

ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE FES



Le profil de la vitamine D dans les pathologies dermatologiques : Etude transversale en milieu Hospitalier

MEMOIRE PRESENTEE PAR :

Docteur KELATI AWATEF

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALISTE EN MEDECINE

Option : DERMATOLOGIE

Sous la direction de : Professeur MERNISSI FATIMA ZAHRA

Session juillet 2017

PLAN

I-Introduction

II-Objectifs du travail

III-Rappel physiologique

IV-Matériels et méthodes

V-Résultats :

1-Etude descriptive

2-Etude univariée

VI-Discussion

VII-Implications thérapeutiques et prévention

VIII-Conclusion

IX-Résumé

X-Références

I-Introduction :

La vitamine D est une Vitamine liposoluble , C'est une prohormone retrouvée dans l'alimentation et synthétisée dans l'organisme humain à partir d'un dérivé du cholestérol sous l'action des rayonnements UVB du Soleil.

Longtemps cantonnée à son rôle dans le métabolisme phosphocalcique, la vitamine D apparaît aujourd'hui comme une vitamine aux multiples potentialités, puisque étant impliquée dans de nombreux processus physiologiques [1], ce qui a permis des avancées majeures dans la connaissance de son métabolisme, de ses mécanismes d'action et par conséquent de ses nombreux effets métaboliques et immunomodulateurs [1] sur différents tissus y compris la peau .

La découverte de récepteurs de la vitamine D sur la plupart des cellules du corps principalement les cellules constitutives du système immunitaire et la capacité de sécrétion de l'enzyme 25-hydroxy vitamine D 1-hydroxylase (ou cytochrome — CYP — 27B1) qui permet la conversion de la forme circulante de la VitD (25-hydroxy vitamine D (25(OH)D) en sa forme active (1,25-dihydroxy vitamine D (1,25(OH)2D)) ou Calcitriol [2]. Ceci a conduit à un regain d'intérêt pour les fonctions de cette Hormone [1], en particulier son rôle dans la diminution du risque de plusieurs maladies chroniques telles que les carcinomes, les maladies auto-immunes, les maladies infectieuses et les maladies cardiovasculaires. [3]

Aussi, des études récentes ont confirmé le rôle de la carence en Vitamine D dans différentes pathologies dermatologiques inflammatoires [4], [5] tumorales [6] et infectieuses.

Ces études qui avaient montré le rôle immunomodulateur de la vitamine D , ont attiré l'attention sur les effets thérapeutiques de cette Vitamine dans des dermatoses comme la dermatite atopique, le psoriasis, et les néoplasies cutanées. [7]

II-Objectifs du travail :

- Objectif principal : Décrire le profil biologique de la Vitamine D dans les différentes dermatoses
- Objectif spécifique : Détecter les facteurs significativement liés à la carence en vitamine D chez les patients suivis pour une pathologie dermatologique au sein de notre service de Dermatologie .

III-Rappel physiologique :

Physiologie :

La vitamine D intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore par les intestins, ainsi que dans leur réabsorption par les reins, sous l'influence de la parathormone. Ses effets sont contrebalancés par la calcitonine. Elle intervient dans la minéralisation osseuse du squelette et des articulations, ainsi que sur la tonicité musculaire.

Synthèse :

Source :

- Au niveau de la peau :

la Vitamine D est synthétisée majoritairement au niveau de la peau sous l'influence des rayons Ultraviolets B (UVB 290-315 nm)[8] , qui permettent la formation de vitamine D₃ à partir du 7-déhydrocholestérol dérivé du cholestérol normalement présent dans l'organisme. le 7-déhydrocholestérol des membranes cellulaires des kératinocytes et des fibroblastes dermiques est transformé en prévitamine D3 par ouverture du cycle B et réarrangement des doubles liaisons. Un deuxième réarrangement des doubles liaisons, indépendant de l'irradiation par les ultraviolets, La molécule s'isomérise spontanément en cholécalciférol encore inactif. Cette dernière est ensuite libérée dans le sang. Il est alors métabolisé par le foie en 25-hydroxy-vitamine D.[9]

Cette source est très variable selon l'exposition au soleil (saisons, brouillard, région, habillement), l'épaisseur et la pigmentation de la peau. Une exposition

de 30 minutes par jour au soleil garantit, chez la plupart des personnes, une bonne réserve journalière en vitamine D.

- La vitamine D apportée par l'alimentation :

L'alimentation n'apporte qu'une petite quantité de vitamine D3, toutefois, cet apport alimentaire est important, car il sert d'appoint pour assurer un statut vitaminique correct [10].

Elle est partiellement absorbée dans la partie terminale de l'intestin grêle, en émulsion avec les sels biliaires. Chez l'homme elle existe sous deux formes : D2 (ergocalciférol) produite par les végétaux ou D3 (cholécalficérol) d'origine animale. Ces deux molécules sont des 9,10-sécostéroïdes.

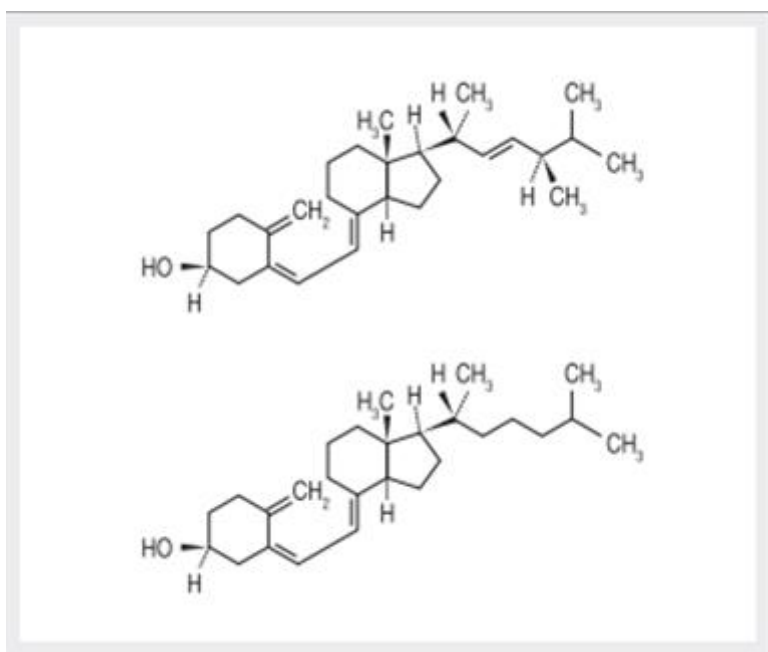


Figure 1 : Structure moléculaire de l' ergocalciférol (haut) et du cholécalficérol (bas) [11].

En cas de sous-exposition à la lumière solaire, il convient de recommander des apports plus élevés. Dans tous les cas, ils doivent être modulés en fonction de l'âge du sujet. À noter que les apports peuvent être exprimés en unités internationales par jour (UI/ jour) ou en $\mu\text{g}/\text{jour}$, l'équivalence étant la suivante : $1 \mu\text{g} = 40 \text{ UI}$. La teneur en vitamine D de certains aliments de consommation courante est donnée sur la figure 2 [12].

Tableau 1 Sources naturelles de vitamine D (VitD). La VitD est peu répandue dans la nature et les aliments courants. On retrouve la VitD3 (cholécalficérol) dans les produits d'origine animale ; les sources de VitD2 (ergocalcicérol) sont d'origine végétale.

Sources	Teneur en VitD (UI)
Rayons UV-B du soleil (290 à 315 nm)	
En maillot de bain	20 000 pour 1 DME
Bras et jambes	3000 pour 0,5 DME
Poissons	
Saumon sauvage	600 à 1000 pour 100 g
Saumon d'élevage	100 à 250 pour 100 g
Sardine sauvage	32 à 48 par 100 g
Sardines en boîtes	300 à 600 pour 100 g
Maquereau en conserves	250 pour 100 g
Hareng	600 à 1000 pour 100 g
Anchois	600 à 1000 pour 100 g
Thon en boîtes	236 pour 100 g
Huile de foie de thon	250 000 pour 1 cuillère à thé
Huile de foie de flétan	12 500 pour 1 cuillère à thé
Huile de foie de morue	440 pour 1 cuillère à thé
Huile de foie de maquereau	20 000 pour 100 g
Huile de carpe	6000 pour 1 cuillère à thé
Animales	
Foie de veau	50 pour 100 g
Foie de bœuf	40 pour 100 g
Foie de poulet	80 pour 100 g
Œuf entier	40 pour 1
Jaune d'œuf	20 UI pour 1
Végétales	
Champignons shiitaké frais	100 pour 100 g
Champignons shiitaké, séchés	1600 pour 100 g
Champignons frais	150 pour 100 g
Champignons en conserve	10 à 15 pour 100 g
Produits laitiers	
Beurre	4 pour 10 g
Margarine	32 à 48 pour 10 g
Fromage type Emmental	30 pour 30 g
Lait de vache	15 pour 250 mL

Adapté de [8,20].
UI : unité Internationale ; 1 UI : 25 ng ; DME : dose minimale érythémateuse.

Figure 2 : Sources de la vitamine D [13]

Métabolisme

La vitamine D3 synthétisée au niveau de la peau et contenue dans de rares aliments surtout les poissons gras et la vitamine D2 trouvée dans les plantes [11] sont transportées par la circulation vers le foie par la vitamin D-binding protein (DBP) ; où elles sont hydroxylées par l'enzyme 25-hydroxylase, formant la 25-hydroxy vitamine D appelée aussi calcidiol , Stockée dans le foie et peut être dosée dans le sang.

Ce composé est véhiculé par le plasma dans le tube proximal du rein où il est transformé en 1,25- dihydroxy-vitamine D3, encore appelée calcitriol, qui est l'une des formes hormonales actives. Ce métabolite actif est transporté dans le sang vers des tissus cibles, se liant avec un récepteur spécifique. Le complexe hormone-récepteur migre vers le noyau cellulaire pour activer ou

inhiber des gènes. la vitamine D est capable de réguler l'expression de près de 500 gènes sur les 20 488 qui constituent le génome humain [14] .

Pas toute la quantité disponible de 1,25 (OH)₂ D est synthétisée au niveau des reins, certains tissus sont capables de synthétiser de la 1,25 (OH)₂D in situ, à condition que les taux de 25(OH)D soient élevés. C'est le cas pour le colon, les glandes mammaires, la prostate, le poumon, les macrophages, et les cellules parathyroïdiennes [15]. Et les cellules immunitaires grâce à la stimulation des récepteurs de type Toll , ce qui favorise ensuite l'expression nucléaire du récepteur de la vitamine D et la production intramitochondriale de 1,25(OH)₂D à partir de la 25(OH)D circulante [16].

Son métabolisme et son seuil d'activité (et peut être ses fonctions) semblent varier selon l'âge, le sexe et l'état hormonal de la femme, et la quantité disponible de la vitamine D.

La parathormone (PTH) stimule l'expression génique de l'enzyme 1-alpha-hydroxylase. Elle favorise l'hydroxylation et la production de la forme active de la vitamine D (1-25-dihydroxy-vitamine D). En revanche, l'absence de PTH favorise une hydroxylation différente qui ne permet pas d'avoir la forme active.

La calcitonine diminue les taux sanguins de calcium et s'oppose aux effets de la parathormone.

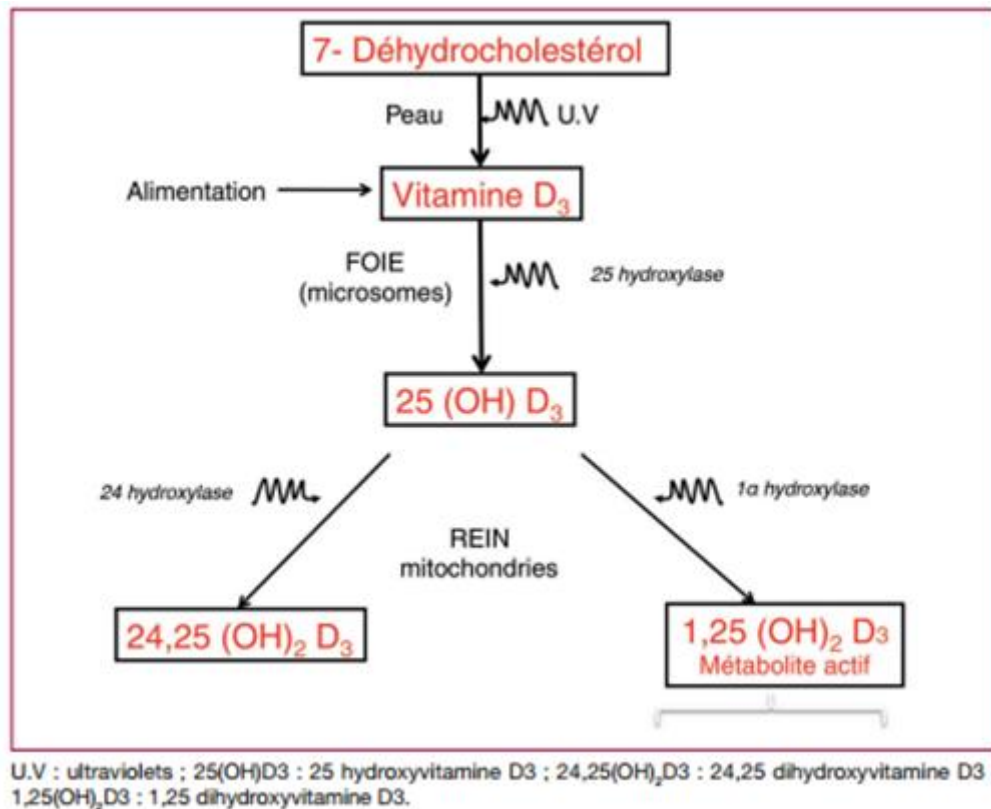
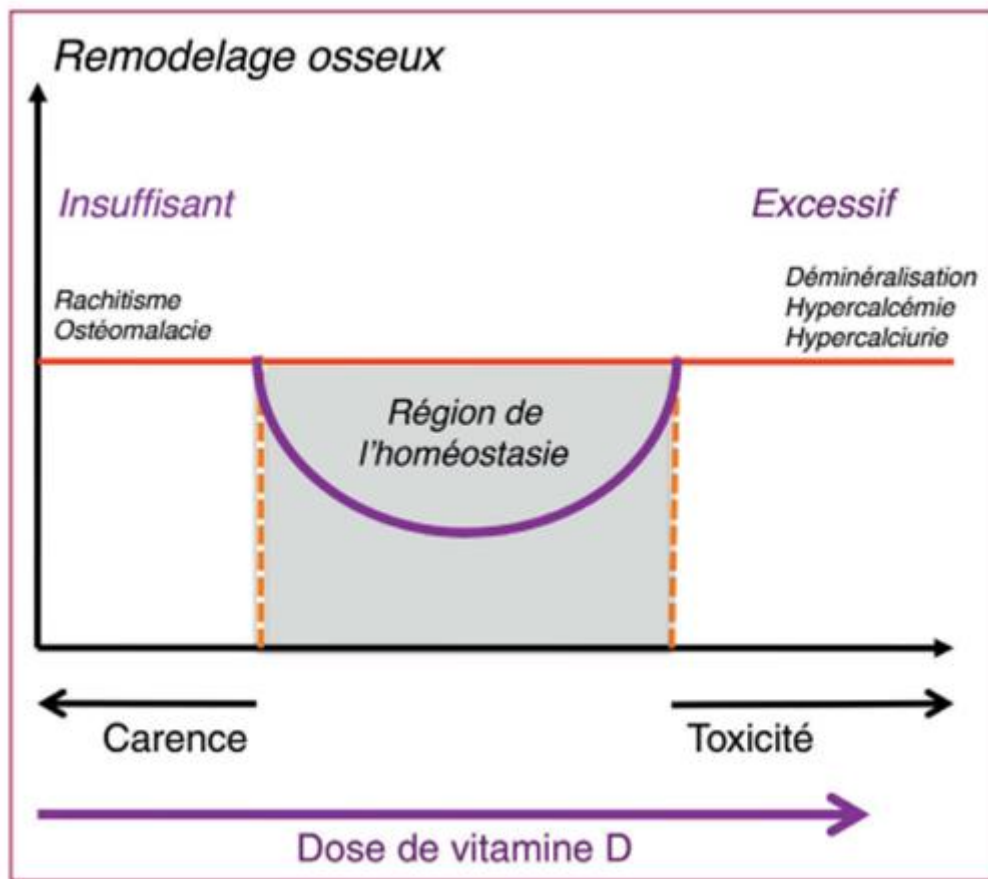


Figure 3 : Métabolisme de la vitamine D [10]

Fonctions

La forme active de la Vitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) va agir à distance sur les organes cibles, qui sont extrêmement nombreux. En effet, la majorité des tissus expriment le récepteur de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. En dehors de l'os, du cartilage et de l'intestin, qui sont les cibles privilégiées, de nombreux autres tissus, Parmi les actions physiologiques de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ qui ne sont pas en relation avec le métabolisme calcique, il faut citer entre autres la stimulation de l'insulinosécrétion [8], la modulation de l'activation des lymphocytes T et B [17], et les effets sur la contractilité des fibres myocardiques [18].



[10] Figure 4 : schéma montrant l'homéostasie osseuse assurée par la vitamine D

En effet, le calcitriol agit par plusieurs voies grâce à son récepteur: voie endocrine (l'action d'une hormone sur l'activité d'une partie de l'organisme via sa sécrétion directe dans la circulation sanguine), son mode d'action paracrine (l'action d'une hormone sur les cellules voisines ou à proximité), et/ou son mode d'action intracrine (une hormone dont l'action est intracellulaire) [19,20].

-Effets de la vitamine D sur la peau :

Le Calcitriol synthétisé par les kératinocytes, régule leur prolifération , différenciation et apoptose

- Effets sur les keratinocytes :

La Vitamine D stimule la prolifération des keratinocytes à des concentrations faibles , et l'inhibe à une concentration élevée ($\geq 10^{-8}$ M) [21].

-Effets sur les cellules immunitaires :

Les cellules immunitaires comme les monocytes, les lymphocytes T et B et les cellules de Langerhans expriment le récepteur de la Vitamine D et la 25 hydroxyvitamin D1 α hydroxylase. Ceci explique le rôle important de la vitamine D dans la régulation du système immunitaire.

Les doses physiologiques de la Vitamine D bloquent l'apoptose incontrôlée des cellules, et inhibent les effets nocifs des UV ,avec un effet antioxidant [22].

- Immunité innée :

Les cellules épithéliales et les monocytes/macrophages expriment à la fois des récepteurs « Toll-like » (TLR) qui reconnaissent des ligands issus des agents infectieux, le cytochrome CYP27B1 qui réalise l'activation de la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] par son hydroxylation en 1a, et le récepteur de la vitamine D (VDR). Ce système intracrine joue un rôle important dans la production de peptides anti-bactériens, comme la cathélicidine, bactéricide notamment sur le bacille tuberculeux, ou la b-défensine 4A. L'activation des TLR provoque la synthèse de ces peptides via la transcription du CYP27B1, puis la liaison de la 1,25- dihydroxyvitamine D [1,25(OH)2D] au VDR et la formation d'un hétérodimère qui va réguler l'expression des gènes sensibles à l'action de la vitamine D, dont ceux des peptides anti-bactériens.

La vitamine D induit la prolifération et la production cytokinique des cellules tueuses naturelles (cellules NK). Un rôle de la vitamine D dans l'induction de l'autophagie dans les macrophages a également été mis en évidence. L'autophagie est un phénomène finement régulé qui joue un rôle dans la défense anti-infectieuse – anti-virale en particulier – mais qui est inhibé par certains virus, dont le VIH. La 1,25(OH)2D induit, d'une manière dépendante de la dose, l'autophagie dans des macrophages dérivés des monocytes et, surtout, elle y inhibe la réplication intracellulaire du VIH et du bacille tuberculeux. [23]

Ces résultats suggèrent donc un rôle positif de la vitamine D dans les défenses anti-infectieuses de première ligne.

- Immunité adaptative :

Les relations entre vitamine D et cellules T soutiennent l'hypothèse selon laquelle le déficit en vitamine D est un facteur de risque de l'apparition de maladies auto-immunes et de leur évolution défavorable. la vitamine D diminue la différenciation et la prolifération des cellules dendritiques, favorise une réponse cytokinique de type Th2 plutôt que Th1, abaisse le rapport CD4/CD8, favorise la différenciation des cellules T régulatrices (Treg), défavorise la différenciation des cellules Th17 et diminue la différenciation des lymphocytes B et leur production d'anticorps [24]. le système vitamine D-VDR est impliqué dans la transduction du signal via le récepteur des cellules T pour l'antigène dans les cellules naïves [25], Ceci suggère un rôle précoce de la vitamine, en amont de l'orientation de la réponse cytokinique.

Globalement, les effets du calcitriol sur les cellules de l'immunité cellulaire incluent: la modulation de l'expression du récepteur des lymphocytes T aux antigènes (TCR), la diminution des lymphocytes CD4+, Th1 et Th17, l'augmentation des Threg, le freinage de la production d'anticorps induits par la stimulation des lymphocytes T ainsi qu'une inhibition de la différenciation des cellules dendritiques [26].

Récemment, il a été montré que les lymphocytes T naïfs étaient connus pour n'exprimer que peu ou pas de VDR, le calcitriol pouvait directement moduler l'expression du TCR à leur surface [27].

Aussi, les lymphocytes B possédaient un CYP27B1 pour activer eux-mêmes la 25(OH)D et par un mode d'action intracrine étaient sensibles au calcitriol. Plus encore, le fait que l'expression du VDR soit dépendante de la 1,25(OH)₂D suggère que le calcitriol exerce des effets différents selon que les cellules B sont au repos ou activées et que ces effets peuvent être différents chez un individu donné en fonction de sa concentration en 1,25(OH)₂D. Au total, le calcitriol limite la prolifération des lymphocytes B au cours de la réponse immune et module la réponse immune des anticorps [28]

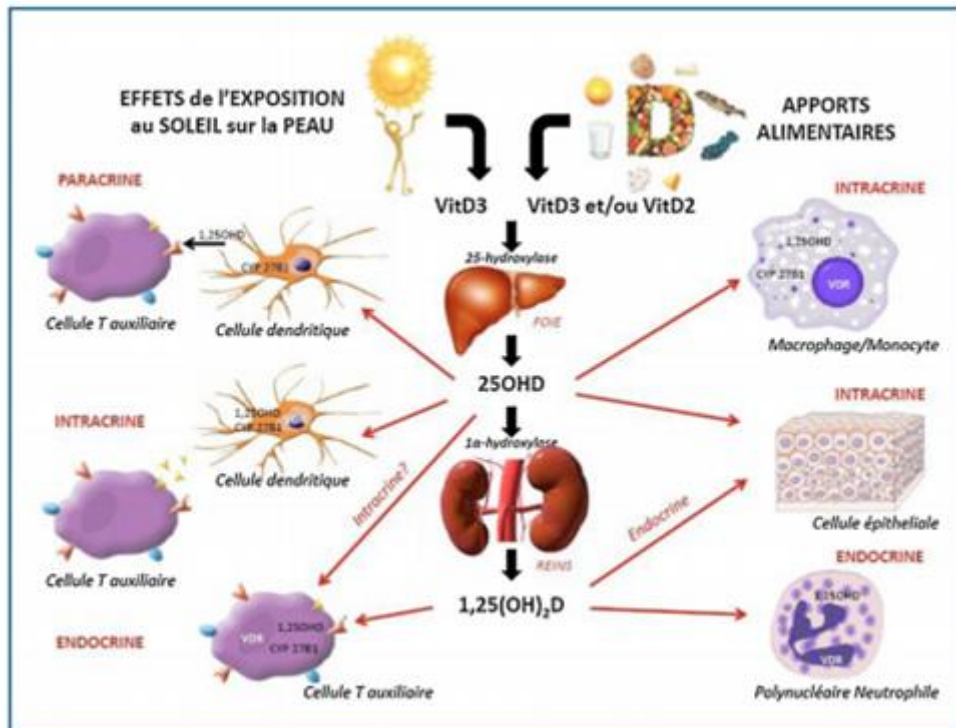


Figure 5 : le rôle immunomodulateur de la Vitamine D [29]

Inflammation : [30]

la vitamine D, en plus de son rôle d'activation de la réponse immune innée et adaptative, elle limite les conséquences néfastes de l'immunopathologie (activation immune et inflammation) induite par les agents pathogènes et diminue le taux de l'INF alpha , diminue le taux de marqueurs d'adhésion cellulaire, de stress oxydatif et d'inflammation comme la protéine C-réactive (CRP) et l'interleukine 6 (IL-6) [31], et augmente le taux de la cytokine anti-inflammatoire IL-10[29,32].

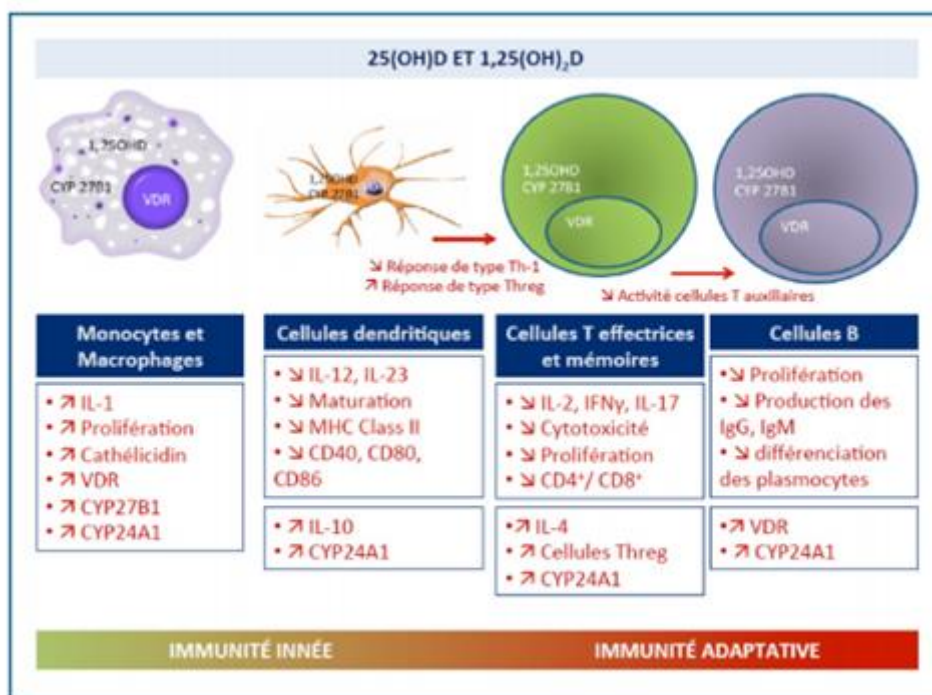


Figure 6 : Le rôle de la vitamine D dans la réponse inflammatoire [29].

IV. Matériels et méthodes :

1. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude transversale sur une durée de 1 an allant du 01/09/2015 au 01/09/2016.

2. Recrutement de la population étudiée:

Nous avons inclus dans notre étude 194 patients suivis pour une pathologie dermatologique au niveau du secteur hospitalier, et au niveau de la consultation spécialisée de psoriasis qui avait lieu chaque Mardi Matin, au sein du service de dermatologie du centre hospitalier (CHU) Hassan II de Fès. Pour les patients psoriasiques, seules les patients pouvant réaliser le dosage de la vitamine D ont été inclus dans l'étude.

Les patients suivis pour autre pathologie connue associée à un taux diminué de la Vitamine D (Ostéoporose, rachitisme, ostéomalacie, ostéopénie) ont été exclus.

3 .Recueil des données :

A l'aide d'une Fiche d'exploitation préétablie contenant :

- Les données épidémiologiques (Age, Sexe, Niveau socio économique)

- Les données de l'interrogatoire : les antécédants médicaux, le tabagisme, l'exposition solaire, la durée d'évolution, les signes fonctionnels , le retentissement sur la qualité de vie pour le psoriasis (skindex 16).
- Les données de l'examen clinique : le type de lésions et ses caractéristiques , la surface corporelle , le PASI pour le psoriasis .
- Les Données des examens paracliniques : biologiques (Vitamine D), histologie.

4 . Le dosage de la Vitamine D :

ARCHITECT 25-OH Vitamin D : C'est un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence (CMIA) pour la détermination quantitative de la 25-hydroxyvitamine D (25-OH vitamine D) dans le sérum et le plasma humains.

Ceci a été réalisé en utilisant l'appareil ARCHITECT i2000SR, i4000SR Automated immunoassay analyzers au sein de notre laboratoire de Biologie du CHU Hassan II Fès, Maroc .



Les valeurs de référence de la vitamine D utilisés dans notre étude :

Vitamine D normal ou suffisant : ≥ 30 ng/ml

Vitamine D insuffisant : Entre 30 et 10 ng/ml

Vitamine D Déficient : ≤ 10 ng/ml

5 .Analyse des données : Etait réalisée en utilisant le logiciel Epi Info 7

a. Etude descriptive :

Pour les variables quantitatives nous avons calculé la moyenne, l'écart-type.

Pour les variables qualitatives nous avons calculé les effectifs et le pourcentage.

b. Etude analytique :

Etude univariée en utilisant le test Chi2 pour établir une corrélation entre le taux de la Vitamine D et les variables épidémiologiques , cliniques et histologiques.

un $p < 0,05$ a été considéré comme significatif.

Fiche d'exploitation :

Le profil de la vitamine D dans les pathologies dermatologique : Etude transversale en milieu Hospitalier

Données épidémiologiques :

NOM :

IP

patient :

Age :

☐

Sexe :

☐

1: F

2 : H

Niveau socio-économique :

1 : Bas

☐

2 : Moyen

☐

3 : Elevé

☐

Niveau d'étude:

☐

1: Aucun

☐

2: Primaire

☐

3: Secondaire

☐

4: Supérieur

Habitat :

☐

1: Rural

☐

2: Urbain

Données cliniques :

ATCD

médicaux :

.....

.....

.....

Exposition solaire :

1: Oui ☐ 2: Non ☐ 3 Intermittente ☐

Tabac : ☐ 1: Oui ☐ 2: Non

Ancienneté des lésions dermatologiques:

.....

Signes fonctionnels :

Phototype : ☐ 1: III ☐ 2: IV ☐ 3 V

Type de lésions : ☐ Macule ☐ Plaque ☐ Papule ☐ Nodule

Tumeur ☐ Pustule ☐ Bulle ☐ Vésicule ☐

Caractéristiques :

✓ Couleur :

.....

✓ Nombre :

.....

✓ Taille :

✓ Localisation :

✓ Peau péri lésionnelle :

✓ Autres :

.....

.....

La surface corporelle :

.....

Si Psoriasis :

PASI:

Skindex (Psoriasis) :

Dermatose évoquée cliniquement:

Pathologie infectieuse ☐

Type :

Pathologie inflammatoire ☐

Type :

Pathologie tumorale ☐

Type :

Autres :

.....

Histologie :

✓ Oui ☐

✓ Diagnostic retenu:

✓ Non ☐

Dosage de la vitamine D:

✓ Normal ou suffisant ≥ 30 ng/ml ☐

✓ Insuffisant $< 30 - 10$ ng/ml) ☐

✓ Déficient ≤ 10 ng/ml ☐

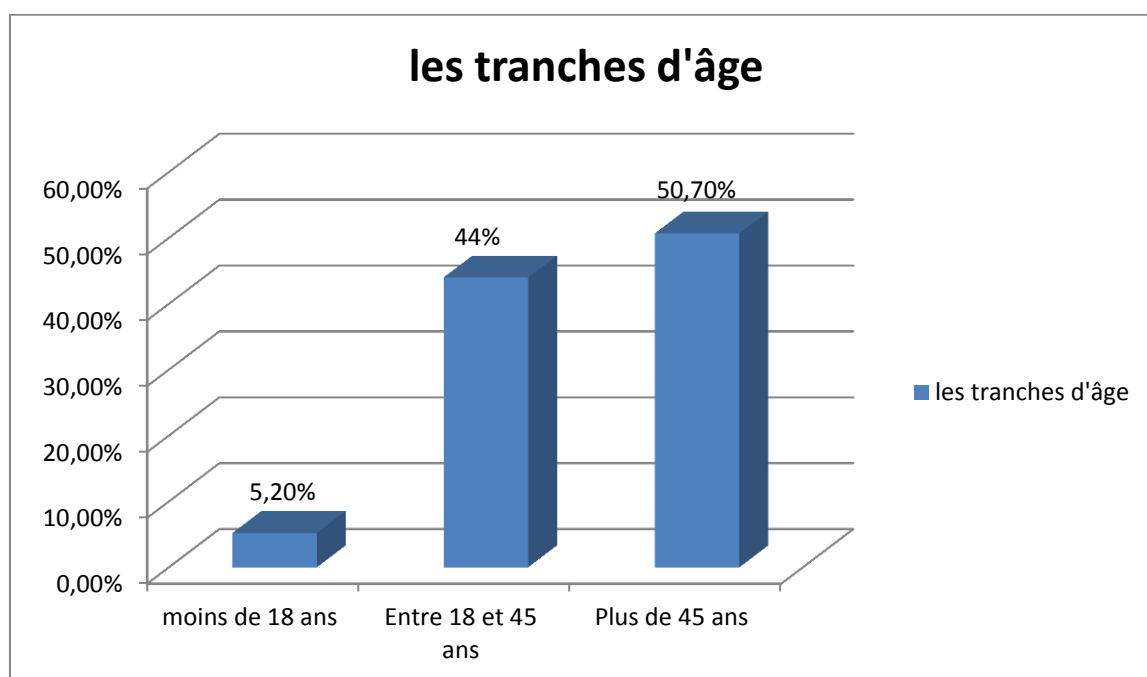
V-Résultats :

1-L'analyse descriptive :

Le nombre total des patients chez qui la Vitamine D a été dosée était de 194 patients, ce qui représente 7,5% (194/2570) de l'ensemble des dosages annuel de Vitamine D au CHU Hassan II de Fès.

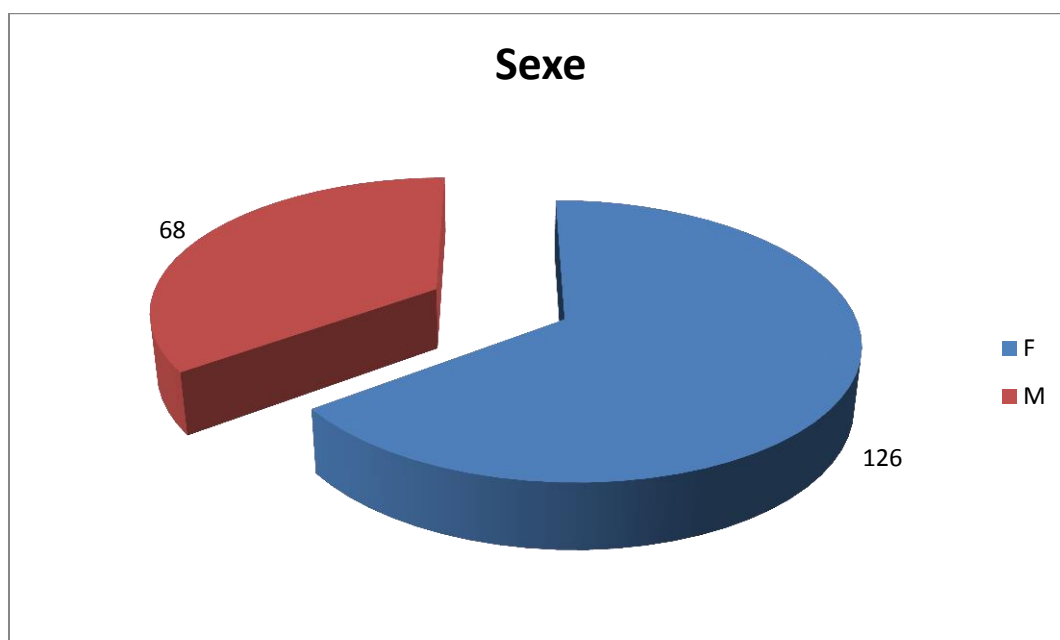
V)1-A. L'âge :

L'âge moyen était de 47.4 (+/-18, 8).



Graphique 1 : Les tranches d'âge chez nos patients

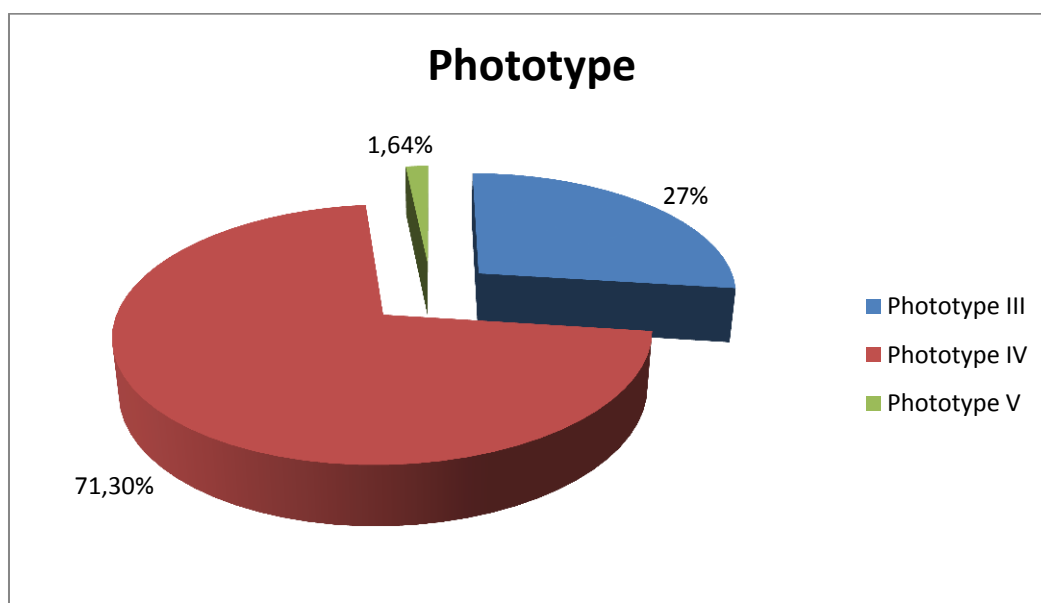
V)1-B. Le sexe :



Graphique 2 : la répartition du sexe dans notre étude

On avait une prédominance féminine (65% des cas).

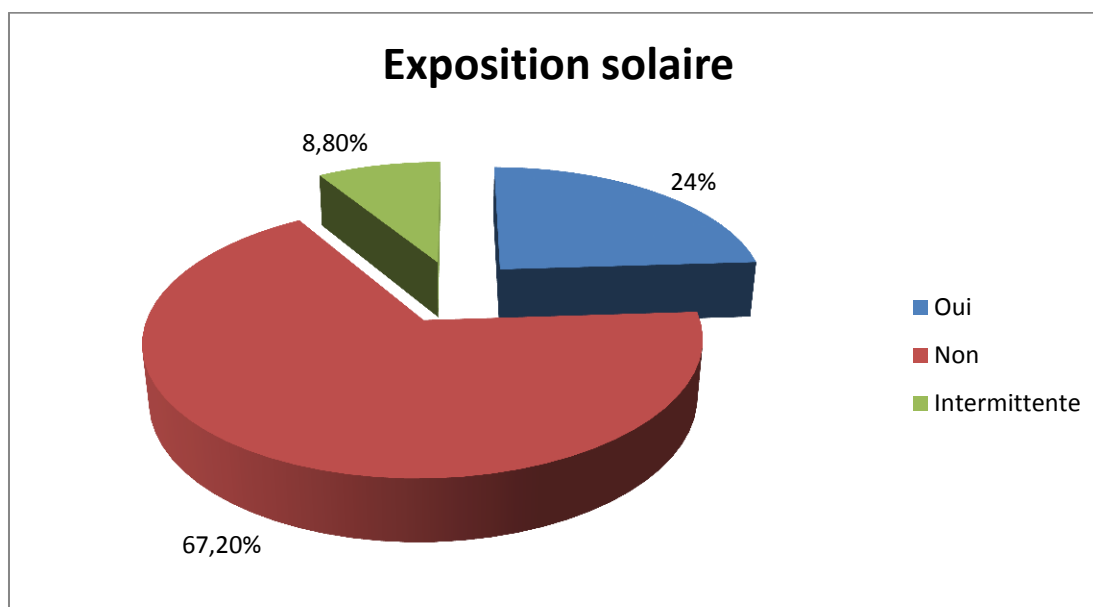
V)1-C. Le phototype :



Graphique 3 : les phototypes des patients inclus dans l'étude.

Le phototype IV était prédominant (71,3%) chez nos patients

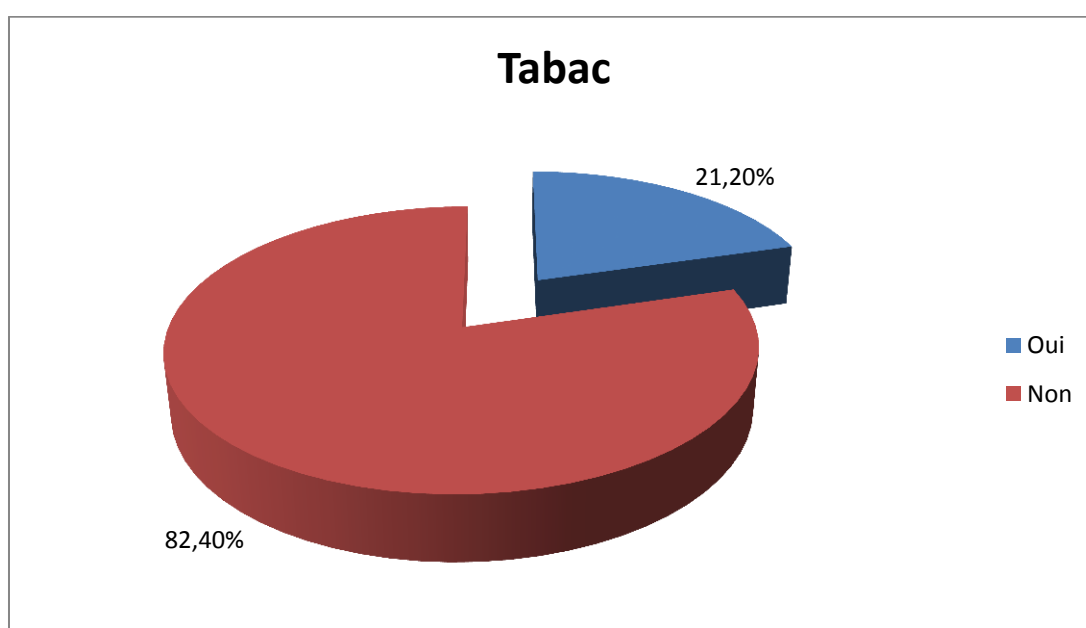
V)1-D. L'exposition solaire :



Graphique 4 : l'exposition solaire chez nos patients

67,2% de nos patients ne s'exposent pas ou se protégeaient contre le soleil, alors que 24% des patients s'exposaient au soleil

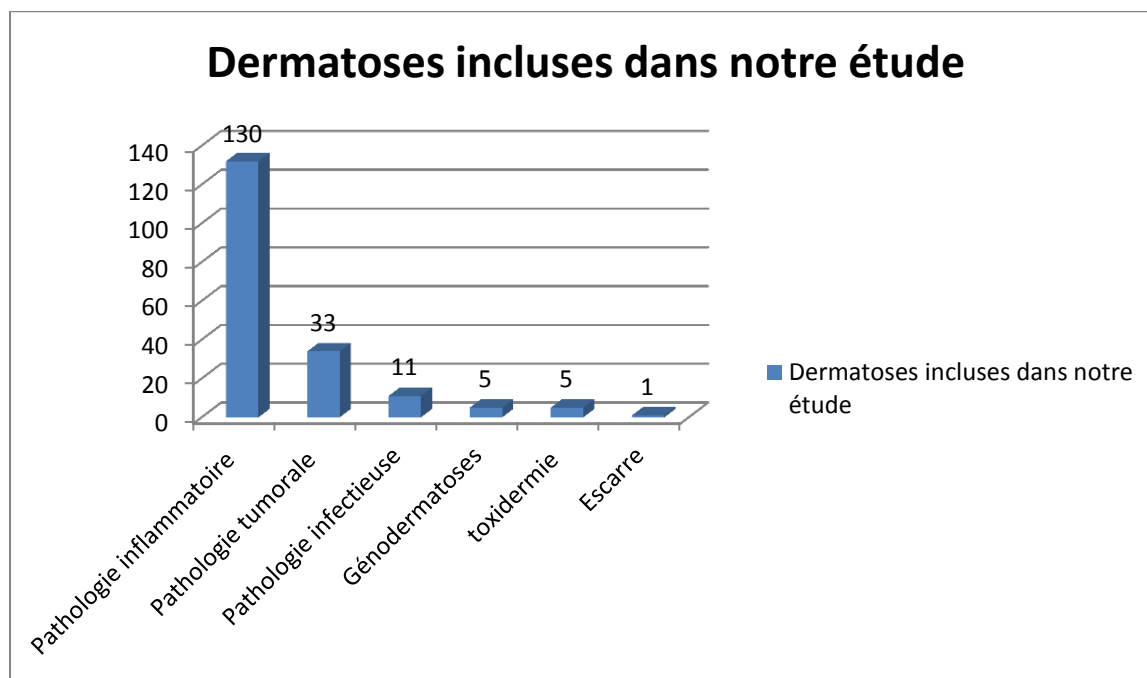
V)1-E. Le Tabac :



Graphique 5 : le tabagisme chez nos patients

82,4% de nos patients se disaient non fumeurs , alors que 21,2% étaient fumeurs

V)1-F. Les dermatoses étudiées :



Graphique 6 : les dermatoses incluses dans l' étude

Tableau 1: les différentes pathologies dans lesquelles le vitamine D a été évalué

Type de pathologie	Num (%)
Inflammatoire	132(67)
Psoriasis	60(45,4)
Pemphigus	16(12,2)
Lupus	11(8,3)
Syndrome de Sweet	5(3,8)
Sclérodermie	4(3)
Pemphigoïde bulleuse	3(2,3)

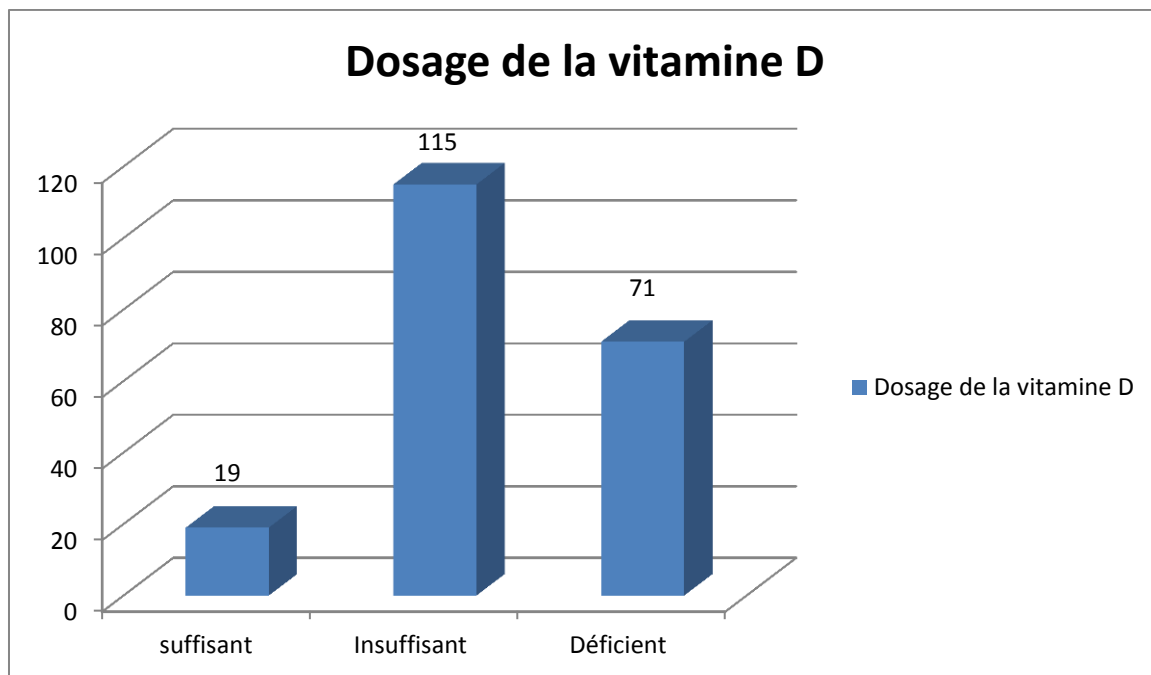
Vitiligo	3(2,3)
Vascularite	5(2,3)
Dermatomyosite	3(2,3)
Prurit chronique	2(1,5)
Eczéma Systémique	2(1,5)
Amylose cutané	1(0,8)
Pyoderma gangrénosum	1(0,8)
Aphthose buccale idiopathique	1(0,8)
Dermatite herpétiforme	1(0,8)
Dermatose actinique chronique	1(0,8)
Dermatose prurigineuse de la grossesse	1(0,8)
Sarcoidose	1(0,8)
Tumorale	33 (17)
carcinome épidermoïde	10(30,3)
mélanome	9(27,2)
Mycosis fongoid (MF)	6(18,1)
Carcinome basocellulaire	2(6)
Maladie de Kaposi	2(6)
Lymphome T anaplasique CD30+	1(3)
Carcinome de Merkel	1(3)
Kératose actinique bowénoïde	1(3)
Tumeur glomique	1(3)
Pathologie Infectieuse	11(5,7)
Erysipèle	4(36,3)
Leishmaniose	4(36,3)
Rickettsiose	2(18,2)
Erythème noueux post infectieux	1(9,1)
Génodermatoses	5(2,6)

Xéroderma pigmentosum	2(40)
Epidermolyse bulleuse héréditaire	1(20)
Neurofibromatose de type 1	1(20)
Syndrome d'hyperIGE	1(20)
Toxidermie	5(2,6)
Escarre	1(0,75)

La pathologie inflammatoire représentait 67% des dermatoses incluses dans notre étude et était représentée principalement par le psoriasis (45,4%), le pemphigus (12,2%) et le lupus (8,3%)

La pathologie tumorale (17%) était représentée principalement par le carcinome épidermoïde (29,4%), le mélanome (26, 4%), le Mycosis fongoïde (17.6%)

V)1-G. Les Taux de la vitamine D :



Graphique 7 : Dosages de la vitamine D

Parmi les 194 patients, 186 avaient une diminution de la vitamine D sérique soit 96% des patients.

La vitamine D était Normal ou suffisant dans 7,8% (19), Insuffisant dans 59,3% (115) et Déficient dans 36,6% (71)

Tableau 2 : la moyenne de la vitamine D dans les différentes pathologies dermatologiques

Type de pathologie	Vitamine D moyenne
Pathologie Inflammatoire	11, 7
Psoriasis	21,16
Pemphigus	13,88
Lupus	14,7
Syndrome de Sweet	9,18
Sclérodermie	10,5
Pemphigoïde bulleuse	6,7
Vitiligo	7,4
Dermatomyosite	9,4
Autres	12,45
Tumorale	11,43
carcinome épidermoïde	10,6
mélanome	11
MF	14,5
Autres	10,8
Pathologie Infectieuse	11,1
Erysipèle	9,3
Leishmaniose	8,9
Autres	16,5
Génodermatoses	14
Xéroderma pigmentosum	13

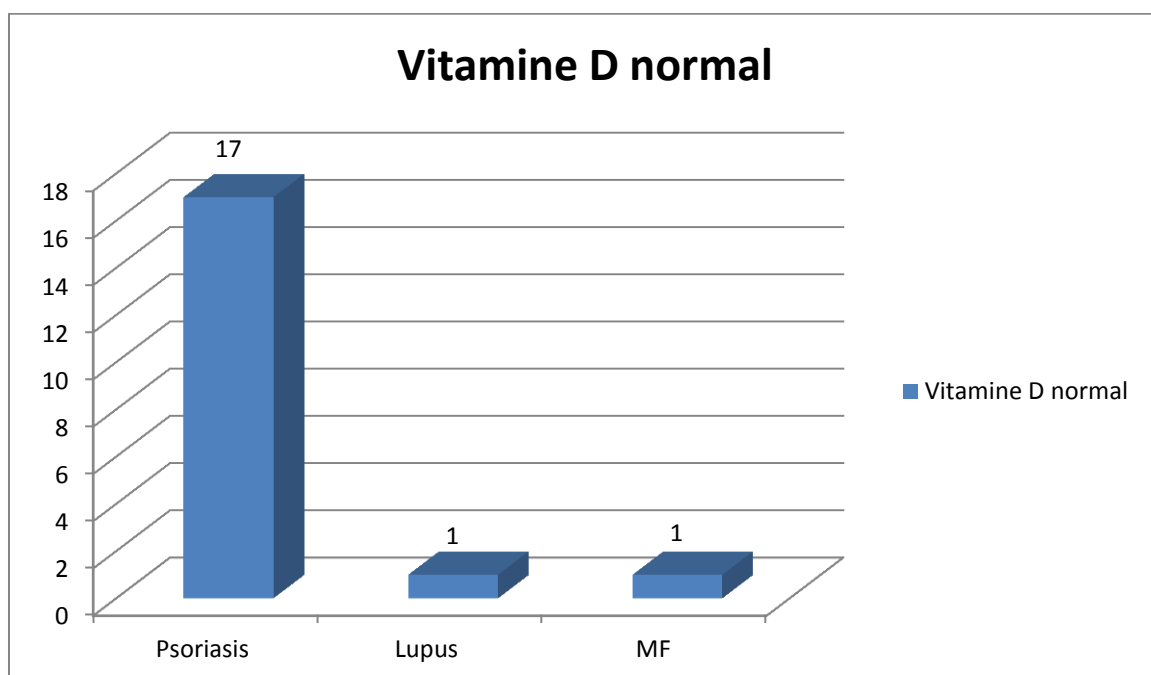
Autres	14,63
Toxidermie	6
Escarre	4,3

La Vitamine D était insuffisante dans les pathologies inflammatoires, tumorales et infectieuses , alors qu'elle était déficiente dans les toxidermies et l'escarre.

Le psoriasis avait la moyenne la plus élevée de la vitamine D (21,16) au sein de la pathologie inflammatoire par rapport aux dermatoses bulleuses, le lupus et les autres.

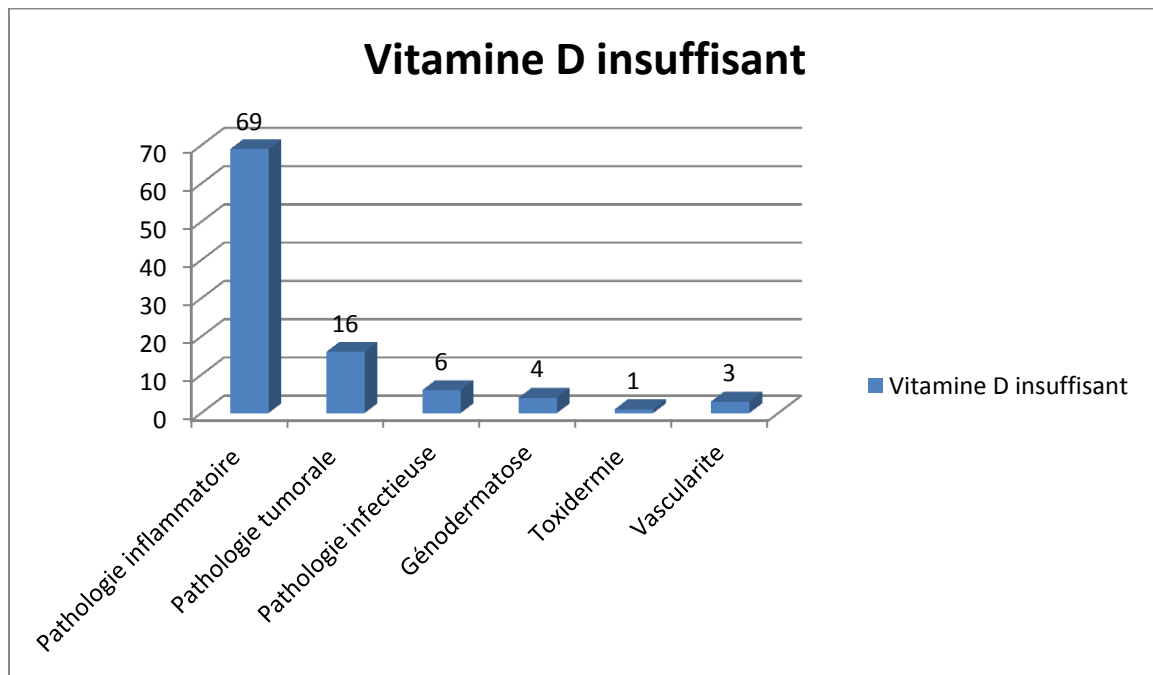
Aussi, une insuffisance de la vitamine D était notée chez 58, 3% des malades psoriasiques , une déficience chez 6,6% et 28, 3% des patients psoriasiques avaient un taux normal de la vitamine D.

Pour la pathologie tumorale et les génodermatoses , la moyenne des différentes types de pathologies était presque la même , alors que la leishmaniose avait la plus basse moyenne de la Vitamine D dans les pathologies infectieuses.



Graphique 8 : les dermatoses associées à un taux normal de la vitamine D

Le psoriasis était la dermatose qui affecte le moins le taux de la vitamine D.

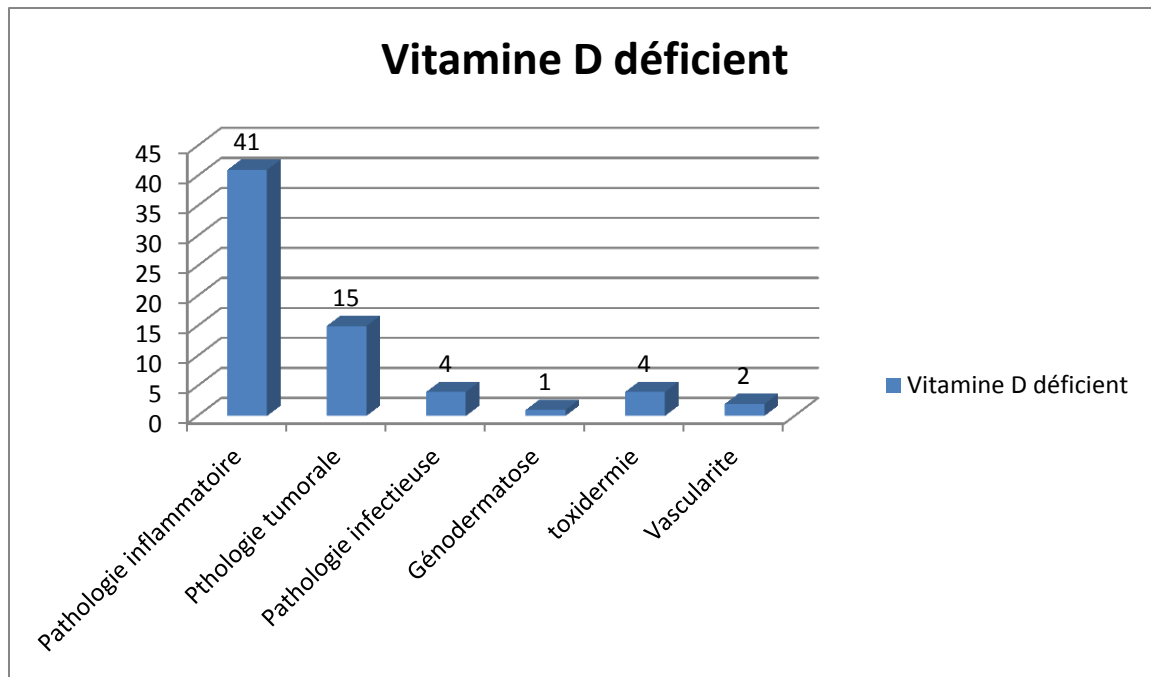


Graphique 9 : les dermatoses associées à un taux insuffisant de la vitamine D

Le psoriasis représentait 50,7% (35) des dermatoses inflammatoires avec une Vitamine D insuffisante , suivi par le pemphigus 13%(9) et le lupus 8,7%(6) .

Le carcinome épidermoïde représentait 31,2% (5) des pathologies tumorales avec une Vitamine D insuffisante, suivi par le Mycosis fongoïde 25%(4) et le mélanome 18,75% (3).

Pour les pathologies infectieuses avec une Vitamine D insuffisante , l'érysipèle et la rickettsioses représentaient chacun 33,3% (2 cas).



Graphique 10 : les dermatoses associées à un taux déficient de la vitamine D.

Le psoriasis représentait seulement 9,75% (4) des dermatoses inflammatoires avec une Vitamine D déficiente, alors que le pemphigus représentait 19,5%(8), le lupus 12,9%(5), et la pemphigoïde bulleuse 4,8% (2).

Le carcinome épidermoïde infiltrant et le mélanome stade avancé représentait chacun 33,3% (5) des pathologies tumorales avec une Vitamine D déficiente, suivi par le Mycosis fongoïde transformé (1 cas), le Merkel (1 cas) et le carcinome basocellulaire nodulaire (1 cas).

la leishmaniose était au chef de file des pathologies infectieuses avec une Vitamine D déficiente : 75% (3), et c'étaient les toxidermies graves à type de Dress 75% (3) et Stevens-Johnson 25%(1) qui étaient associés à la déficience de la vitamine D.

2-L'analyse Univariée :

V) 2-A. les facteurs liés significativement à un déficit en Vitamine D (Tableau 3) :

Variables (toutes les variables confondues) 194 patients	Valeur p
Age avancé	0,008
Sexe	0,42
La courte durée d'évolution ou au moment des poussées	0,01
Phototype	0,724
Exposition solaire	0,26
Tabac	0,6
Siège	0,45
Symptomatologie clinique	0,4
Métastases pour les tumeurs	0,068
Type de pathologie : tumorale , inflammatoire, infectieuse, génétique, Toxidermie	0,23
Diagnostic	0,14

La vitamine D était significativement déficiente et insuffisante chez les patients ayant un âge avancé et au moment des poussées.

V) 2-B. les facteurs liés significativement à un déficit en Vitamine D chez les patients psoriasiques (**Tableau 4**) :

Variables (chez les patients psoriasiques) : 60 patients	Valeur p
Age avancé	0,062
Sexe	0,13
Durée d'évolution	0,4
Phototype	0,6
Exposition solaire	0,21
Tabac	0,5
Obésité	0,7
Siège	0,45

Type de lésion	0,23
Surface corporelle	0,7
PASI	0,97
Skindex	0,8
Atteinte articulaire	0,63

Pour les patients psoriasiques, seul l'âge avancé était lié significativement à un déficit en Vitamine D.

VI-Discussion :

En complément de son rôle important dans le maintien de l'homéostasie osseuse, il y a eu ces dernières années un intérêt particulier pour les capacités régulatrices de la vitamine D sur plusieurs grands systèmes physiologiques dont le système immunitaire [20,33], Elle agit sur des cellules normales et cancéreuses . De plus, il a également été montré que la majorité des cellules du système immunitaire exprimait le récepteur spécifique de la Vit D principalement après leur activation.

Des études récentes [34] ont lancé l'alerte dans plusieurs pays du monde, vue la fréquence de la déficience de cette Vitamine précieuse , et par conséquent l'augmentation de la morbidité et la mortalité [35]; en France, en Suisse et dans les pays voisins, 80 % des adultes présentent des taux sub-optimaux de 25(OH)D et 50 % présentaient une concentration inférieure à 50 nmol/[29].

Au Maroc, les taux de la vitamine D on été trouvés diminués dans la population générale principalement chez les femmes [36]. Qui se couvrent complètement ou qui mettent le voile [37]. Nos résultats rejoignent ces données puisque la vitamine D étaient diminués chez 96% des patients qui sont prédominés par des femmes.

En effet, comme nous avons trouvé dans notre étude, les personnes âgées sont une population particulièrement susceptible d'avoir des taux bas de

vitamine D, non seulement parce que les apports de cholécalciférol via l'alimentation sont moindres, mais surtout parce qu'elles produisent 75 % moins de 25(OH)D que les adultes plus jeunes pour une même durée d'exposition aux rayons UV-B [13]. Cet intérêt est encore renforcé lorsque l'on considère le rôle joué par l'inflammation dans la physiopathologie de l'ostéoporose [38]. De façon intéressante, il a récemment été démontré que la supplémentation en VitD contribuait significativement à réduire les réhospitalisations pour infections sévères chez des patients âgés avec fracture de la hanche, population qui est souvent très déficiente en 25(OH)D [39].

Vitamin D et psoriasis :

Les analogues de la Vitamine D topiques ont été utilisés depuis des années pour le traitement de psoriasis pour leur action anti proliférative, immunomodulatrice au niveau cutané dermique superficiel localisé au niveau des lésions [40], mais ces analogues de la Vitamine D topiques n'ont pas d'action sur l'inflammation systémique qui est la base de la physiopathologie du psoriasis.

Des études réalisées sur le taux de la vitamine D sanguins ont montrés le rôle de la vitamine D dans la physiopathologie du psoriasis [22], La première théorie de la possibilité d'amélioration du psoriasis par un apport en Vitamine D a été tirée en 1985 du fait que le psoriasis s'améliore par l'exposition solaire [41]. D'autres études se sont succédées à la première, qui ont confirmé le déficit de la vitamine D dans cette pathologie autoimmune et inflammatoire [42-45]. Aussi une corrélation entre un taux bas de la vitamine D et la sévérité du psoriasis a été établie [46] avec une action aussi sur l'arthrite psoriasique [47].

De plus, l'action anti inflammatoire de la vitamine D aura aussi un effet sur les comorbidités et principalement le syndrome métabolique [46].

Dans notre étude, le psoriasis présentait le plus grand nombre de notre échantillon, et d'une façon similaire aux autres étude on a noté une insuffisance de la vitamine D chez 58, 3% ,alors qu' une déficience a été noté chez seulement 6,6% et 28, 3% des patients avaient un taux normal de la

vitamine D . et on avait pas trouvé de correlataion entre la surface corporelle ou la severité et le déficit en vitamine D .

Aussi le psoriasis avait la plus grande moyenne de la vitamine D par rapport aux autres pathologies, ce qui pourrait être expliqué par l'exposition solaire souvent conseillée à ces patients par rapport aux autres patients ayant une autre dermatose, et aussi par le biais de recrutement des patients dans notre étude.

Vitamine D et pathologies autoimmunes :

Actuellement, des publictaions ont confirmé la présence d'un polymorphisme du rescepteur de la vitamine D associé à un rique augmenté de différentes pathologies autoimmunes comme la thyroidite de Hashimoto, les maladies intestinales inflammatoires, l'arthrite rhumatoide, le lupus systémique , la cirrhose biliaire primitive, l'hépatite autoimmune, la maladie d'addison , la maladie cealiaque , le diabète et le vitiligo [13,22,48].

En se basant sur les effets immunomodulateurs préalablement présentés de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)2D, on comprend le rôle du déficit en Vitamine D dans les pathologies autoimmunes [49] et principalement le vitiligo [50]. Ceci a fait l'objet de plusieurs publications (Silverberg et al. [51], Li et al. [52,53]).

Tout comme le psoriasis , des auteurs se sont penchés sur les analaogues de la Vitamine D topiques en monothérapie ou en association avec la puvathérapie ou l'héliothérapie [54]

La vitamine D a été montré d'avoir un effet sur les l'activation de la mélanogénèse et de la tyrosinase [53], aussi la vitamine D joue un rôle sur la composante autoimmune en la diminuant.

Dans notre étude, les pathologies autoimmunes étaient représentées principalement par le lupus, le pemphigus et le vitiligo avec la moyenne la plus basse de la vitamine D chez les patients atteints de Vitiligo , ceci puisse être expliqué par la double action de la vitamie D à la fois sur les cellules immunitaires et les mélanocytes dans cette pathologie , alors que son

action est focalisée sur les cellules immunitaires dans les autres pathologies autoimmunes .

Vitamine D et infections :

Des études récentes conduites pour la plupart sur des modèles animaux ou ex vivo avec des cellules humaines ont apporté des données nouvelles sur l'effet des déficits en Vitamine D et sa supplémentation dans la réponse immune à de multiples bactéries telles que : *Mycobacterium tuberculosis* [22] , *H. pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bordetella bronchiseptica*, *Salmonella* et *Shigella* ; lors d'infections virales comme la grippe, les infections à virus respiratoire syncytial (VRS), le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) et même sur la réponse immune induite par la vaccination (grippe, hépatite B, rougeole, rubéole, bacille de Calmette-Guérin — BCG), la vitamine D agit en stimulant la formation de la cathélicidine dans les cellules immunitaires et autres cellules comme les kératinocytes , les cellules du tractus gastrointestinal et de l'épithélium bronchique , ainsi que les cellules déciduales et trophoblastiques [30], cette cathélicidine n'a pas seulement une activité anti bactérienne mais aussi antivirale [29].

Dans notre étude, malgré le faible échantillon des patients ayant une pathologie infectieuse, on avait objectivé une déficience en Vitamine D chez tous les malades suivis pour une leishmaniose, un erysipèle ou une rickettsiose, ce qui rejoint les résultats retrouvés dans d'autres études.

Aussi ; des études avaient montré que la supplémentation en vitamine D, en plus du traitement , induit une correction beaucoup plus rapide des désordres immunitaires et inflammatoires induits par l'infection que le traitement seul [30,55]. Une autre étude avait confirmé l'intérêt de l'apport de la vitamine D en cas d'infection systémique à *Candida* ce qui favoriserait la réponse inflammatoire, inhibée par les fortes doses [56].

Ceci est intéressant , afin de pouvoir en ressortir des recommandations pour établir un traitement accompagnateur des infections par la vitamine D .

Vitamine D et cancer de la peau :

La Vitamine D assure une protection des kératinocytes contre les ultraviolets [57] et contrôle leur prolifération.

La découverte du récepteur de la vitamine D sur les cellules normales et cancéreuses a initié la théorie du rôle de la vitamine D dans les cancers des différents tissus [58], et son action protectrice contre des tumeurs cutanées agressives comme le mélanome [22].

Des études ont même rapporté une corrélation entre le taux sanguin de la vitamine D, le polymorphisme génique du récepteur et la sévérité du cancer cutané (métastatique, invasion locale) [59].

Dans notre étude, tous les patients ayant un cancer cutané étaient à un stade avancé du cancer (infiltrant pour le carcinome épidermoïde avec un envahissement ganglionnaire, et métastatique pour le mélanome), c'est pour cette raison que la supplémentation en Vitamine D pourrait être recommandée pour diminuer la mortalité et la morbidité liée au cancer [22].

Le Mycosis fongoïde : [60] a été le dernier cancer cutané dont la relation avec la vitamine D a été étudiée. Une étude a mis en évidence des polymorphismes géniques des récepteurs de la vitamine D à l'extrémité 3'

(TaqI, BsmI, ApaI) et 5' (FokI) [61], ceci a été similaire à une étude récente qui a confirmé un déficit de la vitamine D dans le mycosis fongoïde. [62]

Dans notre étude, malgré que le déficit en Vitamine D a été retrouvé chez la majorité des patients avec un stade avancé (Erythrodermique, tumoral et métastatique), aucune relation significative n'a été trouvée entre le taux de la vitamine D et l'extension ou la sévérité.

Vitamine D et toxidermie :

Dans notre étude, on avait noté un déficit en Vitamine D chez des patients ayant une toxidermie grave type Dress syndrome et un cas de Stevens-Johnson, le Dress syndrome est actuellement considéré comme une affection dermatologique multifactorielle avec une composante inflammatoire et infectieuse (virus HHV6), ce qui peut expliquer ce déficit.

Ceci a été retrouvé dans la littérature chez 2 patients avec un Dress syndrome [63], ce qui confirme nos observations.

VII-Implications thérapeutiques et prévention :

Sur la base de ces résultats, Notre alimentation doit être riche en vitamine D. Aussi, le dosage de la vitamine D doit figurer parmi les bilan systématique de toutes dermatose et surtout ceux qui posent un problème thérapeutique , et s'il ya un déficit, la supplémentation doit faire partie de l'arsenal thérapeutique .

Âge	Quand l'exposition solaire est normale		Quand l'exposition solaire est insuffisante	
	µg/j	UI/j	µg/j	UI/j
< 50 ans	5	200	15	600
50 à 70 ans	10	400	20	800
> 70 ans	15	600	25	1 000

Les apports sont exprimés soit en µg/jour, soit en unités internationales (UI/jour).

Figure 7 : Les apports nutritionnels recommandés en Vitamine D en fonction de l'âge et en fonction de l'exposition solaire [11].

les supplémentations en vitamine D ne sont pas anodines, car la vitamine D, lorsqu'elle est surdosée, peut entraîner des hypercalcémies ou des hypercalciuries, ces dernières pouvant conduire à des lithiases rénales chez des sujets prédisposés à ce type d'affection,[15] c'est pour cela qu'il faut être prudent , et supplémenter correctement sans abus.

Chez les personnes âgées, il est recommandé de prescrire de la vitamine D systématiquement avec des doses de 800 à 1000 UI/jour, administrées quotidiennement ou en bolus de 80 000 à 100 000 UI tous les 2-3 mois.[64]

Chez la femme enceinte et la femme en âge de procréer, une étude récente a confirmé l'intérêt de la dose de 10 000 UI / j pendant cinq mois pour corriger les déficits en Vitamine D . La dose unique prénatale de 100 000 UI ou les 400 UI / j Au cours du dernier trimestre qui étaient recommandées en pratique sont insuffisantes à la lumière des rapports récents ,surtout dans l'hiver et chez les femmes de phototype foncé.[65]

En cas de carence de la Vitamine D , la supplémentation doit être effectuée en fonction du déficit , selon la méthode de Souberbielle et al.[66] avec des ampoules de 100 000 IU de vitamine D3, quatre ampoules lorsque le taux de 25OHD était inférieur à 10 ng/mL, trois ampoules pour un taux compris entre 10 ng/mL et 20 ng/mL, et deux ampoules pour des taux compris entre 20 ng/mL et inférieur à 30 ng/mL. Pour tous les patients, les ampoules de vitamine D étaient administrées toutes les deux semaines.[67]

VIII-conclusion :

la détermination du profil épidémiologique et clinique des patients ayant un déficit en Vitamine D , aura sûrement des implications non seulement diagnostiques vu le rôle important que joue cette vitamine dans la genèse de plusieurs dermatoses, mais aussi thérapeutiques pour établir des recommandations de la supplémentation en vitamine D chez les patients ayant ces dermatoses en fonction du degré du déficit .

IX-Résumé :

Introduction :

la vitamine D est reconnue aujourd'hui comme une vitamine aux multiples potentialités, impliquée dans de nombreux processus physiologiques, ce qui a permis des avancées majeures concernant ses nombreux effets métaboliques et immunomodulateurs sur différents tissus y compris la peau.

But du travail : Décrire le profil de la Vitamine D dans les différentes dermatoses et détecter les facteurs significativement liés à la carence en vitamine D dans ces dermatoses.

Matériels et méthodes : Etude transversale sur une durée d'une année (2015-2016).

Résultats : Le nombre total des patients chez qui la Vitamine D a été dosée était de 194 patients, ce qui représente 7,5% (194/2570) de l'ensemble des dosages de Vitamine D au CHU Hassan II de Fès.. L'âge moyen était de 47.4 (+/-18, 8). On avait une prédominance féminine (65%).

La pathologie inflammatoire représentait 67% des dermatoses incluses dans notre étude et était représentée principalement par le psoriasis (45,4%), le pemphigus (12,2%) et le lupus (8,3%).La pathologie tumorale (17%) était représentée principalement par le carcinome épidermoïde (29,4%), le mélanome (26, 4%) et le Mycosis fongoïde (17.6%).

La vitamine D était Normale ou suffisante dans 7,8% (19), Insuffisante dans 59,3% (115) et Déficiante dans 36,6% (71).

La Vitamine D était insuffisante dans les pathologies inflammatoires, tumorales et infectieuses , alors qu'elle était déficiente dans les toxidermies et l'escarre.

Le psoriasis avait la moyenne la plus élevée de la vitamine D (21,16) au sein de la pathologie inflammatoire par rapport aux dermatoses bulleuses, le lupus et les autres.

Pour la pathologie tumorale et les génodermatoses , la moyenne des différentes types de pathologies était presque la même , alors que la leishmaniose avait la plus basse moyenne de la Vitamine D dans les pathologies infectieuses.

La vitamine D était significativement d fici nte et insuffisante chez les patients ayant un âge avancé et au moment des poussées.

Discussion :

Dans cette étude, on avait confirmé les données de la littérature concernant le déficit de la vitamine D dans les dermatoses .L'originalité de notre étude se manifeste dans le fait qu' on avait étudié plusieurs pathologie, ce qui nous a permis une comparaison, le psoriasis avait la moyenne la plus  lev e de l'insuffisance en vitamine D par rapport aux autres dermatoses ce qui pourrait être expliqu e par l'exposition solaire souvent conseill e à ces malades.

Conclusion :

La confirmation du déficit de la vitamine D dans les dermatoses, doit pousser à établir des recommandations de dosage systématique de cette vitamine et de supplémentation   coté de traitement de fond.

X-Références :

1. Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. Cah Nutr Diététique. 2014 Dec;49(6):245–51.
2. Lang PO, Samaras N, Samaras D, Aspinall R. How important is vitamin D in preventing infections? Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2013 May;24(5):1537–53.
3. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
4. Hallau J, Hamann L, Schumann RR, Worm M, Heine G. A Promoter Polymorphism of the Vitamin D Metabolism Gene Cyp24a1 is Associated with Severe Atopic Dermatitis in Adults. Acta Derm Venereol. 2016 Feb;96(2):169–72.
5. Takci Z, Tekin Ö, Ertuğru DT, Karadağ AS, Akin KO. A case-control study: evaluation of vitamin D metabolism in patients with vitiligo. Turk J Med Sci. 2015;45(4):837–41.
6. Piotrowska A, Wierzbicka J, Nadkarni S, Brown G, Kutner A, Żmijewski MA. Antiproliferative Activity of Double Point Modified Analogs of 1,25-Dihydroxyvitamin D₂ Against Human Malignant Melanoma Cell Lines. Int J Mol Sci. 2016 Jan 8;17(1).
7. Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity. Dermatol Ther. 2010 Feb;23(1):13–22.
8. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S–88S.
9. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. Am J Clin Nutr. 2008 Aug;88(2):491S–499S.
10. Monnier L, Colette C. La vitamine D dans les affections métaboliques et cardiovasculaires. Effet réel ou effet de mode ? Médecine Mal Métaboliques. 2016 May;10(3):210–8.
11. Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle J-C, Radermecker R-P. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand? Diabetes Metab. 2011 Sep;37(4):265–72.
12. Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1710S–6S.

13. Lang P-O. Supplémentation en vitamine D : pourquoi ? Comment ? Qui ? Et avec quoi ? ResearchGate. 2013 Apr 1;13(74):63–70.
14. Carlberg C. Current understanding of the function of the nuclear vitamin D receptor in response to its natural and synthetic ligands. Recent Results Cancer Res 2003;164:29-42.
15. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S–88S.
16. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006 Mar 24;311(5768):1770–3.
17. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. Am J Clin Nutr. 2004 Dec;80(6 Suppl):1717S–20S.
18. Aggarwal R, Akhthar T, Jain SK. Coronary artery disease and its association with Vitamin D deficiency. J -Life Health. 2016;7(2):56–60.
19. Hewison M. Vitamin D and immune function: autocrine, paracrine or endocrine? Scand J Clin Lab Investig Suppl. 2012;243:92–102.
20. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. Rev Endocr Metab Disord. 2012 Mar;13(1):21–9.
21. Gniadecki R. Stimulation versus inhibition of keratinocytes growth by 1,25dihydroxy vitamin D₃:Dependence on cell culture conditions. J Invest Dermatol 1996;106:5106.
22. Wadhwa B, Relhan V, Goel K, Kochhar AM, Garg VK. Vitamin D and skin diseases: A review. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2015 Aug;81(4):344–55.
23. Campbell GR, Spector SA. Toll-like receptor 8 ligands activate a vitamin D mediated autophagic response that inhibits human immunodeficiency virus type 1. PLoS Pathog. 2012;8(11):e1003017.
24. Menon GK, Grayson S, Elias PM. Ionic calcium reservoirs in mammalian epidermis: ultrastructural localization by ion-capture cytochemistry. J Invest Dermatol. 1985 Jun;84(6):508–12.

25. Tu C-L, Crumrine DA, Man M-Q, Chang W, Elalieh H, You M, et al. Ablation of the calcium-sensing receptor in keratinocytes impairs epidermal differentiation and barrier function. *J Invest Dermatol*. 2012 Oct;132(10):2350–9.
26. Sun J. Vitamin D and mucosal immune function. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010 Nov;26(6):591–5.
27. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med Berl Ger*. 2010 May;88(5):441–50.
28. Adams JS, Gacad MA. Characterization of 1 alpha-hydroxylation of vitamin D3 sterols by cultured alveolar macrophages from patients with sarcoidosis. *J Exp Med*. 1985 Apr 1;161(4):755–65.
29. Lang P-O. Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : quelle est sa place dans les défenses anti-infectieuses ? *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2013 Apr;13(74):71–8.
30. Viard J-P. Vitamine D et pathologies infectieuses. *Médecine Nucl*. 2015 Oct;39(5):430–4.
31. Xie Z, Chang S, Oda Y, Bikle DD. Hairless suppresses vitamin D receptor transactivation in human keratinocytes. *Endocrinology*. 2006 Jan;147(1):314–23.
32. Oda Y, Sihlbom C, Chalkley RJ, Huang L, Rachez C, Chang C-PB, et al. Two distinct coactivators, DRIP/mediator and SRC/p160, are differentially involved in VDR transactivation during keratinocyte differentiation. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 May;89–90(1–5):273–6.
33. Peelen E, Knippenberg S, Muris A-H, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JWC, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev*. 2011 Oct;10(12):733–43.
34. Lafleur M, Serra J-M, Nguyen S, Depiesse F, Edouard P. Vitamine D et sports. *J Traumatol Sport*. 2016 Jun;33(2):110–3.
35. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med*. 2008 Jun 23;168(12):1340–9.
36. Baki S, El Mghari G, El Ansari N, Harkati I, Tali A, Chabaa L. Statut de la vitamine de la vitamine D chez les femmes marocaines vivant a Marrakech. *Ann Endocrinol*. 2015 Sep;76(4):490.

37. Riah L, Cherqaoui D, Abdelfettah Y, Lmidmani F, Elfatimi A. Déficit en vitamine D chez la femme marocaine voilée. /data/revues/18770657/v55sS1/S1877065712002758/ [Internet]. 2012 Aug 9 [cited 2016 Dec 27]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/750347>
38. Lang PO, Mitchell WA, Lapenna A, Pitts D, Aspinall R. Immunological pathogenesis of main age-related diseases and frailty: Role of immunosenescence. *Eur Geriatr Med*. 2010 May;1(2):112–21.
39. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Platz A, Orav EJ, Stähelin HB, Willett WC, et al. Effect of High-Dosage Cholecalciferol and Extended Physiotherapy on Complications After Hip Fracture: A Randomized Controlled Trial. *Arch Intern Med*. 2010 May 10;170(9):813–20.
40. Trémezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3):180–6.
41. MacLaughlin JA, Gange W, Taylor D, Smith E, Holick MF. Cultured psoriatic fibroblasts from involved and uninvolved sites have a partial but not absolute resistance to the proliferation-inhibition activity of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Aug;82(16):5409–12.
42. Morimoto S, Kumahara Y. A patient with psoriasis cured by 1 alpha-hydroxyvitamin D₃. *Med J Osaka Univ*. 1985 Mar;35(3–4):51–4.
43. Staberg B, Oxholm A, Klemp P, Christiansen C. Abnormal vitamin D metabolism in patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1987;67(1):65–8.
44. Perez A, Raab R, Chen TC, Turner A, Holick MF. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D₃) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1996 Jun;134(6):1070–8.
45. Ezquerra GM, Regaña MS, Millet PU. Combination of acitretin and oral calcitriol for treatment of plaque-type psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(5):449–50.
46. Kamangar F, Koo J, Heller M, Lee E, Bhutani T. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatol Treat*. 2013 Aug;24(4):261–7.
47. Gaál J, Lakos G, Szodoray P, Kiss J, Horváth I, Horkay E, et al. Immunological and clinical effects of alphacalcidol in patients with psoriatic arthropathy: results of an open, follow-up pilot study. *Acta Derm Venereol*. 2009;89(2):140–4.

48. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2011 Jun;40(6):512–531.e8.
49. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Aug;4(8):404–12.
50. Le Poole IC, Wańkowicz-Kalińska A, van den Wijngaard RMJGJ, Nickoloff BJ, Das PK. Autoimmune aspects of depigmentation in vitiligo. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2004 Jan;9(1):68–72.
51. Silverberg JI, Silverberg AI, Malka E, Silverberg NB. A pilot study assessing the role of 25 hydroxy vitamin D levels in patients with vitiligo vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jun;62(6):937–41.
52. Li K, Shi Q, Yang L, Li X, Liu L, Wang L, et al. The association of vitamin D receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin D levels with generalized vitiligo. *Br J Dermatol*. 2012 Oct;167(4):815–21.
53. AlGhamdi K, Kumar A, Moussa N. The role of vitamin D in melanogenesis with an emphasis on vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 Dec;79(6):750–8.
54. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVA-sol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatol Basel Switz*. 1998;197(2):167–70.
55. Coussens AK, Wilkinson RJ, Hanifa Y, Nikolayevskyy V, Elkington PT, Islam K, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Sep 18;109(38):15449–54.
56. Lim JHJ, Ravikumar S, Wang Y-M, Thamboo TP, Ong L, Chen J, et al. Bimodal Influence of Vitamin D in Host Response to Systemic Candida Infection-Vitamin D Dose Matters. *J Infect Dis*. 2015 Aug 15;212(4):635–44.
57. Langberg M, Rotem C, Fenig E, Koren R, Ravid A. Vitamin D protects keratinocytes from deleterious effects of ionizing radiation. *Br J Dermatol*. 2009 Jan;160(1):151–61.
58. Studzinski GP, Moore DC. Sunlight Can it prevent as well as cause cancer? *Cancer Res* 1995;55:401422.

59. Nürnberg B, Gräber S, Gärtner B, Geisel J, Pföhler C, Schadendorf D, et al. Reduced serum 25-hydroxyvitamin D levels in stage IV melanoma patients. *Anticancer Res.* 2009 Sep;29(9):3669–74.
60. Rasheed H, Hegazy RA, Gawdat HI, Mehaney DA, Kamel MM, Fawzy MM, et al. Serum Vitamin D and Vitamin D Receptor Gene Polymorphism in Mycosis Fungoides Patients: A Case Control Study. *PLOS ONE.* 2016 juin;11(6):e0158014.
61. Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JBJ, van Leeuwen H, Pols HAP. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89–90(1–5):187–93.
62. Talpur R, Cox KM, Hu MI-N, Geddes ER, Parker MK, Yang BY, et al. Vitamin d deficiency in mycosis fungoides and sézary syndrome patients is similar to other cancer patients. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2014;14(6):518–24.
63. Clerc G, Fréling E, Poreaux C, Waton J, Schmutz J-L, Barbaud A. Hypocalcémie aiguë sévère au cours de DRESS syndromes. *Ann Dermatol Vénéréologie.* 2015 Dec;142(12, Supplement):S509–10.
64. Raynaud-Simon A, Rolland Y, Souberbielle J-C. Vitamine D chez la personne âgée : pourquoi ? Quand ? Comment ? *Nutr Clin Métabolisme.* 2014 May;28(2):123–9.
65. Ceccaldi P-F, Pejoan H, Breau N, Diallo D, Ducarme G, Poujade O, et al. French prenatal Vitamin D recommended supplementation: Enough or not? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* [Internet]. [cited 2016 Nov 24]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036823151600051X>
66. arthrum-46-1285922775.pdf [Internet]. [cited 2016 Nov 24]. Available from: <http://www.grio.org/documents/arthrum-46-1285922775.pdf>
67. Rouillon V, Dubourg G, Gauvain J-B, Baron D, Glemarec J, Cormier G, et al. Insuffisance en vitamine D : évaluation d’une supplémentation orale standardisée utilisant des ampoules de 100 000 IU de cholécalférol, en fonction du taux sérique initial de 25OH vitamine D. *Rev Rhum.* 2012 Jul;79(4):351–4.

