

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

UNIVERSITE 08 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE
ET DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire De Fin D'étude Pour L'obtention Du Diplôme De Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Immunologie appliquée

Thème : Le rôle de la vitamine D dans le renforcement du système immunitaire et la prévention des maladies

Présenté par :

- Leboukh Rayane
- Oulediaf Ines

Devant le jury composé de :

Président : Mme Mairif S

(M.C.B)

Université de Guelma

Examineur : Mme Boussnane H N

(M.C.B)

Université de Guelma

Encadreur : Mr Younsi M

(M.C.A)

Université de Guelma

Juin 2025

Remerciement

À la fin de ce travail, nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à Dieu, le Grand Créateur, pour Sa guidance et Son soutien tout au long de ce parcours.

Nos remerciements les plus chaleureux s'adressent à notre encadreur de recherche, le Dr. Younsi Mourad, pour sa disponibilité, son accompagnement bienveillant et ses conseils éclairés qui ont grandement contribué à l'élaboration de ce travail.

Nous exprimons également notre gratitude aux membres du jury pour l'honneur qu'ils nous font en évaluant ce travail et en participant à sa soutenance.

Nos remerciements vont tout particulièrement à Mme Mairif, pour avoir accepté de présider notre soutenance, et à Mme Boussenane, pour avoir examiné ce modeste travail et pour ses remarques et suggestions enrichissantes.

Un hommage sincère est rendu à l'ensemble des enseignants du département de biologie, pour leur dévouement et leur précieuse transmission du savoir tout au long de notre formation.

Nous exprimons enfin notre reconnaissance à la promotion de Master 2 Immunologie Appliquée, promo 2025, pour son soutien moral constant, son esprit solidaire et ses encouragements tout au long de cette aventure académique.

Un grand merci pour tous ceux et celles qui ont participé de près ou de loin à l'accomplissement de ce travail de fin d'étude.

Ines & Rayane

Dédicace

À moi-même

Ines

Dédicace

Je dédie ce modeste travail...

***À la flamme qui éclaire ma vie, à mes chers parents,
Pour leur amour inconditionnel, leur soutien indéfectible,
Leurs sacrifices constants, leurs prières silencieuses
Et leur présence bienveillante à chaque étape de ma vie,
Pour l'espoir et l'encouragement qu'ils me donnent chaque jour.***

Merci de m'avoir transmis les valeurs du travail, de la persévérance et du respect.

C'est grâce à vous que je me tiens ici aujourd'hui, fier(e) du chemin parcouru.

***Que Dieu vous protège, vous comble de santé et de bonheur,
et vous accorde une longue et paisible vie***

Rayane

Table de Matière

Dédicaces

Remerciements

Table de Matière

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 1

Chapitre 01 : Généralités sur la vitamine D.

1. Historique 2

2. Définition 3

3. Les formes de la vitamine D 4

4. Origine de la vitamine D 5

4.1. Origine exogène de la vitamine D 5

4.2. Origine endogène de la vitamine D 6

5. Le Métabolisme de la Vitamine D 7

5.1. Biosynthèse 8

5.2. Catabolisme de la vitamine D 10

5.3. Stockage de la vitamine D 11

6. Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D 12

7. Rôle biologique 12

7.1. Rôle de la vitamine D dans l'absorption intestinale 12

7.2. Action de la vitamine D sur l'os 14

7.3. Action de la vitamine D au niveau du rein 15

7.4. Action de la vitamine D au niveau des glandes parathyroïdes 15

Chapitre 02 : Le système immunitaire et les mécanismes d'action de la vitamine D.

1. Définition 16

2. L'architecture du système immunitaire 16

2.1.	L'immunité innée	17
2.2.	Le système immunitaire adaptatif	18
3.	Composants d'un Système Immunitaire Biologique	19
3.1.	Organes Lymphoïdes	20
3.1.1.	Moelle osseuse	20
3.1.2.	Les ganglions lymphatiques	20
3.1.3.	La rate	21
3.2.	Cellules Immunitaires	22
3.2.1.	Lymphocytes B	22
3.2.2.	Lymphocytes T	22
3.2.3.	Cellules dendritiques	23
3.2.4.	Cellules NK	23
4.	Les récepteurs de la vitamine D (VDR) dans l'immunité	24
4.1.	Localisation du VDR dans l'organisme	25
4.2.	Localisation du VDR dans la cellule	25
4.2.1.	Au niveau nucléaire ou cytosolique	25
4.2.2.	Au niveau membranaire	26
4.3.	Structure du VDR	26
5.	Les effets immunomodulateurs de la vitamine D	27
5.1.	Vitamine D et immunité innée	28
5.2.	Vitamine D et Immunité adaptative	29

Chapitre 03 : Rôle de la vitamine D dans la prévention des maladies.

1.	Vitamine D et maladies infectieuses	31
1.1.	Rôle de la vitamine D dans l'infection par la COVID-19	31
1.1.1.	Mécanisme de l'infection grave	31
1.1.2.	Études cliniques	31
1.1.3.	Effet sur les marqueurs biologiques	31
1.2.	La vitamine D et la grippe	32

1.3.	Vitamine D et tuberculose	32
2.	Vitamine D et ses effets osseux	32
2.1.	L'action de la vitamine D sur l'os	32
2.2.	Le rachitisme par carence en vitamine D	33
2.2.1.	Historique	33
2.2.2.	Manifestations cliniques	33
2.2.3.	Aspects radiologiques précoces	34
2.2.4.	Aspects biochimiques	34
2.2.5.	Évolution	34
2.2.6.	Stratégies recommandées	34
2.3.	L'ostéomalacie carentielle	34
2.4.	L'ostéoporose	35
2.4.1.	La relation entre la vitamine D et l'ostéoporose	35
2.4.2.	Stratégies de correction des carences et traitements	35
3.	Vitamine D dans les maladies hépatiques	37
3.1.	Ostéo-dystrophie hépatique	37
3.2.	Mécanismes hépato-protecteurs	37
3.3.	Vitamine D et hépatite C	38
3.4.	Vitamine D et hépatite B	38
3.5.	Vitamine D et fibrose hépatique non virale	39
3.6.	Vitamine D et NASH	39
4.	La vitamine D et les maladies et auto-immunes	41
4.1.	Polyarthrite rhumatoïde	41
4.2.	Lupus érythémateux disséminé	41
4.3.	Diabète de type I	42
4.4.	Sclérose en plaques	42
5.	Relation entre la vitamine D et le diabète de type 2 (DT2)	43
5.1.	Vitamine D et fonction des cellules β pancréatiques	43

5.2.	Vitamine D et insulinosécrétion	44
5.2.1.	Effet direct	44
5.2.2.	Effet indirect	45
5.3.	Vitamine D et insulinosensibilité	45
5.4.	Vitamine D et inflammation systémique	46
6.	Vitamine D et dépression.....	47
6.1.	Association entre carence en vitamine D et troubles dépressifs	47
6.2.	Mécanismes biologiques potentiels	47
6.3.	Facteurs aggravants en cas de dépression.....	48
7.	Carence en vitamine D	48
	Conclusion	49
	Référence bibliographie	
	Résumé	

Liste de Figure

Figure	Titre	Page
Figure 01	- La structure moléculaire des vitamines D2 et D3.	04
Figure 02	- Représentation schématique de la formation de la prévitamine D3 et son isomérisation thermique en Vit D3	07
Figure 03	- Schéma du métabolisme de la vitamine D3.	10
Figure 04	- schéma représentant l'action de la 1,25 (OH) 2D sur l'absorption intestinale du calcium.	13
Figure 05	- schéma représentant la formation et l'activation des ostéoclastes sous l'action de la 1,25(OH)2D.	14
Figure 06	- Représente l'immunité innée et l'immunité adaptative.	17
Figure 07	- Cellules intervenant dans l'immunité innée	18
Figure 08	- Types d'immunité adaptative.	19
Figure 09	- Schéma du système immunitaire.	20
Figure 10	- Structure des ganglions lymphatiques.	21
Figure 11	- Structure de la rate.	22
Figure 12	- Les composants cellulaires du système immunitaire.	23
Figure 13	- Description globale du complexe RXR/VDR/AND.	24
Figure 14	- Localisation du VDR dans la cellule.	26
Figure 15	- La Structure du VDR.	27
Figure 16	- Mécanismes proposés de signalisation de la vitamine D dans les maladies hépatiques chroniques.	38
Figure 17	- Les effets métaboliques, anti-inflammatoires et anti-fibrotiques de la vitamine D sur les hépatocytes et les cellules hépatiques non parenchymateuses dans la NASH	40
Figure 18	- Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l'1 α hydroxylase(A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insulines(B) sur des sections du pancréas humain.	44
Figure 19	- L'action du calcitriol dans l'insulinosécrétion	45
Figure 20	- L'action du calcitriol sur la sensibilité insulinique.	46
Figure 21	- L'action du calcitriol dans la sécrétion d'insuline.	47

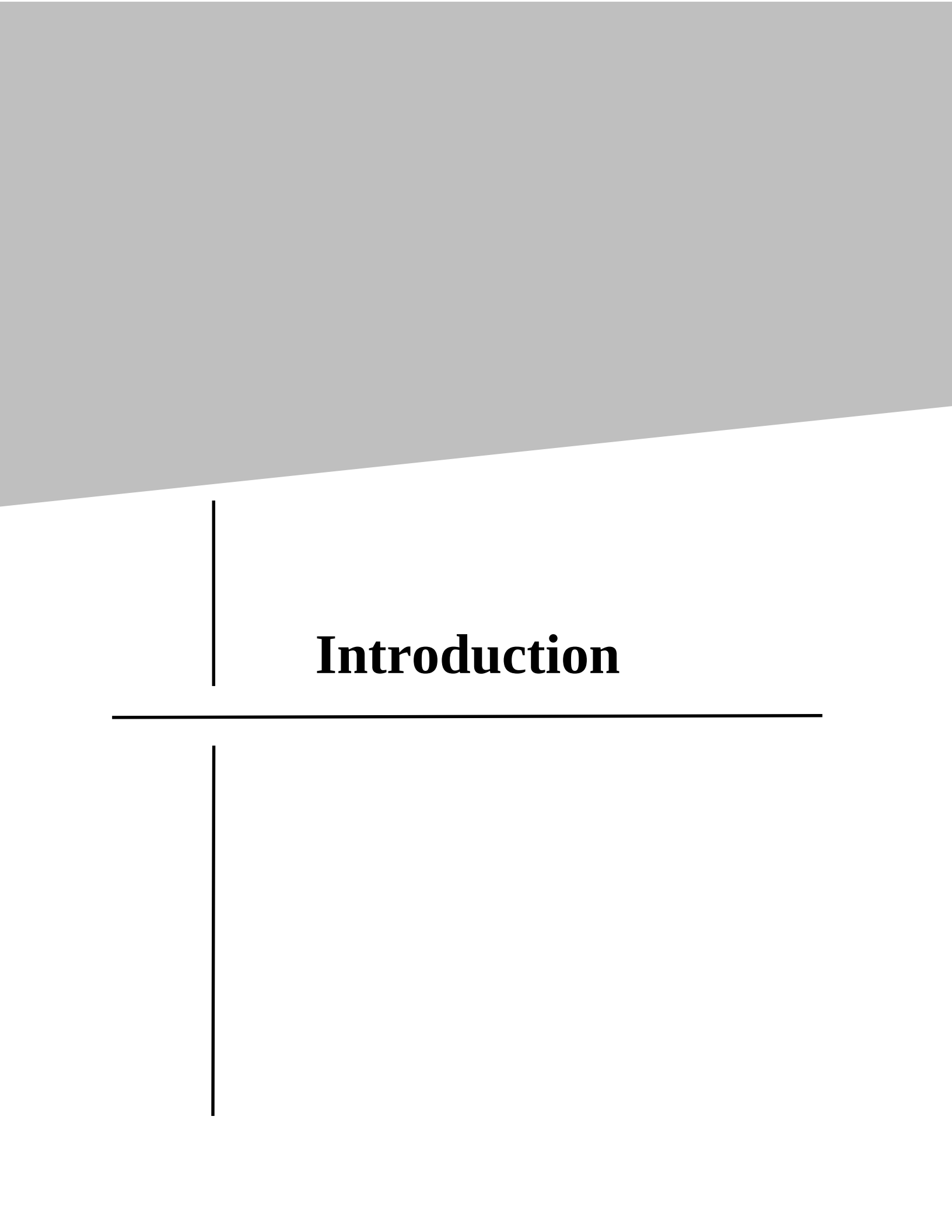
Liste de tableau

Tableau	Titre	Pages
Tableau 01	- Les propriétés physico-chimiques de la vitamine D3 et de la vitamine D2.	04
Tableau 02	- Les principales sources alimentaires de vitamine D.	06
Tableau 03	- Les principaux sites de stockage de la vitamine D.	12
Tableau 04	- l'importance du système immunitaire chez le sujet sain ou malade.	16
Tableau 05	- Distribution cellulaire et tissulaire du VDR.	25
Tableau 06	- Les spécialités à base de vitamine D et de calcium.	36
Tableau 07	- Etiologie et facteurs de risque de l'hypovitaminose D.	48

Liste des abréviations

- **ACE2** : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2.
- **ADN** : Acide DésoxyriboNucléique.
- **AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique
- **ANR** : Les apports nutritionnels recommandés.
- **Ca²⁺-ATPase**: calcium adénosine triphosphate.
- **Calbindin** : Calcium-Binding Protein
- **CaT1**: Transporteur du calcium.
- **CD**: Cellule Dendritique.
- **CD40, CD80, CD86** : Molécules de co-stimulation.
- **CMH** : Complexe Majeur Histocompatibilité.
- **COVID-19** : Coronavirus Disease-2019.
- **CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène.
- **CRP** : C-Reactif Protein.
- **CYP2R1** : cytochrome P450 2R1.
- **CYP24A1** : CYP24, cytochrome P450, family 24, subfamily A, polypeptide 1
- **CYP27A1**: cytochrome P450, family 27, subfamily A, polypeptide 1.
- **CYP27B1**: cytochrome P450, family 27, subfamily B, polypeptide 1, cytochrome P450.
- **CYP2J3**: Cytochrome P 450, family 2, subfamily J, polypeptide 3.
- **CYP3A4**: cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4.
- **CYP450**: Cytochrome P450.
- **DBP**: D binding Protein.
- **ECaC**: canal calcique épithélial.
- **IFN γ** : Interféron γ .
- **IGM**: Immunoglobulines M.
- **IL**: Interleukine.
- **INCA** : Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires.
- **LBD** : Ligand Binding Domain.
- **LPS** : Lipo Poly Saccharide.

- **NASH** : Stéatohépatite non alcoolique.
- **NK** : Cellules tueuses Naturelles (Natural killer).
- **PAMPS**: Pathogen-Associated Molecular Patterns.
- **PTH** : hormone parathyroïdienne.
- **RANK-L**: Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand.
- **RSCa** : Récepteurs sensibles au calcium.
- **RXR** : Récepteur X des rétinoïdes.
- **SARS-CoV 2**: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
- **SDRA** : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë.
- **TCD4** : Lymphocyte T porteur de marqueur membranaire CD4 (T auxiliaire).
- **T CD8** : Lymphocyte T porteur de marqueur membranaire CD8 (T cytotoxique).
- **TLR** : Toll Like Recepteur.
- **TGF- b** : Facteur de croissance transformant b (transforming growth factor-b).
- **VHC** : Virus de l'hépatite C.
- **TNF α** : Facteur de nécrose tumorale α (Tumor Necrosis Factor α).
- **Treg** : Lymphocytes T régulateurs.
- **TRPV6** : Récepteur transitoire de la famille vanilloïde numéro 6.
- **UVB** : Ultra-Violets B
- **VDBP** : Vitamin D Binding Protein.
- **VDR** : Récepteur de la Vitamine D
- **VDRE** : Éléments de réponse à la vitamine D.
- **1,25(OH)2D** : 1,25-dihydroxyvitamine D ou Calcitriol ou vitamine D.
- **1,24,25(OH)3D** : 1,24,25-trihydroxyvitamine D.
- **25(OH)D3** : 25-hydroxyvitamine D3 ou Calcidiol.



Introduction

Introduction

La vitamine D est une substance liposoluble longtemps connue pour son rôle clé dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et la santé osseuse. Toutefois, les avancées scientifiques récentes ont permis de révéler que ses fonctions biologiques dépassent largement le cadre du métabolisme osseux, notamment à travers ses effets sur le système immunitaire. **(Holick M.F, 2007).**

En effet, il a été démontré que la vitamine D intervient dans la régulation de l'immunité innée et adaptative via son interaction avec les récepteurs spécifiques appelés VDR (Vitamine D Récepteurs), exprimés sur différentes cellules immunitaires comme les lymphocytes T, les monocytes et les cellules dendritiques. **(Aranow C, 2011).** Cette découverte a ouvert de nouvelles perspectives sur l'implication de la vitamine D dans la prévention et le développement de diverses pathologies, notamment les infections respiratoires et les maladies auto-immunes telles que la sclérose en plaques, le diabète de type 1 ou encore la polyarthrite rhumatoïde. **(Prieti B. et al, 2013).**

Par ailleurs, la déficience en vitamine D est récemment reconnue comme un problème de santé publique mondial. Elle est influencée par plusieurs facteurs tels que l'exposition solaire, les habitudes alimentaires, le teint de la peau, ou encore l'indice de masse corporelle. De nombreuses études ont mis en évidence des associations significatives entre un taux sérique bas de 25(OH)D et une susceptibilité accrue aux infections ou aux maladies inflammatoires chroniques. **(Bouillon R. et al, 2008).**

Dans ce contexte, notre travail vise à fournir une synthèse structurée des connaissances actuelles relatives à la vitamine D, en abordant d'une part ses sources, son métabolisme et ses rôles physiologiques **(Chapitre 01)**, et d'autre part ses effets immunomodulateurs et ses mécanismes d'action à travers le système immunitaire **(Chapitre 02)**. Enfin, nous nous intéresserons à son rôle préventif vis-à-vis de certaines pathologies, en mettant l'accent sur les maladies infectieuses et auto-immunes, ainsi que sur les risques liés à une carence ou à un excès en vitamine D **(Chapitre03).**

Chapitre 01 : Généralités sur la vitamine D

|

1. Historique

Le rachitisme est une pathologie connue depuis l'Antiquité. Elle a été décrite pour la première fois par Whistler (1645) et Glisson (1650), qui ont observé les malformations osseuses et la faiblesse musculaire associées à cette maladie, particulièrement chez les enfants des régions industrialisées d'Europe du Nord. **(Fanny F, 2013).**

Au XVIII^e siècle, le rachitisme a été exacerbé par les conditions de vie liées à l'industrialisation et la pollution, et les premières théories ont pointé la malnutrition et l'absence d'exposition au soleil comme principales causes. Dans ce contexte, l'huile de foie de morue est devenue un remède populaire contre le rachitisme. En 1772, Percival a montré les effets thérapeutiques de l'huile de foie de morue, bien avant la compréhension de son rôle exact dans la prévention du rachitisme.

En 1865, Armand Trousseau, dans son manuel de médecine clinique, a recommandé l'utilisation de l'huile de foie de morue, attribuant à cette dernière un rôle préventif et curatif contre le rachitisme **(Wolf G, 2004)**. La recherche a pris un tournant majeur en 1922 lorsque McCollum a découvert que l'huile de foie de morue, même après avoir détruit la vitamine A, conservait ses propriétés antirachitiques grâce à un facteur inconnu qu'il a nommé vitamine D. Il a ainsi démontré que la vitamine D était essentielle pour la fixation du calcium dans les os et la prévention du rachitisme. **(McCollum E.V et al., 1922).**

Dans les années 1920, des chercheurs comme Steenbock et Hess ont mis en évidence que l'exposition au rayonnement ultraviolet pouvait induire un facteur antirachitique, ouvrant la voie à une nouvelle approche thérapeutique basée sur l'exposition au soleil pour prévenir le rachitisme. En 1932, les cristaux de vitamine D₂ ont été isolés, suivis en 1936 par l'isolement de la vitamine D₃, dérivée de l'huile de foie de thon, un progrès majeur pour la synthèse chimique de la vitamine D **(Fanny F, 2013).**

Le véritable tournant s'est produit en 1952, lorsque le Dr Woodward a réussi la première synthèse de la vitamine D₃, un exploit pour lequel il a reçu le prix Nobel de chimie en 1965. Dès lors, la supplémentation en vitamine D a joué un rôle clé dans l'éradication du rachitisme dans de nombreux pays industrialisés.

À partir des années 1970, les chercheurs ont découvert que la forme active de la vitamine D, le calcitriol, se comportait comme une hormone, interagissant avec des récepteurs spécifiques dans diverses cellules du corps, ce qui a révélé un rôle beaucoup plus vaste pour cette vitamine au-delà

de la simple régulation du calcium. Depuis 1980, des récepteurs spécifiques de la vitamine D ont été identifiés dans plusieurs organes, y compris les os, les intestins et d'autres tissus (**Vatan A, 2011**).

Aujourd'hui, la vitamine D continue de susciter un grand intérêt, non seulement pour son rôle dans la santé osseuse, mais aussi pour son effet bénéfique sur le système immunitaire. Bien que des recherches sur la vitamine D aient montré ses bienfaits dans la prévention de nombreuses maladies, des cas isolés de surdosage continuent d'être observés, soulignant la nécessité d'un contrôle plus strict de sa supplémentation. [1]

2. Définition

La vitamine D désigne un groupe de composés liposolubles issus du cholestérol et caractérisés par une structure sécostéroïde. Elle possède une action antirachitique et se distingue par une stabilité thermique pouvant atteindre 38°C. Toutefois, elle est sensible à la lumière et à l'oxygène, ce qui entraîne sa dégradation en leur présence. (**Fanny F, 2013**).

Elle se divise en deux composés stéroïdiens : l'ergocalciférol (vitamine D2) d'origine végétale, et le cholécalciférol (vitamine D3), issu de sources animales ou synthétisé par l'organisme humain. (**Guilland J.C, 2009**).

La vitamine D joue un rôle crucial au-delà de la santé osseuse. Elle est impliquée dans la régulation du système immunitaire, où elle aide à moduler les réponses inflammatoires et la défense contre certaines infections (**Vieux F et al., 2009**). En outre, elle est également bénéfique pour la fonction musculaire et peut réduire le risque de chutes chez les personnes âgées (**Holick M.F, 2007**). La vitamine D peut être produite par la peau lors de l'exposition au soleil, mais des facteurs comme la latitude géographique, la pigmentation de la peau et l'utilisation de crème solaire peuvent influencer cette production (**Herrman M et al., 2016**). La carence en vitamine D est associée à diverses pathologies, y compris l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires, et un risque accru de certains cancers (**Souberbielle J.C, 2015**).

3. Les formes de la vitamine D

La vitamine D existe sous deux formes principales :

- La vitamine D₂ ou ergocalciférol, est présente dans certains organismes végétaux, les champignons et certaines levures. Elle est produite à partir de l'ergostérol sous l'effet des rayons UVB du soleil.
- La vitamine D₃ ou cholécalciférol, est principalement synthétisée par la peau à partir du cholestérol, sous l'action des UVB. On la retrouve également dans certains aliments d'origine animale, notamment les laitages. (Teboul S, 2024).

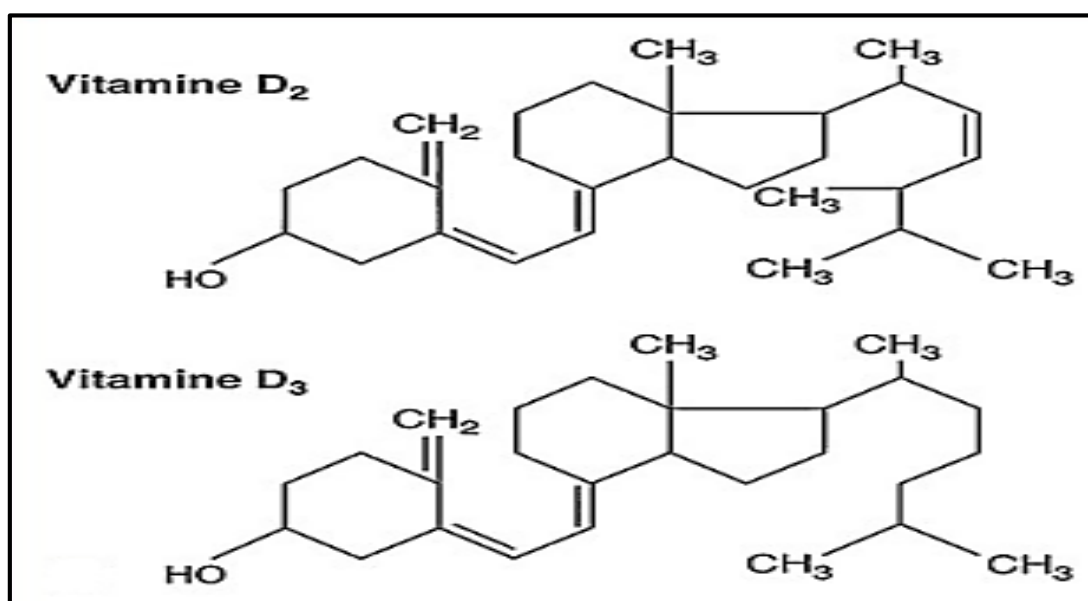


Figure 01 : Représente la structure moléculaire des vitamines D₂ et D₃. (Mallet E, 2014).

Au niveau moléculaire, la vitamine D est constituée d'un noyau stéroïde, de trois doubles liaisons et d'une chaîne latérale. Les vitamines D₂ et D₃ présentent une structure très similaire (**fig 01**), à l'exception de la vitamine D₂, qui possède une double liaison supplémentaire et un groupe méthyle sur sa chaîne latérale. (Teboul S, 2024).

Tableau 01 : Les propriétés physico-chimiques de la vitamine D3 et de la vitamine D2.
(Guilland J.C, 2015, Mallet E, 2014).

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

4. Origine de la vitamine D

La vitamine D a une double origine, à la fois exogène et endogène. Contrairement aux autres vitamines, elle est classée comme une hormone, car le terme « vitamine » désigne une substance essentielle que l'organisme est incapable de produire et qui doit être apportée exclusivement par l'alimentation. Or, la vitamine D échappe à cette définition puisqu'elle peut être synthétisée par la peau sous l'effet des rayons UVB. (Souberbielle J.C., 2012).

4.1. Origine exogène de la vitamine D

L'apport exogène en vitamine D provient principalement de l'alimentation. Cependant, les sources alimentaires de vitamines D2 et D3 restent limitées et ne couvrent qu'environ 10 à 20 % des besoins totaux en vitamine D. Selon l'étude INCA 2 (Étude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires), l'apport alimentaire en vitamine D serait en moyenne de 2,6 $\mu g/j$ chez l'adulte et 1,9 $\mu g/j$ chez l'enfant, des valeurs largement insuffisantes pour atteindre les apports nutritionnels recommandés (ANR). (Benkoula A, 2021).

Chapitre 01 : Généralités sur la vitamine D

▪ La vitamine D2 est exclusivement d'origine exogène, apportée par l'alimentation. Elle est principalement présente dans certains champignons comme le cèpe de Bordeaux, les champignons blancs, les morilles et le shiitake. On en trouve également en moindre quantité dans l'avocat, les céréales et les levures.

La vitamine D3, elle est d'origine animale et se retrouve notamment dans les poissons gras tels que le saumon, le hareng, la sardine et le maquereau. On en trouve aussi dans l'huile de foie de morue, ainsi que dans certains produits laitiers et le jaune d'œuf. **(Teboul S, 2024).**

Tableau 02 : Représente les principales sources alimentaires de vitamine D.
(Souberbielle et al., 2013).

	La Source	La Quantité	Teneur (en µg et UI)
Vitamine D2	Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. Tel que champignon Shiitake séché.	100 g	20-25 µg (800-1000 UI)
Vitamine D3	Huile de foie de morue	100 ml	500 µg (20000 UI)
	Saumon, hareng ou thon sauvage	100 g	15-25 µg (600-1000 UI)
	Saumon d'élevage	100 g	7-10 µg (280-400 UI)
	Sardines à l'huile en boîte	100 g	7,5 µg (300 UI)
	Huîtres	100 g	10 µg (400 UI)
	Truite	100 g	12,5 µg (500 UI)
	Sole	100 g	5 µg (200 UI)
	Brochet	100 g	2 µg (80 UI)
	Jaune d'œuf	100 g	2-3 µg (80-120 UI)
	Foie de veau	100 g	0,5 µg (20 UI)
	Laitages ou céréales enrichis en vitamine D	100 g ou 100 ml	1,25 µg (50 UI)

4.2. Origine endogène de la vitamine D

La synthèse endogène constitue la principale source de vitamine D. En effet, environ 80 à 90 % de la vitamine D présente dans l'organisme est produite au niveau de l'épiderme, grâce à l'action des rayons ultraviolets (UV) du soleil. **(Holick M.F, 2007).**

Sous l'effet des rayons UVB solaires (longueur d'onde 290 à 315 nm), le 7-déhydrocholestérol subit une photolyse, entraînant la rupture de la liaison entre les carbones C9 et C10 et la formation de la pré-vitamine D. Au niveau de la peau, seule la conformation cis-cis de cette molécule est

produite. Cependant, étant thermodynamiquement instable, elle subit une isomérisation pour se transformer en cholécalficérol (vitamine D₃), qui est ensuite libéré dans le milieu extracellulaire avant d'être acheminé vers la circulation sanguine (fig 02). (Herrman M et al., 2016).

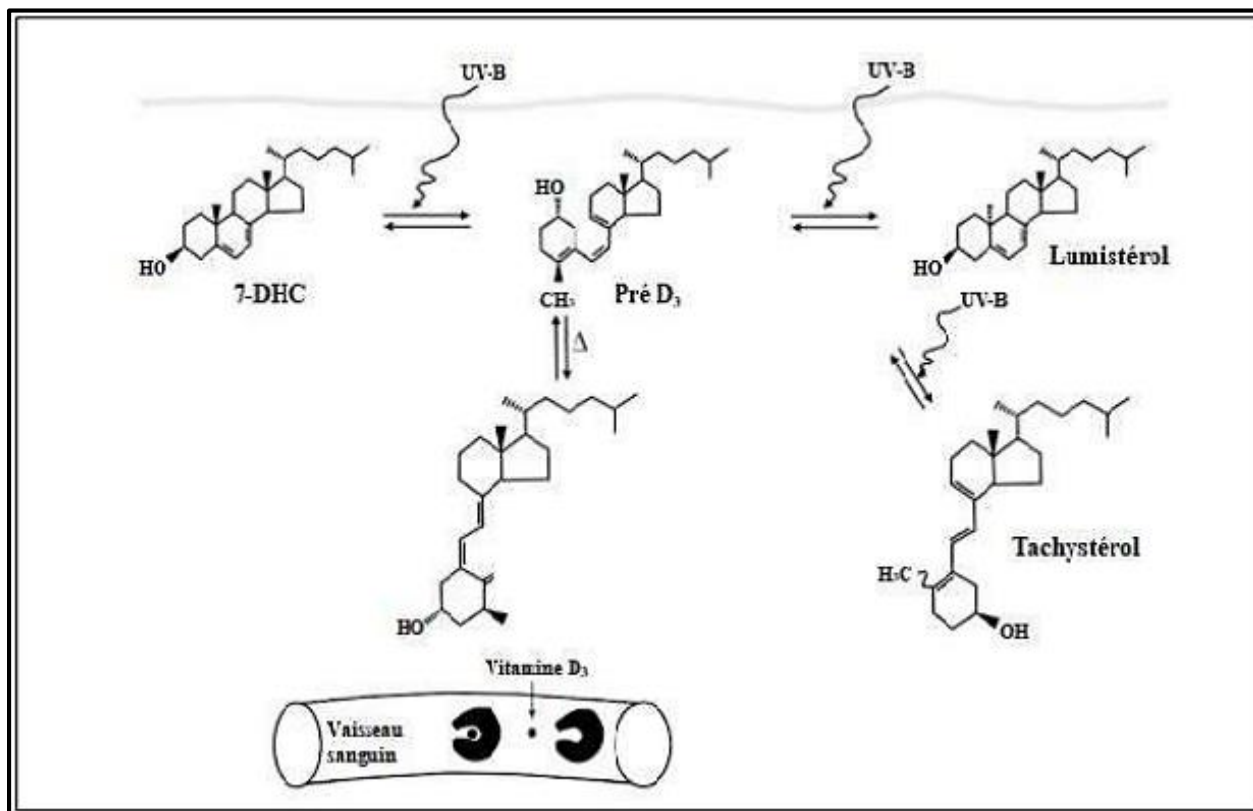


Figure 02 : Représentation schématique de la formation de la prévitamine D₃ et son isomérisation thermique en Vit D₃. (Guilland J.C, 2015).

À ce stade, la vitamine D reste inactive et est considérée comme une pro-hormone. Pour devenir biologiquement active, elle doit subir plusieurs hydroxylations. Sous cette forme, sa demi-vie est d'environ 2,5 heures. En cas de production excessive de prévitamine D, celle-ci est convertie en composés inactifs, tels que le tachystérol et le lumistérol. (Herrman M et al., 2016).

5. Le Métabolisme de la Vitamine D

Les vitamines D₂ et D₃ présentent un métabolisme très proche, reposant sur les mêmes complexes enzymatiques chez l'humain. La vitamine D nouvellement synthétisée dans l'organisme est en grande majorité liée à une protéine de transport spécifique, la Vitamin D Binding Protein (VDBP). (Haddad J.G et al., 1993).

La VDBP, une α_2 -globuline produite par le foie (Landrier JC, 2014), appartient à la même famille génétique que l'albumine, l' α -fœtoprotéine et l'afamine. Cette protéine se lie non seulement à la vitamine D, mais également à ses principaux métabolites : la 25-hydroxyvitamine D et la 1,25-dihydroxyvitamine D, assurant ainsi leur transport principal dans le plasma sanguin.

Dans la circulation sanguine, environ 88 % de ces métabolites se trouvent sous forme liée à la VDBP. Cette dernière est présente en quantité largement excédentaire par rapport aux métabolites qu'elle transporte, ce qui pourrait restreindre leur accessibilité immédiate aux cellules cibles. En effet, lorsqu'ils sont liés à la VDBP, les métabolites de la vitamine D semblent moins disponibles pour les tissus, ce qui aurait pour effet de prolonger leur demi-vie dans le sang et de maintenir des concentrations plasmatiques stables (Safadi F et al., 1999).

5.1.Biosynthèse

La synthèse de la vitamine D3 commence principalement au niveau cutané, où l'exposition aux rayons UVB entraîne une réaction avec le 7-déhydrocholestérol (également appelé provitamine D présente dans la peau). Cette réaction produit la prévitamine D3, qui subit ensuite une isomérisation thermique pour devenir cholécalciférol (vitamine D3). L'activation de cette molécule implique des enzymes de la famille des cytochromes P450 (CYP), localisées dans les cellules du foie et des reins (Brown A.J et al., 1999).

A. Première étape : hydroxylation hépatique

La première transformation métabolique se fait au niveau hépatique : il s'agit d'une hydroxylation en position 25, qui donne naissance à la 25-hydroxyvitamine D3 (25(OH)D3). Cette forme représente la réserve circulante de la vitamine D3, avec une demi-vie plasmatique de 2 à 3 semaines. Cette réaction est catalysée par différentes enzymes CYP présentes dans le réticulum endoplasmique ou dans les mitochondries des cellules hépatiques. Parmi ces enzymes, la CYP2R1, localisée dans les microsomes, est considérée actuellement comme l'acteur principal de cette hydroxylation. Des études ont montré que les individus ayant une mutation du gène CYP2R1 présentent des taux sanguins de 25(OH)D3 anormalement faibles. (Cheng J.B et al., 2004).

Cependant, d'autres enzymes telles que la CYP27A1 (mitochondriale), impliquée dans la synthèse des acides biliaires, ainsi que la CYP2J3 et la CYP3A4 (microsomales), peuvent également catalyser cette étape. Du fait de la découverte récente de la CYP2R1, les informations là concernant restent encore limitées dans la littérature scientifique.

Par conséquent, cette revue décrira principalement le rôle de la CYP27A1, la première enzyme connue pour participer à cette transformation hépatique.

Une fois formée, la 25(OH)D₃ est liée à la vitamine D binding protéine (DBP), une protéine de transport plasmatique, qui l'achemine vers les reins. L'entrée du complexe 25(OH)D₃/DBP dans les cellules du tubule contourné proximal rénal se fait notamment par endocytose via la mégaline. Il a été observé que les animaux déficients en mégaline conservent malgré tout un taux suffisant de 1,25(OH)₂D₃, ce qui leur permet d'éviter des troubles tels que le rachitisme ou l'hyperparathyroïdie secondaire, à condition que leur apport en vitamine D soit adéquat. **(Leheste JR et al., 2003)**. Cela laisse penser que d'autres mécanismes permettent l'entrée de 25(OH)D₃ dans les cellules rénales.

B. Deuxième étape : activation rénale

La seconde hydroxylation se déroule dans le rein, où l'enzyme CYP27B1, localisée dans les mitochondries, transforme la 25(OH)D₃ en 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25(OH)₂D₃), la forme biologiquement active de la vitamine D. Cette molécule a une demi-vie relativement courte, d'environ quatre heures.

En plus du rein, d'autres tissus ont également la capacité de produire localement de la 1,25(OH)₂D₃, grâce à l'expression de CYP27B1. C'est notamment le cas du placenta, du cerveau, de la prostate, des kératinocytes, des ostéoblastes et des macrophages. **(Tissandié E, et al ,2006)**.

Même si la synthèse de 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25(OH)₂D₃) peut se produire dans d'autres tissus que le rein, cette production extra-rénale n'influence généralement pas les concentrations plasmatiques de cette hormone. Une fois produite, la vitamine D₃ sous sa forme active circule dans l'organisme pour exercer ses effets physiologiques sur plusieurs organes cibles, notamment l'intestin, les os, les reins et les glandes parathyroïdes. Des effets ont aussi été mis en évidence dans d'autres tissus. Par exemple, dans l'épiderme, la vitamine D₃ contribue au maintien de l'intégrité de la barrière cutanée en stimulant la synthèse de l'involucrine, une protéine essentielle à la formation de la couche cornée des kératinocytes. Au niveau du système nerveux central, elle joue un rôle neuroprotecteur via la stimulation de la production de facteurs neurotrophiques. Ces observations suggèrent l'existence d'un métabolisme local de la vitamine D₃ dans ces tissus, impliquant une action autocrine ou paracrine **(Tissandié E et al., 2006)**.

Sur le plan de la biosynthèse, dans la peau, le 7-déhydrocholestérol (précurseur de la vitamine D₃) est transformé sous l'effet des UVB en prévitamine D₃, laquelle subit une isomérisation

thermique pour devenir cholécalférol (vitamine D₃). Cette dernière est ensuite transportée vers le foie, où elle est hydroxylée en 25-hydroxyvitamine D₃ (25(OH)D₃) par différentes enzymes de la famille CYP, notamment CYP27A1, CYP2R1, CYP2J3 et CYP3A4.

La forme biologiquement active de la vitamine D₃, la 1,25(OH)₂D₃, est produite à partir de la 25(OH)D₃ dans les tissus cibles grâce à l'enzyme CYP27B1 (1 α -hydroxylase). Enfin, le catabolisme de cette forme active se déroule majoritairement dans le rein, sous l'action de la 24-hydroxylase (CYP24A1), qui initie sa dégradation (**fig 03**).

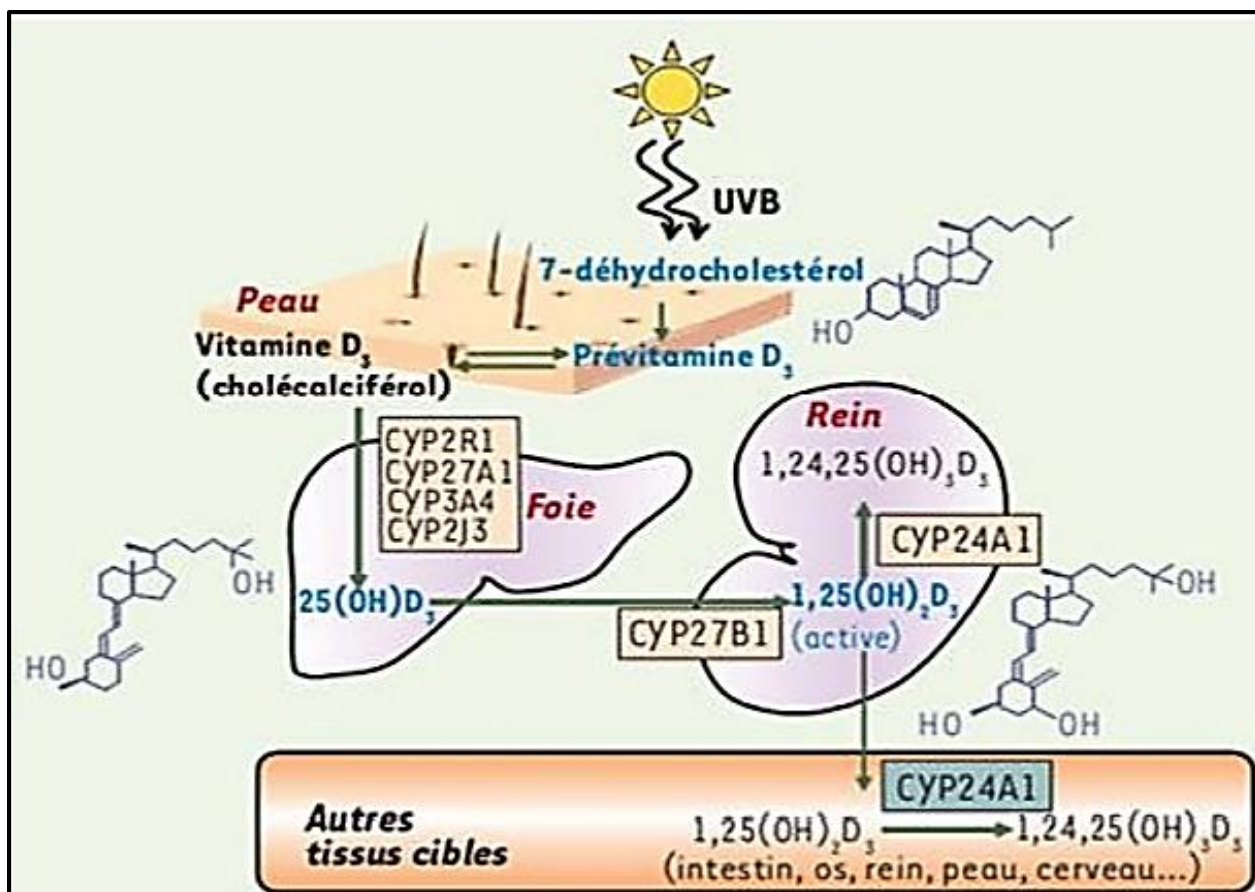


Figure 03 : Représente le schéma du métabolisme de la vitamine D₃. (Tissandié E et al., 2006).

5.2. Catabolisme de la vitamine D

La concentration sanguine de 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25(OH)₂D₃), forme active de la vitamine D, est régulée non seulement par sa production, mais également par sa dégradation métabolique au sein de divers tissus cibles. Cette dégradation est assurée par l'enzyme CYP24A1, qui initie le processus en convertissant la 1,25(OH)₂D₃ en 1,24,25-trihydroxyvitamine D₃

(1,24,25(OH)₃D₃). Cette réaction constitue la première étape vers la formation d'un métabolite inactif, l'acide calcitroïque, qui est ensuite éliminé via la bile et excrété dans les selles (**Gleneville J et al., 1998**).

Contrairement aux enzymes CYP27A1 (principalement hépatique) et CYP27B1 (essentiellement rénale), CYP24A1 est exprimée dans de nombreux tissus. Cette large distribution lui confère un rôle central dans la régulation des niveaux systémiques de vitamine D active.

5.3. Stockage de la vitamine D

La vitamine D est stockée dans l'organisme principalement sous deux formes : environ 65 % sous forme de cholécalférol (vitamine D₃) et 35 % sous forme de 25-hydroxyvitamine D₃ (calcidiol). La forme non hydroxylée, c'est-à-dire le cholécalférol, est majoritairement présente dans le tissu adipeux, bien qu'environ un tiers soit également réparti dans d'autres types tissulaires.

Le plasma constitue un réservoir significatif de 25(OH)D, forme circulante liée à la vitamin D binding protein (DBP), avec une demi-vie d'environ 45 jours. La répartition totale de la 25(OH)D dans l'organisme se fait comme suit :

- 30 % dans le sérum du sang,
- 35 % dans les adipocytes,
- 20 % dans les muscles,
- 15 % dans d'autres tissus, notamment le foie. (**Guilland J.C., 2015**).

Des études récentes ont montré que le mécanisme d'internalisation cellulaire de la vitamine D fait intervenir un récepteur membranaire appelé mégaline (**Abboud Y et al., 2014**).

Chez les individus obèses ou en surpoids, le stockage accru de vitamine D dans le tissu adipeux et le volume corporel augmenté peuvent expliquer les déficiences souvent observées. Cette situation résulterait d'une dilution de la vitamine D dans un volume adipeux plus important, diminuant ainsi sa biodisponibilité. (**Drincic A et al., 2012**) (**Landrier JF, 2014**).

Enfin, les réserves de vitamine D s'épuisent naturellement avec le temps, rendant plus difficile le maintien d'un taux sanguin optimal. Ainsi, au fur et à mesure que les réserves diminuent, une baisse progressive de la concentration plasmatique en vitamine D est observée. (**Heaney RP et al.,**)

Tableau 03 : Représente les principaux sites de stockage de la vitamine D.

(Heaney R.P et al., 2009)

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

6. Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D

- Localisation géographique (Holick M.F, 2006).
- La saison (Tangpricha V et al., 2002).
- L'âge (Mac Laughlin J et al., 1985).
- La pigmentation de la peau (Meunier E et al., 2007) (Holick MF, 2006).
- Les habitudes de vie (Landrier J.F, 2014).

7. Rôle biologique

7.1. Rôle de la vitamine D dans l'absorption intestinale

La 1,25-dihydroxyvitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) exerce une action essentielle au niveau de l'intestin, en facilitant l'absorption du calcium et, de façon secondaire, celle des phosphates. Cette fonction est médiée par la présence de récepteurs de la vitamine D (VDR) dans les cellules intestinales. Deux mécanismes principaux sont impliqués dans cette régulation :

Tout d'abord, au niveau de la bordure en brosse des cellules épithéliales intestinales, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimule la production du transporteur CaT1, ce qui constitue le mécanisme dominant de l'absorption du calcium à ce niveau.

Ensuite, à l'intérieur des entérocytes, l'hormone induit la synthèse de la calbindine, une protéine qui permet le transport intracellulaire actif du calcium, contre son gradient de concentration, du cytoplasme intestinal vers le plasma. Ce transport favorise également une diffusion passive des ions phosphates.

Chapitre 01 : Généralités sur la vitamine D

Avant d'exercer son action, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ doit se dissocier de sa protéine de transport plasmatique (DBP) pour pénétrer dans le cytoplasme de l'entérocyte. Une fois dans la cellule, elle se lie à son récepteur nucléaire (VDR), provoquant un changement conformationnel (activation du domaine AF2).

Le complexe VDR/ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ migre ensuite vers le noyau cellulaire, où il s'associe avec le récepteur RXR. Ce complexe hétérodimérique se fixe alors sur les éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) situés dans la région promotrice de gènes cibles.

Parmi ces gènes activés, on retrouve TRPV6, un canal calcique impliqué dans le passage du calcium depuis la lumière intestinale jusqu'au cytoplasme de l'entérocyte. Les calbindines synthétisées facilitent alors le transport du calcium vers le pôle basal de la cellule, où il est excrété dans la circulation sanguine via la pompe Ca^{2+} -ATPase (fig 04). (Tissandier E et al., 2006).

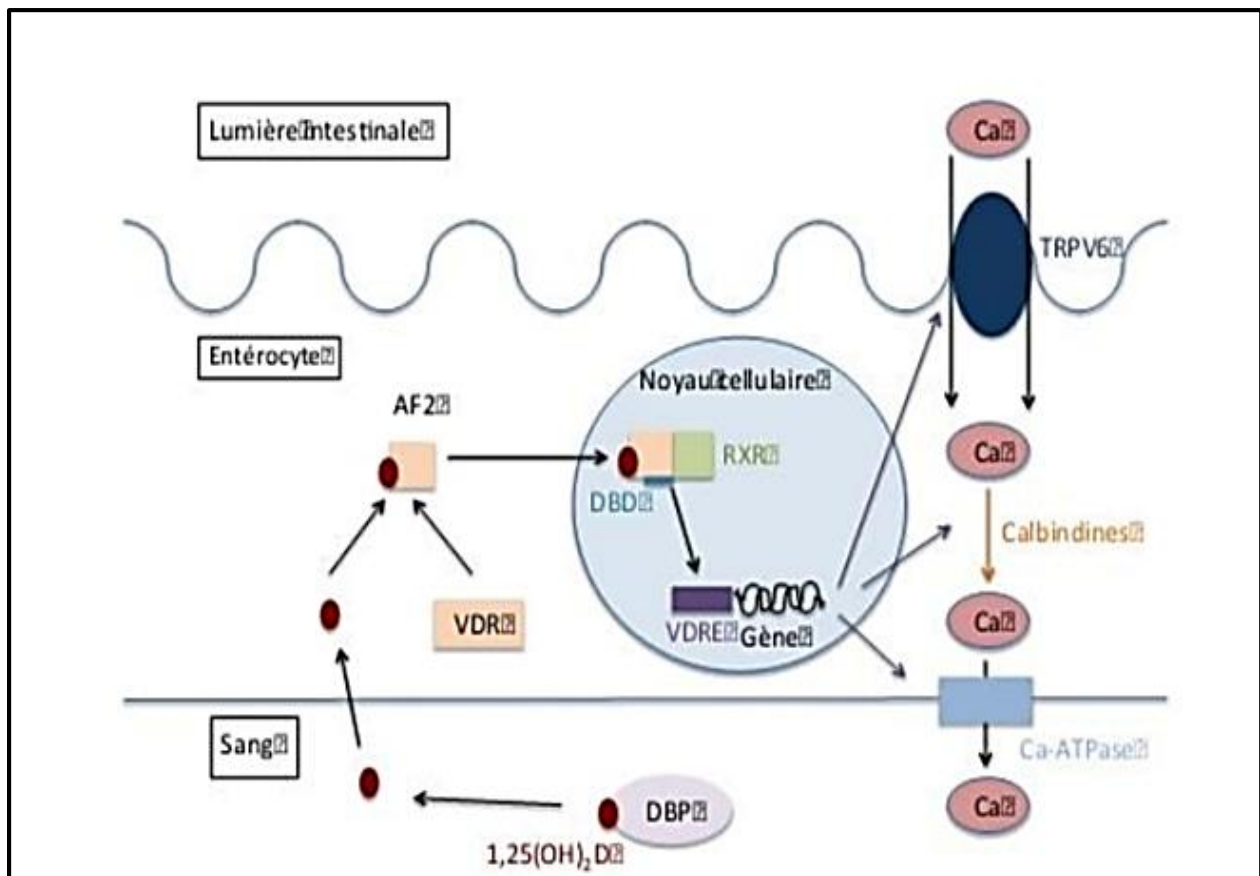


Figure 04 : schéma représentant l'action de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sur l'absorption intestinale du calcium. (Tissandier E et al., 2006).

7.2. Action de la vitamine D sur l'os

En réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active directement la résorption osseuse. Elle favorise la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses présentes dans l'os, qui se transforment en ostéoclastes. De plus, ces ostéoclastes produisent eux-mêmes la forme active de la vitamine D.

Au niveau des ostéoblastes, la 1,25-dihydroxyvitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) régule la transcription du gène codant pour la chaîne $\alpha 1$ du collagène de type I, et induit la production de plusieurs protéines essentielles à la formation de la matrice osseuse, telles que la phosphatase alcaline, l'ostéopontine et l'ostéocalcine. Ainsi, la vitamine D participe activement à la formation de la matrice extracellulaire osseuse et à sa minéralisation.

Par ailleurs, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ intervient également sur les cellules responsables de la résorption osseuse, contribuant ainsi au remodelage osseux permanent en coopération avec les ostéoblastes. Elle stimule l'expression de RANK-L (Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand) par les ostéoblastes. Ce ligand se lie à son récepteur RANK situé sur la surface des pré-ostéoclastes, induisant ainsi leur fusion pour former des ostéoclastes multinucléés. Parallèlement, la vitamine D inhibe la production d'ostéoprotégérine, une protéine qui bloque la liaison de RANK-L à RANK, facilitant ainsi la formation d'ostéoclastes. (Vernejoul et Marie, 2001).

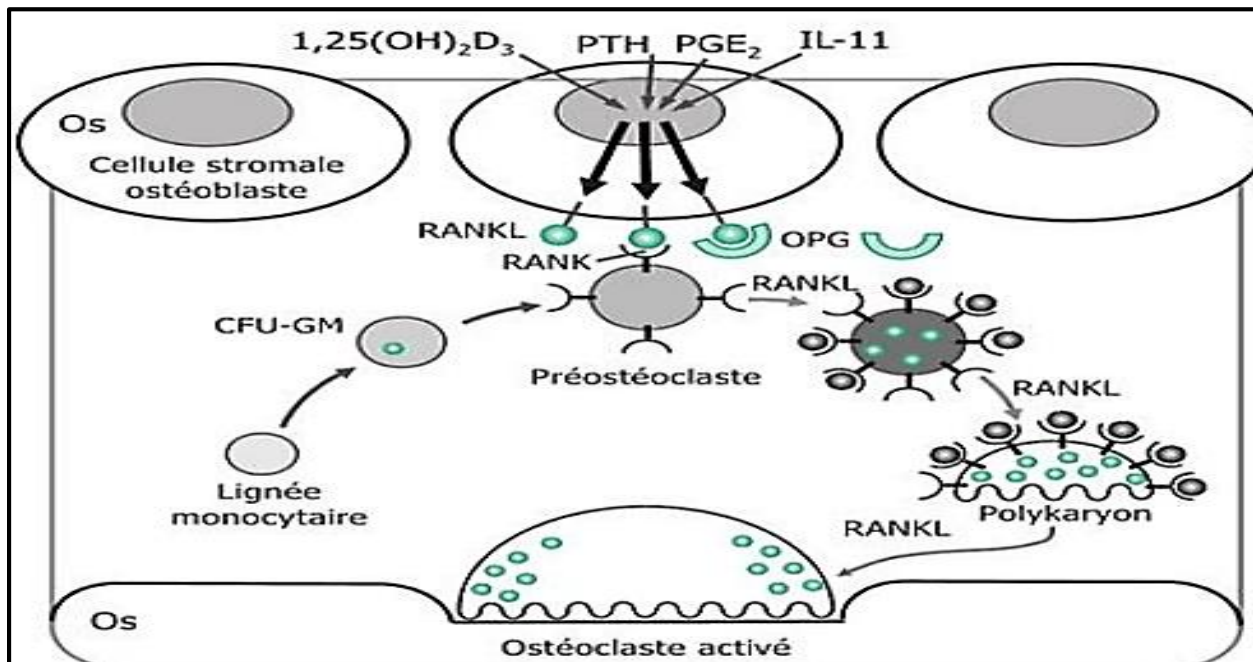


Figure 05 : schéma représentant la formation et l'activation des ostéoclastes sous l'action de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. (Vernejoul et Marie, 1993)

7.3.Action de la vitamine D au niveau du rein

La vitamine D exerce une action importante au niveau rénal en augmentant la réabsorption tubulaire du calcium. Cela se fait par une action directe sur le canal calcique épithélial (ECaC). En outre, son effet sur la réabsorption des phosphates est principalement secondaire, résultant de l'inhibition de la sécrétion de parathormone (PTH), qui est induite par l'hypercalcémie associée à l'augmentation des niveaux de vitamine D. Enfin, la vitamine D accélère également le transport du calcium et des phosphates, et ce processus est en partie dépendant de la PTH. **(Tissandière E et al., 2006).**

7.4.Action de la vitamine D au niveau des glandes parathyroïdes

La parathormone (PTH) et la 1,25-dihydroxyvitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) sont les deux principales hormones impliquées dans la régulation du métabolisme phosphocalcique. Les glandes parathyroïdes possèdent des récepteurs sensibles au calcium (RSCa) qui leur permettent de détecter les fluctuations de la calcémie. Lorsque la calcémie baisse, cela entraîne une augmentation de la synthèse et de la sécrétion de PTH. En outre, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ régule également la production de PTH. Une carence en vitamine D provoque une hyperplasie des glandes parathyroïdes, ce qui stimule la synthèse et la sécrétion accrues de PTH. **(Guilland J.C., 2015).**

Chapitre 02 : Le système immunitaire et les mécanismes d'action de la vitamine D

|

1. Définition

Le système immunitaire constitue une barrière de défense hautement évoluée et flexible, assurant la protection de l'organisme contre une vaste gamme d'agents pathogènes, incluant les virus, les bactéries, les champignons et les parasites. Il est constitué d'un ensemble complexe et coordonné de cellules, de molécules et d'organes qui interagissent pour former un réseau dynamique. Ce réseau est capable de distinguer précisément les éléments étrangers, tels que les micro-organismes envahisseurs, et de les éliminer efficacement. Par ailleurs, il possède également la capacité de détecter les anomalies internes, notamment les cellules dysfonctionnelles, et d'intervenir pour maintenir l'intégrité de l'organisme.

Tableau 04 : représente l'importance du système immunitaire chez le sujet sain ou malade. [2]

Rôle du système immunitaire	Implications
Défense contre les infections	Un déficit immunitaire entraîne une aggravation de la sensibilité aux infections ; par exemple dans le sida La vaccination stimule les défenses immunitaires et protège contre les infections
Défense contre les tumeurs	
Contrôle de la régénération et cicatrisation tissulaires	Réparation des tissus lésés
Le système immunitaire peut endommager des cellules et causer une pathologie inflammatoire	Les réactions immunitaires sont à l'origine des maladies allergiques, auto-immunes et autres maladies inflammatoires, ainsi que de certaines conséquences néfastes des infections.
Le système immunitaire reconnaît et réagit contre les greffons tissulaires et les molécules nouvellement introduites	Les réponses immunitaires sont des obstacles à la transplantation et à la thérapie génique

2. L'architecture du système immunitaire

L'architecture du système immunitaire repose sur deux grands types de réponse complémentaires : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

L'immunité innée, également appelée immunité naturelle, constitue la première ligne de défense de l'organisme face aux agressions extérieures. Elle est présente dès la naissance et fonctionne sans nécessité d'un contact préalable avec un agent pathogène.

En revanche, l'immunité adaptative, ou acquise, entre en jeu après une exposition à des substances étrangères appelées antigènes. Cette réponse est plus spécifique et permet une reconnaissance ciblée des agents pathogènes, tout en développant une mémoire immunologique pour une réponse renforcée lors de futures expositions. (**Fig 06**).

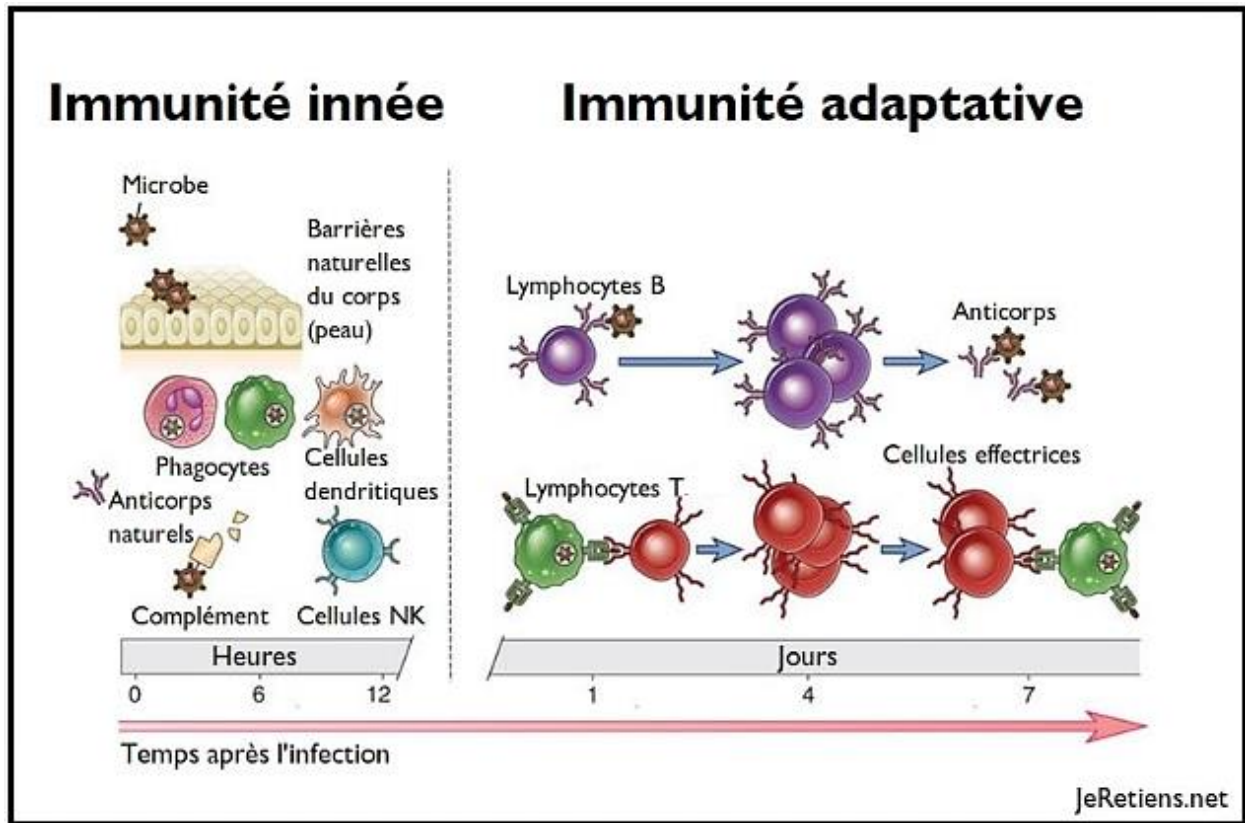


Figure 06 : Représente l'immunité innée et l'immunité adaptative [3]

2.1.L'immunité innée

Le système immunitaire inné se compose d'un ensemble de cellules spécialisées dont la fonction principale est de reconnaître certains motifs moléculaires présents chez les micro-organismes. Toutefois, ce système à lui seul ne suffit pas à assurer une protection totale de l'organisme. (**Fig 07**).

Il se caractérise par :

- Des mécanismes de reconnaissance des agents étrangers qui restent constants, même lors d'infections répétées.
- Une réponse non spécifique, c'est-à-dire qu'elle est la même quel que soit le type de pathogène envahissant.

- Un rôle essentiel dans l'activation et la régulation de la réponse immunitaire adaptative. (J. Timmis, et al., 2004).

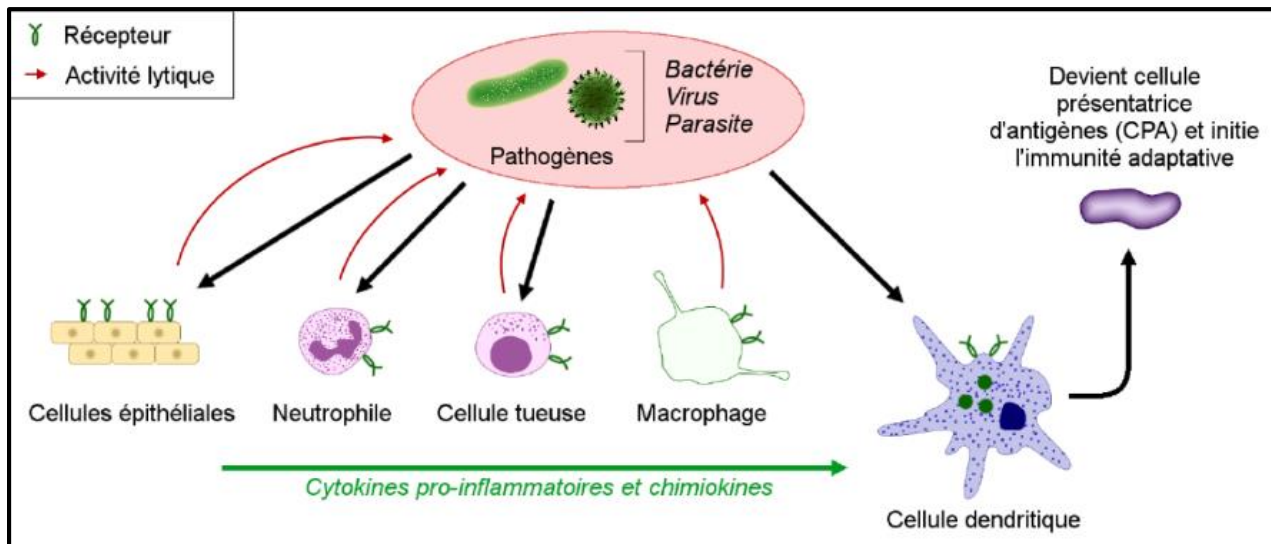


Figure 07 : Cellules intervenant dans l'immunité innée. [4]

2.2. Le système immunitaire adaptatif

Le système immunitaire adaptatif est composé de différents types cellulaires, chacun jouant un rôle essentiel. Les lymphocytes y occupent une place centrale, se déclinant en deux catégories principales : les cellules B et les cellules T (**Fig 08**). Ce système présente plusieurs caractéristiques :

- Il existe deux types d'immunité adaptative, appelée immunité humorale et immunité cellulaire, assurée par différentes cellules et molécules, qui protègent contre les microbes à différents endroits de l'organisme.
- Il prend en charge les agents pathogènes que le système immunitaire inné ne parvient pas à détecter.
- Il se développe de manière dynamique tout au long de la vie en réponse à l'exposition à des organismes étrangers, et propose des mécanismes de défense plus spécifiques, capables de s'adapter aux variations antigéniques.
- Sa réponse est dirigée contre des envahisseurs bien précis.
- Il possède une mémoire immunologique permettant aux cellules de reconnaître plus rapidement les intrus déjà rencontrés lors d'expositions ultérieures. (Kim J, 2002).

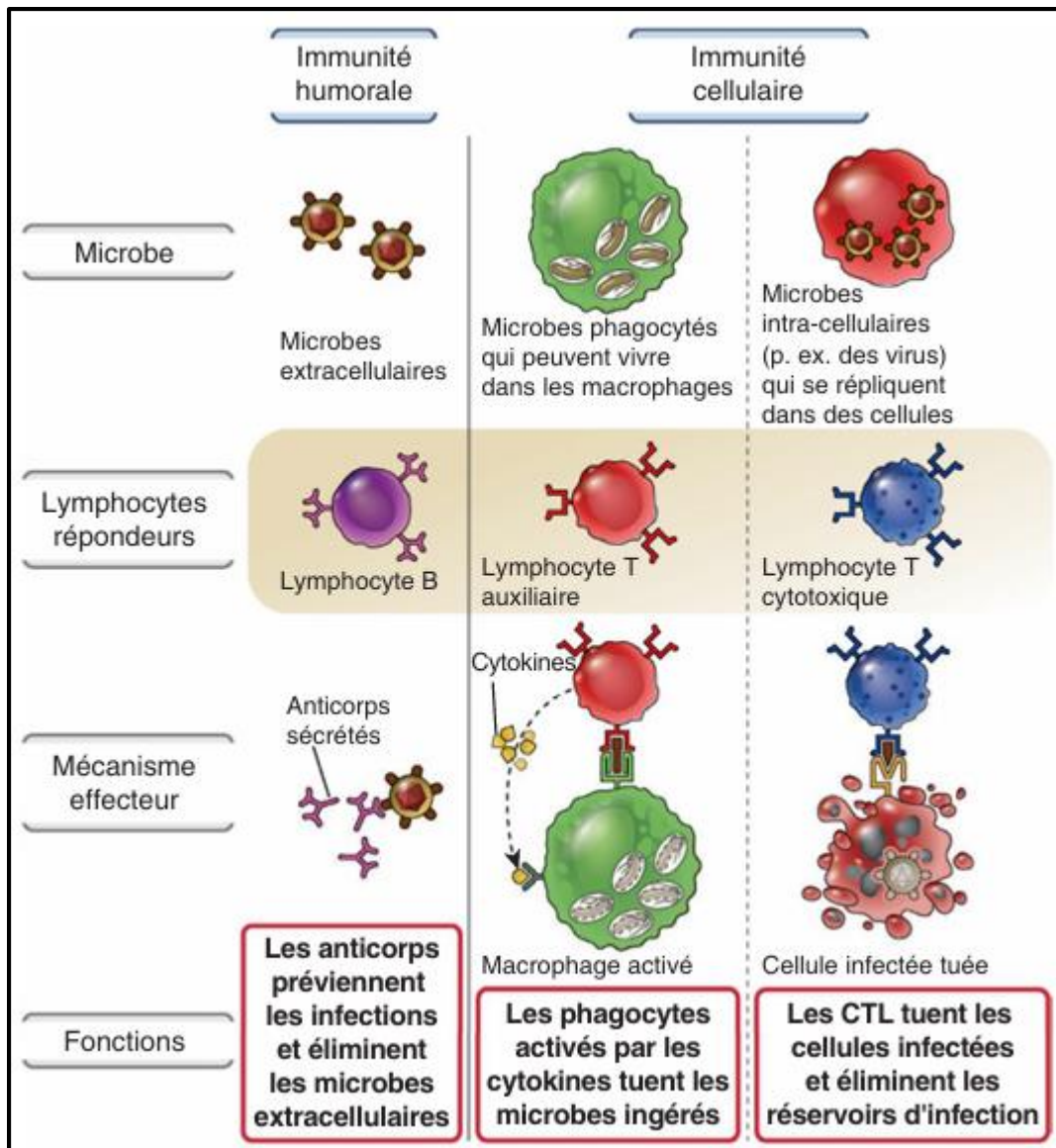


Figure 08 : Types d'immunité adaptative. [2]

3. Composants d'un Système Immunitaire Biologique :

Le système immunitaire, vaste et complexe, constitue un réseau élaboré d'organes, de tissus et de cellules spécialisées, agissant de manière coordonnée pour défendre l'organisme contre les agents pathogènes ainsi que les menaces internes. Examinons plus en détail les différents composants de ce système.

3.1. Organes Lymphoïdes :

Les organes lymphoïdes représentent des structures anatomiques essentielles impliquées dans la production, la maturation et la régulation des réponses immunitaires. (Fig 09).

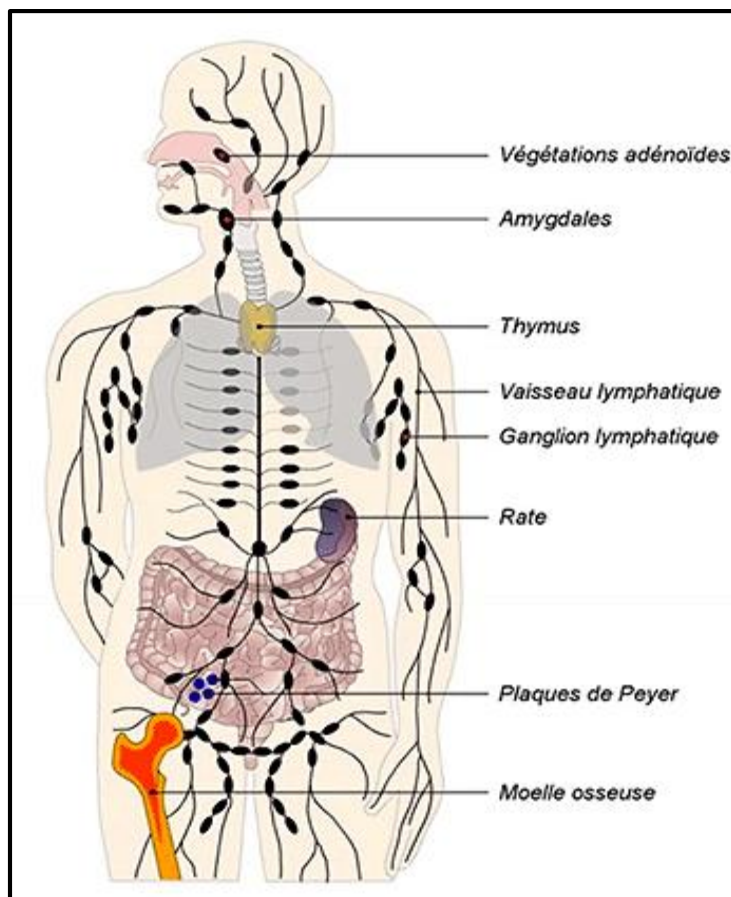


Figure 09 : Schéma du système immunitaire. [5]

3.1.1. Moelle osseuse

Située dans les cavités des os longs ainsi que dans d'autres structures osseuses, la moelle osseuse constitue le principal site de production des cellules sanguines, notamment les lymphocytes B. Ces derniers jouent un rôle clé dans la synthèse des anticorps et dans l'établissement de la mémoire immunitaire. (Murphy K, Weaver C, 2016).

3.1.2. Les ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques (Fig 10), répartis dans l'ensemble du corps, fonctionnent comme des centres immunitaires où s'effectue la rencontre entre les cellules immunitaires et les antigènes. Ils jouent un rôle essentiel dans le filtrage des agents pathogènes et dans l'amplification des réponses immunitaires, notamment en facilitant l'activation de l'immunité adaptative. (Parham P, 2014).

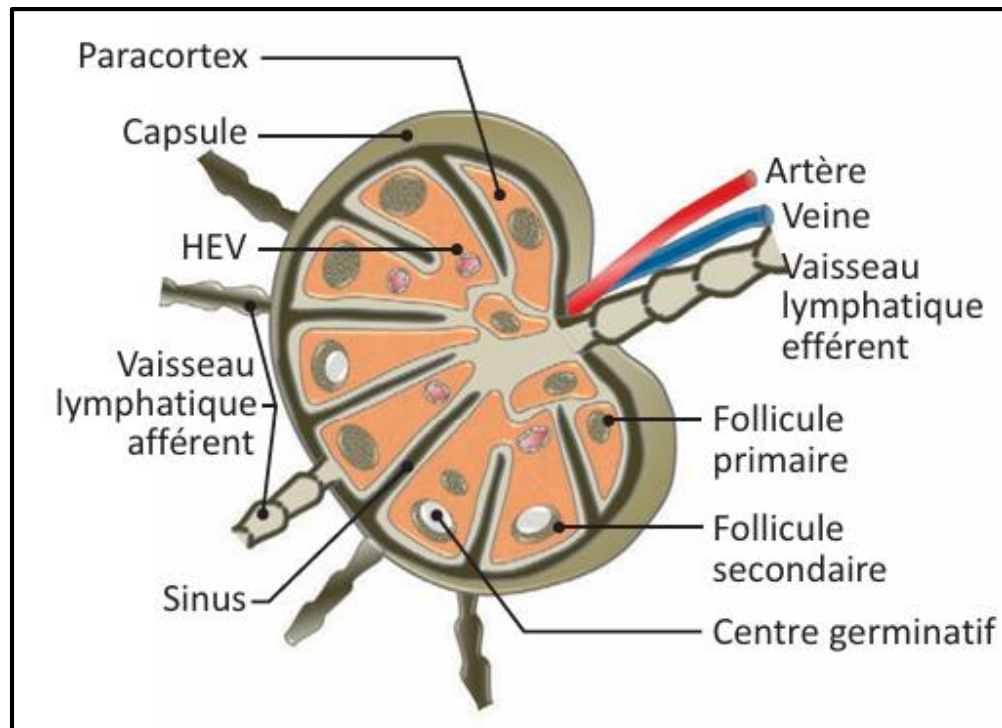


Figure 10 : Structures des ganglions lymphatiques. (Jonathan V, et al.,2023).

3.1.3. La rate

La rate, c'est un organe lymphoïde localisé dans la région abdominale, constitue un site clé pour la filtration du sang et le déclenchement de réponses immunitaires. Elle est responsable de l'élimination des cellules sanguines âgées ou altérées, et joue un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les infections systémiques. (**Fig 11**).

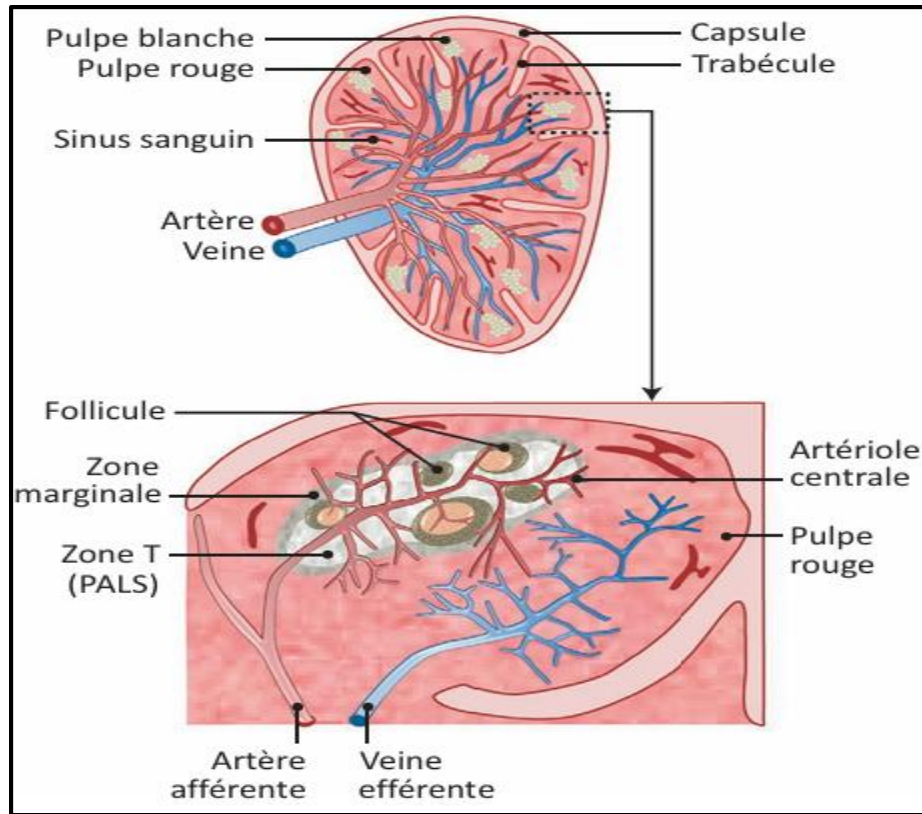


Figure 11 : Structures de la rate. (Jonathan V et al., 2023).

3.2. Cellules Immunitaires :

Les cellules immunitaires représentent les véritables soldats du système immunitaire. Elles sont chargées de la reconnaissance, de l'élimination et de la mémorisation des agents pathogènes. (Fig 12).

3.2.1. Lymphocytes B :

Les lymphocytes B, issus de la moelle osseuse, sont spécialisés dans la production d'anticorps. Ils assurent la reconnaissance des antigènes et la synthèse d'anticorps spécifiques permettant de neutraliser efficacement les agents pathogènes. (Abbas A et al., 2007).

3.2.2. Lymphocytes T

Les lymphocytes T, produits au niveau du thymus, jouent un rôle fondamental dans la reconnaissance des antigènes et l'élimination des cellules infectées ou anormales. Ils se répartissent en plusieurs sous-populations, notamment les lymphocytes T auxiliaires ($CD4^+$) et les

lymphocytes T cytotoxiques (CD8⁺), qui participent respectivement à la coordination et à l'exécution des réponses immunitaires. (Murphy K, Weaver C, 2016).

3.2.3. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques sont des cellules immunitaires spécialisées dans la capture, le traitement et la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Elles occupent une place centrale dans l'activation de ces derniers et dans le déclenchement des réponses immunitaires adaptatives.

3.2.4. Cellules NK

Les cellules NK sont des cellules immunitaires cytotoxiques capables de détecter et d'éliminer les cellules infectées par des virus ainsi que les cellules tumorales. Elles exercent leur action de manière non spécifique, constituant ainsi une première ligne de défense face aux menaces potentielles. (Chaplin D, 2010).

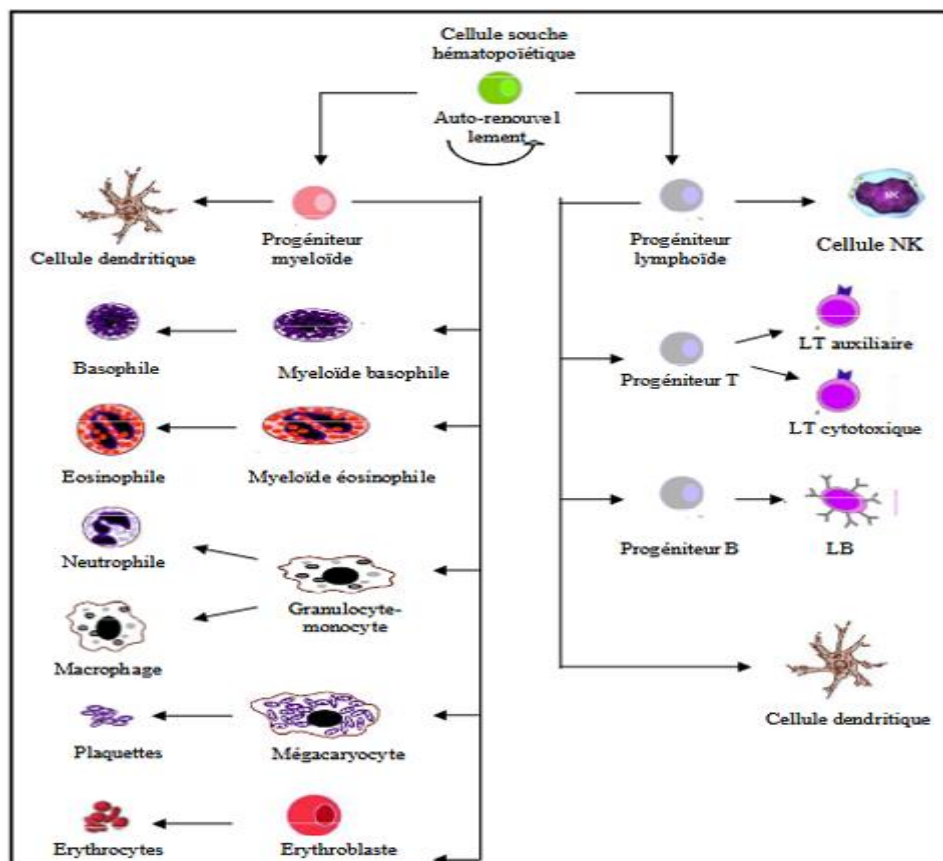


Figure 12 : Les composants cellulaires du système immunitaire (Bergereau, 2010).

4. Les récepteurs de la vitamine D (VDR) dans l'immunité

Le récepteur de la vitamine D (VDR), découvert en 1974, est exprimé dans la majorité des tissus de l'organisme, avec des niveaux variables selon les types cellulaires. Il appartient à la famille des récepteurs nucléaires et agit comme le médiateur principal des effets du calcitriol (forme active de la vitamine D). Il peut aussi être activé par certains dérivés synthétiques et acides biliaires comme l'acide lithocholique. **(Piemonti L et al.,2000)**

Le VDR joue également un rôle clé en tant que facteur de transcription régulant les gènes impliqués dans le métabolisme de la vitamine D. Il stimule l'expression de la 24-hydroxylase (24(OH)ase), tout en inhibant celle de la 1 α -hydroxylase (1 α (OH)ase), modulant ainsi les taux de 1,25(OH)₂D. L'importance de ce mécanisme est confirmée par des cas de mutations inactivatrices du gène codant pour la 24(OH)ase, provoquant une hypersensibilité à la vitamine D, se manifestant par une hypercalcémie néonatale sévère. **(Schlingmann et al., 2011).**

Le VDR contient notamment un domaine de liaison à l'ADN (DBD) et un domaine de liaison au ligand (LBD), ce dernier permettant aussi l'interaction avec le récepteur RXR. Des mutations affectant sa translocation nucléaire sont associées au rachitisme résistant à la vitamine D de type 2. **(Fig 13). (Piemonti L et al.,2000)**

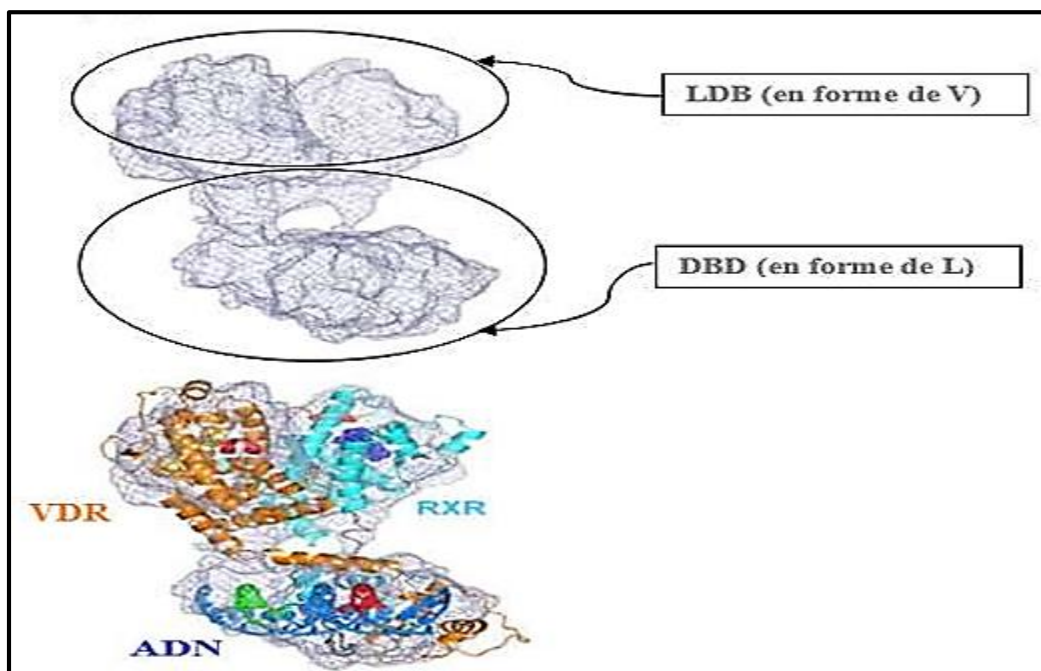


Figure 13 : Description globale du complexe RXR/VDR/ADN (Orlov I, 2012).

4.1. Localisation du VDR dans l'organisme

Le récepteur de la vitamine D (VDR) est exprimé dans la majorité des types cellulaires, faisant ainsi de nombreuses cellules des cibles potentielles du calcitriol. On retrouve le VDR dans les tissus classiques impliqués dans l'homéostasie phosphocalcique tels que l'intestin, le rein, les os et les glandes parathyroïdes. Cependant, sa présence a également été identifiée dans des tissus non directement liés à cette fonction, notamment les cellules β pancréatiques, les kératinocytes, les cellules immunitaires, les cellules épithéliales bronchiques ainsi que les glandes mammaires et prostatiques. (Pike J.W,1991).

Tableau 05 : Distribution cellulaire et tissulaire du VDR (Pike, Meyer, 2011).

Système	Tissus
Gastro-intestinal	- Œsophage, estomac, intestin, colon
Rénal	- Reins, urètres
Cardiovasculaire	- Muscle cardiaque
Endocrine	- Parathyroïde, thyroïde, surrénale, glande pituitaire
Exocrine	- Glandes parotides, glandes sébacées
Reproducteur	- Testicule, ovaire, placenta, utérus endomètre
Immunitaire	- Thymus, moelle osseuse, lymphocyte (B et T)
Respiratoire	- Alvéole pulmonaire
Musculo-squelettique	- Ostéoclastes, ostéoblastes, chondrocytes
Cutané	- Peau, sein, follicules, pileux
Nerveux central	- Neurones cérébrales
Tissu connecteur	- Fibroblastes, stroma

4.2. Localisation du VDR dans la cellule

Au niveau cellulaire, le VDR se situe essentiellement dans le cytoplasme et dans la zone périnucléaire, et en quantité moins importante au niveau membranaire. (Fig 14).

4.2.1. Au niveau nucléaire ou cytosolique

En absence de ligand, un équilibre est maintenu entre le VDR cytosolique et nucléaire. Le VDR cytoplasmique peut franchir la membrane nucléaire, mais la fixation du calcitriol sur le domaine

LBD provoque une translocation massive vers le noyau, où le VDR agit comme facteur de transcription, récepteur et effecteur en une seule protéine. (Pike, Meyer, 2011).

4.2.2. Au niveau membranaire

Le VDR est localisé dans les cavéoles de la membrane cellulaire. Dans ces microdomaines, le calcitriol se lie au VDR avec une affinité comparable à celle du récepteur nucléaire. Cette liaison active une signalisation non-génomique via des seconds messagers comme l'AMPc et le Ca^{2+} , induisant des cascades de phosphorylation.

Par ailleurs, un autre récepteur membranaire, le $1\alpha,25\text{-D}_3\text{-MARRS}$, a été identifié comme un acteur clé dans la signalisation rapide non-génomique de la vitamine D. (Pike, Meyer, 2011).

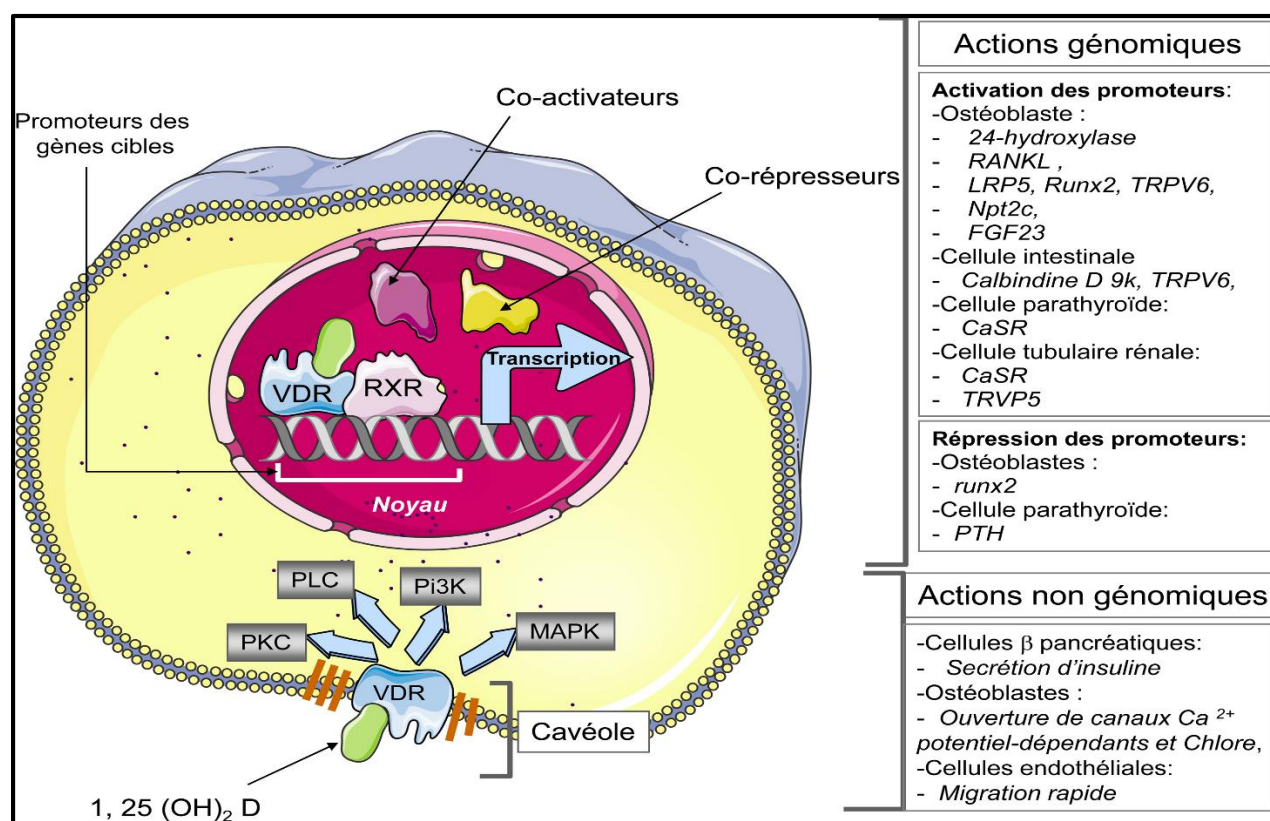


Figure 14 : Localisation du VDR dans la cellule. [6]

4.3.Structure du VDR

Le VDR fait partie de la superfamille des récepteurs nucléaires activés par un ligand, dont le calcitriol est le ligand naturel. (Norman A.W, 2008) Ce récepteur présente une structure modulaire comprenant notamment :

▪ **Le domaine de liaison à l'ADN (DBD) :** il permet la reconnaissance des éléments régulateurs de l'ADN et la translocation du VDR dans le noyau. Des mutations affectant cette translocation sont liées au rachitisme résistant à la vitamine D de type 2.

▪ **Le domaine de liaison au ligand (LBD) :** responsable de l'interaction spécifique avec le calcitriol et de la formation du complexe VDR-RXR. Seule une conformation particulière du calcitriol est reconnue dans la poche LBD. D'autres formes, comme la 25(OH)D₃, présentent une affinité de liaison 100 fois plus faible. (**Fig 15**).

Des polymorphismes du VDR ont été associés à diverses pathologies : cancers (ovaire, poumon), maladies auto-immunes (ex. lupus), infections (tuberculose), troubles métaboliques (diabète, obésité), et complications cardiovasculaires. (**Velayoudom-Cephise F.L, 2012**).

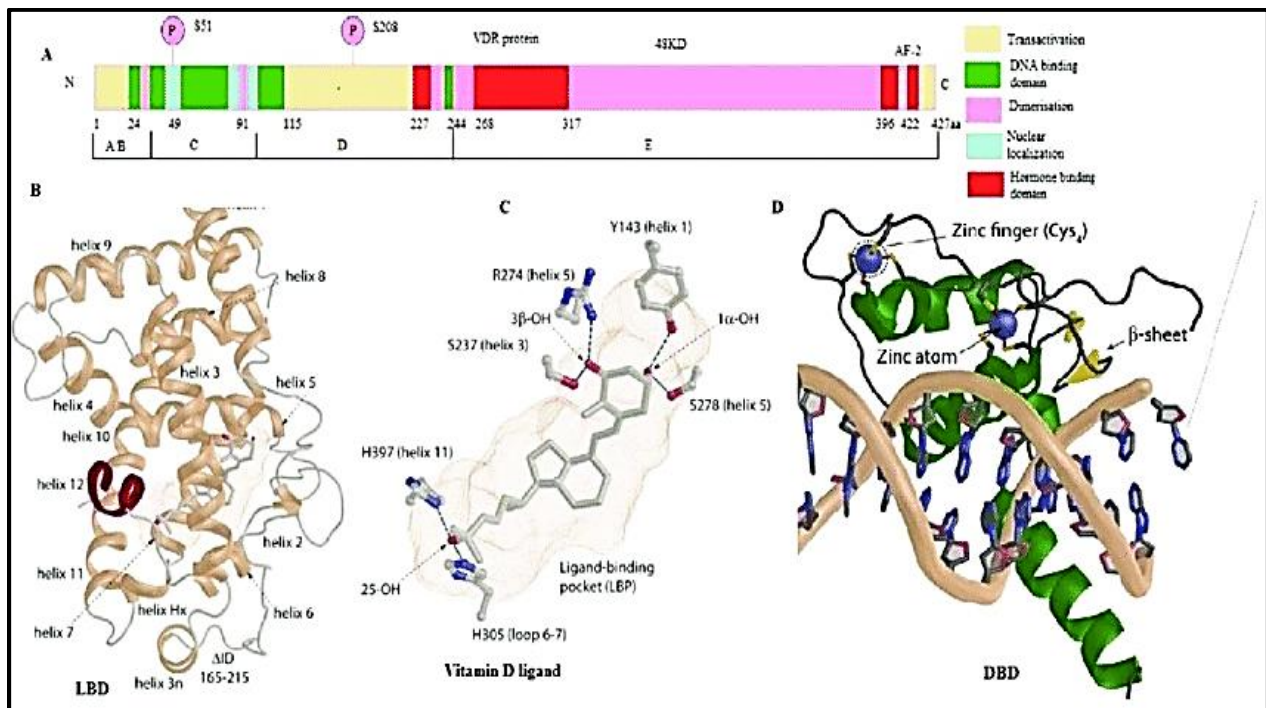


Figure 15 : La Structure du VDR. [7]

5. Les effets immunomodulateurs de la vitamine D

Le VDR est exprimé dans la majorité des cellules immunitaires, ce qui suggère un rôle important dans la régulation du système immunitaire. De nombreuses études ont mis en évidence une corrélation entre le taux de calcitriol (forme active de la vitamine D) et l'incidence de diverses maladies auto-immunes telles que le lupus, la sclérose en plaques, les maladies inflammatoires de l'intestin, la polyarthrite rhumatoïde et la sclérose en plaque. (**Verstuyf et al., 2010**).

L'effet immunomodulateur de la vitamine D repose sur deux éléments essentiels : l'expression du VDR dans les cellules immunitaires activées et la capacité de ces cellules à synthétiser localement la forme active $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. **(Chun R.F et al., 2014)**. Cette synthèse locale permet une action ciblée, intracrine, autocrine ou paracrine, influençant à la fois l'immunité innée et adaptative. **(Mora J.R et al., 2008)**.

5.1. Vitamine D et immunité innée

La vitamine D joue un rôle crucial dans la modulation de l'immunité innée en influençant à la fois l'activité des cellules immunitaires classiques et non classiques.

- Synthèse des peptides antimicrobiens :

Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ stimule la production de peptides antimicrobiens tels que la cathélicidine (LL-37) et les défensines dans divers types cellulaires, incluant les neutrophiles, monocytes, kératinocytes, ainsi que plusieurs lignées tumorales comme SCC25, Calu-3, U937 et les cellules issues de leucémies et de cancers colorectaux. Ces peptides possèdent une activité antimicrobienne contre bactéries, virus et champignons. **(Wang T et al., 2004) (Gombart A.F et al., 2005)**.

- Rôle dans la présentation de l'antigène :

Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ réduit la maturation et la capacité de présentation antigénique des cellules dendritiques (CD). Il inhibe l'expression des molécules co-stimulatrices CD40, CD80, CD86 et celle du CMH de classe II, diminuant ainsi l'activation des lymphocytes T allo-réactifs. Par ailleurs, il diminue la sécrétion d'IL-12 et augmente celle d'IL-10, contribuant à une réponse immunitaire plus tolérante. **(Gauzzi M.C et al., 2005) (Piemonti L et al., 2000)**.

- Activation intracrine dans les cellules myéloïdes :

Dans les monocytes et macrophages, des signaux tels que l'IFN- γ ou les LPS (activateurs de TLR4) favorisent la conversion locale de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ via la 1α -hydroxylase. Cette forme active stimule les récepteurs TLR, renforçant la reconnaissance des pathogènes via les PAMPs. **(Viard J.P, 2015) (Hewison M, 2011) (Bikle D, 2011)**.

- Rétrocontrôle anti-inflammatoire :

Pour éviter une activation excessive, le calcitriol exerce un rétrocontrôle négatif, inhibant l'expression des TLR après leur activation initiale, ce qui limite la réponse inflammatoire excessive. **(Viard J.P, 2015)**.

5.2. Vitamine D et Immunité adaptative

La vitamine D joue un rôle immunomodulateur significatif au sein de l'immunité adaptative. Elle agit à la fois de manière directe sur les lymphocytes via le récepteur VDR exprimé dans leur état activé, et de manière indirecte via des signaux paracrines émis par d'autres cellules immunitaires comme les cellules dendritiques. **(Willheim et al., 1999).**

- Lymphocytes T CD4⁺ :

La 1,25(OH)₂D₃ inhibe la prolifération des lymphocytes CD4⁺ et réduit la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron gamma (IFN- γ) des cellules Th1, ainsi que l'IL-17 produite par les Th17. **(Bikle D, 2011) (Jeffery L.E et al., 2009).** En parallèle, elle favorise la différenciation des Th2, qui produisent des cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-4 et l'IL-10 **(Gil A et al., 2018).** Cette modulation permet de limiter les réactions inflammatoires excessives et auto-immunes. **(Sakaguchi et al., 2008).**

- Lymphocytes T CD8⁺ :

La vitamine D diminue la prolifération des lymphocytes T CD8⁺ ainsi que leur production de cytokines pro-inflammatoires telles que IFN- γ et TNF- α . Elle augmente en revanche la production d'IL-5 et de TGF- β , contribuant à une réponse plus régulée. **(Willheim et al., 1999).**

- Cellules T régulatrices (T reg) :

Les T reg sont essentielles au maintien de la tolérance immunitaire. La 1,25(OH)₂D₃ stimule leur développement ainsi que leur capacité à produire l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire clé, favorisant ainsi un équilibre immunitaire protecteur. **(Gil A et al., 2018) (Bartels L.E et al., 2007).**

- Cellules tueuses naturelles (NK) :

La vitamine D et son récepteur régulent le développement et le fonctionnement des cellules tueuses naturelles (NK), qui jouent un rôle pivot dans l'auto-immunité, le cancer et les infections en modulant des cytokines telles que l'IL-4 et l'IFN- γ . **(Willheim et al., 1999).**

- Lymphocytes B :

Les lymphocytes B expriment faiblement le VDR à l'état basal, mais une fois activés, leur sensibilité au calcitriol augmente. La 1,25(OH)₂D₃ inhibe leur prolifération, la différenciation en plasmocytes et la production d'immunoglobulines (IgG, IgM), contribuant ainsi à réduire l'activation humorale excessive. **(Lang et al., 2013) (Bikle D, 2011) (Chen S, 2007).**

- Relation avec les infections respiratoires :

La vitamine D joue aussi un rôle saisonnier dans la modulation de l'immunité, en lien avec l'incidence des infections respiratoires telles que la grippe. Durant l'hiver, la baisse de l'exposition solaire et donc de la vitamine D pourrait expliquer l'augmentation des infections, confirmant le rôle de la vitamine D comme modulateur saisonnier de l'immunité. **(Cannell J et al., 2006).**

Chapitre 03 : Le rôle de la vitamine D dans la prévention des maladies

|

1. Vitamine D et maladies infectieuses

1.1. Rôle de la vitamine D dans l'infection par la COVID-19

Les individus présentant un déficit en vitamine D sont plus à risque de développer des formes sévères de COVID-19 ou d'être hospitalisés. Une étude en Israël a révélé que les patients carencés avaient 14 fois plus de risque d'infection grave et un taux de mortalité de 25,6 %, contre 2,3 % chez les non carencés. [8].

1.1.1. Mécanisme de l'infection grave

L'infection au COVID-19 entraîne parfois un « orage cytokinique », dû à l'inhibition partielle de l'enzyme ACE2 par le SARS-CoV-2. Cela empêche la dégradation de l'angiotensine 2 en angiotensine 1-7, accentuant l'inflammation, les lésions tissulaires graves et le syndrome de détresse respiratoire aiguë, notamment chez les personnes âgées ou atteintes de comorbidités. [9].

1.1.2. Études cliniques

- Essai randomisé (Inde) : 60 000 UI/jour de vitamine D pendant 7 jours ont réduit significativement l'ARN viral détectable (63 % vs 21 % ; $p = 0,018$) et diminué le fibrinogène [10].

- Essai randomisé (Espagne) : chez 76 patients hospitalisés, le calcifédiol a réduit les admissions en soins intensifs (2 % vs 50 %) et la mortalité. (Entrenas C et al., 2020).

- Études quasi-expérimentales (France) : supplémentation régulière en EHPAD → amélioration de la survie (~90 %) et formes moins graves. (Annweiler G et al., 2020) [11].

- Étude (Royaume-Uni) : fortes doses (~40 000 UI/j) → amélioration de la survie (87 %) indépendamment du statut initial. (S. F. Ling et al., 2020).

- L'Académie de Médecine recommande, depuis 2020, une supplémentation en vitamine D (800-1 000 UI/j) pour les <60 ans, et une dose de charge (50 000-100 000 UI) chez les >60 ans carencés [12]. En 2021, certains experts ont préconisé une supplémentation hivernale générale, surtout chez les personnes à risque. Cependant, la vitamine D est considérée comme adjuvante, non comme traitement préventif ou curatif [13].

1.1.3. Effet sur les marqueurs biologiques

- CRP et cytokines : la vitamine D réduit la CRP, modulant l'immunité adaptative et limitant la progression vers la pneumonie et le SDRA (**Demir et al., 2021 ; Saxena et al., 2022 ; Daneshkhah et al., 2020**).
- D-dimères : elle exerce un effet anticoagulant, régulant les agents pro- et anti-thrombotiques, réduisant le risque de microthromboses multiviscérales (**Demir et al., 2021 ; Sengupta et al., 2021**).

1.2. La vitamine D et la grippe

La saisonnalité de la grippe coïncide avec la baisse hivernale de la vitamine D. (**Cannell J.J et al., 2006**).

- Japon : chez des écoliers (6-15 ans), 1 200 UI/j réduit l'incidence de la grippe A. (**Urashima M et al., 2010**).
- États-Unis : ≥ 38 ng/mL de 25-(OH)D₃ divise par deux le risque d'infections respiratoires aiguës (**Sabetta J.R et al., 2010**).
- Royaume-Uni : chaque augmentation de 10 nmol/L de 25(OH)D réduit de 7 % le risque d'infection (**Berry D.J et al., 2011**).

Ces observations suggèrent qu'une supplémentation en vitamine D, surtout en hiver, renforce l'immunité contre les infections respiratoires.

1.3. Vitamine D et tuberculose

Les données épidémiologiques montrent qu'un déficit en calcitriol augmente le risque d'infections, notamment par *Mycobacterium tuberculosis*. Des taux optimaux de 25(OH)D plasmatique stimulent la production de calcitriol par les macrophages, induisant la cathélicidine, un antibiotique naturel. (**Courbebaisse et al., 2010**).

2. Vitamine D et ses effets osseux

2.1. L'action de la vitamine D sur l'os

Elle agit de deux manières sur l'os :

- La première manière est par une action directe sur les cellules de l'intestin et de l'os, permettant l'absorption puis l'incorporation des minéraux dans l'os.

- La deuxième manière est indirecte : en se fixant à ses récepteurs, la vitamine D active les gènes impliqués dans la fabrication de la matrice osseuse.

Dans le rachitisme, où il y a un défaut de fixation du calcium et des minéraux sur l'os, c'est surtout le premier mécanisme qui est en cause. Dans l'ostéoporose, où il y a un défaut de la matrice osseuse, c'est principalement le deuxième mécanisme qui est responsable : la synthèse des protéines de la matrice dépend de gènes activés par la vitamine D. **(Cranney et al. 2007)**

2.2. Le rachitisme par carence en vitamine D

Dans le rachitisme comme dans l'ostéomalacie, le principal problème est une minéralisation insuffisante de l'os.

2.2.1. Historique

Au début du XVII^e siècle, avec la migration des populations vers les villes industrialisées d'Europe du Nord, leurs enfants ont développé une maladie osseuse invalidante : le rachitisme.

En 1822, Sniadecki a suggéré que le rachitisme dans ces villes était dû au manque de soleil.

Au Royaume-Uni et dans les pays scandinaves, il était courant de prévenir le rachitisme en donnant quotidiennement de l'huile de foie de morue aux enfants **(Holick, Michael F, 1999)**.

En 1919, Huldschinsky a rapporté une amélioration du rachitisme chez des enfants exposés à des rayons ultraviolets (lampe à mercure : 1 h, 2 fois/semaine pendant 8 semaines) **(Huldschinsky K, 1928)**.

En 1921, Hess et Unger ont démontré que la lumière du soleil guérissait le rachitisme en exposant des enfants rachitiques au soleil sur le toit d'un hôpital à New York, et ont montré radiologiquement la guérison.

Cela a conduit Hess et Weinstock à explorer l'utilisation des rayons UV sur les aliments pour leur conférer une activité antirachitique **(Hess et Weinstock M, 1924)**. Steenbock a ensuite introduit l'irradiation du lait pour prévenir le rachitisme **(Steenbock H, 1924)**, ce qui a permis d'éradiquer la maladie aux États-Unis et dans les pays pratiquant cette fortification.

C'est grâce au rachitisme que la vitamine D a été découverte.

2.2.2. Manifestations cliniques

Chez l'enfant de 6 mois à 4 ans, mais aussi chez l'adolescent :

- Hypotonie musculaire : due à l'action de la vitamine D sur le muscle, entraînant un retard des acquisitions motrices, un abdomen ballonné, des déformations thoraciques, liée à la déplétion phosphatée et au déficit en ATP, réversible par administration de vitamine D.

- Modifications squelettiques : exubérance du tissu ostéoïde sans minéralisation.
 - Crâne : retard de fermeture des fontanelles, aplatissement occipital, bosse frontale proéminente.
 - Thorax : nodosités visibles/palpables à la jonction chondrocostale, rétrécissement sous-mammaire, aplatissement antéropostérieur.
 - Os longs : bourrelets épiphysaires aux poignets et chevilles, incurvations diaphysaires, fermeture de l'angle cervico-fémoral, modifications pelviennes (**Jézéquel C, 1999**).
- Autres symptômes : retard staturo-pondéral, anémie hypochrome fréquente.

2.2.3. Aspects radiologiques précoces

Voûte crânienne amincie, élargissement et incurvation concave des extrémités antérieures des côtes, déminéralisation, fractures avec cals exubérants, lésions métaphysaires (élargissement, cupule, spicules latéraux, ligne floue et dentelée), diminution de la densité diaphysaire, déformations, pseudofractures de Looser-Milkman, fractures vraies rares. (**Vatan A, 2011**).

2.2.4. Aspects biochimiques

Diminution de l'absorption intestinale de calcium et phosphore, calcémie souvent normale, phosphorémie basse, phosphatases alcalines augmentées (signe précoce), hyperaminoacidurie, dosage sanguin de 25(OH)D₃ confirmant la carence, parathormone élevée prouvant l'hyperparathyroïdie secondaire. (**Vatan A, 2011**).

2.2.5. Évolution

- Guérison spontanée par minéralisation progressive, accélérée par traitement.
- Complications : pneumopathies aiguës (infections broncho-pulmonaires, gril costal mou, faiblesse musculaire, déficit immunitaire), tétanie, crises convulsives. (**Vatan A, 2011**).

2.2.6. Stratégies recommandées

Supplémentation des laits infantiles (arrêté du 13/02/1992 : 400–500 UI/l), insuffisante pour les populations défavorisées.

Utilisation de produits laitiers enrichis (circulaire du 11/10/2001), supplémentation des femmes enceintes/allaitantes (**Al-Atawi et al. 2009**).

2.3.L'ostéomalacie carentielle

Le rachitisme de l'adulte, lié à un défaut de minéralisation de la matrice protéique osseuse par carence en vitamine D.

Touchant surtout les personnes âgées, les personnes portant des vêtements couvrants et peu exposées au soleil.

▪ Symptômes : douleurs osseuses (hanches, bras, épaules, jambes, colonne vertébrale), faiblesse musculaire (difficulté à se lever, marcher), symptômes de carence calcique (spasmes musculaires, crampes, engourdissements, picotements autour de la bouche, mains, pieds) (**Houssin B, 2010**).

2.4.L'ostéoporose

L'ostéoporose se définit par une diminution de la masse osseuse et une altération de la qualité du tissu osseux, entraînant une réduction de la résistance mécanique et une augmentation du risque de fracture. Elle est diagnostiquée lorsque la densité minérale osseuse se situe plus de 2,5 écarts-types sous la moyenne des jeunes adultes. Sa prévalence augmente avec l'âge, touchant particulièrement les femmes post-ménopausées, et constitue un enjeu majeur de santé publique en raison de la morbidité et de la mortalité associées aux fractures de la hanche et des vertèbres (**Johnell O et Kanis J, 2004 ; Cummings et al., 2002 ; Burge et al. 2006**).

2.4.1. La relation entre la vitamine D et l'ostéoporose

La vitamine D contribue de manière essentielle à la solidité osseuse : elle favorise la fixation des minéraux (calcium et phosphate) sur la matrice osseuse et régule l'expression des gènes codant pour les protéines de cette matrice ; ce double effet participe à maintenir la densité et la qualité du tissu osseux (**Cranney et al. 2007**).

2.4.2. Stratégies de correction des carences et traitements

Avant d'initier tout traitement pharmacologique de l'ostéoporose, les recommandations de l'AFSSAPS (2006) insistent sur la nécessité de corriger préalablement d'éventuelles carences en calcium et/ou en vitamine D, soit par l'alimentation et l'exposition solaire, soit par une supplémentation adaptée.

- Dose quotidienne optimale : si 400 UI/jour étaient jadis considérées comme suffisantes, la plupart des experts s'accordent aujourd'hui sur 800 UI/jour pour assurer l'intégrité osseuse, voire 1 000 UI/jour chez certains patients à risque (**Dawson-Hughes et al. 2005a**).
- Schémas alternatifs : grâce au caractère liposoluble de la vitamine D, la supplémentation peut être réduite à 300 000 UI/an en dose unique ou fractionnée (ex. 50 000 UI/mois).

Chapitre 03 : Le rôle de la vitamine D dans la prévention des maladies

- Synergie calcium + vitamine D : l'efficacité de la supplémentation calcique est démontrée uniquement lorsqu'elle est associée à la vitamine D (**Mawer E.B et Davies M, 2001 ; Gennari C, 2001 ; Scotti A et al. 2001**).

- Formulations combinées : pour prévenir l'inefficacité des bisphosphonates en cas de carence, des médicaments associent directement un bisphosphonate et de la vitamine D 3 (ex. FOSAVANCE® 70 mg alendronate + 2 800 ou 5 600 UI D₃, ADROVANCE®).

Tableau 06 : Les spécialités à base de vitamine D et de calcium (**VIDAL® 2010**)

Nom de spécialité	Composition en calcium/vitamine D3
CACIT VITAMINE D3®	- 500 mg/440 UI : comprimé à croquer ou à sucer - 1 000 mg/880 UI : granulé effervescent pour solution buvable
CALCIDOSE VITAMINE D®	- 500 mg/ 400 UI : poudre pour suspension buvable
CALCIFORTE VITAMINE D3®	- 500 mg/ 400 UI : comprimé à croquer, à sucer ou dispersible
CALCIPRAT D3®	- 500 mg/400 UI : comprimé à sucer - 1 000 mg/800 UI : comprimé à sucer
CALCIUM VITAMINE D3 MYLAN®	- 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer
CALCIUM VITAMINE D3 BIOGARAN®	- 500 mg/400 UI : comprimé à sucer
CALCIUM VITAMINE D3 EG®	- 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer
CALCIUM VITAMINE D3 RANBAXY®	- 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer
CALCIUM VITAMINE D3 RATIOPHARM®	- 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer
CALCIUM VITAMINE D3 SANDOZ®	- 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer
CALCIUM VITAMINE D3 TEVA®	- 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer
CALCOS VITAMINE D3®	- 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer
CALPEROS D3®	- 500 mg/400 UI : comprimé à sucer
CALTRATE VITAMINE D3®	- 500 mg/400 UI : comprimé à sucer - 600 mg/400 UI : comprimé sécable
DENSICAL VITAMINE D3®	- 500 mg/400 UI : comprimé à croquer et à sucer
EPTAVIT®	- 1 000 mg/880 UI : comprimé effervescent
FIXICAL VITAMINE D3®	- 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer - 1 000 mg/800 UI : comprimé à sucer
IDÉOS®	- 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer
METOCALCIUM®	- 600mg/400UI : comprimé à croquer ou à sucer
NATECAL VITAMINE D3®	- 600mg/400UI : comprimé orodispersible
OROCAL VITAMINE D3®	- 500 mg/200 UI : comprimé à sucer - 500 mg/400 UI : comprimé à sucer
OROCAL VITAMINE D3 poudre pour suspension buvable®	- 1 200 mg/800 UI : poudre pour suspension buvable
OSSEANS D3®	- 500 mg/400 UI : comprimé à croquer ou à sucer
OSTEOCAL D3®	- 500 mg/400 UI : comprimé à sucer

3. Vitamine D dans les maladies hépatiques

3.1. Ostéo-dystrophie hépatique

La carence en vitamine D et ses métabolites est classique au cours des maladies hépatiques chroniques, notamment dans les cholestases (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive) et la cirrhose. Cette carence contribue à « l'ostéo-dystrophie hépatique », qui associe ostéoporose et ostéomalacie, conduisant à des fractures et à une altération de la qualité de vie des patients. (Toulemonde P, 2015).

3.2. Mécanismes hépato-protecteurs

Plusieurs études cliniques et expérimentales suggèrent que la vitamine D exerce, dans le foie :

- Des actions métaboliques et antioxydantes : par augmentation de la signalisation antioxydante et contrôle des radicaux libres dans les hépatocytes de souris. (Bouillon R et al., 2008)
- Des effets anti-inflammatoires et antifibrotiques : notamment par répression de la voie TGF- β :
 - Belifuss et coll. ont constaté que la vitamine D réprime la signalisation fibrogène du TGF- β dans les cellules étoilées hépatiques humaines, tant via le VDR que de manière indépendante. (Beilfuss A et al., 2015).
 - Ding et ses collègues ont élucidé un circuit génomique VDR/SMAD antagonisant fortement la signalisation du TGF- β , la principale voie pro-fibrogène du foie : les souris VDR^{-/-} présentent une sensibilité accrue aux lésions cholestatiques (Fig 16) [12].

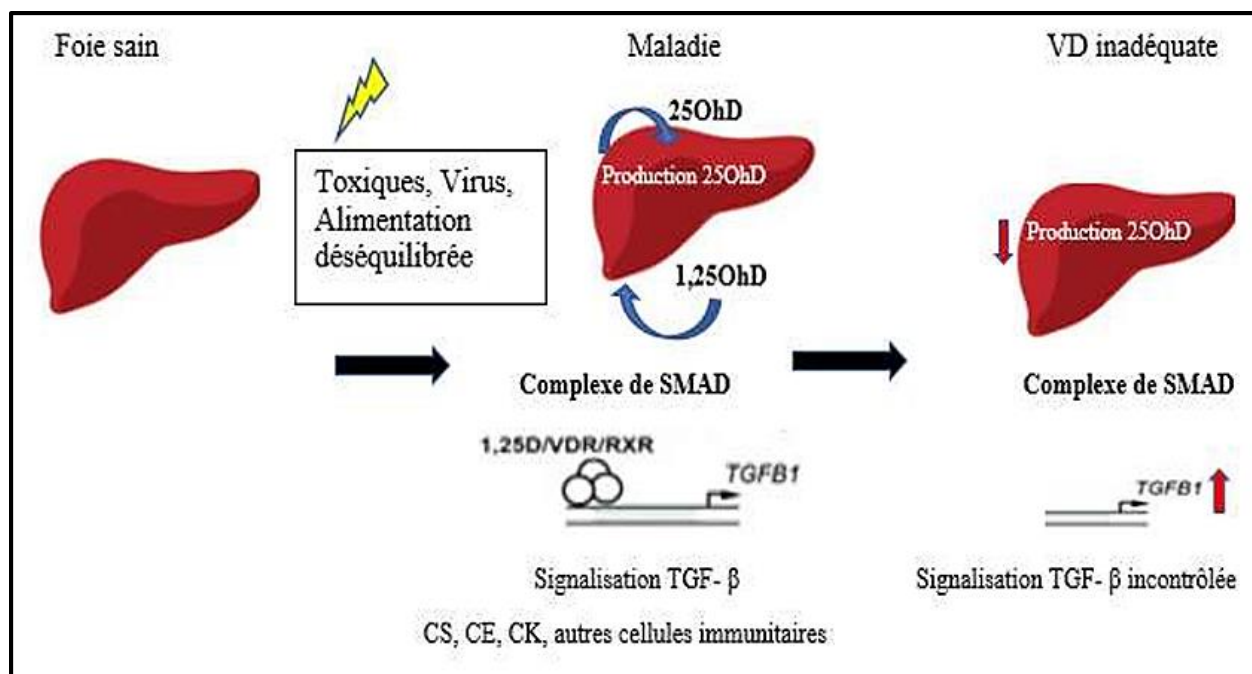


Figure 16 : Mécanismes proposés de signalisation de la vitamine D dans les maladies hépatiques chroniques (Eliades M et Spyrou E, 2015)

3.3. Vitamine D et hépatite C

- Effets antiviraux in vitro : la vitamine D supprime la réplication du VHC par induction de voies de stress oxydatif (Yano M et al., 2007), renforce la signalisation interféron-dépendante et augmente l'autophagie [13]. Elle améliore aussi l'absorption du zinc, régulateur négatif de la réplication virale.
- Fibrose et réponse virologique : une insuffisance en 25-OH-vitamine D (< 30 ng/mL) s'associe à une fibrose hépatique plus sévère et à une réponse virologique soutenue (RVS) moindre après bithérapie PEG-IFN + ribavirine (Toulemonde P, 2015).
- Supplémentation : chez les patients VHC génotypes 1–3, viser un taux de 25(OH)D > 80 nmol/L améliore significativement la RVS (Keane J et al., 2018).

3.4. Vitamine D et hépatite B

- Charge virale et statut D : corrélation inverse entre charge virale B et taux de 25-OH-D chez 203 patients naïfs (Chan H et al., 2015).
- Vaccination et séroconversion : déficit sévère en 25(OH)D (< 10 ng/mL) associé à une séroconversion HBsAg de 35,5 % vs 64 % chez les non-carencés (p = 0,01) après vaccination chez patients rénaux pré-terminaux (Huang Y et al., 2008).

- Séroclearance spontanée : parmi 53 patients en hépatite B chronique inactive, 44 avaient des taux normaux de 25-D lorsque la clairance de l'antigène de surface s'est produite (**Mahamid M et al., 2013**).

3.5. Vitamine D et fibrose hépatique non virale

- Méta-analyses : résultats contradictoires quant à l'association entre faible taux de vitamine D et degré de fibrose ou RVS (**Kitson M.T et al., 2014**).

- Modèles animaux : les analogues du calcitriol préviennent et inversent la fibrose libérant le blocage TGF- β /SMAD [14].

- Étude sicilienne : chez 197 patients VHC G1 vs 49 témoins, un faible statut D s'associe à une fibrose sévère et à une moins bonne réponse à IFN + ribavirine (**Petta S et al., 2010**).

3.6. Vitamine D et NASH

La stéatohépatite non alcoolique (NASH) associe stéatose, inflammation et fibrose :

- Adipocytes : 1,25(OH) $_2$ D inhibe NF- κ B, réduisant IL-6, TNF- α , IL-1 β , tout en augmentant adiponectine et GLUT-4, améliorant la sensibilité à l'insuline.

- Barrière intestinale : réduction de l'expression de TLR-2/4/9 sur les cellules de Kupffer, limitant l'inflammation.

- Fibrose : 1,25(OH) $_2$ D se lie au VDR des cellules stellaires, diminuant leur prolifération et la fibrogenèse (**Fig 17**) (**Eliades M et Spyrou E, 2015**)

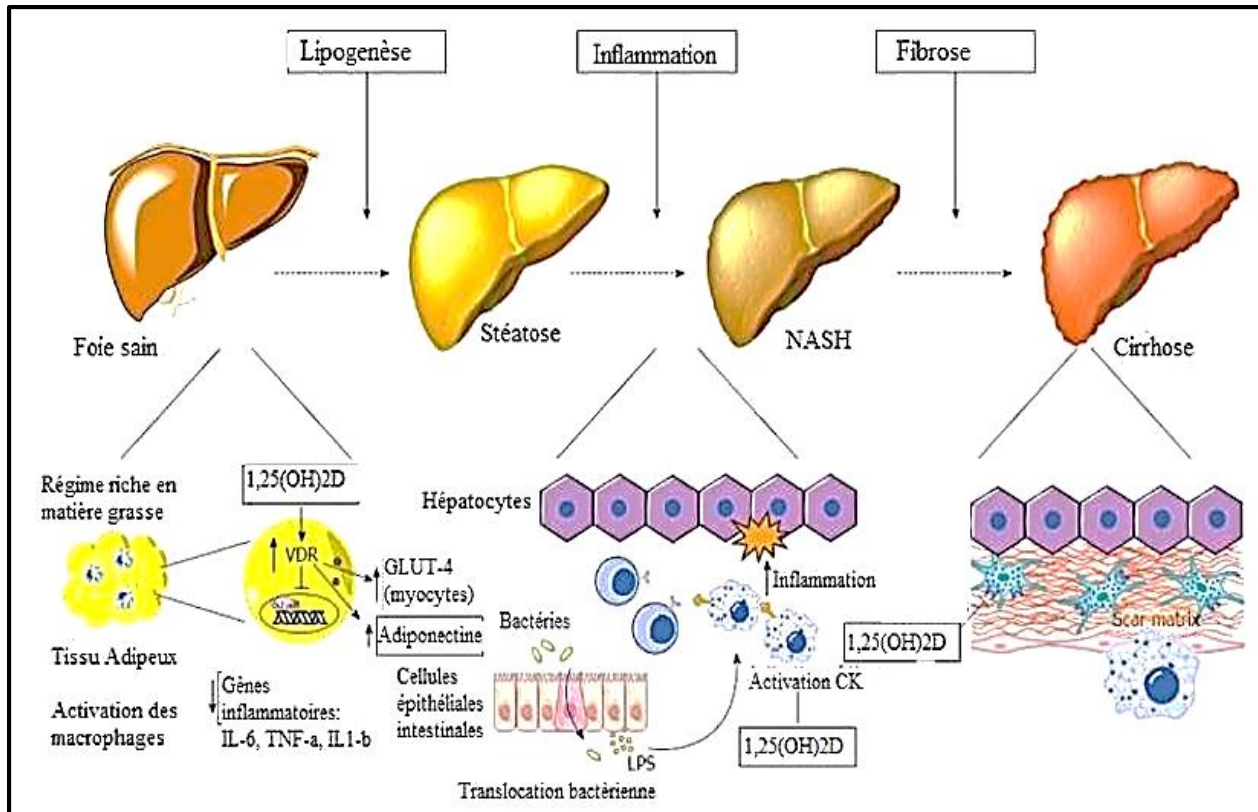


Figure 17 : Représentation des effets métaboliques, anti-inflammatoires et anti-fibrotiques de la vitamine D sur les hépatocytes et les cellules hépatiques non parenchymateuses dans la NASH (Eliades M et Spyrou E, 2015)

✚ Cette illustration met en évidence les trois principaux sites d'action de la forme active de la vitamine D dans le foie :

- Gauche (Lipogenèse) : 1,25(OH)₂D agit sur les adipocytes en inhibant la transcription de NF-κB (commutateur maître pro-inflammatoire), réduisant ainsi les cytokines IL-6, TNF-α et IL-1β. Elle augmente également la sécrétion d'adiponectine et l'expression de GLUT-4 dans les myocytes, améliorant la sensibilité à l'insuline.
- Milieu (Inflammation) : l'augmentation de la perméabilité intestinale entraîne la translocation de lipopolysaccharides et de bactéries, activant les TLR des cellules de Kupffer ; 1,25(OH)₂D réduit l'expression de TLR-2, TLR-4 et TLR-9, limitant ainsi la réponse inflammatoire.
- Droite (Fibrose) : 1,25(OH)₂D se lie au VDR des cellules stellaires hépatiques, diminuant leur prolifération et l'induction de la fibrose.

4. La vitamine D et les maladies et auto-immunes

Le système immunitaire joue un rôle essentiel dans la défense de l'organisme contre les agents étrangers et les infections. Cependant, lorsqu'un dysfonctionnement survient, des maladies auto-immunes peuvent se développer, comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux, le diabète de type I, la sclérose en plaques et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

4.1. Polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde est définie par le Vidal comme « un rhumatisme inflammatoire chronique de nature auto-immune, caractérisé par une prolifération de tissu synovial, libération de médiateurs inflammatoires qui érodent le cartilage, l'os sous-chondral, la capsule articulaire et les ligaments » [16]

Les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde présentent une carence plus importante en vitamine D que la population générale (Xavier et al., 2010).

L'Iowa Women's Health Study a montré un risque réduit de polyarthrite rhumatoïde avec un régime plus riche en vitamine D [9] (Merlino L et al., 2004).

Une étude néerlandaise n'a pas trouvé de lien entre le taux sérique de vitamine D et l'apparition de la maladie [16]

Une autre étude portant sur 190 cas de lupus et 722 cas de polyarthrite rhumatoïde n'a pas trouvé de lien entre l'alimentation et le risque de survenue (Costenbader KH et al., 2008).

Toutefois, une fois la maladie installée, il existe une corrélation négative entre le taux sérique de vitamine D et l'activité de la polyarthrite rhumatoïde ; une supplémentation importante en vitamine D réduit la douleur et est associée à une baisse significative de la CRP (protéine C-réactive, marqueur biologique de l'inflammation) [16]

Dans des modèles murins, la supplémentation en vitamine D bloque la progression de l'arthrite et prévient son développement (Cantorna M et al., 1998).

Les macrophages du liquide synovial exprimant le VDR peuvent synthétiser la vitamine D, et des concentrations augmentées de métabolites de la vitamine D sont retrouvées dans le liquide synovial des patients, ce qui suggère un rôle de la vitamine D et du VDR dans les lésions rhumatoïdes [16]

4.2. Lupus érythémateux disséminé

Le lupus érythémateux disséminé est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'anticorps antinucléaires. Il touche le visage avec une éruption en forme de masque appelé loup, mais peut aussi atteindre les reins, les articulations et les enveloppes du cœur. L'incidence du lupus

aux États-Unis est trois fois plus élevée chez les Afro-Américains, avec une morbidité et une mortalité accrue et un début plus précoce (**Alarcon G.S et al., 1998**).

Comme le lupus est rare en Afrique de l'Ouest, cela est probablement lié non à un facteur génétique, mais à une carence en vitamine D due à une moindre pénétration des UVB à travers une peau riche en mélanine [16]

Les personnes atteintes de lupus présentent fréquemment une insuffisance en vitamine D. Dans les modèles murins, la supplémentation réduit la protéinurie et prolonge l'espérance de vie [16] (**Vaisberg M.W et al., 2000**).

4.3.Diabète de type I

Le diabète de type I, également appelé diabète insulino-dépendant, apparaît souvent pendant l'enfance ou chez les jeunes adultes. Il est en partie dû à un déficit de sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans. [17]

Les patients atteints de diabète de type I présentent souvent des taux de vitamine D plus faibles que les témoins sains.

Une étude de suivi sur 30 ans a montré qu'une supplémentation en vitamine D durant l'enfance diminue le risque de diabète de type I [16]

La maladie est également plus fréquente dans les pays moins ensoleillés.

Une étude sur des souris NOD diabétiques a montré qu'un analogue de la vitamine D réduit l'expression de l'IL-12 et de l'IFN γ (pro-inflammatoires), empêche la maturation des cellules dendritiques, empêche l'infiltration des îlots pancréatiques par les lymphocytes Th1 et bloque la progression du diabète. De plus, le nombre de lymphocytes T régulateurs (Treg) était augmenté dans les ganglions lymphatiques pancréatiques des souris. (**Mathieu C et al., 1992**).

4.4.Sclérose en plaques

La sclérose en plaques est une maladie démyélinisante touchant le cerveau et la moelle épinière. La destruction progressive de la myéline ralentit la conduction des influx nerveux, entraînant des séquelles et un handicap. [18]

Il existe des récepteurs VDR dans le cerveau, et la vitamine D augmente la capacité des cellules nerveuses à se défendre, soit en détruisant les cellules endommagées, soit en favorisant la production de substances anti-inflammatoires.

Un lien a été décrit entre un gène impliqué dans la maladie et la vitamine D : plus les taux de vitamine D sont bas, plus ce gène est exprimé. Il y a 77 % des patients atteints de sclérose en plaques ont des taux sériques inférieurs à 50 nmol/L (**Nieves J et al., 1994**).

Une étude sur 7 millions de militaires américains a montré que le risque de sclérose en plaques était inversement corrélé au taux de vitamine D (14,40).

La majorité des patients ont des taux très bas (<10 nmol/L). La maladie est également plus fréquente dans les pays du nord (**Hayes C.E et al., 1997**).

La supplémentation en vitamine D réduit le risque et la fréquence des poussées (**Goldberg P et al., 1986**).

5. Relation entre la vitamine D et le diabète de type 2 (DT2)

De nombreuses preuves scientifiques soutiennent le lien entre la carence en vitamine D et le diabète de type 2 (DT2) (**Tab.6**). Cette association est médiée par les effets directs et indirects de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline, la sensibilité à l'insuline et l'inflammation systémique (**Giustina et Bilezikian, 2018**).

5.1. Vitamine D et fonction des cellules β pancréatiques

Les recherches ont montré que la vitamine D joue un rôle important dans le maintien de la fonction des cellules β pancréatiques. Cet effet pourrait s'expliquer par l'activation des récepteurs de la vitamine D (VDR) présents dans ces cellules. Des études ont montré que les souris dépourvues de VDR présentent un déficit de sécrétion d'insuline, et que l'ajout de calcitriol stimule les îlots pancréatiques et augmente la sécrétion d'insuline (**Araceli et al., 2019**). D'autres travaux ont identifié la présence de VDR, VDBP et de l'enzyme 1α -hydroxylase dans les cellules β , suggérant un rôle de la vitamine D dans la croissance cellulaire et la régulation du gène de l'insuline (**fig 18**). (**Bland R et al., 2004**).

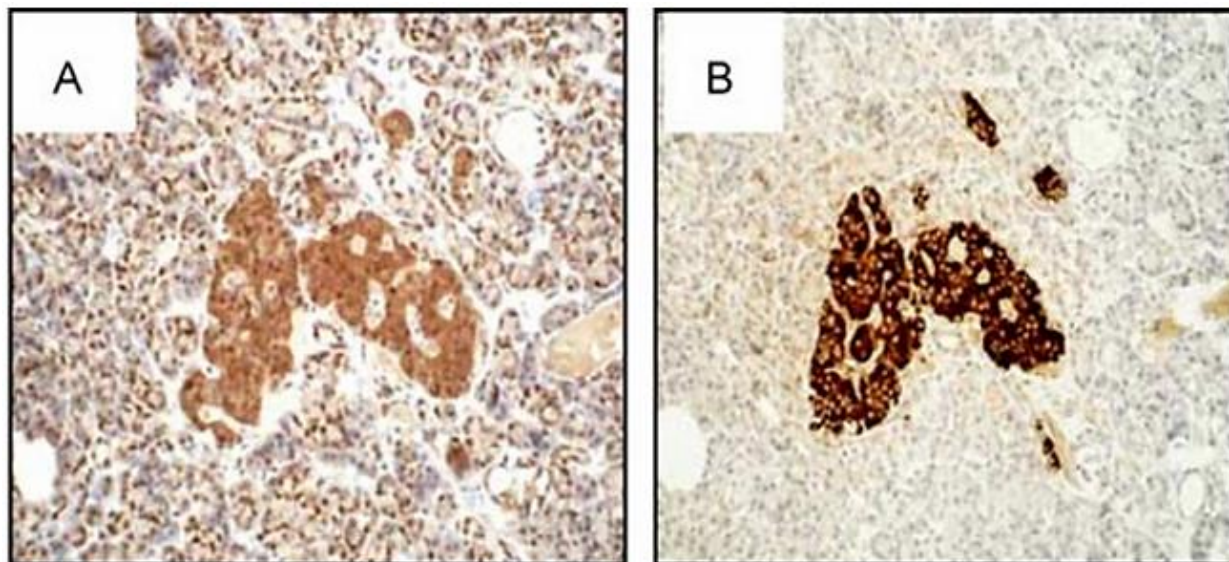


Figure 18 : Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l'1 α -hydroxylase(A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insulines(B) sur des sections du pancréas humain (coloration brune, les deux x200) (Bland R et al., 2004).

5.2. Vitamine D et la sécrétion d'insuline

5.2.1. Effet direct :

L'interaction directe de la vitamine D avec l'insuline se fait par l'intermédiaire de son VDR et de l'enzyme 1 α hydroxylase présents dans les cellules β . Cette enzyme permet d'hydroxyler la 25(OH)D en 1,25(OH) $_2$ D (calcitriol), impliquée dans des actions paracrines comme la croissance des cellules β et la synthèse de l'insuline par activation transcriptionnelle (**fig 19**) (Palomer X et al., 2008). Des études ont montré qu'un déficit en vitamine D altère la sécrétion d'insuline après stimulation glucidique, alors qu'une supplémentation restaure cette fonction (Norman A.W, et al., 1980). De plus, la vitamine D protège les cellules β de l'apoptose en inhibant NF κ B et en contrôlant l'action des cytokines pro-inflammatoires (El Mostafa C, et al., 2015).

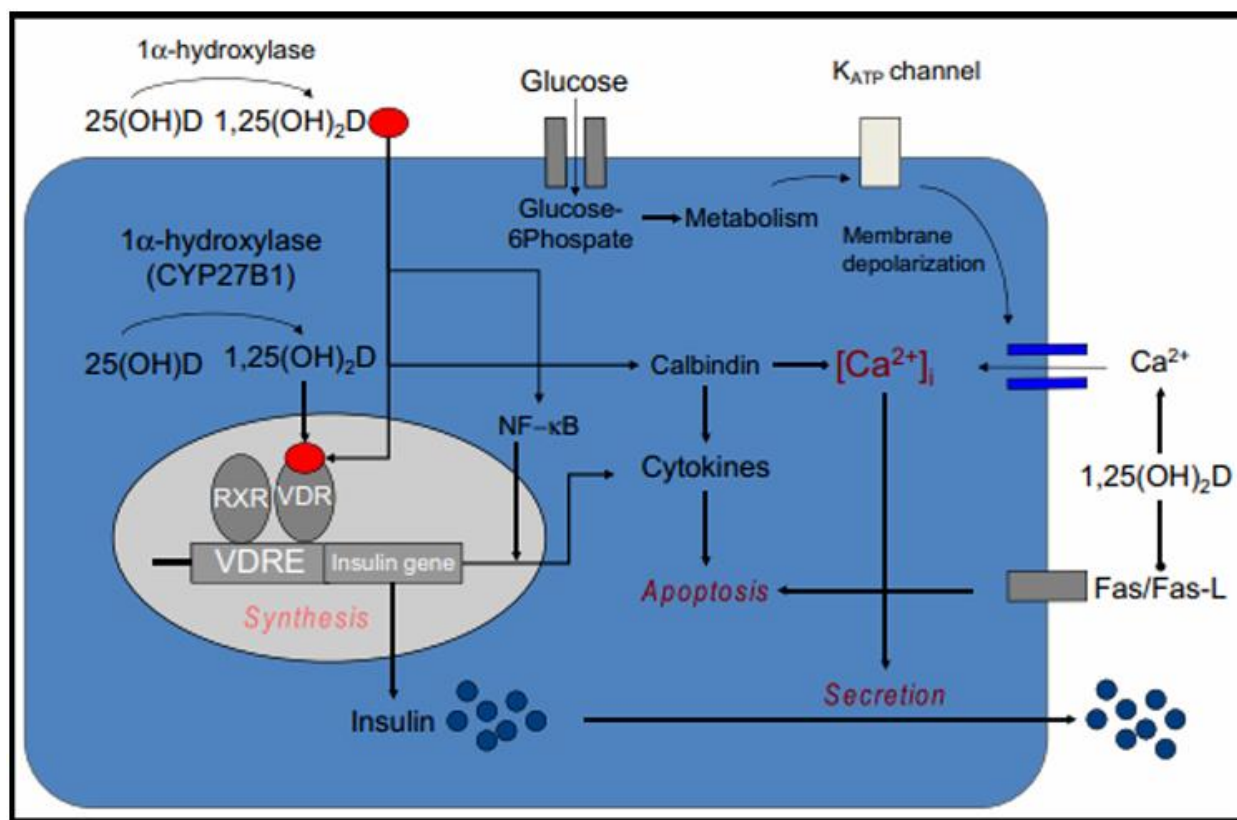


Figure 19 : l'action du calcitriol dans la sécrétion d'insuline (Mittri J, Pittas A.G., 2014)

5.2.2. Effet indirect :

La vitamine D, en régulant le calcium extracellulaire, assure un afflux normal de calcium à travers les membranes cellulaires et un pool cytosolique adéquat (Ojuka E, 2014). La sécrétion d'insuline dépend du calcium (Milner et al., 1967). Dans les tissus cibles de l'insuline (muscles squelettiques, tissu adipeux), une concentration adéquate en calcium est essentielle pour obtenir une réponse optimale. Des modifications de calcium peuvent contribuer à la résistance à l'insuline via une altération de la transduction du signal et une diminution de l'activité de GLUT4 (Pittas et al., 2007). Une étude de 2010 a montré une corrélation positive entre le taux sérique de 25(OH)D, la sécrétion et la sensibilité à l'insuline (Kayaniyi S et al., 2010).

5.3. Vitamine D et la sensibilité à l'insuline

Concernant les effets périphériques de l'insuline, la vitamine D joue un rôle direct au niveau de la sensibilité des tissus cibles. Elle favorise l'expression des récepteurs de l'insuline et stimule le transport intracellulaire du glucose via GLUT4 (Wang Y et al., 2012). De plus, le calcitriol active le PPAR γ , un facteur de transcription qui régule le métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Une carence en vitamine D a aussi été associée à une infiltration

graisseuse accrue dans le muscle, favorisant une diminution de l'action de l'insuline (Zheng, Y et al., 2018). (Fig 05)

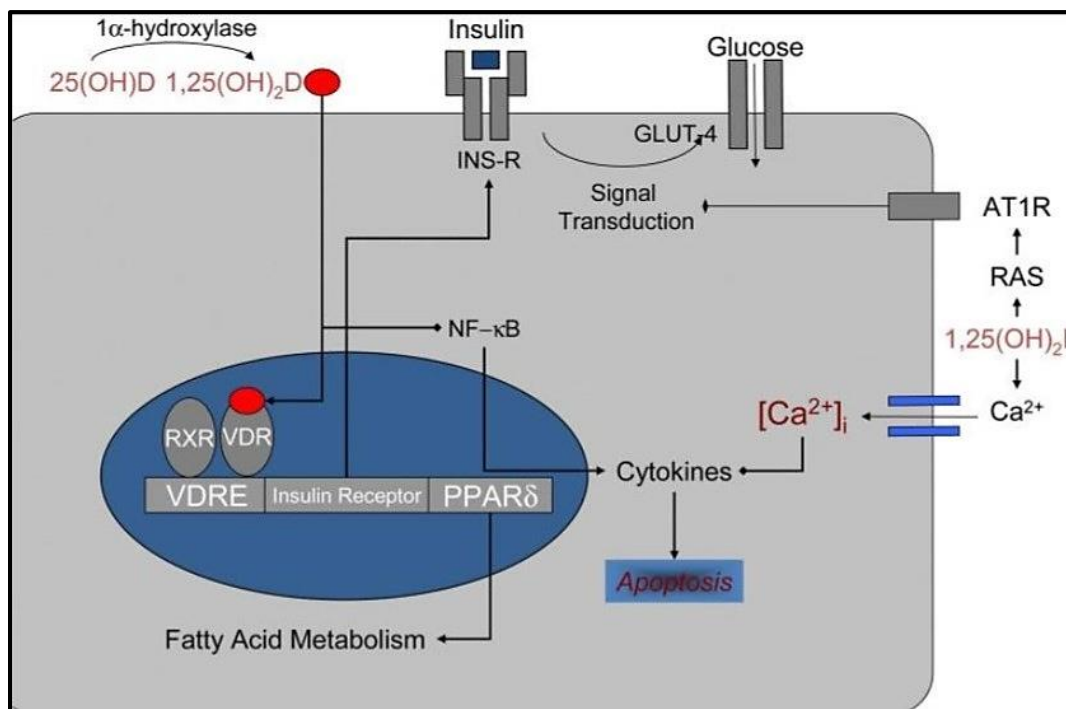


Figure 20 : l'action du calcitriol sur la sensibilité insulinique (Mittri J, Pittas A.G., 2014)

5.4. Vitamine D et inflammation systémique

La vitamine D réduit les effets de l'inflammation chronique, jouant un rôle clé dans la pathogenèse du DT2. Le 1,25(OH)₂D peut prévenir l'apoptose des cellules β induite par les cytokines en régulant directement l'activité et l'expression des cytokines, contrebalançant notamment l'expression de Fas (Chun et al., 2014). Elle inactive aussi les cytokines inflammatoires liées à la résistance à l'insuline et favorise l'expression de calbindine, empêchant ainsi l'apoptose. D'autres effets immunomodulateurs incluent le blocage de la différenciation des cellules dendritiques, l'inhibition de la prolifération lymphocytaire, la régulation des lymphocytes T et la modulation de l'expression des cytokines (Araceli et al., 2019). (Fig 21)

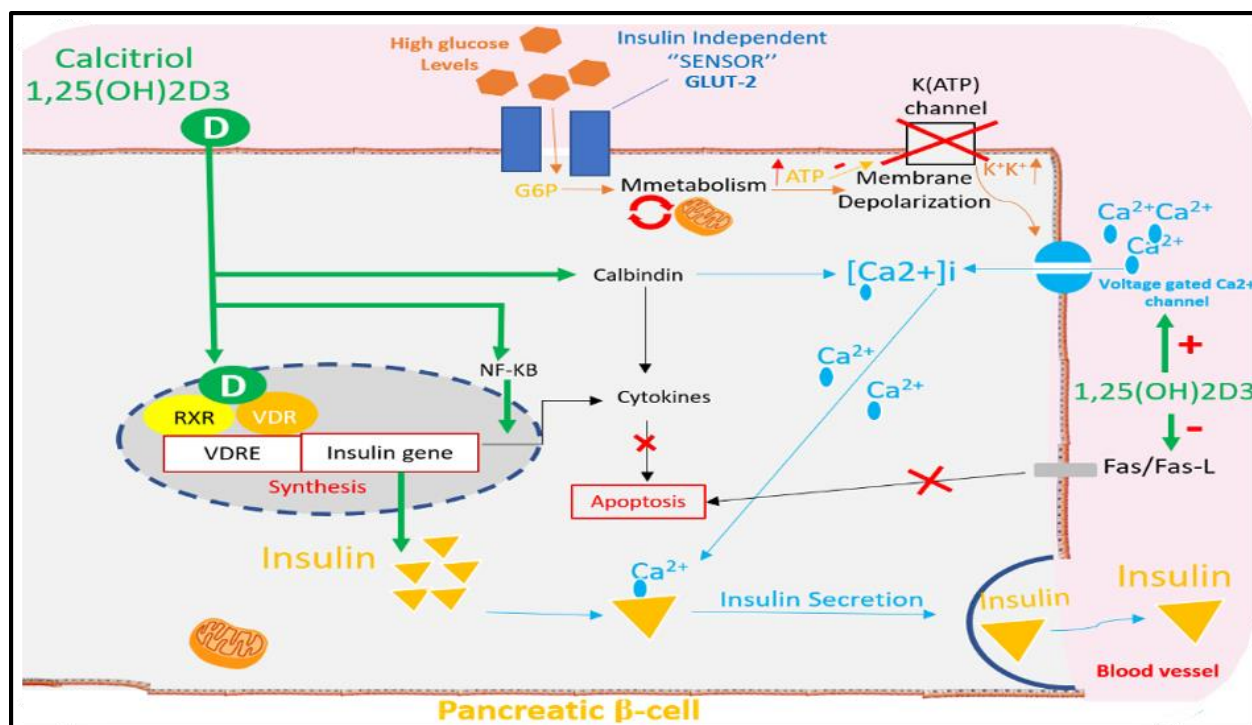


Figure 21 : L'action du calcitriol dans la sécrétion d'insuline.

6. Vitamine D et dépression

6.1. Association entre carence en vitamine D et troubles dépressifs

De nombreuses études à travers le monde ont mis en évidence une corrélation entre un faible taux de vitamine D et la dépression, notamment chez les personnes âgées. Cette association a été observée en Corée du Sud (Song et al., 2016), en Finlande (Vidgren et al., 2018), en Chine (Yao et al., 2018), au Koweït (Albolushi et al., 2022), au Brésil (Ceolin et al., 2020) et en Europe (Lee et al., 2011). Ces résultats suggèrent que les individus souffrant de dépression présentent plus souvent une carence en vitamine D.

6.2. Mécanismes biologiques potentiels

La vitamine D joue un rôle dans la régulation de la sérotonine, un neurotransmetteur essentiel à la stabilité de l'humeur. Elle active l'expression du gène de la tryptophane hydroxylase, enzyme clé dans la production de sérotonine (Patrick et al., 2014). La vitamine D contribue également à moduler le système immunitaire, à influencer les niveaux de monoamines (dopamine, adrénaline, sérotonine) et à soutenir l'activité de certaines neurotrophines (Akpinar et Gezmen 2022 ; Deluca et al., 2013).

6.3.Facteurs aggravants en cas de dépression

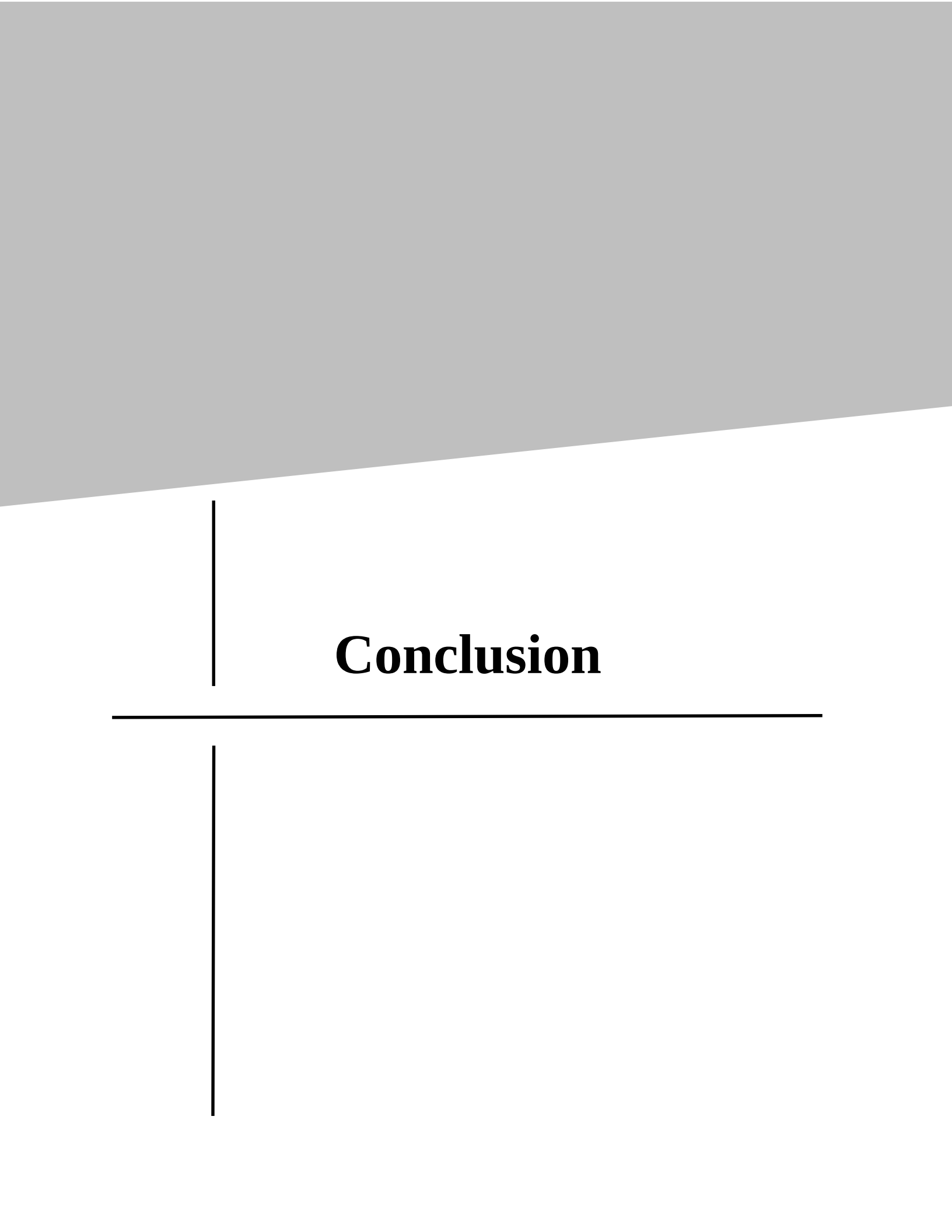
Chez les personnes dépressives, des comportements comme la réduction de l'exposition au soleil, une alimentation déséquilibrée ou une diminution de l'activité physique peuvent aggraver la carence en vitamine D (Anglin et al., 2013). De plus, cette vitamine participe à la régulation du cycle veille-sommeil et à la modulation du transporteur de la sérotonine (SERT) et de la monoamine oxydase A (MAO-A), deux éléments clés dans le développement des troubles dépressifs (Sabir et al., 2018).

7. Carence en vitamine D

Un déficit en vitamine D, même lorsqu'il est léger à modéré, passe souvent inaperçu sur le plan clinique. Dans certains cas, une carence plus marquée peut également rester asymptomatique, mais elle peut aussi se traduire par des douleurs osseuses (comme des fractures ou des fissures) ou par des douleurs d'allure musculaire, principalement localisées au niveau de la ceinture pelvienne. Ce risque concerne tous les âges. Par ailleurs, les femmes enceintes ou allaitantes non supplémentées présentent un risque accru de développer une carence en vitamine D. (Amstutz V et al., 2011)

Tableau 07 : Etiologie et facteurs de risque de l'hypovitaminose D (Amstutz V et al., 2011)

Diminution de synthèse du cholécalciférol (cause la plus fréquente)	- Faible exposition solaire
	- Utilisation de crèmes de protection solaire
	- Phototype foncé
	- Âge avancé Diminution de l'hydroxylation
	- Insuffisance hépatique, traitement par isoniazide, anomalie génétique
	- Insuffisance rénale, traitement par kétoconazole Apports alimentaires insuffisants
Augmentation du catabolisme	- Métabolisme accéléré par des médicaments (anti-épileptiques, phénobarbital, glucocorticoïdes, rifampicine, anti-rétroviraux, millepertuis) ou certaines maladies (hyperthyroïdie, sarcoïdose, tuberculose, certains lymphomes)
Diminution de la biodisponibilité	- Diminution de l'absorption des graisses, maladie coeliaque, Crohn, mucoviscidose, bypass gastrique, traitement par ézétimibe
	- Obésité Pertes rénales
	- Syndrome néphrotique



Conclusion

Conclusion

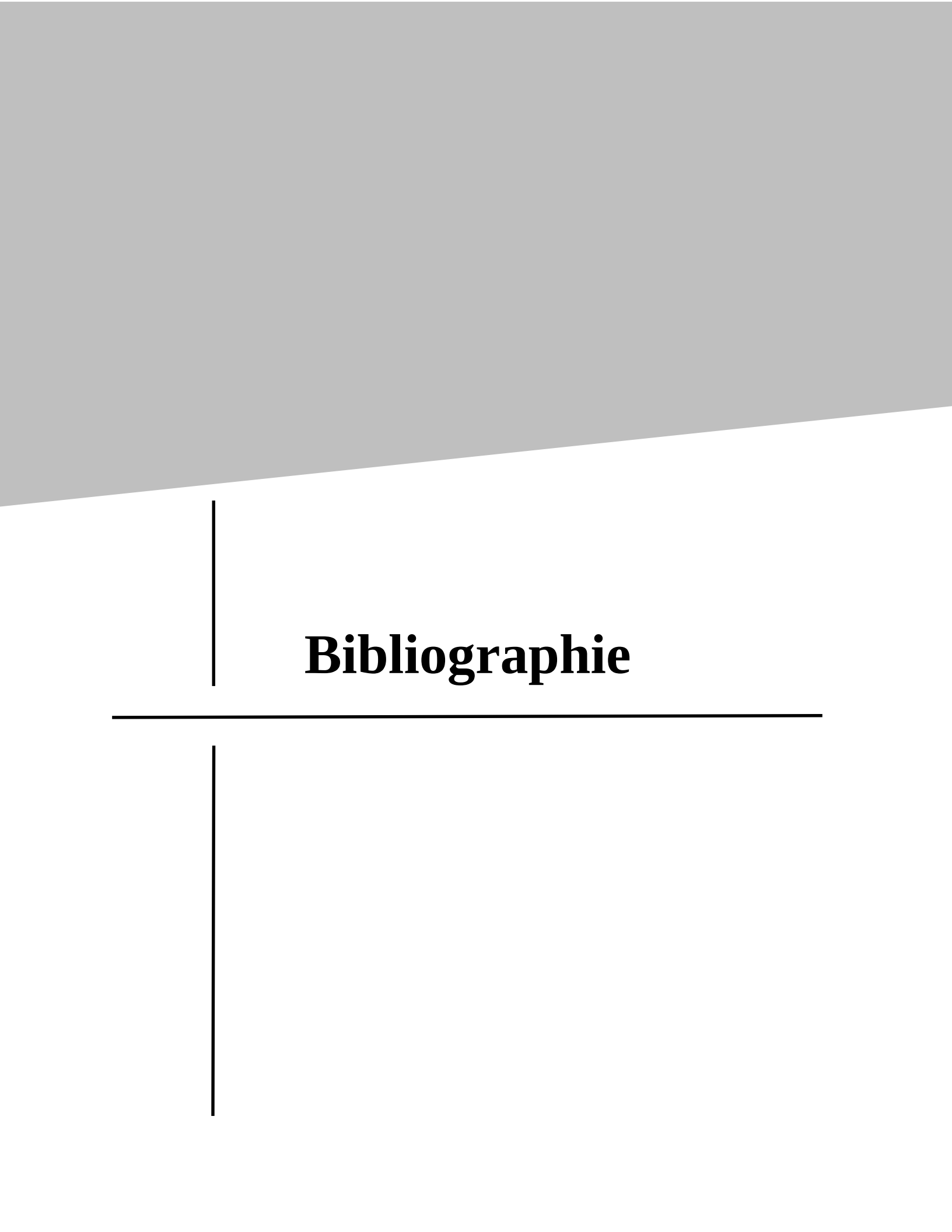
Au terme de ce travail, il apparaît clairement que la vitamine D dépasse largement son rôle classique dans le métabolisme phosphocalcique et la santé osseuse. Elle s'impose désormais comme un régulateur essentiel du système immunitaire, intervenant dans la modulation des réponses inflammatoires, la différenciation cellulaire, ainsi que la défense contre divers agents pathogènes.

Les mécanismes d'action de la vitamine D, notamment par l'intermédiaire de ses récepteurs nucléaires (VDR), ont été de plus en plus mis en évidence dans la littérature scientifique. Ces récepteurs sont exprimés dans plusieurs types cellulaires, en particulier les cellules immunitaires, ce qui confère à la vitamine D une fonction clé dans l'immunité innée et adaptative.

La synthèse endogène de la vitamine D, bien qu'influencée par de nombreux facteurs (exposition solaire, âge, pigmentation de la peau, alimentation...), reste la principale source de cette vitamine. Or, la carence en vitamine D est largement répandue à l'échelle mondiale, et elle est associée à un risque accru de nombreuses maladies, telles que les infections respiratoires, les maladies auto-immunes.

Cependant, malgré les nombreuses connaissances acquises, certaines questions restent encore sans réponse. Les liens entre la vitamine D, les facteurs génétiques, l'environnement et le système immunitaire sont complexes et demandent plus d'études. En outre, les doses et les méthodes de supplémentation varient encore selon les situations, ce qui rend difficile d'évaluer leur efficacité réelle. Il reste donc important de continuer la recherche pour mieux comprendre le rôle de la vitamine D et améliorer son utilisation en prévention et en traitement.

En définitive, la vitamine D représente un enjeu de santé publique majeur. Une meilleure compréhension de ses rôles physiologiques et de ses effets cliniques pourrait contribuer à améliorer la prise en charge de nombreuses affections et à renforcer les stratégies de prévention dans les populations à risque.



Bibliographie

▪ A

Abbas A. K., Lichtman A. H., Pillai S, 2007. Cellular and molecular immunology. Elsevier Brasil.

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

Al-Atawi M.s, Ia Al-Alwan, An Al-Mutair, Hm Tamim, Na Al-Jurayyan, 2009. « Epidemiology of nutritional rickets in children ». Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation.

Alarcon GS, Friedman AW, Straaton KV, et al.,1999. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups: III. A comparison of characteristics early in the natural history of the Lumina cohort. Lupus in minority populations : nature versus nurture.

Annweiler G et al.,2020. « Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study », Nutrients, vol. 12, no 11, p. 3377, doi: 10.3390/nu12113377

▪ B

Bartels L.E, Jørgensen S.P, Agnholt, J, Kelsen J, Hvas C.L, Dahlerup J.F, 2007, “1, 25-dihydroxyvitamin D3 and dexamethasone increase interleukin-10 production in CD4+ T cells from patients with Crohn’s disease,” Int. Immunopharmacol., vol. 7, no. 13, pp. 1755–1764.

Beilfuss A et al., 2015. “Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently,” Gut, vol. 64, no. 5, pp. 791–799, doi: 10.1136/gutjnl-2014-307024.

Berry D.J., Hesketh K., Power C., Hyppönen E, 2011. Vitamin D status has a linear association with seasonal infections and lung function in British adults. Br J Nutr.

Bikle D, 2011. Vitamin D Regulation of Immune Function. In Vitamins and Hormones, Ed Gerald Litwack, California, USA. 86 : 1-21.

Bouillon R, et al., 2008. “Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice,” Endocr. Rev., vol. 29, no. 6, pp. 726–776.

Burge, Russel, Bess Dawson-Hughes, Daniel H Solomon, John B Wong, Alison King, et Anna Tosteson. 2006. « Incidence and Economic Burden of Osteoporosis-Related Fractures in the United States, 2005-2025 ». Journal of Bone and Mineral Research 22 (3): 465-475.

▪ C

Cannell J, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al., 2006. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect;134(6):1129–40

Cantorna M.T, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998;128:68–72.

Chaplin D, 2010. Overview of the immune response. *Journal of allergy and clinical immunology*, 125(2) :S3–S23.

Chan H et al., 2015. “Association of baseline Vitamin D levels with clinical parameters and treatment outcomes in chronic hepatitis B,” *J. Hepatol.*, vol. 63, no. 5, pp. 1086–1092, doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.0254.

Chen S, Sims G, Chen X.X, Gu Y.Y, Chen S, Lipsky P, 2007. “Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation,” *J. Immunol.*, vol. 179, no. 3, pp. 1634–1647.

Chun R.F, Liu P.T, Modlin R.L, Adams J.S, Hewison M, 2014. “Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis,” *Front. Physiol.*, vol. 5, p. 151.

Castro. L.N, Von Zuben. F.J,1999. «Artificial Immune Systems: Part I - Basic theory and applications », Technical report, TR-DCA-01/99.

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

Costenbader KH, Feskanich D, Holmes M, et al.,2008. VitaminD intake and risks of lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis*

Courbebaisse M., Souberbielle J-C., Prié D. et Thervet E., 2010. Effets non osseux de la vitamine D, *MEDECINE/SCIENCES*. 26 : 417-2

Cranney A, Tanya Horsley, Siobhan O'Donnell, Hope Weiler, Lorri Puil, Daylily Ooi, Stephanie Atkinson, et al., 2007. « Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health ». *Evidence Report/Technology Assessment (158) (août): 1-235.*

Cummings, Steven R, et L Joseph Melton. 2002. « Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures ». *The Lancet* 359 (9319) (mai 18): 1761-1767.

▪ D

Demir, M., Demir, F., & Aygun, H. (2021). Vitamin D deficiency is associated with COVID-19 positivity and severity of the disease. *Journal of medical virology*, 93(5), 2992–2999. <https://doi.org/10.1002/jmv.26832>

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

▪ E

Eliades M, Spyrou E, 2015. “Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease?,” World J. Gastroenterol., vol. 21, no. 6, pp. 1718–1727, doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1718.

Entrenas Castillo et al., 2020. « Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study », J. Steroid Biochem. Mol. Biol., vol. 203, p. 105751, oct. 2020, doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105751.

▪ F

▪ G

G. Annweiler et al., « Vitamin D Supplementation Associated to Better Survival in Hospitalized Frail Elderly COVID-19 Patients: The GERIA-COVID Quasi-Experimental Study », Nutrients, vol. 12, no 11, p. 3377, nov. 2020, doi: 10.3390/nu12113377

Gauzzi M. C., Purificato C., Donato K., Jin Y., Wang L., Daniel K. C., Maghazachi A. A., Belardelli F., Adorini L. & Gessani S., 2005. - Suppressive effect of 1alpha,25dihydroxyvitamin D3 on type I IFN-mediated monocyte differentiation into dendritic cells: Impairment of functional activities and chemotaxis. Journal of Immunology, 174: 270–276.

Gennari, C. 2001. « Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly ». Public Health Nutrition 4 (2B) (avril): 547-559.

Gil A., Plaza-Diaz J. & Mesa M. D., 2018. - Vitamin D : Classic and Novel Actions. Annal of Nutrition & Metabolism, 72 : 87-95.

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

Goldberg P, Fleming FC, Picard EH. Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. Med Hypotheses 1986;21:193–200.

Gombart A. F, Borregaard N, Koeffler H. P,2005, “Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up regulated in myeloid cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3,” FASEB J., vol. 19, no. 9, pp. 1067–1077.

Guillad J.C, 2015. La vitamine D. LAVOISIER MSP.P384

▪ H

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

Hayes CE, Cantorna MT, DeLuca HF. Vitamin D and multiple sclerosis. Proc Soc Exp Biol Med 1997;216:21–7.

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

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

Herrman M., Christopher-John L. Farrell., Pusceddu I., Fabregat-Cabello N., Cavalier N., 2016. Assesment of vitamin D status: a new landscape, Clinical Chemistry and laboratory medicine (CCLM).55 (01) 3-26.

Hess, Alfred F., et Mildred Weinstock. 1924. « ANTIRACHITIC PROPERTIES IMPARTED TO INERT FLUIDS AND TO GREEN VEGETABLES BY ULTRA-VIOLET IRRADIATION ». Journal of Biological Chemistry 62 (2) (décembre 1): 301 -313.

Hewison M., 2011. - Vitamin D and Innate and Adaptive Immunity. In Vitamins and Hormones. Elsevier Inc., San Francisco, California, USA. 86 : 23-62.

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

Holick M. F., 2007. - Medical Progress: Vitamin D Deficiency. New England Journal of Medicine, 357 : 266-281.

Holick, Michael F. 1999. Vitamin D: molecular biology, physiology, and clinical applications. Humana Press.

Houssin, Brigitte. 2010. « Soleil, mensonges et propagande »

Huang Y.W et al., 2010. “Vitamin D receptor gene polymorphisms and distinct clinical phenotypes of hepatitis B carriers in Taiwan,” Genes Immun., vol. 11, no. 1, pp. 87–93, doi: 10.1038/gene.2009.65.

Huldschinsky, K. 1928. « The ultra-violet light treatment of rickets ». Alpine Press.

▪ **I**
▪ **J**

Jeffery L.E et al.,2009. “1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3,” J. Immunol., vol. 183, no. 9, pp. 5458–5467.

Johnell, Olof, et John Kanis, 2004. « Epidemiology of osteoporotic fractures ». Osteoporosis International 16 (S02): S3-S7

Jézéquel C. 1999. Rachitisme. [rennes1.fr/etud/pediatric/rachitisme.htm](http://www.med.univrennes1.fr/etud/pediatric/rachitisme.htm). Cours. avril. <http://www.med.univrennes1.fr/etud/pediatric/rachitisme.htm>.

▪ K

Keane J.T, Elangovan H, Stokes R.A, Gunton E, 2018. “Vitamin D and the liver—correlation or cause?,” Nutrients, vol. 10, no. 4. MDPI AG, doi: 10.3390/nu10040496

Kim J, 2002, « Integrating Artificial Immune Algorithms for Intrusion Detection », PhD Thesis, University College London, 2002.

Kitson M.T, Sarrazin C, Toniutto P, Eslick G.D, Roberts S.K, 2014. “Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis,” J. Hepatol., vol. 61, no. 6, pp. 1247–1252, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.004.

▪ L

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

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

Ling S.F et al., 2020. « High-Dose Cholecalciferol Booster Therapy is Associated with a Reduced Risk of Mortality in Patients with COVID-19: A Cross-Sectional Multi-Centre Observational Study », Nutrients, vol. 12, no 12, p. 3799, doi: 10.3390/nu12123799

▪ M

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

Mathieu C, Laureys J, Sobis H, et al., 1992. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ prevents insulinitis in NOD mice. Diabetes 1992;41:1491–5.

Mawer E B, et M Davies. 2001. « Vitamin D nutrition and bone disease in adults ». Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2 (2) (avril): 153-164.

McCollum, E. V., Simmonds, N., Becker, J. E. & Shipley, P. G. (1922). Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. J. Biol. Chem. 53:293–312

Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women’s Health Study. Arthritis Rheum 2004;50:72–7

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

Mora J, Iwata M, Von Andrian U, 2008>“Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 8, no. 9, pp. 685–698.

Mahamid M et al., 2013. “Normal vitamin d levels are associated with spontaneous hepatitis b surface antigen seroclearance,” *World J. Hepatol.*, vol. 5, no. 6, pp. 328–331, doi: 10.4254/wjh.v5.i6.328.

Murphy, K. and Weaver, C. (2016). *Janeway’s immunobiology*. Garland science.

▪ **N**

Nieves J, Cosman F, Herbert J, et al.,1994, High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994;44:1687–92.

Norman A.W, 2008, From vitamin D to hormone D: fundamentals of vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J clin Nutr* 2008; 88(2): 491S-499S

▪ **O**

Orlov I, Rochel N, Moras D, Klaholz B,2011, “Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA,” *EMBO J.*, vol. 31, no. 2, pp. 291–300, Jan. 2012, doi:10.1038/emboj.2011.445.

▪ **P**

Parham P, 2014. *The immune system*. Garland Science.

Petta S et al.,2010. “Low vitamin d serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C,” *Hepatology*, vol. 51, no. 4, pp. 1158–1167, doi: 10.1002/hep.23489.

Piemonti L et al., 2000. “Vitamin D3 affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells,” *J. Immunol.*, vol. 164, no. 9, pp. 4443–4451.

Pike J.W,1991. “Vitamin D3 receptors: Structure and function in transcription,” *Annual Review of Nutrition*, vol. 11. Annual Reviews Inc., pp. 189–216, doi: 10.1146/annurev.nu.11.070191.001201.

Pike J. W, Meyer MB, Lee SM, 2011.The Vitamin D Receptor: Biochemical, Molecular, Biological, and Genomic Era Investigations. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, editors.Vitamin D. Vol. 1: Academic Press; p. 97-135.

▪ **Q**
▪ **R**
▪ **S**

Sabetta J.R., De Petrillo P., Cipriani R.J., et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. PLoS ONE. 2010;5(6):e11088

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

Sakaguchi S., Yamaguchi T., Nomura T. & Ono M., 2008. - Regulatory T cells and immune tolerance. Cell, 133: 775-787.

Scotti, A, C Bianchini, G Abbiati, et A Marzo. 2001. « Absorption of calcium administered alone or in fixed combination with vitamin D to healthy volunteers ». Arzneimittel Forschung 51 (6): 493-500

Steenbock, H. 1924. « The induction of growth-promoting and calcifying properties in a ration exposed to light ». Science.

Saxena, P., Nigam, K., Mukherjee, S., Chadha, S., & Sanyal, S. (2022). Relation of vitamin D to COVID-19. Journal of virological methods, 301, 114418. <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2021.114418>

Sengupta, T., Majumder, R., & Majumder, S. (2021). Role of vitamin D in treating COVID-19-associated coagulopathy: problems and perspectives. Molecular and cellular biochemistry, 476(6), 2421–2427. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04093-6>

▪ T

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

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

Timmis J, Knight T ,2004. «An overview of Artificial immune Systems », Natural computation series, pages 51-86, Springer.

Toulemonde P, 2015, “Vitamine D et foie,” Hegel, vol. N° 1, no. 1, p. 10, doi:10.4267/2042/56334

▪ U

Urashima M., Segawa T., Okazaki M., Kurihara M., Wada Y., Ida H. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. Am J Clin Nutr. 2010;91:1255–1260

▪ V

Vaisberg MW, Kaneno R, Franco MF, et al. Influence of cholecalciferol (vitamin D3) on the course of experimental systemic lupus erythematosus in F1 (NZB × W) mice. J Clin Lab Anal 2000;14:91–6.

Vatan A, 2011, LA VITAMINE D : SES PROPRIETES ET SON UTILISATION EN MEDECINE HUMAINE, THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE, UNIVERSITE DE LIMOGES

Velayoudom-Cephise FL. Profil métabolique associé au statut en vitamine D et polymorphismes des gènes codant son récepteur et transporteur spécifique dans une population caribéenne. Thèse Sept 2012

Vernejoul M.C, Marie P.J, 1996. Cellules osseuses et remodelage osseux. In : Kuntz D, ed. Maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Paris : Flammarion, 1996 : 3-16.

Verstuyf A. Carmeliet G., Bouillon R. et Mathieu C.,2010. Vitamin D: a pleiotropic hormone, *Kidney international*. 78, 140-145

Viard J. P., 2015. - Vitamine D et pathologies infectieuses. *Medecine Nucleaire*, 39 : 430-434.

Vieux.Florent , Matthieu Maillot ,Constant Florence , Adam Drewnowski ,2009. Water and beverage consumption among children aged 4-13 years in France :Analyses of INCA 2(etude individuelle nationale des consommations Alimentaires 2006-2007) data. *Public Health Nutrition* 19(13)2308-2314

▪ W

Wang T et al.,2004, "Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression," *J. Immunol.*, vol. 173, no. 5, pp. 2909–2912.

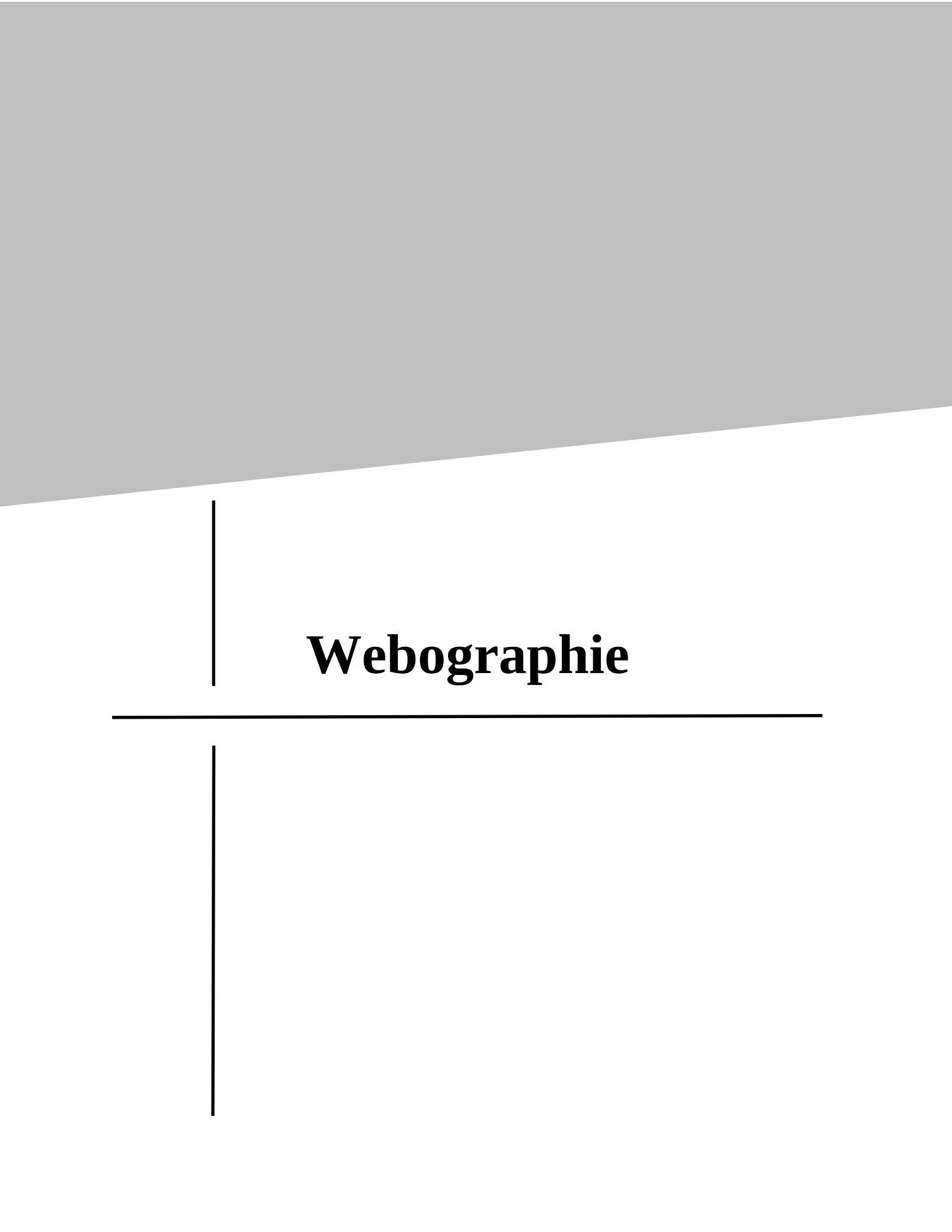
Wolf G, 2004. The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus. *J. Nutr.*, 134, 1299–1302.

▪ X

Xavier Guillot, Luca Semerano, Nathalie Saidenberg-Kermanac'h, Géraldine Falgarone, Marie Christophe Boissier. Vitamine D et inflammation. *Revue du rhumatisme*. 2010

▪ Y

Yano M et al., 2007. "Comprehensive analysis of the effects of ordinary nutrients on hepatitis C virus RNA replication in cell culture," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 51, no. 6, pp. 2016–2027, doi: 10.1128/AAC.01426-06.



Webographie

- [1] « L'intoxication par la vitamine D chez le nourrisson - EM consulte ». Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/article/66103/l-intoxication-par-la-vitamine-d-chez-le-nourrisso>
- [2] <https://clemedicine.com/1-introduction-au-systeme-immunitaire-nomenclature-caracteristiques-generales-et-composants/>
- [3] <https://jeretiens.net/difference-entre-immunite-innee-et-immunite-adaptative/>
- [4] <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/description-du-systeme-immunitaire/>
- [5] <https://www.msss.gouv.qc.ca/professionnels/vaccination/piq-immunologie-de-la-vaccination/description-du-systeme-immunitaire/>
- [6] https://www.jle.com/fr/revues/ndt/edocs/la-prescription-de-vitamine-d-chez-le-patient-dialyse-en-pratique-clinique_324389/article.phtml
- [7] https://www.researchgate.net/figure/The-crystal-structure-of-VDR-showing-its-functional-domains-34-A-Schematic_fig1_317151129
- [8] « Vitamin D Deficiency and COVID-19 ». Disponible sur : <https://www.biu.ac.il/en/article/10675>
- [9] « John Libbey Eurotext - COVID-19 | Le rôle émergent de la vitamine D comme un traitement inespéré de la Covid-19 ». Disponible sur : https://www.jle.com/fr/contenu_libre.phtml?code_contenu=covid19-role-emergent-vitamine-d
- [10] « Short term, high-dose vitamin D supplementation for COVID-19 disease: a randomised, placebo-controlled, study (SHADE study) - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33184146/>
- [11] « Vitamin D and survival in COVID-19 patients: A quasi-experimental study - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065275/>
- [12] « Vitamine D et Covid-19, Communiqué de l'Académie nationale de Médecine, 22 mai 2020 », Disponible sur : <https://www.academie-medecine.fr/communiquede-lacademie-nationale-de-medecine-vitamine-d-et-covid-19/>
- [13] « COvid-19 and high-dose VITamin D supplementation TRIAL in high-risk older patients (COVIT-TRIAL): study protocol for a randomized controlled trial - PubMed ». Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33371905/>

- [14] « A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response » Elsevier, Accessed: May 2021. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867413003504>.
- [15] J. Gutierrez, K. Jones, R. F.-J. of virology &, and undefined 2014, « Vitamin D metabolites inhibit hepatitis C virus and modulate cellular gene expression » ncbi.nlm.nih.gov, Accessed: May 2021. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4651454/>.
- [16] Vidal. Polyarthrite rhumatoïde. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/polyarthriterhumatoide-1481.html#la-maladie>
- [17] Vidal. Diabète de type I. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-1-1708.html>
- [18] Vidal. Sclérose en plaques. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/sclerose-plaques-sep.html>

Résumé :

La vitamine D est un composé essentiel, historiquement reconnu pour son rôle dans l'homéostasie du calcium et du phosphore, ainsi que dans la santé osseuse. Toutefois, des recherches récentes ont mis en évidence ses fonctions immunologiques. Ce mémoire s'intéresse aux différentes sources naturelles de la vitamine D, à son métabolisme incluant les étapes d'activation biologique, de transport et de stockage -ainsi qu'à ses effets sur le système immunitaire. Une attention particulière est accordée à son interaction avec les récepteurs de la vitamine D (VDR) présents dans les cellules immunitaires. L'étude met en lumière le rôle préventif de la vitamine D contre certaines maladies infectieuses, notamment respiratoires, et contre des affections auto-immunes, tout en discutant des conséquences cliniques liées à une carence ou à un excès de cette vitamine.

Mots-clés : Vitamine D, l'homéostasie du calcium et du phosphore, récepteurs VDR, immunité, métabolisme, maladies infectieuses, maladies auto-immunes, carence en vitamine D.

Abstract:

Vitamin D is an essential compound traditionally recognized for its role in maintaining calcium and phosphorus homeostasis and supporting bone health. However, recent research has revealed its broader physiological significance, particularly in modulating the immune system. This thesis offers a comprehensive review of the natural sources of vitamin D, its metabolic pathways-including biological activation, transport, and storage and its effects on immune function. Special focus is placed on its interaction with vitamin D receptors (VDR) expressed in various immune cells. The study also highlights the preventive role of vitamin D in infectious diseases, particularly respiratory infections, as well as in autoimmune disorders, and addresses the health implications of both deficiency and excess.

Keywords: Vitamin D, calcium and phosphorus homeostasis, VDR receptors, immunity, metabolism, infectious diseases, autoimmune diseases, Vitamin D deficiency.

المخلص:

يُعد فيتامين د من المركبات الحيوية الأساسية التي عُرفت تقليدياً بدورها في تنظيم توازن الكالسيوم والفوسفور والمحافظة على صحة العظام. غير أن الدراسات الحديثة كشفت عن أدوار فسيولوجية أوسع لهذا الفيتامين، خاصة فيما يتعلق بجهاز المناعة. تهدف هذه المذكرة إلى تقديم دراسة شاملة لمصادر فيتامين د الطبيعية، وآليات استقلابه داخل الجسم، بما في ذلك مراحل التنفيل الحيوي، والانتقال والتخزين. كما يتم التركيز على كيفية تأثيره في تنظيم الاستجابة المناعية عبر ارتباطه بمستقبلات فيتامين د (VDR) الموجودة في العديد من الخلايا المناعية. وتُبرز الدراسة أيضاً الدور الوقائي لفيتامين د في مواجهة مجموعة من الأمراض المعدية، على غرار الالتهابات التنفسية، وكذا الأمراض ذات الطابع المناعي الذاتي، مع التطرق إلى التداعيات الصحية لنقصه أو زيادته في الجسم.

الكلمات المفتاحية: فيتامين د، تنظيم توازن الكالسيوم والفوسفور، مستقبلات VDR، المناعة، الاستقلاب، الأمراض المعدية، أمراض المناعة الذاتية، نقص فيتامين د.