

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



**25-HYDROXY VITAMINE D**  
**ET SA RELATION AVEC LES PARAMETRES**  
**CLINIQUES ET BIOLOGIQUES CHEZ LES**  
**PATIENTS ATTEINTS DE POLYARTHRITE**  
**RHUMATOÏDE**

MEMOIRE

Présenté par:

**Docteur TALBI sofia**

**Née le 03/05/1982 à Fès.**

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN  
MEDECINE

Option : RHUMATOLOGIE

Sous la direction de :

**Professeur HARZY Taoufik**

Juin 2015

# SOMMAIRE

I.INTRODUCTION .....	6
II.Patient et Methodes .....	8
A. Patients .....	9
1. Critères d'inclusion .....	9
2. Critères d'exclusion .....	9
B. Méthodes .....	9
2. Recueil et analyse des données .....	10
2. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde : .....	10
a) Diagnostic positif .....	10
b) Durée d'évolution.....	10
c) Bilan biologique .....	10
d) Bilan radiologique .....	10
e) Activité .....	11
f) Sévérité.....	11
g) Handicap fonctionnel .....	11
h) Traitement .....	12
h-1- Traitement symptomatique .....	12
h-2- Traitement de fond .....	12
3. Valeur de la vitamine D .....	12
4. Analyse statistique .....	12
III. Résultats .....	15
1. Etude descriptive .....	15
1.1. Données sociodémographiques .....	15
1.2. Caractéristiques de la PR .....	16
1.3. Traitements utilisés .....	21
1.4. Valeur de la vitamine D .....	23

2. Etude analytique .....	24
2.1. Analyse univariée .....	24
2.2. Analyse multivariée .....	28
IV.DISCUSSION .....	29
V.CONCLUSION .....	35
VI.RESUME .....	37
VIII. ANNEXES .....	40
VII. BIBLIOGRAPHIE .....	47

# ABREVIATION



ACR	: American College of Rheumatology
Anti-CCP	: Anti-Cyclic Citrullinated Peptide
CD	: Cellule Dendritique
CPA	: Cellule Présentatrice d'Antigène
CRP	: Protéine C Réactive
DAS28	: Disease Activity Score
DMARDs	: Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs
EULAR	: European League Against Rheumatism
EVA	: Echelle Visuelle Analogique
FR	: Facteur Rhumatoïde
HAQ	: Health Assessment Questionnaire
HLA	: Human Leukocyte Antigen
IC	: Intervalle de Confiance
IG	: Immunoglobuline
INF	: Infliximab
MTX	: Méthotrexate
OR	: Odds Ratio
PR	: Polyarthrite Rhumatoïde
RIC	: Rhumatisme Inflammatoire Chronique
RM	: Raideur Matinale
RTX	: Rituximab
SAL	: Salazopyrine
TCZ	: Tocilizumab
TLR	: Toll Like Receptors
TNF	: Tumor necrosis factor
VDR	: Vitamin D Receptor
VS	: Vitesse de Sédimentation

# **INTRODUCTION**

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune, la plus fréquente des Rhumatismes inflammatoires chroniques (RIC). Elle correspond à un trouble de l'immunité dont la pathogénie est mal élucidée. C'est une affection plurifactorielle relevant des facteurs hormonaux, génétiques, environnementaux et psychologiques.

Il s'agit d'une part d'une maladie rhumatismale inflammatoire entraînant des déformations et des destructions articulaires et d'autre part d'une maladie systémique, pouvant engager le pronostic [1-5].

La vitamine D est désormais considérée comme une pré-pro-hormone avec plus d'une trentaine des tissus cibles. Le déficit et l'insuffisance en vitamine D étant une problématique mondiale, et touchant toutes les tranches d'âge, sont associés à une augmentation du risque de développement de différentes pathologies, non seulement osseuses

Compte tenu du rôle important de la vitamine D dans la modulation des réponses immunitaires innées et adaptatives, et ses effets immuno-modulateurs dans une large gamme de maladies auto-immunes humaines y compris la polyarthrite rhumatoïde, des études récentes ont suggéré qu'un déficit en vitamine D pouvait contribuer à l'apparition de la PR, mais aussi jouer un rôle important dans son évolution [6-13]. Au Maroc, la plupart des femmes portent un foulard et un Djellaba et capuche à manches longues. Ainsi, leur exposition au soleil pourrait être insuffisante

L'objectif de notre étude était d'évaluer la prévalence de la carence en vitamine D chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) et son association avec l'activité, la sévérité de la maladie et l'invalidité physique des patients atteints de ce Rhumatisme inflammatoire chronique, suivis au sein de service de rhumatologie du centre hospitalier universitaire Hassan II.

**PATIENTS**

**ET METHODES**

Nous avons réalisé une étude transversale descriptive et analytique entre le 1<sup>er</sup> avril 2012 et le 30 juin 2014, soit une durée de 26 mois. Elle portait sur tous les dossiers des patients hospitalisés durant cette période au service de rhumatologie au CHU Hassan II de Fès.

## **1. Patients:**

### **1.1 Critères inclusion:**

Nous avons inclus 280 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde répondant aux critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1987 ou aux critères ACR/EULAR 2010 [14, 15] suivis au sein de service de rhumatologie du centre hospitalier universitaire Hassan II. Cette inclusion était faite soit lors d'une hospitalisation au service de rhumatologie, soit lors d'une consultation externe.

### **1.2 Critères d'exclusion :**

Nous avons exclus tous les patients présentant une insuffisance hépatique et/ou une insuffisance rénale et /ou une atteinte du tube digestif, et ceux qui ont reçus une supplémentation en vitamine D au cours des 12 mois précédents.

## **2. méthodes**

Pour chaque dossier de patient retenu, une fiche de recueil des données (fiche d'exploitation) (annexe 1) comportant les éléments suivants a été établie :

## **2.1 Données sociodémographiques:**

L'identité, l'âge, le sexe, le lieu de résidence (milieu urbain ou rural), l'activité professionnelle, et les antécédents (HTA, diabète, dyslipidémie, cardiopathie, tabac, alcool ou autres) ont été recueillies.

## **2.2. Evaluation de la polyarthrite rhumatoïde:**

### **a- Diagnostic positif :**

Il se base sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. Les critères de l'ACR 1987 sont des critères de classification des PR et ils aident au diagnostic. Cependant, ils ne peuvent pas être utilisés pour le diagnostic d'une PR débutante. L'ACR et l'EULAR ont élaborés en décembre 2010 des critères diagnostiques applicables aux polyarthrites débutantes pour permettre un diagnostic précoce avant la survenue de destructions articulaires .

### **b- Durée d'évolution :**

Les caractéristiques cliniques de la PR ont été recueillies chez nos malades, notamment la durée de l'évolution de la maladie (évaluée en mois),

### **c- Bilan biologique :**

Les examens biologiques réalisés ont inclus le bilan inflammatoire (VS et C-Reactive protéine : CRP), et le bilan immunologique : Facteur rhumatoïde (FR), et anticorps anti-peptides citrullinés (anti-CCP ou ACPA). La présence d'un syndrome inflammatoire important et/ou forte positivité du FR/ACPA représentait un signe de sévérité de la PR

### **d- Bilan radiologique :**

Les radiographies standards des mains et des pieds ont été réalisées chez tous nos patients pour mettre en évidence les signes radiologiques typiques de la PR. La radiographie du rachis cervical face + profil en hyper-flexion ont été demandées pour mettre en évidence une luxation atloïdo-axoïdienne qui menacerait le pronostic vital

du patient atteint de PR. La radiographie du thorax et du bassin ont été réalisées à la recherche d'atteinte pulmonaire et de coxite inflammatoire qui constituent des signes de sévérité de la maladie. L'échographie ostéo-articulaire a été demandée pour certains de nos patients à la recherche de synovites infracliniques et d'érosions infra-radiologiques.

#### **e- Activité de la PR:**

l'EVA (échelle visuelle analogique de 0 à 10) douleur, l'EVA fatigue l'EVA globale, et l'activité de la PR [Nombre d'articulations douloureuses (NAD), nombre d'articulations gonflées (NAG), VS, CRP] ont été recueillies.

Dans notre étude, nous avons déterminé l'activité de la PR grâce au score d'activité de la maladie basé sur 28 articulations : le DAS 28. Une PR est considérée active quand le DAS28 est supérieur ou égal à 2.6 et en rémission quand le DAS28 est inférieur à 2,6.

#### **f- Sévérité de la PR:**

La sévérité de la PR a été définie par la présence de 2 ou plus des Critères suivants: Bas Niveau-socioéconomique, âge jeune de début, début aigu, début poly articulaire, présence de manifestations extra-articulaires, présence de nodules rhumatoïdes, un retentissement fonctionnel important ( $HAQ \geq 0.5$ ), FR et Anticorps anti-CCP (ACPA) fortement positifs, un syndrome inflammatoire important et la présence d'érosions précoces.

#### **g- Handicap fonctionnel:**

Le retentissement fonctionnel a été évalué par l'auto-questionnaire HAQ (Health Assessment questionnaire). Un retentissement fonctionnel de la maladie était retenu si le score est  $\geq 0,5$  (annexe 2).

## h- Traitement:

### h-1- Traitement symptomatique:

La dose et la durée de la corticothérapie (Prédnisone ou équivalent de Prédnisone) prise par le patient, ainsi que la prise des antiinflammatoires non stéroïdiens (AINS) au moment de l'inclusion ont été notées.

### h-2- Traitement de fond :

Les traitements fond utilisés ont été également relevés : DMARD (Méthotrexate, Sulfasalazine, léflunomide, Nivaquine), Agents biologiques (Rituximab, Infliximab, Tocilizumab, Adalimumab).

## 3 Valeur de la vitamine D :

Les résultats de la vitamine D ont été exprimés en nanogrammes par millilitre (ng / ml). Selon les recommandations du Grio, un taux de vit D entre 10 à 30 ng/ml définit une insuffisance en vitamine D, et un taux < 10 ng / ml définit une carence en vitamine D [16].

## 4 Analyse statistique :

Les données ont été saisies et codées sur Excel puis analysées à l'aide du logiciel SPSS v20. Une description globale de la population étudiée et des différentes données, une analyse univariée, ainsi qu'une régression logistique ont été réalisées afin d'identifier la prévalence et les facteurs associés à la carence en vitamine D.

Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés, avec un seuil de significativité pour  $p < 0.05$ .

# RESULTATS

# 1. Etude descriptive

Nous avons inclus 280 patients présentant une PR diagnostiquée selon les critères ACR1987 ou (ACR, EULAR 2010) [11,12].

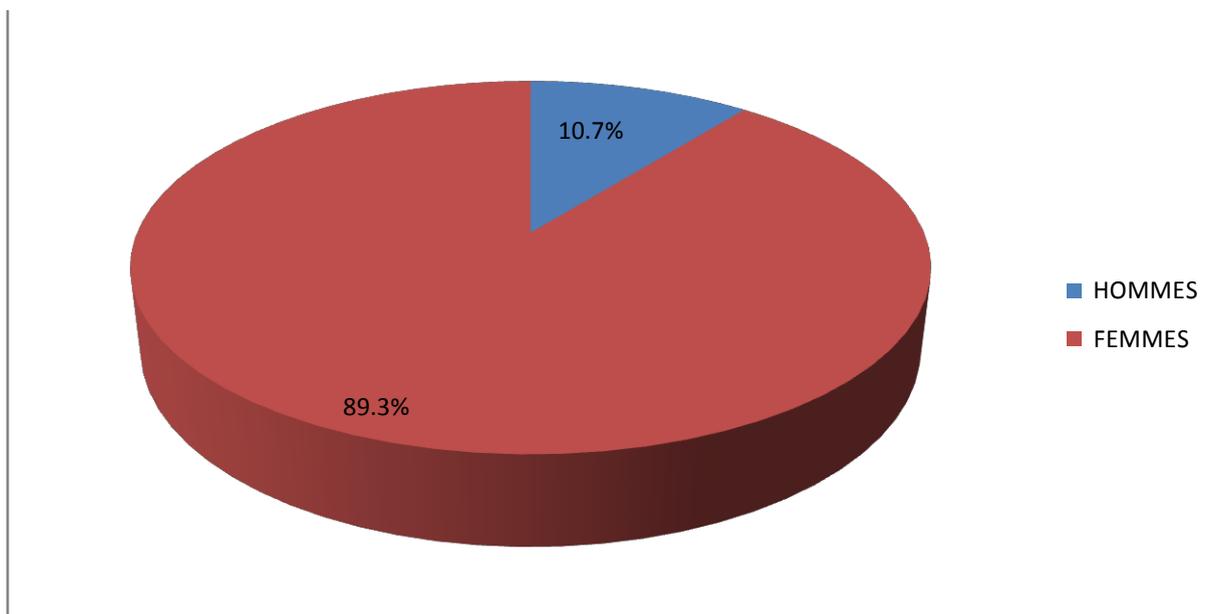
## 1.1 Données sociodémographiques :

### 1.1.1 Répartition selon l'âge :

L'âge moyen de la population était de 50.7 ans  $\pm$ 12 [17-84]

### 1.1.2 Répartition selon le sexe :

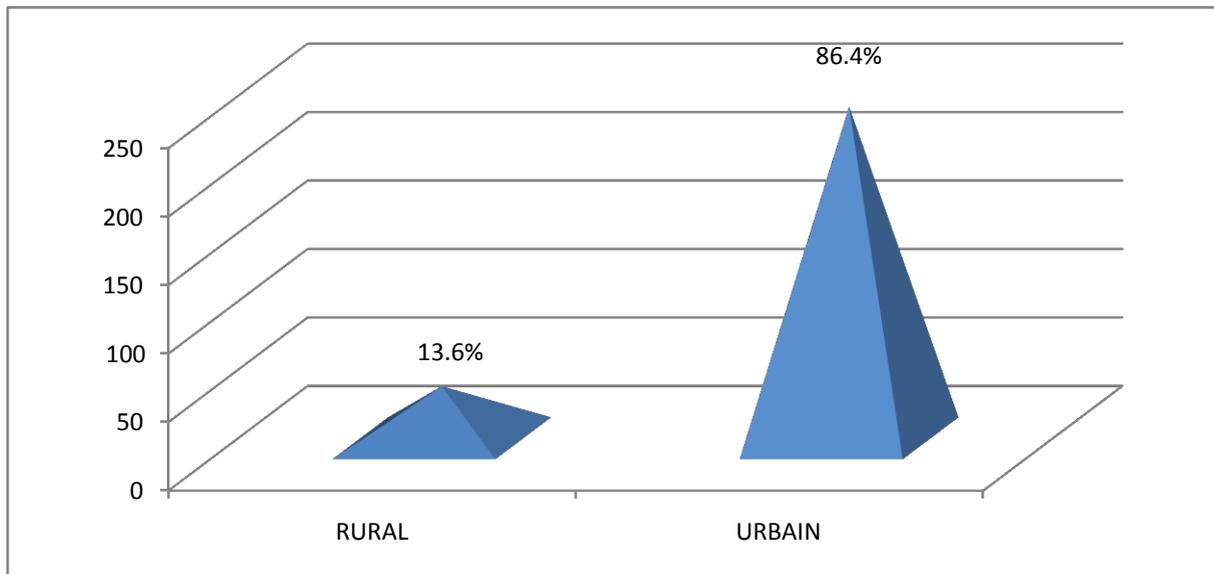
La population étudiée a une prédominance féminine marquée (250 femmes) soit 89.3%. Le sex-ratio est de 8 femmes atteintes pour 1 homme. (Graphique1)



Graphique1 : Répartition des patients selon le sexe.

### 1.1.3 Répartition selon le lieu de résidence :

Parmi ces 280 patients, 242 (86.4%) résident en milieu urbain, contre 38 patients (13,6%) en milieu rural (Graphique2).

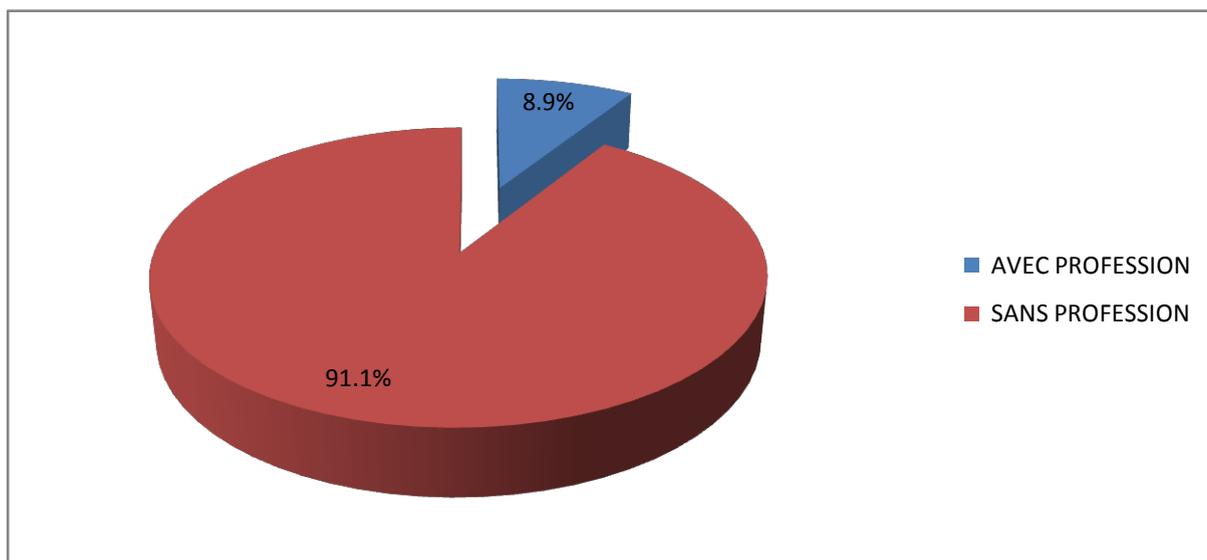


Graphique2 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.

### 1.1.4 Répartition selon L'activité professionnelle :

En ce qui concerne l'activité professionnelle (graphique 3):

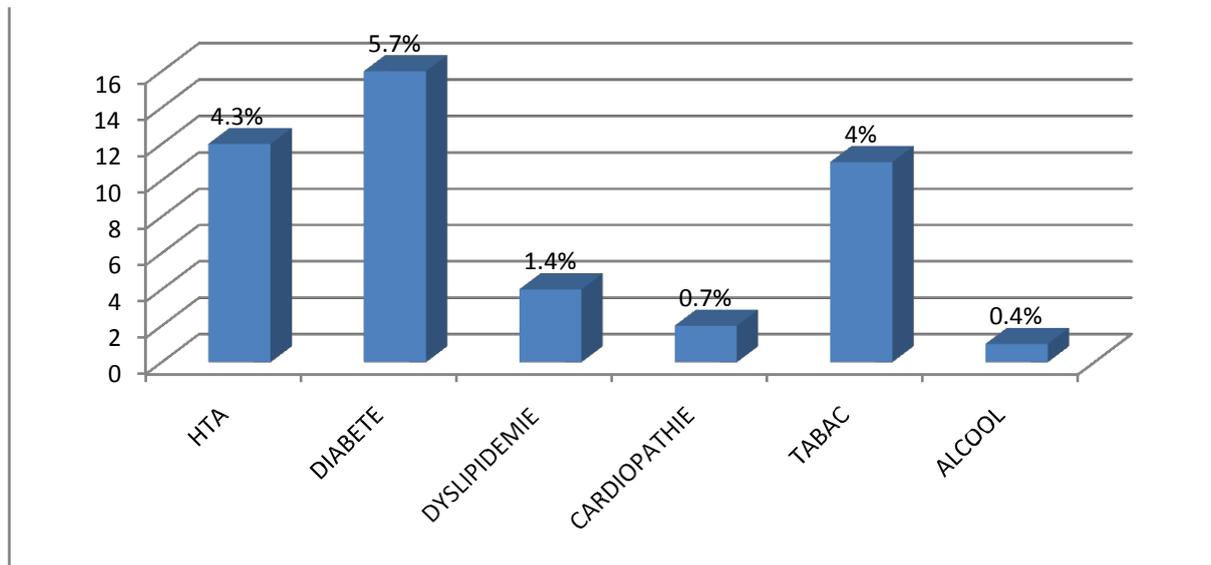
- 255 (91.1%) étaient sans profession.
- 25 (8.9%) avaient une profession.



Graphique3 : Répartition des patients selon L'activité professionnelle.

### 1.1.5 Répartition selon les antécédents des patients :

Les antécédents de notre population d'étude étaient comme suit: 12 patients (4.3%) ayant une HTA, 16 (5.7%) ayant un diabète et 11(4%) ayant comme ATCD une notion de tabagisme actif ou passif. (Graphique 4)

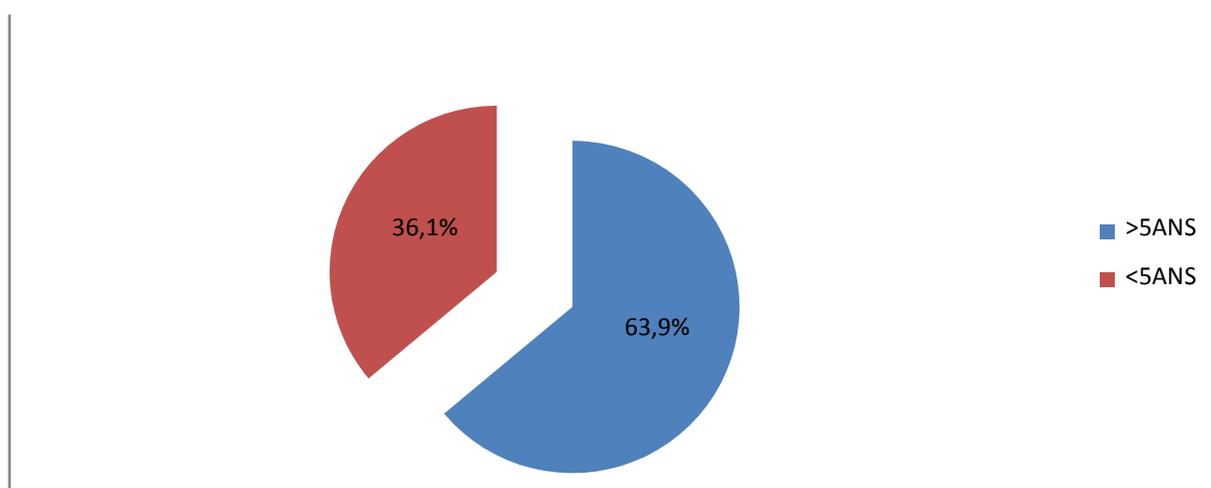


Graphique 4 : Répartition des patients selon les antécédents

## 1.2 Caractéristiques de la PR:

### a. La durée d'évolution de la PR:

La durée moyenne d'évolution de la maladie était de 8 ans  $\pm$  6ans [3mois-35ans]. 179 patients (63.9%) avaient une PR de plus de 5 ans d'évolution et 101 patients (36.9%) avaient une durée de moins de 5 ans (Graphique 5).



Graphique 5 : Répartition des patients selon la durée d'évolution de la PR

**b. L'échelle visuelle analogique de la douleur, fatigue et globale :**

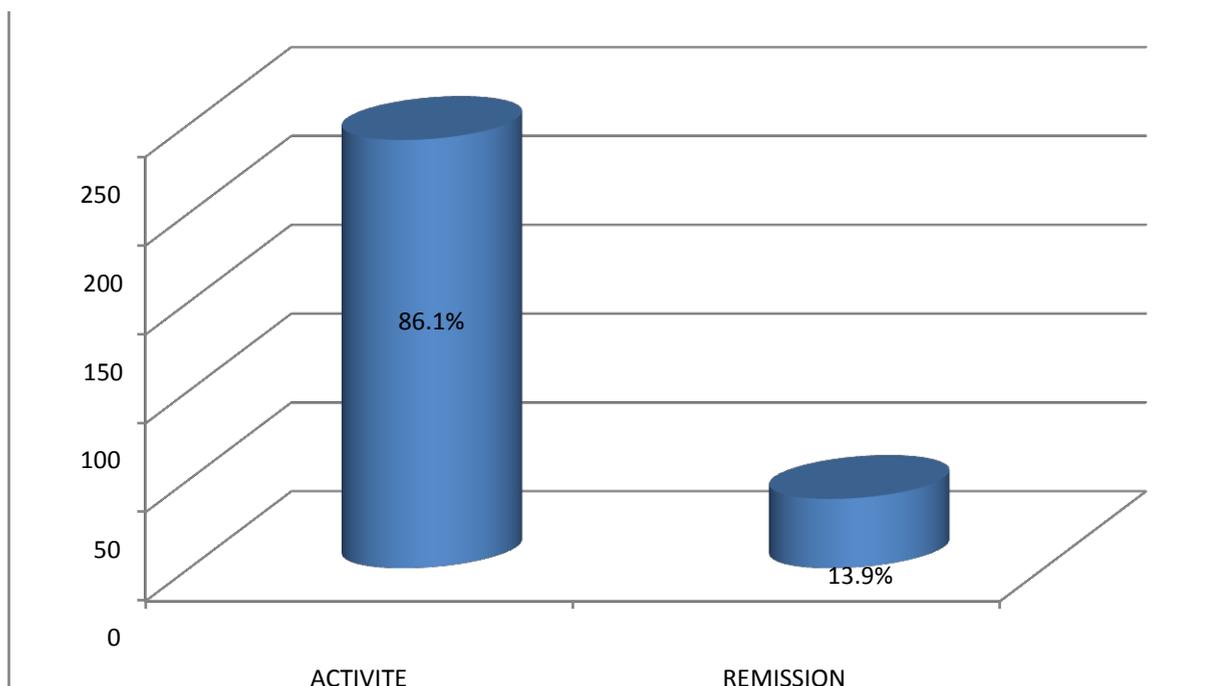
L'EVA douleur était de  $5.2 \pm 2.3$  [0-10]

L'EVA fatigue était de  $5.5 \pm 2.4$  [0-10]

L'EVA globale était de  $5.1 \pm 2.3$  [0-10]

**c. L'activité de la PR :**

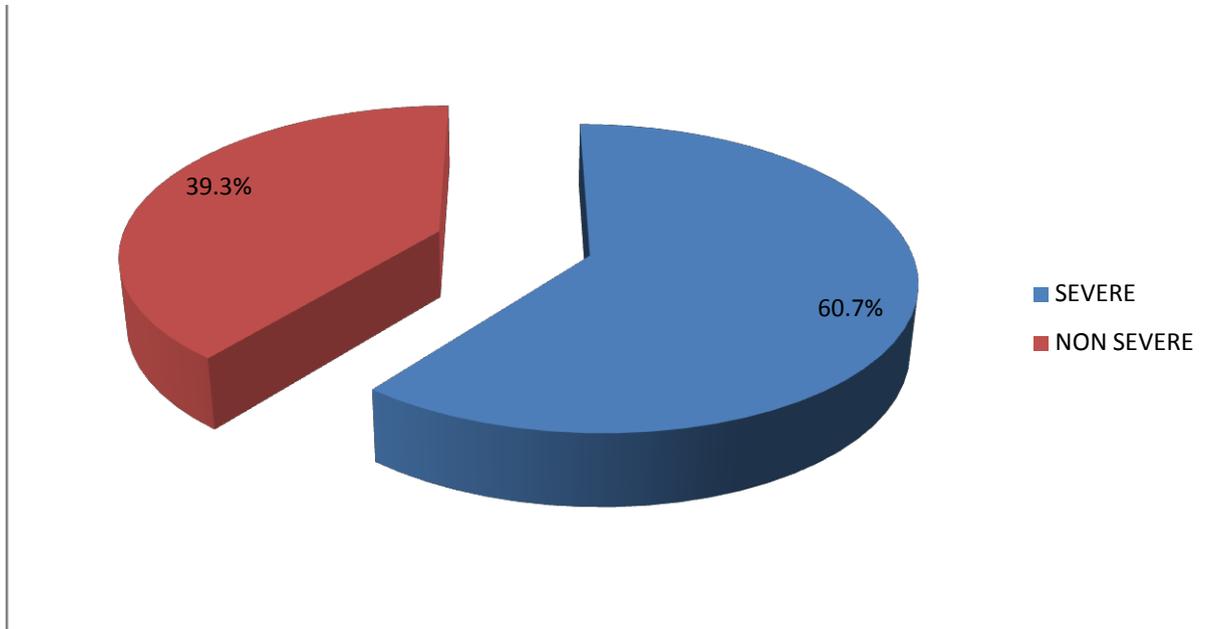
Sur le plan clinique, la moyenne du dérouillage matinal était de  $61.7 \pm 52.3$  min [0-240], et la moyenne de NAD et de NAG était respectivement  $13 \pm 10$  [0-32] et  $6 \pm 6$  [0-35]. Concernant la biologie, la VS moyenne à la première heure était de  $38.42 \pm 27.52$  [2-130] mm, et la CRP moyenne à  $25.44 \pm 25.26$  [0-158] mg/l. Une PR active (DAS28  $\geq 2.6$ ) était retrouvée chez 241 patients (soit 86.1%) alors que seulement 39 (soit 13.9 %) avaient une PR en rémission (DAS28 < 2.6) (Graphique 6).



Graphique 6 : Répartition des patients selon L'activité de la maladie

#### d. Sévérité de la PR :

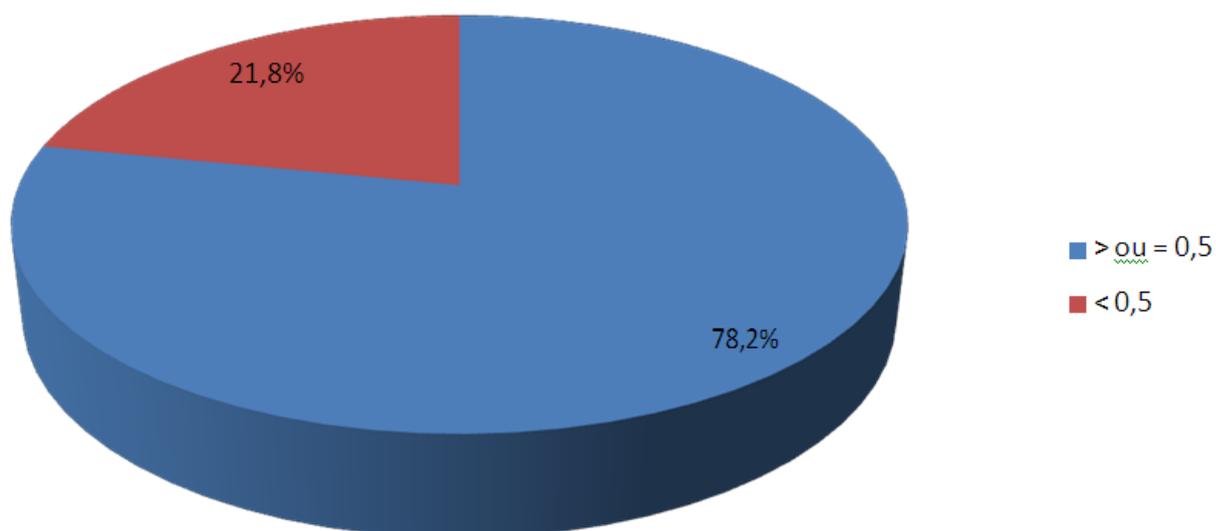
En ce qui concerne la sévérité de la maladie dans notre étude, 170 patients (soit 60.7%) avaient une PR sévère. (Graphique7)



Graphique 7 : Répartition des patients selon La sévérité de la PR

e. Le retentissement fonctionnel (HAQ) :

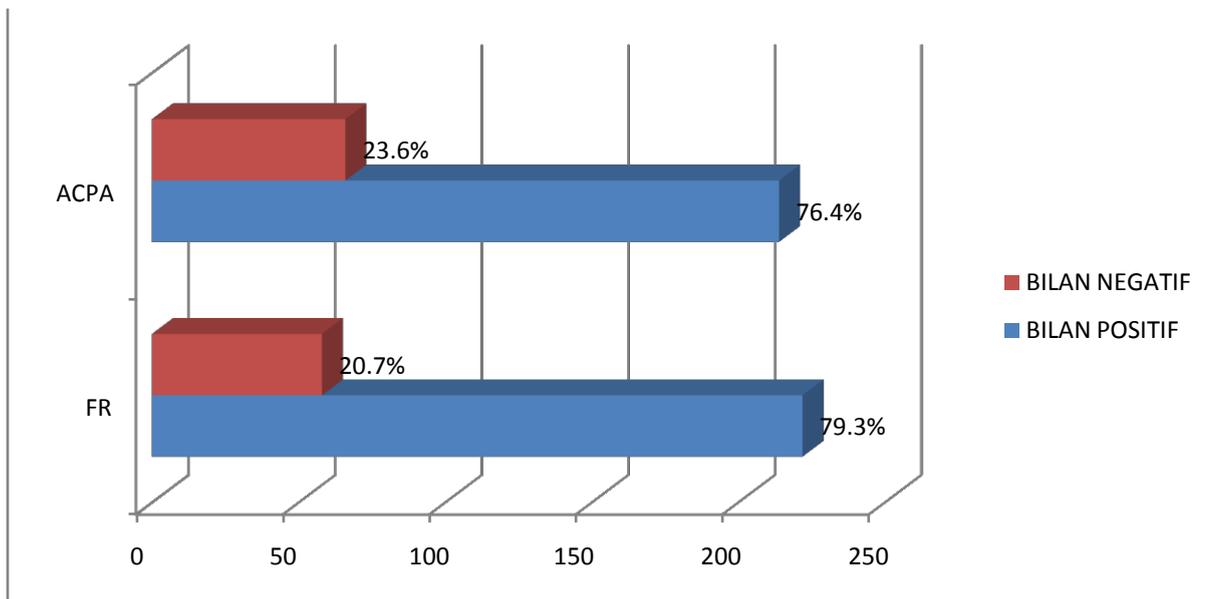
Le retentissement sur les activités de la vie quotidienne était évalué selon l'indice HAQ, on a objectivé un retentissement fonctionnel chez 219 soit 78.2%, et un  $HAQ < 0,5$  chez 61 patients soit un pourcentage de 21.8% (Graphique8).



Graphique 8 : Répartition des patients selon le retentissement fonctionnel de la maladie

**f. Le bilan Immunologique de la PR :**

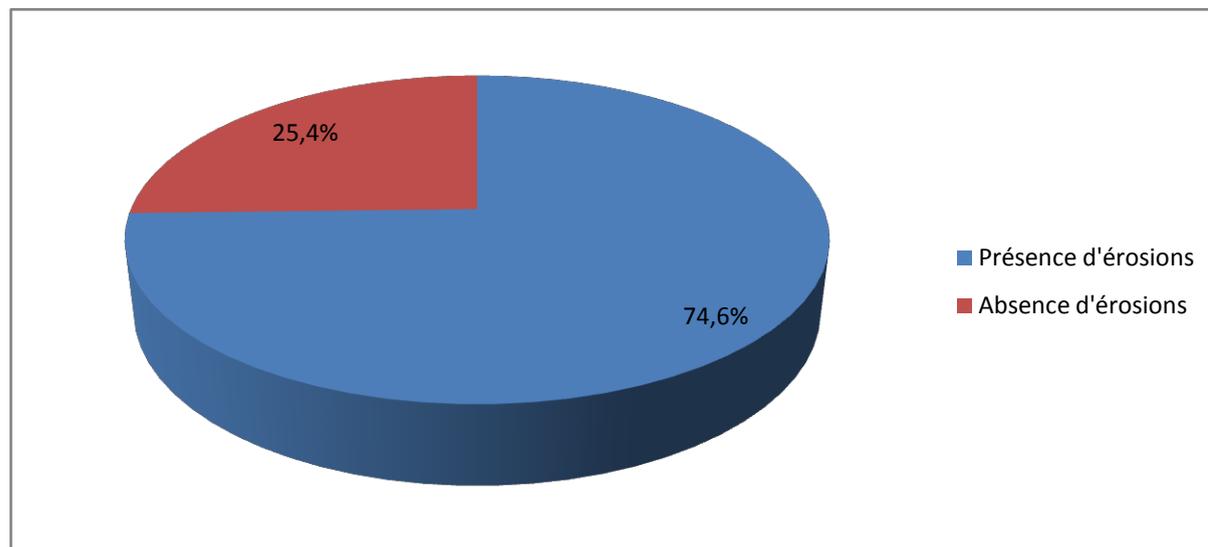
Dans notre étude, la PR était séropositive chez 222 patients soit 79.3% avec ACPA positifs chez 214 soit 76.4% (Graphique9).



Graphique 9 : Répartition des patients selon le bilan immunologique

### **g. le bilan radiologique de la PR :**

Dans notre population, 209 patients (74.6%) présentaient d'érosions radiologiques sur les radiographies standards (Graphique 10).

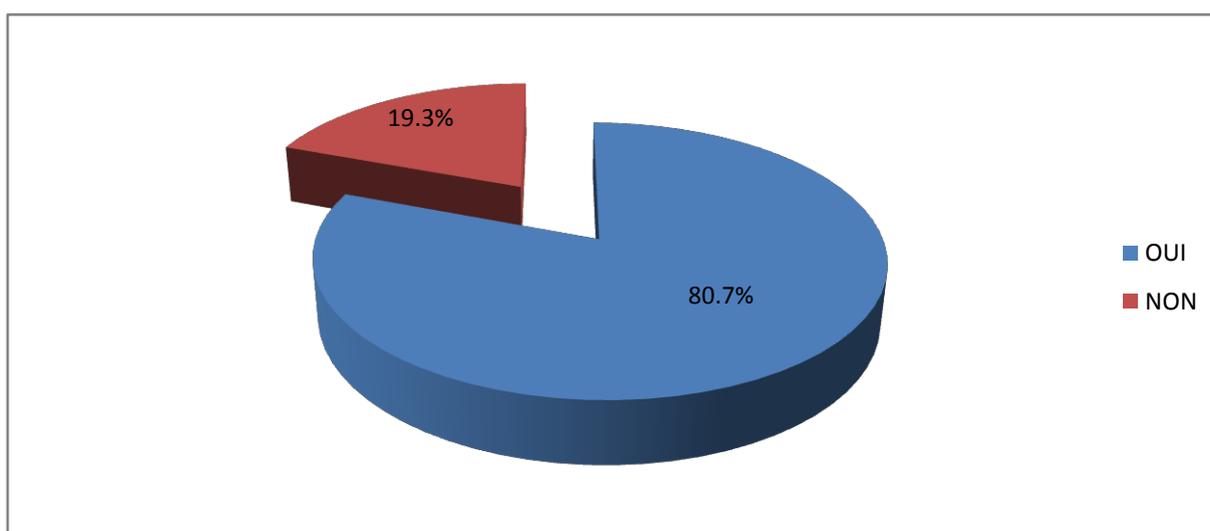


Graphique 10 : Répartition des patients selon la présence ou non d'érosions

### **1.3 Traitements utilisés :**

#### **a. Traitements symptomatiques :**

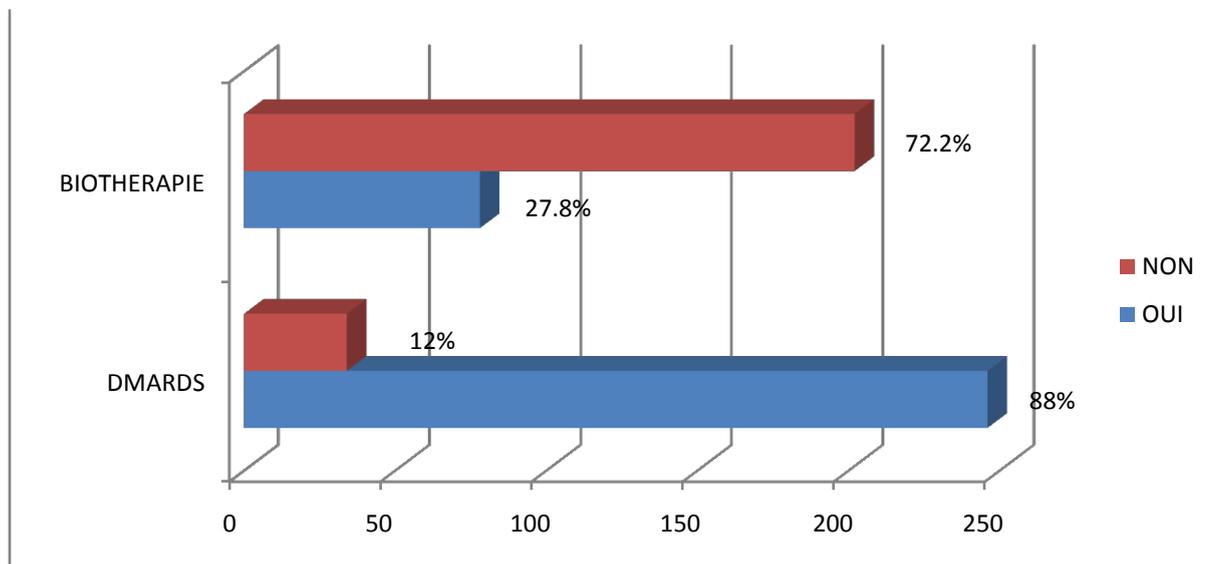
Les patients ayant reçu une corticothérapie par voie générale représentaient 80.7 % des cas (Graphique 11).



Graphique 11 : Répartition des patients selon la prise ou non de corticothérapie.

## b. Traitements de fond :

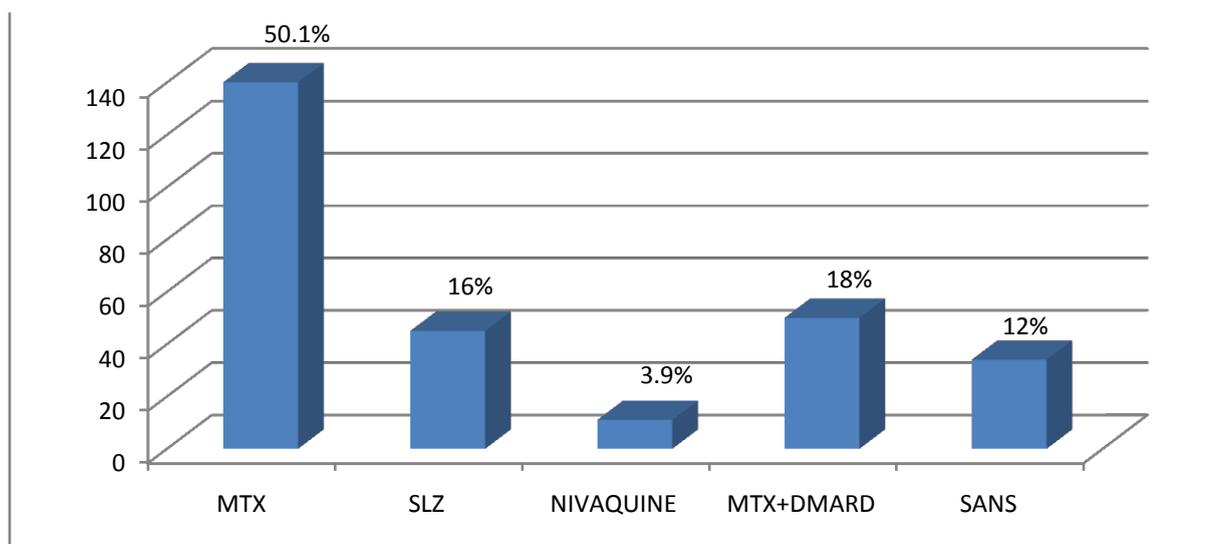
Durant notre étude on a noté la prise des DMARDS chez 246 patients soit 88% et une prise de biothérapie chez seulement 78 patients soit un pourcentage de 27.8% (Graphique 12).



Graphique 12: Répartition des patients selon les traitements de fond reçus

### b.1- Traitements de fond classiques (DMARDS) :

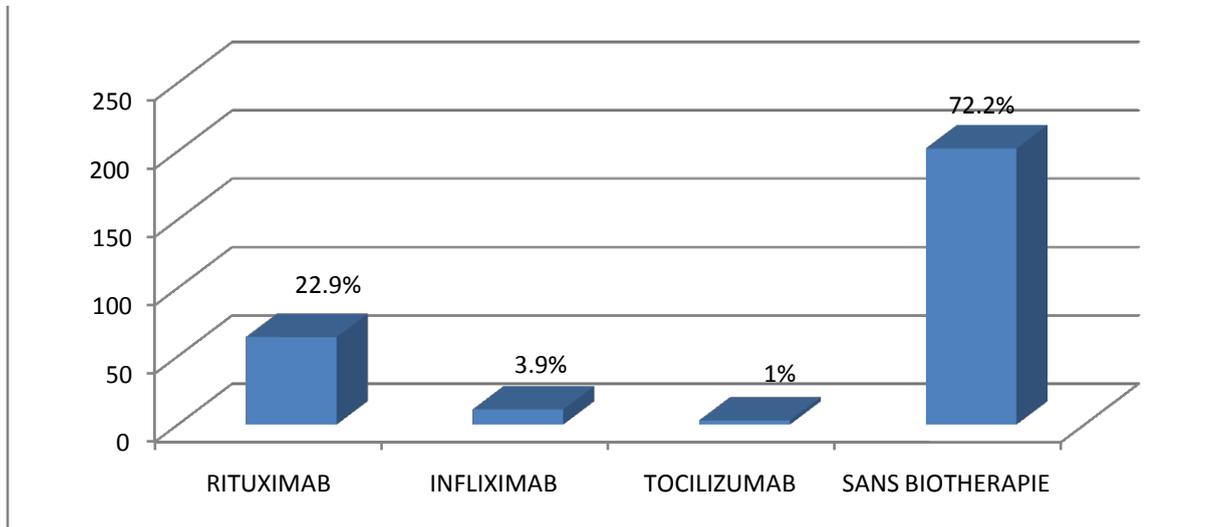
Dans notre étude, les patients sous MTX représentaient 50.1% des cas, les patients sous SLZ étaient au nombre de 45 patients soit 16%, et 11 (soit 3.9%) étaient sous nivaquine (Graphique 13).



Graphique 13: Répartition des patients selon les DMARDS utilisés

## b.2- Biothérapie :

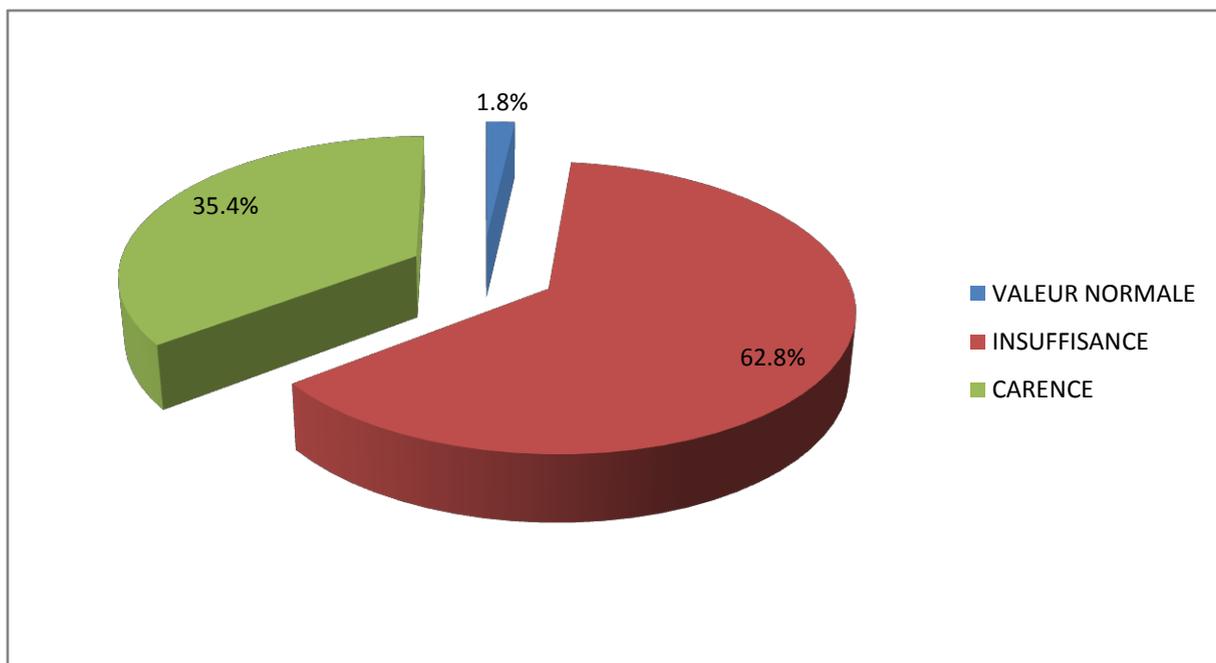
Les patients qui ont reçu le RITUXIMAB représentaient 22.9 % des cas, 11 patients étaient sous INFLIXIMAB soit 3,9 %, et seulement 3 (1%) étaient sous TOCILIZUMAB (Graphique 14).



Graphique 14: Répartition des patients selon les biothérapies utilisées

## 1.4 Valeur de la vitamine D :

Durant notre étude, L'insuffisance en vitamine D était retrouvée dans 176 cas (soit 62.9%) et une carence chez 99 (soit 35.4%) (Graphique 15).



Graphique 15 : Répartition des patients selon la valeur de la vitamine D

## **2. Etude analytique :**

### **2.1 Analyse univariée :**

Cette analyse permet de préciser le degré d'association entre le statut de la vitamine D (insuffisance et carence) et chaque variable qualitatif ou quantitatif de notre population polyarthritique.

#### **2.1.1 Analyse des paramètres sociodémographiques: (tableau 3)**

Dans notre étude : L'âge moyen de la population ayant une carence en vitamine D était de  $51 \pm 11$  ans (99 patients), alors qu'il était de  $50 \pm 12$  ans chez la population ayant une insuffisance en vitamine D (176 patients). Cette association n'était pas statistiquement significative ( $p=0.435$ ).

De même que pour le sexe: 92 femmes (37.4%) avaient une carence en vitamine D, alors que l'insuffisance était retrouvée chez 154 femmes (62.6%). Cette association n'était pas statistiquement significative ( $p=0.113$ ).

Les patients qui habitaient en milieu urbain (79, 33.2%) avaient plus de malchance d'avoir une carence en vit D que les patients qui habitaient en milieu rural 20 patients (7.3%). L'association lieu de résidence urbain et carence en vitamine D était statistiquement significative ( $p=0.013$ ).

Concernant l'activité professionnelle: 92 patients (36.7%) sans profession avaient une carence en vit D, alors que seulement 7 patients (29.2%) en activité professionnelle l'avaient. Mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif ( $p=0.311$ ).

Tableau 3 : Etude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les paramètres sociodémographiques.

Paramètres sociodémographiques	Carence en vit D	Insuffisance en vit D	P
Age moyen	51 ± 11 ans	50 ± 12 ans	p=0.435
Sexe féminin	92(37.4%)	154(62.6%)	p=0.113
Milieu urbain	79(33.2%)	159(66.8%)	p=0.013
Activité professionnelle	92(29.2%)	159(70.8%)	p=0.311

### 2.1.2 Analyses des caractéristiques cliniques et biologiques de la PR :

(Tableau 4)

La durée moyenne d'évolution de la PR chez nos patients ayant une carence en vit D était plus élevée ( $8.4 \pm 6.1$  ans) par rapport aux patients en insuffisance ( $7.8 \pm 6.3$  ans), mais ces résultats n'étaient pas statistiquement significatifs ( $p=0.457$ ).

Par contre, on a trouvé une association significative entre l'importance de l'EVA douleur, l'EVA fatigue, l'EVA globale et la carence en vitamine D avec des p de signification inférieurs à 0.001.

En ce qui concerne Les marqueurs biologiques d'inflammation: la VS et la CRP élevées étaient associées à la carence en vitamine D. Cette association était statistiquement significative avec des p inférieurs à 0.001. Ainsi la VS moyenne chez les patients atteints de PR avec carence en vit D était de 51.3 mm la 1ère heure, alors qu'elle était de 31.5 mm chez les patients en insuffisance. De même pour la CRP, sa valeur moyenne chez les PR avec carence était de 34 mg/l, contre 21 mg/l chez les PR ayant une insuffisance.

Pour le bilan immunologique: L'association entre facteur rhumatoïde, ACPA et statut vitaminique D n'était pas significative.

Analyse de l'activité de la PR (DAS 28): Dans notre étude, 98 patients soit 40.8% ayant une carence en vit D avaient une PR active par rapport à 142 soit 59.2 % ayant une insuffisance. Cette association était statistiquement significative ( $p < 0.001$ )

Analyse de la sévérité de la PR: La carence en vitamine D était associée d'une manière significative à la sévérité de la maladie avec un  $p < 0.001$ . Ainsi 75 patients (44.6%) ayant une carence en vit D présentaient une PR sévère par rapport à 93 patients (55.4%) ayant une insuffisance.

Analyse du retentissement fonctionnel (HAQ) : Il existe une association significative entre la carence en vitamine D et le retentissement fonctionnel de la PR avec un p de signification égal à 0,01. Pour les patients ayant une carence en vitamine D on a noté que 86 (39.6%) avaient un  $HAQ \geq 0.5$  par rapport à 131(60.4%) des patients en insuffisance vitaminique D.

Tableau 4 : Etude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les caractéristiques de la PR

Caractéristiques de la PR	Carence en vit D (n=99)	Insuffisance en vit D (n=176)	p
Durée moyenne d'Evolution	8.4±6.1 ans	7.8±6.3 ans	p=0.457
Durée moyenne de la RM	67.7±46min	59.6±56min	p=0.22
NAD (moyen)	16±10	12±10	p=0.004
NAG (moyen)	7±6	5±5	p=0.087
EVA douleur	6±2	4.8±2.3	p<0.
EVA fatigue	6.3±2	5±2.4	001
EVA globale	6±2	4.7±2.3	p<0.
Marqueurs de l'inflammation	VS=51.3±30mm	VS=31.5±23mm	p<0.001
	CRP=34±32mg/l	CRP=21±19mg/l	p<0.001
FR positif	78(35.8%)	140(64.2%)	p=0,499
ACPA positifs	76(36.2%)	134(63.8%)	p=0.515
Activité de la PR (DAS28 ≥2.6)	98(40.8%)	142(59.2%)	p<0.001
Sévérité de la PR	75(44.6%)	93(55.4%)	p<0.001
HAQ≥0.5	86(39.6%)	131(60.4%)	p=0.01

### 2.1.3 Analyse des différents Traitements utilisés (tableau 5):

Dans la population étudiée, la présence d'une carence en vit D était plus importante chez le groupe prenant de la corticothérapie (83 patients, 36.6%) par rapport au groupe qui ne l'a pas reçu (16patients, 7%) mais cette différence n'était pas statistiquement significative (p=0.276).

De même pour les Traitements de fond, aucune association significative n'a été retrouvée entre la carence en vitamine D et la prise des DMARDs et de la biothérapie avec des p de signification de 0.055 et 0.39 respectivement.

Tableau 5 : Etude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et les traitements reçus

Traitements reçus	Carence en vit D (n=99)	Insuffisance en vit D (n=176)	P
Corticothérapie	83(36.6%)	144(63.4%)	p=0.276
DMARDS	72(33.3%)	144(66.7%)	p=0.055
Biothérapie	23(47%)	45(53%)	p=0.39

En définitive, une carence en vitamine D était associée à un lieu de résidence urbain (p=0.013), à un NAD élevé (p=0.004), à une EVA douleur, fatigue et globale élevées (p<0.001 pour les trois paramètres), à la présence d'un syndrome inflammatoire biologique (p<0.001), à une maladie active (p<0.001), sévère (p<0.001), avec un retentissement fonctionnel (p=0.01).

## 2.2 Analyse multivariée :

En analyse multivariée par méthode de régression logistique, il persistait une forte association au cours de la polyarthrite rhumatoïde entre la carence en vitamine D et la vitesse de sédimentation à la première heure et le DAS 28.

Tableau 6 : Facteurs associés à la carence en vit D au cours de la PR

Paramètres	OR	IC 95%	P
VS	1.02	[1.01-1.03]	p<0.001
DAS28	15.6	[2.07-125]	p=0.008

Chez Les patients atteints de Polyarthrite rhumatoïde, le passage de l'insuffisance à la carence en vit D, multiplie par 15.6 fois le risque d'avoir une PR active et 1.02 le risque d'avoir un Syndrome inflammatoire biologique au cours de cette maladie.

# DISCUSSION

Nos données confirment que la carence en vitamine D est fréquente chez nos patients marocains atteints de PR (35.4%). Ce résultat est en accord avec d'autres études rapportées dans la littérature où la prévalence de cette carence varie entre 11.5% et 72% (Tableau 7).

Tableau 7 : prévalence de la carence en vitamine D au cours de la PR selon les différentes séries de la littérature

Séries	Patients atteints de PR	Carence en vitamine D
Kröger H et al. (1993) [26]	143 PR	16 %
Patel S et al. (2007) [23]	291 PR	33 %
Haque UJ et al. (2010) [33]	62 PR	61 %
Craig SM et al. (2010) [35]	145 PR	29%
Kerr GSet al. (2011) [25]	850 PR	43%
Gopinath K et al. (2011) [39]	121 PR	68.1 %
Baker JF et al. (2012) [24]	499 PR	48 %
Baykal T et al. (2012) [18]	55 PR	72 %
Haga HJ et al. (2013) [27]	302 PR	33.4 %
Furuya T et al. (2013) [17]	4793 PR	11.5 %
Rossini M et al. (2013) [28]	581 PR	52 %
Quraishi MK et al. (2013) [40]	45 PR	29 %
Gheita TA et al. (2014) [36]	125 PR	50.8 %
Chen J et al. (2014) [29]	110 PR	33.6%
Grazio et al. (2015) [30]	120 PR	39 %
Notre série	280 PR	35.4 %

La série de Furuya T et al. (2013) [17] a rapporté la moindre fréquence de la carence (11.5%) chez leurs PR par rapport aux autres séries, alors que la série de Baykal T et al. (2012) [18] a eu la plus grande fréquence (72 %). Ceci pourrait être expliqué par la différence des paramètres sociodémographiques et du mode de vie de la population étudiée.

La vitamine D joue un rôle très important dans l'immunité, elle permet une diminution de la prolifération des lymphocytes B activés exprimant le VDR, l'augmentation de l'expression d'IL-10 par les lymphocytes B et la diminution de la production d'IL-2, IL-6, IL-17 et INF gamma. D'autre part, la vitamine D inhibe la prolifération des lymphocytes T et diminue la production de cytokines de type Th1: IL-2, TNF $\alpha$ , INF gamma [19].

En outre, des études suggèrent que la supplémentation en vitamine D empêche l'initiation et la progression de l'arthrite inflammatoire, cette supplémentation a été proposée comme un moyen d'induire une tolérance immunitaire et prévenir le développement des maladies auto-immunes en général, et la polyarthrite rhumatoïde en particulier [20].

Rappelons le rôle anti-inflammatoire de la vitamine D au cours de la PR. Le calcitriol, la forme hormonale active de la vitamine D, inhibe la synthèse et les actions biologiques de prostaglandines pro-inflammatoires (PG) par trois mécanismes: La suppression de l'expression de la cyclo-oxygénase 2, l'enzyme qui synthétise la PG, la régulation de l'expression de la 15-hydroxy-déshydrogénase, l'enzyme qui inactive les PG et la régulation négative de l'expression des récepteurs de PG qui sont essentiels à la signalisation de PG et à l'activation de cascades de signalisation, tels que les MAP kinases qui médient les réponses inflammatoires [21, 22].

Dans notre analyse et après régression logistique, une association significative était retrouvée entre la carence en vitamine D et une VS élevée et un DAS 28  $\geq$  2,6.

En effet, l'association entre les deux paramètres : Carence en vit D et VS était significative avec un OR= 1.02, IC= [1.01-1.03],  $p < 0.001$ , ce qui est concordant avec d'autres études [23-25]. Ceci pourrait être expliqué par l'effet anti-inflammatoire de la vitamine D [21, 22].

En ce qui concerne l'association entre la carence en vitamine D et l'activité élevée de la maladie (DAS 28), plusieurs auteurs l'ont démontrée [23-31]. Ce qui rejoint notre étude analytique multivariée avec un OR=15.6, IC= [2.07-125],  $p = 0.008$ .

Dans notre étude, l'analyse univariée a objectivé que la carence en vitamine D était plus fréquente dans le milieu urbain avec un  $p = 0.013$ , ce qui est concordant avec d'autres études de la littérature [32,33]. Ceci pourrait être expliqué par le taux réduit de l'ensoleillement, l'application d'écrans solaires et l'absence de pratique d'une activité physique ou sportive qui permettraient une exposition plus régulière et prolongée et donc un meilleur statut vitaminique D.

Sur le plan clinique, notre étude en analyse univariée suggère que la carence en vitamine D serait associée à une douleur et une asthénie importantes chez les patients atteints de PR. Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés par d'autres auteurs [23,34,35]. Cette association pourrait être expliquée par le fait que ces douleurs musculaires et fatigue seraient liées à la présence de récepteurs VDR sensible aux variations de la vitamine D; L'hypovitaminose entraînerait une hypersensibilité des fibres nerveuses du muscle, et donc une hypersensibilité douloureuse, ce qui confirme le rôle important de la vitamine D dans l'amélioration

de l'état de fatigue musculaire et des douleurs musculo-squelettiques persistantes ainsi que osseuses [36].

D'autre part, Craig SM et al. ont conclu qu'il n'y avait pas d'association entre la concentration de la 25(OH)D et la sévérité de la maladie [37], ce qui est concordant avec le résultat de notre étude multivariée. Cependant, cette association n'a pas été analysée dans d'autres études [31,34]. En effet, dans la littérature, nous ne trouvons pas assez de données concernant l'analyse univariée sur cette association.

Plusieurs études antérieures ont rapporté que le score Health Assessment Questionnaire (HAQ) d'invalidité est sensiblement inversement associé à la 25(OH)D [17,34,38-40]. La plupart de ces auteurs ont utilisés l'analyse univariée, ce qui rejoint tout à fait nos résultats avec un  $p=0.01$ .

L'ensemble de ces résultats suggère le rôle physiopathologique du 1,25(OH)2D3 dans les lésions rhumatoïdes, impliquée dans l'immunité innée et acquise [20]. En conséquence, une carence en vit D pourrait encourager l'auto-immunité et donc augmenter l'activité de la maladie et diminuer la capacité fonctionnelle des patients atteints de PR.

Dans notre étude, aucune association n'a été objectivée entre la carence en vitamine D et la positivité de facteur rhumatoïde ou des anticorps anti-peptides cycliques citrullinés (ACPA). Ce résultat est en accord avec la série de Kerr GS et al [35]. Cependant, une autre étude a montré que les patients atteints de PR avec présence de carence, avaient un FR plus élevé [28].

D'autre part, aucune association significative n'a été retrouvée entre la valeur de la 25(OH)D et la présence d'érosions radiologiques, cette constatation était confirmée par une autre série de la littérature [24].

Concernant les traitements symptomatiques, et les traitements de fond de la polyarthrite rhumatoïde, il n'y avait pas d'association significative avec la carence en vitamine D. En effet, Baker JF et al. ont démontré également que la prise du traitement au cours de la PR ne constitue pas un facteur associé au statut vitaminique D [24].

# **CONCLUSION**

Notre étude suggère que la carence en vitamine D est fréquente chez les patients marocains ayant une polyarthrite rhumatoïde. Cette carence est associée à un syndrome inflammatoire biologique et à une activité élevée de la maladie. Nos résultats concordent avec ceux des principales séries de la littérature.

La recherche et surtout la correction d'une carence en vit D chez notre population arthritique pourrait aider à un meilleur contrôle de l'activité de la PR. D'autres études sur une plus large échelle et portant sur une plus grande population atteinte de PR sont nécessaires pour établir l'effet de la correction de ce déficit vitaminique sur l'évolution de la maladie (PR).

# **RESUMES**

## Introduction :

L'insuffisance et la carence en vitamine D sont plus fréquentes au cours de la polyarthrite rhumatoïde par rapport à une population saine. L'objectif de notre étude était de déterminer la prévalence de la carence en vitamine D au cours de la PR et son association avec l'activité, la sévérité et l'incapacité fonctionnelle chez des patients atteints de PR.

## Matériels et méthodes :

La prévalence de la carence en vitamine D a été évaluée transversalement chez les patients marocains atteints de polyarthrite rhumatoïde remplissant les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) 1987 ou les critères ACR/EULAR 2010 (European League Against Rheumatism) suivis au sein de service de rhumatologie du centre hospitalier universitaire Hassan II sur une période de 26 mois (01/04/2012 – 30/06/2014).

La saisie des données et leur traitement ont été faits à l'aide du logiciel SPSS v20. Une analyse univariée ainsi qu'une régression logistique ont été réalisées pour identifier les facteurs associés à cette carence.

## Résultats

La carence en vitamine D était retrouvée chez 35.4% des patients. Sa présence était plus fréquente en milieu urbain ( $p=0.013$ ) et elle était associée à une douleur et une asthénie importante (NAD :  $p=0,004$ , EVA douleur :  $p<0,001$ , EVA fatigue :  $p<0,001$ ), à une activité élevée de la maladie (DAS 28 :  $p<0,001$ ), à un syndrome inflammatoire biologique (VS :  $p<0,001$ , CRP :  $p<0,001$ ), à une capacité fonctionnelle réduite (HAQ :  $p=0,01$ ) et à une maladie sévère ( $p<0,001$ ).

Par ailleurs aucune relation n'a été retrouvée avec les autres paramètres (le sexe, l'âge, la profession, la durée d'évolution de la maladie, le bilan immunologique, la présence d'érosions radiologiques, la prise de corticoïdes et de traitements de fond).

Après régression logistique, il persistait une forte association avec l'activité de la maladie (DAS 28: OR=15.62, IC= [2.07-125], p=0.008) et le syndrome inflammatoire biologique (VS: OR=1.02, IC= [1.01-1.03], p<0.001).

### Conclusion :

La prévalence de la carence en vitamine D chez les patients atteints de PR est élevée. Sa présence était associée à une PR active, d'où la nécessité de corriger cette carence vitaminique pour un meilleur contrôle de l'activité de la maladie.

# **ANNEXES**

# ANNEXE 1:

## Fiche d'exploitation : Statut vit D au cours de la PR

Numéro du dossier : ..... DE : ..... DS : .....

### Données générales du patient :

- Nom et prénom : .....

- IP : .....

- Téléphone : .....

- Lieu d'habitat : .....

- Age : .....

- Sexe :            femme  homme

- Profession : .....

- ATCD :

- HTA:            oui  non

- Cardiopathie : oui  non

- Diabète:        oui  non

- Tabac :            oui  non

- Dyslipidémie : oui  non

- Alcool :            oui  non

- Autres tares associées :

### Caractéristiques de la (PR) du patient :

- Saison : .....

- Evolution : Depuis ..... ans

- Activité :- IA : ..... - IS : ..... - VS : ..... - CRP : ..... - DAS 28(VS) : ..... - DAS 28(CRP) : .....

- RM : ..... min

- EVA : ..... %

- Erosions :            oui  non

- Déformation :        oui  non

- Nodules rhumatoïdes : oui  non

- Sévérité :            oui  non

Critères de sévérité : - Niveau socio-économique

- Age jeune de début    - Début aigu    - Début poly articulaire

- Manifestations extra-articulaires    - Erosions précoces    - Nodules rhumatoïdes

- FR +                    - Anti-CCP +                    - Syndrome inflammatoire important

-Retentissement fonctionnel : HAQ : .....

Biologie :

- Vit D : ..... - FR : ..... - ACPA : .....

- Bilan phosphocalcique : Normal : oui  non  (ca2+ : ..... Ph : .....) )

Radiologie -Présence d'érosions: oui  non

Traitement :

DMARDS synthétiques reçus: oui  non

	Dose	Date de début	Date d'interruption	Motif d'arrêt
MTX				
Salazopyrin				
Léflunomide				
Nivvaquine				

Agents biologiques (Biothérapie) reçus: oui  non

	Dose	Date de début	Date d'interruption	Motif d'arrêt
Rituximab (Mabthéra)				
Infliximab (Rémicade)				
Tocilizumab(Actémra)				
Adalimumab(Humira)				

Corticothérapie orale reçue : oui  non

Molécule : ..... Dose : ..... Durée : .....

# ANNEXE 2

## INDICE FONCTIONNEL - HAQ

### (Health Assessment Questionnaire)

Veuillez indiquer d'une croix la réponse qui décrit le mieux vos capacités au cours des 8 derniers Jours.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
<b>Habillement soins corporels</b>				
Etes-vous capable de :				
vous habiller y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ?				
Vous laver les cheveux ?				
<b>Se lever</b>				
Etes-vous capable de :				
vous lever d'une chaise				
vous mettre au lit et vous lever du lit				
<b>Les repas</b>				
Etes-vous capable de :				
- couper votre viande				
- porter à votre bouche 1 tasse ou 1 verre bien plein ?				
- ouvrir une briquette de lait ou de jus de fruit ?				
<b>La marche</b>				
Etes-vous capable de :				
marcher en terrain plat à l'extérieur ?				
- monter 5 marches ?				
<b>Hygiène</b>				
Etes-vous capable de :				
- vous laver et vous sécher entièrement ?				
- prendre un bain ?				
- vous asseoir et vous relever des toilettes ?				

<b>Attraper</b>					
Etes-vous capable de :					
- prendre un objet pesant 2.5 kg situé au-dessus de votre tête ?					
- vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?					
<b>Préhension</b>					
Etes-vous capable de :					
- ouvrir une porte de voiture ?					
- dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ?					
- ouvrir et fermer un robinet ?					
<b>Autres activités</b>					
Etes-vous capable de :					
- faire vos courses ?					
- monter et descendre de voiture ?					
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage.					
<b>Cocher toute aide technique utilisée pour n'importe laquelle de ces activités :</b>					
Canne		Accessoires pour s'habiller (crochet à bouton ou fermeture-éclair chausse-pied à long manche..)			
Déambulateur		Ustensiles spécialement adaptés			
Béquilles		Chaise spécialement adaptée			
Fauteuil roulant					
Autres préciser.....		Autres préciser.....			
<b>Cocher toutes catégories pour lesquelles vous avez besoin de l'aide d'une tierce personne :</b>					
S'habiller et se préparer		Manger			
Se lever		marcher			
Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces appareils ou accessoires pour effectuer ces activités :					
Siège de WC surélevé		Poignée ou barre de baignoire			
Siège de baignoire		Instrument à long manche pour attraper les objets			
Ouvre-pots (pour les pots déjà ouverts)		Instrument à long manche			
<b>Autres préciser.....</b>					
Veillez indiquer les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :					
Hygiène		Saisir et ouvrir des objets			
Atteindre et attraper		Courses et tâches ménagères			

**Méthode de calcul :**

A chaque question est allouée la note suivante :

0 = sans aucune difficulté

1 = avec quelque difficulté

2 = avec beaucoup de difficulté

3 = incapable de le faire

La notation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier la notation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notation sur la nécessité de l'aide d'une tierce personne et/ou du recours à des appareils peut modifier ce système de notation. Dans ce cas le score pour le domaine concerné doit être au moins égal à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 : dans tous les autres cas on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des notations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8 mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

### **Références bibliographiques :**

FRIES J.F. SPITZ P. KRAINES R.G. HOLMAN H.R. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980 23 137-145.

GUILLEMIN F. BRIANCON S. POUREL J. Mesure de la capacité fonctionnelle dans la polyarthrite rhumatoïde : Adaptation française du Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Rev Rhum* 1991 58 459-465.

# ANNEXE 3

## DAS 28 CALCULATOR -

VISJ DAS28

DAS 28 - Disease Activity Score Calculator for Rheumatoid Arthritis

Enter Patient ID (for printing):

### Joint Scores

Tender: 0

Swollen: 0

To enter JOINTS, prefer to:

Use Mannequin

Type details

### Additional Measures

ESR:  mm/hr

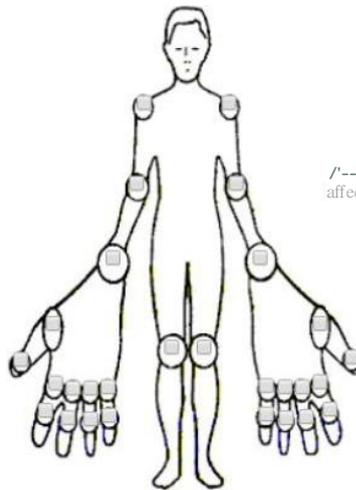
CRP:  mg/l

.. Patient Global Health:  mm

C - Best

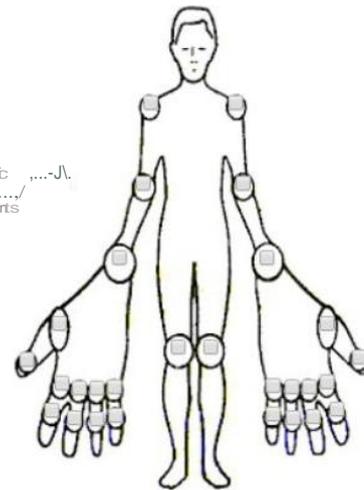
Worst - 100

### Tender Joints



Clear all

### Swollen Joints



Clear all

**DAS28**

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Peleraïn S. La polyarthrite rhumatoïde: Aspects clinico-biologiques et thérapeutiques. Faculté de pharmacie de Lille. 2011 ; 102.
2. Cutolo M, Serio B, Villaggio B, Pizzorni C, Cravioito C, Sulli A: Androgens and estrogens modulate the immune and inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci* 2002;966:131-142.
3. Guilleman F, Saraux A, Guggenbuhl P, Roux CH, Fardellon P, Le Bihan E, et al. Prevalence of rheumatoid arthritis in France 2001. *Ann Rhum Dis* 2005 ;64 :1427-30.
4. Sanny J : La polyarthrite rhumatoïde de l'adulte. Montrouge Jhon Libbey Eurotext; 2003(298 p).
5. Brennan P, Silman A: Breast-feeding and the onset of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994;37:808-813.
6. Muller K, Diamant M, Bendtzen K (1991) Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxy-vitamin D3. *Immunol Lett.* 28:115-120.
7. Arnsøn Y, Amital H, Shoenfeld Y (2007) Vitamin D and autoimmunity: new ethiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 66:1137-1142.
8. Holick MF (2004) Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 6:1678S-1688S.
9. Manolagas S, Werntz DA, Tsoukas CD, Provedini DM, Vaughan JH (1986) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* 108:596-600.
10. Manolagas S, Provedini D, Tsoukas C (1985) Interactions of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and the immune Mol Cell Endocrinol 43:113-122.
11. Tetlow LC, Smith SJ, Mawer EB, Woolley DE (1999) Vitamin D receptors in the rheumatoid lesion: expression by chondrocytes, macrophages, and synoviocytes. *Ann Rheum Dis* 58:118-121.

12. Inaba M, Yukioka K, Furumitsu Y, Murano M, Goto H, Nishizawa Y, Morii H (1997) Positive correlation between levels of IL-1 or IL-2 and 1,25 (OH)<sub>2</sub>D/25-OH-D ratio in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Life Sci* 61:977-985.
13. Baker JF, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM, Leonard MB (2012) Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 30:658-664.
14. Divi Cornec, Sophie V, Johanne M, Valérie DP, Jean- Marie B, Catherine: Comparaison des critères de l'ACR 1987 et l'ACR/EULAR 2010 pour la prédiction du diagnostic à dix ans de polyarthrite rhumatoïde. *Revue du rhumatisme* 79 (2012) 530-534.
15. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et coll. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010; 62 (9): 2569-81.
16. Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, Fardellone P, Gauvain JB, Thomas T (2011) :La vitamine D chez l'adulte. *Presse Med* 40 :673-682.
17. Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H : Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2013 Jul;32(7):1081-7.
18. Baykal T, Senel K, Alp F, Erdal A, Ugur M : Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and disease activity in rheumatoid arthritis?. *Bratisl Lek Listy*. 2012; 113(10):610-1.
19. Lemire JM (1992): Immunomodulatory role of 1,25 dihydroxyvitamin D. *J Cell Biochem* 49:26-31.
20. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF(1998) 1,25-dihydroxyvitamin D inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 128:68-72.

21. Xavier G, Luca s, Nathalie s, Géraldine F, Marie-cristophe b : Vitamine D et inflammation. *Revue du Rhumatisme* 78(2011) 128-133.
22. Krishnan AV, Feldman D (2011) Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 51:311-36.
23. Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D : Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:2143-9.
24. Baker JF, Baker DG, Toedter G, Shults J, Von Feldt JM, Leonard MB : Associations between vitamin D, disease activity, and clinical response to therapy in rheumatoid arthritis ; *Clin Exp Rheumatol*. 2012 Sep-Oct; 30(5):658-64.
25. Kerr GS1, Sabahi I, Richards JS, Caplan L, Cannon GW, Reimold A, Thiele GM, Johnson D, Mikuls TR: Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity. *J Rheumatol*. 2011 Jan; 38(1):53-9.
26. Kröger H, Penttilä IM, Alhava EM : Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1993; 22(4):172-7.
27. Haga HJ, Schmedes A, Naderi Y, Moreno AM, Peen E : Severe deficiency of 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25-OH-D<sub>3</sub>) is associated with high disease activity of rheumatoid arthritis . *Clin Rheumatol*. 2013 May; 32(5):629-33.
28. Rossini M, D'Avola G, Muratore M, Malavolta N, Silveri F, Bianchi G, Frediani B, Minisola G, Sorgi ML, Varenna M, Foti R, Tartarelli G, Orsolini G, Adami S : Regional differences of vitamin D deficiency in rheumatoid arthritis patients in Italy. *Reumatismo*. 2013 Jul 23;65(3):113.

29. Chen J, Liu W, Lin Q, Chen L, Yin J, Huang H : Vitamin D deficiency and low bone mineral density in native Chinese rheumatoid arthritis patients. *Int J Rheum Dis.* 2014 Jan;17(1):66–70.
30. Grazio S, Naglić ĐB, Anić B, Grubišić F, Bobek D, Bakula M, Kavanagh HS, Kuna AT, Cvijetić S : Vitamin d serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients. *The American journal of the medical sciences.* 2015 Jan;349(1):46–9.
31. Maddah M1, Sharami SH, Neyestani TR : Vitamin D insufficiency among postmenopausal women in urban and rural areas in Guilan, Northern Iran. *J Nutr Elder.* 2009 Oct;28(4):386–93.
32. Hayden KE1, Sandle LN2, Berry JL3 : Ethnicity and social deprivation contribute to vitamin D deficiency in an urban UK population. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Nov 13. pii: S0960–0760(14)00269–6.
33. Haque UJ, Bartlett SJ : Relationships among vitamin D, disease activity, pain and disability in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Sep–Oct; 28(5):745–7.
34. Tague SE, Clarke GL, Winter MK, McCarson KE, Wright DE, Smith PG. Vitamin D deficiency promotes skeletal muscle hypersensitivity and sensory hyperinnervation. *J Neurosci* 2011;28(39):13728–3 (PubMed PMID: 21957236. Epub 2011/10/01.eng).
35. Craig SM, Yu F, Curtis JR, Alarcon GS, Conn DL, Jonas B, Callahan LF, Smith EA, Moreland LW, Bridges SL Jr, Mikuls TR (2010) Vitamin D status and its associations with disease activity and severity in African Americans with recent– onset rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*37:275–281.

36. Gheita TA, Sayed S, Gheita HA, Kenawy SA : Vitamin D status in rheumatoid arthritis patients: relation to clinical manifestations, disease activity, quality of life and fibromyalgia syndrome: *International Journal of Rheumatic Disease*. 2014 Oct 7. doi: 10.1111/1756-185X.12426.
37. Krishnan AV, Feldman D (2011) Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 51:311-36.
38. Cutolo M, Otsa K, Laas K (2006) Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol* 24:702-704.
39. Gopinath K, Danda D : Supplementation of 1,25 dihydroxy vitamin D3 in patients with treatment naive early rheumatoid arthritis: A randomised controlled trial. *Int J Rheum Dis*. 2011 Oct;14(4):332-9.
40. Quraishi MK, Badsha H : Rheumatoid arthritis disease activity and vitamin D deficiency in an Asian resident population. *Int J Rheum Dis*. 2013 Nov 22. Doi:10.1111/1756-185X.12209.