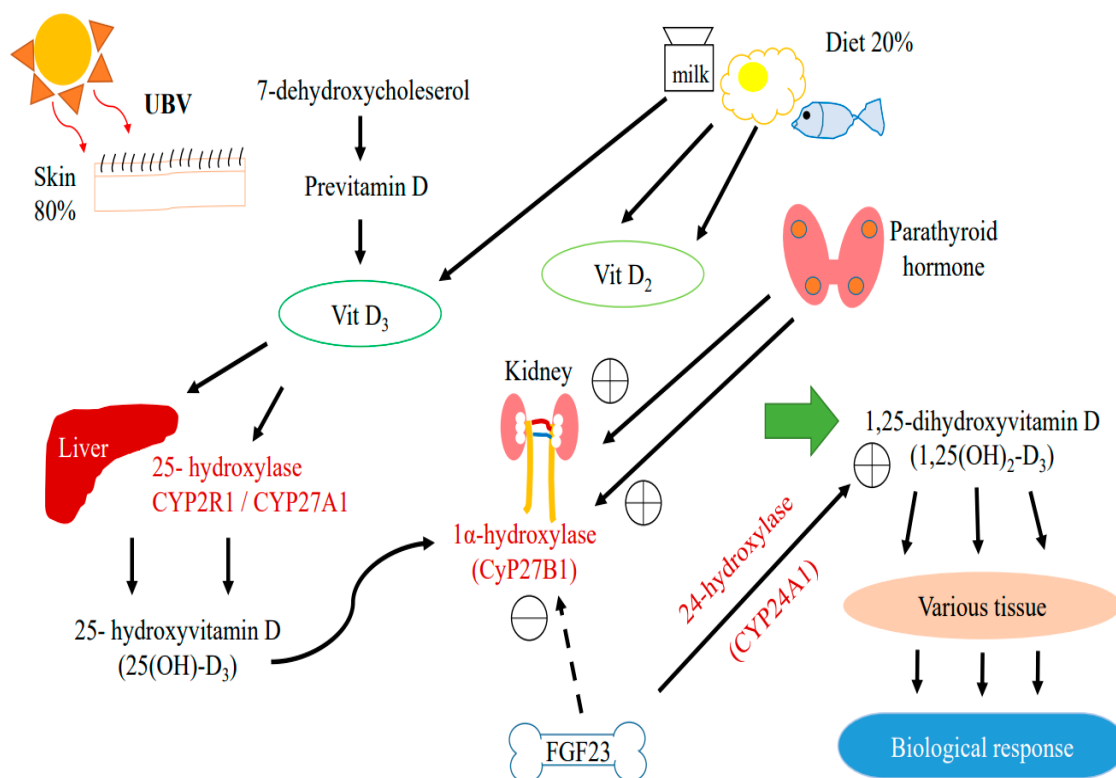


Figure I.2. voie métabolique de la vitamine D (Huang *et al.*, 2023).

I.4. Mécanisme d'action

I.4.1. Structure du VDR

La VDR se caractérise par sa structure modulaire, comprenant divers domaines tels que A/B, C, D, E et F (Fig. 3), communs aux récepteurs de la super-famille des récepteurs nucléaires 1 (Tocchini-Valentini *et al.*, 2001). La région A/B à l'extrémité N-terminale est relativement courte, et le domaine C constitue le domaine de liaison à l'ADN hautement conservé, présentant deux motifs "doigt de zinc". Ces motifs sont essentiels pour la liaison à l'ADN au niveau des éléments de réponse à la vitamine D, facilitant ainsi la transcription induite par la VDR.

Le domaine D, ou charnière flexible, assure la liaison entre les domaines de liaison à l'ADN et de liaison au ligand, jouant un rôle clé dans la translocation nucléaire et dans la détermination de l'orientation du domaine de liaison au ligand par rapport aux séquences d'ADN (Nwachukwu & Nettles, 2012).

Le domaine E constitue la partie de liaison au ligand, composée d' α -hélices et de feuillets β formant une poche hydrophobe essentielle pour la liaison aux ligands, coactivateurs et corépresseurs (Sawada *et al.*, 2018). Ce domaine inclut une fonction d'activation cruciale pour l'activation induite par le ligand de la VDR et l'engagement subséquent avec les coactivateurs. Les actions combinées des domaines de liaison au ligand et de liaison à l'ADN influent sur le rôle de la VDR dans l'expression génique (Orlov *et al.*, 2012). De manière unique, la VDR présente également une région F, dont la fonction n'est pas entièrement comprise (Shaffer & Gewirth, 2004).

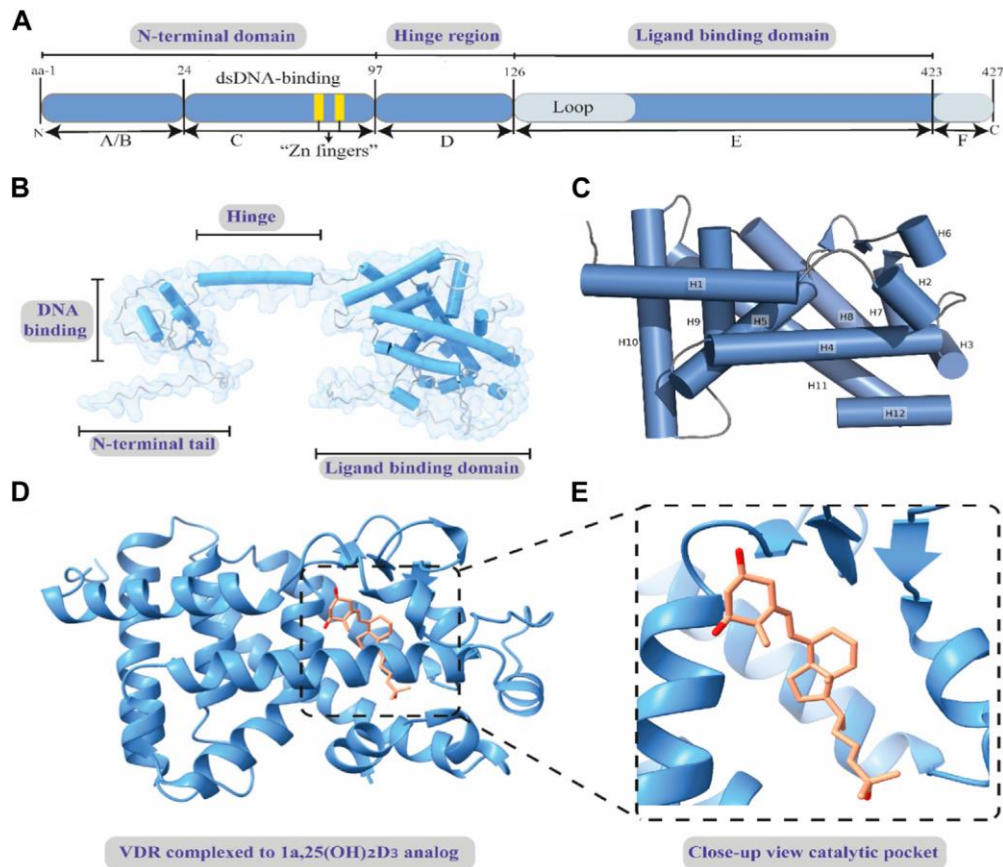


Figure I.3. Caractéristique structurales fondamentales du vdr humain (Yao *et al.*, 2024) .

I.4.1.1. Gene du VDR

Le gène VDR est situé sur le chromosome 12q13.11 et comprend 14 exons. Dans la région promotrice se trouve l'exon 1, qui présente six variants (de a à f), importants pour l'épissage alternatif ; dans la région codante, les exons 2 à 9 sont présents, communs à l'ensemble des 14 transcrits (Jehan *et al.*, 2007). Seules trois isoformes différentes ont été décrites dans les cellules humaines :

- VDRA (VDRA : Vitamin D Receptor Agonist): site de départ dans l'exon 2, 427 acides aminés, 48 kDa (kDa : kilodalton) ;
- VDRB1 (VDRB1 : Vitamin D Receptor B1) : site de départ dans l'exon 1d, 477 acides aminés, 54 kDa ;
- une isoforme plus courte avec une activité transcriptionnelle plus élevée est créée par un polymorphisme mononucléotidique (SNP : Single Nucleotide Polymorphism) de FokI (FokI : Flavobacterium okeanokoites I) qui crée un codon d'initiation de la traduction (Jurutka *et al.*, 2000): 424 acides aminés, 47 kDa.

Le gène VDR héberge plus de 900 variants alléliques (Usategui-Martín *et al.*, 2022), dont une fraction est supposée interférer avec la fonction de la vitamine D (Guerini *et al.*, 2020). Les polymorphismes du gène VDR les mieux étudiés sont ApaI (ApaI : *Acetobacter pasteurianus* I) (rs7975232) (rs : reference SNP), BsmI (BsmI : *Bacillus stearothermophilus* I) (rs1544410), TaqI (TaqI : *Thermus aquaticus* I) (rs731236) et FokI (rs10735810).

ApaI, TaqI et BsmI sont des variants génétiques silencieux qui augmentent la stabilité de l'ARN messager (Uitterlinden *et al.*, 2004). En revanche, les SNPs dans le FokI (rs2228570) et le TaqI (rs731236) se trouvent respectivement dans les deuxième et neuvième exons du gène VDR (Zhang *et al.*, 2020).

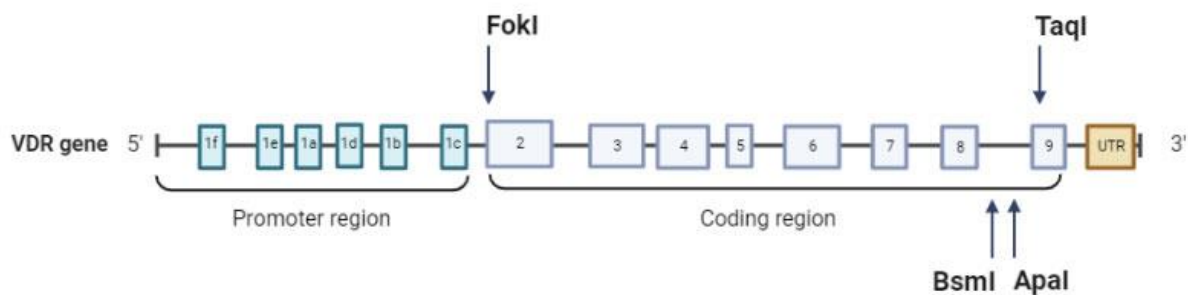


Figure I.4. Structure du gène VDR. Les SNP les plus courants, FokI (rs2228570), BsmI (rs1544410), ApaI (rs7975232) et TaqI (rs731236), sont indiqués (Agliardi *et al.*, 2023).

I.4.2. Classification du VDR

Le VDR appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires de facteurs de transcription, qui comprend également les récepteurs hormonaux des corticoïdes, des rétinoïdes, de la thyroïde et des stéroïdes sexuels (Pike *et al.*, 2018). Le récepteur est principalement exprimé dans les épithéliums des organes endocriniens (par exemple, glande parathyroïde, glande mammaire), le système digestif, les bronches, les reins et le thymus (Wang *et al.*, 2012).

De plus, le VDR peut être trouvé dans les leucocytes et les cellules osseuses. De nombreux ligands naturels du VDR ont été identifiés, y compris des métabolites de la vitamine D avec une structure sécostéroïde et des acides biliaires qui contrôlent partiellement la fonction du VDR dans l'intestin (Makishima & Yamada, 2018).

I.4.3. Gènes cibles de VDR

Par le biais de son activation du récepteur de la vitamine D (VDR), la 1,25(OH)D (1,25(OH)D : 1,25-dihydroxyvitamin D) exerce des effets directs sur l'épigénome et influe sur l'expression de plus de 1000 gènes dans plusieurs tissus humains et types cellulaires, induisant ainsi des modifications du transcriptome et du protéome (Zella *et al.*, 2010).

Les gènes cibles de la vitamine D sont détectés par des changements statistiquement significatifs dans leur expression, dans un laps de temps donné (souvent 24 heures), après stimulation par le ligand (Lian *et al.*, 1982). L'expression de la majorité des gènes cibles de la vitamine D est régulée à la hausse ou à la baisse de moins de 5 fois (après une stimulation pendant 24 heures avec 1,25(OH)2D3) ; c'est-à-dire que seulement quelques gènes réagissent de manière significative aux changements d'expression induits par la vitamine D (Seuter *et al.*, 2015).

Le Tableau 1 présente certains des gènes cibles de la 1 α ,25(OH)2D (1 α ,25(OH)2D : 1 α ,25-dihydroxyvitamin D), ainsi que leurs rôles et fonctions spécifiques (Seuter *et al.*, 2014).

Tableau I.1. Gènes cibles directs de la 1 α ,25(OH)2D3 (1 α ,25(OH)2D3 :1 α ,25-dihydroxyvitaminD3), leur localisation et leurs rôles.

Target Gene	Cell Type	Function
ASAP2 (ArfGAP with SH3 domain , ankyrin repeat and PH domain 2)	Human THP-1 (THP-1 : Tamm-Horsfall protein 1) cells (monocytes)	Regulates autophagy, cellular migration and vesicular transport (Menegaz <i>et al.</i> , 2011).
CYP24A1 (Cytochrome P450 24A1)	Kidney	Vitamin-D3 catabolizing enzyme (Roche <i>et al.</i> , 2000).
PTH1LH (Parathyroid hormone-like hormone)	Cytoplasm, golgi complex and nucleus of most cells	Activates PLC (PLC : phospholipase C) signaling pathways, proliferation of chondrocytes, regulation of bone formation by promoting recruitment and survival of osteoblasts, and plays a role in the physiological regulation of bone resorption (Bhattacharjee <i>et al.</i> , 2013).
CAMP (Cathelicidin antimicrobial protein)	Primary keratinocytes, monocytes, phagocytes, B cells and neutrophils	Antibacterial, antifungal and antiviral activities, the encoded protein functions in cell chemotaxis, immune mediator induction and

		inflammatory response regulation (Uitterlinden et al., 2004).
Trpv6 (Transient Receptor Potential Vanilloid 6)	Brush border membranes of the intestinal epithelia	Potential mediator of calcium uptake into the enterocyte (Huang & Xie, 2012).
CYP27B1(Cytochrome P450 27B1)	Kidneys, epithelial cells, lungs, breast, intestine, stomach, endocrine glands, cells of the immune system, osteoblasts chondrocytes	Expression of 1 α -hydroxylase (Menegaz et al., 2011).
CALB1 (CALB1 : Calbindin 1)	Avian intestine and kidney and mammalian intestine, respectively	Codes for Calbindin-D28K and Calbindin-D9K proteins, upregulated (Hii & Ferrante, 2016).
Osteocalcin	Osteocytes, cartilages	Mineral deposition, bone resorption (Hii & Ferrante, 2016).
FOXP3 (fork head box P3)	Immune system	Maturity and performance of T regulatory cell (Nemere <i>et al.</i> , 2004).
CD14 (Cluster of differentiation)	Monocytes and most tissue macrophages and to a minor extent in monoblasts and promonocytes	Interacts with soluble lipopolysaccharide (LPS) released from gram-negative bacteria (Menegaz et al., 2011).
NINJ1 (Ninjurin 1)	Hepatic stellate cells	Promotes axonal growth (Nemere & Campbell, 2000).

I.4.4. Signalisation

La vitamine D exerce un effet sur la transcription génique via des mécanismes d'action génomiques et non génomiques (Pike & Meyer, 2014).

Dans la réponse génomique suite à l'interaction entre la 1,25(OH)₂D et le VDR cytosolique, le VDR se lie au récepteur X des rétinoïdes (RXR : Retinoid X Receptor) (Fig. 5a). Le complexe 1,25(OH)₂D–VDR–RXR formé transloque du cytoplasme vers le noyau et se fixe à l'élément de réponse à la vitamine D (VDRE : Vitamin D response element) dans la région promotrice des gènes dépendants de la vitamine D.

Ensuite, de nombreux complexes coregulateurs enzymatiques impliqués dans la facilitation de la modification épigénétique de l'histone, le remodelage de la chromatine, et le recrutement de l'ARN polymérase II locale sont mobilisés et recrutés. Enfin, l'expression de divers gènes dépendants de la vitamine D est régulée (Szymczak-Pajor *et al.*, 2022).

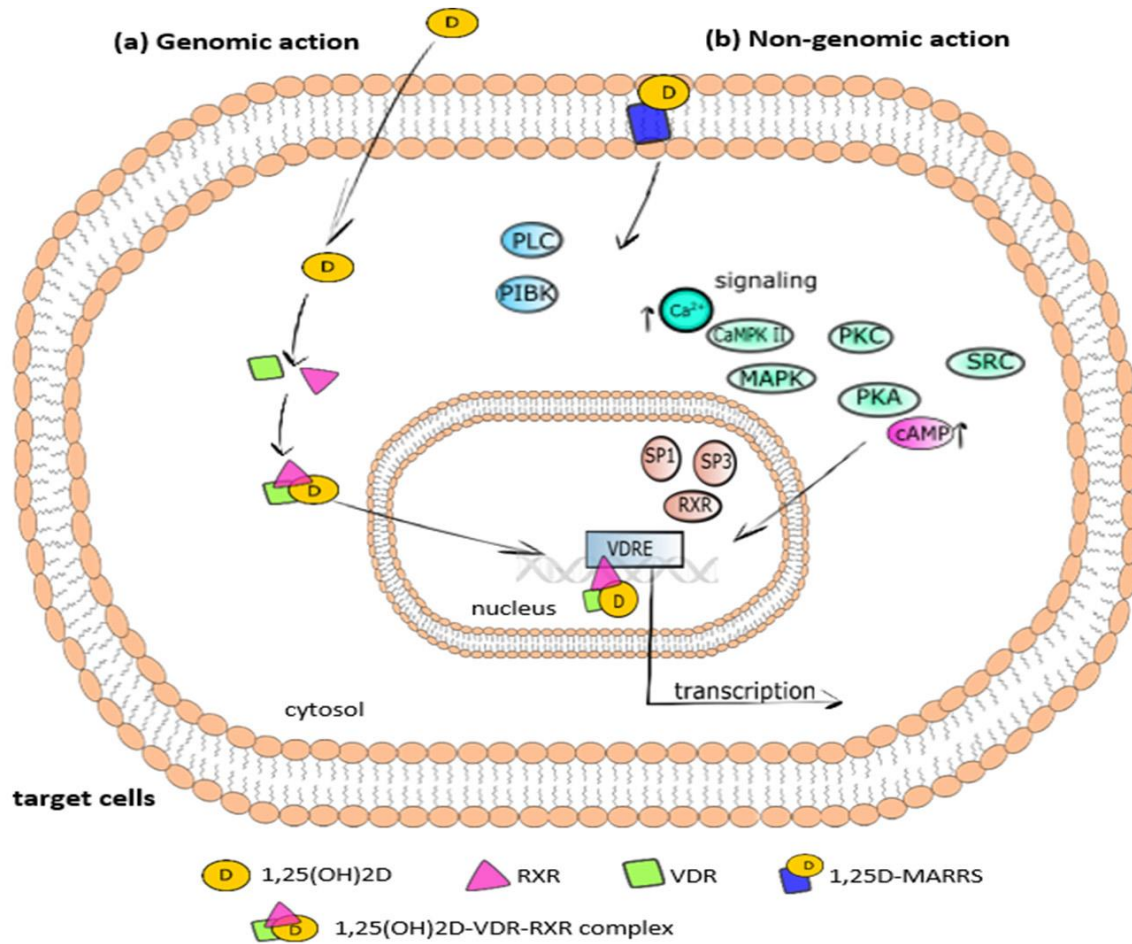


Figure I.5. Résumé des réponses cellulaires à la vitamine D identifiées jusqu'à présent : (a) voies génomiques et (b) voies non génomiques (Szymczak-Pajor *et al.*, 2022).

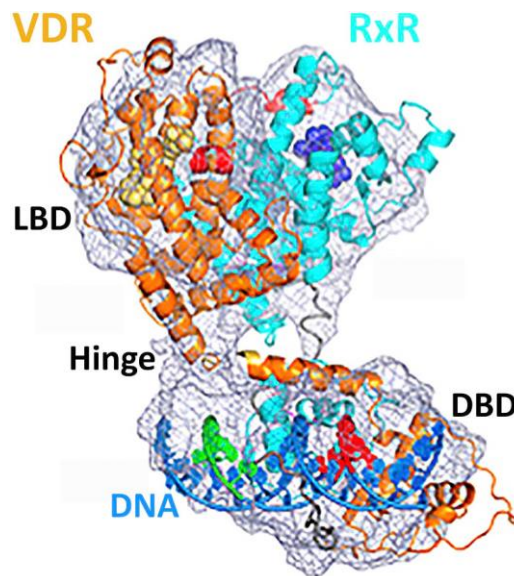


Figure I.6. Structure de microscopie électronique cryo de VDR humain lié et RXR, lié à l'ADN et aux peptides coactivateurs (Orlov et al., 2012).

La réponse non génomique à la 1,25(OH)₂D (1,25(OH)₂D : 1,25-dihydroxyvitamin D) est activée par la liaison du calcitriol avec son récepteur nucléaire membranaire, appelé la protéine de liaison aux stéroïdes à réponse rapide associée à la membrane 1,25D (1,25D :1,25-dihydroxyvitamin D) (1,25D-MARRS : 1,25D :1,25-dihydroxyvitamin D Membrane-Associated Rapid Response Steroid-binding protein), comme illustré dans la Figure 5b.

L'interaction entre la 1,25(OH)₂D et la 1,25D-MARRS affecte de nombreuses voies de signalisation cellulaire par des interactions directes protéine-protéine avec divers seconds messagers intracellulaires, tels que le cAMP (cAMP : cyclic adenosine monophosphate), le Ca²⁺, les 3-phosphoinositides et les acides gras (Haussler, Jurutka, *et al.*, 2011), ainsi que des kinases telles que la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K : phosphoinositide 3-kinase), les kinases des protéines activées par les mitogènes (MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase), la phospholipase C (PLC), la kinase II au calcium-calmoduline (CaMPKII : Calcium/Calmodulin-dependent Protein Kinase II), la protéine kinase C (PKC : Protein kinase C), src et la protéine kinase A (PKA : Protein kinase A).

Ensuite, le signal est transduit aux facteurs de transcription, notamment RXR, SP1 (SP1 : Specificity Protein 1) et SP3 (SP3 : Specificity Protein 3), qui se lient à l'élément de réponse à la vitamine D (VDRE) sur le promoteur des gènes régulés par la vitamine D (Hii & Ferrante, 2016). Il existe une intercommunication entre la voie génomique activée par les facteurs de transcription et la voie non génomique activée par les seconds messagers (Szymczak-Pajor et al., 2022).

Chapitre II

MATERIEL ET

METHODES

Chapitre II. Matériel et Méthodes

II.1. Matériel

II.1.1. Zone d'étude

Notre échantillonnage a été réalisé dans la province de M'Sila, située dans les Hautes Plaines du centre-est de l'Algérie et se trouve à 35°42'7''N et 4°32'49''E de l'équateur. La province est composée de 47 municipalités réparties entre 15 districts sur une superficie de 18 175 kilomètres carrés. En 2013, la province comptait une population de 1 107 821 habitants. Son climat est principalement aride, partiellement semi-aride et saharien. La province connaît des températures élevées entre juin et septembre, et des précipitations entre septembre et décembre. La température moyenne est de 34°C en été et de 10°C en hiver. Les précipitations sont faibles, irrégulières et ne dépassent pas 180 mm par an. La province est sèche toute l'année et le mois d'août est le mois le plus sec (Selmane & L'Hadj, 2014).

II.1.2. Présentation des lieux d'échantillonnage

L'échantillonnage a couvert 15 sites distincts comprenant à la fois des laboratoires et des pharmacies (Tab. II.1). La sélection de ces sites de collecte a été entièrement aléatoire et circonstancielle, sans objectifs statistiques ou spatio-temporels spécifiques. Au lieu de cela, le choix a été motivé par la facilité d'obtenir des informations pertinentes sur les patients ayant effectué la quantification de la vitamine D. La collecte des données s'est étalée sur une période de deux mois, de février à avril 2024.

II.1.3. Présentation de notre échantillon

Pour cette étude sur les niveaux de vitamine D dans la wilaya de M'Sila, un total de 10,861 échantillons a été collecté. Les prélèvements ont été effectués sur une période de plusieurs années, allant de 2018 à 2024, et proviennent de divers laboratoires situés dans plusieurs localisations de la région, incluant Maadid, Magra, Ouled Derradj, Bousaada et M'Sila.

Les échantillons ont été soigneusement regroupés en fonction de plusieurs critères, notamment l'année de prélèvement, l'âge, le sexe, les niveaux de vitamine D mesurés, le laboratoire de prélèvement et la commune dans la wilaya (Tab. II.2).

Tableau II.1. Liste des Laboratoires et Pharmacies avec leurs Adresses

Laboratoire/Pharmacie	Commune	Adresse
Laboratoire Djouadi	M'sila	Cité Badr 500 logts M'sila, en face 1 entrée des urgences de l'hôpital Zahraoui, M'Sila, Algérie
Laboratoire Kouidri	M'sila	Cité 500 Logts (à côté de la mosquée BADR), M'SILA, Algérie
Laboratoire Chifa	M'sila	Rue Sonitex, M'sila, Algérie
Laboratoire Bentoumi.S	M'sila	En face de l'hôpital El Zahraoui, M'SILA, Algérie
Laboratoire Boukhalet Abdelhalim	M'SILA	Cité 98 lotissement Ghalia Laid, M'sila, Algérie
Laboratoire Hariti	Ouled Derradj	Centre-ville, Ouled Derradj, M'sila, Algérie
Pharmacie Chenan Othman	Magra	Route de Brika, à côté de la formation professionnelle dans la municipalité de Magra, M'sila, Algérie
Institut Pasteur d'algerie, M'sila	M'SILA	Cité 700 logements, M'SILA, Algérie
Pharmacie Melouki	M'sila	Au Quartier des 300 Logements, dans le marché couvert de la cité Ennahda, M'sila, Algérie
Pharmacie Azzedine Mounir	M'sila	Cité Ouaoua Madani, M'sila, Algérie
Pharmacie Djerar	M'sila	36 Logements, M'SILA, Algérie
Pharmacie Mili Mehdi	M'sila	Cheikh Taher Foristi, M'sila, Algérie
Pharmacie Salim Doughem	Maadid	À côté de la municipalité de Maadid, M'SILA, Algérie
Pharmacie Souames.F	M'sila	Avenue Rue Abdelkader Sahnouni, Local 1, M'sila, Algérie
Pharmacie Cherif A.	Bousaada	Cité Lemouamine, Rue Etienne Dinet, Bousaada

Tableau II.2. Tableau récapitulatif des paramètres médicaux et statistiques de notre échantillons

Paramètres	n	%
Année de prélèvement		
2018	119	1.10
2019	381	3.51
2020	269	2.48
2021	3020	27.81
2022	1726	15.89
2023	4235	38.99
2024	1111	10.23
Total	10861	100
Groupe d'âge		
Âge connu	7332	67.51
Âge inconnu	3529	32.49
Total	10861	100.00
Sexe		
Femmes	8745	80.52
Hommes	2116	19.48
Total	10861	100
Niveaux de vitamine D		
Déficit (<20 ng/mL)	5204	47.91
Insuffisant (20-29 ng/mL)	2641	24.32
Suffisant (30-100 ng/mL)	2952	27.18
Toxique (>100 ng/mL)	64	0.59
Total	10861	100
Laboratoire		
Khiredine Kouidri	3811	35.09
Djouadi	2793	25.72

Chifa	2445	22.51
Bentoumi	460	4.24
Pharmacie Cherif	337	3.10
Pharmacie Melouki	317	2.92
Boukhalet Abdelhalim	284	2.61
Hariti	165	1.52
Pharmacie Doughem Salim	67	0.62
Institut Pasteur M'Sila	56	0.52
Pharmacie Azzedine Mounir	46	0.42
Pharmacie Djirar	24	0.22
Pharmacie Mili Mahdi	24	0.22
Pharmacie Chenan Othman	19	0.17
Pharmacie Souames	13	0.12
Total	10861	100
Région géographique		
Msila	10273	94.59
Bousaada	337	3.10
Ouled Derradj	165	1.52
Maadid	67	0.62
Magra	19	0.17
Total	10861	100

II.2. Méthodes

II.2.1. Nettoyage des données

Notre ensemble de données initial comprenait 10 861 échantillons collectés pour l'analyse des niveaux de vitamine D. Afin d'assurer l'homogénéité de notre analyse statistique, nous avons divisé l'ensemble de données en deux parties distinctes en fonction de la disponibilité des informations sur l'âge : l'une contenant les échantillons avec des âges connus (valeur exacte depuis 1 an jusqu'à 100 ans) et l'autre contenant les échantillons avec des âges inconnus (Adulte, Enfant, Bébé et Nouveau-né).

La partie dont l'âge est connu inclut tous les échantillons pour lesquels l'âge des individus a été enregistré. Ce sous-ensemble contient 7332 échantillons. L'autre partie dont l'âge est inconnu comprend les 3529 échantillons restants où les informations sur l'âge étaient enregistrées sous forme de catégorie d'âge. Séparer l'ensemble de données de cette manière nous a permis de réaliser des analyses statistiques plus précises et fiables en nous concentrant sur le sous-ensemble des âges connus pour certains types d'analyse tout en conservant l'ensemble complet pour d'autres types d'évaluations globales.

Le processus de nettoyage des données a impliqué les étapes suivantes :

- Vérification et correction des incohérences dans les valeurs enregistrées, notamment pour l'âge et les niveaux de vitamine D.
- Ségrégation des échantillons en deux fichiers susmentionnés en fonction de la présence ou de l'absence d'informations sur l'âge.

En séparant l'ensemble de données en deux fichiers, nous avons visé à améliorer la fiabilité de notre analyse statistique sur les tendances liées à l'âge et à garantir l'intégrité de nos résultats.

II.2.2. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de la version 4.4.1 de R (R Core Team, 2023). Les packages suivants ont été utilisés pour la manipulation des données et l'analyse : base, abind, mvtnorm, survival, MASS, TH.data, multcomp, car, lattice et nnet. Ces packages couvrent collectivement une large gamme de fonctionnalités allant de la manipulation des données et des statistiques descriptives à la modélisation statistique avancée et à la visualisation.

Ces analyses ont été effectuées pour comprendre les facteurs influençant les niveaux de vitamine D dans notre échantillon et pour identifier les différences significatives entre les sous-groupes de la population étudiée. Les informations détaillées sur la session et les versions spécifiques des packages utilisés sont fournies dans les documents complémentaires.

II.2.2.1. Age connue

II.2.2.1.1. Prétraitement et lecture des données

Le jeu de données de cette étude provient d'individus subissant des tests de niveau de vitamine D3 dans divers laboratoires et emplacements. Le jeu de données a été obtenu à partir du fichier "Known age.txt". Le fichier contient les colonnes suivantes :

- Année : L'année où le test a été effectué.
- Âge : L'âge des individus au moment du test.
- Sexe : Le sexe des individus (F pour féminin, M pour masculin).
- [Vit D3] ng : La concentration mesurée de vitamine D3 en ng/ml.
- Laboratoire : Le laboratoire où le test a été effectué.
- Localisation : La localisation géographique des individus.

Les données ont été lues dans R en utilisant la commande *read.table*, Cette commande lit les données à partir du fichier spécifié, traite la première ligne comme des en-têtes, reconnaît les chaînes comme des facteurs, utilise l'onglet comme séparateur, traite "NA" comme des valeurs manquantes et supprime les espaces blancs.

II.2.2.1.2. Catégorisation de l'âge et des niveaux de vitamine D3

L'âge et les niveaux de vitamine D3 ont été catégorisés pour faciliter l'analyse. L'âge a été catégorisé en 8 intervalles : '0-2', '2-15', '15-30', '30-40', '40-50', '50-60', '60-70', '>70'. Les niveaux de vitamine D3 ont été catégorisés en 4 intervalles : 'déficit <20', 'insuffisant [20-30[', 'suffisant 30-100', 'toxique >100'. La fonction *binVariable* catégorise les variables continues 'Age' et 'X.Vit.D3..ng' en intervalles spécifiés avec des étiquettes appropriées.

II.2.2.1.3. Statistiques descriptives

Les statistiques descriptives ont été calculées pour comprendre la distribution des variables en utilisant la fonction *numSummary* du package *RcmdrMisc*, Cette fonction fournit un résumé de chaque variable du jeu de données, incluant les valeurs minimales, du premier quartile, médianes, moyennes, Écart-type, du troisième quartile et maximales.

II.2.2.1.4. Distribution de l'échantillon

Pour visualiser et analyser la distribution de l'échantillon selon différentes variables, nous avons utilisé des diagrammes en barres et en secteurs en R. Ces méthodes permettent de comprendre la répartition des individus dans notre échantillon selon différentes variables clés. Les graphiques obtenus fournissent une vue d'ensemble visuelle et statistique de la distribution

de notre échantillon. Voici les étapes détaillées des méthodes employées pour obtenir ces distributions :

- Distribution par classe d'âge

Un diagramme en barres a été tracé pour visualiser la distribution des âges dans l'échantillon. Le diagramme en barres permet de voir comment les âges sont répartis et d'identifier les groupes d'âge les plus représentés. La fonction *Barplot* du package *Rcmdr* a été utilisée pour tracer le diagramme en barres. Les données de la colonne âge ont été utilisées pour ce graphique.

- Distribution par sexe

Nous avons utilisé un diagramme en secteurs (camembert) pour visualiser la distribution des individus selon leur sexe. Ce type de graphique permet de comparer facilement le nombre de femmes et d'hommes dans l'échantillon. La fonction *pie* a été employée pour tracer le diagramme en secteurs. Les données de la colonne Gender ont été utilisées pour ce graphique.

- Distribution par année

Un diagramme en barres a été utilisé pour visualiser la distribution des années de test. Cela permet de voir si les tests sont répartis uniformément sur les années ou s'il y a des années avec plus de tests. La fonction *Barplot* du package *Rcmdr* a été utilisée pour tracer le diagramme en barres. Les données de la colonne Year ont été utilisées pour ce graphique.

- Distribution par localisation

Pour visualiser la répartition géographique des individus, nous avons utilisé un diagramme en barres. Ce graphique montre le nombre d'individus provenant de chaque localisation. La fonction *Barplot* du package *Rcmdr* a été utilisée pour tracer le diagramme en barres. Les données de la colonne Localization ont été utilisées pour ce graphique.

- Distribution des niveaux de vitamine D3

Un diagramme en barres a également été utilisé pour visualiser la distribution des niveaux de vitamine D3. Cela permet de voir la répartition des niveaux de vitamine D3 dans l'échantillon. La fonction *Barplot* du package *Rcmdr* a été utilisée pour tracer le diagramme en barres. Les données de la colonne X.Vit.D3..ng ont été utilisées pour ce graphique.

II.2.2.1.5. Tests statistiques

- Test de student (T-tests)

Pour comparer les niveaux de vitamine D3 entre les sexes, nous avons utilisé le test t de Student, qui permet de déterminer si les moyennes de deux groupes sont significativement différentes l'une de l'autre. Le test t de Welch a été appliqué en raison de la possibilité de variances inégales entre les groupes. La fonction *t.test* de R a été utilisée pour comparer les niveaux de vitamine D3 entre les sexes. Le test fournit une valeur p qui indique si les différences observées entre les groupes sont statistiquement significatives.

- Test du Chi-Carré (Chi-Squared Tests)

Pour examiner l'association entre le sexe et les niveaux normalisés de vitamine D3, un test du chi-carré a été effectué. Ce test permet de déterminer si une relation existe entre deux variables catégorielles. Un tableau de contingence a été créé pour les variables Gender et normD à l'aide de la fonction *xtabs*. La fonction *chisq.test* de R a été utilisée pour réaliser le test du chi-carré. Le test fournit une valeur p qui indique si les distributions des fréquences observées diffèrent significativement des fréquences attendues.

- Analyse de variance (ANOVA)

Pour évaluer les différences de niveaux de vitamine D3 entre les différentes classes d'âge, une analyse de variance (ANOVA) a été réalisée. L'ANOVA permet de tester l'hypothèse selon laquelle les moyennes de plusieurs groupes sont égales. Un modèle ANOVA a été ajusté en utilisant la fonction *aov*. La fonction *summary* de R a été utilisée pour obtenir les résultats de l'ANOVA. L'ANOVA fournit une valeur F et une valeur p associée, indiquant si les différences entre les groupes sont significatives.

- Analyse de régression

Pour explorer la relation entre les niveaux de vitamine D3 et les années, une analyse de régression linéaire a été réalisée. Cette méthode permet de modéliser la relation entre une variable dépendante et une ou plusieurs variables indépendantes. Un modèle de régression linéaire a été ajusté en utilisant la fonction *lm*. La fonction *summary* de R a été utilisée pour obtenir les résultats de la régression. Le modèle de régression fournit des coefficients de régression, des erreurs standards, des valeurs t et des valeurs p pour chaque prédicteur, ainsi que des mesures de la qualité de l'ajustement du modèle (R^2 et R^2 ajusté).

Ces tests statistiques ont été réalisés pour comprendre les relations et les différences entre les variables étudiées dans notre jeu de données, fournissant ainsi des informations précieuses

pour l'analyse des niveaux de vitamine D3 en fonction de différentes caractéristiques démographiques et temporelles.

Chapitre III

RESULTATS ET DISCUSSION

Chapitre III. Résultats et discussion

III.1. Analyse statistique

III.1.1. Age connue

III.1.1.1. Statistiques descriptives

Pour cette étude, nous avons analysé les niveaux de vitamine D3 chez des individus de divers âges, sexes et localisations. Les statistiques descriptives fournissent un aperçu des distributions des variables clés de notre échantillon, à savoir l'année de test, l'âge des participants, le sexe et les niveaux de vitamine D3 mesurés (en ng/ml) (Tab. III.1).

Tableau III.1. Tableau récapitulatif des statistiques descriptives

Statistique	Année	Âge	Localisation	Sexe (M/F)	[Vit D3] ng
Minimum	2019	1	Maadid	-	1.5
1er quartile	2022	24	-	-	13.3
Médiane	2023	37	-	-	22.57
Moyenne	2022	37.73	-	M/F: 20/80	26.18
3ème quartile	2023	51	-	-	33.79
Maximum	2024	103	Msila	-	363
Écart-type	1.73	24.54	-	-	32.46

III.1.1.1.1. Distribution par classe d'âge

Les participants de cette étude présentent une large gamme d'âges, allant de 1 à 103 ans. La distribution des âges montre une médiane de 37 ans et une moyenne de 37.73 ans, ce qui indique une répartition relativement équilibrée autour de cette tranche d'âge. Cependant, l'écart-type de 24.54 souligne une dispersion significative des âges, ce qui reflète la diversité de notre échantillon. De plus, le premier quartile est de 24 ans, ce qui signifie que 25% des participants ont 24 ans ou moins, et le troisième quartile est de 51 ans, indiquant que 75% des participants ont 51 ans ou moins. Cette large gamme d'âges permet d'examiner les effets de la vitamine D3 sur différentes tranches d'âge, en tenant compte des facteurs physiologiques qui varient avec l'âge.

Le graphique ci-dessous (Fig. III.1) illustre la distribution de notre échantillon selon les classes d'âge. Les participants âgés de 30 à 40 ans sont les plus représentés (22%), suivis par

ceux de 15 à 30 ans (20%) et de 40 à 50 ans (18%). Les classes d'âge extrêmes, 0-2 ans et plus de 70 ans, sont les moins représentées, avec respectivement 1% et 5% des participants.

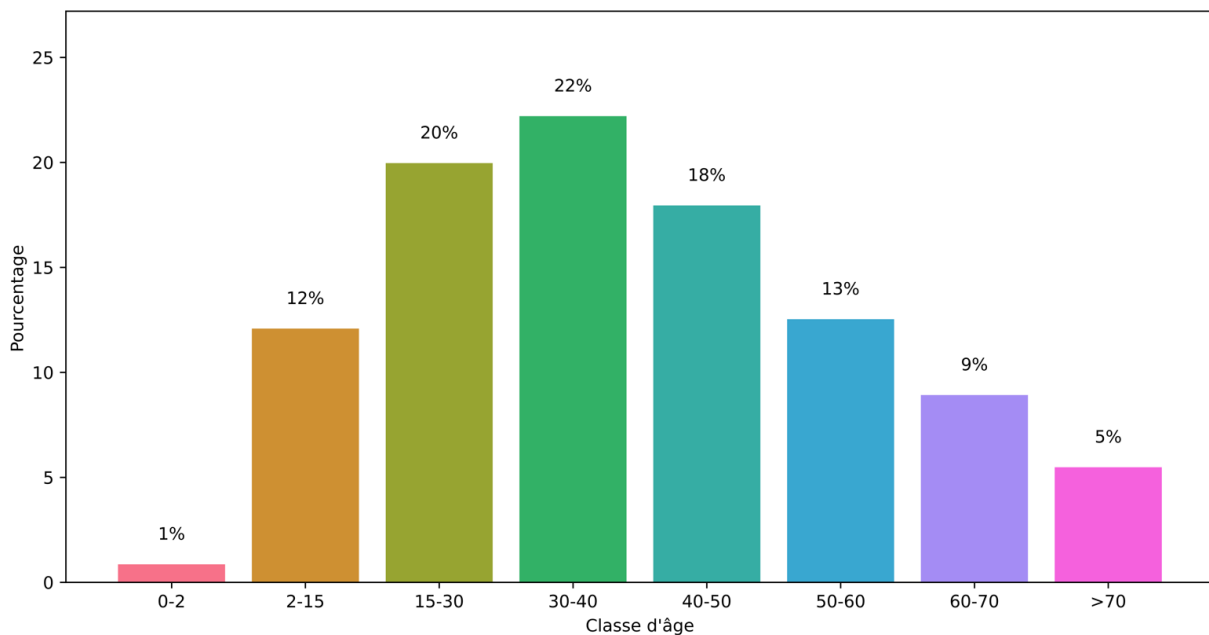


Figure III.1. Distribution de notre échantillon selon les classes d'âge

III.1.1.1.2. Distribution par sexe

La répartition par sexe des participants montre une prédominance féminine avec 80% de femmes et 20% d'hommes. Cette distribution inégale doit être prise en compte dans l'interprétation des niveaux de vitamine D3, car des différences physiologiques entre les sexes peuvent influencer ces niveaux. En général, les femmes ont des taux de vitamine D3 plus variables en raison de facteurs hormonaux et des différences dans les habitudes de vie.

Le graphique ci-dessous (Fig. III.2) illustre la distribution de notre échantillon selon le sexe. Les femmes représentent 80.6% de l'échantillon, tandis que les hommes représentent 19.4%.

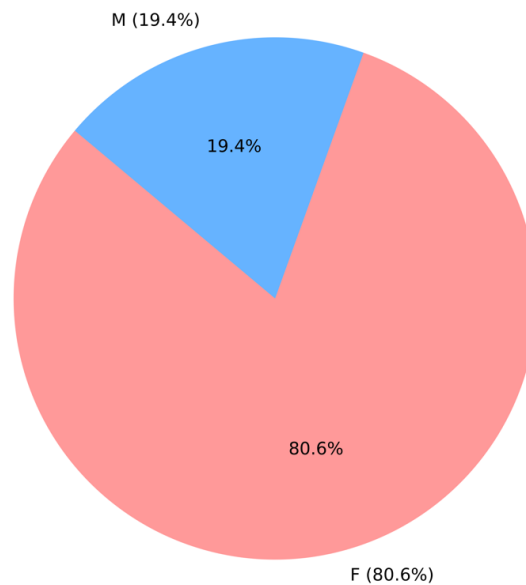


Figure III.2. Distribution de notre échantillon selon le sexe

III.1.1.1.3. Distribution par année

Les tests de vitamine D3 ont été réalisés sur une période allant de 2019 à 2024, avec une concentration notable des tests dans les années récentes. La majorité des tests ont été effectués entre 2022 et 2023, comme l'indiquent le premier et le troisième quartile situés en 2022 et 2023, respectivement. L'écart-type de 1.73 reflète cette concentration temporelle des tests.

Le graphique ci-dessous (Fig. III.3) montre la répartition des échantillons par année. On observe une augmentation significative du nombre de tests en 2022 (23%) et 2023 (45%), tandis que les années 2019 et 2020 ont les plus faibles proportions de tests, respectivement 4% et 3%.

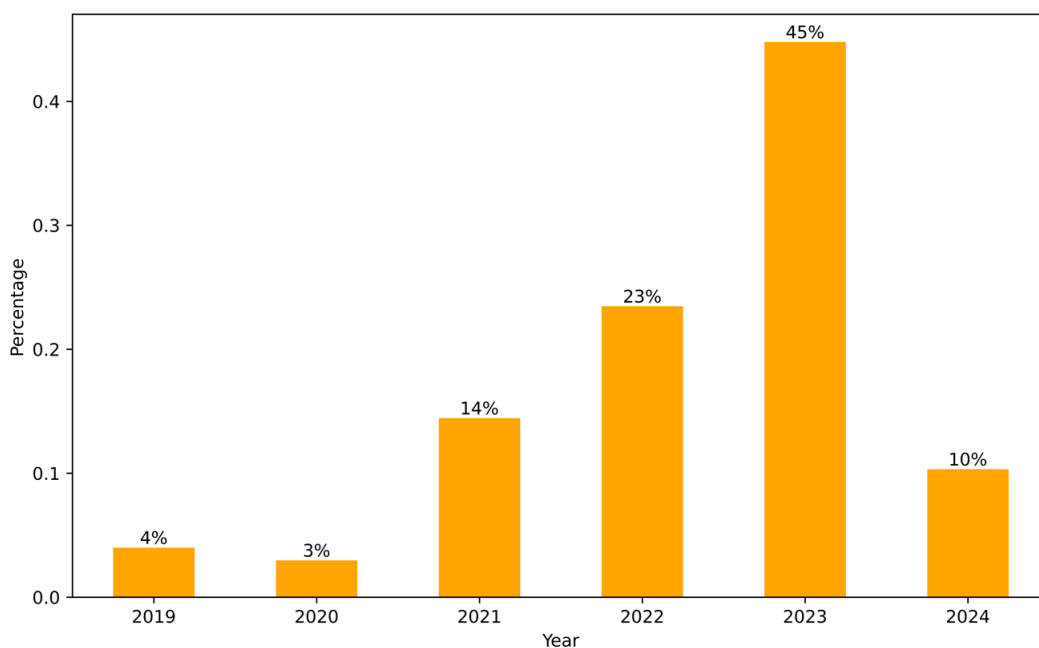


Figure III.3. Distribution de notre échantillon selon l'année

III.1.1.1.4. Distribution par localisation

Les participants de cette étude proviennent de différentes localisations, avec une concentration significative à Msila. Le graphique ci-dessous (Fig. III.4) montre que 97% des participants proviennent de Msila, tandis que les autres localisations comme Maadid, Magra et Ouled Derradj ont des représentations beaucoup plus faibles.

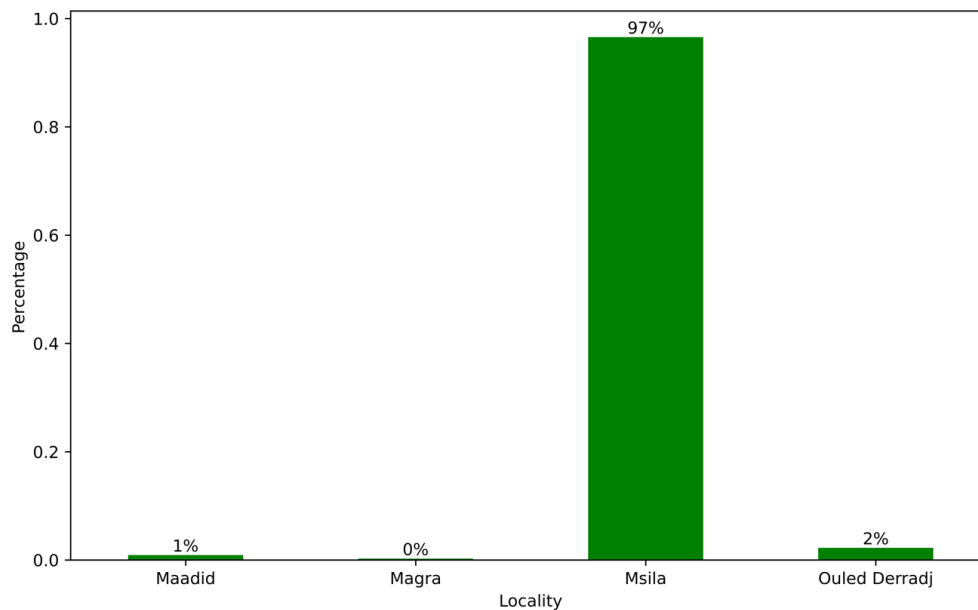


Figure III.4. Distribution de notre échantillon selon la localisation

III.1.1.1.5. Distribution des niveaux de vitamine D3

Les niveaux de vitamine D3 mesurés dans l'échantillon varient largement, de 1.50 ng/ml à 363.00 ng/ml. La médiane est de 22.57 ng/ml, tandis que la moyenne est légèrement plus élevée à 26.18 ng/ml, indiquant une asymétrie vers des valeurs plus élevées. L'écart-type de 32.46 signale une forte variabilité des niveaux de vitamine D3 parmi les participants. Cette variabilité est essentielle à prendre en compte pour comprendre les différentes conditions de santé par rapport au dosage de la vitamine D et d'exposition au soleil, ainsi que les éventuelles pratiques de supplémentation en vitamine D parmi les participants.

Le graphique ci-dessous (Fig. III.5) illustre la distribution de notre échantillon selon les niveaux de vitamine D3. 43% des participants présentent une déficience en vitamine D (<20 ng/ml), 25% ont une insuffisance (20-30 ng/ml), 31% ont des niveaux suffisants (30-100 ng/ml) et 1% ont des niveaux toxiques (>100 ng/ml).

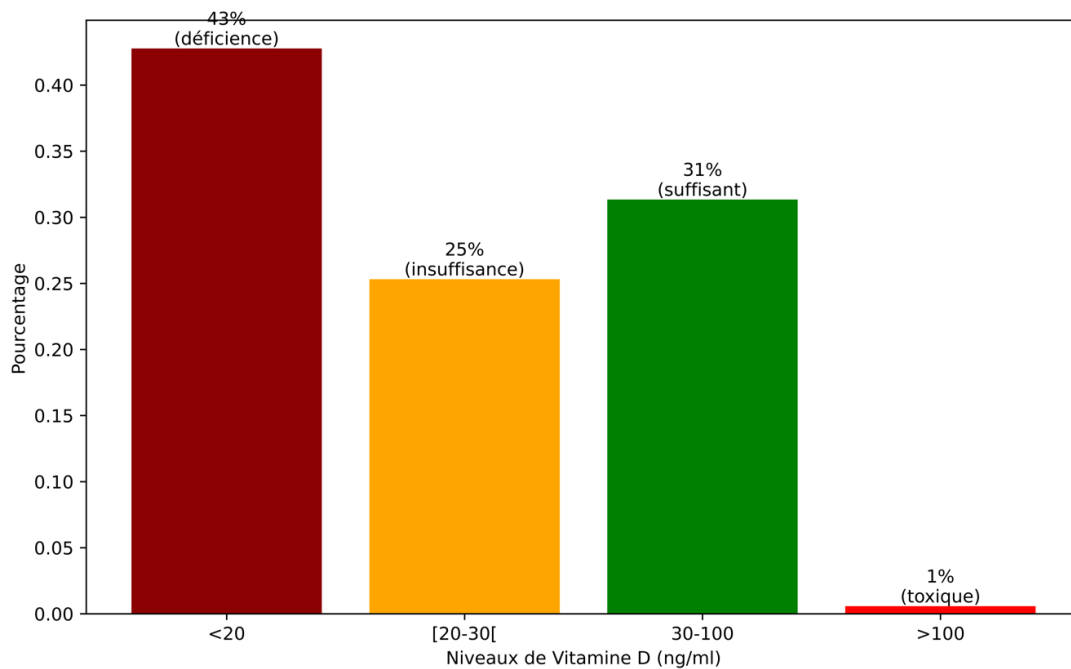


Figure III.5. Distribution de notre échantillon selon les niveaux de Vitamine D

Nos résultats sont similaires à l'étude de Cui *et al.* (2023), où il a trouvé que globalement, 47,9% des participants avaient des niveaux de 25-hydroxyvitamine D sérique inférieurs à 20 ng/mL, et 76,6% avaient des niveaux inférieurs à 30 ng/mL. De même, nous avons trouvé que 43% de nos participants avaient des niveaux inférieurs à 20 ng/mL, et 25% avaient des niveaux entre [20-30[ng/mL, ce qui signifie qu'environ 68% avaient des niveaux inférieurs à 30 ng/mL.

Nos résultats sont soutenus par l'étude de Amrein *et al.* (2020), où il a trouvé que 24% des participants aux États-Unis, 37% au Canada, et 40% en Europe avaient des niveaux de 25-hydroxyvitamine D sérique inférieurs à 20 ng/mL.

Une autre étude pertinente est celle de Siddiquee *et al.* (2021), qui a trouvé que la prévalence de la carence en vitamine D dans les populations sud-asiatiques variait de 17% à 99%, avec des niveaux moyens de vitamine D allant de 4,7 ng/mL à 32 ng/mL. Ces résultats soulignent également la prévalence significative de la carence en vitamine D, ce qui corrobore nos résultats.

Ces comparaisons soulignent la prévalence significative de la carence en vitamine D dans notre échantillon, s'alignant étroitement avec les résultats mondiaux et soulignant la nécessité d'interventions de santé publique pour traiter ce problème.

III.1.1.2. Tests statistiques

III.1.1.2.1. Student

Le test t de Welch a été effectué pour comparer les niveaux de vitamine D3 entre les deux sexes. Le test t de Welch indique une différence statistiquement significative entre les niveaux

moyens de vitamine D3 chez les femmes (25.84 ng/mL) et les hommes (27.59 ng/mL) avec une valeur p de 0.0002663 (Tab. III.2) (Fig. III.6). Ces variations peuvent être attribuées à divers facteurs tels que des différences dans les habitudes alimentaires, l'exposition au soleil et l'utilisation de suppléments de vitamine D parmi les deux sexes.

Tableau III.2. Comparaison des niveaux de vitamine D3 entre les deux sexes

Groupe	Effectif	Moyenne (ng/mL)	Intervalle de Confiance à 95% (ng/mL)	p-value
Femmes	5911	25.84	[25.31, 26.37]	0.000266
Hommes	1421	27.59	[26.29, 28.89]	
Différence	-	-	[-2.69, -0.81]	

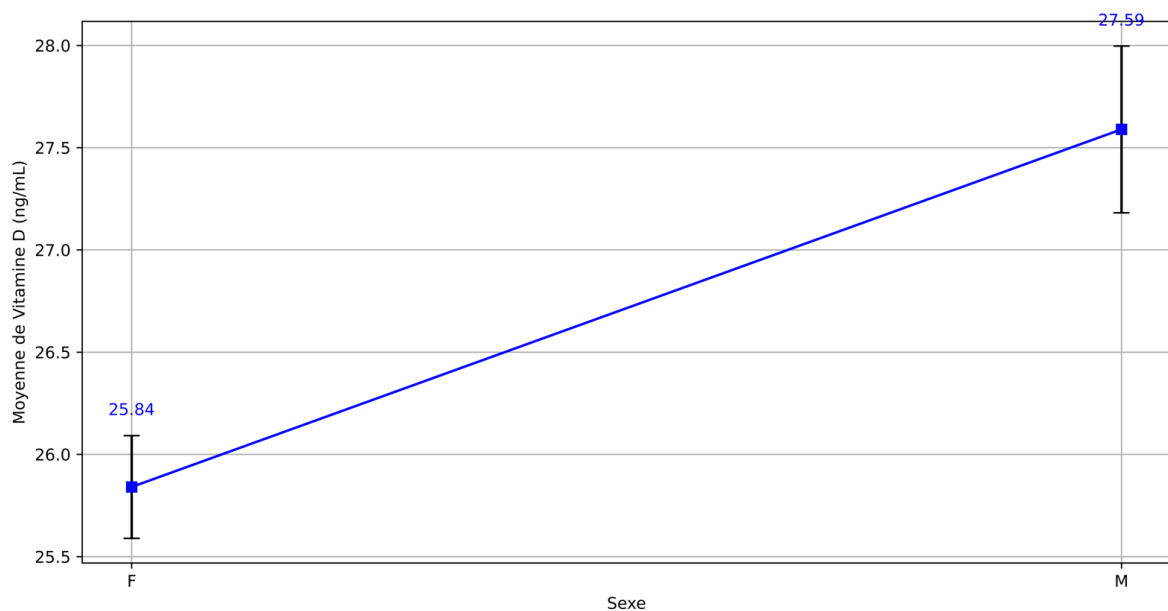


Figure III.6. Distribution des moyennes de dosages de vitamine D en fonction du sexe

Les résultats de notre étude correspondent à ceux de Faghieh *et al.* (2014), qui ont trouvé que les niveaux moyens de 25-hydroxyvitamine D sérique étaient de $49,29 \pm 12,87$ nmol/L ($19,72 \pm 5,15$ ng/mL) chez les étudiants masculins et de $27,46 \pm 10,37$ nmol/L ($10,98 \pm 4,15$ ng/mL) chez les étudiantes. De même, nous avons observé que les hommes avaient des niveaux moyens de vitamine D significativement plus élevés (27,59 ng/mL) que les femmes (25,84 ng/mL).

Les résultats de notre étude sont aussi comparables à ceux de l'étude de Verdoia *et al.* (2015), où il a été trouvé que les niveaux de vitamine D étaient significativement plus bas chez les femmes ($14,5 \pm 10,9$ ng/mL) que chez les hommes ($15,9 \pm 9,5$ ng/mL, $p = 0.007$). De plus, le

genre féminin était indépendamment associé à une carence sévère en vitamine D (41,9% contre 30,4%, $p < 0.001$).

Nos résultats correspondent à ceux de l'étude de Ciarambino *et al.* (2023), qui souligne que les différences entre les sexes dans les niveaux de vitamine D sont influencées par divers facteurs biologiques et hormonaux. L'étude mentionne que les femmes subissent des variations hormonales tout au long de leur vie (ménarche, grossesse, allaitement, ménopause), affectant leurs niveaux de vitamine D. Les jeunes femmes montrent une déficience en vitamine D dans 58 à 91 % des cas.

III.1.1.2.2. Chi-Carré

Le test du chi-carré a été effectué pour examiner l'association entre le sexe et les niveaux normalisés de vitamine D3. Le test du chi-carré n'a pas pu être réalisé correctement (valeur $p = NA$) en raison de la présence de catégories avec des fréquences nulles (0) (Tab. III.3), ce qui empêche le calcul des statistiques du chi-carré. Par conséquent, les résultats de ce test ne peuvent pas être interprétés de manière significative.

Tableau III.3. Fréquence des niveaux normalisés de vitamine D3 par sexe

Gender	<20	20-30	30-100	>100
Femmes	5857	53	0	1
Hommes	1409	12	0	0

III.1.1.2.3. ANOVA

L'analyse de variance (ANOVA) a été réalisée pour comparer les niveaux de vitamine D3 entre différentes classes d'âge. L'ANOVA montre une différence statistiquement significative (Tab. III.4) entre les niveaux de vitamine D3 des différentes classes d'âge (valeur $p < 2.97E-44$). Le test F (32.27) indique que les niveaux moyens de vitamine D3 varient significativement selon les classes d'âge.

En observant les moyennes des niveaux de vitamine D pour chaque classe d'âge (Fig. III.6), nous constatons que les enfants en bas âge [0-2] et les personnes âgées >70 présentent les moyennes les plus élevées, avec des valeurs de 32.58 ng/mL et 32.33 ng/mL respectivement.

Les adolescents et jeunes adultes [15-30] ont la moyenne la plus basse, à 21.29 ng/mL. Une tendance générale montre que les moyennes augmentent à nouveau après l'âge de 30 ans, atteignant un pic à 30.49 ng/mL pour la tranche d'âge [60-70].

Ces variations peuvent être attribuées à divers facteurs, tels que des différences dans les habitudes alimentaires, l'exposition au soleil, et l'utilisation de suppléments de vitamine D parmi les différents groupes d'âge.

En conclusion, cette analyse montre qu'il existe des différences significatives dans les niveaux de vitamine D entre les classes d'âge, ce qui souligne l'importance de prendre en compte l'âge lors de l'évaluation et du traitement des niveaux de vitamine D dans la population.

Tableau III.4. Comparaison des niveaux de vitamine D3 par classe d'âge

Classe d'Age	Effectif	Moyen
[0-2]	124	32.58
]2-15]	886	25.14
]15-30]	1566	21.29
]30-40]	1664	25.94
]40-50]	1254	26.91
]50-60]	878	29.04
]60-70]	619	30.49
>70	341	32.33
P-value		2.97E-44
Total	7332	26.18

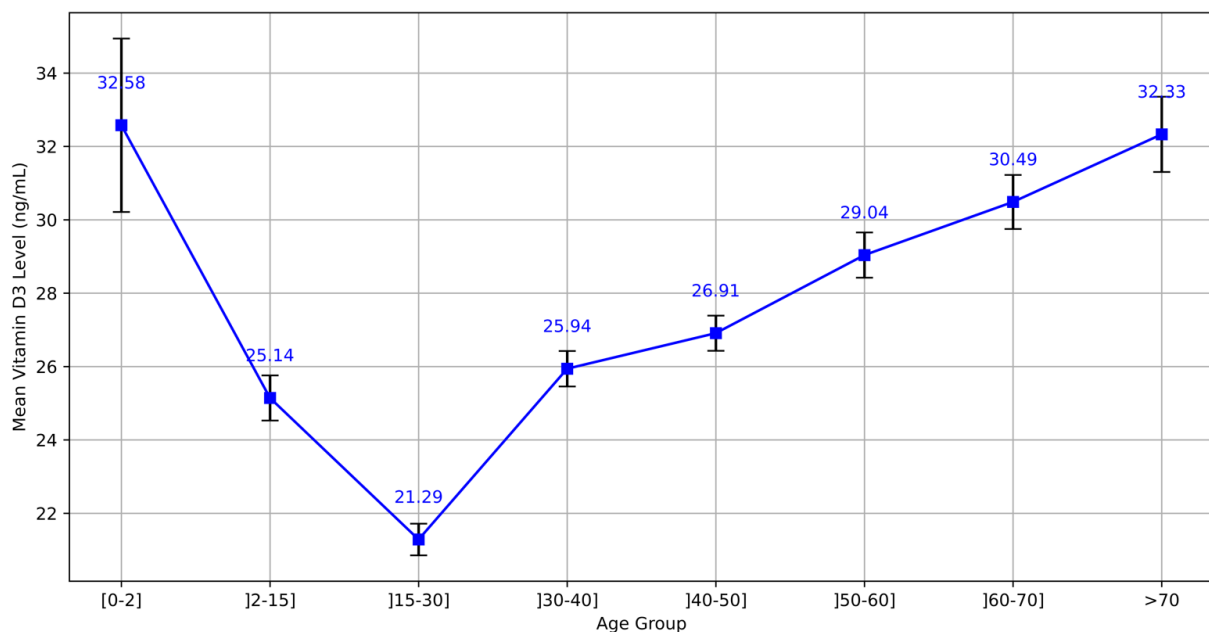


Figure III.7. Distribution des moyennes de dosages de vitamine D en fonction des classes d'âge.

Les résultats de notre étude montrent des niveaux moyens de vitamine D selon les groupes d'âge, avec des niveaux plus bas chez les jeunes adultes (15-30 ans) et des niveaux plus élevés chez les enfants (0-2 ans) et les personnes âgées (>70 ans). Ces résultats ressemblent à ceux de l'étude de Martins *et al.* (2017), qui montre la prévalence de la carence en vitamine D (% <20 ng/mL) selon les groupes d'âge.

Nos résultats montrent que les niveaux moyens de vitamine D sont plus élevés chez les très jeunes et les personnes âgées, tandis que les jeunes adultes présentent les niveaux les plus bas. L'étude de Martins *et al.* (2017) montre une prévalence plus élevée de la carence en vitamine D dans les groupes d'âge moyen et chez les personnes âgées.

Les deux ensembles de résultats montrent une relation entre l'âge et les niveaux de vitamine D. Les niveaux de vitamine D varient selon les groupes d'âge, avec des niveaux plus bas observés chez les jeunes adultes et des niveaux plus élevés chez les très jeunes enfants et les personnes âgées. La reconnaissance de ces variations est cruciale pour cibler les interventions de supplémentation en vitamine D et réduire les risques de carence en fonction des groupes d'âge.

Les résultats de notre étude sont similaires à ceux de (Lee *et al.*, 2019), qui ont trouvé que la concentration moyenne de 25(OH)-D était de 28.9 ng/mL, et que 22.4% de la population étudiée avait une carence en vitamine D. Ils ont également observé des différences selon le sexe, avec 22.9% des femmes et 9.9% des hommes présentant une carence en vitamine D ($p < 0.001$). Le groupe d'âge avec la prévalence la plus élevée était celui des 30-39 ans (38.4%). Les autres prédicteurs de carence incluaient le sexe féminin, le jeune âge, un haut niveau d'éducation, la vie en zone urbaine et l'inactivité physique.

Les deux études mettent en évidence l'importance de cibler les interventions de supplémentation en vitamine D pour les jeunes adultes et les femmes afin de réduire les risques de carence.

III.1.1.2.4. Analyse de régression

L'analyse de régression linéaire a été réalisée pour explorer la relation entre les niveaux de vitamine D3 et les années (Tab. III.5). Les résultats de la régression linéaire montrent une légère augmentation des niveaux de vitamine D3 au fil des années (coefficient de 0.8713), mais cette relation est faible (R^2 ajusté = 0.00287). La valeur p (0.00000264) indique que cette augmentation est statistiquement significative.

Tableau III.5. Régression linéaire des niveaux de vitamine D3 sur les années

Coefficient	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)
Intercept	-1735.937	374.85	-4.631	0.0000037
Année	0.8713	0.1854	4.701	0.00000264

Intercept : La valeur de l'intercept est -1735.937. Cela signifie que lorsque l'année est zéro, le niveau de vitamine D3 est estimé à -1735.937 ng/mL. Cette valeur n'a pas de signification pratique car une année de zéro n'est pas réaliste.

Année : Le coefficient de l'année est 0.8713. Cela signifie que pour chaque année supplémentaire, le niveau de vitamine D3 augmente en moyenne de 0.8713 ng/mL.

Std. Error : L'erreur standard des coefficients montre la variabilité des estimations des coefficients. Pour l'intercept, l'erreur standard est 374.845 et pour l'année, elle est de 0.1854.

t value : La valeur t est le rapport de l'estimation du coefficient à son erreur standard. Cela mesure le nombre d'écarts-types que l'estimation est éloignée de zéro. Des valeurs t élevées indiquent que les coefficients sont significativement différents de zéro.

Pr(>|t|) : La valeur p indique la probabilité que la valeur t soit aussi extrême que celle observée si l'hypothèse nulle est vraie (c'est-à-dire que le coefficient est réellement zéro). Des valeurs p faibles (inférieures à 0.05) indiquent que les coefficients sont statistiquement significatifs.

Ces tableaux et graphiques fournissent une vue d'ensemble complète des résultats des analyses statistiques réalisées, mettant en évidence les distributions, les différences et les tendances des niveaux de vitamine D3 selon le sexe, la classe d'âge et les années.

CONCLUSION

Conclusion et recommandations

Cette étude met en lumière un problème de santé publique critique concernant les niveaux de vitamine D au sein de la population. La prévalence significative de la carence et de l'insuffisance nécessite des efforts immédiats et concertés pour combler ce déficit nutritionnel. En mettant en œuvre des interventions ciblées et en sensibilisant la population, il est possible d'améliorer l'état de la vitamine D, d'améliorer la santé générale et de réduire le risque de maladies chroniques. La surveillance continue et la recherche sont essentielles pour adapter les stratégies et garantir le bien-être de la population.

En abordant la carence et l'insuffisance en vitamine D par le biais de politiques de santé publique informées et de la sensibilisation individuelle, nous pouvons faire des progrès significatifs vers une population en meilleure santé. Cette étude sert de base à des recherches et des actions futures visant à atténuer les problèmes de santé liés à la vitamine D.

Compte tenu de la forte prévalence de la carence et de l'insuffisance en vitamine D, les recommandations suivantes sont proposées pour améliorer l'état de la vitamine D dans la population :

- Campagnes de Santé Publique : Sensibiliser davantage à l'importance de la vitamine D, à ses sources et aux risques associés à la carence et à l'insuffisance.
- Interventions Alimentaires : Promouvoir la consommation d'aliments riches en vitamine D tels que les poissons gras, les produits laitiers enrichis et les œufs. Encourager l'utilisation de suppléments de vitamine D, en particulier dans les groupes à haut risque.
- Exposition au Soleil : Éduquer la population sur les pratiques de l'exposition solaire sécuritaire pour améliorer la synthèse naturelle de la vitamine D tout en minimisant le risque de cancer de la peau.
- Suivi Régulier : Mettre en œuvre des dépistages de routine des niveaux de vitamine D, en particulier chez les groupes vulnérables tels que les personnes âgées, les individus ayant une exposition limitée au soleil et ceux avec des restrictions alimentaires.
- Directives de Supplémentation : Fournir des directives claires sur la supplémentation en vitamine D pour prévenir à la fois la carence et la toxicité, en veillant à ce que les individus reçoivent des doses appropriées en fonction de leurs besoins spécifiques.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Agliardi, C., Guerini, F. R., Bolognesi, E., Zanzottera, M., & Clerici, M. (2023).** VDR Gene Single Nucleotide Polymorphisms and Autoimmunity: A Narrative Review. *Biology*, *12*(7), 916. <https://www.mdpi.com/2079-7737/12/7/916>
- Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., Martucci, G., Pilz, S., & Malle, O. (2020).** Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*, *74*(11), 1498-1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
- Askew, F., Bourdillon, R., Bruce, H. M., Jenkins, R., & Webster, T. A. (1930).** The distillation of vitamin D. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character*, *107*(748), 76-90.
- Bhattacharjee, S., Renganaath, K., Mehrotra, R., & Mehrotra, S. (2013).** Combinatorial Control of Gene Expression. *BioMed Research International*, *2013*, 407263. <https://doi.org/10.1155/2013/407263>
- Bikle, D. D. (2011).** Vitamin D: an ancient hormone. *Exp Dermatol*, *20*(1), 7-13. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2010.01202.x>
- Bikle, D. D. (2012).** Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord*, *13*(1), 3-19. <https://doi.org/10.1007/s11154-011-9194-0>
- Bouillon, R., Okamura, W. H., & Norman, A. W. (1995).** Structure-Function Relationships in the Vitamin D Endocrine System*. *Endocrine Reviews*, *16*(2), 200-257. <https://doi.org/10.1210/edrv-16-2-200>
- Brumbaugh, P. F., & Haussler, M. R. (1975).** Specific binding of 1alpha,25-dihydroxycholecalciferol to nuclear components of chick intestine. *Journal of Biological Chemistry*, *250*(4), 1588-1594. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)41849-8](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)41849-8)
- Cheng, J. B., Motola, D. L., Mangelsdorf, D. J., & Russell, D. W. (2003).** De-orphanization of Cytochrome P450 2R1: A MICROSOMAL VITAMIN D 25-HYDROXYLASE*. *Journal of Biological Chemistry*, *278*(39), 38084-38093. <https://doi.org/https://doi.org/10.1074/jbc.M307028200>
- Christakos, S., Dhawan, P., Porta, A., Mady, L. J., & Seth, T. (2011).** Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *347*(1), 25-29. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.038>
- Ciarambino, T., Crispino, P., Minervini, G., & Giordano, M. (2023).** Vitamin D: Can Gender Medicine Have a Role? *Biomedicines*, *11*(6). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11061762>
- Cui, A., Zhang, T., Xiao, P., Fan, Z., Wang, H., & Zhuang, Y. (2023).** Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Front Nutr*, *10*, 1070808. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1070808>
- DeLuca, H. F. (2004).** Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, *80*(6 Suppl), 1689s-1696s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1689S>
- Faghih, S., Abdolazadeh, M., Mohammadi, M., & Hasanzadeh, J. (2014).** Prevalence of vitamin d deficiency and its related factors among university students in shiraz, iran. *Int J Prev Med*, *5*(6), 796-799.

- Gaudet, M., Plesa, M., Mogas, A., Jalaeddine, N., Hamid, Q., & Al Heialy, S. (2022). Recent advances in vitamin D implications in chronic respiratory diseases. *Respir Res*, *23*(1), 252. <https://doi.org/10.1186/s12931-022-02147-x>
- Guerini, F. R., Bolognesi, E., Chiappedi, M., Mensi, M. M., Fumagalli, O., Rogantini, C., Zanzottera, M., Ghezzi, A., Zanette, M., Agliardi, C., Costa, A. S., Sotgiu, S., Carta, A., Al Daghri, N., & Clerici, M. (2020). Vitamin D Receptor Polymorphisms Associated with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*, *13*(5), 680-690. <https://doi.org/10.1002/aur.2279>
- Haussler, M. R., Jurutka, P. W., Mizwicki, M., & Norman, A. W. (2011). Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of $1\alpha,25(\text{OH})_2$ vitamin D₃: Genomic and non-genomic mechanisms. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *25*(4), 543-559. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.010>
- Haussler, M. R., Myrtle, J. F., & Norman, A. W. (1968). The Association of a Metabolite of Vitamin D₃ with Intestinal Mucosa Chromatin in Vivo. *Journal of Biological Chemistry*, *243*(15), 4055-4064. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)93278-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)93278-3)
- Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Haussler, C. A., Hsieh, J.-C., & Jurutka, P. W. (2011). Chapter 8 - Nuclear Vitamin D Receptor: Natural Ligands, Molecular Structure–Function, and Transcriptional Control of Vital Genes. In D. Feldman, J. W. Pike, & J. S. Adams (Eds.), *Vitamin D (Third Edition)* (pp. 137-170). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381978-9.10008-3>
- Hernigou, P., Auregan, J. C., & Dubory, A. (2018). Vitamin D: part I; from plankton and calcified skeletons (500 million years ago) to rickets. *International Orthopaedics*, *42*(9), 2273-2285. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-3857-3>
- Hernigou, P., Auregan, J. C., & Dubory, A. (2019). Vitamin D: part II; cod liver oil, ultraviolet radiation, and eradication of rickets. *International Orthopaedics*, *43*(3), 735-749. <https://doi.org/10.1007/s00264-019-04288-z>
- Hess, A. F. (1929). *Rickets, including osteomalacia and tetany*. Lea & Febiger.
- Hii, C. S., & Ferrante, A. (2016). The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients*, *8*(3), 135. <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/3/135>
- Huang, H.-Y., Lin, T.-W., Hong, Z.-X., & Lim, L.-M. (2023). Vitamin D and Diabetic Kidney Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(4), 3751. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/4/3751>
- Huang, J., & Xie, Z. F. (2012). Polymorphisms in the vitamin D receptor gene and multiple sclerosis risk: a meta-analysis of case-control studies. *J Neurol Sci*, *313*(1-2), 79-85. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.09.024>
- Jehan, F., d'Alésio, A., & Garabédian, M. (2007). Exons and functional regions of the human vitamin D receptor gene around and within the main 1a promoter are well conserved among mammals. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *103*(3), 361-367. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2006.12.057>
- Jeon, S.-M., & Shin, E.-A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental & Molecular Medicine*, *50*(4), 1-14. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9>
- Jones, G. (2022). 100 YEARS OF VITAMIN D: Historical aspects of vitamin D. *Endocrine Connections*, *11*(4), e210594. <https://doi.org/10.1530/ec-21-0594>
- Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2014). Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*, *55*(1), 13-31. <https://doi.org/10.1194/jlr.R031534>

- Jones, G., Strugnell, S. A., & DeLuca, H. F. (1998). Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev*, 78(4), 1193-1231. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.4.1193>
- Joshi, M., & Uday, S. (2023). Vitamin D Deficiency in Chronic Childhood Disorders: Importance of Screening and Prevention. *Nutrients*, 15(12), 2805. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/12/2805>
- Jurutka, P. W., Remus, L. S., Whitfield, G. K., Thompson, P. D., Hsieh, J.-C., Zitzer, H., Tavakkoli, P., Galligan, M. A., Dang, H. T. L., Haussler, C. A., & Haussler, M. R. (2000). The Polymorphic N Terminus in Human Vitamin D Receptor Isoforms Influences Transcriptional Activity by Modulating Interaction with Transcription Factor IIB. *Molecular Endocrinology*, 14(3), 401-420. <https://doi.org/10.1210/mend.14.3.0435>
- Kift, R., Berry, J. L., Vail, A., Durkin, M. T., Rhodes, L. E., & Webb, A. R. (2013). Lifestyle factors including less cutaneous sun exposure contribute to starkly lower vitamin D levels in U.K. South Asians compared with the white population. *British Journal of Dermatology*, 169(6), 1272-1278. <https://doi.org/10.1111/bjd.12518>
- Kodicek, E. (1960). The metabolism of vitamin D. Proceedings of the Fourth International Congress of Biochemistry,
- Lawson, D. E. M., Wilson, P. W., & Kodicek, E. (1969). Metabolism of vitamin D. A new cholecalciferol metabolite, involving loss of hydrogen at C-1, in chick intestinal nuclei. *Biochemical Journal*, 115(2), 269-277. <https://doi.org/10.1042/bj1150269>
- Lee, M. J., Hsu, H. J., Wu, I. W., Sun, C. Y., Ting, M. K., & Lee, C. C. (2019). Vitamin D deficiency in northern Taiwan: a community-based cohort study. *BMC Public Health*, 19(1), 337. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6657-9>
- Lian, J. B., Glimcher, M. J., Roufosse, A. H., Hauschka, P. V., Gallop, P. M., Cohen-Solal, L., & Reit, B. (1982). Alterations of the gamma-carboxyglutamic acid and osteocalcin concentrations in vitamin D-deficient chick bone. *J Biol Chem*, 257(9), 4999-5003.
- Makishima, M., & Yamada, S. (2018). Bile Acid-Derived Vitamin D Receptor Ligands. In *Vitamin D* (pp. 629-646). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809963-6.00088-2>
- Martins, J. S., Palhares, M. O., Teixeira, O. C., & Gontijo Ramos, M. (2017). Vitamin D Status and Its Association with Parathyroid Hormone Concentration in Brazilians. *J Nutr Metab*, 2017, 9056470. <https://doi.org/10.1155/2017/9056470>
- Mau, J.-L., Chen, P.-R., & Yang, J.-H. (1998). Ultraviolet Irradiation Increased Vitamin D2 Content in Edible Mushrooms. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(12), 5269-5272. <https://doi.org/10.1021/jf980602q>
- Menegaz, D., Mizwicki, M. T., Barrientos-Duran, A., Chen, N., Henry, H. L., & Norman, A. W. (2011). Vitamin D Receptor (VDR) Regulation of Voltage-Gated Chloride Channels by Ligands Preferring a VDR-Alternative Pocket (VDR-AP). *Molecular Endocrinology*, 25(8), 1289-1300. <https://doi.org/10.1210/me.2010-0442>
- Mizwicki, M. T., & Norman, A. W. (2011). Chapter 15 - Vitamin D Sterol/VDR Conformational Dynamics and Nongenomic Actions. In D. Feldman, J. W. Pike, & J. S. Adams (Eds.), *Vitamin D (Third Edition)* (pp. 271-297). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-381978-9.10015-0>
- Mozoowski, W. (1939). Jäccaron;drzej Sniadecki (1768–1838) on the Cure of Rickets. *Nature*, 143(3612), 121-121. <https://doi.org/10.1038/143121a0>

- Nadar, R., & Uday, S. (2021). A clinician's guide to vitamin D and bone health in children. *Paediatrics and Child Health*, *31*(9), 364-370. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.paed.2021.06.006>
- Nemere, I., & Campbell, K. (2000). Immunochemical studies on the putative plasmalemmal receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃. III. Vitamin D status. *Steroids*, *65*(8), 451-457. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(00\)00107-0](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0039-128X(00)00107-0)
- Nemere, I., Farach-Carson, M. C., Rohe, B., Sterling, T. M., Norman, A. W., Boyan, B. D., & Safford, S. E. (2004). Ribozyme knockdown functionally links a 1,25(OH)₂D₃ membrane binding protein (1,25D₃-MARRS) and phosphate uptake in intestinal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *101*(19), 7392-7397. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.0402207101>
- Nwachukwu, J. C., & Nettles, K. W. (2012). The nuclear receptor signalling scaffold: insights from full-length structures. *The EMBO Journal*, *31*(2), 251-253. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/emboj.2011.475>
- Orlov, I., Rochel, N., Moras, D., & Klaholz, B. P. (2012). Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA. *The EMBO Journal*, *31*(2), 291-300. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/emboj.2011.445>
- Palm, T. A. (1890). The geographical distribution and aetiology of rickets. *Practitioner*, *45*(4), 270-342.
- Percival, T. (1789). *Essays Medical, Philosophical, and Experimental* (Vol. 2). W. Eyres.
- Pike, J. W., & Meyer, M. B. (2014). Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *144*, 5-11. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.11.004>
- Pike, J. W., Meyer, M. B., Lee, S. M., Onal, M., & Benkusky, N. A. (2018). Chapter 9 - Genome-Wide Perspectives on Vitamin D Receptor-Mediated Control of Gene Expression in Target Cells. In D. Feldman (Ed.), *Vitamin D (Fourth Edition)* (pp. 141-174). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809965-0.00009-4>
- Raposo, L., Martins, S., Ferreira, D., Guimarães, J. T., & Santos, A. C. (2017). Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome – the PORMETS study. *BMC Endocrine Disorders*, *17*(1), 71. <https://doi.org/10.1186/s12902-017-0221-3>
- Rochel, N., Wurtz, J. M., Mitschler, A., Klaholz, B., & Moras, D. (2000). The crystal structure of the nuclear receptor for vitamin D bound to its natural ligand. *Mol Cell*, *5*(1), 173-179. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(00\)80413-x](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(00)80413-x)
- Saloxiddinovna, X. Y. (2024). CLINICAL FEATURES OF VITAMIN D EFFECTS ON BONE METABOLISM. *ОБРАЗОВАНИЕ НАУКА И ИННОВАЦИОННЫЕ ИДЕИ В МИРЕ*, *36*(5), 90-99.
- Sawada, D., Kakuda, S., Takeuchi, A., Kawagoe, F., Takimoto-Kamimura, M., & Kittaka, A. (2018). Effects of 2-substitution on 14-epi-19-nortachysterol-mediated biological events: based on synthesis and X-ray co-crystallographic analysis with the human vitamin D receptor. *Org Biomol Chem*, *16*(14), 2448-2455. <https://doi.org/10.1039/c8ob00158h>
- Selmane, S., & L'Hadj, M. (2014). Regression Analysis on Scorpion Envenomation and Climate Variables in M'Sila Province, Algeria from 2001 to 2010. *International Journal of Mathematical Trends and Technology (IJMTT)*, *13*, 1-9. <https://doi.org/10.14445/22315373/IJMTT-V13P501>

- Seuter, S., Neme, A., & Carlberg, C. (2015). Epigenome-wide effects of vitamin D and their impact on the transcriptome of human monocytes involve CTCF. *Nucleic Acids Research*, *44*(9), 4090-4104. <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1519>
- Seuter, S., Ryyänen, J., & Carlberg, C. (2014). The ASAP2 gene is a primary target of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human monocytes and macrophages. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *144*, 12-18. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.08.014>
- Shaffer, P. L., & Gewirth, D. T. (2004). Structural analysis of RXR-VDR interactions on DR3 DNA. *J Steroid Biochem Mol Biol*, *89-90*(1-5), 215-219. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.084>
- Siddiquee, M. H., Bhattacharjee, B., Siddiqi, U. R., & MeshbahurRahman, M. (2021). High prevalence of vitamin D deficiency among the South Asian adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, *21*(1), 1823. <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11888-1>
- Sirajudeen, S., Shah, I., & Al Menhali, A. (2019). A Narrative Role of Vitamin D and Its Receptor: With Current Evidence on the Gastric Tissues. *Int J Mol Sci*, *20*(15). <https://doi.org/10.3390/ijms20153832>
- Smith, J. E., & Goodman, D. S. (1971). The turnover and transport of vitamin D and of a polar metabolite with the properties of 25-hydroxycholecalciferol in human plasma. *J Clin Invest*, *50*(10), 2159-2167. <https://doi.org/10.1172/jci106710>
- Szymczak-Pajor, I., Miazek, K., Selmi, A., Balcerczyk, A., & Śliwińska, A. (2022). The Action of Vitamin D in Adipose Tissue: Is There the Link between Vitamin D Deficiency and Adipose Tissue-Related Metabolic Disorders? *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(2), 956. <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/956>
- Tocchini-Valentini, G., Rochel, N., Wurtz, J. M., Mitschler, A., & Moras, D. (2001). Crystal structures of the vitamin D receptor complexed to superagonist 20-epi ligands. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(10), 5491-5496. <https://doi.org/10.1073/pnas.091018698>
- Uitterlinden, A. G., Fang, Y., Van Meurs, J. B., Pols, H. A., & Van Leeuwen, J. P. (2004). Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*, *338*(2), 143-156. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.014>
- Usategui-Martín, R., De Luis-Román, D.-A., Fernández-Gómez, J. M., Ruiz-Mambrilla, M., & Pérez-Castrillón, J.-L. (2022). Vitamin D Receptor (VDR) Gene Polymorphisms Modify the Response to Vitamin D Supplementation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, *14*(2), 360. <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/2/360>
- Valero Zanuy, M. Á., & Hawkins Carranza, F. (2007). Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas*, *16*(4), 63-70. [https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(07\)73506-7](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(07)73506-7)
- Verdoia, M., Schaffer, A., Barbieri, L., Di Giovine, G., Marino, P., Suryapranata, H., & De Luca, G. (2015). Impact of gender difference on vitamin D status and its relationship with the extent of coronary artery disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, *25*(5), 464-470. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2015.01.009>
- Wang, Y., Zhu, J., & DeLuca, H. F. (2012). Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*, *523*(1), 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.04.001>
- Wilhelm-Bals, A. (2019). Revue Médicale Suisse : Carence en vitamine D et rachitisme : dépistage et traitement, aspects pratiques pour le clinicien. *Revue Médicale Suisse*, *15*(638), 384-389. <https://doi.org/10.53738/revmed.2019.15.638.0384>

- Windaus, A., & Linsert, O. (1928).** Über die Ultraviolett-Bestrahlung des Dehydro-ergosterins. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, **465(1)**, 148-166.
- Yang, S., Li, A., Wang, J., Liu, J., Han, Y., Zhang, W., Li, Y. C., & Zhang, H. (2018).** Vitamin D Receptor: A Novel Therapeutic Target for Kidney Diseases. *Curr Med Chem*, **25(27)**, 3256-3271. <https://doi.org/10.2174/0929867325666180214122352>
- Yao, M., Oduro, P. K., Akintibu, A. M., & Yan, H. (2024).** Modulation of the vitamin D receptor by traditional Chinese medicines and bioactive compounds: potential therapeutic applications in VDR-dependent diseases. *Front Pharmacol*, **15**, 1298181. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1298181>
- Zella, L. A., Meyer, M. B., Nerenz, R. D., Lee, S. M., Martowicz, M. L., & Pike, J. W. (2010).** Multifunctional Enhancers Regulate Mouse and Human Vitamin D Receptor Gene Transcription. *Molecular Endocrinology*, **24(1)**, 128-147. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0140>
- Zhang, L., Zhang, S., He, C., & Wang, X. (2020).** VDR Gene Polymorphisms and Allergic Diseases: Evidence from a Meta-analysis. *Immunol Invest*, **49(1-2)**, 166-177. <https://doi.org/10.1080/08820139.2019.1674325>
- Zittermann, A., Trummer, C., Theiler-Schwetz, V., Lerchbaum, E., März, W., & Pilz, S. (2021).** Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Updated Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **22(6)**, 2896. <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/6/2896>