



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
Republique Algerienne Democratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministere De L'enseignement Superieur Et De La Recherche
Scientifique
جامعة الشهيد حمه لخضر- الوادي
Universite Echahid Hamma Lakhdar D'el-Oued
كلية علوم الطبيعة والحياة
Faculte Des Sciences De La Nature Et De La Vie
قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية
Departement De Biologie Cellulaire Et Moleculaire



MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciencesbiologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

THEME

**Etude descriptive du statut vitaminique des habitats du
Sud-Est algérien : cas de la vitamine D**

Présentés Par:

M^{elle} ARBIA Nour Mabrouka

M^{elle} LAZAR Safa

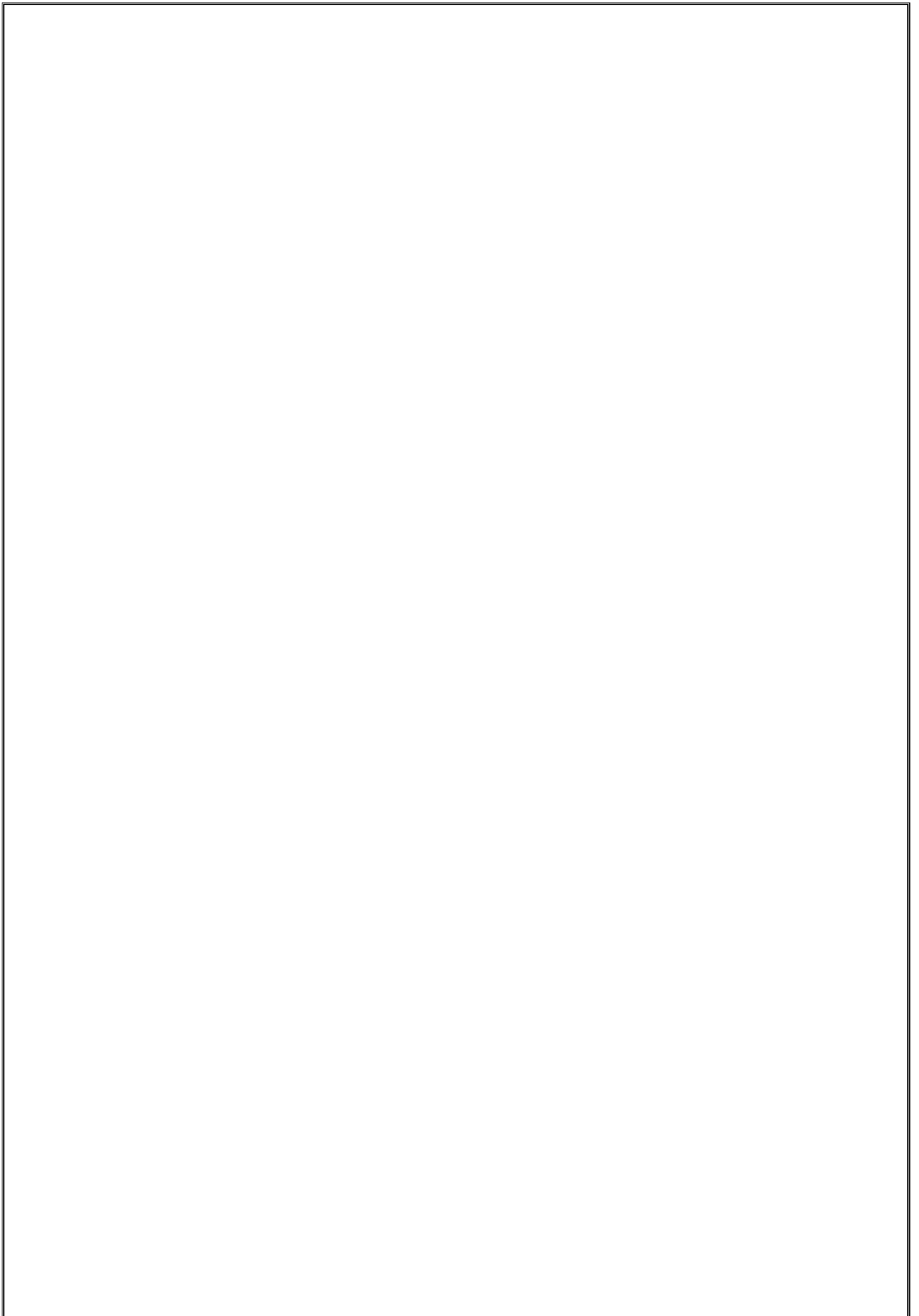
M^{elle} MECHARA Sondes

M^{elle} NESBA Safa

Devant le jury composé :

Président	Mr. TLILI Mohammed Laid	MCA	Université d'El Oued
Examinatrice	Mme. BOURAS Biya	MCB	Université d'El Oued
Promotrice	Mme. MEHELLOU Zineb	MCB	Université d'El Oued

-Année universitaire 2022/2023-





Remerciements



*Ce mémoire constitue une riche expérience qui ne peut être achevée sans remercier tout d'abord **ALLAH** le tout Puissant ainsi que toutes les personnes qui nous ont encadrées, aidés et soutenus tout au long de notre parcours universitaire.*

Nous adressons nos profondes gratitudee et nos sincères reconnaissances:

*A madame **Zineb MEHELLOU**, Maître assistante A de la faculté des sciences de la nature et de la vie à l'université Echahid Hamma Lakhdar d'El Oued, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de nous encadrer, pour la qualité de son enseignement, pour son énergie, son soutien et sa disponibilité.*

*Aux Messieurs ...et..., Maîtres assistants de la faculté des sciences de la nature et de la vie à l'université Echahid Hamma Lakhdar d'El Oued, de nous avoir fait l'honneur d'examiner et de juger notre travail. Aux personnellés travaillant dans le laboratoire des analyses médicales d'El Majed à El Oude en particulier son directeur Mr. **Hamza ZAOU** et Melle **Hajera ELSAÏHE**.*

A tous nos enseignants qui nous ont transmis leur savoir durant tout notre parcours.

À tous ceux qui, de près ou de loin nous ont aidés dans la réalisation de ce travail

وَأَمْرٌ وَعَوْرَاتُهُ لِيُحْمَدَ رَبُّ الْعَالَمِينَ ”

والله المانع جهر ولا تخفى إلا بفضل الله وما تعجز العبد من محض الجاهل لا يوفيه

إلى نجمتي المضيئة ، زهرة عمري " أمي " منبع الحنان وشعور الأمان

إلى قدوتي وقوتي وقلبي " أبي " نوراً يضيئ بي الظلام

إلى أختائي الصغيرتان ، ملكتي وملكتي ، ذخري وفخري ؛ طيب الله خاطر كُما

إلى سندي وضهري . . . حمايتي ومراحتة أبي " أخي " مرعك الله ووفقك

إلى خالاتي ، أخوالي ، عماتي ، أعمامي وإلى بليقيس ، سامة ، مرحمة ، زهراء وأية طوق الله قلوبكم بالفرح والسرور

إلى جيرانتي وبالأخص هاجرة سايح لدعمها ومساندتها

إلى أصدقاء ومرافق الدرب هدى ، إيمان ، نور ، شيماء ، حنان ووهيبة

إلى أصدقاء الطفولة . . . جزء من الروح . . . أخوة وسند . . . شيماء ، مريم وصفاء شكراً على كل شيء .

إلى مشرفتنا شكراً لك كثيراً كنتي غيمة تطرب بالعطاء الدائم .

بأمر الله لنا فيما تبقى وبلغنا التمام

عربية نور مبروكة

الحمد لله الذي سمح لنا بتقدير هذه المرحلة من رحلتنا بمذكرتنا هذه ثمرة الجهد والنجاح.

وبعد ذلك أهدي هذه الرسالة لوالدي الأعراء حفظهم الله ونورهم في طريقهم.

إلى أخواتي وإخوتي الذين دعموني ومازلوا يدعمونني، لجميع أفراد عائلتي، وأصدقائي على الطريق الذين شاركوا لحظاتهم معي.

لجميع طلاب ماجستير الكيمياء الحيوية و

لجميع الأساتذة طوال مرحلتي الدراسية.

لنرعر صفاء

ذهب ظمأ السنين وابنتت عن وق الأحلام الحمد لله ما خنر جهد ولا تمسعي إلا بفضلہ

بهذه المناسبة نهدي هذا النجاح والتوفيق :

- إلى من رفعت وأرفع به رأسي عاليا وأفتخر به... من رعاني وكرمني بحبه وحنانه "أبي الغالي".
- إلى سر سعادتي وأمني ومأمني... قرة عيني وملجئي الحنوز الدائم "أمي الغالية".
- إلى سندي ومسندي... عزوتي وقوتي وضلعي الثابت الذي لا يميل "أخي".
- إلى غيمة الحناز العطف والحب... الكف الداعم واليد القوية "إخوتي".
- إلى من طابت بوجودهم الأيام... رفقاء الدرب والروح نور، إيمان، شيماء، هدى، حناز، وهيبة وخديجة.
- إلى أصدقاء الطفولة والعمر، ذراعي والجزء الذي لا يتجزأ عني شيماء، مبروكة، مريم.
- إلى بنات عمي سعاد، شيماء وكوثر شكرا على دعمي ومساندتي حتى الأخير حفظكم الله ورعاكم.
- إلى مشرفتنا على هذا العمل لولاها لما وصلنا إلى هنا إن شكرتك فشكري لن يوفيك حقا شكرا على كل شيء.

شكرا لمن كان له بصمة من بعيد أو قريب لإتمام هذا العمل جزاكم الله كل الخير.

نصبة صفاء

RÉSUMÉS

Résumé

La vitamine D joue un rôle important au tissu osseux et extra-osseux. La carence et l'insuffisance en vit D préoccupent de plus en plus les médecins et les chercheurs. Dans la région d'El Oued en Algérie, la lumière du soleil, qui est la principale source de cette vitamine, perdure tout au long de l'année. Cependant, l'hypovitaminose D est très répandue chez les habitants de la région. Par conséquent, il est mené une étude en apportant les analyses médicales de vit D de 11741 personnes au cours des quatre années de 2019 jusqu'à 2022. Les résultats obtenus indiquent un taux de 67,71% des personnes souffrant d'une hypovitaminose D était de tous les âges et des deux sexes. De plus, il est constaté que les femmes sont plus susceptibles de souffrir d'une hypovitaminose D, soit 6869 à partir de nombre total de 9630 femmes. Il n'y pas une grande association des cas de carence en vit D avec l'âge. Toutefois, il est observé que la tranche d'âge la plus touchée par l'hypovitaminose D est celle des 30 à 40 ans (2233 cas). En outre, il est marqué la présence des cas d'hypervitaminose D (41 cas), dont la majorité des cas sont des enfants de 0 à 10 ans (14 cas). Ainsi, pour éviter une hypovitaminose D, il est nécessaire de s'exposer au soleil pendant quelques minutes chaque jour et de manger des aliments riches en vit D.

Mot clés: Vitamine D, Hypovitaminose, Hypervitaminose, Région d'El Oued.

Abstract

Vitamin D plays an important role at bone and extra-bone tissues. Vitamin D deficiency and insufficiency are of increasing concern to doctors and researchers. In the region of El Oued in Algeria, sunlight, which is the main source of this vitamin, persists throughout the year. However, hypovitaminosis D is very common among people in the region. Therefore, this study is carried out by bringing the medical analyzes of vit D of 11741 people during the four years from 2019 until 2022. The results obtained indicate a rate of 67.71% of people suffering from hypovitaminosis D was of all ages and both sexes. In addition, it is found that women are more likely to suffer from hypovitaminosis D, with 6869 cases from the total number of 9630 women. There is no strong association of vitamin D deficiency with age. However, it is observed that the age group most affected by hypovitaminosis D is that of 30 to 40 years (2233 cases). In addition, it is noted the presence of cases of hypervitaminosis D (41 cases), of which the majority of cases are children from 0 to 10 years old (14 cases). Thus, to avoid hypovitaminosis D, the exposure to the sunlight is necessary for a few minutes each day as well as to eat foods rich in vitamin D.

Keywords: Vitamin D, Hypovitaminosis, Hypervitaminosis, Region of El Oued.

ملخص

يلعب فيتامين د دورًا مهمًا على مستوى العظام وخارجها . كما يعتبر نقص فيتامين د مصدر قلق متزايد للأطباء والباحثين في منطقة الوادي بالجزائر، يستمر ضوء الشمس ، وهو المصدر الرئيسي لهذا الفيتامين ، طوال العام . ومع ذلك ، فإن نقص فيتامين د شائع جدا بين الناس في المنطقة . لذلك تم إجراء دراسة عن طريق إحضار التحاليل الطبية لفيتامين د لعدد 11741 شخصا خلال الأربع سنوات من 2019 حتى 2022. وتشير النتائج المتحصل عليها إلى أن نسبة 67.71% من الأشخاص الذين يعانون من نقص فيتامين د كانوا من جميع الأعمار وكلا الجنسين . بالإضافة إلى ذلك ، وجد أن النساء أكثر عرضة للإصابة بنقص فيتامين د ، بعدد 6869 من إجمالي 9630 امرأة . لا توجد علاقة قوية بين نقص فيتامين د (د) مع تقدم العمر . ومع ذلك ، يُلاحظ أن الفئة العمرية الأكثر تضررا من نقص فيتامين د هي من 30 إلى 40 عامًا (2233) حالة . بالإضافة إلى ذلك ، لوحظ وجود حالات فرط فيتامين د (41 حالة) ، ومعظم الحالات من الأطفال من 0 إلى 10 سنوات (14 حالة) . وبالتالي ، لتجنب نقص فيتامين د ، من الضروري التعرض لأشعة الشمس لبضع دقائق كل يوم وتناول الأطعمة الغنية بفيتامين د.

الكلمات المفتاحية: فيتامين د، نقص الفيتامين ، فرط الفيتامين ، منطقة الوادي.

Table de Matière

Remerciments

Dédicace

Résumés

Tableau des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction

Chapitre I- Synthèse bibliographique

I.1.- Généralités sur la vitamine D	5
I.2.- Sources de la vitamine D	6
I.2.1.- Source endogène	6
I.2.2.- Sources exogènes	7
I.3.- Métabolisme de la vitamine D	8
I.3.1.- Voie génomique	10
I.3.2.- Voie non génomique	10
I.4.-Effets de la vitamine D	11
I.4.1.-Au niveau osseux	11
I.4.2.-Au niveau rénal	11
I.4.3.-Autres effets de la vitamine D	12
I.5.- Déséquilibre de la vitamine D	13
I.5.1.- Hypovitaminose D	13
I.5.1.1- Facteurs de risque	14
I.5.1.2- Conséquences	15
I.5.1.3-Traitement	16
I.5.2.- Hypervitaminose D	17
I.5.2.1.-Symptômes	17

I.5.2.2.-Causes	17
I.5.2.3.-Conséquences	18
I.5.2.4.-Traitement	19

Chapitre II - Méthodologie de travail

II.1.-Principe d'étude	21
II.2.-Région d'étude	21
II.2.1.- Position géographique	21
II.2.2.- Caractéristiques climatiques	22
II.3.- Méthodes d'étude	23
II.3.1.- Source des données	23
II.3.1.- Recueil des données	24
II.4.- Présentation des données	25

Chapitre III-Résultats et discussion

III.1.- Résultats	27
III.1.1.- Répartition des cas selon le sexe	27
III.1.2.-Répartition des cas selon les tranches d'âge	28
III.1.3.-Répartition des cas selon la région de résidence	29
III.1.4.- Répartition des cas sur le temps	42
III.1.5. Analyse statistique des correspondances multiples	45
III.2.Discussion	50
Conclusion, Perspective, Recommandations	57
Référence	60

Liste des Figures

Numéro	Titre	Page
I.1.	Structures d'ergocalciférol et de cholécalciférol	6
I.2.	Synthèse cutanée de la vitamine D	7
I.3.	Métabolisme de la vitamine D	9
I.4.	Schéma de la voie génomique de la vitamine D	10
I.5.	Protocole de correction d'une insuffisance en vitamine D à l'aide d'ampoules dosées à 100 000 UI	16
II.6.	Proximités et découpage communal de la région d'El Oued	22
II.7.	Carte de la durée d'ensoleillement moyen annuel en Heure (1983-2012)	23
II.8.	Localisation régional du Laboratoire d'analyses médicales El Medjed EL-Oued	24
III.9.	Répartition des cas de Vit D selon le sexe	27
III.10.	Répartition des statuts vitaminique D selon le sexe	28
III.11.	Répartition des cas selon catégories d'âge	30
III.12.	Statuts de la vitamine D des femmes des différents groupes d'âge	31
III.13.	Statuts de la vitamine D des hommes des différents groupes d'âge	32
III.14.	Répartition des cas de carence en vitamine D selon catégories l'âge	33
III.15.	Répartition des cas de l'insuffisance en vitamine D selon catégories l'âge	34
III.16.	Répartition des cas aux niveaux en vitamine D selon catégories l'âge	35
III.17.	Répartition des cas de hypervitaminose en vitamine D selon catégories l'âge	36
III.18.	Répartition des demandes d'analyses de la vitamine D selon des communes de l'EL-OUED	37
III.19.	Répartition des cas de la carence en vit D selon le sexe et les communes de l'EL-OUED	38
III.20.	Répartition des cas de la d'insuffisance en vit D selon le sexe et les communes de l'EL-OUED	39
III.21.	Répartition des cas aux niveaux normaux en vit D selon le sexe et les communes de l'EL-OUED	40
III.22.	Répartition des cas hypervitaminose D selon le sexe et les communes de l'EL-OUED	41

III.23.	Statut en vitamine D selon le sexe pour les années d'étude : (2019 - 2022)	42
III.24.	Répartition des cas de la carence en vitamine D selon le sexe au cours du temps	43
III.25.	Répartition des cas d'insuffisance en vitamine D selon le sexe au cours du temps	44
III.26.	Répartition des cas aux niveaux normaux en vitamine D selon le sexe au cours du temps	44
III.27.	Répartition des cas hypervitaminose en vitamine D selon le sexe au cours du temps	45
III.28.	Analyses des correspondances multiples de statut en vitamine D avec les variables étudiés pour l'année 2019	46
III.29.	Analyses des correspondances multiples de statut en vitamine D avec les variables étudiés pour l'année 2020	47
III.30.	Analyses des correspondances multiples de statut en vitamine D avec les variables étudiés pour l'année 2021	47
III.31.	Analyses des correspondances multiples de statut en vitamine D avec les variables étudiés pour l'année 2022	48

Liste des Tableaux

Numéro	Titer	Page
I.1.	Sources alimentaires les plus riches en vitamine D	7
I.2.	Catégorisation du statut en vitamine D selon la concentration sérique en 25-OH-vitamine D	13

Liste des abréviations

25(OH)D₂ : ergocalciférol ou calciférol

UVs : des rayons ultraviolets du soleil

7-DHC : 7-déhydrocholestérol

vitamines D₂ : ergocalciférol

vitamines D₃ : cholécalciférol

DBP : vitamin D binding protein

25-hydroxyvitamine D₃ : 25(OH)D₃, calcidiol

1,25(OH)₂D₃, calcitriol : 1,25-dihydroxyvitamine D₃

VDR : récepteur de la vitamine D

VDRE : éléments de réponse à la vitamine D

PTH : parathormone

FGF 23 : fibroblast growth factor 23

RXR : récepteur X rétinoïde

PLA₂ : phospholipase A₂

PI3K : phosphatidylinositol-3 kinase

MAP : protéines kinases activées par les mitogènes

PKC : la protéine kinase C

TRPV : transient receptor potential cation channel subfamily V member 5

CaRS : récepteurs sensibles au calcium

CYP27B1: gène de la 1 α -hydroxylase

SMR: La Société Marocaine de Rhumatologie

SOPK : Le syndrome des ovaires polykystiques

INTRODUCTION

L'importance de la vitamine D est connue depuis longue temps. Il s'agit d'une vitamine liposoluble, qui joue un rôle central dans l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux. Elle est également importante dans les fonctions immunitaires, la différenciation cellulaire, la croissance osseuse et la réduction de l'inflammation (NASSAR *et al.*, 2013). Les deux principales formes de vitamine D sont l'ergocalciférol (vitamine D2) et le cholécalciférol (vitamine D3). La vitamine D2 est synthétisée par irradiation d'ergostérol dans la levure, tandis que la vitamine D3 est générée à partir de 7-déhydrocholestérol après irradiation ultraviolette (UV)-B dans la peau humaine - ceci étant une propriété unique parmi les vitamines. Bien que les vitamines D2 et D3 ont été considérés comme également actifs pendant de nombreuses années, la connaissance indique que la puissance de la vitamine D2 est moins du tiers de celle de la vitamine D3 (JANOUSEK *et al.*, 2022).

Contrairement aux vitamines conventionnelles, la vitamine D (ou calciférol) est apportée par de rares sources alimentaires et plus de 90 % des besoins sont fournis par l'exposition habituelle au soleil (TAQARORT *et al.*, 2020 ; ANNWEILER *et al.*, 2022). La vitamine D subit une première hydroxylation réalisée au niveau du foie, pour donner la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), puis une seconde hydroxylation, régulée au niveau rénal par la parathormone (PTH), pour donner la forme active dans l'organisme, la 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol (1,25(OH)₂D). C'est la mesure de la 25(OH)D qui permet d'estimer le stock de vitamine D dans l'organisme (HANSLIK *et al.*, 2020 ; ABO EL-MAGD et ERAKY, 2020 ; ZITTERMANN *et al.*, 2021).

L'hypovitaminose D constitue un problème majeur de santé publique, (BHUTIA, 2022 ; CHOWDHURY *et al.*, 2022), à l'échelle planétaire, La carence en vitamine D touche environ un milliard de personnes (LEE *et al.*, 2020), et touchant toutes les tranches d'âge (DJERDJAR *et al.*, 2020). Elle est reconnue comme une cause d'ostéomalacie chez l'adulte et de rachitisme chez les enfants (FAHRNI *et al.*, 2021). Plusieurs facteurs de risque ont été trouvés à l'origine d'un déficit en Vit D, tels que modifiables (écran solaire, faible apports alimentaires et médicaments), non modifiables (âge, couleur de peau, saisonnalité variation, variabilité des individus) et facteurs indépendants des patients (haute et basse altitude). Le soleil et son exposition suffisante sont considérés comme les facteurs les plus polyvalents pour le maintien d'un niveau plasmatique et la réduction de la dépendance alimentaire. Cependant, il existe de nombreuses variables qui influent sur la dose d'exposition aux rayons UV, telles que le temps d'exposition, les variations saisonnières, la latitude, l'altitude, la couverture corporelle, costumes traditionnels, crèmes solaires, couleur de peau, âge et pharmacothérapie (ANWAR *et al.*, 2023). Une faible

concentration en vitamine D est également considérée comme un facteur de risque de fragilité osseuse. Au cours des dernières décennies, de nombreuses études observationnelles ont indiqué que la concentration de vitamine D dans le sérum était inversement corrélée à la survenue de multiples maladies chroniques et de divers troubles, dont cancer, maladies cardiovasculaires, diabète et maladies auto-immunes (VIPEREY *et al.*, 2021 ; BELETE *et al.*, 2021)

En outre, l'hypervitaminose D est extrêmement rare. (RACHIDI *et al.*, 2017 ; PETROVIC *et al.*, 2022), elle peut survenir à partir d'étiologies exogènes et endogènes. Il y a eu de nombreux rapports de cas de toxicité de la vitamine D due à la supplémentation en raison d'erreurs dans l'ordre, la formulation ou l'administration (MALIHI *et al.*, 2018 ; ANSELMO et DRISCOLL, 2021). L'hypervitaminose D se présente avec une hypercalcémie (EDDING *et al.*, 2020 ; ALAM *et al.*, 2023) aux signes comprenant des troubles neuropsychiatriques, une hypovolémie due au sodium rénal et aux pertes d'eau, vomissements et douleurs abdominales, arythmies cardiaques, ou néphrocalcinose et calcification métastatique d'autres organes, ainsi qu'une suppression du taux d'hormone parathyroïdienne (CHAREN et HARBORD, 2019).

Dans la wilaya d'El Oued, la lumière du soleil est importante tout au long de l'année. Bien que la situation géographique de l'Algérie offre en moyenne 2650 heures d'ensoleillement par an, les carences en vitamine D ne sont pas rares, les résultats enregistrés par les laboratoires, par les médecins généralistes et spécialistes concernant le statut vitaminique D des individus méritent une attention particulière (DJERDJAR *et al.*, 2022).

L'objectif du présent travail est d'étudier la prévalence des déséquilibres vis-à-vis le statut en vitamine D des habitants de la wilaya d'El Oued. Ainsi, il est réalisé une étude statistique des résultats de laboratoire des analyses médicales afin d'estimer l'étendue de la carence et de l'insuffisance, en plus de l'augmentation de la vitamine D.

Le document de la présente étude est structuré en trois chapitres, dont le premier chapitre est consacré à une synthèse bibliographique, sur des informations générales sur la vitamine D et ses désordres. Dans le second chapitre, la méthodologie de travail. Le troisième chapitre porte sur des différents résultats obtenus et une discussion. Une conclusion et des perspectives achèvent ce travail.

CHAPITRE I

Synthèse bibliographique

Le présent chapitre porte sur un aperçu général sur les sources, le métabolisme, les effets et les désordres de la vitamine D.

I.1.- Généralités sur la vitamine D

A la fin du 17^{ème} siècle, les migrations de la population européenne vers les villes industrialisées avaient comme conséquence l'apparition massive d'une grave maladie osseuse infantile, connue sous le nom du rachitisme (SEMBLAT, 2010). Dans l'année 1782 en Angleterre, le Dr. Dale Perceval a eu l'idée de faire absorber de l'huile de foie de morue à des enfants atteints de rachitisme. Ensuite, dans l'année 1827 en France, le Dr Bretonneau a eu lui aussi l'idée d'administrer de l'huile de foie de morue aux enfants victimes de rachitisme. Par la suite, dans l'année 1865, dans son manuel de médecine clinique, le Dr Armand Trousseau est le premier à recommander à la fois l'absorption d'huile de foie de morue et l'exposition au soleil (BENALI, 2016).

La vitamine D n'est pas une vitamine comme les autres; mais est une pro-hormone dérivée du cholestérol, synthétisée dans le derme sous l'effet des rayons ultraviolets. C'est un sécostéroïde liposoluble largement métabolisé dans le corps humain. Elle est très soluble dans l'éthanol, l'éther et le chloroforme, moins soluble dans les huiles et les graisses et insoluble dans l'eau. Elle est assez stable à la chaleur (jusqu'à 38°C) mais dégradée rapidement par la lumière. Elle appartenant à la famille des stérols et plus particulièrement à la classe des sécostéroïdes. Elle est apportée rarement par de sources alimentaires et plus de 90% des besoins sont fournis par exposition habituelle au soleil (BUI *et al.*, 2011; HERAUD, 2016; MEGHELL, 2019; MARKIS *et al.*, 2021; MARZIOU, 2021).

La vitamine D possède une structure proche de celles des hormones stéroïdes. Elle dérive du noyau cyclophénantrénique (TERRIEN, 2020). Elle existe sous deux formes, dont la Vit D2 ou ergocalciférol et la Vit D3 ou cholécalciférol (Figure 1). Ces stéroïdes, qui dérivent du noyau cyclopentanophénantrénique, diffèrent par leur chaîne latérale fixée en C17 et saturée pour la D3, insaturée et méthylée en C24 pour la D2 (MEGHELL, 2019). La 25(OH)D2 (ergocalciférol ou calciférol) est la forme apportée par les aliments végétaux, les poissons et par les suppléments alimentaires (LECCIA, 2013).

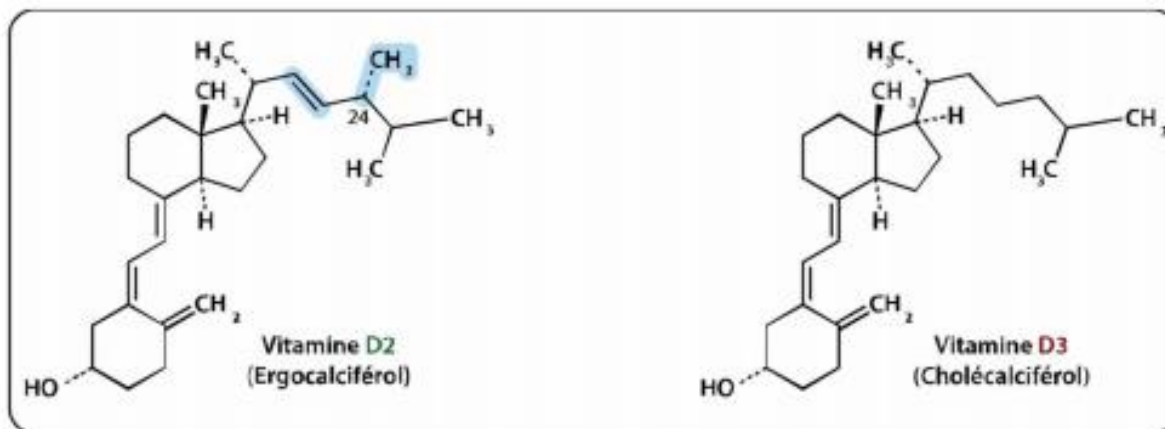


Figure 1.- Structures d'ergocalciférol et de cholécalciférol (HERAUD, 2016).

I.2.- Sources de la vitamine D

On trouve 2 forme de vitamine D, soit la vitamine D2 ou ergocalciférol produite essentiellement par les végétaux et les champignons (LANDRIER, 2014), et la vitamine D3 ou cholécalciférol. Ce dernier présent des origines endogène et exogène. L'origine endogène, obtenue sous l'effet des rayonnements UVB de 290 à 315 nm (GERARD, 2009), est synthétisée par l'épiderme (HERAUD, 2016). Par contre, l'origine exogène est obtenue à partir des sources alimentaires animales (GERARD, 2009).

I.2.1.- Source endogène

La néo-synthèse de la vitamine D à environ 80 – 90% est réalisée par une synthèse cutanée au niveau de l'épiderme sous l'action des rayons ultraviolets (UVs) du soleil. Le 7-déhydrocholestérol (7-DHC) est un précurseur immédiat du cholestérol. Une faible quantité de ce 7-DHC cutané (5 à 15%), lorsqu'il est exposé aux rayons UVB subit une photolyse dans une région profonde de l'épiderme et se transforme en prévitamine D3 (Figure 2). Celle-ci, intrinsèquement instable, va subir à température corporelle, une isomérisation thermique notée par réarrangement de ses doubles liaisons. Ce processus dure quelques heures avant d'aboutir à la vitamine D3 (HERAUD, 2016).

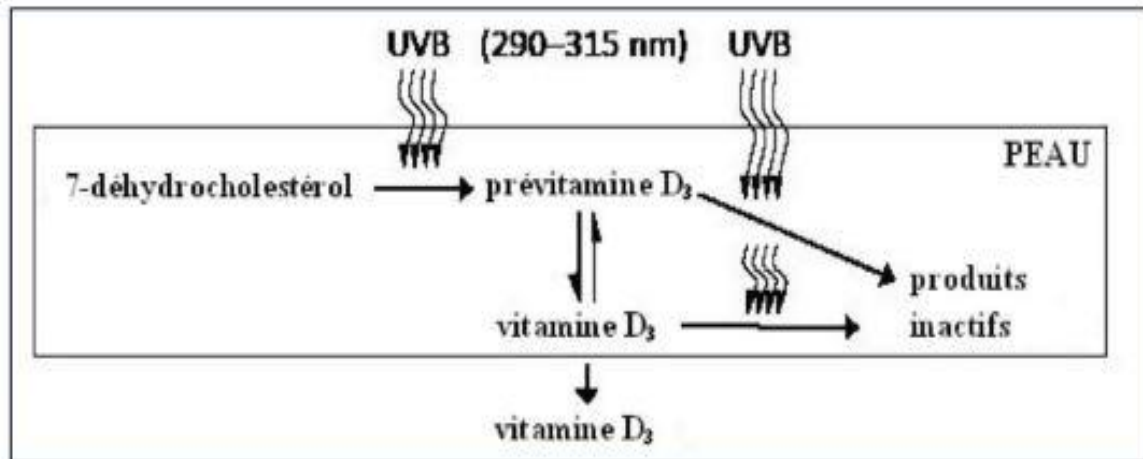


Figure 2.- Synthèse cutanée de la vitamine D (HERAUD, 2016)

I.2.2.- Sources exogènes

Environ 10% à 20% de vitamine D proviennent de l'alimentation (HERAUD, 2016) comme : des poissons gras (foie de morue, saumon, sardine, maquereau...), du jaune d'œuf et de certains champignons (Tableau 1) (GERARD, 2009; NISSOUL, 2017).

Tableau 1.- Sources alimentaires les plus riches en vitamine D (GERARD, 2009).

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

De plus, la vitamine D₂ ou D₃ est prise sur ordonnance à différentes doses selon l'état pathologique, comme un supplément médicamenteux sous des formes plus ou moins hydroxylées. Dans les cas où le corps ne contient pas la quantité appropriée ou l'incapacité de le synthétiser à partir de la peau, la source primaire est parfois des suppléments (HERAUD, 2016).

I.3.- Métabolisme de la vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble. Cependant, il agit plus comme une hormone car il peut non seulement être ingéré par la nourriture et les suppléments, mais aussi être produits de manière endogène chez l'homme (ZHANG *et al.*, 2020). Les vitamines D2 (ergocalciférol) et D3 (cholécalfiérol) sont les deux principales formes de vitamine D. L'ergocalciférol est d'origine végétale tandis que le cholécalfiérol est d'origine animale, dont la principale source est l'exposition au soleil. Au cours de l'exposition au soleil, le 7-déhydrocholestérol de la peau absorbe les UVB et se transforme en prévitamine D3 dans un processus dépendant de la chaleur puis rapidement métabolisé dans le derme en cholécalfiérol(Figure 3) (EDOUARD *et al.*, 2018).

La vitamine D (D2 ou D3) est transportées dans le sang par la DBP (vitamin D binding protein) (SOUBERBIELLE *et al.*, 2013). La vitamine D est hydroxylée dans le foie en 25-hydroxyvitamine D3 [25(OH)D₃,calcidiol] puis au niveau du rein en 1,25-dihydroxyvitamine D3 [1,25(OH)₂D,calcitriol] qui correspond à la forme biologiquement active de la vitamine (LECCIA, 2013) par la 1- α -hydroxylase (CYP27B1). Cette dernière hydroxylation n'est pas exclusivement rénale et peut avoir lieu dans d'autres tissus et cellules de l'organisme (EL KHASMI *et al.*, 2021).

La 1,25-dihydroxyvitamine D3 est ainsi plutôt considérée comme une hormone du fait de sa synthèse par l'organisme. L'activation du récepteur de la vitamine D (VDR) exprimé dans la plupart des tissus par son ligand 1,25(OH)₂D entraîne des séquences génomiques spécifiques(les éléments sensibles à la vitamine D ou VDRE), qui régule un ensemble diversifié de fonctions cellulaires. Des différences mineures dans la structure des chaînes latérales entre la vitamine D2 et D3 entraînent des différences dans le site d'hydroxylation et par conséquent différents métabolites biologiquement actifs. Après une série d'oxydations et d'hydroxylation, les deux formes de la vitamine D donne naissance à l'acide calcitroïque (LECCIA, 2013). La production de calcitriol est activée par la parathormone (PTH), l'hypophosphorémie et l'hypocalcémie, et est inhibée par des variations inverses de ces paramètres, par le fibroblast growth factor 23 (FGF 23), et par le calcitriol lui-même. Son inactivation débute par l'activation d'une 24-hydroxylase aboutissant à des dérivés 24-25 inactifs qui s'éliminent par la bile (AUBRY,2019).

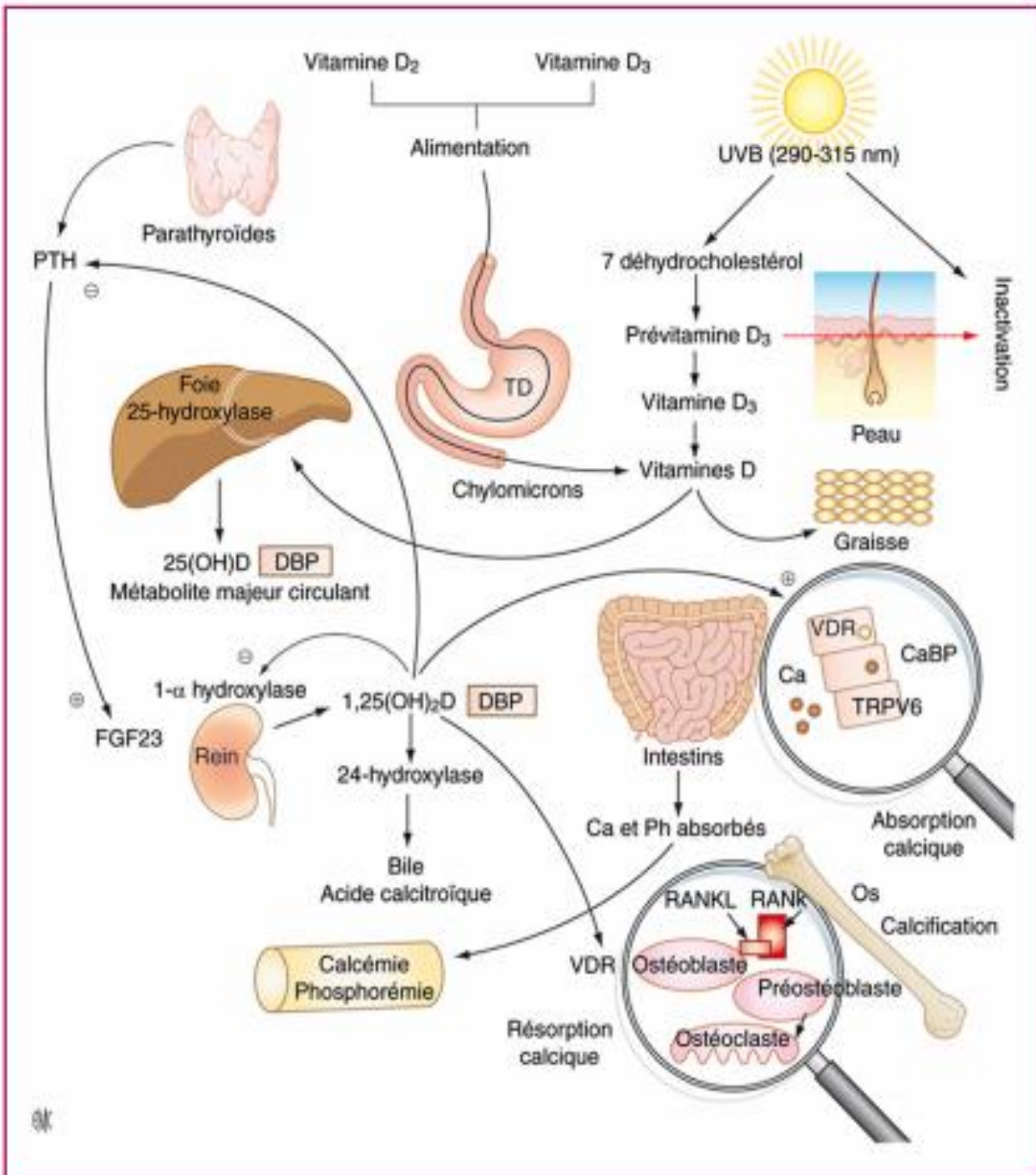


Figure 3.- Métabolisme de la vitamine D (MALLET, 2014).

En effet, contrairement à d'autres hormones, la génération de la vitamine D est un processus complexe du fait des diverses sources d'apport, des différents sites de production (peau, foie, rein) et de l'influence de plusieurs facteurs comme le statut phosphocalcique (LECCIA, 2013). Le

métabolite actif de la vitamine D, le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ présente à la fois des effets génomiques et non-génomiques (LANDRIER *et al.*, 2014).

I.3.1.- Voie génomique

Une grande partie de la signalisation de la vitamine D se produit par la liaison de calcitriol (Figure 4), la forme active de vitamine D, à son récepteur nucléaire apparenté à la vitamine D (VDR). Un hétérodimère, formé avec le récepteur X rétinolde (RXR), puis lie des séquences génomiques spécifiques (éléments de réponse à la vitamine D, ou VDRE) agissant pour influencer la transcription des gènes (RAMAGOPALAN *et al.*, 2010).

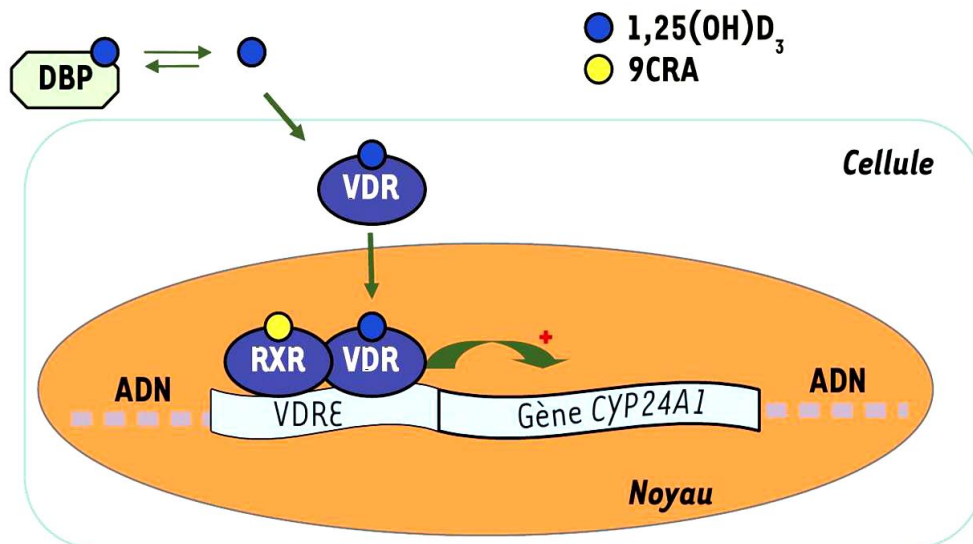


Figure 4.- Schéma de la voie génomique de la vitamine D (AIT ABDERRAHMANE, 2016).

I.3.2.- Voie non génomique

Il est reconnu que le $1,25\text{-OH}_2\text{Vitamine D}_3$ exerce également des actions non génomiques qui se manifestent principalement par l'activation de molécules de signalisation, telles que la phospholipase C et la phospholipase A2 (PLA2), la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) et la génération rapide de seconds messagers (Ca^{2+} , AMP cyclique, acides gras et 3-phosphoinositides comme le phosphatidylinositol 3,4,5 trisphosphate). Les seconds messagers générés sont accompagnés de l'activation de protéines kinases telles que la protéine kinase A, les protéines kinases activées par les mitogènes (MAP), la protéine kinase C (PKC) et la Ca^{2+} -calmoduline kinase

II. Les actions non génomiques incluent également l'ouverture des canaux de Ca^{2+} et de Cl^- (HUI et al., 2016). Il est important de souligner que des travaux très récents ont montrés l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide, ce qui confirme le rôle central de VDR dans la médiation des effets de la vitamine D (LANDNDRIER et al., 2014).

I.4.- Effets de la vitamine D

I.4.1.- Au niveau osseux

Il semblerait que la principale mission physiologique de la vitamine D soit le maintien de l'homéostasie calcique. Ceci explique le rôle ambigu exercé par cette molécule car elle inhibe directement le processus de minéralisation au niveau de l'os en augmentant les concentrations locales en pyrophosphate pour maintenir la calcémie. Quoi qu'il en soit, les effets directs de la vitamine D sur les cellules osseuses sont bien décrits. La réponse biologique est initiée par la liaison du $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sur son récepteur le VDR qui appartient à la super famille des récepteurs nucléaires. Ceci déclenche une hétérodimérisation avec le RXR (retinoid X receptor). Des travaux récents ont permis de révéler que le complexe VDR et RXR forme une architecture ouverte avec le domaine de liaison de la vitamine D, orientée presque perpendiculairement au domaine de liaison à l'ADN. Cette structure suggère une coopération entre les deux domaines, qui agiraient ensemble pour induire une régulation très fine de l'expression des gènes cibles, après recrutement de co-activateurs ou co-répresseurs. De nombreuses protéines de la matrice osseuse, telles que l'ostéocalcine, l'ostéopontine, ou encore le collagène de type 1, possèdent des éléments de réponse au VDR et constituent donc des cibles de régulation pour la vitamine D (COXAM et al., 2014).

I.4.2.- Au niveau rénal

Les effets de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sur le rein sont complexes. L'un des effets majeurs de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est de contrôler son homéostasie en inhibant l' α -hydroxylase, en stimulant la 24-hydroxylase et en induisant l'expression de la mégaline dans le tubule proximal contourné. La réalité de l'implication de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ dans le traitement du calcium et des phosphates par le rein reste controversée à cause de ses effets sur la PTH et sur l'absorption intestinale du calcium et des phosphates, qui affecte la charge filtrée de ces deux ions. La $25(\text{OH})_2\text{D}$ augmente la réabsorption de Ca^{2+} dans le tubule contourné distal/tubule connecteur, en augmentant l'expression des gènes codant pour TRPV5 et les « calbindins » (GUILLAND, 2015; CUEN, 2016).

I.4.3.- Autres effets de la vitamine D

La vitamine D est un élément clé de l'homéostasie du calcium et du phosphore (HCSP, 2022). Elle active l'absorption intestinale du calcium en contrôlant la voie transcellulaire, ainsi que celle du phosphore. Elle augmente aussi la mobilisation du calcium des os (BENALI, 2016) et maintien de l'homéostasie phosphocalcique (CHIKH, 2016).

La PTH (Parathormone) et la 1,25(OH)D sont les deux principales hormones qui contrôlent le métabolisme phosphocalcique. Les glandes parathyroïdes expriment des récepteurs sensibles au calcium (CaRS) capable de détecter les variations de la calcémie. Une baisse de la calcémie induit l'augmentation de la synthèse et la sécrétion de PTH (GUILLAND, 2015).

Des études récentes mettent en évidence l'influence de la vitamine D sur la croissance et la différenciation cellulaires. Ainsi, la vitamine D est supposée avoir un effet bénéfique dans la prévention des cancers (côlon, prostate, sein et autres), sur les maladies comme la sclérose en plaques, l'insulino-résistance, l'ostéoarthritis, l'hypertension artérielle, les maladies parodontales et les allergies. Son action sur le système immunitaire se traduit entre autres par sa fonction bactéricide contre *Mycobacterium tuberculosis* (BENALI, 2016).

La 1,25(OH)₂D est un puissant immun-modulateur. Elle participe à la régulation de la réponse innée tout en exerçant une action inhibitrice sur le système immunitaire adaptatif en modulant les profils des cytokines de l'inflammation. La plupart des cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T, B et les cellules présentatrice d'antigène, telles que les cellules dendritiques et les macrophages, expriment le VDR et la 1 α -hydroxylase (LOPEZ *et al.*, 2021).

De plus, il existe une corrélation entre faible concentration sérique en 25(OH)D et risque accru d'évènements cardiovasculaires majeurs ou de décès d'origine cardiovasculaire mais la relation de causalité n'est pas définitivement établie. En effet, la vitamine D agit de façon directe et indirecte sur le système cardiovasculaire (BENALI, 2016).

L'autre fonction de la vitamine D est le maintien d'une fonction neuromusculaire satisfaisante qui se traduit par une force musculaire correcte, une bonne marche et un bon équilibre, tout cela réduisant le risque de chutes. Sur le plan physiologique, ce phénomène s'explique en partie par la liaison de la 1,25(OH)₂D aux récepteurs nucléaires spécifiques dans le tissu musculaire

déclenchant une synthèse protéique de *novo* dont le résultat est l'augmentation de la taille et du nombre des fibres musculaires de type II (BISCHOFF-FERRARI *et al.*, 2006).

I.5.- Déséquilibre de la vitamine D

Le meilleur marqueur pour évaluer le statut en vitamine D, et reflète de manière fiable les fractions des métabolites de la vitamine D est le taux de la 25(OH)D sérique (AMREIN *et al.*, 2020).

I.5.1.- Hypovitaminose D

Malgré le progrès dans le développement de dosages sensibles et précis pour le 25(OH)D, il reste un manque de consensus pour la concentration en 25(OH)D nécessaire pour une santé optimale (STOFFERS *et al.*, 2021).

Tableau 2.- Catégorisation du statut en vitamine D selon la concentration sérique en 25-OH-vitamine D (STOFFERS *et al.*, 2021).

Organisme	Suffisance en vitamine D	Insuffisance en vitamine D	Carence en vitamine D
Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets	>20 ng/ml (>50nmol/l)	12-20 ng /ml (30-50 nmol/l)	<12 ng/ ml (<30nmol/l)
American Academy of Pediatrics (AAP)	>20 ng/ml (>50nmol/l)	15-20ng/ml (40-50nmol/l)	<15 ng/ml
Institute of Medicine (IOM)	>20 ng/ml (>50nmol/l)	12-20ng/ml (30-50nmol/l)	<12ng/ml (<30nmol/l)
Pediatric Endocrine Society (PES)	>20 ng/ml (>50nmol/l)	15-20ng/ml (37.5-50nmol/l)	<15ng/ml (37.5nmol/l)
Endocrine Society	≥30ng/ml (≥75nmol/l)	20-29ng/ml (50-72.5nmol/l)	<20ng/ml (<50nmol/l)
National Kidney Foundation Kidney DiseaseOutcomes Quality Initiative (KDOQI)	>30ng/ml (≥75nmol/l)	16-30ng/ml (40-75nmol/l)	≤15ng/ml (≤37.5nmol/l)

L'hypovitaminose D est sous diagnostiquée, d'autant que les symptômes de cette carence sont peu spécifiques et frustes tel que asthénie, douleurs ostéomusculaires et faiblesse générale (AIT ABDERRAHMANE, 2016). Cependant, il peut se manifester par des signes osseux spécifiques chez l'enfant plus jeune, comme le craniotabès, le chapelet costal et/ou la déformation en varus ou valgus des membres inférieurs (GONZALEZ *et al.*, 2019).

I.5.2.- Facteurs de risque

Des études ont montré qu'il existe des différences significatives entre les sexes en termes de carence en vitamine D, les femmes étant plus touchées que les hommes (AIT ABDERRAHMANE *et al.*, 2017). Dans le cas de vieillissement, la production cutanée de le cholécalciférol diminue et donc même l'exposition à la lumière UV raisonnable peut ne pas être suffisante pour maintenir des taux normaux de 25-hydroxyvitamine D (PATEL *et al.*, 2021). La consommation des œufs ou d'aliments en contenant apparaissent comme un facteur protecteur d'hypovitaminose D (AIT ABDERRAHMANE *et al.*, 2017).

Chez les personnes de phototype VI à peau foncée, la mélanine réduit la capacité de la peau à produire la vitamine D en réponse à l'exposition au soleil (ISHAQ-KHAN *et al.*, 2020). Des études montrent que les personnes de phototype VI à la peau foncée ont besoin 6 fois plus d'exposition au soleil que les personnes de phototype II à la peau claire pour obtenir la même quantité de vitamine D (LAHRICHI *et al.*, 2021).

La synthèse de vitamine D varie selon des facteurs environnementaux, tels que la pollution de l'air (DRALI, 2020), et selon les saisons. En effet, pendant les mois d'hiver, les radiations sont moins intenses et de plus courte durée, ce qui explique la diminution de la synthèse de vitamine D pendant ces mois (DJENNANE *et al.*, 2015). En plus, la couverture de la surface cutanée par les habitudes vestimentaires de ces populations et l'utilisation de antisolaires réduit la production cutanée de [25(OH) D] (CYNTHIA, 2020).

La vitamine D est liposoluble, ce qui la rend déficiente chez les personnes qui souffrent de malabsorption des graisses telle qu'en cas des maladies inflammatoires de l'intestin, comme le syndrome de l'intestin court, la maladie cœliaque, en plus de nombreuses troubles du foie, des reins ... etc. (STOFFERS *et al.*, 2021). De plus, l'obésité est une cause de la carence en vitamine D en raison des grandes quantités de graisse sous cutanée, **bien** Bien que la vitamine D soit stockée dans

le tissu adipeux du corps, des études confirment que le taux croissant d'obésité dans le corps peut entraver le flux de la vitamine dans le système circulatoire (EGGELHORT, 2021). De même, les maladies génétiques comme le rachitisme pseudo-carenciel de type 1 qui est due à une mutation du CYP27B1 (gène de la 1- α -hydroxylase), entraîne une incapacité à convertir le 25(OH)D en 1,25(OH)₂D (BLANDINE, 2021) et comme le rachitisme pseudo-carenciel de type 2 qui s'agit d'une mutation inactivatrice par transmission autosomique récessive du récepteur de la vitamine D (VDR) en entraînant une résistance à la 1,25-OH₂ vitamine D3 (ISHAQ-KHANE *et al.*, 2020).

La utilisation de médicaments antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine), antinéoplasiques (cyclophosphamide), antirétroviraux (ritonavir), antibiotiques (rifampicine) et anti-inflammatoires (dexaméthasone) (GUTA, 2020) augmentent la transformation de la 25(OH)D et de 1,25(OH)₂D en composés inactifs favorisant ainsi l'hypovitaminose D (DJENNANE *et al.*, 2015).

I.5.3.- Conséquences d'une hypovitaminose D

La carence en 1,25-OH₂ vitamine D3 est responsable d'une diminution d'absorption de calcium dans le tractus intestinal ce qui entraîne une hypocalcémie avec hyperparathyroïdie secondaire. Afin de normaliser la calcémie, la PTH augmente une réabsorption tubulaire de calcium et une résorption osseuse (GONZALEZ *et al.*, 2019), ce qui provoque le rachitisme carenciel. Elle apparaît donc comme un ensemble de déformations osseuses responsables de troubles de la mobilité et de la fonction respiratoire en raison de la faiblesse des muscles de la poitrine et chez les filles, c'est une future source éventuelle de dystocie osseuse (SCHLIENGER *et al.*, 2019). En plus, l'ostéomalacie correspond à une ostéopathie généralisée de l'adulte qui provient d'un défaut de minéralisation du tissu ostéoïde de l'os cortical et de l'os trabéculaire. La principale cause de cette maladie est la déficience sévère et prolongée en vitamine D (BUTTACI, 2019). Aussi, l'insuffisance vitaminique D peut être à l'origine d'une ostéoporose chez les personnes âgées qui résulte d'une réduction de la masse osseuse et d'une altération de la microarchitecture trabéculaire (CAVALIER, 2019).

La mise en évidence de la 1- α -hydroxylase dans certaines cellules extrarénales, permettant une synthèse locale de 1-25(OH)₂D, soutient l'intérêt croissant des effets extra-osseux de la vitamine D. Il n'est donc pas étonnant que plusieurs associations ont pu être montrées la relation entre un déficit en vitamine D et un nombre important de pathologies telles que les maladies

cardiovasculaires, l'hypertension artérielle, le diabète, les cancers, les maladies inflammatoires ou la sclérose en plaques, et les infections tuberculose (TAQARORT *et al.*, 2020).

I.5.4.- Traitement d'une hypovitaminose D

Il existe deux types de molécules à consommer, soit l'ergocalciférol (ou D2) et le cholécalciférol (ou D3) (PATSEADOU *et al.*, 2020). Le protocole de correction d'une insuffisance en vitamine D consiste en une phase d'attaque, suivi d'une phase d'entretien. Plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés. Bien que la supplémentation journalière soit plus efficace (800 à 1200 UI/j), le choix d'une prise séquentielle apparaît comme plus pratique pour les malades. Il est proposé un schéma de correction (Figure 5) à l'aide d'ampoules de 100 000 UI de cholécalciférol basé sur les recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie (SMR) (LAHRICHI *et al.*, 2021). En phase d'entretien, la posologie journalière recommandée est autour d'une dose moyenne de 800 à 1200 UI/j (BUTTACI, 2019), qui peuvent être apportées sous plusieurs formes allant d'une administration quotidienne à trimestrielle, soit 800 à 1200 UI/jour de vitamine D2 ou de vitamine D3, 5600 à 7000 UI/semaine de vitamine D3, 25000 UI/mois de vitamine D3, ou 100 000 UI de vitamine D3 tous les 2 à 3 mois (LAHRICHI *et al.*, 2021).

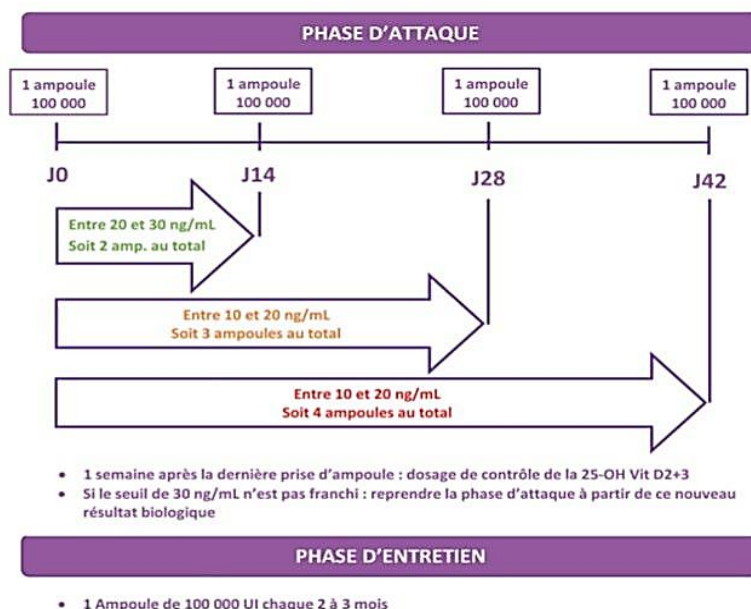


Figure 5.- Protocole de correction d'une insuffisance en vitamine D à l'aide d'ampoules dosées à 100 000 UI (LAHRICHI *et al.*, 2021)

I.5.2.- Hypervitaminose D

De nombreuses problèmes de santé publique sont apparus à cause de la carence en vitamine D (KHAN *et al.*, 2017). Environ 1 milliards de personnes souffrent d'une carence en vitamine D (PALACIOS et GONZALEZ., 2014; BLEIZGYS et KUROVSKIJ., 2018; DIMAKOPOULOS *et al.*, 2019), tandis que 50 % de la population mondiale a une insuffisance en vitamine D (FEGHALI., 2021). La sensibilisation du public à son divers avantages pour la santé est amplifiée (LIM et THADHANI., 2019; RAIZ *et al.*, 2019), ce qui a entraîné une demande accrue de tests de laboratoire pour mesurer les niveaux de vitamine D au cours des deux dernières décennies (GALIOR *et al.*, 2018; ADDASI *et al.*, 2021). De plus, la demande et la consommation de suppléments de vitamine D sont augmentées (KETHA *et al.*, 2015; FEGHALI., 2021). Ces suppléments de vitamine D ne sont pas réglementés et sont accessibles au public, ce qui a contribué à la tendance à la hausse de l'incidence et de la gravité de la surproduction et de la toxicité de la vitamine D (ADDASI *et al.*, 2021) appelé aussi toxicité de la vitamine D ou hypervitaminose D (MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA *et al.*, 2018).

I.5.2.1.- Symptômes

Les personnes atteintes de toxicité à la vitamine D peuvent être asymptomatiques ou présentant une gamme de signes et de symptômes différents, y compris les symptômes les plus visibles tels que nausées, vomissements, déshydratation, douleurs à l'estomac, perte d'appétit, irritabilité, maux de tête, constipation, miction, soif, fièvre, et retard de croissance (FARNAGH *et al.*, 2022), confusion et indifférence (MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA *et al.*, 2018). Cette diversité dans l'ensemble des symptômes observés chez les patients et les paramètres de laboratoire peut être attribuée à des différences dans le régime alimentaire, l'absorption gastro-intestinale, le stockage et le métabolisme de la vitamine D (FARIBA *et al.*, 2022). Des taux sériques de vitamine D supérieurs à 100 ng/mL (250 nmol/L) sont qualifiés d'hypervitaminose D tandis que des taux sériques supérieurs à 150 ng/mL (375 nmol/L) sont qualifiés d'intoxication (ÇAGLAR et TUGÇE ÇAGLAR., 2021).

I.5.2.2.- Causes

Le risque d'hypervitaminose D est réduit et reconnu (CORBETTA *et al.*, 2022). L'Hypervitaminose D est considérée comme une maladie rare, mais ses effets sur la santé sont très

graves s'ils ne sont pas immédiatement identifiés (MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA *et al.*, 2018). Cependant, la cause principale et la plus fréquente de l'hypervitaminose D est due à une cause exogène, qui peut survenir par une alimentation excessive (ARAKI *et al.*, 2011; CORBETTA *et al.*, 2022) et l'utilisation inappropriée ou régulière de doses extrêmement élevées de préparations pharmaceutiques de vitamine D (MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA *et al.*, 2018). Le coût de l'établissement d'une confirmation en laboratoire de la carence en vitamine D est élevé. Par conséquent, une grande partie de la thérapie à la vitamine D est prescrite de manière empirique sur des bases cliniques exposant la population à un risque de toxicité de la vitamine D (GRANT *et al.*, 2017 ;SHETTY *et al.*, 2019).

L'exacerbation de la prescription de préparations de vitamine D pour les douleurs corporelles non aiguës dans de nombreux endroits où de nombreux cas de carence en vitamine D sont enregistrés dans les pays en développement et les pays industrialisés (LIM et THADHANI, 2019). En plus, une augmentation marquée de l'automédication par les suppléments de vitamine D sans respect de la prescription ou des erreurs d'étiquetage des formulations de vitamine D et utilisation non intentionnelle sont représentés par l'administration de doses très élevées de vitamine D aux nourrissons et aux enfants pour les plaintes les plus simples telles que le retard de la dentition, la marche et la démarche trompeuse (MUNEER *et al.*, 2022). Bien que la vitamine D contienne un large index thérapeutique, les signes d'intoxication à la vitamine D n'apparaissent qu'au bout de longtemps à partir de fortes doses (HUANG *et al.*, 2020), où les niveaux toxiques sont notés lorsque les taux sériques de 25OH D dépassent 150 ng/ml (MUNEER *et al.*, 2022; CORBEE *et al.*, 2022), à cause des suppléments de vitamine D sous les formes D2 et D3 (AVIS, 2022).

I.5.2.3.- Conséquences

Le niveau de vitamine D peut être lié au niveau de calcium dans le sang, de sorte que la plupart des symptômes de l'hypervitaminose D sont compatibles avec une hypercalcémie sévère (MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA *et al.*, 2018; MATEO *et al.*, 2019). Comme l'augmentation de la vitamine D augmente l'absorption du calcium dans le système digestif, elle entraîne l'apparition des symptômes de faiblesse musculaire, d'hypertension artérielle, de calculs rénaux et, dans les cas extrêmes, d'insuffisance rénale, la dépôt de cristaux de phosphate de calcium dans les tissus mous de tout le corps, arythmie, calcification des vaisseaux coronaires et des valves cardiaques, et à la fin de la mort (GALIOR *et al.*, 2018).

I.5.2.4.- Traitement

Le traitement de l'hypervitaminose D dépend de la quantité ingérée et de la sévérité des signes cliniques (LIM et THADHANI, 2019). Les suppléments de vitamine D doivent être évités et il est conseillé aux patients atteints de maladie granulomateuse et de lymphome d'éviter l'exposition au soleil et à d'autres sources de rayonnement ultraviolet B. L'administration d'une solution isotonique de chlorure de sodium est recommandée pour corriger la déshydratation et restaurer la fonction rénale. Des diurétiques de l'anse peuvent être ajoutés une fois le volume restauré et maintenu. En cas de traitement prolongé avec du chlorure de sodium et des diurétiques de l'anse, il est important de remplacer le sodium, le potassium et le chlorure perdus (TEBBEN *et al.*, 2016).

Les liquides contenant du calcium doivent être évités. Une diminution de l'apport alimentaire en calcium est prescrite pour prévenir une nouvelle accumulation de calcium. Les corticostéroïdes réduisent l'absorption du calcium médiée par la vitamine D dans l'intestin, diminuent la résorption osseuse et augmentent l'excrétion rénale du calcium, ce qui est probablement dû à son effet sur l'hormone de régulation endocrinienne. De plus, le furosémide peut être administré pour améliorer l'excrétion rénale du calcium (SHARMA *et al.*, 2020).

CHPITRE II

Méthodologie de travail

Ce chapitre s'articule autour le principe d'étude, la présentation de la région d'étude et la méthodologie adoptée pour le présent travail.

II.1.-Principe d'étude

La Vitamine D est liposoluble et synthétisée de manière endogène dans l'épiderme à partir d'un dérivé du cholestérol (le 7-déhydrocholestérol) sous l'action des UVB (NTYONGA-PONO, 2014; CHIUDZU *et al.*, 2021). Sa structure chimique, sa métabolisation et son action incitent davantage à penser à une préhormone ou une hormone qu'à une vitamine (MENDONCA et NEGRO, 2020; DESPLAND *et al.*, 2021). La vitamine D a des implications à la fois osseuses et extra osseuses (SHULHAI *et al.*, 2019; BALUNGWE *et al.*, 2021). Ainsi, elle suscite un important gain d'intérêt auprès de la communauté scientifique en raison, d'une part, de ses effets sur l'organisme, et d'autre part, au caractère de sa déficience observé chez la population (BOUR et NEJJAR, 2017). Ces dernières années, la prévalence des carences en vitamines, en particulier la carence en vitamine D et ses conséquences semble augmenter à l'échelle mondiale, où la carence en vitamine D touche plus de la moitié de la population générale (EGGEL-HORT *et al.*, 2021), dont l'impact sur la santé humaine est crucial en raison de la relation entre une carence en vitamine D et un risque accru de de nombreuses maladies (RABAR, 2023). Le présent travail vise vers une étude descriptive de la prévalence de déséquilibre des taux de vitamine D chez les individus de la population de la wilaya d'El Oued. Le choix de ce sujet est dû aux effets alarmants des niveaux anormaux de vitamine D et la prise de conscience de son importance.

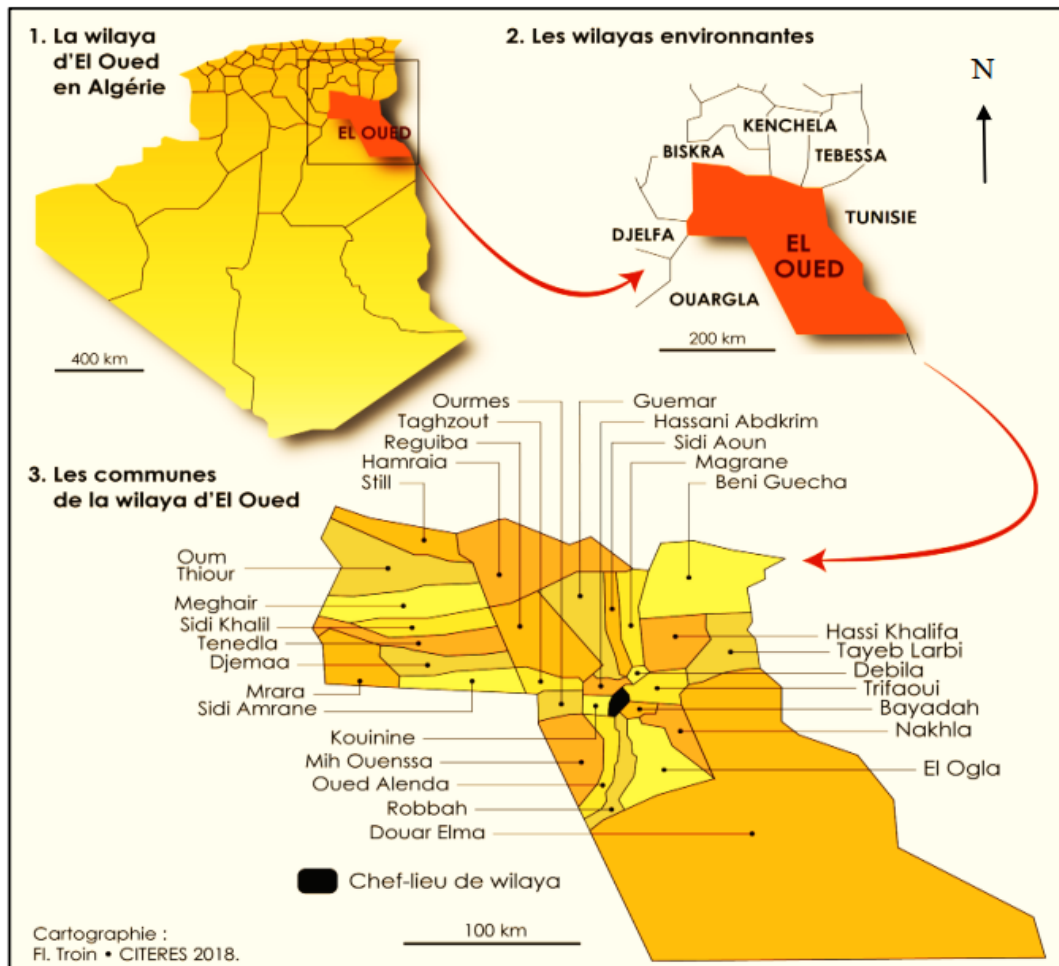
II.2.-Région d'étude

La région d'étude est présentée par la wilaya d'El Oued; l'une des principales oasis (MILOUDI et REMINI, 2018) localisée au sud-est de l'Algérie (DAVIAULT, 1947; KHOLLADI, 2005; LAICHE, 2021). Elle couvre une superficie de 44581 km² et compte 677547 habitants. La densité de la population de la Wilaya d'El Oued est de 15,2 habitants par km² (LAICHE, 2021).

II.2.1.- Position géographique

La wilaya d'El Oued est caractérisée par les coordonnées géographiques de 33°12' N à 33°35'N et de 6°50'E à 6°51'E (GUEZOUL *et al.*, 2013). Elle est limitée au nord et à l'ouest par la wilaya de Biskra, au sud par la wilaya de Ouargla, et à l'est par les wilayas de Khenchela et de Tébessa et par la Tunisie (MEDARAG *et al.*, 2009; LAICHE, 2021). La longueur de sa frontalière avec la Tunisie est d'environ 300 Kms. Elle est couverte par le grand Erg Oriental sur

les 2/3 de son territoire (KHOULDAT *et al.*, 2011). Elle comprend 12 daïras et 30 communes (LAICHE, 2021). La commune d'El Oued, également chef-lieu de daïra et de wilaya, occupe pratiquement le centre de la région. Elle est délimitée par la commune de Oued Alenda à l'ouest, par la commune de Trifaoui à l'est, par les communes de Kouinine et de Hassani Abdelkrim au nord, et par la commune de Bayadha au sud (MEDARAG *et al.*, 2009).



II.2.2.- Caractéristiques climatiques

Du fait de sa position continentale et de la proximité de l'équateur, la wilaya d'El Oued est caractérisée par un climat saharien et par un milieu aride (DJOUHRI *et al.*, 2023). Elle enregistre en moyenne une température allant de 1°C en hiver jusqu'à 48°C en été, avec une pluviométrie faible qui ne dépassant pas une moyenne de 80mm à 100mm par année (MEDARAG *et al.*, 2009).

De par sa situation géographique, l'Algérie dispose d'un gisement solaire énorme (OUDRANE, 2018). La durée d'insolation moyenne dans le Sud Algérien est de l'ordre de 3500 h/an qui est la plus importante au monde (MECHRI et ROUSSI, 2022). Elle est toujours supérieure à 8 Heure/Jour sur la majorité du territoire (fig. 7) (BENATIALLAH, 2019).

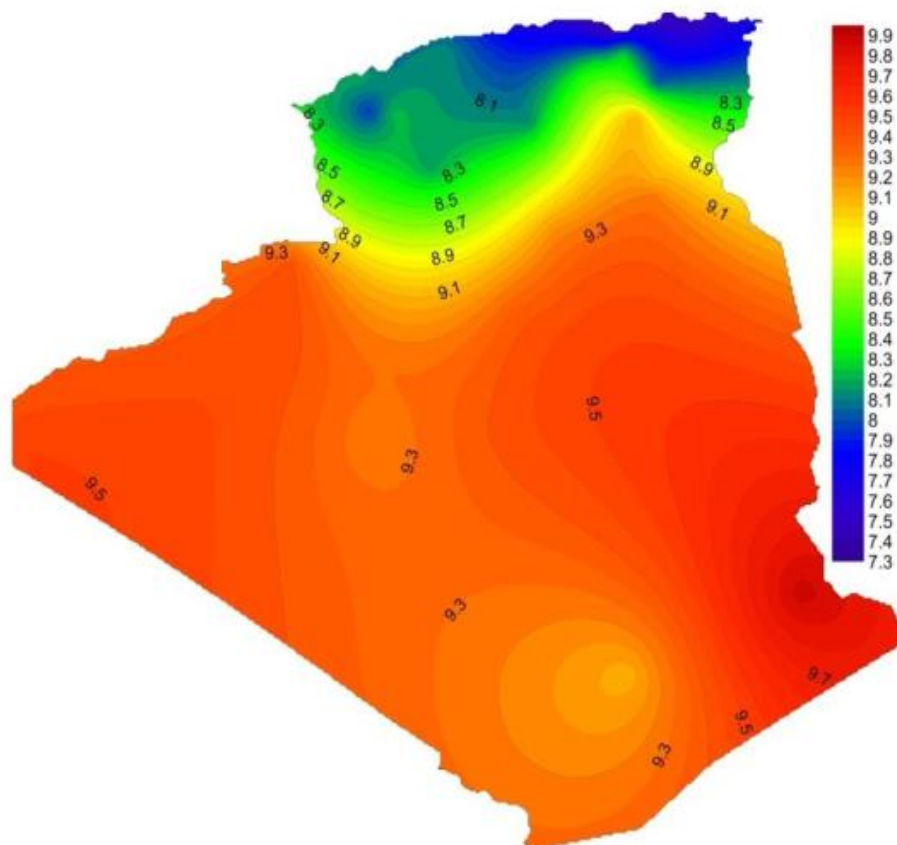


Figure 7.- Carte de la durée moyenne d'ensoleillement annuel en heure de 1983 à 2012 (BENATIALLAH, 2019)

II.3.- Méthodes d'étude

La méthode d'étude regroupe la source et la nature des données recueillies.

II.3.1.- Source des données

Les informations sont collectées auprès de laboratoire d'analyse médical d'Al-Medjed, où il est étudié les résultats des analyses de vitamine D des différents individus. Les données sont assemblées à partir des résultats d'analyses médicales d'une période de quatre (4) ans, dont de janvier 2019 jusqu'à décembre 2022.



Figure 8.- Localisation régional du laboratoire d'analyses médicales El Medjed à EL Oued

II.3.1.- Recueil des données

Les données médicales sont collectées à partir des comptes rendus des malades issus du laboratoire Al-Medjed dans la wilaya d'El Oued où il est retenu le sexe, l'âge, la région de résidence et le taux de la vitamine D. Les différents taux de vitamine D sont classés dans des intervalles précis pour déterminer les cas de carence, d'insuffisance, normaux et de toxicité.

II.4.- Présentation des données

Après la saisie des données, les résultats sont exprimés en pourcentage par cercles relatives, et en valeur par diagramme à barres. La représentation graphique est réalisée par le logiciel de la suite bureautique Office de Microsoft (Excel). Une analyse statistique des données est réalisée à l'aide d'Excel-stat (version.2016.02.28451), par une analyse des correspondances multiples (ACM) à fin de déterminer les différentes corrélations existantes entre les variables étudiées.

CHAPITRE III

Résultats et discussion

Dans le présent chapitre, il est exposé les différents résultats obtenus et une discussion des différentes observations constatées.

III.1.- Résultats

A partir d'un total de 11741 comptes rendus d'analyse de la vitamine D, les résultats obtenus indiquent une répartition des cas sur le sexe, l'âge, la région de résidence, le temps et le statut vitaminique, dont carence, insuffisance, normal ou hypervitaminose.

III.1.1.- Répartition des cas selon le sexe

Selon le sexe (fig. 9), il est distingué une prédominance chez les femmes à 82% (9630 cas) par rapport aux hommes à 18% (2111 cas), avec ratio Femme/ Homme de 4.56.

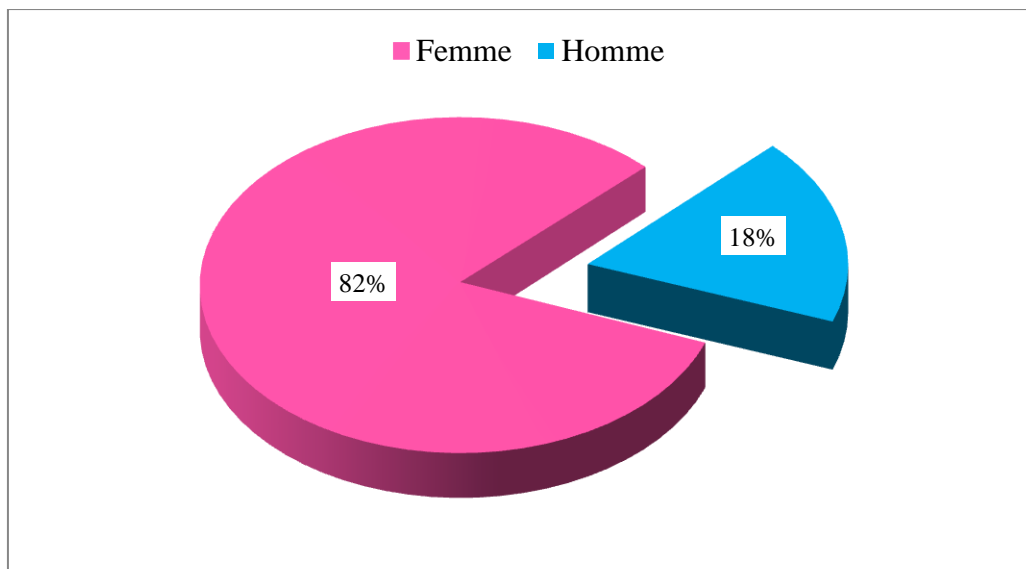


Figure.9.- Répartition des cas selon le sexe

Par ailleurs, il est noté un nombre de 2092 individus en carence de vit D, dont 1949 femmes et 143 hommes. Il est également indiqué un nombre de 5859 individus en cas insuffisance de vit D, soit 4920 femmes et 939 hommes. De même, il est marqué un nombre 3749 individus aux taux normales de vit D avec 2729 femmes et 1020 hommes. De plus, il est observé la présence de 41 individus souffrants d'hypervitaminose D, dont 32 femmes et 9 hommes (fig. 10).

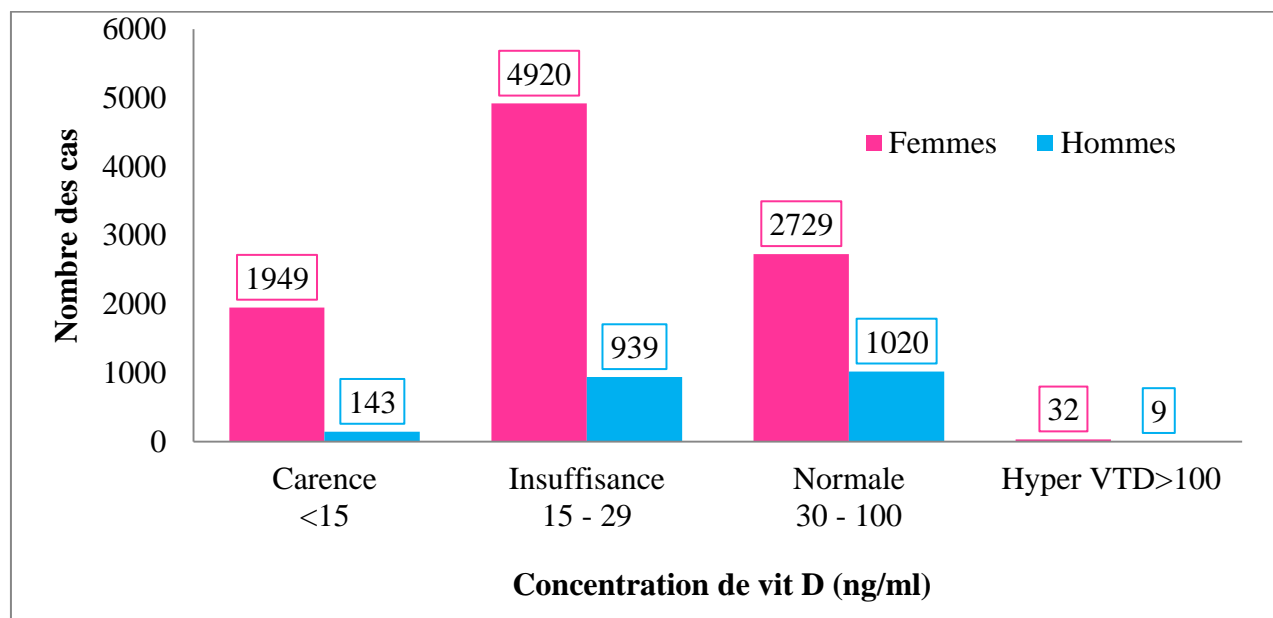


Figure 10.- Répartition des statuts vitaminiques D selon le sexe

III.1.2.- Répartition des cas selon les tranches d'âge

La figure 11 montre des différences dans la demande des analyses médicales de vitamine D sur les différentes catégories d'âge. Ainsi, il est marqué que la catégorie 30 à 40 ans ayant plus de demandes d'analyses de vit D, suivie par le groupe de 20 à 30 ans. Il est également constaté une nette baisse de la demande d'analyses de vit D pour la catégorie 40 à 50 et 50 à 60 ans, suivie par les deux catégories 10-20 à 0-10 ans. Comme pour le reste des groupes de plus de 60 ans, il est noté une forte diminution de la demande d'analyses de vit D, atteignant 26 demandes pour la catégorie 90 à 100 ans. De plus, chez les femmes, il est remarqué une augmentation de la demande d'analyses de vit D avec une augmentation de l'âge, de 0 à 40 ans, atteignant une valeur maximale de 2820 demandes, puis le nombre de demandes diminue à partir de 40 à 100 ans, en atteignant une valeur de 16 cas. Pour les hommes, il est signalé une légère fluctuation au fur et à mesure que l'âge progresse de 0 à 40 ans, dont les demandes atteignent la valeur la plus élevée par 382 demandes, puis d'une baisse jusqu'à la valeur de 10 demandes pour les individus de 90 à 100 ans.

A partir de la figure 12, les catégories 20 à 30 ans et 30 à 40 ans présentent les valeurs les plus élevées, soit respectivement 1198 et 1452 des personnes aux niveaux insuffisants de vit D. de plus, les cas d'hypervitaminose D sont très peu nombreux, dont pas plus de 10 cas pour chaque catégorie.

Par ailleurs, il est observé que les valeurs des normales et de la carence en vit D chez les hommes sont relativement similaires dans tous les groupes d'âge (fig. 13). Les cas normaux atteignent une valeur maximale de 219 pour la catégorie 30 à 40 ans, tandis que les cas d'insuffisance indique une valeur de 120 pour 0 à 10 ans. Les valeurs des différents cas sont décroissantes après l'âge de 40 ans. De même, le nombre de cas de la carence est beaucoup plus faible par rapport aux cas normaux et d'insuffisance dans toutes les catégories, dont un nombre de 26 cas pour 20 à 30 ans jusqu'à 1 cas pour la catégorie 90 à 100 ans. Ainsi, il est constaté qu'il n'y a pas de cas d'hypervitaminose D chez l'homme sauf pour les catégories 0 à 10 ans et 60 à 70 ans.

III.1.3.- Répartition des cas selon la région de résidence

A partir de la figure 18, il apparaît clairement que la commune d'El-Oued est la plus présentées par 5438 demandes d'analyses de vit D, suivie de la commune de Robbah (1142 demandes) et de Guemar (1026 demandes). De plus, il est indiqué que les femmes sont les plus touchées par l'insuffisance en vitamine D que les hommes dans toutes les communes de la région, dont 2140 cas à El-Oued, 496 cas à Robbah, 429 cas à Guemar, 262 cas à Bayadha pour les femmes et 512 à El-Oued, 91 à Robbah, 86 à Guemar, 40 à Bayadha pour les hommes. Ainsi, il est observé que les femmes ont un taux normal de vitamine D plus élevé que les hommes dans toutes les régions, dont 1292 cas des femmes et 562 cas des hommes à El-Oued. En outre, il est noté que les femmes sont les plus touchées par la carence en vitamine D que les hommes dans toutes les régions, soit 828 femmes et 78 hommes à la commune d'El-Oued. De même, il est constaté que les femmes sont les plus touchées par la toxicité en vitamine D que les hommes dans toutes les régions, 20 femmes et 6 hommes à la commune d'El-Oued.

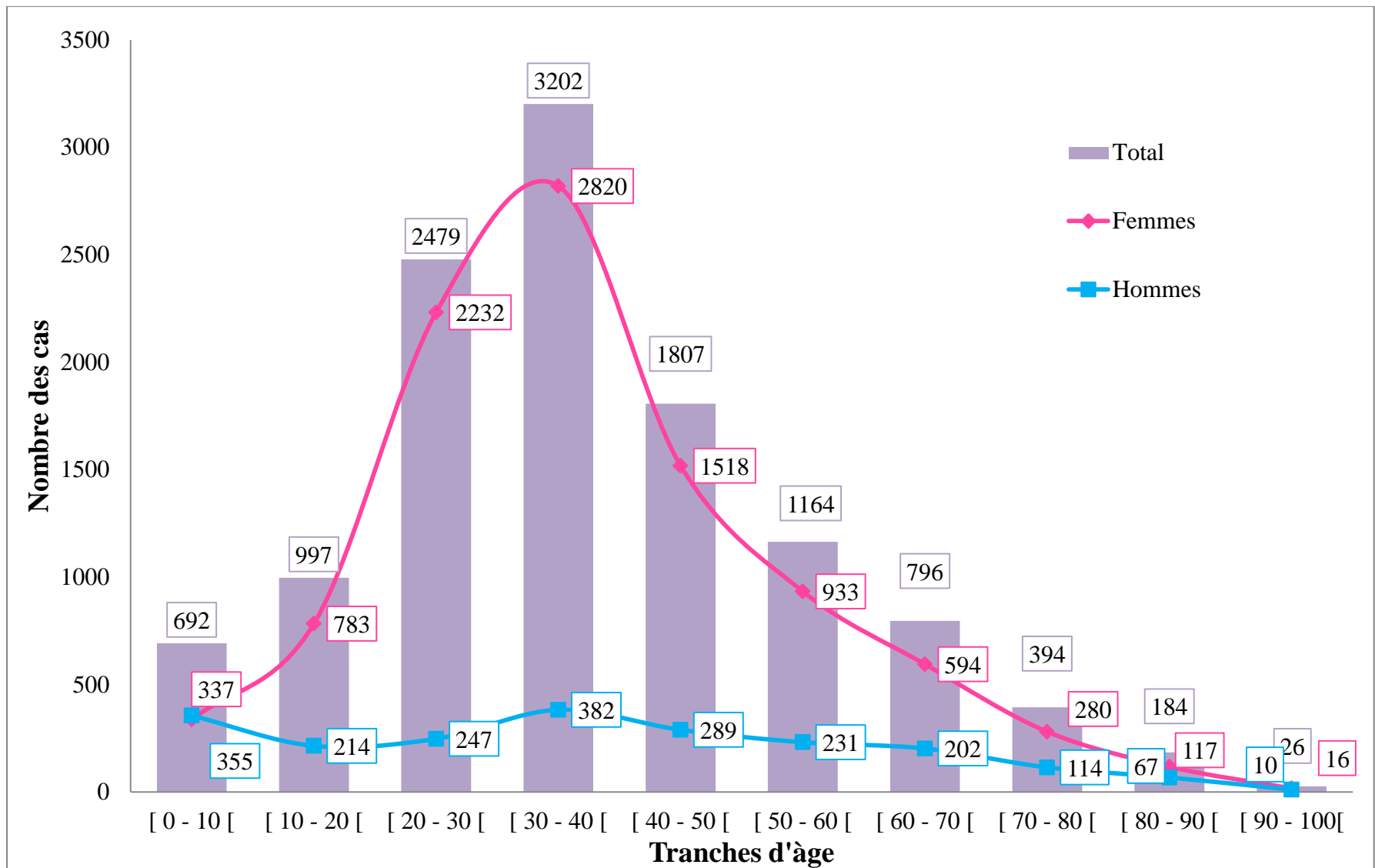


Figure 11.-Répartition des cas selon les catégories d'âge

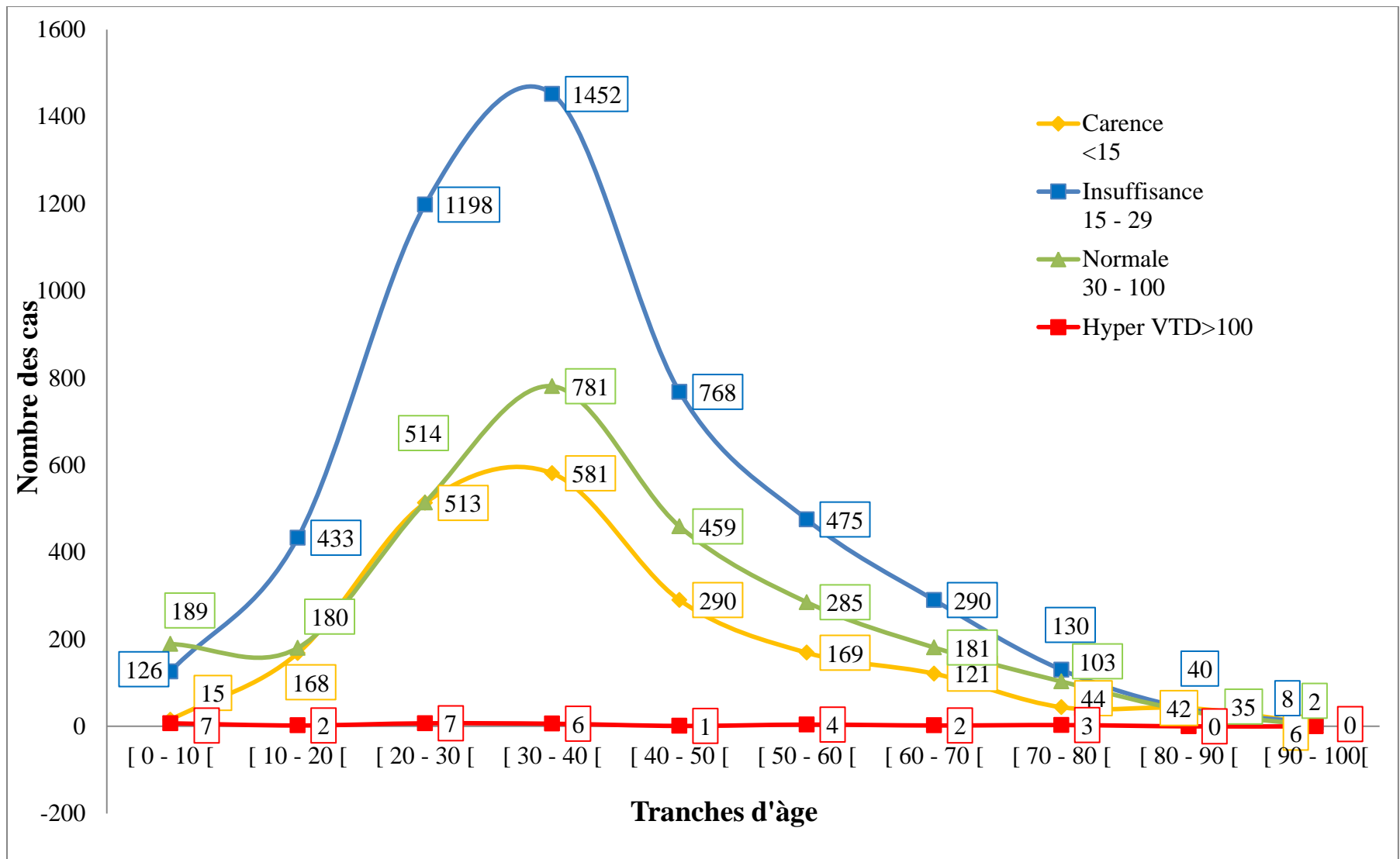


Figure.12.- Statuts de la vitamine D des femmes des différents groupes d'âge

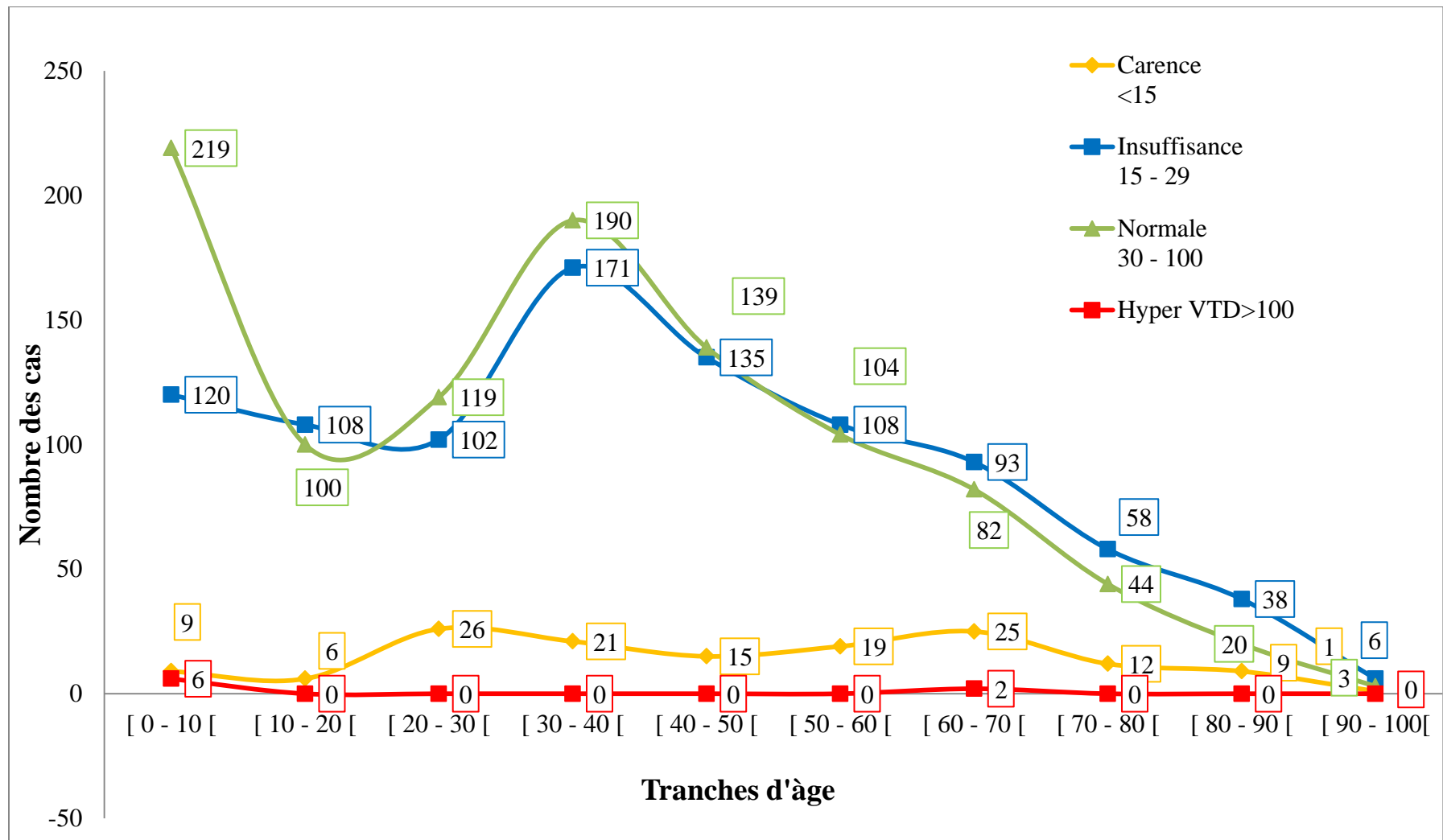


Figure.13.- Statuts de la vitamine D des hommes des différents groupes d'âge

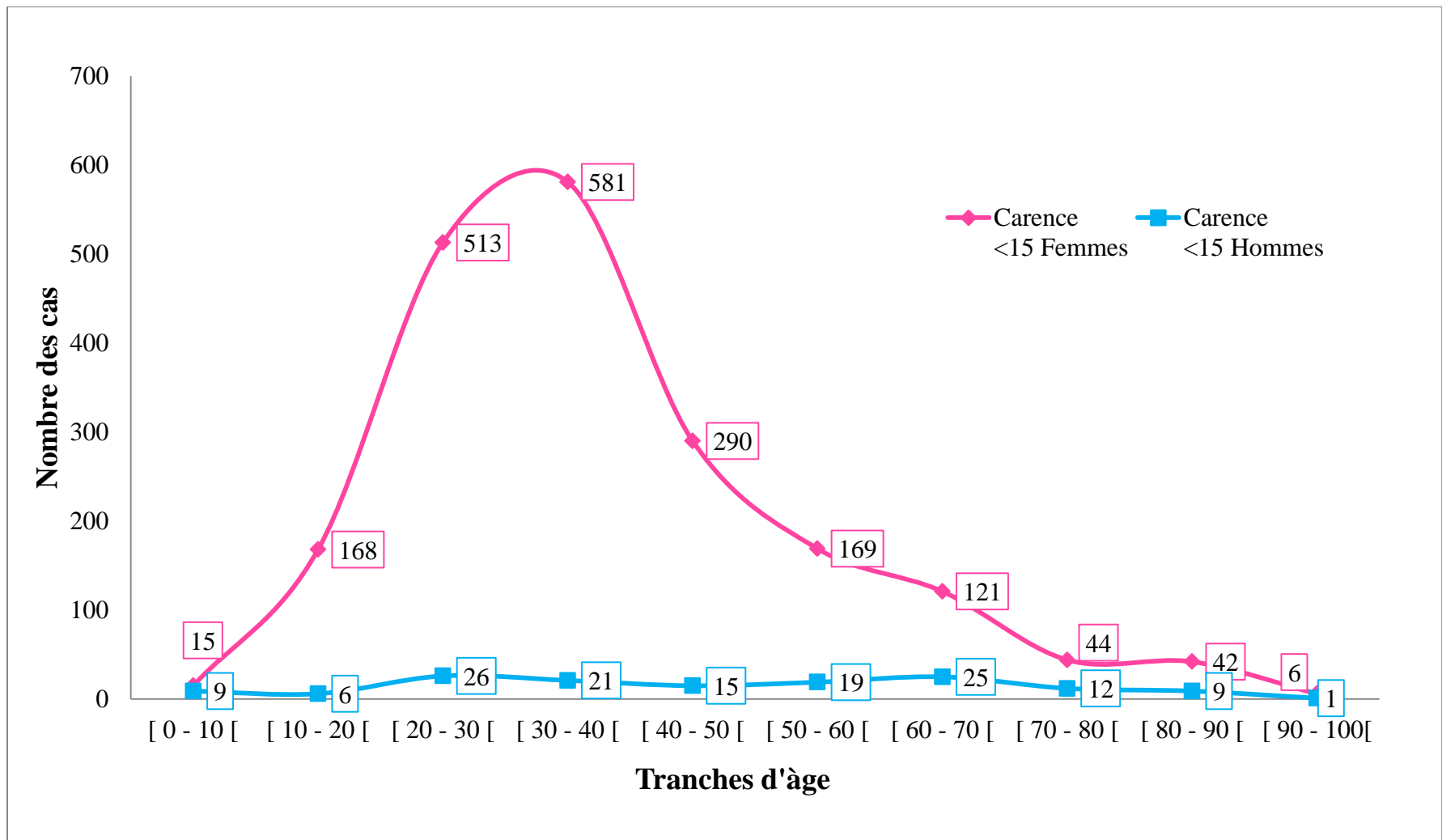


Figure 14.- Répartition des cas de la carence en vitamine D selon les catégories d'âge

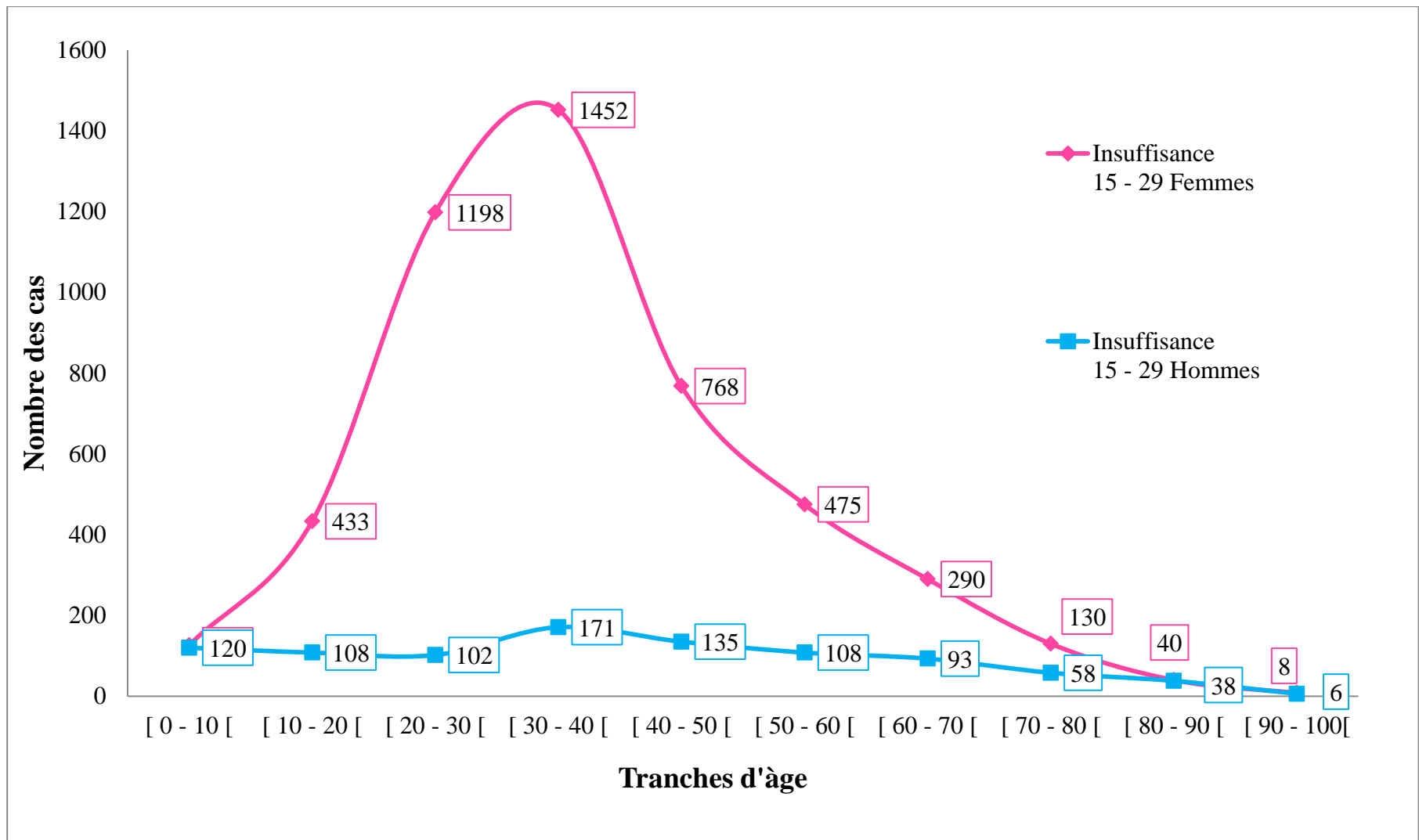


Figure 15.- Répartition des cas de l'insuffisance en vitamine D selon les catégories d'âge

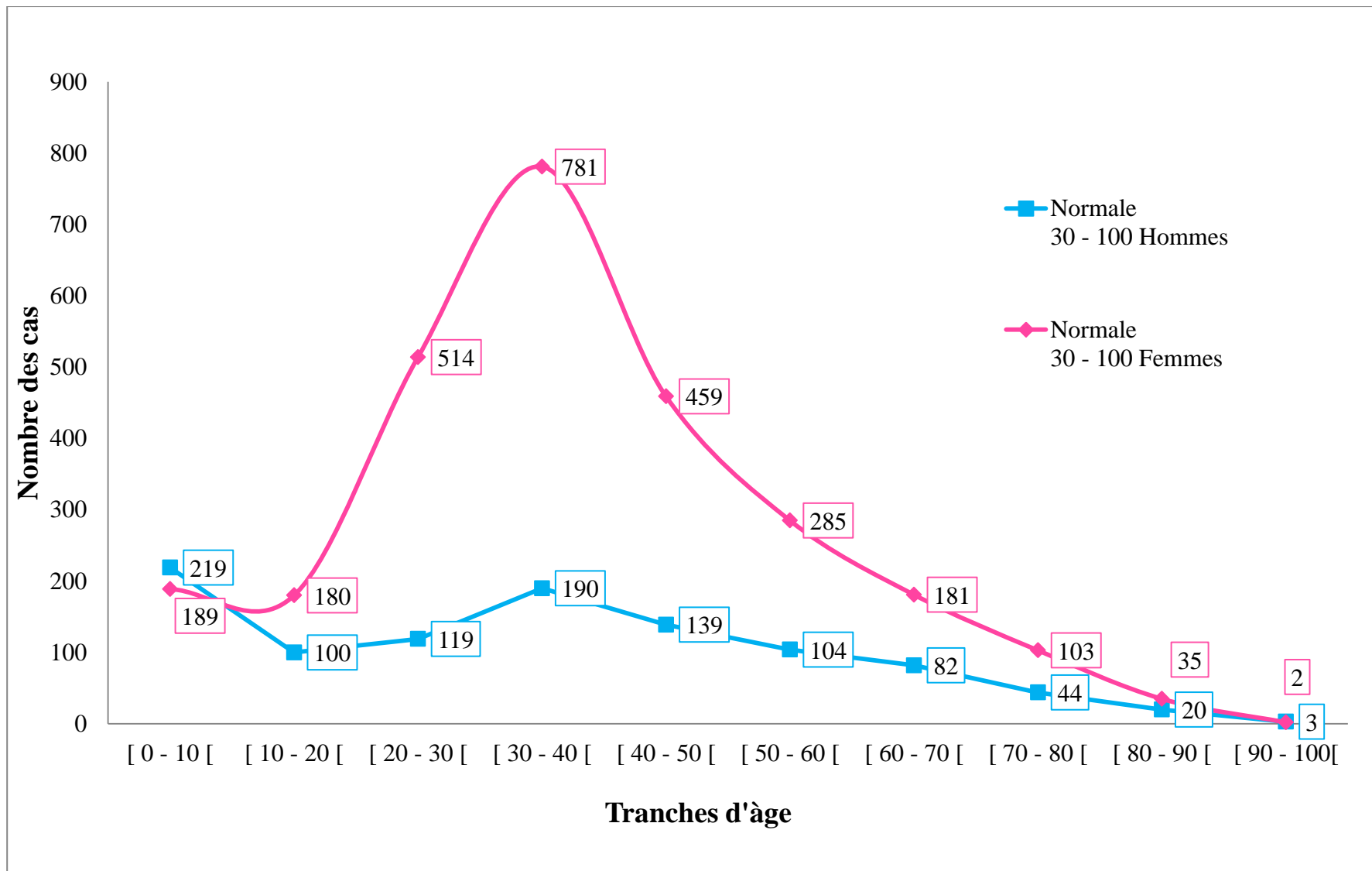


Figure 16.- Répartition des cas aux niveaux normaux en vitamine D selon les catégories d'âge

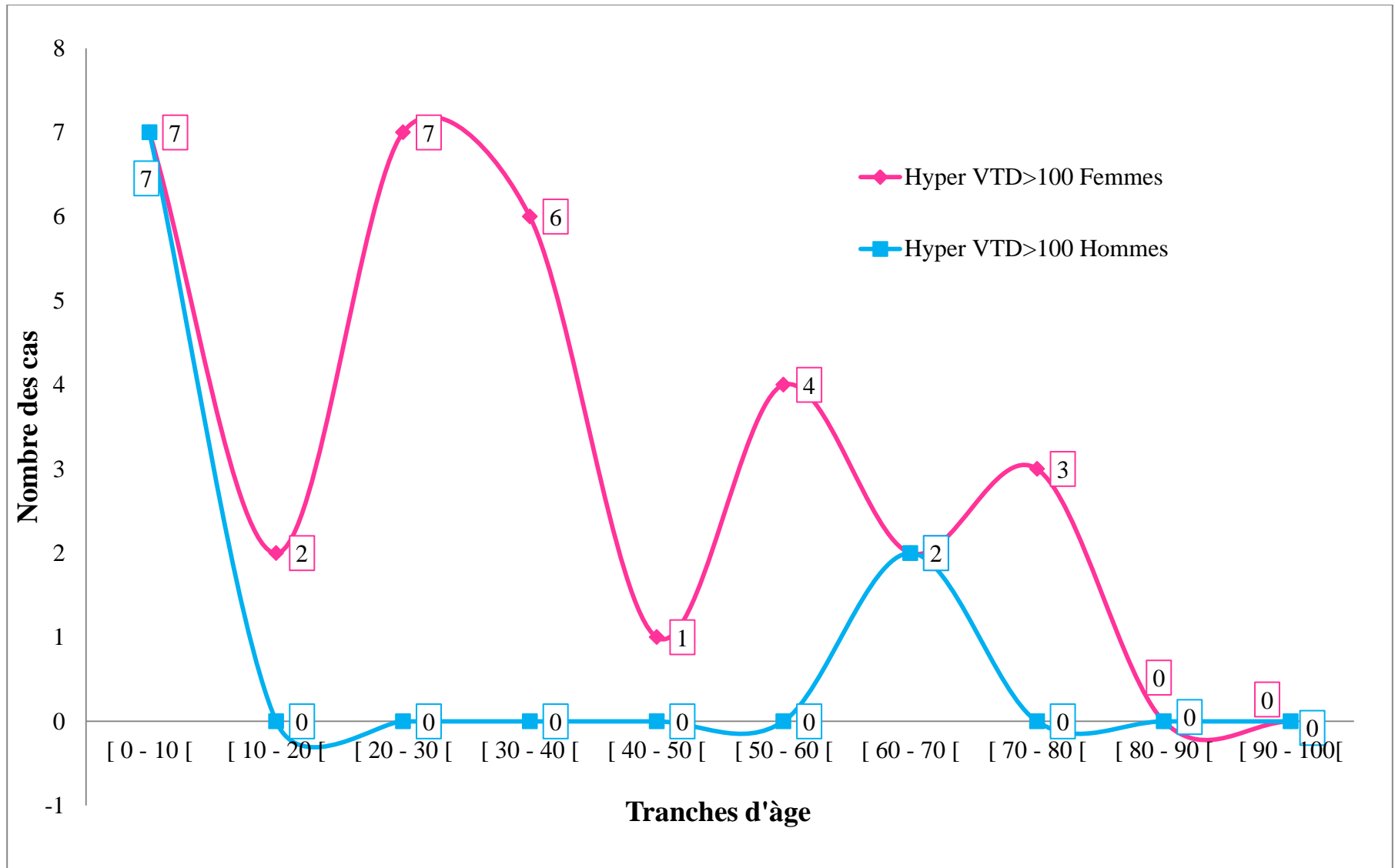


Figure 17.- Répartition des cas d'hypervitaminose D selon les catégories d'âge

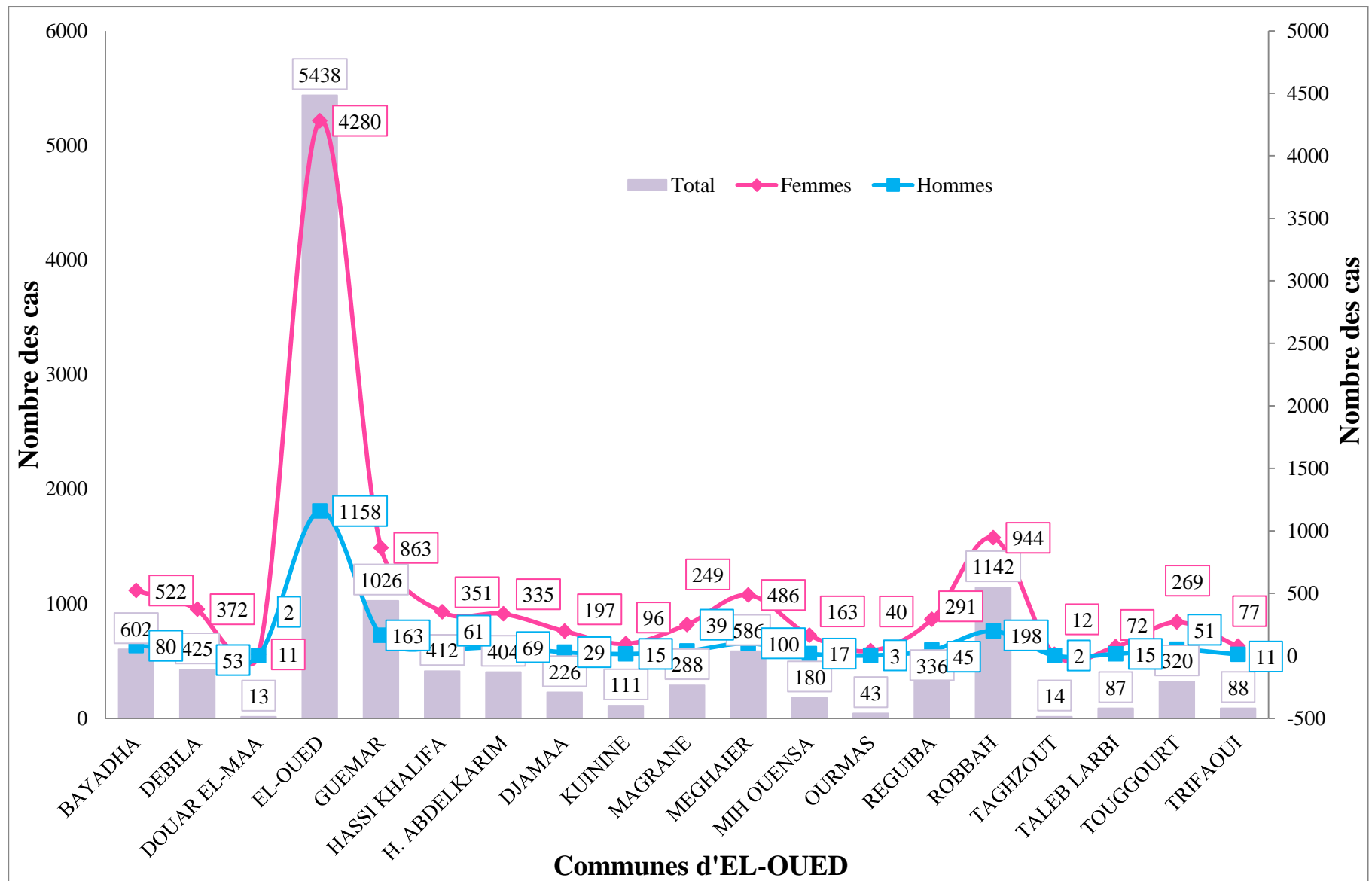


Figure 18.- Répartition des demandes d'analyses de vitamine D selon les communes d'EL-OUED

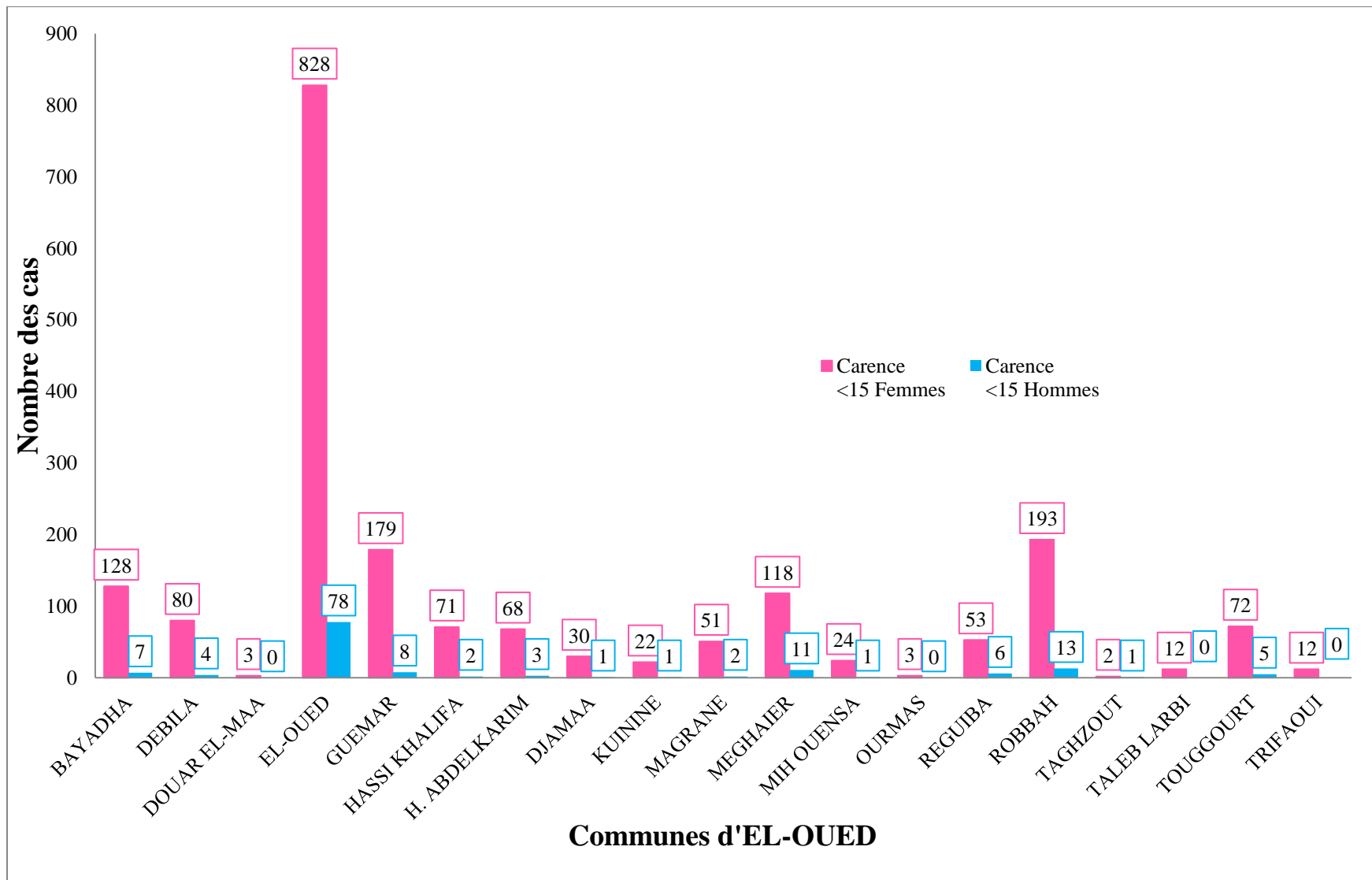


Figure 19.- Répartition des cas de la carence en vit D selon le sexe et les communes d'EL-OUED

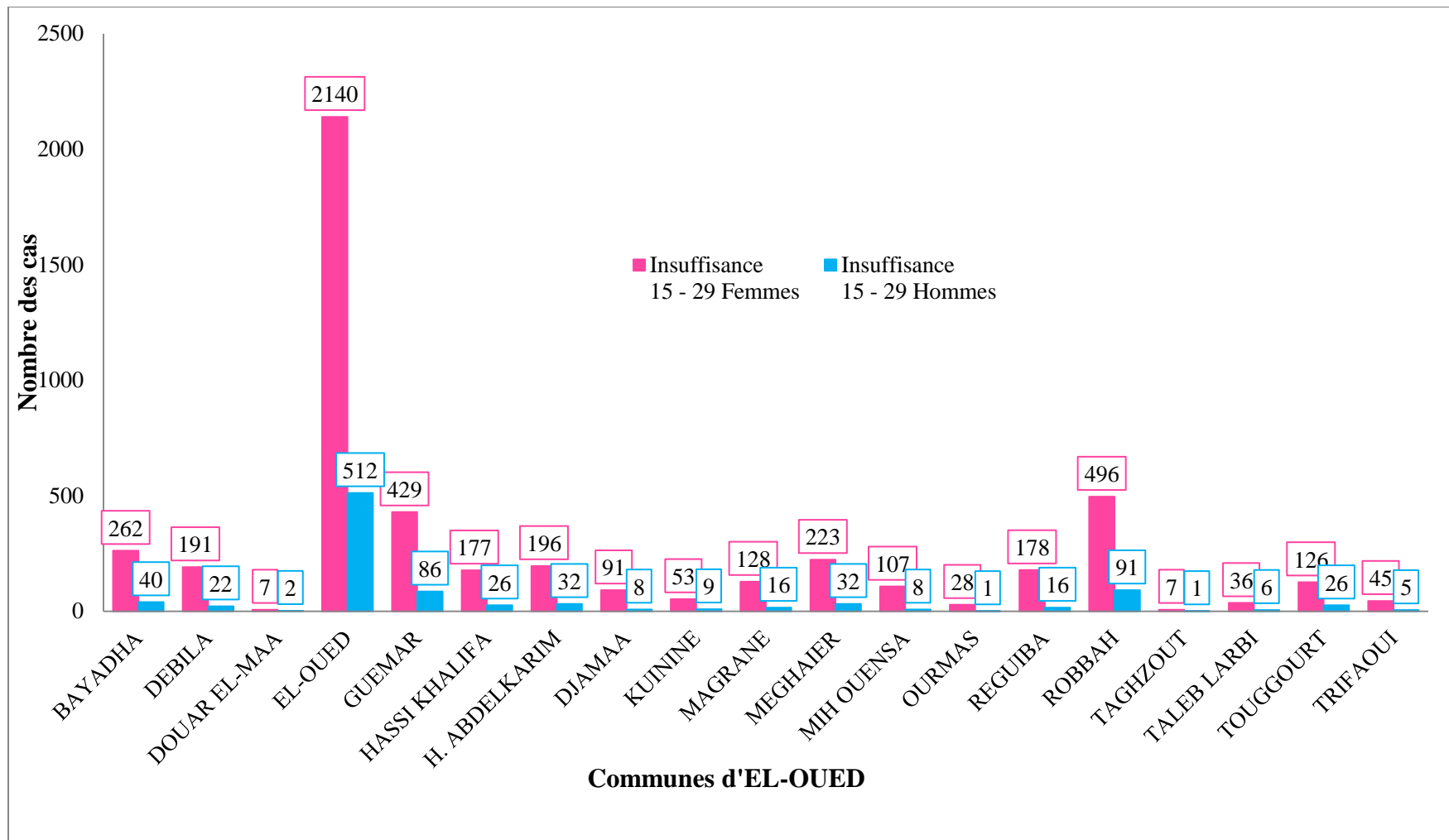


Figure 20.- Répartition des cas d'insuffisance en vit D selon le sexe et les communes d'EL-OUED

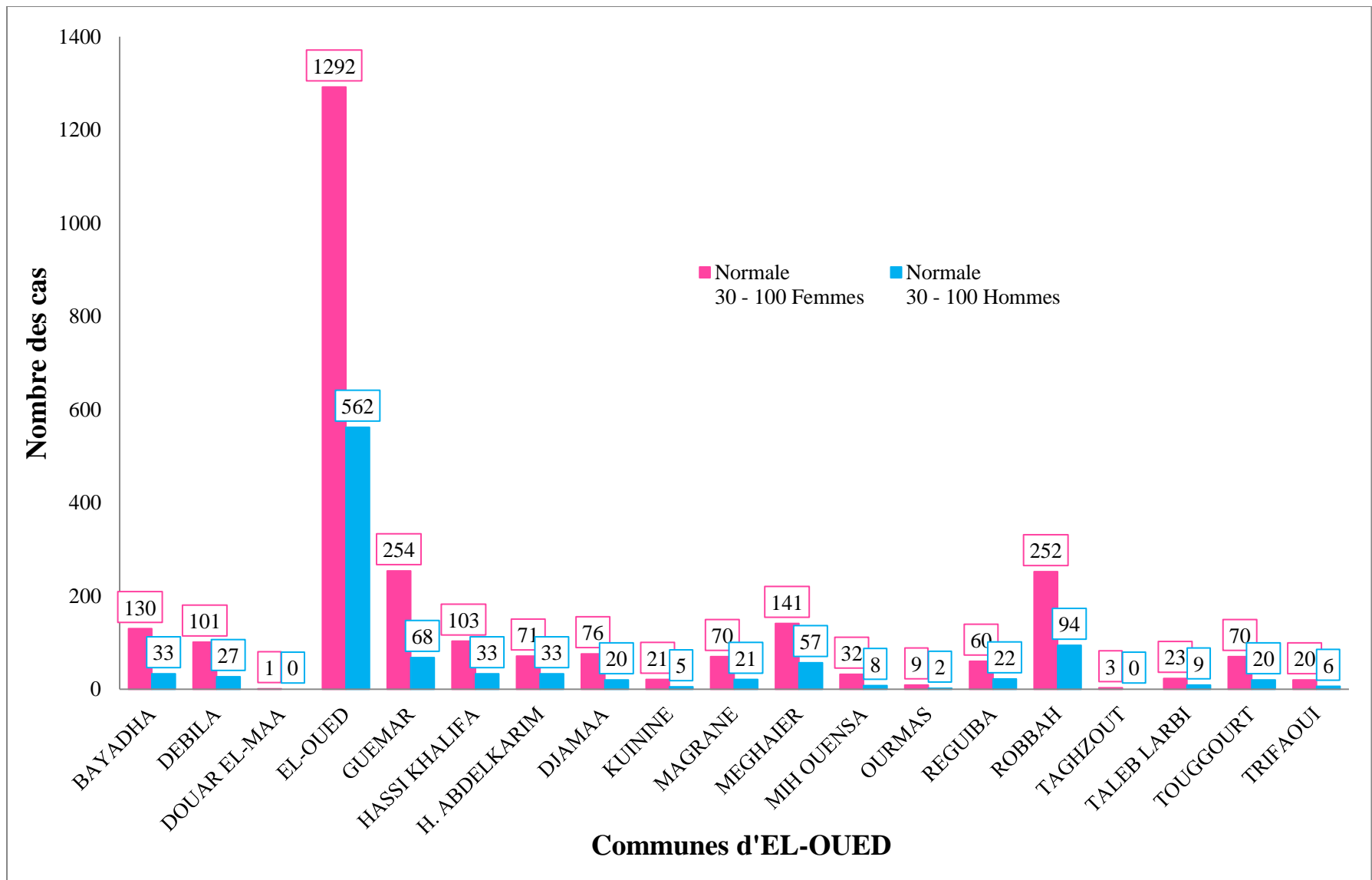


Figure 21.- Répartition des cas aux niveaux normaux de vit D selon le sexe et les communes d'EL-OUED

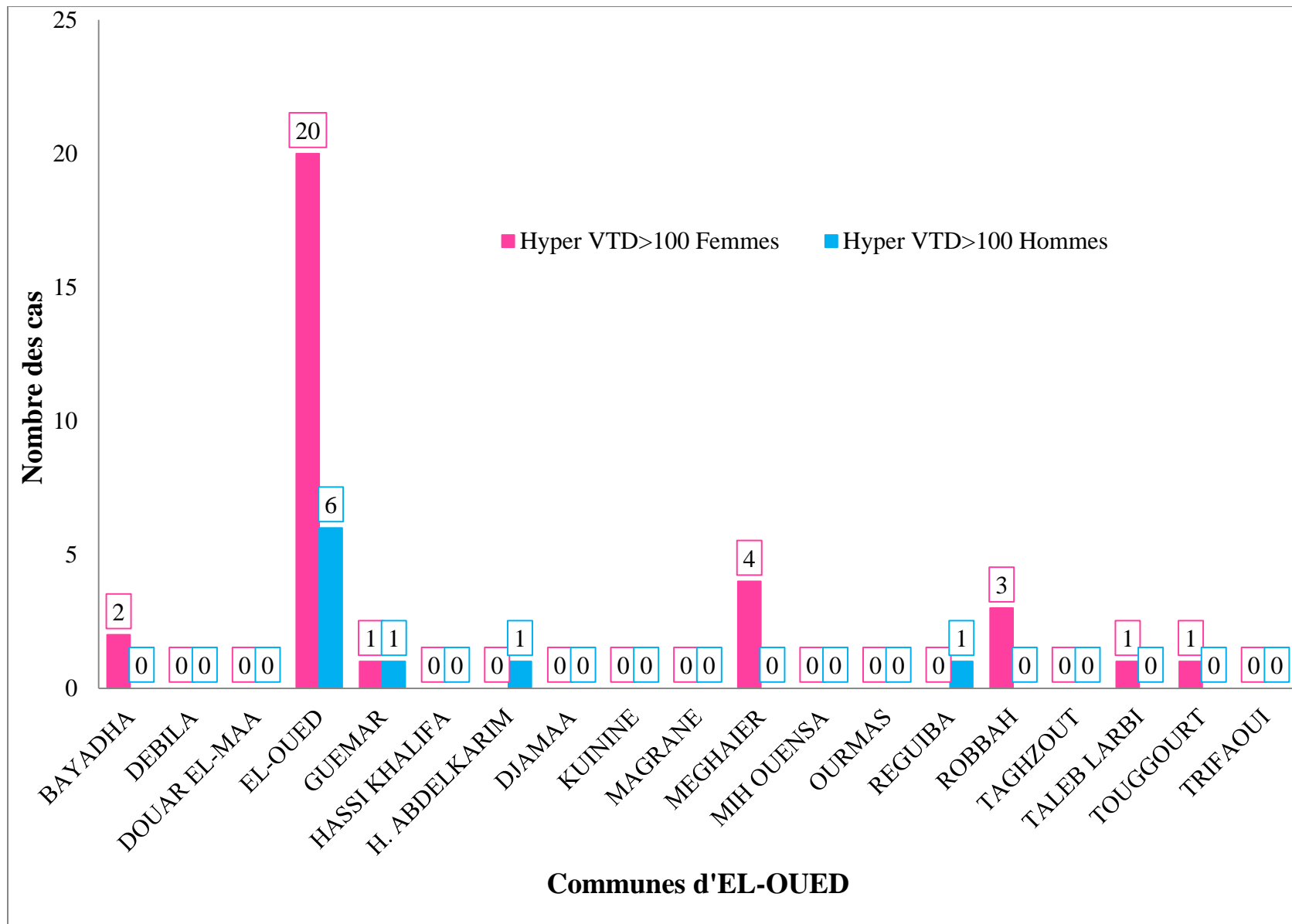


Figure 22.- Répartition des cas d'hypervitaminose D selon le sexe et les communes d'EL-OUED

III.1.4.- Répartition des cas sur le temps

La figure 23 indique la répartition des cas selon le sexe au cours des années 2019 jusqu'à 2022, dont les femmes sont les plus présentées par rapport aux hommes dans tous les cas. De plus, il est noté une dominance des cas d'insuffisance en vit D vis-à-vis des autres cas, dont 1262, 1118, 1169 et 1359 cas chez les femmes enregistrés pour 2019, 2020, 2021 et 2022 respectivement. Cependant, les cas les moins présentés sont les cas d'hypervitaminose D aux nombres de 13, 7, 5, et 7 ces chez les femmes notés pour 2019, 2020, 2021 et 2022 respectivement.

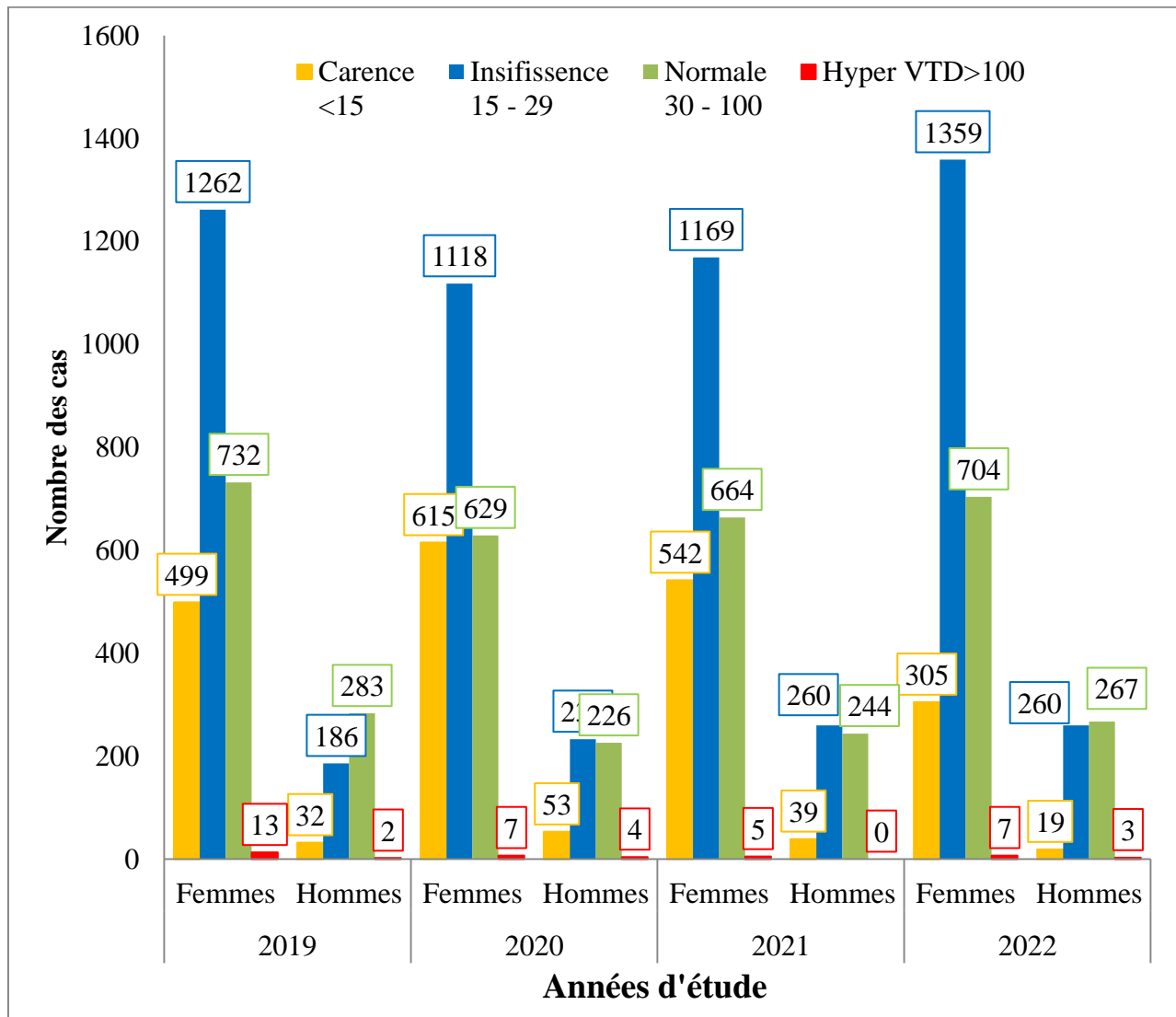


Figure 23.- Statut en vitamine D selon le sexe pour les années d'étude (2019 – 2022)

Par ailleurs, les résultats de l'étude de 2019 à 2022 signalent que les cas de carence en vitamine D chez les femmes sont estimés à 1949 cas tandis que chez les hommes sont en nombre de 143 cas. Une valeur maximale pour le nombre de cas de carence en vit D pour les deux sexes est notée en 2020, dont 615 cas chez les femmes et 56 cas chez les hommes. De plus, il est indiqué que les cas d'insuffisance en vitamine D chez les femmes sont estimés à 4908 cas, mais un nombre de 942 cas est observé chez les hommes. Des nombres maximaux de cas d'insuffisance en vit D pour les deux sexes sont enregistrés en 2022, dont 1359 cas chez les femmes et 260 cas chez les hommes. De même, les résultats obtenus laisse marquer que les cas aux niveaux normaux en vitamine D chez les femmes, sont estimés à 1949 cas pour les femmes, et 143 cas pour les hommes. Une valeur maximale pour le nombre de cas normal vis-à-vis le statut de vit D pour les deux sexes est observé en 2020, dont 615 cas chez les femmes et 56 cas chez les hommes. En outre, il est également remarqué la présence des cas d'hypervitaminose D avec 32 cas chez les femmes, et 9 cas chez les hommes. Le nombre le plus élevé est noté pour les femmes en 2019, dont 13 cas.

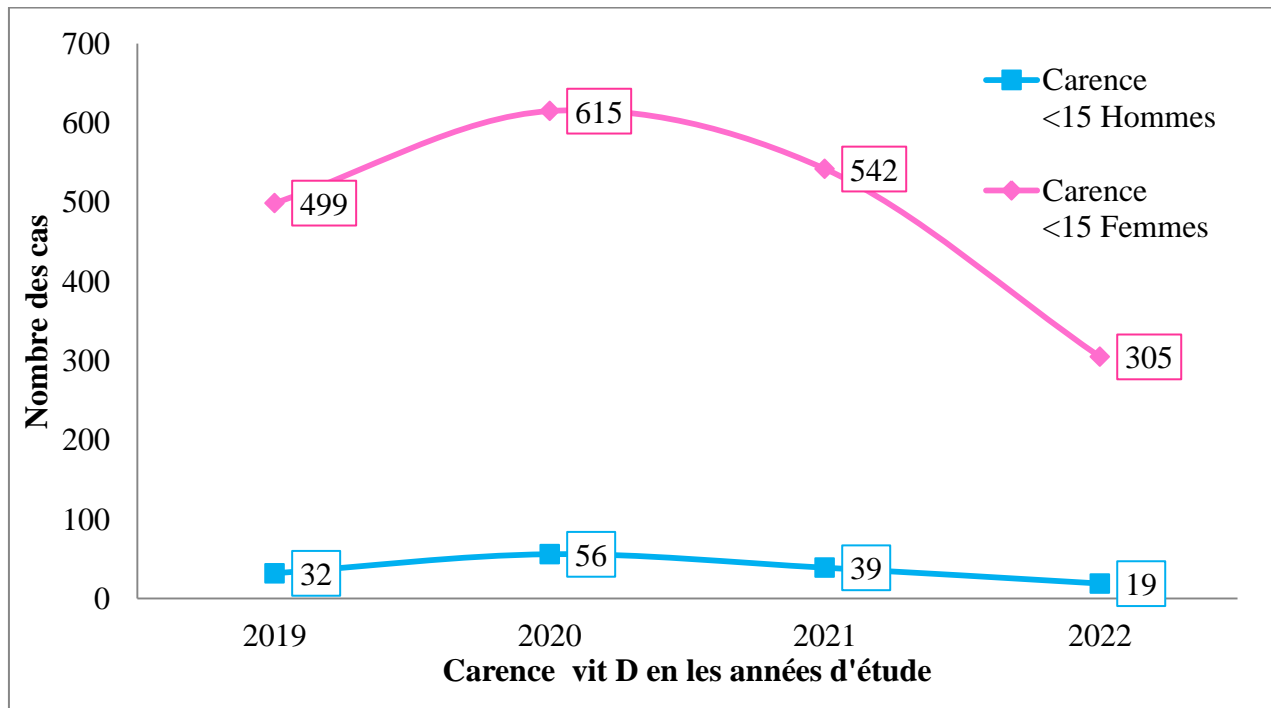


Figure 24.- Répartition des cas de la carence en vitamine D selon le sexe au cours du temps

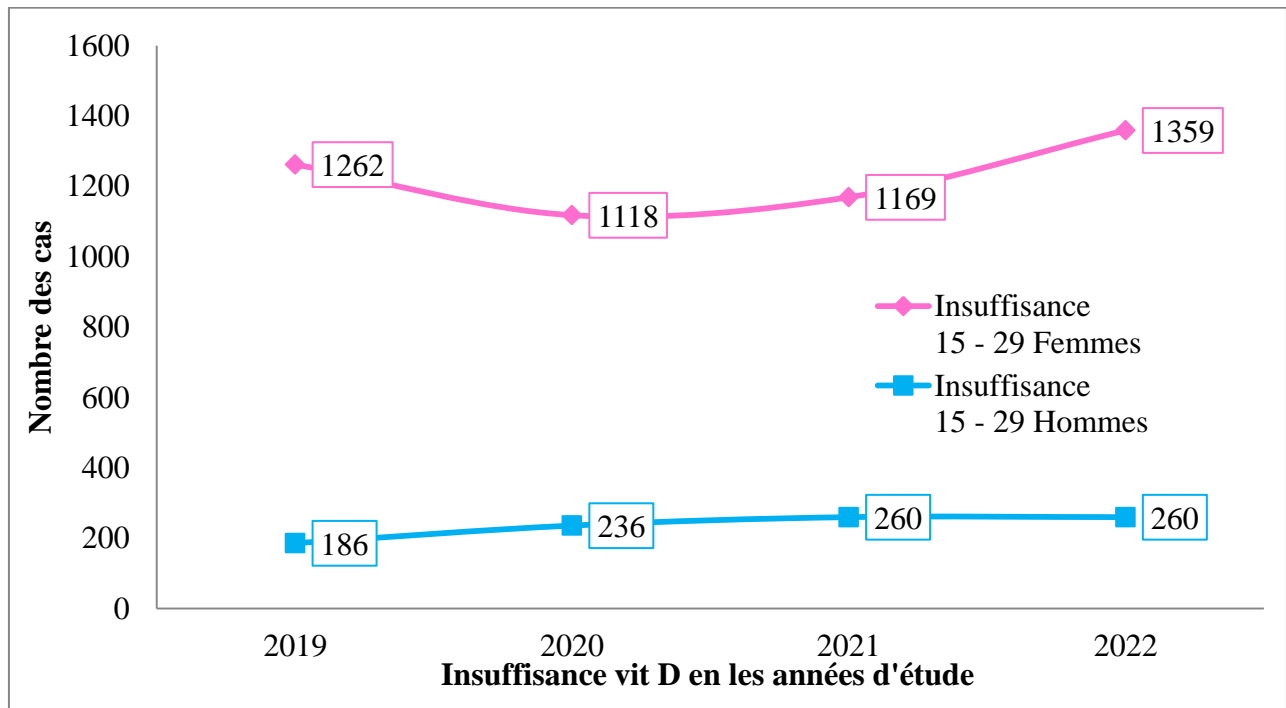


Figure 25.- Répartition des cas d'insuffisance en vitamine D selon le sexe au cours du temps

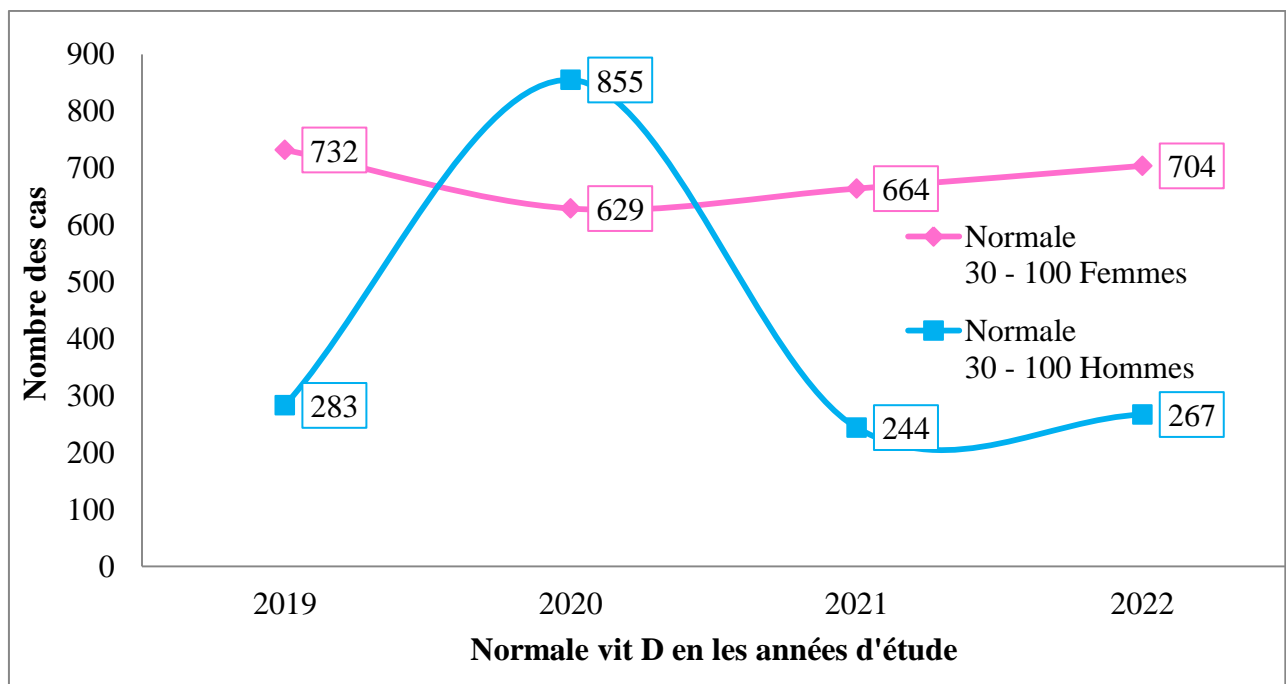


Figure 26.- Répartition des cas aux niveaux normaux en vitamine D selon le sexe au cours du temps

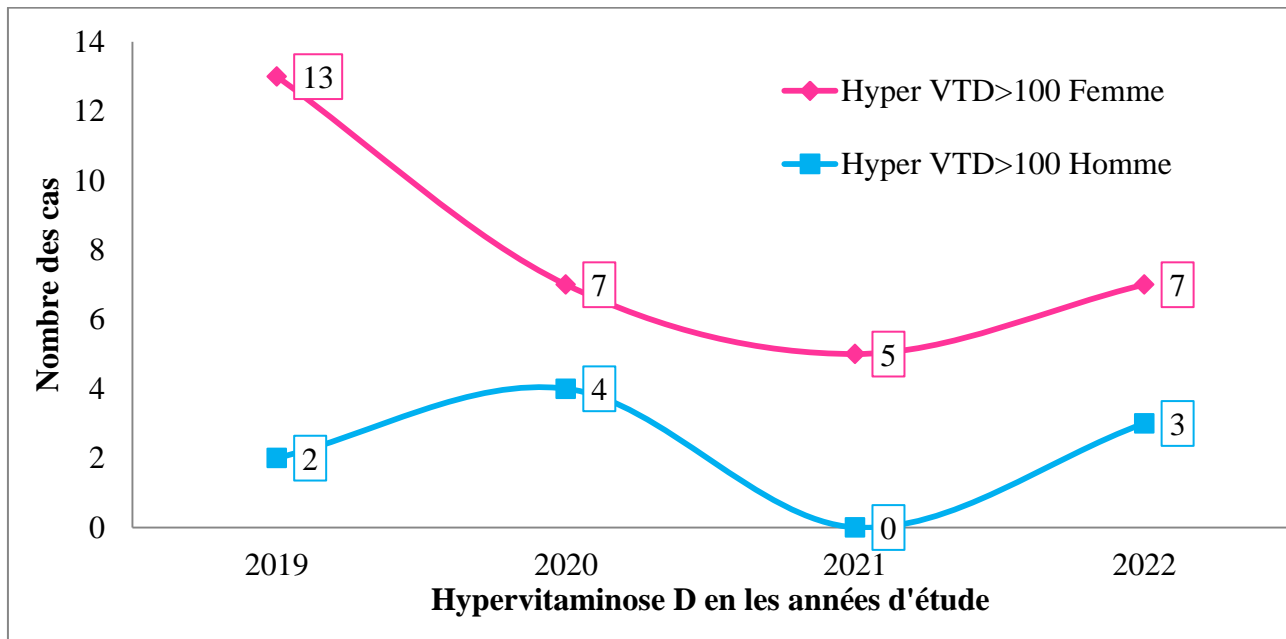


Figure 27.- Répartition des cas d'hypervitaminose D selon le sexe au cours du temps

III.2.5.- Analyse statistique des correspondances multiples

D'après les analyses des correspondances multiples (fig. 28, 29, 30, 31), il est observé une corrélation entre les cas de la carence en vit D et le sexe féminine à partir de 2020 jusqu'à 2022. De plus, les cas de la carence en vit D sont également corrélés avec la catégorie 30 à 40 ans pour les années 2019, 2020 et 2022, et avec les communes Bayadha et Debila. Par ailleurs, les cas d'insuffisance en vit D semblent corrélés avec différentes catégories d'âge, avec les femmes pour l'année 2019, et avec les communes de Hassi Khalifa (2020 – 2022) et Trifaoui (2019 – 2022). En outre, les niveaux normaux en vit D sont corrélés avec différentes communes de la région, avec les hommes pour l'année 2019, et avec la catégorie 80 à 90 ans. Toutefois, des cas d'hypervitaminose D présentent des corrélations avec les hommes de 2020 jusqu'à 2022 et avec différentes communes de la région et différentes catégories d'âge.

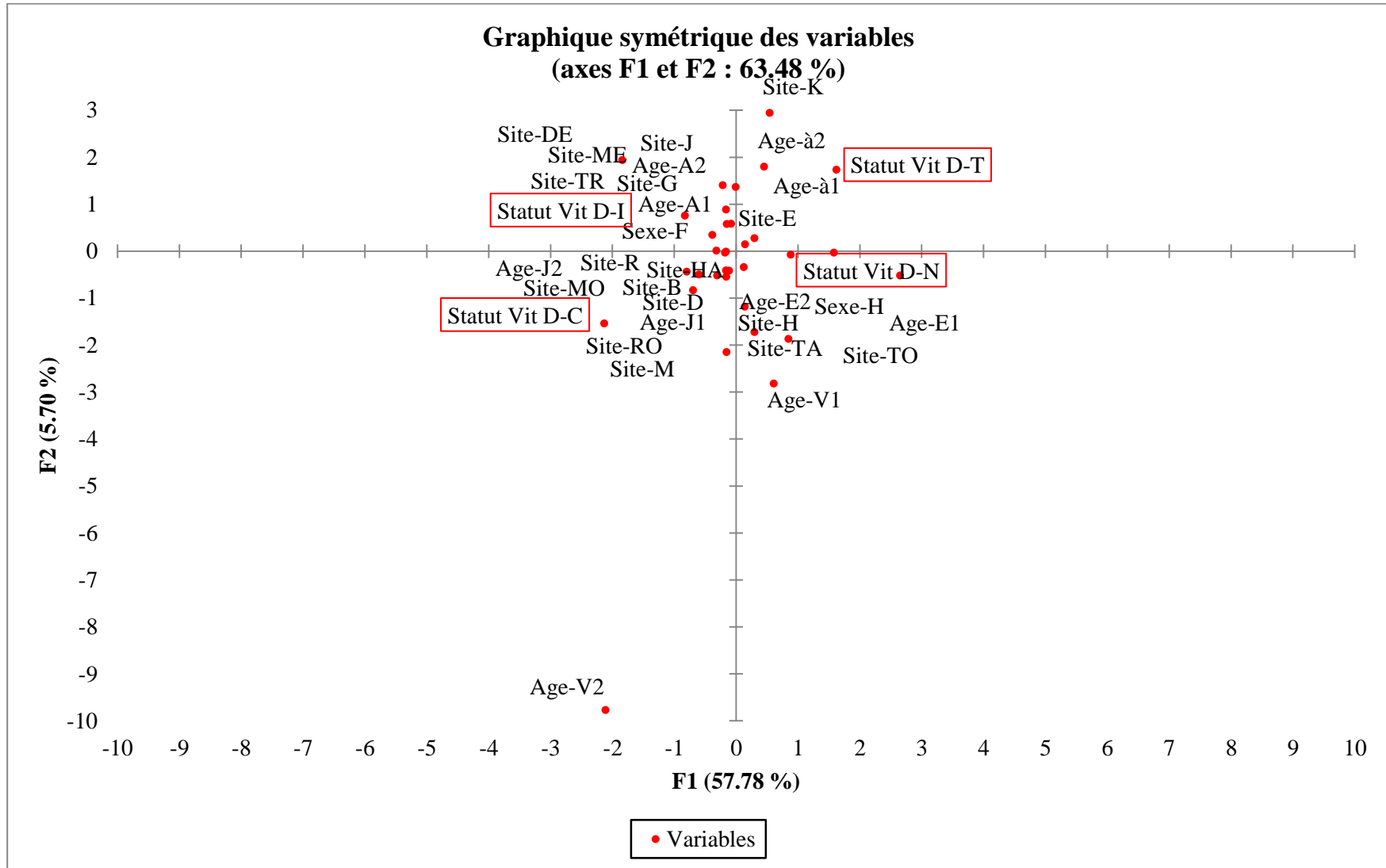


Figure28.- Analyses des correspondances multiples de statut en vitamine D avec les variables étudiés pour l'année 2019

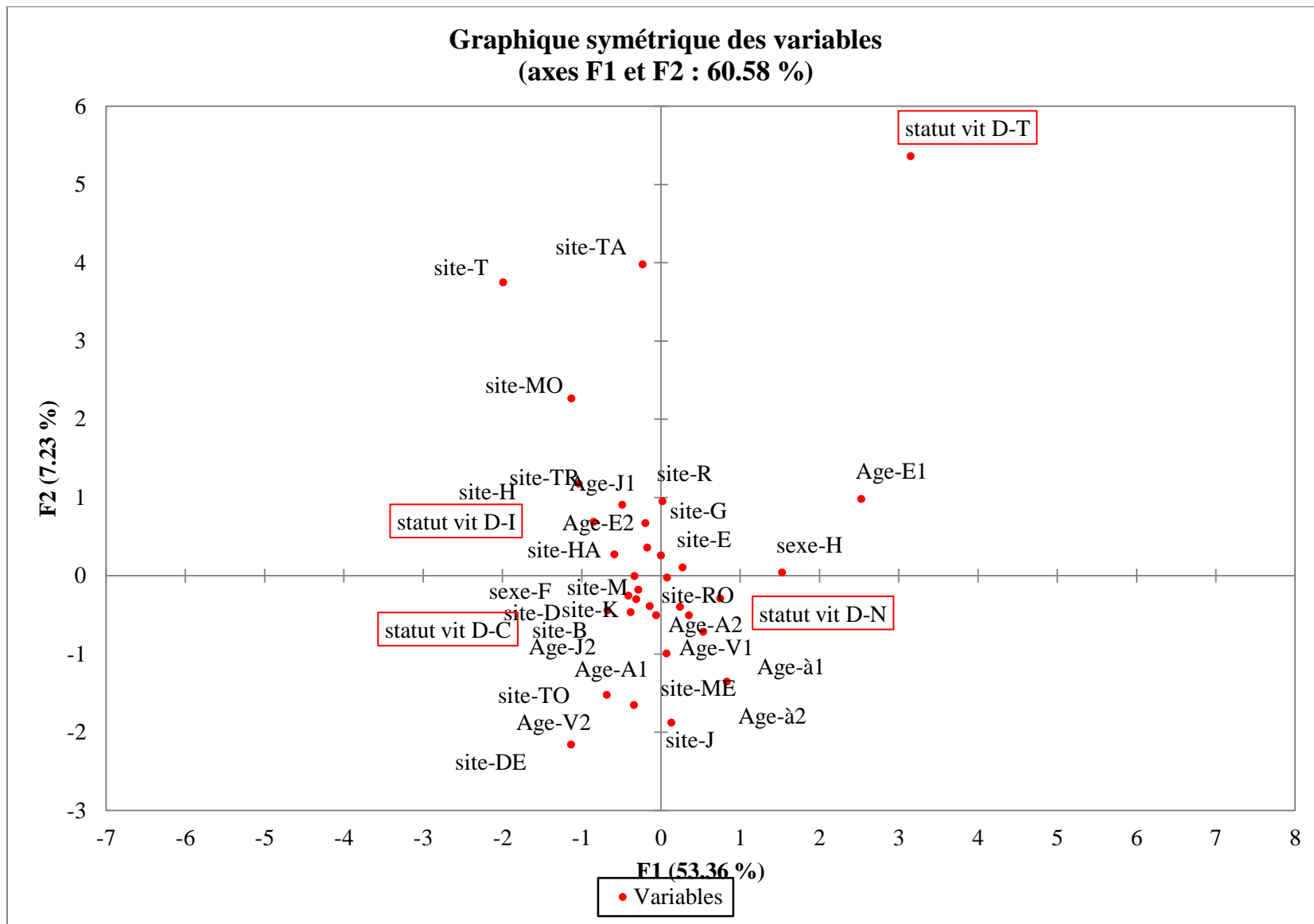


Figure29.- Analyses des correspondances multiples de statut en vitamine D avec les variables étudiés pour l'année 2020

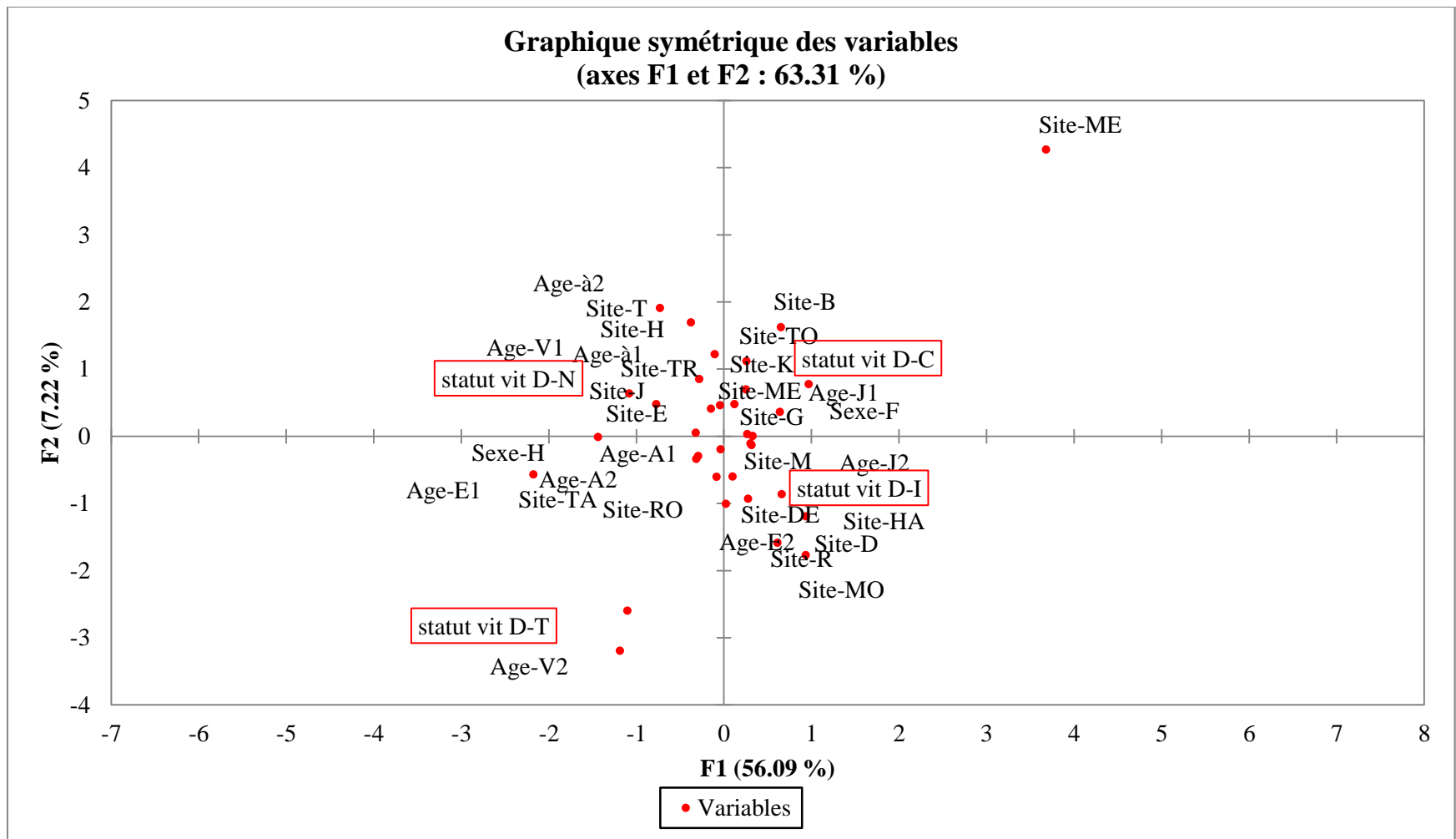


Figure30.- Analyses des correspondances multiples de statut en vitamine D avec les variables étudiés pour l'année 2021

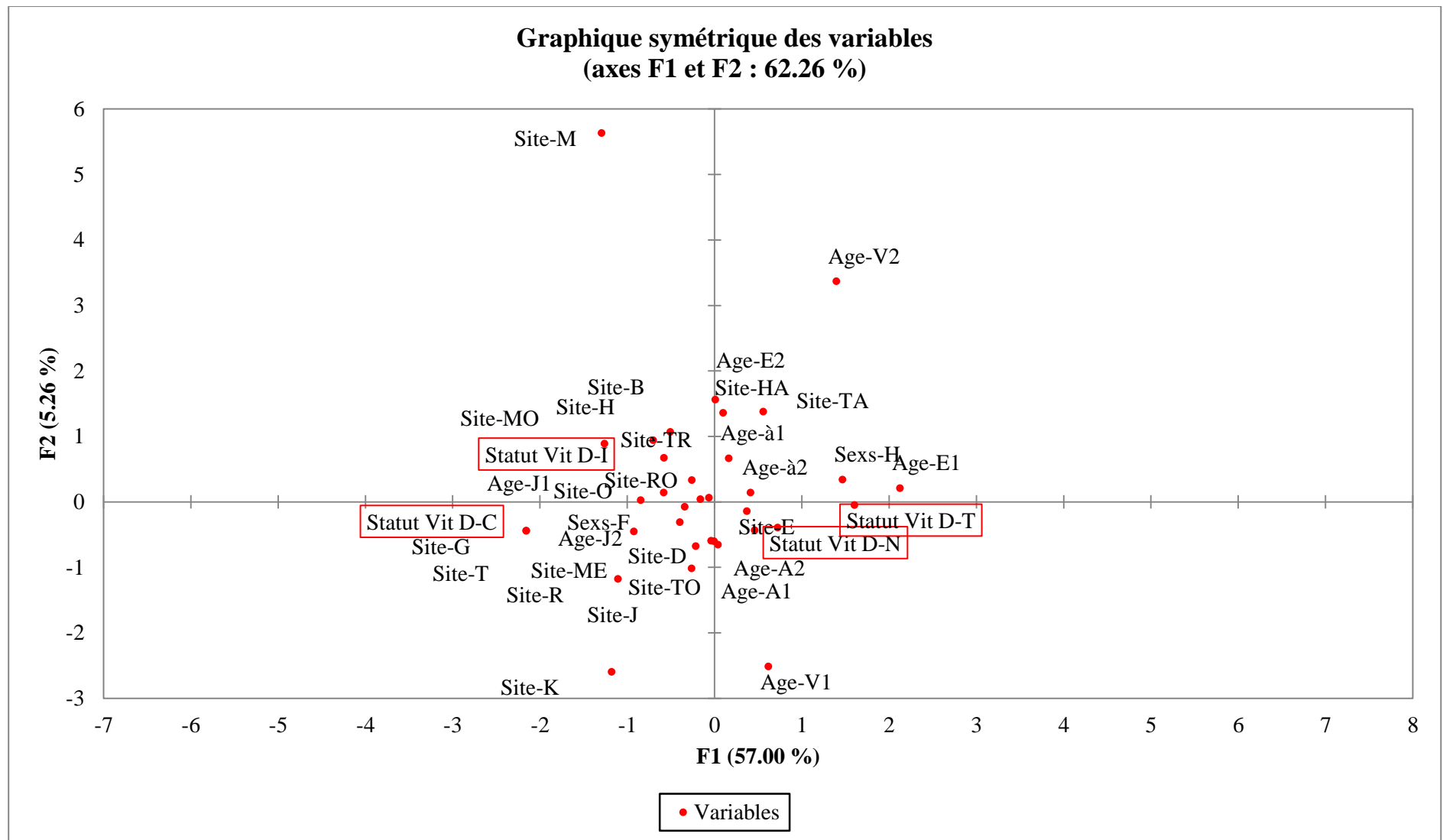


Figure 31.- Analyses des correspondances multiples de statut en vitamine D avec les variables étudiés pour l'année 2022

III.2.- Discussion

Le statut de vit D est principalement affecté par des facteurs qui régulent sa production dans la peau (pigmentation, latitude, saison, âge, pollution), ainsi que par des facteurs affectant son absorption ou son métabolisme (EGGEL-HORT, 2021). Les valeurs élevées de carence en vitamine D peut s'expliquer par le fait que le mode de vie de chaque individu varie fortement en empêchant la formation de la cholécalciférol, dont la production de vitamine D, l'exposition aux rayons de lumière et l'application d'écrans solaires contenant des filtres UV. En revanche, certaines pratiques conduisent à une exposition accrue au soleil, comme faire de l'exercice en plein air (LAHALLE, 2016; ISLAM et AMIN, 2017). Il existe également des facteurs environnementaux et dans une moindre mesure, des facteurs génétiques, en plus des différences dans les dosages utilisés pour mesurer les taux sériques de 25OHD et dans les seuils sélectionnés (EL-HAJJ FULEIHAN *et al.*, 2015; SAAD *et al.*, 2020).

Une carence en vitamine D peut entraîner de nombreuses maladies et ces résultats vont de la gingivite et la carie dentaire chez les enfants vers la pré-éclampsie, le cancer, les troubles auto-immuns (KIM *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2020) les troubles cardiovasculaires, les maladies infectieuses, les troubles neurologiques, le diabète (PATRIOTA *et al.*, 2022), les complications de la cicatrisation des plaies (BRIGUGLIO *et al.*, 2020) et de nombreux autres troubles osseux (GIAKOUMIS., 2019; JEENDUANG *et al.*, 2020). De plus il existe une diminution à laquelle certains niveaux entraîneront une augmentation des niveaux de PTH avec des conséquences secondaires (SMITH, 2001).

En Algérie, le taux d'obésité dans le sud, auquel appartient la zone d'étude, était de 19,51% pour les individus de 35 à 70 ans (MAAMARI *et al.*, 2022). Selon WORTSMAN *et al.*, une augmentation de la concentration de 25OHD chez les sujets obèses après une exposition au soleil était inférieure de 57 % à celle des sujets de poids normal, bien que la quantité de vitamine D dans la peau soit similaire chez tous les participants. Dans cette optique, il est démontré que l'expression du gène de la 25-hydroxylase dans le tissu adipeux sous-cutané diminue de 71 % chez les sujets obèses (GEIRSDOTTIR *et al.*, 2020). Ainsi, il est noté que l'obésité affecte le métabolisme, le fonctionnement et le stockage de la vitamine D. Des études antérieures ont également indiquées des associations inverses entre les concentrations sériques de 25(OH)D et l'indice de masse corporelle (EBRAHIMKHANI *et al.*, 2020).

Les résultats de la présente étude laisse marquer que la carence en vitamine D chez les femmes est plus élevée que chez les hommes, soit 71,32 % et 51,25 %, respectivement. La carence en vitamine D est considérée comme l'un des problèmes de santé les plus importants au monde touchant le plus souvent les femmes (ÖNCÜL *et al.*, 2020 ; JOUKAR *et al.*, 2020). En tenant compte du fait que la principale source de vitamine D est l'exposition de la peau au soleil (formation cutanée) (CALAFIORE *et al.*, 2022), les différences entre les sexes se produisent en raison des différences vestimentaires, dont les adolescentes et les femmes adultes qui portent des foulards limitant l'exposition aux UVB, ont des niveaux de vitamine D inférieurs que les hommes (DATTA *et al.*, 2002 ; SAAD *et al.*, 2020 ; KELLY *et al.*, 2020 ; CHIUDZU *et al.*, 2021 ; SOEPNEL *et al.*, 2023). En effet, plusieurs études laissent noter que les femmes qui portent le hijab ont des niveaux significativement inférieurs en vitamine D, dont la Tunisie (NAIFAR *et al.*, 2020), la France (BEN OTHMAN *et al.*, 2014) et le Maroc (LE GOAZIOU *et al.*, 2011; RIAH *et al.*, 2012; BAKI *et al.*, 2015). De plus, les femmes enceintes et allaitantes en bonne santé (KIELY *et al.*, 2020) pendant des périodes prolongées (SAAD *et al.*, 2020) présentent un risque particulièrement élevé de carence en vitamine D, quelle que soit leur origine ethnique (LANGER-GOULD *et al.*, 2011). De même, une carence en vitamine D est signalée chez des femmes en âge de procréer dans le monde (CHIUDZU *et al.*, 2021; OCTAVIUS *et al.*, 2023), et considérée comme un problème mondial pendant la grossesse (DAWODU *et al.*, 2015).

Pendant la grossesse, une carence en vitamine D est associée à des complications telles que la pré-éclampsie, le diabète gestationnel (JOUKAR, 2020), l'accouchement par césarienne primaire, les maladies cardiaques et le cancer plus tard dans la vie (BJØRN JENSEN *et al.*, 2013), en plus d'un retard de croissance intra-utérin et une naissance prématurée (OCTAVIUS *et al.*, 2023). Les effets des réserves maternelles déficientes en vitamine D s'étendent au-delà de la période fœtale et néonatale (HOSSAIN *et al.*, 2011; KIELY *et al.*, 2020) vers mauvaise hygiène buccale et maladie parodontale, en particulier pendant la grossesse (CALAFIORE *et al.*, 2021). Les preuves suggèrent que la grossesse précoce peut être une fenêtre critique pour prévenir ces événements négatifs (KIELY *et al.*, 2020), et ont suggéré qu'un faible niveau de vitamine D peut prédisposer les femmes à une ménopause précoce (JOUKAR *et al.*, 2020). En outre, il est révélé que de faibles niveaux de vitamine D peuvent entraîner une infertilité, des troubles de l'ovulation, des troubles menstruels et d'hyperandrogénie (ZHANG *et al.*, 2023). Certaines études indiquent une association positive entre les taux sériques de 25OHD3 et l'utilisation de contraceptifs oraux et d'hormonothérapie pour la ménopause. Une explication possible pourrait être l'augmentation des niveaux de protéines de

liaison 25OHD3 par les œstrogènes (JOUKAR *et al.*, 2020). De même, il est marqué que les femmes infertiles avaient statistiquement plus de carence en vitamine D (DARLING, 2020).

Les différences hormonales et endocriniennes entre les sexes conduisent à une composition corporelle disparate qui peut affecter la santé des femmes. L'association d'une carence en vitamine D et de l'obésité peut exister avec des problèmes d'infertilité chez les femmes (KIELY *et al.*, 2020). L'obésité est associée à une faible concentration de vitamine D dans le sang (PANNU *et al.*, 2015), dont l'obésité excessive réduit les niveaux de 25-hydroxyvitamine D (SILVEIRA *et al.*, 2023). Il est estimé que d'ici 2025, la prévalence mondiale de l'obésité sévère atteindra 6% chez les hommes et 9% chez les femmes. Ainsi, le faible taux de vitamine D chez les sujets obèses s'explique par une dilution volumétrique de celle-ci dans la masse grasse (SILVEIRA *et al.*, 2023). Les résultats du présent travail notent que le taux global de carence en vitamine D chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 20 ans était estimé à 58,31%, soit 43,93% pour les filles et 14,38% pour les garçons. Le pourcentage d'enfants et d'adolescents des résultats obtenus qui avaient de la vitamine D < 20 ng/ml était de 22,26%. La prévalence européenne de 39 % pour des taux de 25(OH)D inférieurs à 10 ng/mL est observé chez les adolescents (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020). Chez les enfants et les adolescents aux États-Unis, une prévalence de 36 % de taux de 25(OH)D inférieurs à 20 ng/mL sont rapportée (FU *et al.*, 2019). Au Brésil, un grand pays ensoleillé, une revue systématique et une méta-analyse de 11 études portant sur des adolescents brésiliens marquent une prévalence de 72,4 % pour les cas de carence/insuffisance en 25(OH)D (DE OLIVEIRA *et al.*, 2020). De plus, il est noté des taux de carence en vit D pour les enfants et les adolescents de 77,5% à Alger (AITIDIR *et al.*, 2020) de 72% aux États-Unis (PATRIOTA *et al.*, 2022), et de 92% à 96% au Allemagne (ZAKHAROVA *et al.*, 2019).

La carence en vitamine D est également considérée comme un problème mondial chez les enfants (ANTONUCCI *et al.*, 2018; PILZ *et al.*, 2022; BRUSTAD *et al.*, 2022; COCCIA *et al.*, 2023) à une prévalence chez les enfants obèses (FIAMENGHI et DE MELLO, 2021; PATRIOTA *et al.*, 2022). En effet, pendant la grossesse, l'apport fœtal en vitamine D dépend entièrement des concentrations maternelles en vitamine D. Ainsi, les concentrations de vit D chez les nouveau-nés, le cordon ombilical et la mère sont étroitement associées (WALKER *et al.*, 2023). Un écart entre les besoins des nouveau-nés de sexe féminin en vitamine D de la mère sont observé par rapport aux nouveau-nés de sexe masculin (HOSSAIN *et al.*, 2011).

La carence en vitamine D est nocive pour la santé de la mère et de l'enfant en raison d'un risque accru d'ostéomalacie chez l'adulte, de rachitisme et de retard de croissance chez le nourrisson et l'enfant (HOSSAIN *et al.*, 2011). Il est rapporté que la carence est la principale cause de rachitisme chez les nourrissons, qui est probablement dû au fait que le lait maternel contient des quantités insuffisantes de vitamine D pour soutenir la santé du squelette osseuse dans ce groupe d'âge (GORDON, 2008), comme il est noté des conséquences de maladies dentaires (DRAKE *et al.*, 2022). De plus, un déficit en vit D ou un faible apport en vit D est associé à un risque accru d'incidence des maladies auto-immunes chez les adultes et les enfants (HOSSAIN *et al.*, 2011). Par ailleurs, le cerveau qui traverse une période de développement pendant la grossesse est vulnérable aux changements environnementaux qui se produisent dans l'utérus (DOHERTY *et al.*, 2020; COTTRELL *et al.*, 2023). Solen JANBEK *et al.* (2019), de faibles niveaux de vitamine D pendant la grossesse sont associés à un effet négatif sur le langage et le développement moteur de la progéniture. De même, de faibles niveaux de vitamine D pendant l'enfance sont associés à des troubles du développement neurologique, notamment des troubles du spectre autistique et de déficit d'attention/hyperactivité chez l'enfant (TUOVINEN *et al.*, 2021). En outre, la consommation maternelle d'alcool et la carence maternelle en vitamine D (moins de 50 nmol/l) pendant la grossesse se sont également révélées être des facteurs de risque de développement d'une carence en vitamine D à la naissance (KARRAS *et al.*, 2020).

Les résultats obtenus laisse marquer que la tranche d'âge 30-40 ans est le groupe le plus présenté par les demandes d'analyse de la vit D dans toutes les régions avec un taux de 27,27%, tandis que les cas de > 60 ans indiquent un taux de 11,70%. Plusieurs facteurs sont associés à un risque accru de carence sévère en vitamine D (DJERDJAR *et al.*, 2022) et ses multiples effets indésirables structurels et non structurels concomitants (GONÇALVES *et al.*, 2020). En effet, la carence en vitamine D est fréquente chez les personnes âgées. Ainsi, l'âge est un facteur majeur noté par de nombreuses études tunisiennes et françaises, dont l'association d'une diminution de la concentration en 25OHD avec l'âge (NAIFAR *et al.*, 2020). De plus, la dépression (TOHARI *et al.*, 2020) et la mortalité sont associée à un faible taux de vitamine D (BODE *et al.*, 2019), et à sa forte prévalence chez les personnes âgées souffrant d'obésité (GONÇALVES *et al.*, 2020).

Par ailleurs, de nombreux facteurs contribuent également à la forte prévalence de la carence en vitamine D chez les personnes âgées. Il existe une diminution de la synthèse cutanée de vitamine D après une exposition au soleil en raison de modifications atrophiques de la peau elle-même. Ainsi,

il y a une diminution de la concentration de 7-déhydrocholestérol dans l'épiderme, ce qui entraîne une diminution de la formation de pré-vitamine D3, d'environ 50% (GALLAGHER, 2013). De plus, le manque d'exposition au soleil dû aux problèmes de mouvement, à la fragilité et à l'isolement social est fréquent (GONÇALVES *et al.*, 2020).

Le récepteur Vit D (VDR) et l'enzyme qui convertit le 25(OH)D en la forme active de la vitamine, la 1,25-dihydroxyvitamine D, sont tous deux exprimés dans tous les organes humains, y compris le cerveau. De nombreuses études notent des associations entre le statut de vit D et une variété de conséquences pour la santé, y compris la démence et le déclin cognitif lié à l'âge. Certaines études examinant l'effet de la carence en vit D sur le déclin cognitif avec l'âge en raison de la prévalence d'environ 50 % de carence en vitamines chez les personnes de plus de 65 ans, laissent observer une augmentation de 70% à 90% chez les personnes atteintes de troubles cognitifs. De plus, de faibles niveaux de vitamine D dans le sang sont associés à un risque accru de maladie d'Alzheimer et de démence (MILLER *et al.*, 2015).

Les résultats indiquent que la commune d'El-Oued se classe au premier rang par les demandes d'analyses de vitamine D pendant les années d'étude avec 46,32%, tandis que le reste des communes ne dépassent pas 10%, ce qui est dû à la densité de population à El-Oued (plus de 190845 habitants) par rapport aux autres communes (vers 15000 habitants) (DPSB, 2020).

De façon inattendue, les résultats obtenus signalent qu'environ 0,35 % des cas (41 cas, 32 femmes, 9 hommes) avaient des taux de vit D > 100 ng/mL, appelés hypervitaminose D, dont 5 cas présentaient des taux de vit D > 150 ng/ml, qui sont considérés comme des cas d'intoxication à la vitamine D selon TAYLOR et DAVIES (2018) et MCKENNA *et al.* (2019). Dans une enquête portant sur plus de 25 000 échantillons de sang, 1,86 % sont atteints d'hypervitaminose D lorsque le taux sanguin de 25(OH) vitamine D était supérieur à seulement 64 ng/mL (PEREZ-BARRIOS *et al.*, 2016).

Le café peut être considéré comme un autre facteur de carence en vitamine D. Selon l'Organisation internationale du café, l'Algérie est le premier pays arabe consommateur de café, dont une consommation de caféine était supérieure à 300 mg/jour (> 3 tasses de café). Il est également rapporté que la caféine a un effet direct sur l'activité des ostéoblastes et formation de la matrice osseuse. Elle accélère la perte osseuse au niveau de la colonne vertébrale chez les femmes âgées. La 1,25(OH)2D3 est l'un des principaux régulateurs connus de l'homéostasie du calcium corporel et est

reconnue comme un régulateur de la formation osseuse médiée par les ostéoblastes et de la résorption osseuse médiée par les ostéoclastes. Les ostéoblastes expriment le VDR et les actions directes de la 1,25(OH)₂D₃ comprennent la modulation de la prolifération cellulaire et la stimulation de la différenciation. Cela peut s'expliquer par l'effet direct de la caféine sur l'expression de la protéine VDR et l'activité des ostéoblastes, qui pourrait être l'un des mécanismes moléculaires probablement responsable du rôle de la caféine dans l'ostéoporose (RAPURI *et al.*, 2007).

L'hypervitaminose D est une maladie rare, qui résulte de la consommation involontaire ou inappropriée de suppléments de vitamine D, pour traiter une carence en vitamine D, dont plus d'un milliard de carences en vitamine D sont noté dans le monde entier (DIMAKOPOULOS *et al.*, 2019) et pour traiter également des problèmes de santé connexes (CUSANO *et al.*, 2011; GRANADOLORENCIO *et al.*, 2012; MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA et PLUDOWSKI, 2016; ALKUNDI *et al.*, 2022). Plusieurs études ont montré la toxicité de doses élevées de suppléments de vit D (LEE *et al.*, 2018; MISGAR *et al.*, 2019; NGUYEN *et al.*, 2021). Bien que la vitamine D soit normalement produite dans la peau par photolyse ultraviolette (UV) du 7-déhydrocholestérol pour donner de la vitamine D₃ avec une valeur de 90-95% (ALARAJ *et al.*, 2022), il n'y a aucun rapport de toxicité induite par la vitamine D à partir d'irradiation UV (RAZZAQUE, 2017; ASKIN *et al.*, 2021). La production de vitamine D₃ dans la peau par irradiation UV est clairement limitée par l'un des nombreux mécanismes proposés (TEBBEN *et al.*, 2016). Ceci suggère qu'il existe des mécanismes de protection contre la toxicité par voie physiologique par la vitamine D chez l'homme (FRASER, 2021). En fait, la consommation de très fortes doses de suppléments conduit rarement à un taux élevé de vitamine D considéré comme toxique pour le Broad Therapeutic Index Vitamin D (SHARMA *et al.*, 2020), qui est utilisé comme preuve par les partisans de la supplémentation en vitamine D pour persuader les consommateurs de prendre des doses plus élevées en supplémentation prolongée.

Il est important de noter qu'en raison de sa solubilité dans les graisses, la vitamine D₂ ou D₃ dérivée de compléments alimentaires peut être stockée dans le foie, les muscles et le tissu adipeux, et ne reflétera pas les taux sanguins de vitamine D [25(OH)D] en raison de ce stockage. La toxicité par vit D peut être produite par prescription inappropriée, utilisation de formes non homologuées ou de préparations à forte dose sans ordonnance, ou étiquetage erroné des formulations de vitamine D (BUYUKER, 2018; MUTHYALA *et al.*, 2020). La supplémentation en vit D sont également utilisée chez les nourrissons ou les enfants pour des problèmes tels que le retard de la poussée dentaire, la

"marche tardive" et la "démarche cagneuse". En outre, le déficit en CYP24A1 est une cause rare de taux élevé de 25-hydroxyvitamine D (25OHD) (GRIFFIN *et al.*, 2020). Le gène CYP24A1 code pour la vitamine D 24 hydroxylase qui métabolise à la fois la 25OHD et la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) pour inactiver les métabolites 24,25-dihydroxyvitamine D (24,25(OH)₂D) et l'acide calcitroïque. L'expression du CYP24A1 peut être une hypercalcémie issue de la vitamine D. Le déficit en CYP24A1 a été décrit pour la première fois chez les nourrissons mais peut se présenter à tout âge (WHITTLE *et al.*, 2020).

Bien que la supplémentation soit efficace pour corriger la carence en vitamine D, la supplémentation systémique n'est pas recommandée en raison des risques potentiels de toxicité (LE MOIGNO *et al.*, 2020). Cependant, les résultats obtenus indiquent des cas d'hypervitaminose D survenus chez des personnes de plus de 60 ans. L'administration de vitamine D peut produire certains effets pharmacologiques qui peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques, comme la prévention de l'infection et l'atténuation des effets du COVID-19 (ALI, 2020).

Par ailleurs, les résultats obtenus marquent une augmentation de la carence en vitamine D pour les deux sexes en 2020 par rapport à 2019. Cela peut s'expliquer par l'impact de la pandémie de COVID-19 qui a submergé le monde et les mesures de confinement imposées par les gouvernements, y compris l'autonomie et la divergence sociale (DI NICOLA *et al.*, 2020). Le président de la République algérienne a rendu la décision de quarantaine le 11 mars 2020, avec la fermeture de tous les centres éducatifs et universitaires, pour éviter la propagation de l'épidémie (LADGHECHE et LADGHECHE, 2020). La vitamine D joue un rôle majeur dans l'immunité innée et adaptative (LIU *et al.*, 2023). C'est un anti-inflammatoire utilisée dans les cas d'infections respiratoires et de COVID-19 (KONE *et al.*, 2021). Cependant, des associations inverses sont signalées dans 46 pays entre la carence en vitamine D dans la population générale et l'infection par le Covid-19 (FOND *et al.*, 2022). Par ailleurs, la vitamine D pourrait être prescrite pour avoir des effets antiviraux comme approche préventive ou thérapeutique comme adjuvant dans l'infection au COVID-19 (FATH *et al.*, 2022). Malgré un manque de preuves, une étude récente a révélé que près de 70% des travailleurs de la santé ont déclaré avoir recommandé des suppléments de vitamine D à leurs patients pour la prévention du COVID-19, quel que soit le niveau initial de 25OHD des patients (AL-SHATNAWI *et al.*, 2022), cela explique le retour de taux de vitamine D similaires à leurs valeurs pré-pandémiques (LIU *et al.*, 2023).

**CONCLUSION,
PERSPECTIVES ET
RECOMMENDATIONS**

Conclusion

Les connaissances sur la vit D ont progressé ces dernières années comme en témoigne le nombre très important de publications récentes sur le sujet. Tout déficit ou insuffisance en vitamine D a de nombreuses conséquences pathologiques principalement osseuses. Le présent travail est effectué sur un échantillon de 11741 sujets sur quatre ans (2019 – 2022) dans la wilaya d'El-Oued. Les chiffres sont effrayants, dont les résultats obtenus révèlent qu'une grande partie de la population est déficiente et nécessite donc une supplémentation vitaminique pour atteindre des niveaux normaux en vit D. La prévalence de l'hypovitaminose D retrouvée chez la population de la wilaya d'El-Oued était de 67.72 % pour des sujets en insuffisance ou carence en vit D. Cette prévalence augmentée implique que l'hypovitaminose D peut être considérée comme un problème de santé publique, car toutes les tranches d'âge sont concernées. Cette hypovitaminose D est expliquée principalement par un manque d'ensoleillement (dû à la sédentarité et le port de vêtements couvrants) bien que la situation géographique fait que la wilaya d'El Oued note une lumière solaire très importante tout au long de l'année. Par ailleurs, il est indiqué des cas d'hypervitaminose D présentés par un taux de 0.34% (41 cas). Cette toxicité peut être produite la consommation inappropriée des suppléments en vit D pour les différents problèmes de santé chez les nourrissons, les enfants ou les adultes à cause de ses effets thérapeutiques divers.

Perspectives

Il est nécessaire de réaliser une étude complémentaire pour identifier et confirmer les causes de carence en vitamine D actuellement observées dans la wilaya d'El-Oued, dont nutritionnels, sociaux, climatiques, ou de manque d'exposition au soleil. Des études devraient également être menées sur la principale cause de carence chez les femmes par rapport aux hommes à El-Oued et la relation de la grossesse à cette carence. En plus, il est souhaitable d'analyser l'effet de l'obésité sur les niveaux de vitamine D. Par ailleurs, des études épidémiologiques sont nécessaires pour déterminer la relation entre la carence en vitamine D et son effet sur le développement des cancers, en particulier la lymphogranulomatose. En outre, l'effet de faibles niveaux de vitamine D doit être étudié sur la prévalence de l'autisme chez les enfants et en plus d'effet d'injections aux doses élevées de vitamine D chez les nourrissons.

Recommandations

A partir du présent travail, un ensemble de recommandations sont soutenues, à savoir:

- ✓ Le séjour et les activités physiques en plein air sont préconisés.
- ✓ L'exposition au soleil des bras et des jambes, durant 5 à 30 minutes entre 10h et 15h deux fois par semaine, au printemps, été et automne.
- ✓ Pour prévenir la carence en vitamine D, il est recommandé des doses appropriées, dont 400 UI par jour chez les nourrissons, 600 UI par jour chez les enfants et les adultes, 800 UI par jour chez les personnes âgées de 60 ans et plus.
- ✓ Il faut prendre des aliments riches en vitamine D pour aider à maintenir des taux normaux, dont la fameuse huile de foie de morue, certains poissons gras comme saumon, maquereau, thon et sardines, en conserve notamment et à un moindre degré le lait, les œufs et les céréales.
- ✓ La perte de poids chez les personnes obèses grâce à une alimentation faible en calories, contribue à améliorer les niveaux de vitamine D.
- ✓ Au septième mois de grossesse, il est recommandé est une ampoule unique de 100 000 UI de vitamine D.
- ✓ Pour éviter les risques d'intoxication, l'apport maximal quotidien tolérable est fixé à 2500 UI pour les enfants de 1 à 3 ans, à 3000 UI pour les enfants de 4 à 8 ans, et à 4000 UI pour les enfants âgés de 9 à 13 ans.
- ✓ Il faut traiter les maladies affectant les sites métaboliques de la vitamine D (peau, tube digestif, foie et reins), afin d'améliorer les niveaux physiologiques de vitamine D.

REFERENCES

1. ABDULRAHMAN R.M., (2023).-The effects of light on vitamin D level in human serum during laboratory processing. *Journal of King Saud University – Science*. <https://doi.org/10.1016/j.jksus.2023.102602>
2. ABO EL-MAGD N.F, ERAKY S.M., (2020).- The molecular mechanism underlining the preventive effect of vitamin D against hepatic and renal acute toxicity through the NrF2/ BACH1/ HO-1 pathway. *Life Sciences*;244 : 117331 . <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117331>.
3. ADDASI N, JOHNSON J, DAVIS C, BERNSTEIN I, PURI R, NEUMEISTER A.S, DRINCIC A.T, KOTWAL,. (2021).- A Challenging Case of Vitamin D Toxicity Responding to Cinacalcet , Bone and Mineral Metabolism. *Journal of the Endocrine Society*. DOI: 10.1210/jendso/bvab048.
4. AIT ABDERRAHMANE S, SOBHI N, HATRI S, CHALAL G, HAFFAF E, ARAREME I, AOUNI M.A, KEMALI Z, OUDJIT B,. (2017).- Statut de la vitamine D dans une population de diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans. *Batna Journal of Medical Sciences* ;4:32-36. <https://doi.org/10.48087/BJMSoa.2017.4107>
5. AIT ABDERRAHMANE S,. (2016).- Prévalence de l’hypovitaminose D chez patients de diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans. Spécialité : Endocrinologie-Diabétologie, FACULTE DE MEDECINE D’ALGER UNIVERSITE D’ALGER BENYOUCEF BENKHEDDA, Thèse du Docteur en sciences médicales, 316.
6. AITIDIR K, HIMEUR M.A, AIT ABDELKADER B, DEY H,.(2020).- Existe-il un déficit en Vitamine D chez l’enfant d’une ville du sud de la méditerranée ?. *Annales d’Endocrinologie*. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.07.705>
7. ALAM A, KIM I.H, LEARNED B, CHANG A,. (2023).- Hypercalcemia Secondary to Vitamin D Toxicity Treated with Glucocorticoids. *Endocrine Practice*; 29: S46-S63. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.03.113>
8. ALARAJ M, ALENAZI F.S, HASSAN D, HOSSAIN A,. (2022).- Vitamin D as a drug: new therapeutic approaches. *Pharmacia*. DOI:10.3897/pharmacia.69.e85057.
9. ALI N., (2020).- Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *Journal of Infection and Public Health*. DOI:10.1016/j.jiph.2020.06.02
10. ALKUNDI A, MOMOH R, MUSA A, NWAFOR N,. (2022).- Vitamin D intoxication and severe hypercalcaemia complicating nutritional supplements misuse. *BMJ Case Rep* 2022;15:e250553. DOI:10.1136/bcr-2022-250553.
11. AL-SHATNAWI S.F, KHASAWNEH R.A, ALHAMAD H,. (2022).- Healthcare Providers’ Perspectives Toward the Integration of over the Counter Supplements During COVID-19 Pandemic:

- A Cross-Sectional Study from Jordan. *INQUIRY: Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing*; 59: 1–9. DOI: 10.1177/00469580221095825
12. AMREIN K, SCHERKL M, HOFFMANN M, NEUWERSCH-SOMMEREGER S, KÖSTENBERGER M, BERISHA A.T, MARTUCCI G, PILZ S, MALLE O., (2019).- Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide, *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>
 13. ANNWEILER C, GRANT W.B, HOLICK M.F., (2022).- Why fear the coming of Winter in Game Of Thrones? The hypovitaminosis D hypothesis. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*; 20(4) : 407-11. DOI:10.1684/pnv.2022.106.
 14. ANSELMO F , DRISCOLL M.S., (2021).- Deleterious side effects of nutritional supplements. *Clinics in Dermatology* . <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2021.05.002>
 15. ANTONUCCI R, LOCCI C, CLEMENTE M.G, CHICCONI E, ANTONUCCI L., (2018).- Vitamin D deficiency in childhood: old lessons and current challenges. *Journal Pediatr Endocrinol Metab*; 31(3): 247–260. <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0391>
 16. ANWAR M.J, ALENEZI S.K, ALHOWAIL A.H., (2023).- Molecular insights into the pathogenic impact of vitamin D deficiency in neurological disorders. *Biomedicine & Pharmacotherapy*; 162 :114718. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114718>
 17. ANYANWU A.C, OLOPADE O.B, ONUNG S.I, ODENIYI I.A, COKER H.A.B, FASANMADE O.A, OHWOVORIOLE A.E., (2020).- Serum Vitamin D Levels in Persons with Type 2 Diabetes Mellitus in Lagos, Nigeria International. *Journal of Diabetes and Clinical Research*. DOI: 10.23937/2377-3634/1410133.
 18. ARAKI T, HOLICK MF, ALFONSO BD, CHARLAP E, ROMERO CM, RIZK D, NEWMAN L.G., (2011).- Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab*; 96:3603–8.
 19. AUBRY,M., (2019).- Etude de la prescription de vitamine d chez les enfants et adolescents de 10 à 18 ans par les médecins généralistes de poitou-charentes. Faculté de médecine et de pharmacie, Université de Poitiers, Thèse de Docteur en medecine,72.
 20. AVIS., (2022).-Relatif à la couverture des besoins de la population générale en vitamine D et en fer. *Haut Conseil de la santé publique*, la Commission spécialisée Maladies chroniques, 75350 Paris 07 SP.

21. BAKI S, EL MGHARI G, EL ANSARI N, HARKATIB I, TAL I A, CHABAA L,. (2015).- Statut de la vitamine de la vitamine D chez les femmes marocaines vivant à Marrakech. *Annales d'Endocrinologie*; 474–492. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2015.07.635>
22. BALUNGWE S, MAROYI R, JOYEUX M, OMARI M, PHILÉMON M, OLIVIER N,. (2021).- Seric status of vitamin D among nulligest women at the general reference hospital of Panzi in Democratic Republic of the Congo. *Int J ReprodContraceptObstet Gynecol* ;10(5):1963-1966. DOI: <https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20211520>
23. BELETE A.M, TEFERA A.A, GETNET M, ASEFA A, AYNALEM Y.A, SHIBABAW W,. (2021).- Prevalence and Predictors of Hypovitaminosis D in Ethiopian HIV-Infected Adults. *HIV/AIDS - Research and Palliative Care*;13: 1101–1109.
24. BEN OTHMAN R, BERRICHE O, BOUMEFTEH S, HTIRA Y, BHOURI S, MAHJOUB F, AMROUCHE C, JAMOUCSI H,. (2014).- Facteurs prédictifs du déficit en vitamine D chez une population d'obèse. *Nutrition Clinique et Métabolisme*; 28:S150. [http://dx.doi.org/10.1016/S0985-0562\(14\)70799-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0985-0562(14)70799-X)
25. BENALI A.I,. (2016).- Statut en vitamine D et en calcium chez les femmes enceintes et leurs nouveau-nés. Intérêt du dosage de la vitamine D par électrochimiluminescence (ECLIA). Spécialité de sciences biologiques, Faculté des sciences de la nature et de la vie, Université djillali liabes, Thèse du Doctorat de troisieme cycle,163.
26. BENATIALLAH D, BENATIALLAH A,. (2019).- Détermination du gisement solaire par imagerie satellitaire avecintégration dans un système d'information géographique pour le sud d'Algérie, département des sciences de la matière, thèse de Doctorat en science, faculté des sciences et de la technologies, université africaneahmeddraiaadrar, P 151.
27. BHUTIA S.K,. (2022).- Vitamin D in autophagy signaling for health and diseases: Insights on potential mechanisms and future perspectives. *Journal of Nutritional Biochemistry*;99: 108841. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108841>
28. BISCHOFF-FERRARI H.A, GIOVANNUCCI E, WILLETT W.C, DIETRICH T, DAWSON-HUGHES B,. (2006).- Estimation of optimal serum concentrations of 25hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* ;84:18–28.
29. BJØRN JENSEN C, THORNE-LYMAN A.L, HANSEN L.V, STRØM M, NIELSEN N.O, COHEN A, OLSEN S.F,. (2013).- Development and Validation of a Vitamin D Status Prediction Model in Danish Pregnant Women: A Study of the Danish National Birth Cohort. *PLoS ONE* 8(1): e53059. DOI:10.1371/journal.pone.0053059

30. BLANDINE M,. (2021).-États des lieux de la supplémentation en vitamine Dchez les enfants et adolescents par les médecinsgénéralistes de l'île de La Réunion, THESE DE DOCTEUR EN MEDECINE ,Universite de la reunionufr sante, 105.
31. BLEIZGYS A, KUROVSKIJ J,. (2018).- Vitamin D Levels of Out-Patients in Lithuania: Deficiency and Hypervitaminosis. *Medicina*; 54, 25; DOI:10.3390/medicina54020025.
32. BODE L.E, BROWN M.M, HAWES E.M,. (2019).- Vitamin D Supplementation for Extraskelatal Indications in Older Persons. *JAMDA*. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.09.021>
33. BOUR A, NEJJAR B,. (2017).- Connaissance sur la vitamine D : état des lieux de la prévalence de l'hypovitaminose D chez la population marocaine. *Annales des Sciences de la Santé*, 2421-8936.
34. BRIGUGLIO M, LOMBARDI G, SANSONI V, PEREGO S, COLONNA V.G, STELLA D, COLOMBOE C, BONADIES M, DE BLASIOE G, BANFIA G, TURIE M,. (2020).- Vitamin D, cardio-inflammation, and endothelial dysfunction in older adults after orthopedic surgery: Results from an open-label trial to ameliorate cardiac function. *Nutrition clinique et métabolisme*. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2020.06.003>
35. BRUSTAD N, YOUSEF S, STOKHOLM J, BØNNELYKKE K, BISGAARD H, CHAWES B.L,. (2022).- Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation Among Children Aged 0to 6 Years A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*.;5(4):e227410. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.7410
36. BUI T, CHRISTIN S,. (2011).- Vitamine D et grossesse. *Annales d'Endocrinologie*;72,S23-S28.
37. BUYUKER S.M,. (2018).- Vitamin D Deficiency and Toxicity. *EJMO*; 3(1):1–5. DOI: 10.14744/ejmo.2018.0049.
38. ÇAĞLAR A, TUĞÇE ÇAĞLAR H,. (2021).- Vitamin D intoxication due to misuse: 5-year experience. *Archives de Pédiatrie* ;28, 222–225. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.12.009>
39. CALAFIORE D, FORTUNATO L, MIGLIARIO M,. (2022).- Vitamin D for Clinical Diseases in Women: An Indispensable Factor in Medicine and Dentistry. *Journal of Clinical Medicine*. 11,3104. <https://doi.org/10.3390/jcm11113104>
40. CAVALIER E,. (2019)-Vitamine D, arthroseet ostéoporose. La Lettre du Rhumatologue • N° 455.
41. CHAREN E, HARBORD N,. (2019).- Toxicity of Herbs, Vitamins, and Supplements. *National Kidney Foundation*. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2019.08.003>
42. CHIKH O,. (2016).- la vitamine d est la clé de tous les métabolismes. Faculté de médecine et de pharmacie, Universite mohammed v de rabat, Thèse du Doctorat en pharmacie ,204.

43. CHIUDZU G, MALUWA A, CHOKO A, ODLAND J,. (2021).-Analysis of maternal serum vitamin D concentrations at birth in women presenting with spontaneous preterm birth: A case-control study. *African. Journal of Reproductive Health* April; 25 (2):103 . DOI: 10.29063/ajrh2021/v25i2.10.
44. CHORINA E, ANNWEILERB C, LEGRANDA E, BOUVARD B,. (2019).- Ostéoporose du sujet très âgé : quelles particularités ?. *published by Elsevier.* <https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2019.03.004>
45. CHOWDHURY P.K, DUTTA P.K, DUTTA A.K, CHOWDHURY A, MAHANTA J, CHOWDHURY P,. (2022).- Risk Factors Predicting Hypovitaminosis D in Children in South-East Region of Bangladesh. *Journal of Biosciences and Medicines*; 10:44-55. <https://doi.org/10.4236/jbm.2022.103006>
46. COCCIA F, PIETROBELLI A , ZOLLER T, GUZZO A, CAVARZERE P, FASSIO A, FLODMARK C.E , GATTI D,& ANTONIAZZI F,. (2023).- Vitamin D and Osteogenesis Imperfecta in Pediatrics. *Pharmaceuticals*;16:690. <https://doi.org/10.3390/ph16050690>
47. CORBEE R.J,. (2020).- Vitamin D in Health and Disease in Dogs and Cats , *Advances in Small Animal Care* 1 , 265–277.
48. CORBETTA C, RODA K, RUSCONI C, DEROSA I, MAIOCCHI A, BERTANI P, CLEMENTI G, DE BERNARDI I, GAMBARO V,& FERRARA1 F,. (2022).- Vitamin D hyperconcentration induce toxicity: a rare but well defined clinical condition. Department of Laboratory Medicine and Pathology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA;10.13140/RG.2.2.33146.98246.
49. COTTRELL J, NELSON C, WALDRON C, BERGERON M, SAMSON A, &VALENTOVIC M,. (2023).- Effect of umbilical cord essential and toxic elements, thyroid levels, and Vitamin D on childhood development. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114085>
50. COXAM V, Davicco M.J,& Wittrant Y,. (2014).- Vitamine D et santé osseuse. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*;21(3).<http://dx.doi.org/10.1016/j.cnd.2014.07.007>
51. CUEN,. (2016). Bilan de calcium et comportement renal du calcium. *Publication du CUEN : Physiologie et physiopathologie rénales.* http://cuen.fr/lmd/ecrire/?exec=article&id_article=29.
52. CUSANO N.E, THYS-JACOBS S,& BILEZIKIAN J.P,. (2011).- Hypercalcemia Due to Vitamin D Toxicity. *Vitamin D. Third Edition.* DOI: 10.1016/B978-0-12-381978-9.10072-1
53. DARLING A.L,. (2020).- Vitamin D deficiency in western dwelling South Asian populations: an unrecognised epidemic. *Proceedings of the Nutrition Society*;79:259–271. DOI:10.1017/S0029665120000063

54. DATTA S, ALFAHAM M , DAVIES D.P, DUNSTAN F, WOODHEAD S, EVANS J,& RICHARDS B,. (2002).- Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population—an interventional study. *International Journal of Obstetrics and Gynaecology*;109: 905–908.
55. DAVIAULT L,. (1947).- LE SOUF (SUD CONSTANTINOIS), Le gérant: C. FREINET ,IMPRIMERIE A:GITNA 27, rue Jean-Jaurès, 27 CANNES (Alpes- M..Int), p 5.
56. DAWODU A, DAVIDSON B, WOO J.G, PENG Y.M, RUIZ-PALACIOS M.G, GUERRERO M.L,& MORROW A.L,. (2015).- Sun Exposure and Vitamin D Supplementation in Relation to Vitamin D Status of Breastfeeding Mothers and Infants in the Global Exploration of Human Milk Study. *Nutrients*;7:1081-1093. DOI:10.3390/nu7021081
57. DE OLIVEIRAA C.L, CUREAUB F.V, COPLE-RODRIGUESA C.D.S, GIANNINIC D.T, BLOCHD K.V, KUSCHNIRE M.C.C, DE CARVALHOF K.M.B.,& SCHAAN B.D,. (2020).- Prevalence and factors associated with hypovitaminosis D in adolescents from a sunny country: Findings from the ERICA survey. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 199 105609. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105609>
58. DESPLAND C , GILLIAND M ,& SCHAUB C,. (2021).-Carence en vitamine D et immunité sous-optimale : un défi en période de Covid. *Rev Med Suisse* ; 17 : 1711-9.
59. DI NICOLA M, DATTOLI L, MOCCIA L, PEPE M, JANIRI D, FIORILLO A, JANIRI L,& SANI G., (2020).- Serum 25-hydroxyvitamin D levels and psychological distress symptoms in patients with affective disorders during the COVID-19 pandemic. *Psychoneuroendocrinology* 122 104869.
60. DIMAKOPOULOS J, MAGRIPLIS E, MITSOPOULOU A.V, KARAGEORGOU D, BAKOGIANNI J, MICHA R, MICHAS G, CHOURDAKIS M, CHROUSOS G.P, ROMA E, PANAGIOTAKOS D.B, ZAMPELAS A, KOUTELIDAKIS A ,& DIMITRIADIS G,. (2019).- Intake and contribution of food groups to vitamin D intake in a representative sample of the adult Greek population. *Nutrition*. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110641>
61. DJENNANE M, SOUBERBIELLE J.C,. (2015). *Batna Journal of Médicale Sciences*.<https://doi.org/10.48087/BJMSra.2015.2103>
62. DJERDJAR L, RAMDANE S,& OUSSADOU L,. (2022).- Épidémiologie de l’hypovitaminose D chez une population jeune adulte en bonne santé apparente en Algérie. *Revue Médicale de Bruxelles* . DOI: 10.30637

63. DJERDJAR L, RAMDANE S, DJERMOUN A, & OUSSADOU L. (2020).- Relations entre le statut en vitamine D et les niveaux plasmatiques du magnésium et de la parathormone chez de jeunes adultes en bonne santé de la région de Blida (Algérie). *Nutrition & Santé*. DOI:10.30952
64. DJOUHRI N, BOUAMMAR B, & DADAMOUSA M.L. (2023).- Study of the Sustainability of Potato Farms in the Region of OuedSouf (Southern Algeria). *Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology*;11(2): 197-201. DOI: 10.24925 / turjaf.v11i2.197-201.4861
65. DOHERTYA B.T, ROMANO M.E, GUIB J, PUNSHONC T, JACKSOND B.P, KARAGASA M.R, & KORRICKE S.A. (2020).- Periconceptional and prenatal exposure to metal mixtures in relation to behavioral development at 3 years of age. *Environmental Epidemiology*; 4:e106. DOI: 10.1097/EE9.0000000000000106
66. DRAKE R.E, SULLIVAN K.E, TAI E.C.L, & GANDHI S.K. (2022).- Preoperative Evaluation of Refugee Children With Heart Disease. *CJC Pediatric and Congenital Heart Disease*. <https://doi.org/10.1016/j.cjcpc.2022.05.004>
67. DRALI O, ARAB M, LAMDJADANI N, BERRAH H, GUECHI Z, & ARRADA Z. (2020).- Les effets extra squelettiques de la vitamine D. *EL HAKIM Revue Médicale Algérienne*;17:IV.
68. EBRAHIMKHANI S, GHAVAMZADEH S, & MEHDIZADEH A. (2020).- The effects of vitamin D and curcuminoids supplementation on anthropometric measurements and blood pressure in type 2 diabetic patients with coexisting hypovitaminosis D: A double-blind, placebocontrolled randomized clinical trial. *Clinical Nutrition ESPEN* 37 ,178e186. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.02.017>
69. EDDING S, CATING-CABRAL M.T, CABRAL B.M. (2020).- HYPERVITAMINOSIS D SECONDARY TO AGARICUS BLAZEI MURRILL MUSHROOM SUPPLEMENTATION: A CASE REPORT. *Kidney International Reports*; 5: S1–S392.
70. EDOUARD T, LINGLART A, & SALLES J.P. (2018).- Vitamine D et rachitisme: débats, consensus et utilisation pratique. *Perfectionnement en Pédiatrie*;1:40-47.
71. EGGEL-HORT B, MAISONNEUVE E, RODRIGUEZ E.G, & BAUD D. (2021).- Vitamine d et grossesse. *Rev Med Suisse*. DOI: 10.53738/REVMED.2021.17.755.1774
72. El Hajj C.E. (2020).- Effet de la vitamine D. Effet de la vitamine D sur les marqueurs métaboliques et la fonction musculaire : étude chez des sujets libanais âgés, normo-pondéraux ou obèses. *Alimentation et Nutrition*. Thèse de Docteur. University Clermont Auvergne, 185.
73. El Khasm M, FARH M, IDDAR A, & TAHRI E.H. (2021).- La Vitamine D: activités biologique, dosage, résultats et état des lieux au Maroc. *Revue Marocaine de Néphrologie*;1. <https://www.researchgate.net/publication/352707142>

-
74. EL-HAJJ FULEIHAN G, BOUILLON R, CLARKE B, CHAKHTOURA M, COOPER C, MCCLUNG M,& SINGG R.J., (2015).- Serum 25-hydroxyvitamin D levels: variability, knowledge gaps, and the concept of a desirable range. *J Bone Miner Res*;30:1119–33. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2536>
75. FAHRNI O, WILHELM-BALS A, POSFAY-BARBEK.M, WAGNER N., (2021).- Hypovitaminosis D in migrant children in Switzerland: a retrospective study. *European Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04143-7>
76. FARNAGHI F, HASSANIAN-MOGHADDAM H, ZAMANI N, GHOLAMIN, GACHKAR L, & YAZDI M.H., (2022).- Vitamin D toxicity in a pediatric toxicological referral center; a cross-sectional study from Iran, *BMC Pediatrics* ;20:350. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02240-4>
77. FATH M.K, NADERI M,C, HAMZAVI H, GANJI M, SHABANI S, NOORABAD GHAHROODI F, KHALESI B, POURZARDOSHT N, HASHEMI Z.S, & KHALILI S., (2022).- Molecular mechanisms and therapeutic effects of different vitamins and minerals in COVID-19 patients. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* ;73,127044. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.127044>
78. FEGHALI K , PAPAMARKAKIS K, CLARK J, MALHOTRA N, STODDART L, & OSAKWE I., (2021).-Vitamin D Toxicity Managed with Peritoneal Dialysis. *Endocrinology*, 9912068,. <https://doi.org/10.1155/2021/9912068>
79. FIAMENGHI V.I, DE MELLO E.D., (2021).- Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *Jornal de Pediatria*;97(3):273-279. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2020.08.0060>
80. FOND G, MASSON M, RICHERI R, KORCHIA T, ETCHECOPAR-ETCHART D, SUNHARY DE VERVILLE P.L, LANC C,& BOYER L., (2022).- The Covid-19 infection: An opportunity to develop systematic vitamin D supplementation in psychiatry. *L'Encéphale*; 48: 102–104. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2021.02.002>
81. FRASER D.R., (2021).- Vitamin D toxicity related to its physiological and unphysiological supply. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.08.006>
82. FU Z, XU C, SHU Y, XIE Z, LU C,& MO X., (2019).- Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with obesity and metabolic parameters in US children. *Public Health Nutrition*; 23(7):1214–1222. DOI:10.1017/S1368980019001137

83. GALIO K, GREBE S ,& SINGH R,. (2018).- Development of Vitamin D Toxicity from Overcorrection of Vitamin D Deficiency: A Review of Case Reports. *Nutrients* ;10(8):953. DOI: 10.3390/nu10080953
84. GEIRSDOTTIR O.G, CHANG M, JONSSON P.V, THORSDDOTTIR I,& RAMEL A,. (2020).- Associations of physical activity with vitamin D status depends on obesity status in old adults. *Clinical Nutrition ESPEN*; 39:222-226. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.06.009>
85. GERARD A,. (2009).- Prévalence et facteurs de risque de l’hypovitaminose D chez les hommes entre 19 et 59 ans qui consultent en médecine générale, Faculté de Médecine Lyon-Est, Université Claude Bernard Lyon 1,Thèse du Docteur en medecine,59.
86. GIAKOUMIS M,. (2019).- The Impact of Vitamin D Levels in Foot and Ankle Surgery. *Clin Podiatr Med Surg* ;37: 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2019.12.009>
87. GONÇALVES T.J.M, GONÇALVES S.E.A.B, GUARNIERI A, RISEGATO R.C, GUIMARAES M.P, DE FREITAS D.C, RAZUK-FILHO A, JUNIOR P.B.B, & PARRILLO E.F,. (2020).- Prevalence of obesity and hypovitaminosis D in elderly with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Nutrition ESPEN* ;40:110-114. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.10.008>
88. GRANADO-LORENCIO F, RUBIO E, BLANCO-NAVARRO I, PÉREZ-SACRISTÁN B, RODRÍGUEZ-PENA R,& GARCÍA LÓPEZ F.J,. (2012).- Hypercalcemia, hypervitaminosis A and 3-epi-25-OH-D3 levels after consumption of an “over the counter” vitamin D remedy. A case report. *Food and Chemical Toxicology* ;50: 2106–2108. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2012.03.001>
89. GRANT W.B, BOUCHER B.J, BHATTOA H.P,& LAHORE H,. (2017).- Title: Why vitamin D clinical trials should be based on 25-hydroxyvitamin D concentrations. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.08.009>
90. GRIFFIN T.P, JOYCE M.C, ALKANDERI S, BLAKE L.M, O’KEEFFE D.T, BOGDANET D, ISLAM N, DENNEDY M.C, GILLAN J.E, MORRISON J.J, O’BRIEN T, SAYER G.A, BELL M,& O’SHEA P,. (2020).- Biallelic CYP24A1 variants presenting during pregnancy: clinical and biochemical phenotypes. *Endocrine Connections*, vol. 9,no. 6, pp. 530–541. DOI: 10.1530/EC-20-0150
91. GUEZOUL O, CHENCHOUNI H, SEKOUR M, ABABSA L, SOUTTOU K,& DOUMANDJI S,. (2013).- An avifaunal survey of mesic manmade ecosystems “Oases” in algerian hot-hyperarid lands. *Saudi Journal of Biological Sciences*; 20 :37–43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sjbs.2012.10.001>
92. GUILLAND J.C,. (2015).- La vitamine D (Coll. Professions santé). *Lavoisier*.(pp.1-277).

93. GUTA Z., (2020).- Vitamin D Levels in Patients Presenting with Non-Specific Neuromuscular Pain and Fatigue in Ethiopia. *Ethiop J Health Sci* .<http://dx.doi.org/10.4314/ejhs.v30i3.4>
94. HANSLIKA T, BOURRIONB B., (2020).- Hypovitaminose D : épidémie ou problème de seuil ?Hypovitaminosis D: Epidemic or threshold problem?. *La Revue de Médecine Interne*. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.10.002>
95. HAUT CONSEIL DE LA SANTE PUBLIQUE., (2022).- Relatif à la couverture des besoins de la population générale en vitamine D et en fer. *Haut Conseil de la Santé Publique*,90.
96. HERAUD C., (2016).- La vitamine D vue à travers le pris du marandais, Faculté science de la sante, Universite de bordeaux ,Thèse de Docteur en pharmacie ,179.
97. HII C.S, FERRANTE A., (2016).- The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *journal/nutrients*. DOI:10.3390
98. HOSSAIN N, KHANANI R, HUSSAIN-KANANI F, SHAH T, ARIF S,& PAL L., (2011).- High prevalence of vitamin D deficiency in Pakistani mothers and their newborns. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*;112:229–233.DOI:10.1016/j.ijgo.2010.09.017
99. HUANG J, PENG ZHANG P, AN Q, HE L,& WANG., (2022).- New insights into the treatment mechanisms of Vitamin D on PM2.5-induced toxicity and inflammation in mouse renal tubular epithelial cells, *International Immunopharmacology*. DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108747
- 100.ISHAQ-KHAN M.R, MUTHALAGU P, YOUSAF A, BASHIR F,& HANNAN K., (2020).- Identification and Treatment of Hypovitaminosis-D amongIn-Patients Setting of Cavan General Hospital, Irelandand Its Implication on Different Health Perspectives andQuality of Life, *Vitamins & Minerals*. DOI: 10.37421
- 101.ISLAM Q.T, AMIN M.R., (2017).- Hypovitaminosis D in Adult - A systemic Review. *Bangladesh Journal of Medicine*;28(1): 34–40. doi:10.3329/bjmed.v28i1.31900
- 102.JANBEK J, SPECHT I.O,& HEITMANN B.L., (2019).- Associations between vitamin D status in pregnancy and offspring neurodevelopment: a systematic literature review. *Nutrition in Clinical Care*;77(5):330–349. DOI: 10.1093/nutrit/nuy071
- 103.JANOUSEK J , PILAROVA V , MACAKOVA K, NOMURA A, VEIGA-MATOS J, DA SILVA D.D, REMIAO F , SASO L , MALA-LADOVA K, MALY J, NOVAKOVA L, MLADENKA P., (2022).- Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*;59:8, 517-554. DOI: 10.1080/10408363.2022.2070595.

104. JEENDUANG N, PLYDUANG T, & HORPET D,. (2020).- Association of 25-hydroxyvitamin D levels and metabolic syndrome in Thai postmenopausal women. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* ;14 :1585-1590. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.08.018>
105. JOUKAR F, NAGHIPOUR M, HASSANIPOUR S, ASL S.F, POURSHAMS A, & MANSOUR-GHANAIE F,. (2020).- Vitamin D deficiency associated with reproductive factors in northern Iranian women: The PERSIAN Guilan Cohort Study (PGCS). *Clinical Nutrition* ;38:271-276. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.03.022>
106. KARRASA S.N, KOUFAKISA T, ANTONOPOULOVA V, GOULISB D.G, ANNWEILERC C, PILZF S, BILIB H, NAUGHTONG D.P, SHAHH I, HARIZOPOULOUB V, ZEBEKAKISA P, BAISI A, & KOTSA K,. (2020).- Characterizing neonatal vitamin D deficiency in the modern era: A maternalneonatal birth cohort from Southern Europe. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* ;198, 105555. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105555>
107. KETHA H, WADAMS H, LTEIF A, & SINGH A.J,. (2015).- Iatrogenic vitamin D toxicity in an infant – a case report and review of literature. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.01.022>
108. KHAN M.N, MASOOD M.Q, SIDDIQUI M.A, NAZ S, & ISLAM N,. (2017).- Vitamin-D Toxicity And Other Non-Malignant Causes Of Hypercalcemia: A Retrospective Study At A Tertiary Care Hospital In Pakistan, *J Ayub Med Coll Abbottabad*; 29(3) .
109. KHOLLADI M,. (2005).- SIG pour le suivi de la remontée des eaux de la wilaya d’El Oued Souf. vol: Proceedings CIIA ,77.
110. KHOULDAT R, MERAGHNI S,. (2011).- Etude de la prevalence de maladie du cancer dans la région d’el – oued. mémoire des. science de la nature et de la vie. kasdimerbah. ouargla.43 p.
111. KIELY M.E, WAGNERC C.L, ROTH D.E,. (2020).- Vitamin D in pregnancy: Where we are and where we should go. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105669>
112. KIM M.K, BAEK K.H, SONG K.H, KANG M.I, PARK C.Y, LEE W.Y, & OH K.W,. (2009).- Vitamin D deficiency is associated with sarcopenia in older Koreans, regardless of obesity: the fourth korea national health and nutrition examination surveys (KNHANES IV). *J Clin Endocrinol Metab.* ;96(10):3250-3256. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1602>
113. KONE A, EFIO M, DONGIOVANNI S, MPASSI G.C, BODJRENOU M ,& AIT BACHIR H,. (2021).- Dosage de la vitamine D chez les patients hospitalisés pour pneumopathie à Covid-19 dans

- le service de pneumologie du CH Chauny, France. *Affiches scientifiques*.
<https://doi.org/10.1016/j.rmra.2021.11.218>
- 114.LADGHECHE S, LADGHECHE R,. (2020).- Administrative control in Algeria in light of the Corona pandemic (Coved 19). *Journal of diligence for legal and economic studies*. ISSN: 2333-9331.
- 115.LAHALLE P,. (2016).- Evolution des recommandations concernant la supplémentation et le statut en vitamine D de la population : état des lieux et étude des prescriptions dans une officine de Meurthe-et-Moselle, Docteur en Pharmacie, Université de lorraine,169.
- 116.LAHRICHI S, NASSAR K, EL OUALI Z,& JANANI S., (2021).- Hypovitaminose D : facteurs de risque, manifestations cliniques, et prise en charge. *Société Marocaine de Rhumatologie*, DOI: 10.24398/
- 117.LAICHE k,. (2021).- Analyse de la chaîne de valeur « pomme de terre » dans la wilaya d’El Oued,77.
- 118.LANDRIER J.F,. (2014).- Vitamin D: Sources, metabolism and mécanismes of action. *Cahiers de nutrition et de diététique*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cnd.2014.07.008>
- 119.LANGER-GOULD A, HUANG S, VAN DEN EEDEN S.K, GUPTA R, LEIMPETER A.D, ALBERS K.B, HORST R, HOLLIS B, STEINMAN L,& NELSON L.M,. (2011).- Vitamin D, Pregnancy, Breastfeeding, and Postpartum Multiple Sclerosis Relapses. *American Medical Association* ;68(3):310-313. DOI: 10.1001/archneurol.2010.291
- 120.LE GOAZIOU M.F, CONTARDO G, DUPRAZ C, MARTIN A, LAVILLE M,& SCHOTT-PETHELAZ A.M,. (2011).- Risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20-50 years consulting in general practice: a cross-sectional study. *European Journal of General Practice*;17:146–52. <http://dx.doi.org/10.3109/13814788.2011.560663>
- 121.LE MOIGNOA J.M, ANNWEILERA G, KARRASC S.N, LLEWELLYND D.J, RIOUE J, & ANNWEILER C,. (2020).- Clinical identification of older adults with hypovitaminosis D: Feasibility, acceptability and accuracy of the ‘Vitamin D Status Diagnosticator’ in primary care. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* ;197:105523. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105523>
- 122.LECCIA M.T,. (2013).- Peau, soleil et vitamine D:réalités et controverses. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*;140:176-182. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2012.12.003>

123. LEE J.H, KIM J.Y, KIM J.Y, MUN J.W, YEO J.H., (2020).- Prevalence of and Risk Factors for Hypovitaminosis D in Patients with Rotator Cuff Tears. *Clinics in Orthopedic Surgery*. <https://doi.org/10.4055/cios20058>
124. LEE J.P, TANSEY M, JETTON J.G,& KRASOWSKI M.D., (2018).- Vitamin D Toxicity: A 16-Year Retrospective Study at an Academic Medical Center. *Laboratory Medicine* ;49:2:123-129. DOI: 10.1093/labmed/lmx077
125. LERCH C, SHROFF R, WAN M, REES L, AITKENHEAD H, BULUT I.K, THURN D, BAYAZIT A.K, NIEMIRSKA A, CANPOLAT N, DUZOVA A, et al., (2018).- Effects of nutritional vitamin D supplementation on markers of bone and mineral metabolism in children with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* ;33: 2208–2217. DOI: 10.1093/ndt/gfy012
126. LIM K, THADHANI R., (2019).- Toxicidade da Vitamina D. *Braz. J. Nephrol*;42(2):238-244. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0192
127. LIU Y, CLARE S, D'ERASMO G, HEILBRONNER A, DASH A, KREZ A, ZAWORSKI C, HASELTINE K, SEROTA A, MILLER A, VEIGA K, SANDOVAL M, LU T.T, MCMAHON D.J, NIEVES J.W,& STEIN E.M., (2023).- Vitamin D and SARS-CoV-2 Infection: SERVE Study (SARS-CoV-2 Exposure and the Role of Vitamin D among Hospital Employees). *The Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.03.001>
128. LOPEZ A.G, KERLAN V,& DESAILLOUD R., (2021).- Non-classical effects of vitamin D: Non-bone effects of vitamin D. *Annales d'Endocrinologie*;82(1):43-51. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003426620313068>
129. MAAMRI M, IDIRI Y, IFOURAH H., (2022).- Le problème de l'obésité en Algérie : Évaluation et justification de l'intervention publique. *Revue Algérienne d'Economie de gestion* Vol. 16, N° : 2.
130. MALIHI Z, WU Z, LAWES C.M.M, SCRAGG R., (2018).- Adverse events from large dose vitamin D supplementation taken for one year or longer. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.12.002>
131. MALLET E., (2014). Vitamine D. *Journal de pédiatrie et de puériculture*;27,29-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpp.2013.10.007>
132. MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA E, KUPISZ-URBANSKA M, ŁUKASZKIEWICZ J, PLUDOWSKI P AND JONES G., (2018).- Vitamin D Toxicity—A Clinical Perspective. *Front Endocrinol*; 9:550.doi: 10.3389/fendo.2018.
133. MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA E,& PLUDOWSKI P., (2016).- Vitamin D toxicity. *Post N Med* ; XXIX(10): 756-759.

134. MARKIS K, BHATTOAN H.P, CAVALIER E, PHINNEY K, SEMPOS C.T, UIMRE C.Z, VASIKARAN S.D, VESPER H,& HEIJBOER A.C., (2021).- Recommendations on the measurement and the clinical use of vitamin D metabolites and vitamin D binding protein – A position paper from the IFCC Committee on bone metabolism. *Clinica Chimica Acta*;517:171-197. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.03.002>
135. MARZIOU A.M., (2021).- Effet combiné de l'exercice physique et de la vitamine D en prévention tertiaire sur des souris c57bl/6j soumises à un régime riche en graisse et en sucre. Spécialité Physiologie, Faculté Agrosociétés et Sciences, Avignon Université ,Thèse du Doctorat ,251.
136. MATEO R.C.I, ORTIZ R,& ROSEN H.N.,(2019).- BIPHOSPHONATES FOR THE TREATMENT OF CALCITRIOL-INDUCED HYPERCALCEMIA. DOI:10.4158/ACCR-2019-0101 p 4(e316)
137. MCKENNA M.J, MURRAY B, CROWLEY R.K,C, TWOMEY P.J,& KILBANE M.T.,(2019). Laboratory trend in vitamin D status in Ireland: Dual concerns about low and high 25OHD. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* ;186:105–109. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.10.001>
138. MECHRI A, ROUSSI M.A., (2022).- Optimisation des systèmes photovoltaïques utilisées pour l'irrigation dans les zones sahariennes Thèse de MASTER ACADEMIQUE, Spécialité: Réseaux Électriques, Filière: Génie Électrique, Domaine : Sciences et Technologie, Université Echahid Hama Lakhder , P124.
139. MEDARAG H., BOUBIR N .,& FARHI A.,(2009).- Le rôle des services et des investissements dans l'hypertrophie de la ville d'El Oued au bas Sahara algérien. *Environnement Urbain*. <http://journals.openedition.org/eue/921>
140. MEGELLI S.M.A.A., (2019).- Correlation entre le statut de vitamine D et le titre d'anticorps antithyroïdiens dans la thyroïdite d'hashimoto chez les patients de la wilaya de Tlemcen. Spécialité biophysique médicale, Faculté of medicine, Abou Bekr Belkaid University of Tlemcen, Thèse du Doctorat en sciences medicales,150.
141. MENDONCA N, NEGRO F., (2020).- Quelles mesures sont conseillées en Suisse et dans le reste de l'Europe pour atteindre l'apport recommandé en vitamine D chez les enfants en santé ? Travail de Bachelor,82.
142. MILLER J.W, HARVEY D.J, BECKETT L.A, GREEN R, FARIAS S.T, REED B.R, OLICHNEY J.M, MUNGAS D.M, & DECARLI C., (2015).- Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in

- a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurol*;72(11):1295-1303. DOI:10.1001/jamaneurol.2015.2115
143. MILOUDI A, REMINI B,. (2018).- Water resources between conditions of quality and quantity in the OuedSouf region!. *AIP Conf. Proc.* 1968. 020015-1–020015-7,10.1063/1.5039174
144. MISGAR R A., SAHU D., BHAT M H., WANI A I.,& BASHIR M I., (2019).- Vitamin D Toxicity: A Prospective Study from a Tertiary Care Centre in Kashmir Valley, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 10.4103/ijem.IJEM_116_19
145. MUNEEER S, SIDDIQUI I, MAJID H, ZEHRA N, JAFRI L,& KHAN A.H., (2022).- Practices of vitamin D supplementation leading to vitamin D toxicity: Experience from a Low-Middle Income Country, *Annals of Medicine and Surgery*;73:103227. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.103227
146. MUTHYALA J.S, PATAN A, VANDANA S.K,& SRINIVAS NAYAK S.P., (2020).- A Rare Case Report on Chronic Kidney Disease and Hypervitaminosis D. *International Journal Dental and Medical Sciences Research.* DOI: 10.35629/5252-02028690
147. NAIFAR M, JERBI A, TURKI M, FOURATI S, SAWSAN F, BEL HSAN K, ELLEUCH A, CHAABOUNI K,& AYEDI F., (2020).- Valeurs de référence de la vitamine D chez la Femme du Sud Tunisien. *Nutrition clinique et métabolisme* ;34:169–176. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2020.02.001>
148. NASSAR K, JANANI S, BOUFETTAL H, RACHIDI W,& MKINSI O., (2013).- La vitamine D au cours de la grossesse et l'allaitement. *Rev Mar Rhum*; 26: 20-5.
149. NGUYEN-TANG E, PARVEX P, GOISCHKE A,& WILHELM-BALS A., (2019).- Carence en vitamine D et rachitisme: dépistage et traitement, aspects pratiques pour le clinicien. DOI: 10.53738/REVMED.2019.15.638.0384
150. NISSOUL A., (2017).- Statut de la vitamine D chez les diabétiques type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique. Faculté de médecine et de pharmacie, Université Cadi Ayyad, Thèse du Doctorat en médecine, 161.
151. NTYONGA-PONO M.P.,(2014).- La carence en vitamine D chez l'adulte au Gabon: cas isolé ou problème méconnu?, *Pan African Medical Journal*; 19:183. DOI:10.11604/pamj.2014.19.183.5372
152. OCTAVIUS G.S, DALENI V.A, ANGELINE G ,& VIRLIANI ., (2023).- A Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence of Vitamin D Deficiency Among Indonesian Pregnant Women: A Public Health Emergency. *AJOG Global Reports.* DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xagr.2023.100189>

153. ÖNCÜL H, ALAKUS M.F, ÇAĞLAYAN M, ÖNCÜL F.Y, DAG U, ARAC E., (2020).- Changes in choroidal thickness after vitamin D supplementation in patients with vitamin D deficiency. *Canadian Ophthalmological Society*. <https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2020.06.014>
154. OUDRANE A., (2018).- Contribution à la Modélisation et au Développement des Systèmes de Chauffage Solaire à Usage Individuel. Faculté de Génie Mécanique. Ecole Nationale Polytechnique d'Oran Maurice Audin, Thèse du Doctorat Es-Science en Génie Mécanique, 196 .
155. PALACIOS C, GONZALEZ L., (2014).- Is Vitamin D Deficiency a Major Global Public Health Problem? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*;144 Pt A: 138–145. DOI: 10.1016 / j.jsbmb.2013.11.003
156. PANNU P.K, ZHAO Y,& SOARES M.J., (2015).- Reductions in body weight and percent fat mass increase the vitamin D status of obese subjects: a systematic review and metaregression analysis. *Nutrition Research*. DOI: 10.1016/j.nutres.2015.11.01
157. PATEL R.M, BAZYDLO L, BROWN S.A,& DALKIN A.C., (2021).- Vitamin D Replacement in Adults Current Strategies in Clinical Management. *NUTRITION ISSUES IN GASTROENTEROLOGY*. #210
158. PATRIOTA P, BORLOZ S, RUIZ I, BOUTHORS T, REZZI S, MARQUES-VIDAL P,& HAUSCHILD M., (2022).- High Prevalence of Hypovitaminosis D in Adolescents Attending a Reference Centre for the Treatment of Obesity in Switzerland. *Children*; 9: 1527. <https://doi.org/10.3390/children9101527>
159. PATSEADOU M, HALLER D.M., (2020).- Vitamine D chez les adolescents: résumé des recommandations pour la pratique clinique, *Revue médicale suisse*, vol. 16, no. 691, p778-783. DOI: 10.53738/REVMED.2020.16.691.0778
160. PEREZ-BARRIOS C, HERNANDEZ-ALVAREZ E, BLANCOENAVARRO I, PEREZ SACRISTAN B ,& GRANADO-LORENCIO F., (2016).- Prevalence of hypercalcemia related to hypervitaminosis D in clinical practice. *Clinical Nutrition*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.017>
161. PETROVIC D , RUNJIC E, BULJAN I , KADIC B.J, MARKIC J., (2022).- Knowledge and Practice of Pediatricians Regarding Hypovitaminosis D—A Survey across 33 European Countries. *Children*; 9:1831. <https://doi.org/10.3390/children9121831>
162. PILZ S, TRUMMER C, THEILER-SCHWETZ V, GRÜBLER M.R, VERHEYEN N.D , ODLER B , KARRAS S.N , ZITTERMANN A,& MÄRZ W.,(2022). Critical Appraisal of Large Vitamin D Randomized Controlled Trials. *Nutrients*; 14: 303. <https://doi.org/10.3390/nu14020303>

163. Rachidi W, Nassar K, Janani S, & Mkinsi O. (2017).- HYPOVITAMINOSIS D: WHAT IS IMPORTANT IN PRACTICE?, *REVUE MAROCAINE DE SANTE PUBLIQUE*. 4; n 6.
164. RAMAGOPALAN S.V, HEGER A, BERLANGA A.J, MAUGERI N.J, LINCOLN M.R, BURRELL A, HANDUNNETTHI L, HANDEL A.E, DISANTO G, ORTON S.M,1. WATSON C.T, MORAHAN J.M, GIOVANNONI G, PONTING C.P, EBERS G.C, & KNIGHT J.C., (2010).- A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: Associations with disease and evolution. *Cold Spring Harbor Laboratory Press*. DOI: 10.1101/gr.107920.110
165. RAPURI P.B, GALLAGHER J.C, & NAWAZ Z., (2007). Caffeine decreases vitamin D receptor protein expression and 1,25(OH)2D3 stimulated alkaline phosphatase activity in human osteoblast cells. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* ;103: 368–371. DOI:10.1016/j.jsbmb.2006.12.037
166. RAZZAQUE M.S., (2017).- Title: Can adverse effects of excessive vitamin D supplementation occur without developing hypervitaminosis D?. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.jsbmb.2017.07.006>
167. RIAH L, CHERQAQUI D, ABDEL FETTAH Y, LMIDMANI F, & EL FATIMI A., (2012).- Déficit en vitamine D chez la femme marocaine voilée. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* ;55S:e69–e81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2012.07.180>
168. RIZZOLI R., (2021).- Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited?. *Aging Clinical and Experimental Research*; 33:19–24. DOI: 10.1007/s40520-020-01678-x
169. SAAD R.K, AKIKI V.C, RAHME M, AJJOUR S, ASSAAD M, & EL-HAJJ FULEIHAN G.A., (2020).- Time trends and predictors of hypovitaminosis D across the life course: 2009–2016. *Metabolism Clinical and Experimental* ;105: 154138. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154138>
170. SANTOS H.O, HOWELL S, NICHOLS K, & TEIXEIRA F.J., (2020).- Reviewing the Evidence on Vitamin D Supplementation in the Management of Testosterone Status and Its Effects on Male Reproductive System (Testis and Prostate): Mechanistically Dazzling but Clinically Disappointing. *Clinical Therapeutics*. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.03.016
171. SCHLIENGER J.L, MONNIER L., (2019).- Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine des maladies Métaboliques*. 10.1016/S1957-2557(19)30106-3
172. SEMBLAT A., (2010).- Prévalence de la carence en vitamine d dans la population de la région de meaux, Faculté de médecine, Université paris diderot - paris 7 ,Thèse du Doctorat en médecine,57.

173. SHARMA N, LANDSBERG E, KUMAR V, & GAMBHIR H.S.S., (2020).- A Curious Case of Hypervitaminosis D. *Cureus*;12(6): e8515. DOI 10.7759/cureus.8515
174. SHETTY D, JAIN D, MANOJ A, PATEL G, NARAYANE M, KAGANE N, RUDRAKAR A, & BURDAK M., (2019).- HYPERVITAMINOSIS D: A RARE PEDIATRIC CASE REPORT. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*; 6, (7): 340-343. DOI:10.1056/NEJM200107053450115
175. SHULHAI A.M.A, PAVLYSHYN H.A, & SHULHAI O.M., (2019).- PECULIARITIES OF THE PREVALENCE AND RISK FACTORS FOR VITAMIN D DEFICIENCY IN OVERWEIGHT AND OBESE ADOLESCENTS IN UKRAINE. *Archives of the Balkan Medical Union*;54, no. 1, pp. 57-63. DOI: 10.31688 / ABMU.2019.54.1.08
176. SILVEIRA E.A, SILVEIRA L.C, CARDOSO C.K.S, SCHMIDT A, DE CARVALHO A.C.S, DE OLIVEIRA C.D, & VITORINO P.V.O., (2023).- Vitamin D in women with class II/III obesity: Findings from the DieTBra trial. *Clinical Nutrition ESPEN* ;55:83e89. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.02.027>
177. SMITH R.L., (2001).- Calcium and Vitamin D Supplementation in Nursing Home Residents. American Medical Directors Association.
178. SOEPNEL L.M, MABETHA K, DRAPER E.C, SILUBONDE T.M, SMUTS C.M, PETTIFOR J.M, & NORRIS S.A., (2023). A cross-sectional study of the associations between biomarkers of Vitamin D, iron status, and hemoglobin in South African women of reproductive age: the Healthy Life Trajectories Initiative (HeLTI) South Africa. *Current Developments in Nutrition*;7:100072. <https://doi.org/10.1016/j.cdnut.2023.100072>
179. SOUBERBIELLE J.C, MARUANI G, COURBEBAISSÉ M., (2013).- Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves. *Presse médicale*;42:1343-1350. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2013.07.010>
180. STOFFERS A.J, WEBER D.R, & LEVINE M.A., (2021).- An Update on Vitamin D Deficiency in the twenty-first century: nature and nurture An Update on Nutritional Rickets, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* ; 29(1): 36–43. doi:10.1097/
181. TAQARORT N, CHADLI S., (2020).- Vitamine D et risque des infections respiratoires aiguës : grippe et COVID-19. *Nutrition clinique et métabolisme*. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2020.05.003>
182. TAYLOR P.N, DAVIES J.S., (2018).- A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *British Journal of Clinical Pharmacology* ;84: 1121–1127. DOI:10.1111/bcp.13573

183. TEBBEN P.J, SINGH R.J,& KUMAR R., (2016).- Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocrine Reviews*; 37(5):521–547. DOI: 10.1210/er.2016-1070
184. TERRIEN P., (2020).- Besoins en vitamine D au cours de la grossesse. Application à la comparaison des prescriptions de vitamine d dans la région nord et la région sud de la France ,Faculté pharmacie, Université de rouen normandie, Thèse de Docteur en pharmacie,179.
185. TOHARIA A.M, ALMARHOUNB M, ALHASANIB R.H, BISWASB L, ZHOUB X, REILLYB J, ZENG C Z,& SHU X., (2020).- Protection by vitamin D against high-glucose-induced damage in retinal pigment epithelial cells. *Experimental Cell Research* ;392: 112023. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112023>
186. TUOVINEN S, RÄIKKÖNEN K, HOLMLUND-SUILA E, HAUTA-ALUS H, HELVE O, ROSENDAHL J, ENLUND-CERULLO M, KAJANTIE E, VALKAMA S, VILJAKAINEN H, MÄKITIE O, ANDERSSON S,& HEINONEN K., (2021).- Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D Supplementation on Neurodevelopment of Healthy Term Infants. *JAMA Network Open*; 4(9):e2124493. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.24493
187. VIPREY M, MERLE B, RICHE B, FREYSSENGE J, RIPPERT P, CHAKIR M.A, THOMAS T, MALOCHET-GUINAMAND S, CORTET B, BREUIL V, CHAPURLAT R, LAFAGE PROUST M.H, CARLIER M.C, FASSIER J.B, HAESEBAERT J, CAILLET P, RABILLOUD M,& SCHOTT A.M., (2021).- Development and Validation of a Predictive Model of Hypovitaminosis D in General Adult Population: SCOPYD Study. *Nutrients*; 13(8): 2526. <https://doi.org/10.3390/nu13082526>
188. WALKER K.C, THORSTEINSDOTTIR F, CHRISTESEN F.T, HJORTDAL V.E, HEITMANN B.L, SPECHT I.O,& HÄNDEL M.N., (2023).- Vitamin D Supplementation and Vitamin D Status during Pregnancy and the Risk of Congenital Anomalies—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*; 15: 2125. <https://doi.org/10.3390/nu15092125>
189. WHITTLE E, DE WAAL E, HUYNH T, TREACY O, MORTON A., (2020).- Pre-analytical mysteries: A case of severe hypervitaminosis D and mild hypercalcaemia. *Biochem Med*; 31(1):011001. <https://doi.org/10.11613/BM.2021.011001>
190. ZAKHAROVA I, KLIMOV L, KURYANINOVA V, NIKITINA I, MALYAVSKAYA S, DOLBANYA S, KASYANOVA A, ATANESYAN R, STOYAN M, TODIEVA A, KOSTROVA G, & LEBEDEV A., (2019).- Vitamin D Insufficiency in Overweight and Obese Children and Adolescents. *Frontiers in Endocrinology*; 1;10:103. DOI: 10.3389/fendo.2019.00103

-
191. ZHANG B, YAO X, ZHONG X, HU Y, & XU J., (2023).- Vitamin D supplementation in the treatment of polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heliyon* ;9: e14291. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14291>
192. ZHANG S, MILLER D.D, & LI W., (2020).- Vitamin D in human health. In *Essential and Toxic Trace Elements and Vitamins in Human Health* , 263-281.
193. ZITTERMANN A, TRUMMER C, THEILER-SCHWETZ V, LERCHBAUM E, MÄRZ W, PILZ S., (2021).- Vitamin D and Cardiovascular Disease: An Updated Narrative Review. *Int. J. Mol. Sci*; 22: 2896. DOI: 10.3390/ijms22062896.