



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

## *Mémoire de fin d'études*

Présenté par

**Maachi Asmae Hadjar**

**Latroch Nadia**

Pour l'obtention du diplôme de

***Master en BIOLOGIE***

***Spécialité : Biochimie Appliquée***

***Thème***

**Carence en vitamine D chez les sujets atteints  
d'hépatopathies dans la région de Mostaganem et  
d'Oran.**

Soutenue publiquement le 07/07/2021

***Devant le Jury***

Président	Mr. Benabdelmoumene DJ	MCA	U.Mostaganem
Encadreur	Mr. Dahmouni S	MAA	U.Mostaganem
Examineur	Mme Bengharbi Z	MCB	U.Mostaganem

*Année universitaire : 2020 /2021*

# *Remerciement*

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce à l'aide et l'appui de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner notre gratitude.

Nous adressons tout d'abord notre reconnaissance, à notre directeur de mémoire monsieur **DAHMOUNI SAID**, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion et qui a été le premier à nous faire découvrir le sujet et qui a guidé notre mémoire.

Nous exprimons toute notre gratitude à Monsieur **BENABDELMOUMENE Djilali**, de nous avoir aidé et dirigé dans notre travail.

A Madame **BENGHARBI Zineb**, pour l'honneur et le plaisir d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous adressons nos sincères remerciements à docteur **GAMAS** et docteur **HAMAZ Karim**.

A docteur **BOURAHLA Hafida** et docteur **MADANI Mohamed** qui nous ont accueillis au sein de leurs laboratoires.

Et à tous les professeurs, intervenants et toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont accepté de nous rencontrer et de répondre à nos questions durant nos recherches.

# *Dédicaces*

**Du profond de mon cœur, je dédie ce modeste travail à tous ceux qui me sont chers,**

**A la mémoire de mon cher papa :** J'aurais souhaité ta présence en ce moment pour partager ma joie. Tu m'as toujours fait preuve d'amour et d'affection, tu resteras à l'infini présent dans mon esprit et mon cœur.

J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il ressent cet évènement marqué comme preuve témoignant son éducation de la part d'une fille qui a toujours prié pour lui et qui espère être le fruit de ses innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le très haut, l'avoir dans sa sainte miséricorde.

**A la mémoire de mes grandes mères,** que Dieu garde leurs âmes dans son vaste paradis.

**A ma chère maman :** Aucun mot ne saurait exprimer mon éternel amour, mon respect, et ma gratitude pour toutes tes sacrifices que tu as consentis pour mon instruction et mon bien être. Je te remercie pour l'amour inconditionnel que tu me portes depuis mon enfance et j'espère que ta bénédiction m'accompagne toujours. Puisse Dieu, le tout puissant, t'accorder santé bonheur et longue vie.

**A ma chère tante Fatiha :** qui a toujours été là pour moi. Son soutien inconditionnel et ses encouragements ont été d'une grande aide.

À mes sœurs et mon frère : **Khadidja Soria et Abdellah,** que ce travail traduit ma gratitude et mon affection. Je vous aime

À ma binôme **Hadjer :** tu n'as pas cessé à m'encourager et soutenir tout au long de nos 5 années ensemble, tu as toujours su comment procurer la joie et le bonheur durant ce travail. Je te remercie pour ta patience et ta compréhension. Tu resteras toujours ma sœurette d'amour.

À mes chères amies, **Fulla, Racha, Soumia, Nadia et Fatima Nacer.** Je vous aime infiniment et je vous souhaite autant de joie et réussite. Que dieu vous protège et vous offre la chance et le bonheur.

Je dédie ainsi ce travail avec sincérité à toute la famille **LATROCH**

***Nadia***

# *Dédicaces*

A mon cher **PAPA** qui n'a cessé de me soutenir durant ma formation. Toute ma reconnaissance pour tes grands sacrifices, Je te remercie pour tout ce que tu as fait et tout ce que tu feras pour moi ; Je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté.

A ma chère **MAMAN**, pour son amour et son soutien moral, Je ne pourrais jamais te récompenser. Trouve ici l'expression de ma profonde gratitude et mon amour.

A ma tante **karima** tellement de choses à dire, je te remercie pour tout ce que tu m'as apporté, pour tes mains douces qui me tiennent pendant les temps difficiles, je t'aime.

A mes frères, **Achraf** la source de riches discussions et aux adorables **Riyad** et **Sarah**; tous mes sentiments pour vous.

A mes grands-parents, qui ont fait du monde un endroit béni, merci pour vos prières et encouragements de tous les jours, à **Papa Abed** pour l'amour que vous portez envers la science et pour tes encouragements « le bagage intellectuel avant tout ».

A ma binôme et ma confidente **Sara** tu as su être une oreille attentive, quand personne ne cherchait à me remettre sur la bonne voie, ta gentillesse était un bonus, merci pour être à mes cotes.

A mes amies **Sarah, Racha, Fulla, Soumia, Nadia**, vous êtes vraiment les plus généreuses que je n'ai jamais rencontrées, c'est un plaisir de vous avoir dans ma vie.

A tous ceux qui m'ont appris le chemin de la connaissance.

***Hadjer***

# LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1:</b> Structure chimique de la vitamine D3, (a)de la vitamine D2 (b) et de leurs précurseurs respectifs, le 7-déhydrocholéstérol et l'ergostérol	3
<b>Figure 2:</b> Représentation schématique de la formation de la pré vitamine D3 et son isomérisation thermique en Vit D3	6
<b>Figure 3 :</b> Récapitulatif des voies de synthèse de la vitamine D	9
<b>Figure 4 :</b> Description globale du complexe RXR/VDR/AND	12
<b>Figure 5 :</b> Axe de signalisation vitamine D/VDR	13
<b>Figure 6:</b> Structure et flexibilité conformation-elle du calcitriol.	14
<b>Figure 7:</b> Régulation transcriptionnelle de l'expression de gène (CYP24A1) et Mécanisme d'action de 1,25(OH)2D	15
<b>Figure 8:</b> Les actions immunodulatrices de la vitamine D sur les cellules immunitaires	21
<b>Figure 9:</b> Face vésicale du foie	23
<b>Figure 10 :</b> Structure microscopique d'un lobule	24
<b>Figure 11 :</b> Vascularisation du foie	25
<b>Figure 12 :</b> Les cellules du foie	28
<b>Figure 13:</b> Charge mondiale de l'endémicité de l'antigène de surface de l'hépatite B	36
<b>Figure 14:</b> Mécanismes proposés de signalisation de la vitamine D dans les maladies hépatiques chroniques	40
<b>Figure 15:</b> Représentation des effets métaboliques, anti-inflammatoires et anti-fibrotiques de la vitamine D sur les hépatocytes et les cellules hépatiques non parenchymateuse dans la NASH	44
<b>Figure 16:</b> Représentation de l'échantillon selon les maladies hépatiques en pourcentage (%)	52
<b>Figure 17:</b> Répartition des taux de la vitamine D (ng/ml) en fonction du sexe et de l'âge (ans)	53
<b>Figure 18:</b> Répartition des valeurs de la vitamine D des patients selon le sexe et les types d'hépatopathies	54
<b>Figure 19:</b> Répartition des valeurs de TGO ( $\mu\text{L/L}$ ) TGP ( $\mu\text{L/L}$ ) des patients selon le sexe et tranches d'âge (ans).	56

<b>Figure 20:</b> Corrélation entre les taux de la vitamine D (ng/ml) et les valeurs des transaminases ( $\mu\text{l/L}$ ) des patients selon le sexe et tranches d'âge (ans).	57
<b>Figure 21:</b> Répartition des valeurs de bilirubine totale (mg/L) des patients selon le sexe et les tranches d'âge (ans).	58
<b>Figure 22:</b> Corrélation entre les taux de la vitamine D et des valeurs de bilirubine totale	59
<b>Figure 23:</b> Répartitions des valeurs des GGT ( $\mu\text{l/L}$ ) des patients selon le sexe et les tranches d'âge (ans).	60
<b>Figure 24:</b> Corrélation des taux de la vitamine D (ng/ml) et les taux de GGT ( $\mu\text{l/L}$ ) en fonction du sexe et tranches d'âge.	61
<b>Figure 25:</b> Répartitions des valeurs de PAL ( $\mu\text{l/L}$ ) des patients selon le sexe et tranches d'âge (ans).	62
<b>Figure 26:</b> Corrélations des taux de vitamine D (ng/ml) et PAL ( $\mu\text{l/L}$ ) des patients selon le sexe et les tranches d'âge(ans).	63
<b>Figure 27:</b> Répartitions des valeurs de CRP (mg/L) des patients selon le sexe et les tranches d'âge.	64
<b>Figure 28:</b> Corrélation des taux de vitamine D (ng/ml) et CRP (mg/L) des patients selon le sexe et les tranches d'âge (ans).	65

# LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I:</b> Propriétés physico-chimiques de la vitamine D3 et de la vitamine D2 _____	4
<b>Tableau II:</b> Aliments riches en vitamine D _____	5
<b>Tableau III :</b> Mécanismes directs et indirects potentiels de l'effet de la vitamine D (VD) dans les maladies du foie _____	40
<b>Tableau IV:</b> Spécifications des réactifs et le type des tubes à essais utilisés pour le dosage des paramètres du bilan hépatique _____	49
<b>Tableau V:</b> Valeurs de référence (valeurs jugées normal) aux laboratoires pour les paramètres du bilan hépatique. _____	50
<b>Tableau VI:</b> Répartition des types de maladies hépatiques chez les femmes de l'échantillon selon les tranches d'âge _____	51
<b>Tableau VII:</b> Répartition des types de maladies hépatiques chez les hommes de l'échantillon selon les tranches d'âge. _____	51
<b>Tableau VIII:</b> Taux sérique de la vitamine D (ng/ml) en moyenne $\pm$ écart-type chez les patients de notre échantillon selon les types de maladies hépatiques _____	52

# *LISTE DES ABREVIATIONS*

- **1,24,25(OH)3D** : 1,24,25-trihydroxyvitamine D
- **1,25(OH)2D** : 1,25-dihydroxyvitamine D Calcitriol.
- **24,25(OH)2D** : 24,25-dihydroxycholécalférol
- **25(OH)D** : 25-hydroxyvitamine D Calcidiol.
- **7-DHC** : 7-déhydrocholéstérol
- **ALAT** (ou TGP) : L'alanine amino-transférase (ou la glutamate-pyruvate transaminase)
- **ASAT** (ou TGO) : L'aspartate amino-transférase (ou la glutamate-oxaloacétate transaminase)
- **AREs** : Les éléments antioxydants de réponse
- **ARN** : Acide ribonucléique
- **CD** : Cellules dendritiques
- **CDT** : Carbohydate deficient transferrines
- **CHC** : Carcinome hépatocellulaire
- **CS** : Cellules stellaires hépatique
- **CE** : Cellules endothéliales
- **CK** : Cellules de Kupffer
- **CYP 450** : Cytochrome P 450
- **CYP** : Cytochrome
- **CYP24A1** : Cytochrome p450 24A1
- **CYP27B1** : Cytochrome p450 27B1
- **D2** : Vitamine D2
- **D3** : Vitamine D3
- **DBP** : Vitamin D binding protein
- **IgA** : immunoglobulines A
- **IL** : Interleukines
- **IMC** : Indice de masse corporel
- **LBD** : Ligand Binding Domain
- **NAFLD** : Stéatose hépatique non alcoolique
- **Nrf2** : Le Facteur nucléaire-érythroïde-2-connexe facteur 2
- **PAL** : La phosphatase alcaline
- **PDGF** : Le facteur de croissance dérivé des plaquettes

- **PTH** : Les hormones parathyroïdiennes
- **RXR** : Récepteur X des rétinoïdes
- **SMAD** : Mères contre l'homologue décapentaplégique (drosophile)
- **SOD** : Super-oxyde dismutase
- **SVR** : Réponse virologique soutenue (RVS)
- **TGF- $\beta$**  : Facteur de croissance transformant  $\beta$
- **TGFB1** : Gène codant pour TGF- $\beta$ 1
- **Th** : Lymphocyte T helper
- **TNF** : Facteur de nécrose tumorale,
- **Treg** : Cellules T régulatrices
- **TLR** : Toll Like Receptor
- **UV-B** : Rayons solaires ultraviolets B
- **VDR** : Récepteur de la vitamine D
- **VDRE** : Éléments de réponse à la vitamine D
- **VEGF** : Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
- **VHB** : Virus de l'hépatite B
- **VHC** : Virus de l'hépatite C
- **Vit D** : Vitamine D
- **$\gamma$ GT (ou GGT)** : La gamma-glutamyl transférase (ou gamma GT)

## ***Résumé***

La vitamine D devient reconnue comme régulateur physiologique important en dehors de son rôle classique dans l'homéostasie squelettique. Un nombre croissant de preuves relie la vitamine D à la maladie hépatique et les conséquences de sa déficience sur cette dernière.

Le but de ce modeste travail est de mener une étude observationnelle chez des patients afin d'évaluer le taux de la vitamine D et son impact sur les paramètres de leur bilan hépatique.

Dans le but de mettre en relief la pertinence de cet aspect, cette étude a porté sur un total de soixante-dix patients de la région de Mostaganem et d'Oran suivis pour une anomalie hépatique chronique à différentes étiologies, il s'agit d'une population hétérogène avec 58 % (n= 41) femmes et 42 % (n= 29) hommes avec un âge moyen de (46 ± 17,41 ans) dont 42 % de la totalité de la population étudiée présente une cirrhose hépatique, 52 % présente une hépatite virale et 6% présente un foie avec une stéatose. Le dosage de la vitamine D de cette étude a été effectué en utilisant une technique immunologique direct qui permet la détermination quantitative de la 25(OH)D dans le sérum.

La moyenne du taux minimum de 25(OH)D parmi les sujets est de (9.38 ± 0.12 ng/ml), et le maximum est de (20.6 ± 1.77 ng/ml). Une différence significative était enregistrée entre les teneurs en vitamine D des patients présentant une maladie plus sévère (cirrhose) par rapport à d'autres types de maladies. L'étude de la relation entre le statut vitaminique D et les différents paramètres de bilan hépatique a révélé une corrélation inverse retrouvée entre le taux de 25(OH)D et celui de TGP, GGT, PAL, bilirubine totale et le marqueur d'inflammation ; CRP. Tandis qu'aucune corrélation significative n'a été retrouvée avec le taux de TGO.

A partir des données retrouvés dans cette étude, une carence en vitamine D très répandue était retrouvée chez les patients atteints d'hépatopathies. Agir sur la population affectée c'est se donner la possibilité de limiter la survenue et les complications de nombreuses pathologies lié à la carence en vitamine D.

**Mots clés :** 25(OH)D, hépatopathies, carence, vitamine D

## *Abstract*

Vitamin D is becoming recognized as an important physiological regulator outside of its classical role in skeletal homeostasis. There is growing evidence linking vitamin D to liver disease and the consequences of its deficiency on it.

The goal of this modest work is to conduct an observational study in these patients to assess vitamin D levels and its impact on the parameters of their liver function.

In order to highlight the relevance of this aspect, this study focused on a total of seventy patients from the region of Mostaganem and Oran followed for a chronic hepatic abnormality with different etiologies, it is a heterogeneous population with 58% (n= 41) women and 42% (n= 29) men with a mean age of (46 ± 17.41 years) of which 42% of the entire population has hepatic cirrhosis, 52% have viral hepatitis and 6% have a liver with steatosis. The determination of vitamin D status in this study was performed using a direct immunological technique that allows the quantitative determination of 25(OH)D in serum.

The average minimum level of 25(OH)D among subjects is (9.38±0.12 ng/ml), and the maximum is (20.6±1.77 ng/ml). There was a significant difference in vitamin D levels in patients with more severe disease (cirrhosis) compared to other types of diseases. The study of the relationship between vitamin D status and the different liver balance parameters revealed a found inverse correlation between the level of 25(OH)D and that of TGP, GGT, PAL, total bilirubin and the marker of inflammation; CRP. While no significant correlation was found with TGO level.

Based on the data found in this study, widespread vitamin D deficiency was found in patients with liver disease. Acting upon on the affected population means giving ourselves the opportunity to limit the occurrence and complications of many pathologies related to vitamin D deficiency.

**Keywords:** 25(OH)D, liver diseases, deficiency, vitamin D

# Table des matières

*Liste des figures*

*Liste des tableaux*

*Liste des abréviations*

*Résumé*

*Abstract*

*Introduction*.....1

## *Chapitre 1 : caractéristiques de la vitamine D*

<b>1.1 Source de la vitamine D</b> .....	<b>4</b>
<b>1.1.1 Source alimentaire</b> :.....	<b>4</b>
<b>1.1.2 Synthèse cutanée</b> : .....	<b>5</b>
<b>1.2 Le Métabolisme de la vitamine D</b> .....	<b>7</b>
<b>1.2.1 Au niveau hépatique</b> :.....	<b>7</b>
<b>1.2.2 Au niveau rénale</b> : .....	<b>8</b>
<b>1.2.3 Stockage de la Vitamine D</b> : .....	<b>9</b>
<b>1.3 Facteurs influençant le taux de la vitamine D</b> : .....	<b>9</b>
<b>1.3.1 Sexe</b> : .....	<b>10</b>
<b>1.3.2 Âge</b> : .....	<b>10</b>
<b>1.3.3 Exposition solaire</b> : .....	<b>10</b>
<b>1.3.4 Alimentation</b> : .....	<b>10</b>
<b>1.3.5 Polymorphismes du récepteur de la vitamine D (VDR)</b> : .....	<b>10</b>
<b>1.3.6 Indice de Masse Corporelle (IMC)</b> : .....	<b>11</b>
<b>1.3.7 Facteurs influençant le métabolisme hépatique de la vitamine D</b> :.....	<b>11</b>
<b>1.4 Le récepteur de la vitamine D (VDR)</b> :.....	<b>11</b>
<b>1.4.1 Localisation du VDR dans l'organisme</b> : .....	<b>13</b>
<b>1.5 Mode d'action de la vitamine D</b> : .....	<b>13</b>
<b>1.5.1 Les actions génomiques</b> :.....	<b>14</b>
<b>1.5.2 Les actions non génomiques</b> : .....	<b>16</b>
<b>1.6 Rôles de la vitamine D</b> :.....	<b>16</b>
<b>1.6.1 La fonction classique de la vitamine D</b> : .....	<b>17</b>
<b>1.6.2 La fonction non classique de la vitamine D</b> : .....	<b>17</b>

## *Chapitre 2 : Rappels anatomiques et physiologiques sur le foie*

2.1 Le foie ; description anatomique :	22
2.2 Organisation histologique :	23
2.2.1 Lobules hépatiques :	23
2.2.2 Segmentation :	25
2.2.3 Vascularisation hépatique :	25
2.2.4 Vascularisation biliaire :	26
2.3 Composants cellulaire du foie :	26
2.3.1 Hépatocytes :	27
2.3.2 Cellules sinusoidales :	27
2.3.3 Cellules de Kupffer :	27
2.3.4 Cellules stellaires (étoilées) :	27
2.3.5 Les cellules en puits (granuleuses) :	27
2.4 Fonctions hépatiques :	28
2.4.1 Synthèse de la bile :	29
2.4.2 Métabolisme des glucides :	29
2.4.3 Métabolisme des protéines :	30
2.4.4 Métabolisme des lipides :	31
2.4.5 Rôles immunitaires :	31
2.5 Les enzymes hépatiques :	33
2.6 Les principaux syndromes de l'atteinte hépatique :	34
2.7 Les maladies hépatiques :	35
2.7.1 Les hépatites virales :	36
2.7.2 La stéatose, la fibrose et la cirrose hépatique :	37
2.7.3 Le carcinome hépatocellulaire (CHC) :	38

### *Chapitre 3 : Association entre la vitamine D et les maladies hépatiques*

3.1 Vitamine D et hépatite C :	41
2.1.1 Rôle bénéfique de la vitamine D dans l'hépatite C :	42
3.2 Vitamine D et hépatite B :	42
3.3 Vitamine D et fibrose du foie :	43

### *PARTIE II : MATERIELS ET METHODE*

1.1 Objectif de l'étude :	46
1.2 Population étudiée :	46
1.3 Mise au point d'un questionnaire :	47

1.4 Outils bio-statistiques :	47
1.5 Matériel :	47
1.6 Technique de dosage :	47
1.6.1 Dosage de la 25(OH)D :	48
1.6.2 Dosage des paramètres du bilan hépatique :	48
1.7 Les Normes utilisées :	49

### *RESULTATS ET DISCUSSION*

2. Résultats et discussion :	51
2.1 L'étude de répartition de l'échantillon :	51
2.2 Taux sérique de la vitamine D au terme des maladies :	52
2.3 Le Taux sérique de la vitamine D chez les patients en fonction du sexe et tranches d'âge (ans) :	53
2.5.1 Prévalence de la concentration en vitamine D chez les personnes présentant une cirrhose, hépatite B et C et une stéatose du foie Figure 18 :	54
2.5. Les Taux sériques des paramètres du bilan hépatique chez les patients et leur corrélation avec le taux sérique de la vitamine D :	55
2.5.1 Les transaminases chez les patients :	56
2.5.2 La bilirubine totale chez les patients:	58
2.5.3 Le gamma-GT chez les patients (GGT):	60
2.5.4 La phosphatase alcaline chez les patients :	62
2.5.5 Le marqueur de l'inflammation chez les patients CRP) :	64

### *DISCUSSION GENERALE*

3 Discussion générale :	66
3.1 Les principales limites de cette étude :	66
3.1.1 La Période d'étude :	66
3.1.2 L'échantillon :	66
3.2 La carence en vitamine D :	68
3.2.1 En Fonction Sexe :	68
3.2.2 En fonction Âge :	68
3.2.3 Au terme de la maladie hépatique :	67
3.2.4 La vitamine D et les paramètres hépatiques :	70
7. Conclusion.....	76

### *LA LISTE BIBLIOGRAPHIQUE*

### *ANNEXE*

## Introduction générale

La vitamine D a été identifiée par les américains Mac Collum et Mellanbourg en 1922. Le rachitisme, observé dans l'Angleterre industrielle dès la fin du XVIIIème siècle, est la manifestation la plus spectaculaire de sa carence.

La vitamine D fut initialement connue pour ses seuls effets osseux, avec la découverte en 1782 du pouvoir antirachitique de l'huile de foie de morue. En 1865, le docteur Armand Trousseau fut le premier à recommander à la fois l'absorption de l'huile de foie de morue et l'exposition au soleil dans le traitement des enfants atteints de déformations osseuses

Les nombreuses publications scientifiques de ces dernières années sur la prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde ont amené les médecins généralistes à juger et à éventuellement corriger le statut vitaminiq ue D de leurs patients.

Il nous est apparu que la prévalence de l'hypovitaminose D concernait la plupart des régions du globe, ce qui nous a amenés à nous interroger sur la situation actuelle concernant la population atteinte de maladie hépatique.

Les maladies hépatiques sont responsables d'environ 2 millions de décès par an dans le monde, cependant elles sont parmi les causes majeure de morbidité et de mortalité , se définissent comme l'ensemble des troubles ou dysfonctionnements touchant tout ou une partie du foie, responsable de plusieurs fonctions physiologiques essentielles au fonctionnement de l'organisme, elles comprennent les troubles telles que l'hépatite virale, auto-immune et alcoolique, la stéatose du foie, cirrhose et cancer du foie.

L'association entre la vitamine D et les maladies hépatiques reste controversée. Néanmoins, il a été montré que le récepteur à cette vitamine ainsi que ses éléments de réponse sont exprimés dans de nombreuses cellules hépatiques y compris les hépatocytes, les cellules stellaires, les cellules immunitaires présentes dans le foie. Ses effets contre ces maladies comprennent l'effet protecteur contre les lésions hépatiques par des actions métaboliques, des effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques et des effets antioxydants.

À la lumière de ces études et à travers ce modeste travail, nous proposons, dans un premier temps, de faire un état actuel des connaissances sur les caractéristiques et les rôles assignés à cette vitamine D dans l'organisme et, dans un deuxième temps de faire une description

## **Introduction générale**

anatomo-physiologique du foie et, enfin, étudier l'effet de la vitamine D dans les maladies hépatiques.

L'objectif principal de notre travail était d'aborder la question de la vitamine D sous un angle plus concret : celui du statut vitaminique D chez les personnes atteintes de maladie hépatique à travers l'étude statistique des relevés de valeurs de 25(OH)D et les paramètres spécifiques du bilan hépatique et déterminer s'il y a ou non une éventuelle association entre le taux de vitamine D dans le sang et la genèse des maladies hépatiques.

*Partie I*

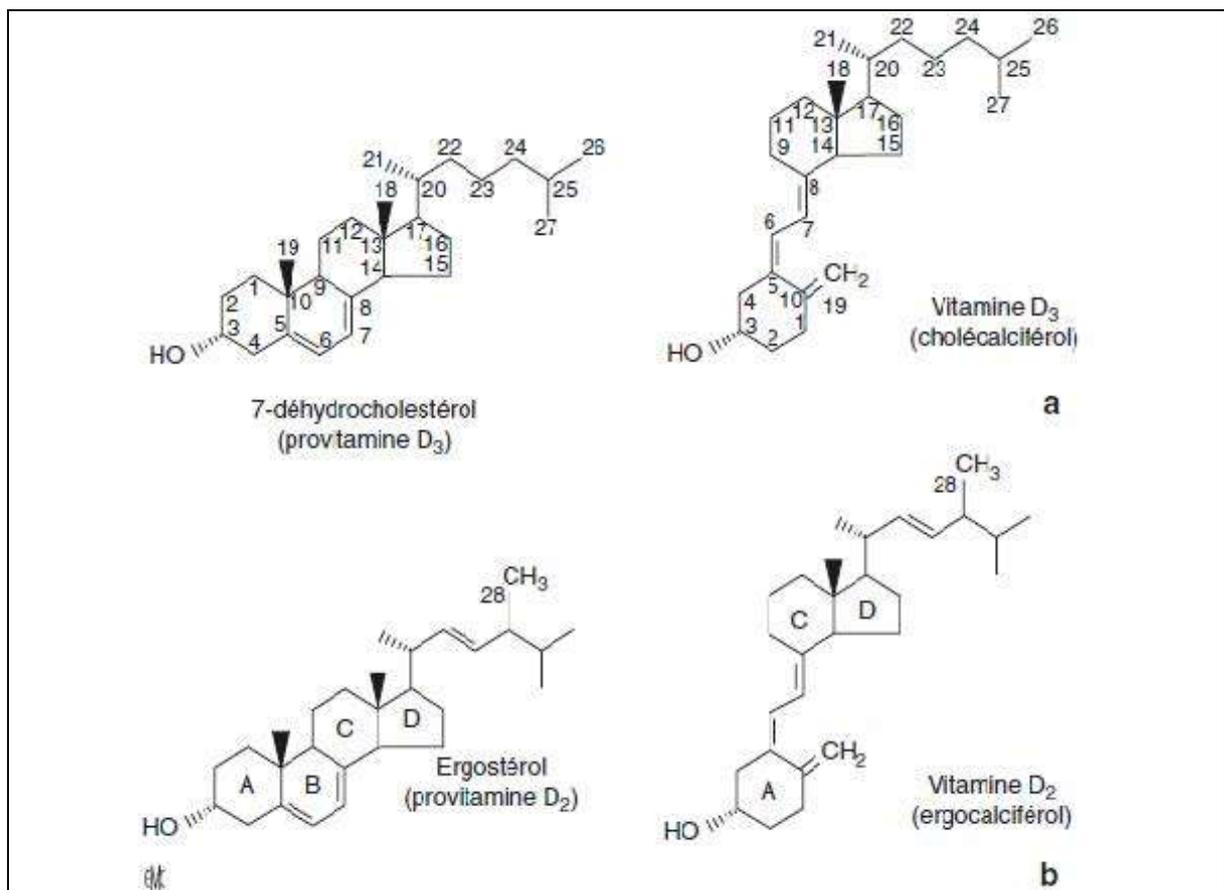
---

*Revue bibliographique*

## Chapitre 1 *Caractéristiques de la vitamine D*

La vitamine D est une pro-hormone liposoluble à activité antirachitique. Elle se subdivise en deux composés stéroïdiens : l'ergocalciférol, ou vitamine D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>) d'origine végétale et le cholécalciférol, ou vitamine D<sub>3</sub> (D<sub>3</sub>) d'origine humaine ou animale. Ces deux composés sont dérivés du noyau cyclo-pentane-phénanthrénique et diffèrent l'un de l'autre par leur chaîne latérale fixée en C17. Cette dernière est insaturée et méthylée en C24 pour D<sub>2</sub> et saturée pour D<sub>3</sub> [1] (**Figure 1**).

Les propriétés physico-chimiques des deux composés D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> sont listées dans le **tableau I**.



**Figure 1:** Structure chimique de la vitamine D<sub>3</sub>, (a) de la vitamine D<sub>2</sub> (b) et de leurs précurseurs respectifs, le 7-déhydrocholéstérol et l'ergostérol [1]

**Tableau I:** Propriétés physico-chimiques de la vitamine D3 et de la vitamine D2 [2-3]

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

### 1.1. Source de la vitamine D

La vitamine D active présente dans l'organisme provient de deux sources, soit via un apport alimentaire (voie exogène de la formation de la vitamine D) par l'intermédiaire du cholécalférol ou de l'ergocalciférol, soit d'une synthèse cutanée (voie endogène ; voie majeure d'apport en vitamine D) à partir du cholestérol.

#### 1.1.1. Source alimentaire

La vitamine D est présente sous deux formes dans l'alimentation : la vitamine D2 et la vitamine D3. La D2 est synthétisée à partir de l'ergostérol (provitamine D2), elle est donc uniquement d'origine exogène. La D3 est synthétisée dans l'épiderme et le derme sous l'action des rayons solaires ultraviolets B (UV-B), elle est donc d'origine endogène et exogène.

Très peu d'aliments contiennent des quantités importantes de vitamine D (**Tableau II**). On la trouve principalement dans l'huile de foie de poisson, certains poissons gras (saumon, sardines, hareng, maquereau), le jaune d'œuf, le lait et le fromage, et le foie. Bien que peu d'aliments

contiennent de la vitamine D, ils jouent un rôle important en complétant l'apport quotidien en vitamine D.

Il a été déterminé que l'apport exogène ne représente que 10-15% de l'apport en vitamine D. Ainsi, le régime alimentaire occidental fournit au maximum 100 UI de vitamine D par jour.

La 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), un métabolite de la vitamine D, est également présente en quantités variables mais significatives dans de nombreux aliments courants, mais la contribution réelle de cette molécule au maintien des taux plasmatiques n'a pas encore été établie. [4], [5]

**Tableau II:** Aliments riches en vitamine D [4]

Aliment	Teneur en UI par 100g
<b>Anguille de mer (D3)</b>	520
<b>Anguille de rivière (D3)</b>	3600
<b>Beurre (D3)</b>	50
<b>Crème fraîche (D3)</b>	40
<b>Flétan (D3)</b>	200
<b>Foie de veau (D3)</b>	130
<b>Foie de volaille (D3)</b>	50
<b>Fromage</b>	De 10 à 20
<b>Huile de foie de morue (D3)</b>	8500
<b>Jaune d'œuf liquide (D2 et D3)</b>	220
<b>Lait entier (D3)</b>	1
<b>Sardine (D3)</b>	70
<b>Sole (D3)</b>	60
<b>Thon (D3)</b>	200

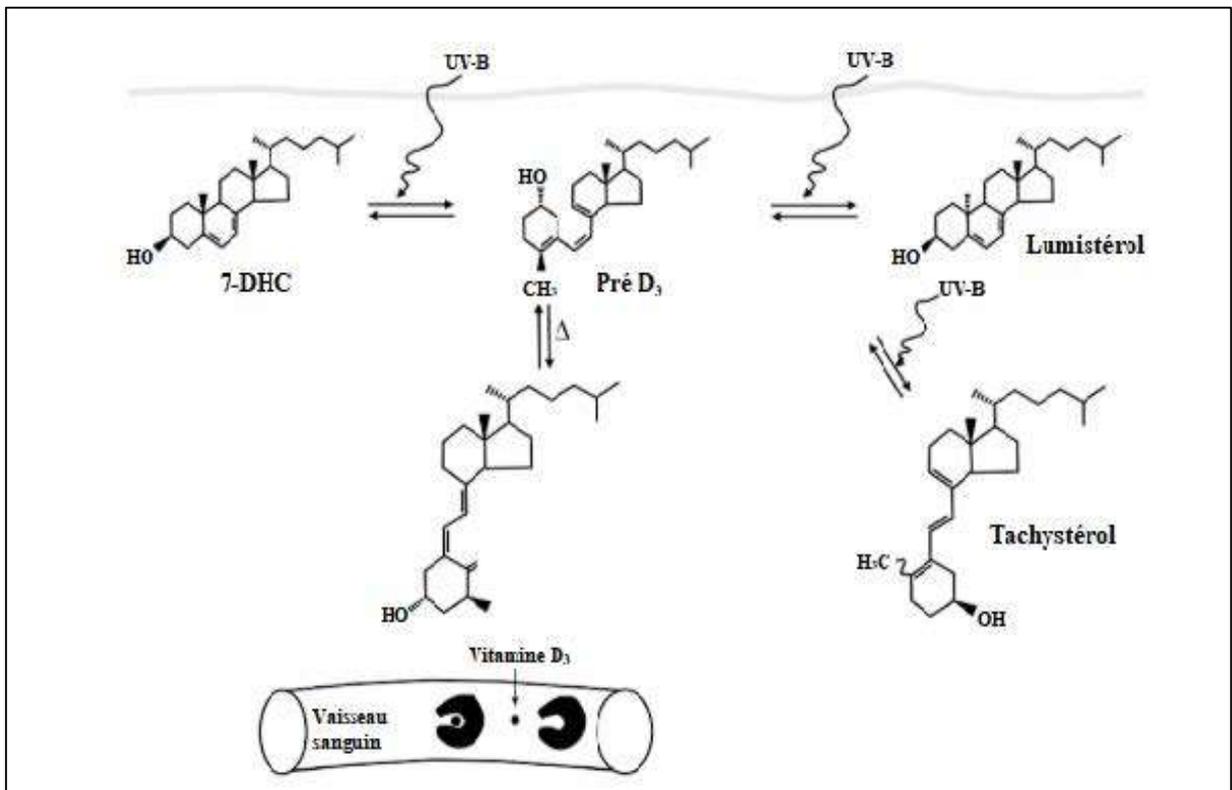
### 1.1.2. Synthèse cutanée

La principale source de vitamine D3 est la synthèse cutanée, qui a lieu dans les couches profondes de l'épiderme après l'exposition aux rayons UVB. Elle est fabriquée à partir du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) ou provitamine D3, un dérivé du cholestérol, présent dans les membranes des cellules du derme et de l'épiderme. Le 7-DHC a la structure tétra-cyclique et la chaîne latérale du cholestérol et deux doubles liaisons sur le cycle B en 5-6 et 7-8 (**Figure 1**). L'énergie fournie par les UV-B provoque l'ouverture du cycle B par rupture de la liaison 9-10 ;

cette rupture est suivie d'une rotation de 180° du cycle A conduisant à la pré-vitamine D3, qui est elle-même rapidement isomérisée sous l'effet de la chaleur en vitamine D3 ou en dérivés inactifs (lumistérols ou tachystérols), libérés dans la circulation lors d'une exposition prolongée (**Figure 2**) Cette synthèse de la vitamine D est donc étroitement liée à l'exposition solaire [2]. Une exposition au soleil de 5 à 30 minutes, bras et jambes découverts, deux fois par semaine, contribue à maintenir une concentration raisonnable de vitamine D dans l'organisme. L'intensité du rayonnement ultraviolet (UV)-B, d'une longueur d'onde de 280-315 nm, est nécessaire pour être efficace.

On estime que 50 à 75% des réserves de vitamine D sont fournies par la production de la peau . Il faut noter que dans certaines coutumes ou religions, les vêtements sont plus ou moins présents sur l'ensemble du corps de l'individu et sont occultant, ce qui limite l'accès de la lumière solaire à la peau de ce dernier .

Ainsi, la pigmentation de la peau est un facteur influençant cette synthèse. En effet, la mélanine représente une protection pigmentaire aux rayons UVB. La quantité de mélanine est plus importante chez les personnes présentant une peau foncée. La mélanine agit comme un écran total, empêchant les rayons UVB d'atteindre l'épiderme [11]



**Figure 2:** Représentation schématique de la formation de la pré vitamine D3 et son isomérisation thermique en Vit D3 [2]

## 1.2. Le Métabolisme de la vitamine D

Le transport plasmatique de la Vit D alimentaire dépend principalement de son incorporation dans les chylomicrons, mais aussi dans les lipoprotéines de basse densité (LDL) au sein desquelles elle est transportée vers le foie. Transport de la Vit D3 néo-synthétisée, Vit D non absorbée par le foie ainsi que les métabolites de la Vit D sont principalement liés à la "vitamine D binding protein" (DBP) et très faiblement à l'albumine et aux lipoprotéines sériques [2]. La vitamine D circulante est liée à la vitamine D binding protein (DBP) par environ 88% de la 25D

### 1.2.1. Au niveau hépatique

Lorsqu'elle atteint le foie, la vitamine D est immédiatement hydroxylée pour donner de la 25-hydroxy-vitamine D ou 25(OH)D [14] (la 25(OH)D est la forme sanguine, inactive, avec une longue demi-vie, environ 3 semaines, "prête à l'emploi" dans la mesure où il ne lui manque qu'une étape pour être activée (sous l'action des rayons solaires).

Il est maintenant fermement établi que la vitamine D3 est d'abord métabolisée dans le foie en 25-hydroxyvitamine-D (25-OH-D ou Calcidiol) puis dans les reins en 1,25(OH)<sub>2</sub>D [16] pour produire une hormone biologiquement active.

La vitamine D est hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D (25-OH-D), un métabolite non actif dont la demi-vie est d'environ trois semaines, et dont la concentration sérique représente le statut en vitamine D d'un individu.

Cette hydroxylation est réalisée par plusieurs enzymes de la famille du cytochrome P450, dont CYP27A1, CYP3A4, CYP2J2 et CYP2R1, qui semble être l'enzyme clé [7]. Par conséquent, la quantité de 25(OH)D produite est proportionnelle à la quantité de vitamine D synthétisée dans la peau et/ou ingérée. Le calcidiol, représente la principale forme circulante de la vitamine D, une forme biologiquement peu active car elle a une faible capacité de liaison au récepteur de la vitamine D (VDR).

La 25(OH)D est également une forme de stockage ou de réserve dans le tissu adipeux (34% du calcidiol), le sérum (30%), le foie et les muscles. Elle a une longue demi-vie, de l'ordre de 3 à 4 semaines, en raison de sa grande affinité pour sa protéine porteuse, la DBP. Les concentrations plasmatiques de DBP étant élevées, pratiquement toutes les molécules de 25(OH)D présentes dans la circulation lui sont liées. Pour ces raisons, le dosage de la 25(OH)D est un bon indicateur pour le clinicien du statut vitaminique D de l'individu.

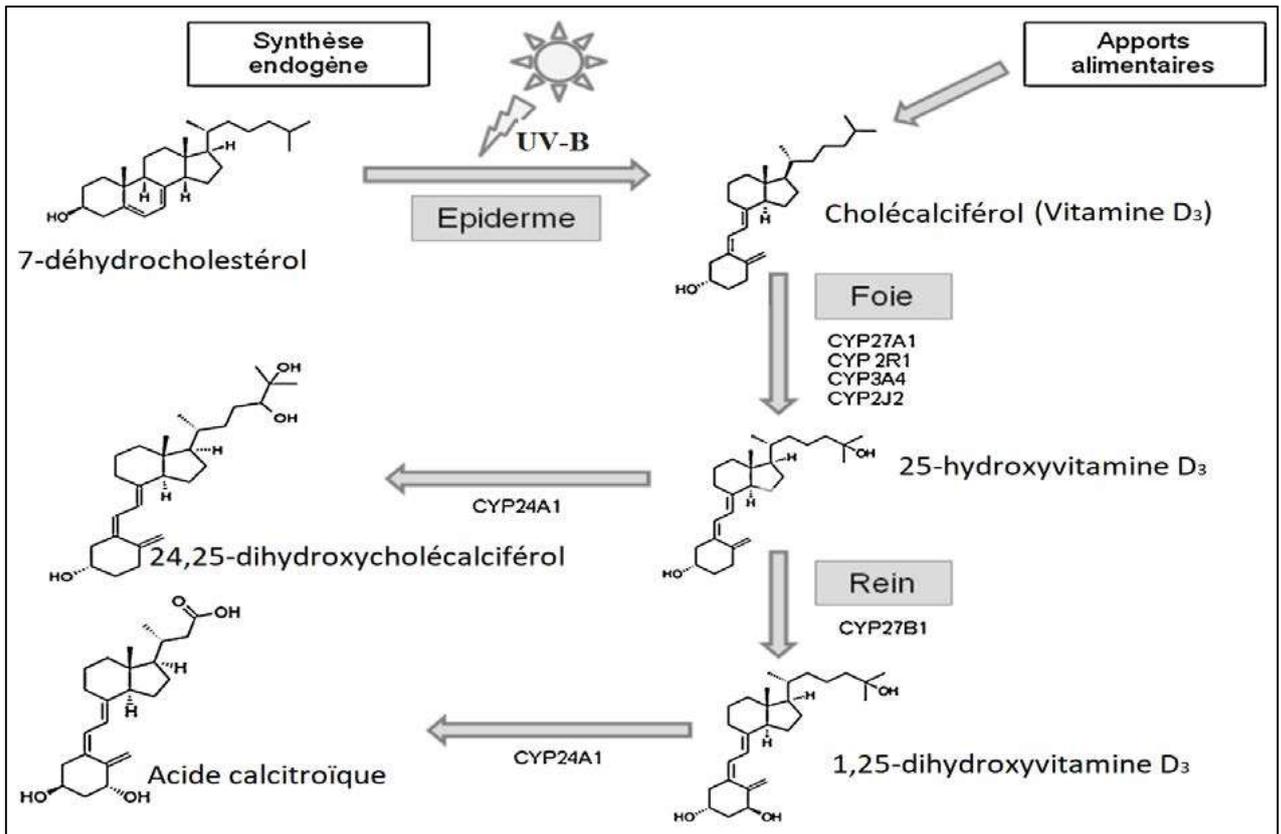
Selon Guillard (2015), la 25(OH)D formée circule dans le sang, principalement liée à la DBP pour atteindre les reins où le complexe DBP-25(OH)D est d'abord séquestré par une protéine appelée cubiline puis endocytosé au niveau des cellules du tubule proximal rénal, après filtration glomérulaire, par une protéine de surface appelée mégaline.

**1.2.2. Au niveau rénale :**

La DBP est dégradée et la 25(OH)D est soit ré-excrétée dans la circulation sanguine, soit Transloquée vers la mitochondrie. À ce niveau, elle subira un hydroxylation en position 1 par le cytochrome p450 27B1 (CYP27B1) ou la 1 $\alpha$ -hydroxylase aboutissant à la formation de 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) ou calcitriol, qui est la principale forme active de la vitamine D avec une demi-vie relativement courte (environ quatre heures). Cet hydroxylation est étroitement régulé et la concentration circulante de 1,25(OH)<sub>2</sub>D dépend donc de son catabolisme dans les cellules cibles.

Ainsi, les principales voies de dégradation de la vitamine D font intervenir le cytochrome p450 24A1 (CYP24A1) ou la 24-hydroxylase qui catalyse la conversion de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D en 24,25-dihydroxycholécalférol (24,25(OH)<sub>2</sub>D) et en 1,24,25-trihydroxyvitamine D (1,24,25(OH)<sub>3</sub>D) ou en acide calcitroïque respectivement. La 24-hydroxylase étant ubiquitaire, elle permet le contrôle des taux de vitamine D active dans tout l'organisme (**Figure 3**).

Il faut noter que parallèlement à la production rénale de Calcitriol, on observe une production locale dans un grand nombre de cellules et ceci s'explique par l'expression ubiquitaire de la 1 $\alpha$ -hydroxylase et de la 24-hydroxylase. En effet, plus l'apport en vitamine D est élevé, plus ces voies de production sont activées [2].



**Figure 3 :** Récapitulatif des voies de synthèse de la vitamine D [5]

### 1.2.3. Stockage de la Vitamine D :

Elle est principalement stockée dans les adipocytes et les cellules musculaires à la fois sous forme de vitamine D et de 25(OH)D. La DBP, dont la concentration est relativement excédentaire dans le plasma, constitue également un réservoir de 25(OH)D quantitativement important. Ce stockage, notamment dans le tissu adipeux, peut donc être mobilisé en cas de carence, mais pourrait également en être à l'origine, comme cela a été fréquemment observé chez les personnes obèses ou en surpoids dont la masse adipeuse est augmentée ainsi que le volume corporel total

L'élimination de la vitamine D et de ses dérivés : se fait par voie biliaire ou rénale [2].

### 1.3. Facteurs influençant le taux de la vitamine D :

Deux approches ont recommandé le taux de vitamine D 30 ng/ml (75 nmol/L) comme optimale car cela produit le nadir des taux d'hormones parathyroïdiennes (PTH) et Certains définissent le 25D optimal comme le niveau auquel il n'y a plus d'augmentation de 1,25D. [23]

Comme la 25(OH)D a une demi-vie longue par rapport au 1,25D qui a une demi-vie plus courte conduisant à des incertitudes de son niveau, donc Le taux de la vitamine D est défini non pas par des niveaux de 1,25D actif biologique mais par 25D, la 25(OH)D sanguine est dosée et représente un bon reflet des stocks de l'organisme, ce taux est influencé par :

#### **1.3.1. Sexe :**

Une étude prospective observationnelle a étudié les différences du statut de vitamine D chez les femmes et les hommes à travers l'indice de masse corporel (IMC), dans cette étude ; les concentrations de 25(OH)D étaient inversement corrélées avec le pourcentage de la masse adipeuse chez les deux sexes. De plus, les femmes présentaient des concentrations significativement plus faibles de 25(OH)D que les hommes parmi les différentes classes d'IMC. Cette différence entre les sexes s'explique principalement par le pourcentage de la masse adipeuse qui était plus élevé chez les femmes que chez les hommes ayant le même IMC [92]

#### **1.3.2. Âge :**

La concentration en 7-déhydro-cholestérol dans l'épiderme est inversement proportionnelle à l'âge [23] Plus l'individu est avancé dans l'âge plus sa capacité à produire de la vitamine D diminue dû à un appauvrissement cutané en 7-DHC. En moyenne, il y a une synthèse 4 fois moins importante à 70ans qu'à 20ans [9]

#### **1.3.3. Exposition solaire :**

L'exposition au soleil est la solution la moins coûteuse et la plus efficace pour obtenir une quantité suffisante de vitamine D. La lumière du soleil peut être responsable jusqu'à 90% des besoins en vitamine D chez la plupart des gens

La vitamine D peut être produite à partir de la peau. Mais les déterminants de cette production restent multiples (habillement, couverture nuageuse, mois de l'année, latitude, degré de pigmentation cutanée) [10]

#### **1.3.4. Alimentation :** représenté ci-dessus.

#### **1.3.5. Polymorphismes du récepteur de la vitamine D (VDR) :**

De plus, les données émergentes mettant en évidence le rôle des polymorphismes VDR dans la réactivité de la vitamine D (plus de détail dans les parties en dessous)

### 1.3.6. Indice de Masse Corporelle (IMC) :

Les niveaux de vitamine D diminuent de 1,3 nmol / L avec chaque 1 kg / m<sup>2</sup> augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) [11]

Les auteurs ont constaté que la perte de poids (selon la valeur optimale de IMC) augmentait les taux sériques de vitamine D et améliorait les paramètres métaboliques de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), Fait intéressant, l'étude a également révélé que la perte de poids était plus efficace que la supplémentation en vitamine D pour augmenter les taux sériques de vitamine D chez les patients atteints de NAFLD. [12]

### 1.3.7. Facteurs influençant le métabolisme hépatique de la vitamine D :

Les pathologies hépatiques chroniques peuvent être responsables d'une diminution de production de la 25(OH)D (voir chapitre 3).

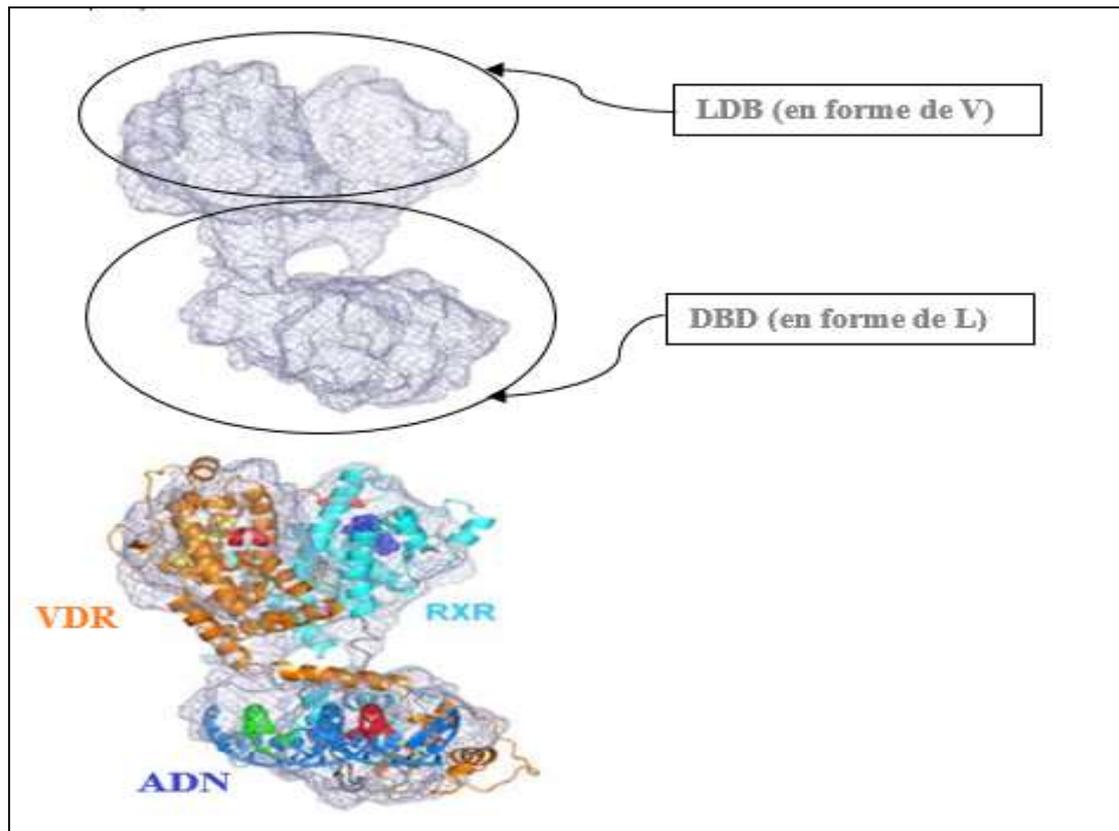
Certains médicaments comme les anticonvulsivants et les glucocorticoïdes augmentent le catabolisme de la vitamine D, en activant un récepteur nucléaire qui permet l'induction du gène codant pour la 24- hydroxylase [13]

### 1.4. Le récepteur de la vitamine D (VDR) :

Identifié pour la première fois en 1974, le VDR est exprimé dans pratiquement tous les tissus de l'organisme, bien que ses niveaux d'expression varient considérablement entre les différentes cellules . Le VDR est un membre de la superfamille des récepteurs nucléaires des hormones et est reconnu comme le principal médiateur des actions de la forme biologiquement active de la vitamine D (1,25D) (Le calcitriol est le ligand naturel du VDR) ou de ses dérivés synthétiques (Les acides biliaires tels que l'acide litho-choleux (ALC) activent également le VDR ).

En l'absence de ligand, le VDR est généralement inactif. Cependant, l'absence de ligand a clairement des rôles biologiques, comme en témoignent la chute des cheveux et les modifications de la physiologie de la graisse brune

Il possède, entre autres, les deux domaines suivants : le domaine de liaison à l'ADN, DBD, permet la reconnaissance entre VDR et les éléments régulateurs de l'ADN ; Le domaine nécessaire à la translocation de VDR dans le noyau. Des mutations ponctuelles affectant la translocation du VDR dans le noyau sont responsables du rachitisme résistant à la vitamine D de type 2 et enfin le domaine de liaison au ligand, LBD (Ligand Binding Domain) responsable de l'affinité de liaison au ligand et où se trouve la zone de liaison sélective au récepteur X des rétinoïdes (RXR), le partenaire du VDR [36] (**Figure 4**)



**Figure 4** : Description globale du complexe RXR/VDR/ADN [14]

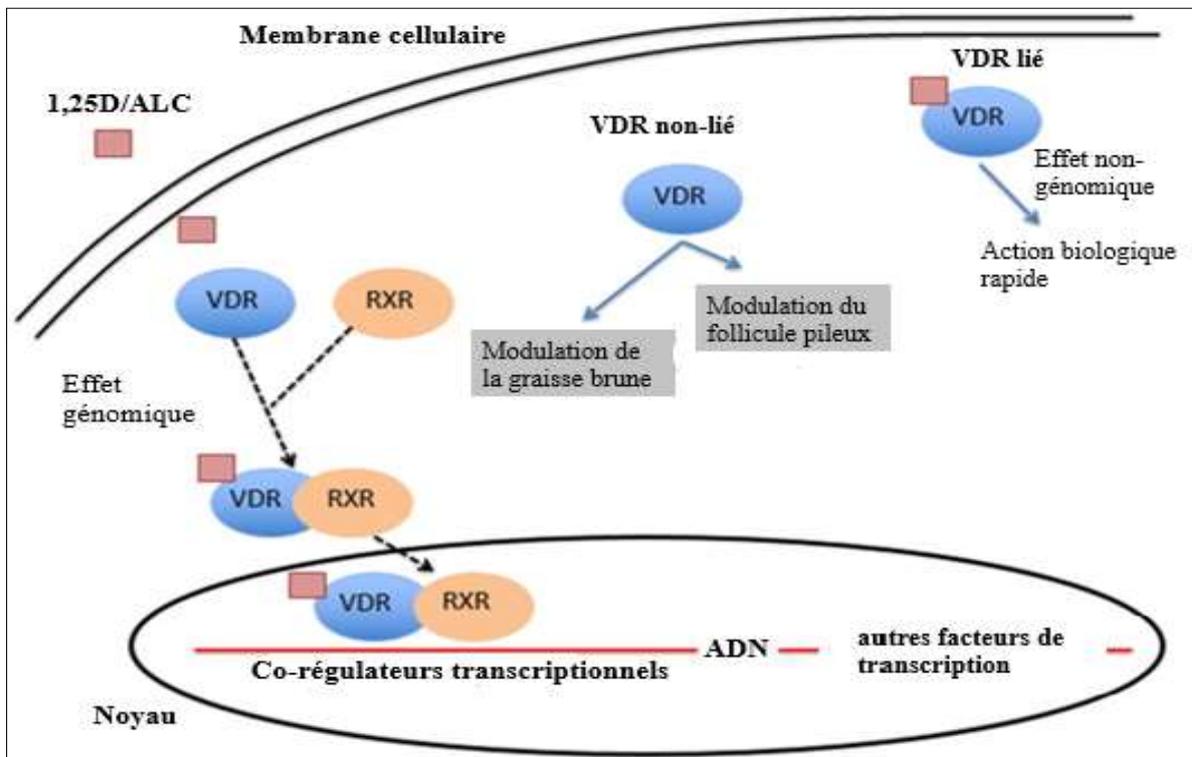
-En haut, représentation de la carte Cryo-microscopie électronique révélant l'architecture globale du complexe RXR/VDR/ADN

-En bas, représentation de la carte Cryo-microscopie électronique avec les structures cristallines équipées des LBD et DBD, RXR et VDR résultant en un modèle moléculaire du complexe RXR/VDR/ADN [14]

Semblable à d'autres récepteurs d'hormones nucléaires, l'occupation du ligand facilite un changement conformationnel qui permet au récepteur d'interagir avec ses partenaire (lie un élément spécifique sensible à la vitamine D) facteurs de transcription associés (par exemple, le récepteur du rétinoïde X), former un hétéro-dimère complexe, qui est recruté pour les éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) dans les gènes cibles pour activer ou pour réprimer leur expression par l'interaction avec d'autres Co-régulateurs. [15] (**Figure 5**)

Ce complexe ligand-hétéro-dimère migre ensuite dans le noyau cellulaire où il se lie aux éléments de réponse cibles dans la chromatine pour moduler la transcription génique. (Cette action est modulée par une gamme de Co-régulateurs transcriptionnels). IL améliore la

transcription des ARNm qui codent pour ses protéines (de transport du calcium, les protéines de la matrice osseuse ou les protéines de régulation du cycle cellulaire)



**Figure 5 : Axe de signalisation vitamine D/VDR [16]**

#### 1.4.1. Localisation du VDR dans l'organisme :

Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol

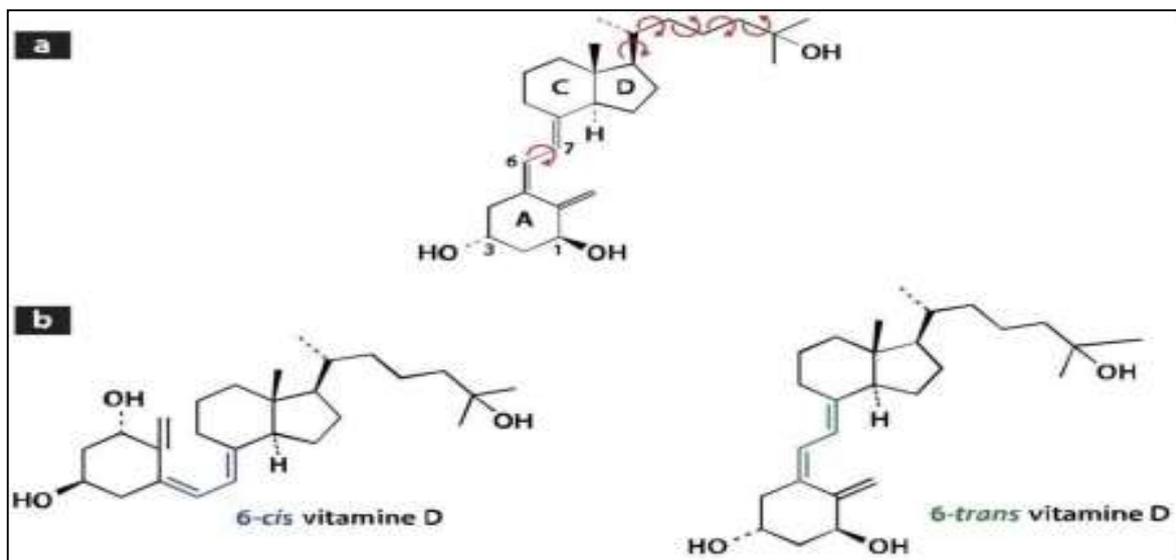
Les VDR ont été identifiés dans des topographies "calciques" de la vitamine D (intestin, rein, os, glandes parathyroïdes) et dans de nombreux tissus n'intervenant pas dans l'homéostasie phosphocalcique comme les cellules  $\beta$  pancréatiques, les kératinocytes, les cellules immunitaires, les cellules épithéliales bronchiques, les glandes prostatique et mammaires [17]

#### 1.5. Mode d'action de la vitamine D :

Les effets biologiques ultimes de la vitamine D dépendent de plusieurs molécules telles que la protéine de transport (DBP), les enzymes d'hydroxylation et le récepteur de la vitamine D ; le stimulus représenté par la liaison de la vitamine D à son récepteur qui conduira à l'effet biologique résultant présente les voies de signalisation de la vitamine D. Il en existe deux : une voie génomique décrite comme lente et une voie non génomique décrite comme rapide. Toutes deux passent par une phase primaire de liaison au VDR.

La vitamine D a la particularité d'être une molécule flexible. Cette flexibilité entraîne des changements conformationnels rapides générant une grande variété de formes de ligands allant de la conformation 6-cis à la conformation 6-trans. Plusieurs études ont mis en évidence que les effets génomiques et non génomiques médiés par le calcitriol nécessitent des conformations de ligand différentes [43].

En 2004, Norman et Coll. ont montré que le conformère 6-cis est un agoniste fort pour les réponses non génomiques mais un agoniste faible pour les actions génomiques, tandis que le conformère concave 6-trans est un agoniste fort pour les réponses génomiques mais un agoniste faible pour les réponses rapides. (Figure 6)



**Figure 6:** Structure et flexibilité conformationnelle du calcitriol. [18]

(a) Structure et sites de flexibilité. (b) Conformations 6-cis et 6-trans. La rotation libre de 360° autour de la liaison simple 6,7 génère un continuum de conformations allant de la conformation

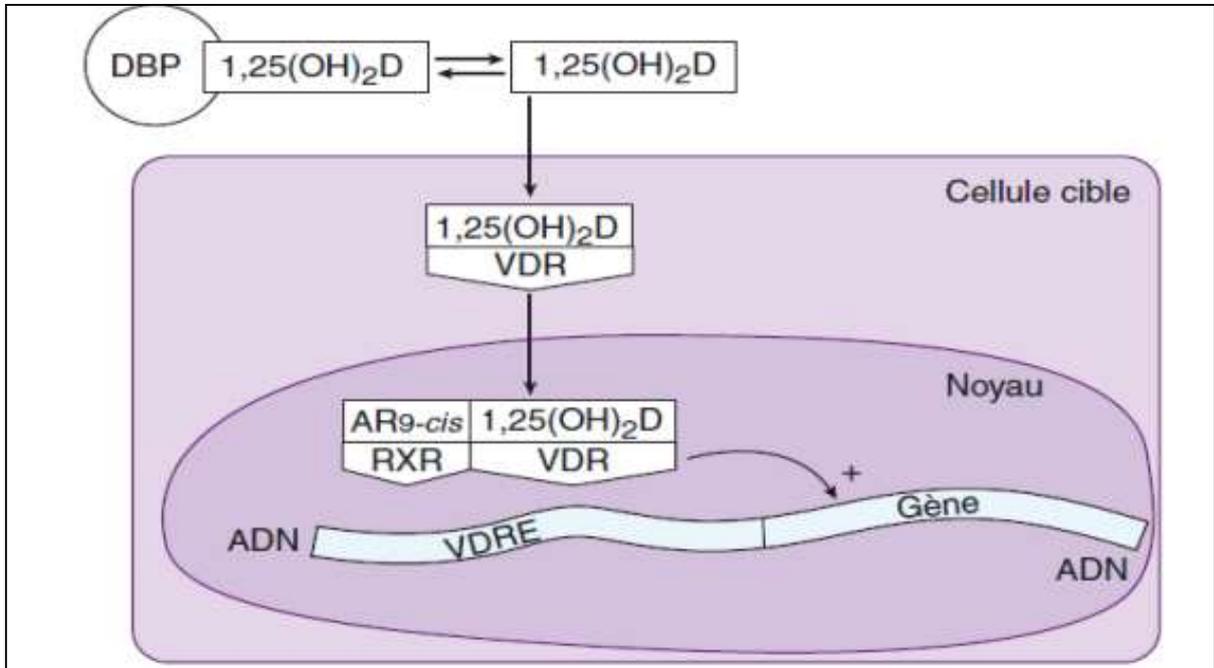
### 1.5.1. Les actions génomiques :

C'est le mode d'action qualifié de lent où le Calcitriol se lie à son récepteur cellulaire, le VDR, pour réguler positivement ou négativement la transcription de gènes.

Après sa synthèse rénale la 1,25(OH)<sub>2</sub>D est transportée dans le sang par la DBP. La vitamine D pénètre dans le cytosol de la cellule par simple diffusion ou par mécanisme actif.

Là elle se lie au VDR. Cette fixation entraîne un changement conformationnel activant le VDR, ce qui va permettre sa translocation dans le noyau et une hétéro-dimérisation optimale avec son partenaire le RXR qui permet alors au complexe de former une structure en "doigt de zinc" et de s'enchaîner dans une séquence spécifique de l'ADN appelée "élément de réponse à la

vitamine D" (VDRE). Cette séquence VDRE est proche de gènes dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée. Le complexe fixé agit comme un facteur de transcription. La réponse biologique résultante de la voie génomique n'est pas immédiate car elle inclut la durée de la transcription des gènes (via la synthèse d'ARNm) (**Figure 7**)



**Figure 7:**Régulation transcriptionnelle de l'expression de gène (CYP24A1) et Mécanisme d'action de 1,25(OH)<sub>2</sub>D [19]

L'hétéro-dimère RXR/VDR a comme ligand l'acide rétinoïque 9-cis (9CRA). (+) : activation de la transcription du gène

Le VDR peut ainsi activer directement la transcription de certains gènes (exemple du gène CYP24A1 de la **figure 7**), mais aussi inhiber celle d'autres gènes comme ceux de la PTH ou le gène CYP27B1 connus pour être négativement régulés par le Calcitriol via des éléments de réponse négatifs appelés nVDRE. Ce mécanisme de Trans-répression permet une rétro-régulation de la biosynthèse du Calcitriol. L'effet inducteur ou répresseur est un phénomène complexe qui implique le recrutement de Co-activateurs ou de corépresseurs lors de la fixation du ligand au VDR. De même, il existe une régulation de la synthèse du VDR et par exemple la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stimule l'ARNm du VDR dans les glandes parathyroïdes et le rein, mais pas dans l'intestin. En l'absence de ligand, le VDR présent dans le noyau interagit avec son partenaire RXR et le complexe VDR/RXR se fixe sur un élément de réponse ensuite il est maintenu dans un état "silencieux" par un ou plusieurs corépresseurs

La fixation du ligand sur le complexe VDR/RXR induit un changement conformationnel qui entraîne le départ des corépresseurs. Le mode de régulation génique par le VDR et la vitamine D est multifactoriel et fait intervenir de nombreux cofacteurs de transcription. [20]

### **1.5.2. Les actions non génomiques :**

En outre, la vitamine D exerce un large éventail d'effets rapides décrits comme non génomiques, ayant lieu dans le cytosol ou au niveau de la membrane plasmique.

Dans ce cas, le signal récepteur/vitamine D active des voies de signalisation intracellulaires classiques qui peuvent impliquer l'AMPc, la protéine kinase C, la protéine kinase A, la phospholipase C, la phosphatidylinositol-3-phosphate kinase, les MAP kinases et les RAF kinases, ou induisent des changements dans le flux transmembranaire d'ions tels que le calcium. L'intervention des messagers secondaires implique de nombreuses protéines. Des effets non génomiques ont été décrits dans de nombreuses cellules telles que les kératinocytes, les entérocytes, les cellules musculaires, les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules  $\beta$ -pancréatiques, cependant le caractère ubiquitaire de ce type de régulation n'est pas clairement établi. En effet, dans l'intestin, le Calcitriol agit sur les composants cellulaires nécessaires au transport du calcium et du phosphate par voie génomique, mais il permet également d'initier rapidement le transport de ces deux ions par voie non génomique. Les deux voies peuvent donc être utilisées pour servir la même action

L'étude et l'interprétation des mécanismes régissant les effets non-génomiques sont complexes car il y a parfois superposition des effets d'une voie sur l'autre : par exemple, l'activation des kinases produit une amplification des effets génomiques et il existe une communication entre réponses génomiques et non-génomiques [21]

### **1.6. Rôles de la vitamine D :**

Avec la découverte des récepteurs  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  dans de nombreux tissus non cibles classiques tels que le cerveau, diverses cellules dérivées de la moelle osseuse, la peau, le thymus, etc. [17] Plusieurs rôles ont été élucidés.

La forme active de la vitamine D module la transcription des protéines du cycle cellulaire, qui diminuent la prolifération cellulaire et augmentent la différenciation cellulaire d'un certain nombre de cellules spécialisées du corps (par exemple, les précurseurs ostéo-clastiques, les entérocytes, les kératinocytes, etc.). Cette propriété peut expliquer les actions de la vitamine D sur la résorption osseuse, le transport intestinal du calcium et sur la peau (Les effets pharmacologiques de la  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  aboutissent à l'utilisation dans des conditions hyperprolifératives telles que le psoriasis [22])

### **1.6.1. La fonction classique de la vitamine D :**

La vitamine D est nécessaire pour maintenir des taux sanguins normaux de calcium et de phosphate, qui sont à leur tour nécessaires à la minéralisation normale des os, à la contraction musculaire, à la conduction nerveuse et à la fonction cellulaire générale dans toutes les cellules du corps.

#### **A. L'action sur les taux sanguins de calcium et de phosphate :**

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D stimule l'absorption intestinale du calcium et du phosphate et mobilise le calcium et le phosphate en stimulant la résorption osseuse [23]. Ces fonctions ont pour objectif commun de restaurer les taux sanguins de calcium et de phosphate à la normale lorsque les concentrations des deux ions sont faibles.

#### **B. L'action dans l'homéostasie calcique :**

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D régule la transcription d'un certain nombre de gènes dépendants de la vitamine D codant pour des protéines de transport du calcium et les protéines de la matrice osseuse.

la 1,25(OH)<sub>2</sub>D travaille en association avec l'hormone parathyroïdienne (PTH) pour réparer les taux plasmatiques de calcium et de phosphate ionisés [24]

Lorsque le taux de calcium ionisé dans le plasma diminue, la PTH stimule l'enzyme rénale 25-OH-D-1- $\alpha$ -hydroxylase pour produire plus de 1,25(OH)<sub>2</sub>D à partir du 25(OH)D.

L'augmentation de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D qui en résulte avec l'augmentation de la PTH entraîne une augmentation du transport du calcium dans l'intestin, les os et les reins. Tous ces événements ramènent le taux de calcium plasmatique à la normale.

### **1.6.2. La fonction non classique de la vitamine D :**

#### **A. Action non phosphocalcique de la vitamine D :**

La vitamine D est également cruciale pour une vaste gamme d'actions non classiques [25], après la découverte des récepteurs de la vitamine D dans divers types de cellules (comme les kératinocytes, les lymphocytes, les cellules parathyroïdes et de la glande pituitaire, les cellules pancréatiques, etc.).

Les preuves des dernières décennies montrent que la carence en vitamine D pourrait être liée à plusieurs maladies chroniques, dont la résistance à l'insuline et le diabète de type 2, les complications cardiovasculaires, la progression de l'insuffisance rénale chronique (MRC), et les maladies auto-immunes telles que le diabète de type 1, de conditions neurologiques telles que le dysfonctionnement cognitif et l'amélioration des performances sportives et physiques.

La fonction non classique de la vitamine D comprend la régulation de divers processus physiologiques tels que la prolifération cellulaire, la différenciation et la modulation immunitaire cette vitamine est de plus en plus acceptée comme un régulateur physiologique

important en dehors de son rôle classique dans le métabolisme minéral osseux dans tissus cibles classiques [24]

### **B. Prolifération et différenciation cellulaires :**

La vitamine D affecte la prolifération cellulaire en modulant différents processus dont l'apoptose, progression du cycle cellulaire et différenciation d'une manière spécifique à la cellule. Cela peut affecter la prolifération cellulaire soit directement par liaison de VDR (activé par liaison de ligand) à l'élément de réponse dans le gène régulant la croissance cellulaire ou indirectement en influençant les principaux régulateurs de la transcription ou la signalisation cellulaire.

#### **i. Cycle cellulaire :**

Les composés de vitamine D altèrent d'autres protéines régulatrices du cycle cellulaire comme INK4, p53 et kinase. De plus, le Calcitriol diminue taux de cyclines dans la lignée cellulaire du cancer du sein [26] et diminue l'expression de la cycline dans Lignée cellulaire d'ostéosarcome [27], De plus la vitamine D peut médiatiser l'arrêt du cycle cellulaire dans la transition G0 - G1 [46,48] et à des stades ultérieurs( stade G2 / M) ; les lignées cellulaires du cancer de l'ovaire et au stade G1 dans la corticosurrénale humaine [29]

#### **ii. Différenciation :**

La vitamine D et ses analogues régulent la différenciation de nombreuses cellules tumorales malignes / bénignes et aussi des cellules normales.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> stimule la différenciation de cultures de cellules de leucémie myéloïde de souris

De même, les composés de vitamine D ont montré un effet inhibiteur de cancer du sein en régulant les marqueurs clés des cellules souches du cancer du sein et en Augmentant des marqueurs de différenciation myo-épithéliaux [30]

#### **iii. L'Apoptose :**

La vitamine D déclenche l'apoptose en inhibant les protéines anti-apoptotiques et / ou en stimuler les protéines pro-apoptotiques dans de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses et normales.

Cependant, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> a réduit l'expression du lymphome pour favoriser l'apoptose de la cellule de leucémie myéloïde chronique.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> favorise l'apoptose les cellules cancéreuses du rein et induisant un signal Ca<sup>2+</sup> (apoptotiques dépendant du Ca<sup>2+</sup> ;apoptose indirect ) dans les cellules cancéreuses du sein et les adipocytes [31]

### C. La Vitamine D et la régulation immunitaire :

L'effet immunomodulateur de la vitamine D provient de deux systèmes principaux :

la présence de VDR dans les cellules immunitaires en prolifération et la capacité des cellules immunitaires à synthétiser la vitamine D [32]

Cette dernière fonction assure une concentration physiologique élevée de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  actif dans un environnement lymphoïde local (Produit localement), ce qui favorise son action spécifique [33], donc il agit sur les cellules immunitaires de manière intracrine, autocrine et / ou paracrine et joue un rôle multiples dans les voies d'immunité innées et adaptatives :

#### iv. Vitamine D et immunité innée :

La vitamine D affecte cette composante du système immunitaire par :

La synthèse des peptides antimicrobiens ( La cathélicidine et la défensine) dans les cellules immunitaires et dans une variété d'autres cellules en dehors du système immunitaire classique (dans neutrophiles, monocytes, kératinocytes humains, SCC25 (cellules de carcinome épidermoïde de la tête et du cou), Calu-3 (cellules d'adénocarcinome pulmonaire) et U937 (cellules myélo-monocytaires) [34], dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA), les kératinocytes, les lignées cellulaires de cancer du côlon et les macrophages dérivés de la moelle osseuse dont l'activité antimicrobienne contre les bactéries, les virus et les champignons. [35]

La présentation de l'antigène est L'effet global du  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  et ses analogues/ traitement à la vitamine D sur les cellules dendritiques (CD) (**figure 8**) :

La maturation, la différenciation et la survie des CD [36] , la  $2\text{D}_3$  inhibe la présentation de l'antigène par les CD ,empêche la stimulation des molécules Co-stimulantes (CD40, CD80 et CD86) et empêche l'expression de la protéine de classe II du complexe d'histocompatibilité (CMH) dans les CD en réduisant sa capacité à activer cellules T allo-réactives

La vitamine  $\text{D}_3$  inhibe également la sécrétion de cytokine IL-12 immunostimulante [37] et augmente la production de cytokine immunosuppressive IL-10 par les CD.

#### v. Vitamine D et immunité adaptative :

Les premières études ont démontré l'expression du VDR dans les lymphocytes B et T dans un état immunologiquement actif [38]. La vitamine D peut avoir un effet indirect sur les lymphocytes via la signalisation paracrine par CD ou un effet direct par signalisation VDR :

L'effet de la vitamine D sur différents composants de l'immunité adaptative (**figure 8**) :

#### Les Cellules T $\text{CD4}^+$ :

Dans de nombreuses études in vitro,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  a inhibé la sécrétion d'interféron gamma ( $\text{IFN-}\gamma$ ) par les cellules T  $\text{CD4}^+$  y compris les cellules Th1 [39] Elle réduit l'expression de l'IL-17 [40].

**Les Cellules T CD8+ :**

La vitamine D3 réduit la prolifération des CD8+ T cellules [41]. Certaines études ont étudié l'influence de la vitamine D3 sur l'expression des cytokines de T CD8+. **Willheim et al**, Ont suggéré une fréquence accrue de cellules T CD8+ IL-6 et un nombre réduit de cellules T CD8+ IL-12 dans des cultures avec 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 [42]. De plus, **Lysandropoulos et al.**, Ont montré que les cellules T CD8+ traitées à 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 sécrètent moins d'IFN- $\gamma$  et TNF- $\alpha$  et plus IL-5 et TGF- $\beta$

**Les Cellules T régulatrices (Treg) :**

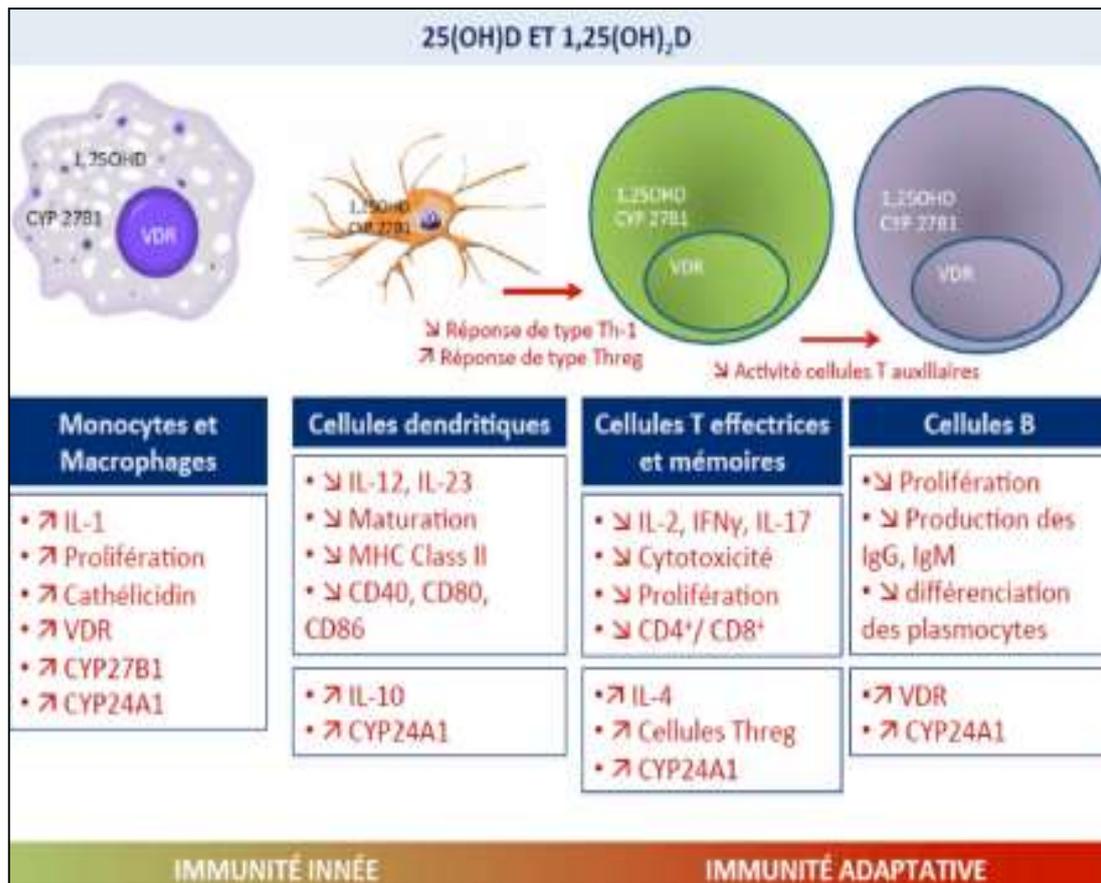
Les cellules Treg sont un sous-ensemble de cellules T qui suppriment la réponse immunitaire et assurent la médiation immunitaire tolérance, 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 améliore non seulement la sécrétion d'IL-10 par les cellules T CD4+, mais augmente également la fréquence des cellules Treg produisant de l'IL-10 ; qui souligne le rôle de la vitamine D dans l'induction ou l'activation de Cellules Treg [43]

**Les Cellules Natural Killer T (NK) :**

Le VDR et son ligand vitamine D régulent le développement et le fonctionnement normaux variante des cellules NKT ; Ce sont des lymphocytes T spécialisés qui jouent un rôle important dans l'auto-immunité, le cancer, et les infections. Ce sont des régulateurs initiaux de l'IL-4, de l'IFN- $\gamma$  et d'autres cytokines au cours de l'infection

**Les Cellules B :**

Les cellules B sont des cellules sécrétant des anticorps du système immunitaire. Les cellules B au repos expriment de très faibles niveaux de VDR De plus, 1,25(OH)<sub>2</sub>D3 a été observé pour inhiber la génération de cellules plasmiques et la formation de cellules B mémoire et La sécrétion d'immunoglobulines IGG et IGM par les cellules B activées [44]



**Figure 8:** Les actions immunomodulatrices de la vitamine D sur les cellules immunitaires [11]

#### D. Rôles antioxydants :

Le 1,25-dihydroxycholecalciférol peut être similaire à un antioxydant direct de la membrane [45] ou Lors de la liaison aux récepteurs, la vit D3 entraîne une augmentation de la signalisation et contrôle efficacement le taux de radicaux libres dans les cellules hépatiques de souris [46] (le rôle bien détaillé dans les chapitres suivants).

La vitamine D est impliquée dans la régulation du stress oxydatif car elle induit l'expression de plusieurs molécules impliquées dans le système de défense antioxydant dont le glutathion, la glutathion peroxydase et la super-oxyde dismutase (SOD) et supprime l'expression de la NADPH oxydase. [45]

Elle est également un suppresseur bien documenté du stress oxydatif ; en induisant l'expression de certains facteurs responsable de la stimulation de la production d'antioxydants tel le Facteur nucléaire-érythroïde-2-connexé 2 (Nrf2) qui est un facteur de transcription qui active les éléments antioxydants de réponse (AREs) jouant un rôle important dans la réduction du stress oxydatif et la protection contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD : non alcoholic fatty liver disease).

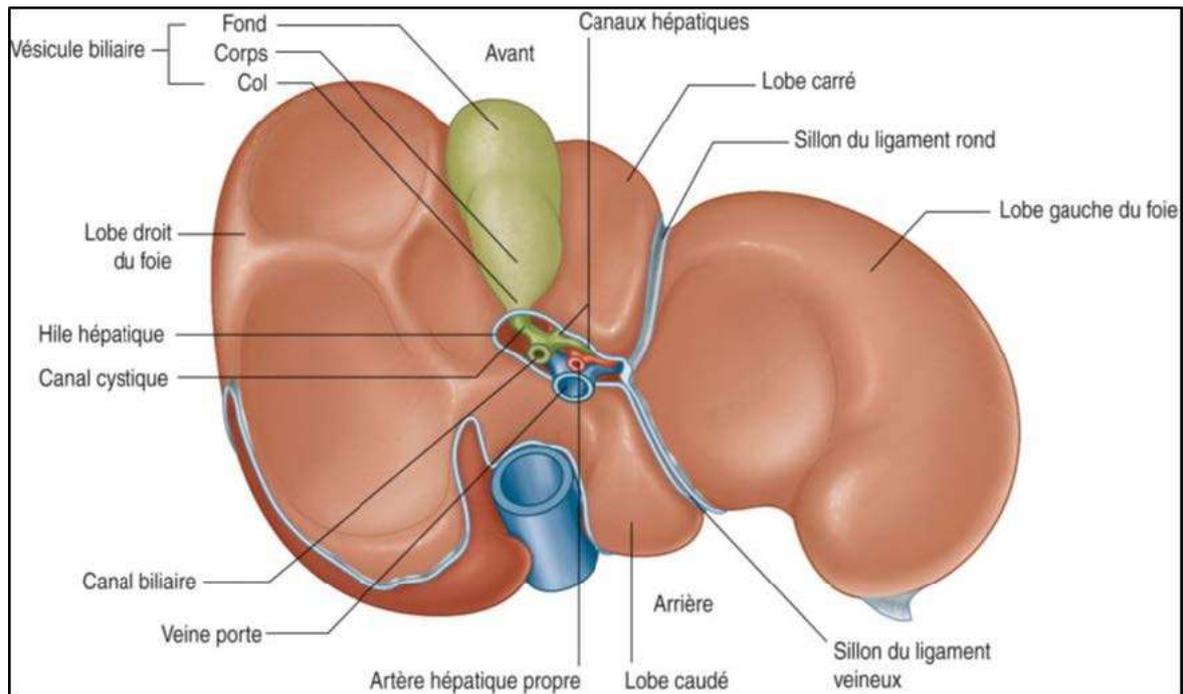
*Chapitre 2 : Rappels anatomiques et  
physiologiques sur le foie*

### 2.1. Le foie ; description anatomique :

Le foie est un véritable centre métabolique d'énergie, d'homéostasie et de protection de l'organisme. Il est le siège d'une activité métabolique intense qui se traduit par sa part extraordinaire dans la dépense énergétique totale au repos estimée à 20% et sa perfusion artérielle et veineuse par un double réseau artério-veineux et capillaire portal, jusqu'à 1,5 L/min. Le foie est le plus grand viscère de l'organisme et l'un des plus vascularisés (il contient plus de 10% du sang total). Il est de couleur rouge-brun, homogène. Sa surface, recouverte en grande partie par le péritoine et une capsule fibreuse, est lisse, de consistance ferme et légèrement élastique.

Le foie pèse environ 2 % du poids du corps (en moyenne 1,5 kg). Il est situé dans le plancher sous-mésocolique, dans l'hypochondre droit et une partie de l'épigastre, sous le dôme diaphragmatique droit et une partie du dôme gauche. Le lobe droit (deux tiers du volume du foie) et le lobe gauche (un tiers du volume) sont les deux lobes qui divisent le foie en deux, sous le dôme diaphragmatique, ils sont séparés par le ligament falciforme (ou ligament suspenseur). Deux autres lobes mineurs peuvent également être individualisés en taille : le lobe caudé (ou lobe de Spiegel) et le lobe carré

Le foie est fixé au diaphragme et à la paroi postérieure par le ligament coronaire, large, centré sur l'orifice cave du diaphragme et s'étendant latéralement vers les ligaments triangulaires droit et gauche plus fins. Le foie est étroitement fixé à la veine cave inférieure par son adventice et les veines hépatiques [47] (**Figure 9**)



**Figure 9:** Face vésicale du foie [47]

## 2.2. Organisation histologique :

Sur le plan histologique, le foie est constitué d'unités fonctionnelles appelées lobules. L'unité fonctionnelle d'un organe donné peut être définie comme étant la plus petite structure distincte se suffisant à elle-même et qui peut de façon indépendante réaliser toutes les fonctions connues de cet organe.

### 2.2.1. Lobules hépatiques :

Les lobules ont une forme hexagonale et sont constitués de travées cellulaires de 20 à 25 hépatocytes, et délimitent des lacunes hépatiques à l'intérieur desquelles cheminent les sinusoides hépatiques. Chaque lacune est ainsi divisée en une sinusoïde et un espace péri-sinusoidal (ou de Disse) : la surface basale des hépatocytes est donc séparée des cellules endothéliales sinusoidales basale adjacentes par l'espace de Disse, lieu des échanges de substances entre le sérum et les hépatocytes [48]

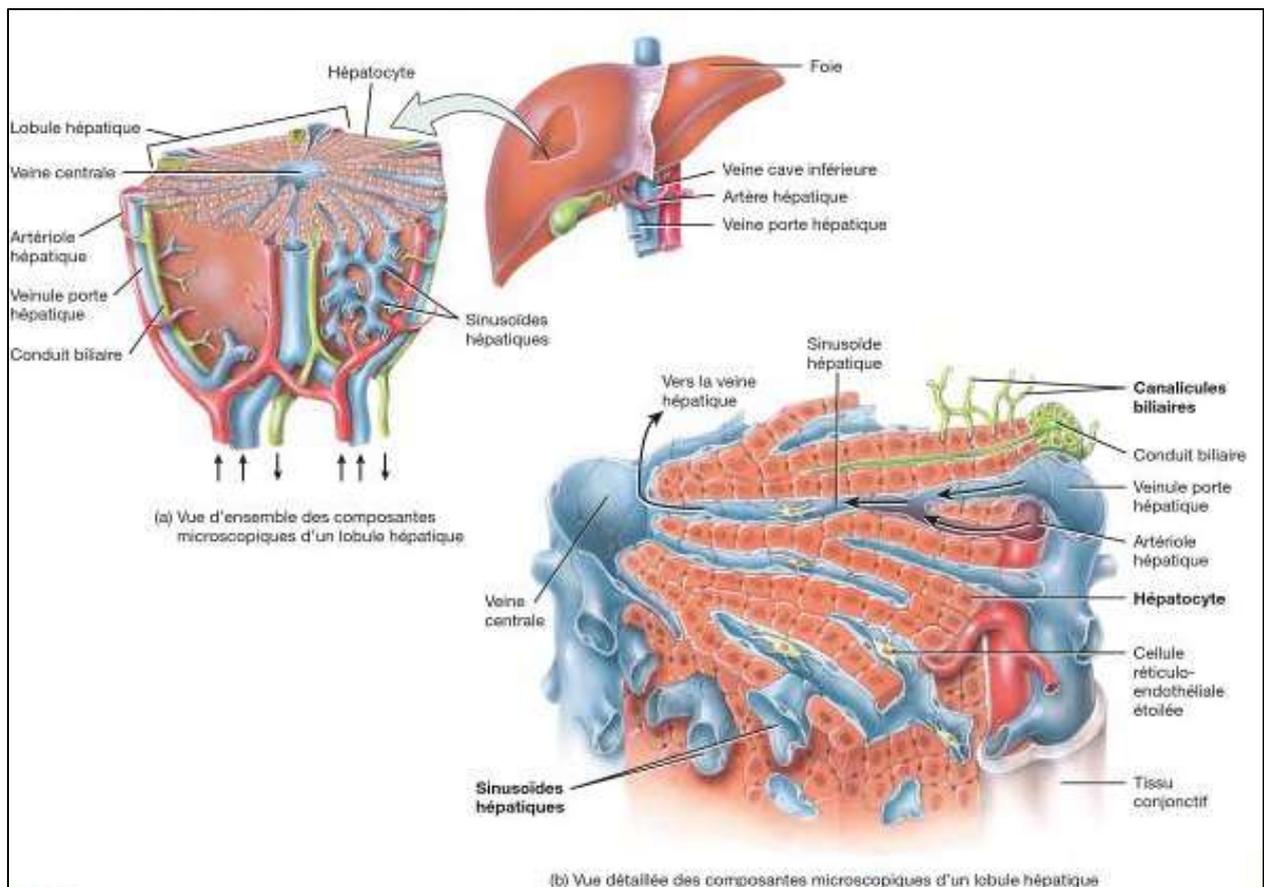
Le foie est formé de millions de lobules hépatiques entre lesquels circulent les vaisseaux sanguins. Les lobules assurent la production et l'écoulement de la bile également les échanges avec le sang. Au centre de chaque lobule hépatique, une veine Centro-lobulaire collecte le sang qui quitte le lobule. Chaque lobule est constitué de milliers de cellules hépatiques.

Les composants cellulaires d'un lobule en pourcentage sont de 65% de la masse du lobule hépatique d'hépatocytes, 20% de cellules endothéliales et 10% de cellules stellaires (cellule de

Kupffer), macrophages d'épuration. Finalement, 5 % de cellules d'Ito au niveau des espaces de Disse pour stocker les graisses et pour la synthèse de fibrinogène

À la périphérie, on trouve les espaces portes, dont chacun contient une triade portale : un petit canal biliaire, une artériole, branche de l'artère hépatique, et une veinule, branche de la veine porte (Figure 10)

Les ramifications de la veinule porte et celles de l'artériole hépatique assurent la vascularisation du lobule en se jetant dans les sinusoides ; ce sont des espaces vasculaires qui alternent avec les travées cellulaires



**Figure 10** : Structure microscopique d'un lobule

### 2.2.2. Segmentation :

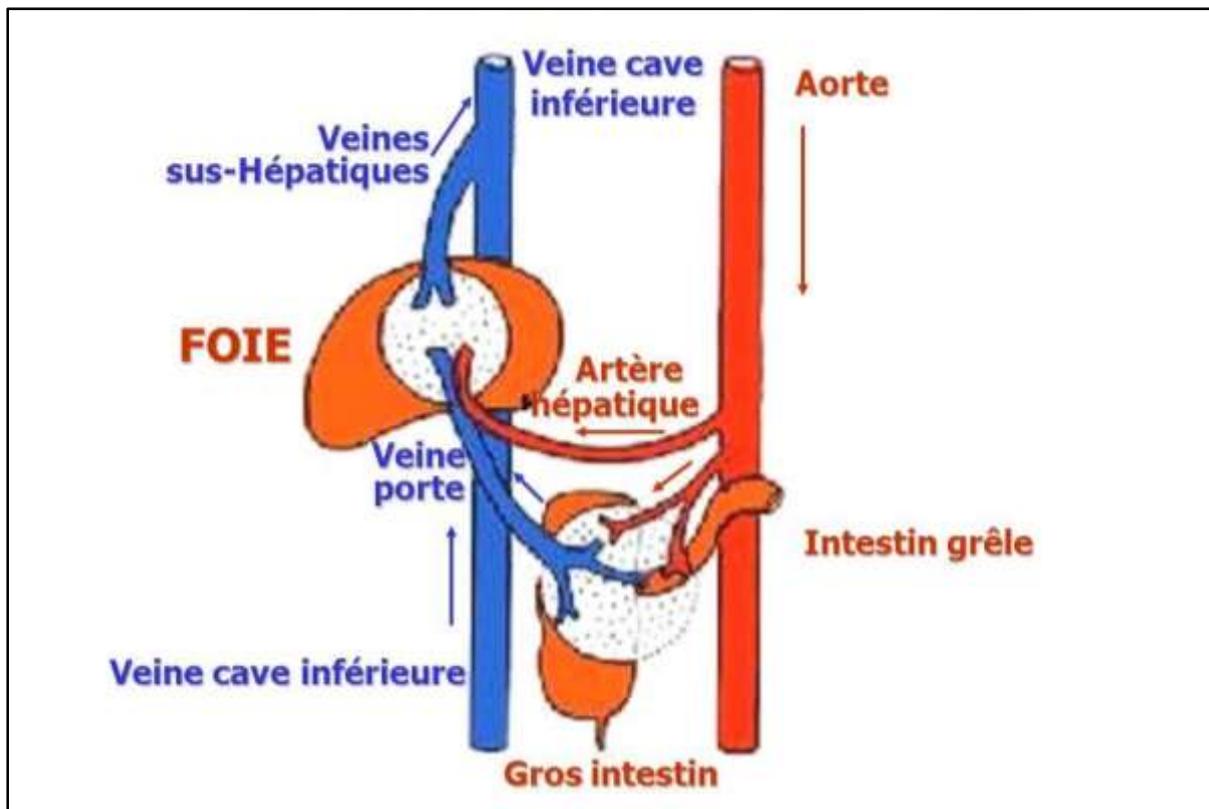
La segmentation du foie repose sur la distribution intrahépatique de la veine porte sur laquelle sont calquées les distributions artérielles et biliaire et est déterminée par des plans virtuels. Les branches de la veine porte démarquent les secteurs du foie en plusieurs

Le système de segmentation du foie est utilisé; pour répondre au besoin de la chirurgie, et plus précisément dans la localisation et le suivi des lésions intra-parenchymateuses [49]

### 2.2.3. Vascolarisation hépatique :

Le foie possède une double vascularisation afférente, artérielle et portale, et une vascularisation efférente par les veines sus-hépatiques. Donc, le foie reçoit du sang de deux sources : la circulation artérielle et le système veineux porte (**Figure 11**)

Environ 75% de son flux sanguin de 15ml/min sont fournis par la veine porte qui transporte du sang pauvre en oxygène. Les veines inter-lobulaires donnent naissance aux veinules porte, ramifications accompagnant les petites branches de l'artère hépatique et formant la vascularisation des espaces porte.



**Figure 11** : Vascolarisation du foie [50]

### 2.2.4. Vascolarisation biliaire :

Le système collecteur de la bile comporte plusieurs niveaux. Histologiquement, on distingue :  
Les voies biliaires intra et extra-hépatique.

#### i. Les voies biliaires intra-hépatiques :

Canalicules biliaires situés entre deux hépatocytes, réalisant un réseau intra-lobulaire drainant la bile vers l'espace porte. Les passages de Herring, situés à la périphérie du lobule classique, reçoivent la bile des canalicules intra-lobulaires et l'acheminent vers les canaux biliaires de l'espace porte. Leur lumière est limitée par un épithélium cubique simple renfermant des cellules ovales souche. Les canaux biliaires inter-lobulaires (espaces porte), limités par un épithélium cubique simple qui devient prismatique simple lorsque la taille du canal augmente par confluence de plusieurs canaux [51]

## ii. Les voies biliaires extra-hépatiques :

Elles sont subdivisées en deux voies principales : canal hépatique et canal cholédoque [48] :

- ✓ Les canaux hépatiques droite et gauche se rejoignent au niveau du hile du foie, pour former le canal hépatique commun qui devient par la suite le canal cholédoque.

- ✓ Le cholédoque mesure 6 à 7 cm de long, et s'ouvre dans le duodénum au niveau de l'ampoule de Vater, embouchure commune des canaux cholédoque et pancréatique. Il présente un épithélium identique à celui de la vésicule biliaire. Canal cholédoque voies accessoires : canal cystique et vésicule biliaire. De 3 cm de longueur, le canal cystique relie le col de la vésicule au canal cholédoque.

La vésicule biliaire est un réservoir placé sous la face inférieure du foie, ayant une forme allongée de 8 à 10cm de long. Elle reçoit la bile aqueuse diluée du canal hépatique commun, l'emmagasine, la concentre et évacue une bile épaisse dans le canal cholédoque. La vidange de la vésicule biliaire met en jeu la contraction de la musculature et l'ouverture du sphincter d'Oddi. Ces canaux extra-hépatiques sont formés par une muqueuse avec épithélium prismatique simple, le chorion est très vascularisé et comporte quelques rares glandes muqueuses. Il est doublé d'une couche conjonctivo-musculaire avec cellules musculaires lisses diversement orientées. À l'extrémité du cholédoque, un renforcement musculaire lisse forme le sphincter d'Oddi [52]

### 2.3. Composants cellulaire du foie :

Le foie est constitué d'une large gamme de cellules, constituée d'hépatocytes, de cellules sinusoïdales, cellules de Kupffer, cellules stellaires et cellules granuleuses.

#### 2.3.1. Hépatocytes :

Ce sont des cellules polyédriques de grande taille qui forment les travées de Remak, situées entre les capillaires radiaires et sont responsables de la formation de la bile et des différentes transformations métaboliques. Le noyau des cellules hépatiques est volumineux (fréquemment

tétra ou polyploïde). Le cytoplasme est riche en organites : réticulum endoplasmique granuleux agencé en amas dispersés : mitochondries, appareil de Golgi, lysosomes et les peroxysomes (**Figure 12**). L'hépatocyte a une double polarité

### **2.3.2. Cellules sinusoidales :**

Ce sont des cellules endothéliales et représentent environ 20 % de la totalité des cellules. Ils possèdent un diamètre large et reposent sur une lame basale discontinue, Elles bordent la paroi d'un vaisseau sanguin (capillaire sinusoidal). Elles sont caractérisées par rapport à d'autres cellules endothéliales par le fait qu'elles ne reposent pas sur la membrane basale et qu'elles sont lâches : cela favorise les échanges entre le secteur sanguin et les cellules hépatiques

### **2.3.3. Cellules de Kupffer :**

Elles sont localisées dans la lumière des sinusoides. Ce sont des macrophages typiques qui ont pour fonction de détruire les érythrocytes âgés, de dégrader l'hémoglobine, et de sécréter des protéines intervenant dans les réactions immunologiques , Elles contribuent à former la paroi des capillaires sinusoides et recouvrent fréquemment par leurs prolongements la face endoluminale des cellules endothéliales. Elles représentent 10 % des cellules de foie [53]

Les cellules de Kupffer sont d'origine embryonnaire, elles naissent dans le sac vitellin et colonisent le foie par voie vasculaire.

### **2.3.4. Cellules stellaires (étoilées) :**

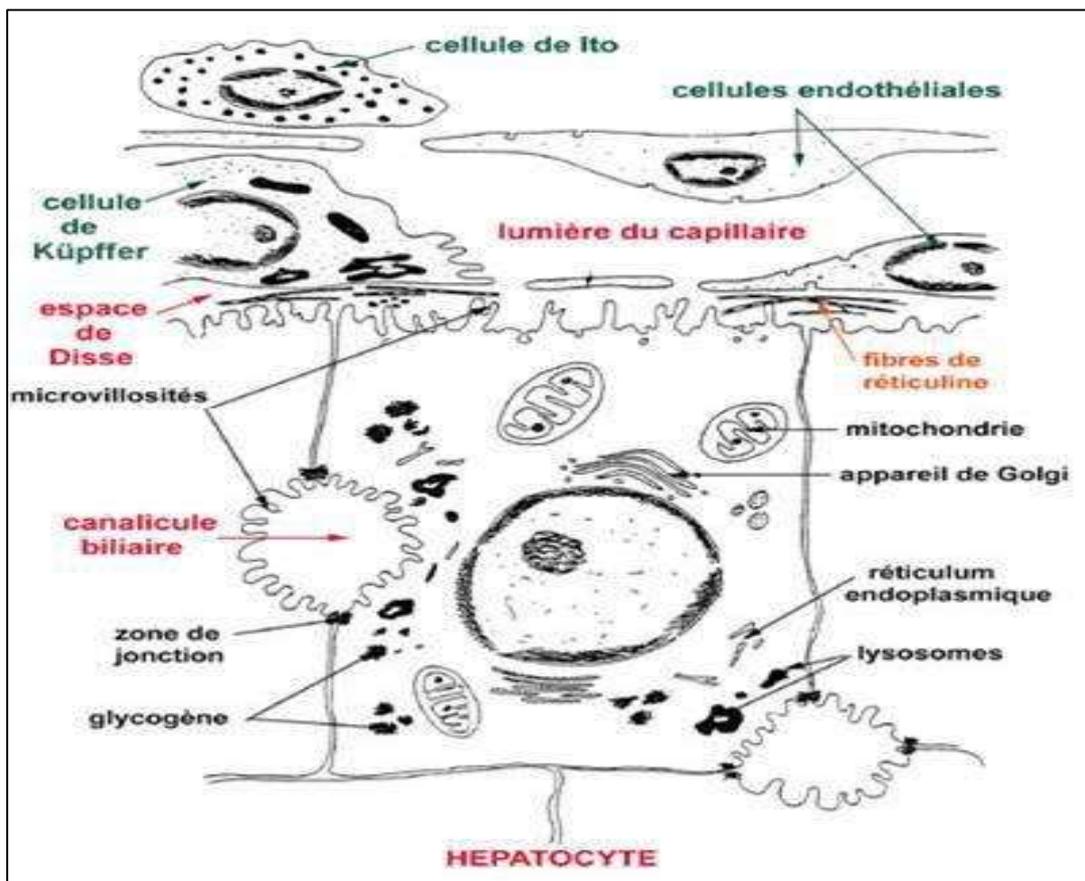
Appelées ainsi cellule de ITO, cellule à vitamine A. Elles sont localisées dans l'espace de Disse (situé entre les travées de Remak et les capillaires radiés). Ces cellules riches en ribosomes libres, liposoluble. Elles sont remplies de gouttelettes lipidique, et représentent vraisemblablement de site de stockage de la vitamine A. Elles représentent 5 % des cellules

### **2.3.5. Les cellules en puits (granuleuses) :**

Ce sont des lymphocytes possédant des activités anti-tumorales résidents dans la lumière des capillaires sinusoidaux. Elles entrent en jeu dès que le foie subit une attaque par des virus, des bactéries ou des cancers. Leur rôle est probablement la défense contre les virus et les cellules tumorales. Ces cellules sont dérivées de cellules précurseurs du sang visibles dans la lumière capillaire mais peuvent avoir des prolongements pénétrants la barrière endothéliale

L'ensemble de ces cellules à l'exclusion des hépatocytes sont communément désignées sous le nom de cellules non parenchymateuses. On peut rajouter à cette liste les myofibroblastes des espaces portes.

Les cellules musculaires lisses des parois des artérioles et les cellules nerveuses ont des prolongements le long des sinusoides. [54]



**Figure 12 :** Les cellules du foie [51]

#### 2.4. Fonctions hépatiques :

Le foie exerce plusieurs fonctions physiologiques (métaboliques, immunitaires, digestive et biotransformation) essentielles au bon fonctionnement de l'organisme, et un dysfonctionnement de cet organe peut mener à la mortalité. La plupart s'avèrent prises en charge par les hépatocytes, mis à part les fonctions immunitaires, qui sont attribuées aux cellules en puits et cellules de Kupffer

Le foie est capable de stocker les nutriments apportés par la digestion et de les transformer en molécules plus complexes. Les acides gras aussi sont transformés en molécules complexes (triglycérides) afin de les stocker dans les adipocytes (cellules grasses).

Il est à la fois hypoglycémiant et hyperglycémiant. Il synthétise ou dégrade le cholestérol qui est un précurseur d'hormone et un élément essentiel dans la structure des membranes cellulaires. Le foie est aussi capable de stocker des vitamines et les minéraux issus de la digestion. Le foie libère ces éléments dans le sang lorsque le corps en a besoin. [52]

#### **2.4.1. Synthèse de la bile :**

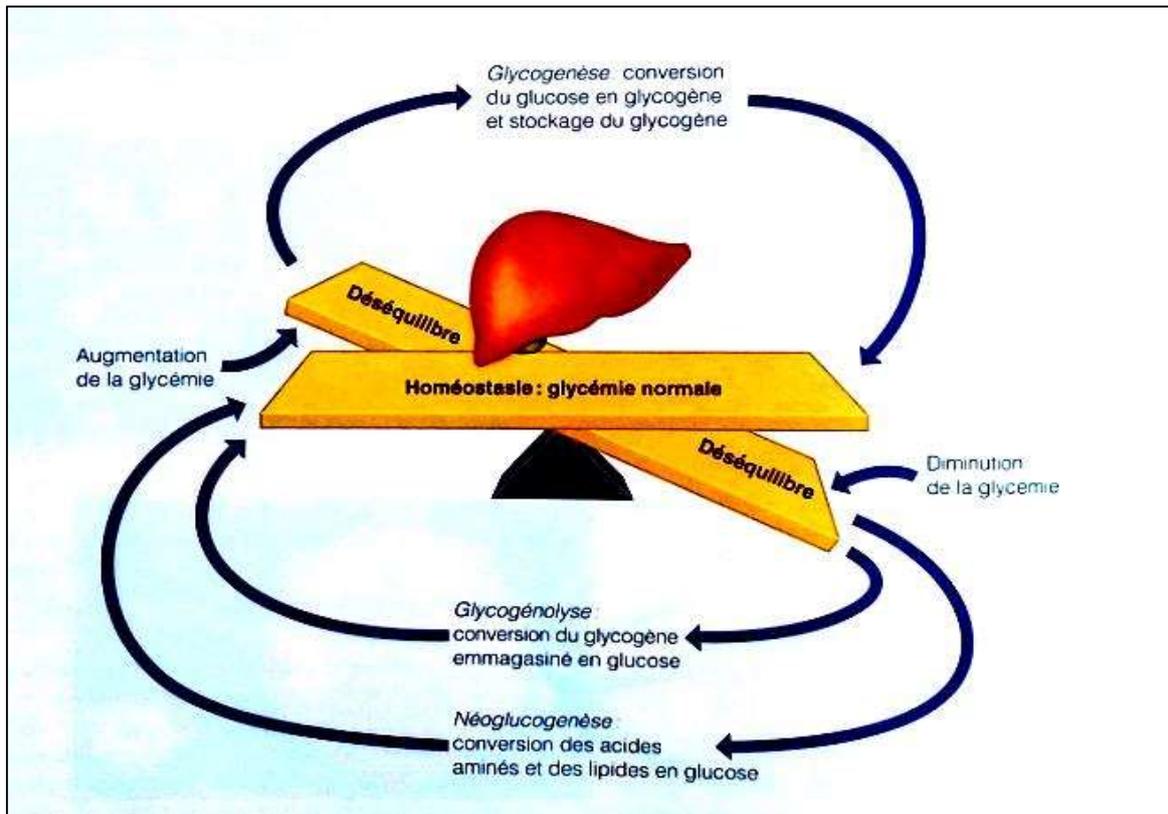
Le foie est une glande digestive exocrine. Les hépatocytes élaborent et sécrètent la bile, liquide jaunâtre et légèrement alcalin composé essentiellement d'eau, d'ions, d'acides et de sels biliaires, de cholestérol et de la bilirubine [55]. La bilirubine est un dérivé issu de la dégradation de l'hème des globules rouges usés, est extraite du sang par le foie et sécrétée dans la bile. Dans la circulation, la bilirubine est liée à l'albumine. Une partie est fermement liée, mais la majorité peut se dissocier dans le foie. La majeure partie de la bilirubine est métabolisée dans l'intestin grêle par des bactéries et éliminée dans les fèces [48]

#### **2.4.2. Métabolisme des glucides :**

Le foie assure la régulation de la glycémie selon la **Figure 13** [52]:

Si hyperglycémie: stockage des sucres alimentaires sous forme de glycogène (glycogénogénèse sous l'action de l'insuline par l'intermédiaire de récepteurs à insuline au niveau de la membrane de l'hépatocyte).

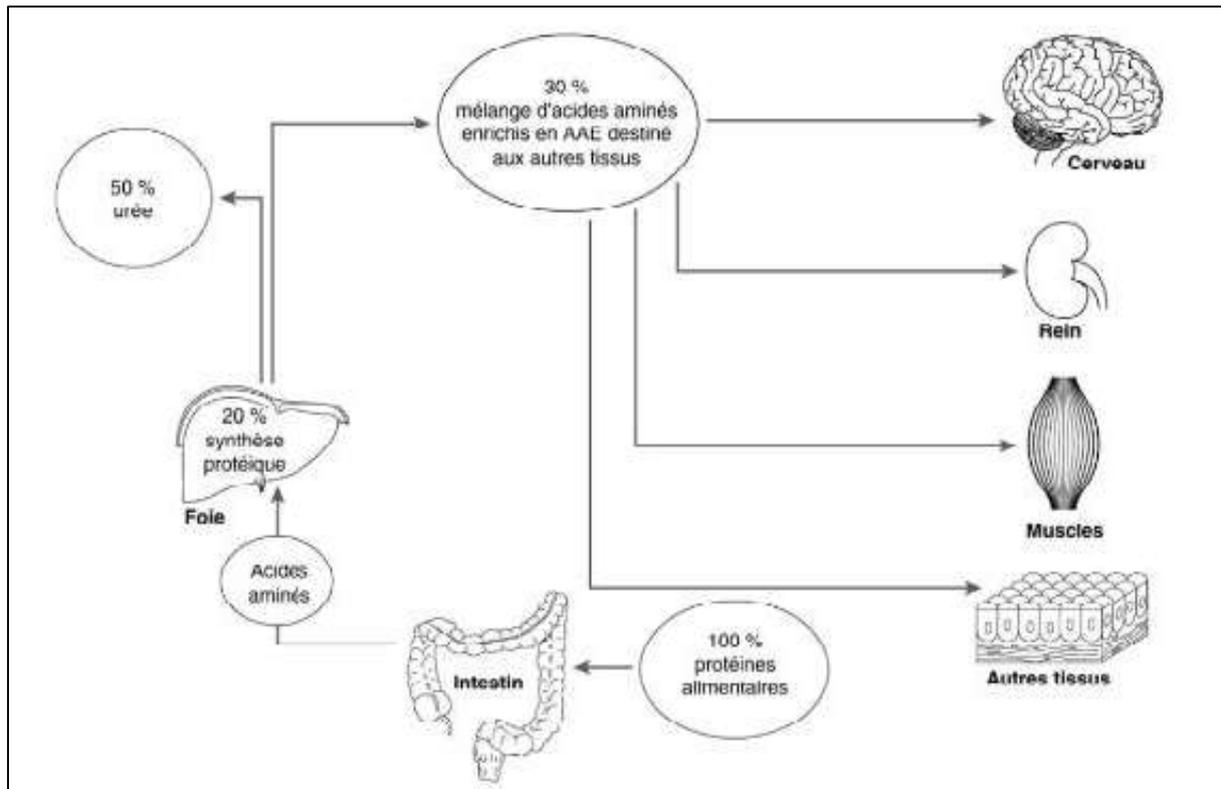
Si hypoglycémie: libération de glucose par glycogénolyse ou néoglucogénèse à partir de l'acide lactique et du glycérol par dégradation des triglycérides (récepteurs à glucagon sur membrane de l'hépatocyte).



**Figure 13 :** Phénomènes métaboliques ayant lieu dans le foie au cours des fluctuations de la glycémie [52]

#### 2.4.3. Métabolisme des protéines :

Le foie joue un rôle multiple dans le métabolisme protéique (**Figure 14**). Unique organe possédant tout l'équipement enzymatique permettant l'uréogénèse, il est également impliqué dans le métabolisme de la glutamine et du bicarbonate. Le foie est extrêmement actif dans la synthèse des protéines, que ce soit des protéines de structure (enzymes et transporteurs) mais aussi et surtout des protéines à destinée plasmatique [56], [57]



**Figure 14** : Rôle du foie dans le devenir métabolique des protéines ingérées [58]

#### 2.4.4. Métabolisme des lipides :

Les hépatocytes se montrent très actifs dans le métabolisme des lipides. Ils captent ainsi les acides gras et les estérifient en triglycérides qu'ils emmagasinent, et synthétisent du cholestérol, des phospholipides et des lipoprotéines plasmatiques. Les hépatocytes synthétisent du cholestérol à partir de l'Acétyl-CoA ; cette synthèse est contrôlée par l'apport alimentaire en cholestérol [52]. Le cholestérol présent dans l'hépatocyte peut être stocké dans les membranes cellulaires ou sous forme d'esters de cholestérol, utilisé pour la synthèse des sels biliaires, incorporé dans les lipoprotéines HDL ou VLDL, ou éliminé directement dans la bile. Le foie possède les voies de synthèse et d'hydrolyse des triglycérides et des phospholipides (constitution des membranes cellulaires et grand nombre de réactions chimiques)

#### 2.4.5. Rôles immunitaires :

Grace à l'activité macrophagique des cellules de Kupffer, le foie possède un rôle de filtre qui s'exerce sur les particules mais aussi sur les bactéries acheminées par le sang portal, les hépatocytes semblent eux-mêmes capables d'ingérer et de transformer certaines substances étrangères dans une proportion moindre que les cellules de Kupffer mais avec une efficacité accrue par le rapport du nombre des cellules

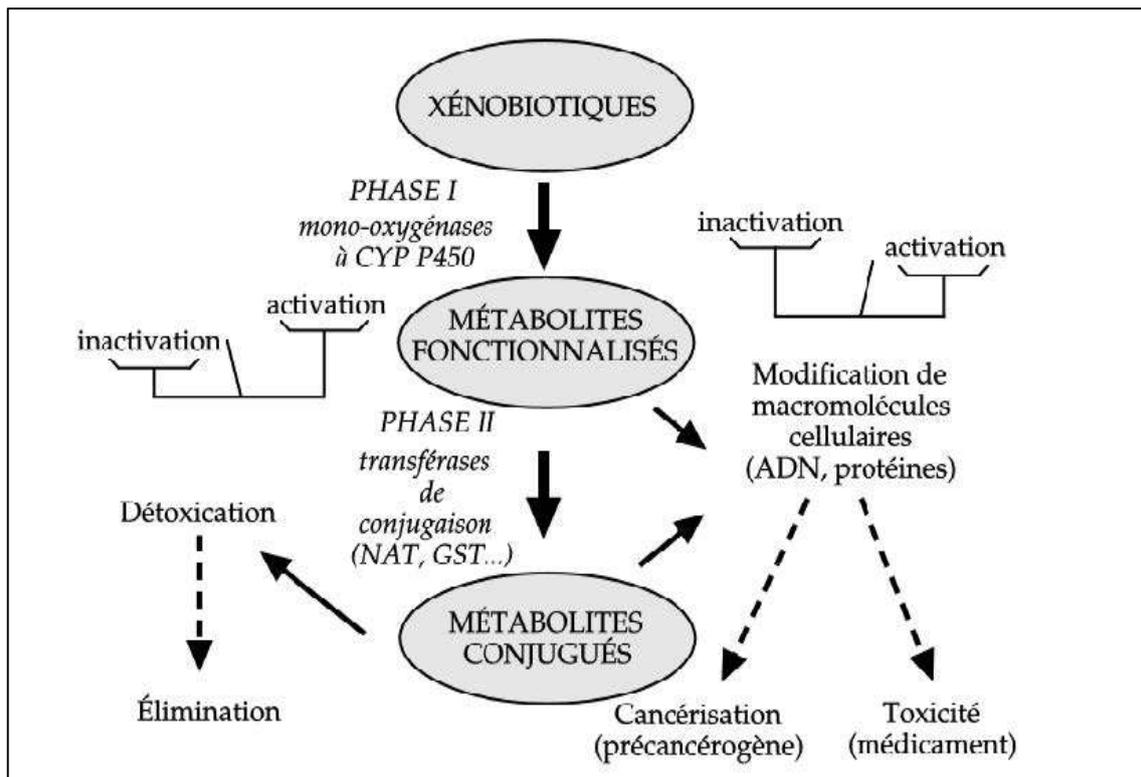
#### 2.4.5.1. Rôle dans la détoxification :

Les hépatocytes s'avèrent responsables de la biotransformation des composés potentiellement toxiques en composés non toxiques, excrétés dans les sécrétions biliaires et l'urine. C'est en fait principalement le système enzymatique mono-oxygénase du cytochrome p450 qui permet la conversion des xénobiotiques, c'est-à-dire, de toutes les substances naturelles ou artificielles de faible poids moléculaire étrangères à l'organisme (médicaments, produits de l'alimentation, substances polluantes de l'environnement) et souvent hydrophobes, en composés hydrosolubles facilement éliminés [48]

#### 2.4.5.2. Métabolisme des xénobiotiques :

Les xénobiotiques sont une grande variété de substances exogènes d'origines diverses, (du grec *xenos*, étranger). Il peut s'agir de produits naturels ou de synthèse, de polluants de l'environnement : toxines végétales, micro-organiques et animales, pesticides, dérivés des combustibles domestiques et industriels, solvants et colorants, additifs alimentaires. Ces xénobiotiques sont généralement des substances hydrophobes, rendant difficile leur élimination urinaire ou biliaire. Ils pénètrent aisément dans les phases lipidiques des membranes cellulaires avec une tendance naturelle à s'y accumuler engendrant ainsi une toxicité, voire une mort cellulaire inéluctable. Pour éviter cette accumulation et lutter contre les agressions, tous les organismes vivants ont développé, au cours de l'évolution, des systèmes enzymatiques de biotransformation et de détoxification.

Les réactions du métabolisme des xénobiotiques dans le foie peuvent être divisées en deux ensembles : les réactions de phase 1 et de phase 2. Les grandes voies du métabolisme hépatique des xénobiotiques sont illustrées dans la **Figure 15** [59]



**Figure 15 :** Biotransformation des xénobiotiques [60]

### 2.5. Les enzymes hépatiques :

Les principales enzymes analysées en routine pour évaluer la fonction hépatique sont [61]:

#### Les transaminases :

l'alanine amino-transférase (**ALAT ou TGP**) : son taux augmente en cas d'hépatite A, d'hépatite B ou d'hépatite C.

L'aspartate amino-transférase (**ASAT ou TGO**) : son taux s'élève en cas d'affection musculaire ou cardiaque.

**La gamma-glutamyl transférase ( $\gamma$ GT)** : peut être présente en quantité excessive en cas d'alcoolisme chronique

**La phosphatase alcaline (PAL)** : Sa quantité dans le sang devient plus importante, en cas d'obstruction des voies biliaires, complication de la lithiase vésiculaire, une enzyme principalement osseuse et hépatique. On trouve une élévation importante dans plusieurs

maladies de l'os, et également dans de nombreuses maladies hépatiques (cirrhose, cancers, et rétention de bile ou cholestase).

**L'albumine :** est une protéine fabriquée par le foie et assure le transport de plusieurs substances. Elle représente 55% des protéines présentes dans le sang, en moyenne 40 g/L. Elle est soluble dans l'eau. La bilirubine s'accumule dans le sang et provoque un ictère (jaunisse) dans le cas d'un dysfonctionnement hépatique.

**La bilirubine :** résulte de la dégradation des globules rouges. La bilirubine a une couleur jaune : son accumulation dans le corps provoque les « jaunisses ». Elle est éliminée par le foie. Elle est analysée pour apprécier l'état du foie. Lorsqu'on retrouve des taux élevés de la bilirubine (qu'on appelle ictère), c'est un indicateur qui est présent dans de très nombreuses situations (chez certains nouveau-nés, dans les hépatites virales, et dans les maladies du foie et des voies biliaires)

**Le taux de prothrombine :** est le temps de coagulation du plasma en présence d'un extrait tissulaire appelé la thromboplastine. Son résultat est exprimé en pourcentage par rapport à un témoin. Le taux normal est de 100 %.

**L'Utilité de l'analyse de ces enzymes :** Les dosages des enzymes hépatiques contribuent notamment à identifier d'éventuelles pathologies du foie et le suivi du traitement des maladies impliquant le foie. [61]

## **2.6. Les principaux syndromes de l'atteinte hépatique :**

Les atteintes hépatiques peuvent être d'origine infectieuse (ex : hépatites virales), toxique (ex : médicaments, alcool), traumatique (accident), auto-immune (inflammation chronique du foie due à des auto-anticorps), cancéreuse.

**A. La cytolyse :** ce syndrome correspond à une lyse cellulaire (le contenu cellulaire se déverse dans le sang). Dans la cytolyse hépatique c'est l'ALAT qui est prédominant. L'ALAT est spécifique du foie, l'ASAT se trouve dans les cellules des muscles cardiaques et squelettiques. Toutefois, lors d'une hépatite alcoolique ou d'autre maladie hépatique au stade finale (cirrhose), c'est l'ASAT qui est prédominant. Une élévation modérée d'ASAT peut aussi traduire une cytolyse musculaire et doit être confirmée par le dosage de la créatine kinase (CK).

**B. La cholestase :** syndrome de cholestase témoigne de l'atteinte hépatique au niveau de la synthèse ou de l'excrétion biliaire. Elle peut être obstructive, présence d'obstacle dans les voies

biliaires (ex : calculs biliaires) ou non obstructive, atteinte des cellules épithéliales des voies biliaires. Les enzymes augmentées lors de cholestase sont la PAL, la  $\gamma$ GT et la 5'NU. Une augmentation de la  $\gamma$ GT (avec PAL normale) évoque un alcoolisme chronique. L'augmentation en parallèle des transaminases et de la CDT (carbohydre déficient transferrines), marqueur récent, permet une déduction de la consommation abusive et répétée d'alcool. Une stéatorrhée (augmentation de la teneur des graisses dans le tube digestif) est possible lors d'une cholestase, car la diminution d'excrétion des acides biliaires se traduit par une mauvaise absorption des graisses. On observera par exemple une baisse anormale du cholestérol sérique. [61]

### **C. L'insuffisance hépatocellulaire :**

Le syndrome d'insuffisance hépatocellulaire se définit par l'atteinte fonctionnelle du foie. Il en découle une diminution de la synthèse de l'albumine, des facteurs de coagulation et du cholestérol. La transformation du sucre et des graisses en glycogène, ainsi que le métabolisme des protéines sont ralentis. [61]

**D. Le syndrome mésenchymateux :** ce syndrome est caractérisé par une augmentation des immunoglobulines. Une élévation des IgA indique la présence d'une cirrhose d'origine alcoolique.

### **2.7. Les maladies hépatiques :**

Les maladies hépatiques se définissent comme l'ensemble des troubles ou dysfonctionnements touchant tout ou partie du foie. Le choix des maladies retenues dans ce document repose sur leur corrélation avérée ou supposée avec la vitamine D.

### **Prévalence dans le monde et en Afrique :**

Parmi les nombreuses maladies hépatiques ; on a distingué : Les hépatites virales, la stéatose, la fibrose, la cirrhose hépatique et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

Elles sont responsables d'environ 2 millions de décès par an dans le monde, 1 million en raison des complications de la cirrhose et 1 million en raison de l'hépatite virale et du carcinome hépatocellulaire. ils représentent 3,5% de tous les décès dans le monde.

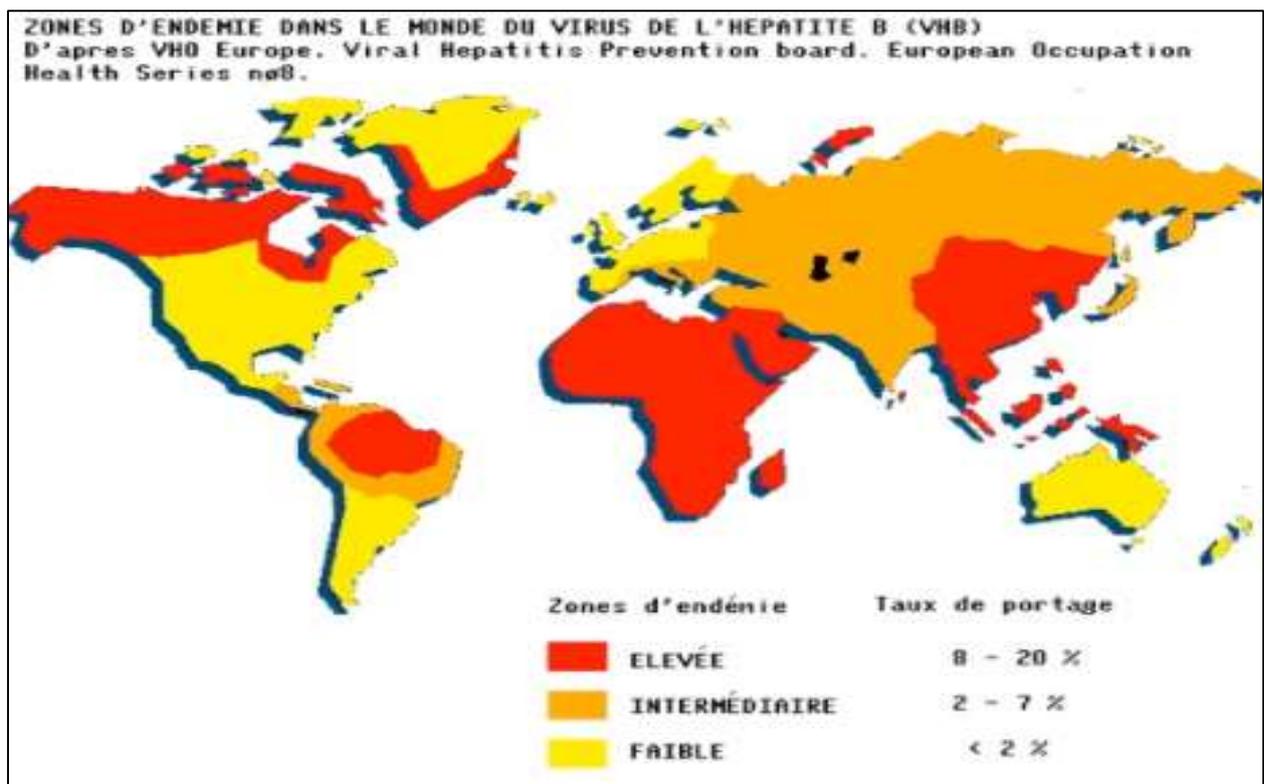
La cirrhose est actuellement la 11e cause de décès la plus courante dans le monde et le cancer du foie est la 16e cause de décès

À l'heure actuelle, la principale cause de maladie hépatique aiguë est l'hépatite virale, tandis que l'alcool et l'hépatite virale sont les principales causes de maladie hépatique chronique [62]

Le pourcentage le plus élevé de décès régionaux dus à une maladie du foie a été observé en Afrique du Nord, L'Égypte, la Moldavie et la Mongolie ont certains des taux de mortalité par cirrhose les plus élevés au monde

L'atteinte par le virus de l'hépatite B (VHB) est de 66% et le virus de l'hépatite C (VHC) de 30% qui représentent 96% de la mortalité liée à l'hépatite virale principalement en Asie et en Afrique subsaharienne.

En 2015, environ (3,5% de la population mondiale) vivaient avec une infection chronique par le VHB. Les régions du Pacifique occidental et de l'Afrique représentent 68% des personnes infectées [63] (**Figure 13**)



**Figure 13:** Charge mondiale de l'endémicité de l'antigène de surface de l'hépatite B [64]

### 2.7.1. Les hépatites virales :

L'hépatite est une évolution inflammatoire du foie, désigné par une nécrose hépatocellulaire (diffuse ou focale). L'hépatite peut être aiguë ou chronique. La guérison est spontanée dans la plupart des cas d'hépatites virales aiguës, mais dans certains cas elles peuvent progresser vers

une hépatite chronique. Les causes fréquentes d'hépatites sont les virus de l'hépatite, l'alcool et les médicaments, C'est une maladie qui est transmise par voie parentérale, sexuelle ou lors de l'accouchement lorsque la mère est contaminée.

**L'hépatite virale B :** elle peut être aiguë ou chronique. C'est une maladie qui est transmise par voie parentérale, sexuelle ou lors de l'accouchement lorsque la mère est contaminée. Chez l'adulte, dans 90% des cas la maladie guérit et dans 10% des cas elle devient chronique ; par contre chez l'enfant, dans 90% des cas la maladie devient chronique. Le traitement repose sur l'interféron alpha injectable par voie orale.

**L'hépatite virale C :** elle peut être aiguë ou chronique. Les modes de transmission sont superposables à ceux de l'hépatite B, c'est à dire par voie parentérale, sexuelle ou lors de l'accouchement lorsque la mère est contaminée. Certains patients atteints développent une hépatite chronique (cette dernière peut évoluer en cirrhose et/ou en cancer)

#### **2.7.2. La stéatose, la fibrose et la cirrhose hépatique :**

**La Stéatose :** est un dépôt de graisses à l'intérieur des cellules hépatiques. Il s'agit des triglycérides circulants dans le sang à des taux anormalement élevés en raison de l'altération des processus métaboliques des acides gras chez les consommateurs excessifs d'alcool. Le foie augmente de volume, on parle d'hépatomégalie. La Stéatose régresse en principe à l'arrêt de la consommation d'alcool. Si la consommation d'alcool se poursuit, une inflammation peut apparaître, liée à la réaction du système immunitaire, et une nécrose des cellules hépatiques qui aboutit au développement d'un tissu cicatriciel appelé fibrose.

En s'aggravant, la fibrose modifie totalement le tissu hépatique et désorganise l'architecture lobulaire avec formation de nodules de régénération du fait d'une agression chronique, le foie devient dur, c'est la cirrhose.

#### **La Fibrose hépatique :**

La fibrose hépatique est un processus caractérisé par l'accumulation de matrice extracellulaire, à la suite d'une lésion ou d'une maladie hépatique chronique, y compris une infection virale, une maladie hépatique alcoolique et une stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD pour non alcoholic fatty liver disease), qui peut évoluer vers une cirrhose, une insuffisance hépatique et un carcinome hépatocellulaire

L'activation des cellules stellaires (CS) est un processus qui suit une lésion hépatique, un facteur crucial de fibrose, par lequel les cellules quiescentes stockant la vitamine A se Trans-

différencient en myofibroblastes fibrogènes prolifératifs dans une réponse de plaie altérée. Les signaux extracellulaires, y compris ceux de la matrice extracellulaire et des cellules inflammatoires, favorisent l'activation des CS à partir de divers mécanismes.

Les cytokines pro-fibrogènes, y compris le facteur de croissance transformant- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), entre autres, sont impliquées dans la réponse inappropriée de réparation des plaies du foie qui se traduit par la production inappropriée de collagène et cicatrisation tissulaire [65]

Le TGF- $\beta$ , est produit à la suite d'une lésion hépatique et intervient dans la cicatrisation des plaies par l'apoptose des cellules endommagées et la régénération tissulaire. Cependant, une cicatrisation altérée se produit lorsque ce processus est dérégulé, conduisant à des dommages cellulaires inappropriés provoqués par le TGF- $\beta$  et à l'apoptose.

**La cirrhose :** entraîne une hypertension portale et la formation de varices dans la paroi de l'œsophage. La rupture de ces varices pouvant entraîner une hémorragie digestive. La cirrhose et l'hypertension portale sont souvent associées à une ascite et un ictère, le foie ne pouvant plus assurer ses fonctions normalement.

### 2.7.3. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) :

Généralement désigné par l'abréviation CHC est un cancer primitif du foie, qui se développe à partir des hépatocytes (carcinome hépatocellulaire et hépatoblastome), des cellules des voies biliaires intrahépatiques (cholangio-carcinome) ou des cellules bordant les sinusoides (angiosarcome et hémangio-endothéliome). Le carcinome hépatocellulaire est le cancer primitif du foie le plus fréquent (4ème cancer le plus fréquent dans le monde) et survient dans la majorité des cas sur un foie déjà affecté par une maladie chronique.

Les maladies chroniques du foie sont donc responsables, directement ou indirectement, de carcinome hépatocellulaire. Ses causes les plus fréquentes sont le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C, l'intoxication alcoolique et la stéatohépatite non alcoolique (NAFLD). Le diabète et l'obésité peuvent aussi entraîner son apparition.

Le CHC sur foie totalement sain existe mais il est exceptionnel.

*Chapitre 3 : Association entre la vitamine D  
et les maladies hépatiques*

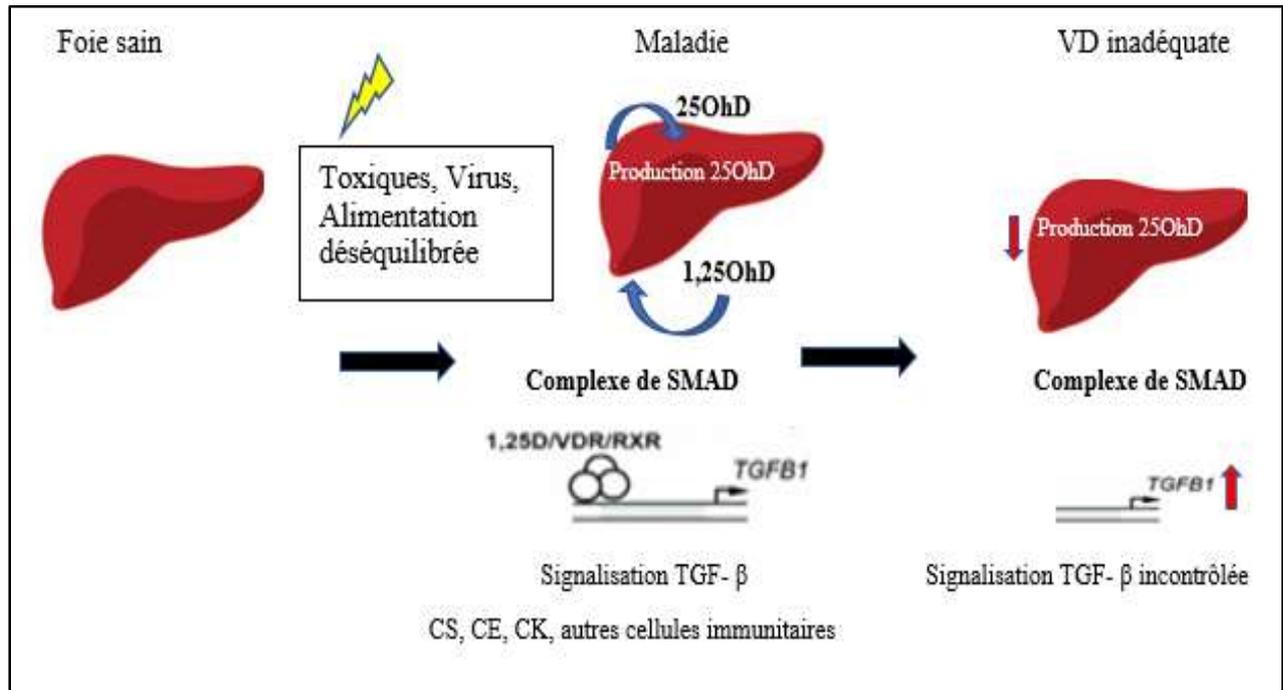
### 3. Vitamine D dans les maladies hépatiques :

La vitamine D et ses métabolites sont responsables de divers effets prenant lieu dans le foie, la carence en vitamine D au cours des maladies chroniques du foie, en particulier au cours des maladies de cholestases (cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive) et au cours de la cirrhose, est connue de longue date. Elle participe à « l'ostéo-dystrophie hépatique » qui associe une ostéoporose et une ostéomalacie et qui peuvent être associées à des fractures et à une altération de la qualité de vie des patients malades du foie. [66]

Dans les maladies hépatiques, diverses études cliniques et expérimentales suggèrent que Les principaux mécanismes pouvant expliquer l'effet de la vitamine D contre ces pathologies comprennent l'effet protecteur contre les lésions hépatiques par des actions métaboliques, des effets anti-inflammatoires et anti-fibrotiques et des effets antioxydants, en effet ; elle entraîne une augmentation de la signalisation et contrôle efficacement le taux de radicaux libres dans les cellules hépatiques de souris [46]

Belifuss et coll. ont constaté que la vitamine D réprime la signalisation fibrogène du TGF- $\beta$  dans les cellules étoilées hépatiques humaines, à la fois en fonction des récepteurs et de manière indépendante [67]

Ding et ses collègues [68] ont récemment élucidé un circuit génomique VDR / SMAD dans les cellules étoilées qui antagonise fortement la signalisation du TGF- $\beta$ , la voie pro-fibrogène la plus puissante dans le foie. Les souris nulles VDR ont une sensibilité accrue aux lésions cholestatiques (**Figure 14**)



**Figure 14:** Mécanismes proposés de signalisation de la vitamine D dans les maladies hépatiques chroniques [69]

Une quantité adéquate de vitamine D dans la maladie peut réduire le développement de la fibrose par les effets de la VDR dans les CS ou d'autres cellules.

CS : cellules stellaires, CK : cellules de Kupffer, CE : cellules endothéliales, RXR : Récepteur X des rétinoïdes, TGF-β : facteur de croissance transformant-β, TGFB1 : gène codant pour TGF-β1, SMAD : mères contre l'homologue décapentaplégique (drosophile).

**Tableau III :** Mécanismes directs et indirects potentiels de l'effet de la vitamine D (VD) dans les maladies du foie [69]

Cellule	Effet	Rôle de la VD dans les maladies du foie
<b>Hépatocytes</b>	Effet antiviral par ↓ réplication du VHC	Amélioration de la RVS dans VHC
<b>Cellules stellaires</b>	↓ marqueurs fibrotiques par ↓ SMAD3 se liant aux sites promoteurs, avec ↓ de la prolifération associée et ↓ de l'activation des CS	↓ fibrose chez les patients atteints d'hépatite virale ou de fibrose. ↓ Prolifération du CHC

<b>Macrophage</b>	<p>↑ Cathélicidine par activation de TLR et augmentation de l'expression VDR.</p> <p>↓ TNF-<math>\alpha</math>, IL-16</p>	Réponse et clairance du VHC et du VHB
<b>Cytokines</b>	↓ TNF $\alpha$ , IL-4, IL-6 et TLR réprimés.	↓ inflammation dans NAFLD
<b>Adipocytes</b>	↓ stress oxydatif; ↓ TNF $\alpha$ et marqueurs inflammatoires dans le tissu adipeux.	↓ inflammation dans NAFLD
<b>Cellules T</b>	↑ cellules Treg ou la différenciation Treg. Activation des cellules T naïves.	↓ rejet cellulaire de la transplantation hépatique.  Effet antiprolifératif dans HCC
<b>Cholangiocytes</b>	<p>Protection de l'intégrité des jonctions des cellules épithéliales biliaires.</p> <p>↑ Cathélicidine (dans les cellules cultivées primaires)</p>	<p>Améliorations de l'hépatite auto-immune, de cholangite biliaire primaire et de la cholangite sclérosante primaire.</p> <p>Amélioration du traitement à l'acide Ursodésoxy-cholique (UDCA)</p>

↓ = réduction, ↑ = augmentation.

CHC : carcinome hépatocellulaire, VHC : virus de l'hépatite C, CS : cellule stellaires, IL : interleukine, NAFLD : stéatose hépatique non alcoolique, SMAD : mères contre homologue décapentaplégique, SVR : réponse virologique soutenue, TGF : facteur de croissance transformant, TLR : toll like receptor, TNF : facteur de nécrose tumorale, Treg : cellules T régulatrices, VDR : récepteur de la vitamine D.

### 3.1 Vitamine D et hépatite C :

Les preuves actuelles suggèrent que la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la persistance et l'élimination de l'infection par le VHC. Les observations d'études in vitro suggèrent que l'hormone supprime la réplication du VHC par l'induction de voies de stress oxydatif [70], la

promotion de la signalisation basée sur l'interféron et l'augmentation des facteurs chimiotactiques et de la machinerie autophagique de l'hôte [71]

La vitamine D améliore également l'absorption du zinc et le zinc est un régulateur négatif de la réplication du VHC

Des expériences de culture cellulaire ont indiqué que la vitamine D peut réduire la charge virale du VHC [70]

D'autres études interventionnelles montrent un lien entre le niveau de vitamine D et la sévérité de la fibrose chez des patients présentant une hépatite chronique C et ceci quel que soit le génotype viral [66]. En effet, L'insuffisance en 25-hydroxyvitamine D (inférieure à 30 ng/ml) semble associée à une fibrose hépatique plus sévère au cours de l'hépatite chronique virale C. Elle pourrait également être associée à une diminution de la réponse virologique soutenue après bithérapie par Interféron Pegyle et Ribavirine chez les patients ayant une hépatite C.

### **3.1.1. Rôle bénéfique de la vitamine D dans l'hépatite C :**

Yano et coll. ont étudié les effets de la vitamine D sur la réplication de l'ARN du VHC en culture cellulaire, constatant que la vitamine D2 inhibait la réplication de l'ARN du VHC à des concentrations supérieures à celles trouvées dans la circulation

Rôle bénéfique de la signalisation de la vitamine D dans la réponse clinique au traitement du VHC, avec un rôle possible dans la persistance et la clairance du virus [16] que la supplémentation en vitamine D augmente le taux de réponse virologique soutenue (RVS) chez les patients infectés par les génotypes 1–3 du VHC [72][16] Ils ont constaté que le groupe traité à la vitamine D avait un taux de RVS accru.

Deux études ont montré que les sujets infectés par les génotypes 1 à 3 du VHC ayant reçu une supplémentation en vitamine D ciblant un taux de  $25D > 80 \text{ nmol / L}$  en plus du Peg-interféron / ribavirine standard présentaient de meilleurs résultats par rapport aux témoins n'ayant reçu que l'IFN thérapie

### **3.2 Vitamine D et hépatite B :**

Beaucoup moins d'études ont été réalisées dans le cadre de l'hépatite B contrairement à l'hépatite C. Une étude allemande [73] portant sur 203 patients naïfs de tout traitement, a montré une corrélation inverse entre la charge virale B et la vitamine D. Une variation saisonnière inverse entre les taux de vitamine D et la charge virale B était notée. De plus, les

patients antigènes HBe positifs avaient des taux significativement plus bas de 25-OH vitamine D comparés aux patients antigènes HBe négatifs.

Il y avait plus de sujets avec un déficit sévère en 25(OH)D (taux inférieur à 10 gr/ml) chez les patients antigènes HBe positifs que chez les patients antigènes HBe négatifs. L'effet boostant de l'immunité de la vitamine D est illustré également par le fait que la vaccination virale était moins efficace chez 200 patients insuffisants rénaux sévères préterminaux qui recevaient 3 injections à 40 microgrammes d'antigène HBs recombinant. En effet, les patients avec un déficit sévère en 25(OH)D avaient un taux de séroconversion HBs de 35,5 % versus 64 % ( $P=0,01$ ) chez les non sévèrement déficitaires. Un déficit sévère en vitamine D et la présence d'un diabète étaient les deux facteurs inversement associés à la séroconversion HBs après vaccination de façon indépendante [74] La vitamine D favoriserait ainsi la réponse immunitaire anti-hépatite B [66].

En outre, **Mahamid et al** ont signalé une association entre les taux normaux de vitamine D et la séro-dépression de l'antigène de surface de l'hépatite B spontanée [75] Cette étude rétrospective de 53 patients atteints d'hépatite B chronique inactive et de séroclairance de l'antigène de surface de l'hépatite B spontanée a révélé que parmi les 53 patients qui présentaient une séroclairance de l'antigène de l'hépatite B à long terme, 44 patients avaient des taux normaux de 25D, tandis que neuf patients avaient des niveaux inférieurs à la normale.

### **Polymorphisme génétique de VDR dans l'hépatite B :**

Des études ont examiné le rôle de la génétique de la vitamine D de l'hôte dans l'influence des résultats de l'infection par le VHB.

**Boglione et coll** [76] ont élucidé que le génotype TT du polymorphisme nucléotidique simple CYP27B1 + 2838 (SNP) était prédictif de résultats virologiques favorables chez les patients traités par PEG-IFN. Des associations entre des phénotypes cliniques distincts et des polymorphismes VDR sont décrites chez les porteurs taïwanais de VHB

**Bellamy et coll.** [77] ont trouvé qu'un seul polymorphisme de changement de base T à C dans le codon 352 de VDR était corrélé avec des taux diminués de VHB persistant et de tuberculose.

### **3.3 Vitamine D et fibrose du foie :**

Des études suggèrent que non seulement une carence en vitamine D peut contribuer à la fibrose hépatique, mais aussi que la supplémentation en vitamine D peut manifester des effets anti-fibrotiques dans les maladies du foie. Deux méta-analyses récentes ont abouti à des conclusions

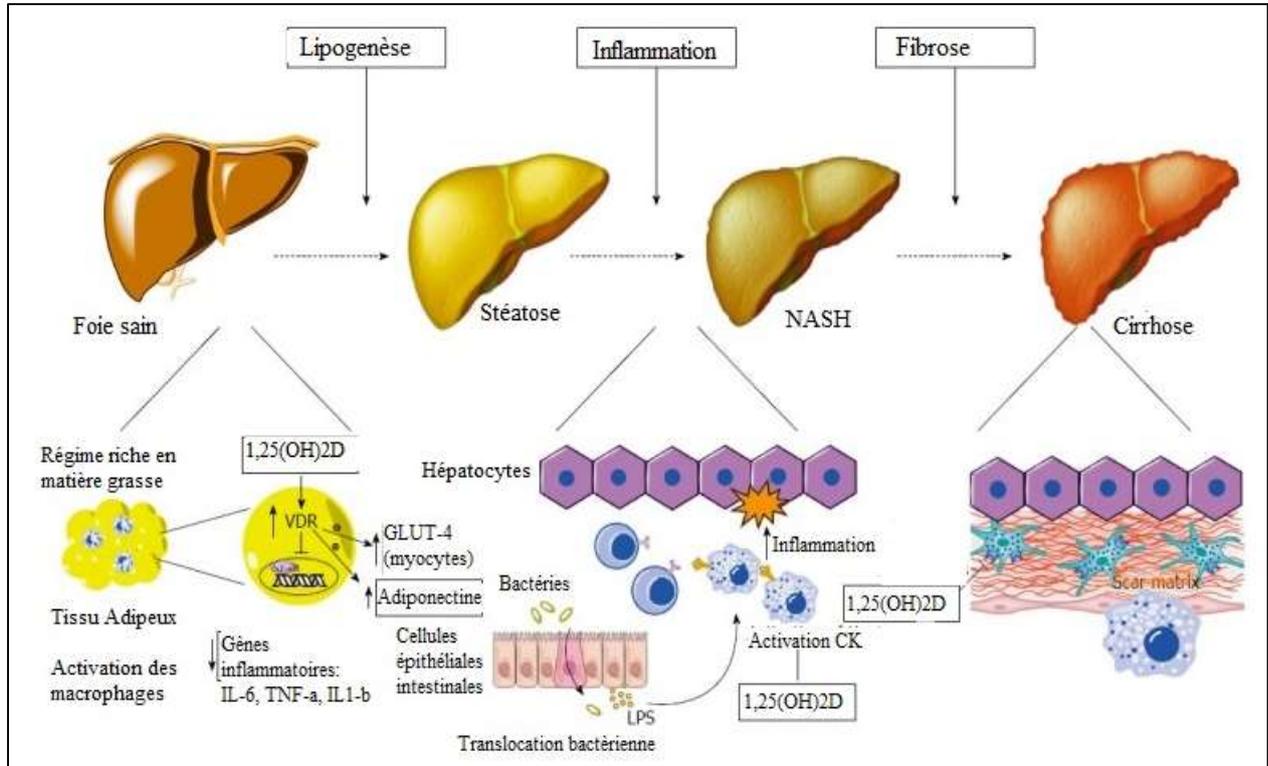
contradictoires sur la capacité d'une faible teneur en vitamine D à prédire le degré de lésion / fibrose et de réponse virologique soutenue (RVS) [78]

La voie TGF $\beta$  / SMAD dans les CS est l'une des voies pro-fibrogènes les plus puissantes dans le foie, et l'administration de vitamine D, un analogue synthétique du Calcitriol, peut prévenir et abroger la réponse fibrotique dans différents modèles de rongeurs de lésions hépatiques chroniques [68]

Une étude sicilienne portant sur cent quatre-vingt-dix-sept patients de génotype 1 (G1) et 49 sujets sains a montré qu'une faible teneur en vitamine D est associée à une fibrose sévère et une faible réponse chez les patients sous IFN et ribavirine [79]

### Fibrose du foie dans la stéatohépatite non alcoolique (NASH) :

La stéatohépatite non alcoolique (NASH pour non-alcoholic stetatohepatitis) est caractérisée comme son nom l'indique, par une infiltration de graisses dans le foie, et s'accompagne d'une inflammation hépatique provoquant une dégénérescence des cellules hépatiques. Elle est un état aggravé de la NAFLD suite à une inflammation de cette dernière qui s'aggrave à une fibrose étendue du foie (cirrhose). [69] (**Figure 15**)



**Figure 15:** Représentation des effets métaboliques, anti-inflammatoires et anti-fibrotiques de la vitamine D sur les hépatocytes et les cellules hépatiques non parenchymateuse dans la NASH [69]

Gauche : Au stade initial de la lipogenèse,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  agit sur les adipocytes et inhibe la transcription de NF- $\kappa\text{B}$ , connu sous le nom pro-inflammatoire commutateur maître, et inhibe ainsi l'expression des cytokines inflammatoires IL-6, TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ . Elle augmente également la sécrétion d'adiponectine des adipocytes et améliore l'expression des récepteurs GLUT-4 dans les myocytes, qui améliorent tous deux la résistance à l'insuline.

Milieu : L'augmentation de la perméabilité intestinale permet la translocation d'agents pathogènes bactériens qui peuvent activer des récepteurs Toll sur les cellules Kupffer.  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  réduit l'expression de TLR-2, TLR-4 et TLR-9 dans ces cellules et améliorer ainsi l'inflammation ;

Droite :  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  agit sur les cellules stellaires en se liant au VDR et réduit la prolifération de ces cellules qui jouent un rôle majeur dans l'induction de la fibrose. VDR : Récepteur de vitamine D ; TLR : toll like receptor ; LPS : Lipo-polysaccharides

## *Partie II*

---

### *Matériels et méthode*

Nous venons de parcourir dans la première partie le métabolisme, les différents effets de la vitamine D dans l'organisme et son lien prouvé avec les maladies du foie et les conséquences de sa déficience sur ces derniers.

### **1.1. Objectif de l'étude :**

Cette partie a pour objectif de livrer une description statistique des résultats recueillis, d'en évaluer les données et d'en tirer des observations. Ce travail sera découpé en (nombre) parties s'intéressant tout d'abord à la population, puis au statut vitaminique D de cette population et enfin à l'interrelation entre le statut vitaminique D et le bilan hépatique.

Dans ce chapitre nous allons aborder la question de la vitamine D sous un angle plus concret : celui du statut vitaminique D d'une population locale (hommes et femmes) atteinte de maladies hépatiques à travers l'étude statistique des relevés de valeurs de 25(OH)D et les paramètres spécifiques du bilan hépatique (TGO, TGP, GGT, PAL, CRP, Bilirubine direct et indirect)

### **1.2. Population étudiée :**

Il s'agit d'une population de 70 patients (terme utilisé dans ce travail pour des sujets présentant une maladie hépatique confirmée ou des atteintes du foie caractérisé par un bilan hépatique suspect) géographiquement ciblée à Mostaganem et à Oran durant la période allant du 31/10/2020 au 31/03/2021.

Le relevé des valeurs de vitamine D a été réalisé par rapport aux activités des laboratoires privés (d'Oran et de Mostaganem) et les patients externes et les internes de L'établissement public hospitalier (EPH) situé à Bouguirat durant la même période (31/10/2020 au 31/03/2021). La détermination du statut vitaminique D est basée sur le dosage de la 25(OH)D

#### **✓ Critères d'inclusion :**

Nous avons inclus les patients des deux sexes (hommes et femmes). Les sujets participants à cette étude devaient :

- Être en capacité de communiquer avec le médecin et de comprendre le principe de l'étude ainsi que les questions posées en Français ou en Arabe.
- Présenter une/des anomalie (s) hépatique (s)

### 1.3. Mise au point d'un questionnaire :

La collecte d'informations des patients a été recueillie à l'aide d'un questionnaire portant sur quelques paramètres épidémiologiques dont l'âge, le sexe, les atteintes hépatiques, les paramètres environnementaux qui sont la durée d'exposition au soleil, le type d'habitat, le type de vêtement porté, les apports alimentaires (**voir l'Annexe**).

Un questionnaire individuel a été mis en place pour les patients hospitalisés à l'EPH de Bouguirat : Enquête alimentaire + dosage de la 25(OH)D

### 1.4. Outils bio-statistiques :

Les résultats sont exprimés en valeur et en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne  $\pm$  l'écart-type pour les variables quantitatives.

Le recueil et la comparaison entre les variables ont été réalisés à l'aide du logiciel ANOVA à deux facteurs (l'analyse de la variance, terme souvent abrégé par le terme anglais ANOVA : analysis of variance) et enregistré sur un logiciel Excel. La présentation des moyennes et des écart-types a été traitée sous forme de tableaux ou de graphiques.

### 1.5. Matériel :

- Automate : à biochimie COBAS 111 INTEGRA-400 PLUS, un automate d'immunoanalyses multiparamétrique VIDAS® (coffret réactif de chez Bio-Mérieux), automate pour hormone COBAS e-411, automate à hématologie MINDRAY B C-5300, automate SIEMENS DCA, Beckmann Coulter à système SYNCHRON CX-9
- Étuve SMART PRO EBY 53A
- Seringues, des tubes Héparine, d'EDTA et tubes sec, centrifugeuse (TDZ-4-W9)
- Gants à usage unique.
- Micropipettes de 50 à 100  $\mu$ l.
- Les cuvettes.

### 1.6. Technique de dosage :

Dans cette étude, nous avons reporté les résultats des valeurs de vitamine D provenant de sérums prélevés ou déposés dans les différents sites ou bien collectés lors des tournées de ramassage. Les délais de transmission, la décantation éventuelle sur le site périphérique ainsi que le transport à température ambiante ont été respectés.

Le dosage des sérums collecté n'étant pas effectué dans le même endroit, la technique employée n'est donc pas la même pour toutes les valeurs recueillies puisque les prélèvements des deux wilayas ne

sont pas analysés sur le même plateau technique, le jour même du prélèvement. Le prélèvement se fait à partir de sang veineux (pli du coude). Ensuite Les prélèvements étaient centrifugés pour séparer le plasma du sérum pour les analyser

Les dosages sériques des paramètres de Vit D, TGO, TGP, GGT, PAL, BILI TOTALR se font le jour même du prélèvement.

### **1.6.1. Dosage de la 25(OH)D :**

Ce dosage consiste à viser la forme circulante 25(OH)D c'est le Calcidiol qui montre les réserves de l'organisme en vitamine D en utilisant une technique immunologique direct de LIAISON® qui permet la détermination quantitative de la 25 OH vitamine D dans le sérum.

Dans les méthodes immunologiques compétitives, la 25(OH)D est un traceur marqué entrant en compétition pour la reconnaissance par un anticorps anti 25(OH)D. Ces traceurs peuvent être des isotopes (méthodes radio-immunologiques), des enzymes (méthodes enzymo-immunologiques, ELISA4) ou des molécules phosphorescentes (méthodes luminoimmunologiques, chemoluminescence). Les méthodes séparatives, reposent sur un processus de séparation physique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) ou spectrométrie de masse.

La plupart des dosages ont été réalisés sur tube primaire, l'automate gère le profil des demandes d'analyses ainsi aucune manipulation humaine n'intervient.

Certains dosages ont été réalisés au niveau d'un laboratoire privé pour les patients de l'EPH Bouguirat avec la méthode chémoluminescence en utilisant un automate d'immunoanalyses multiparamétrique VIDAS® (coffret réactif de chez Bio-Mérieux)

### **1.6.2. Dosage des paramètres du bilan hépatique :**

Le bilan hépatique effectué consiste en le dosage dans le sérum des principaux marqueurs moléculaires de lésions hépatiques, que sont les transaminases (TGO et TGP), les phosphatases alcalines (PAL), la gamma glutamyl-transférase (GGT), la bilirubine indirecte (BIL indirect), la bilirubine directe (BIL Direct) et la C-réactive protéine (CRP)

La quantification de tous ces paramètres a été effectuée automatiquement à la suite d'une réaction en présence d'un réactif spécifique. En utilisant l'automate Beckmann Coulter à système SYNCHRON CX-9 (Tableau 6)

**Tableau IV:** Spécifications des réactifs et le type des tubes à essais utilisés pour le dosage des paramètres du bilan hépatique

Paramètre analysé	Tube utilisé	Réactifs
<b>TGO (ASAT)</b>	Héparine (ou sec, EDTA)	$\alpha$ -cétoglutarate, malate déshydrogénase, L'aspartate
<b>TGP (ALAT)</b>	Héparine (ou sec, EDTA)	$\alpha$ -cétoglutarate, lactate déshydrogénase, L-alanine
<b>Bilirubine T</b>	Héparine (ou sec, EDTA)	Benzoate de sodium, acide chlorhydrique, nitrite de sodium
<b>GGT</b>	Héparine (ou sec)	$\gamma$ -glutamyl-p-nitroaniline
<b>PAL</b>	Héparine (ou sec)	p-Nitrophényl-phosphate
<b>CRP</b>	EDTA	CRP050E

**Test pour Les hépatites virale C et B :**

Le teste utiliser pour rechercher la présence des anti corps et un deuxième test pour la confirmation si le résultat est positif (la présence des infections d'hépatite C ou B) selon l'anti corps ritualisé en utilisant deux principe celle de :

**ELISA direct**, pour détecter ou doser des anticorps.

**ELISA indirect**, la plus utilisée, pour détecter ou doser aussi des anticorps. La soul défiance c'est qu'Elle utilise un anticorps secondaire qui lui permet une meilleure sensibilité que l'ELISA direct.

**1.7. Les Normes utilisées :**

Pour cette étude : Un taux entre 20 et 30 ng/ml de vitamine D est considéré comme une insuffisance, un taux < 20 ng/ml est considéré comme une carence et un taux < 10 ng/m est considéré comme une carence sévère.

Les valeurs de références du bilan hépatique :

**Tableau V:** Valeurs de référence (valeurs jugées normal) aux laboratoires pour les paramètres du bilan hépatique.

TGP $\mu\text{l/L}$	TGO ( $\mu\text{l}$ )	PAL ( $\mu\text{l/L}$ )	GGT ( $\mu\text{l/L}$ )	Bilirubine (mg/l)	CRP (mg/l)
<b>H : 8 -35</b> <b>F : 6- 25</b>	<b>H : &lt;35</b> <b>F : &lt;25</b>	<b>H et F : 30-125</b>	<b>H : &lt;45</b> <b>F : &lt;35</b>	<b>H et F : &lt; 12</b>	<b>H et F : &lt;6</b>

## *RESULTATS ET DISCUSSION*

## 2. Résultats et discussion :

### 2.1. L'étude de répartition de l'échantillon :

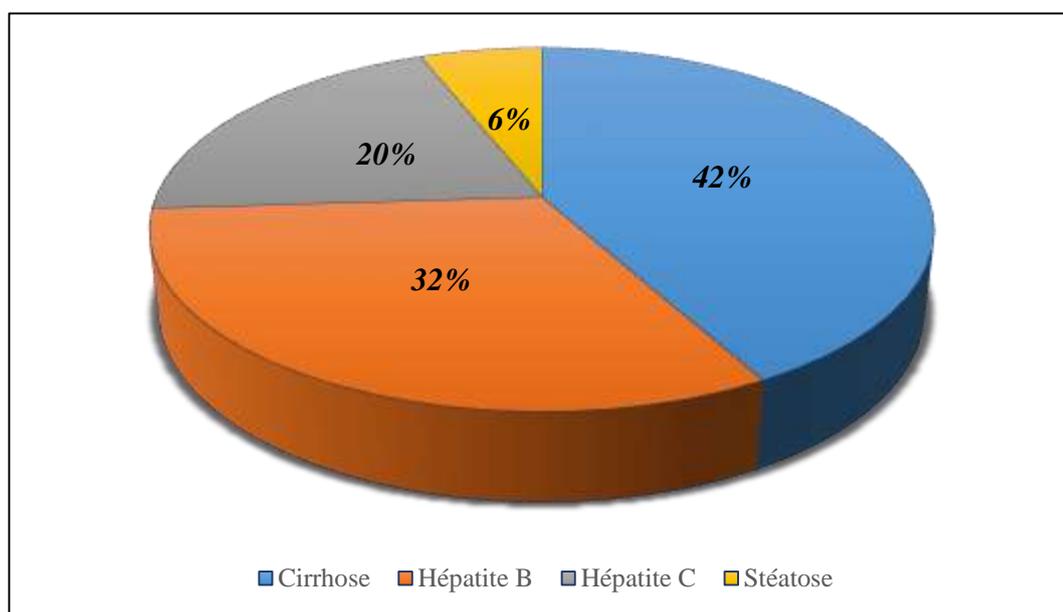
**Tableau VI:** Répartition des types de maladies hépatiques chez les femmes de l'échantillon selon les tranches d'âge

Les femmes : représentent 58% de la totalité des patients (n= 41)	
Tranche d'âge (ans)	Type de maladie (%)
≤ 31	Cirrhose = 15% Hépatite B = 40%
[32-61]	Cirrhose = 46% Hépatite B = 30% Hépatite C = 33% Stéatose = 40%
≥ 62	Cirrhose = 38% Hépatite B = 30% Hépatite C = 67% Stéatose = 60%

**Tableau VII:** Répartition des types de maladies hépatiques chez les hommes de l'échantillon selon les tranches d'âge.

Les hommes : représentent 42% de la totalité des patients (n=29)	
Tranche d'âge (ans)	Type de maladie (%)
≤ 31	Cirrhose=25% Hépatite B =17%
[32-61]	Cirrhose=63% Hépatite =B67% Hépatite C=63%
≥ 62	Cirrhose=13% Hépatite B=17% Hépatite C=38%

À noter que L'âge moyen de notre échantillon est de  $(46 \pm 17,41)$  ans.



**Figure 16:** Représentation de l'échantillon selon les maladies hépatiques en pourcentage (%)

L'étude de répartition de l'échantillon selon les types de maladies hépatiques montre que 42% des patients présentent un foie cirrhotique, 52% présentent une hépatite virale (32% hépatite B, 20% hépatite C), et 6% présentent un foie avec une stéatose (dont 100% concerne des patientes ménopausées et en post-ménopause).

## 2.2. Taux sérique de la vitamine D au terme des maladies :

**Tableau VIII:** Taux sérique de la vitamine D (ng/ml) en moyenne  $\pm$  écart-type chez les patients de notre échantillon selon les types de maladies hépatiques

Maladie	Cirrhose	Hépatite B	Hépatite C	Stéatose
<b>Moyenne <math>\pm</math> ET</b>	<b>10,09 <math>\pm</math> 0,35</b>	<b>12,5 <math>\pm</math> 0,78</b>	<b>21,4 <math>\pm</math> 1,363</b>	<b>14,33 <math>\pm</math> 1,18</b>

Le **tableau IX** présente la moyenne des taux de vitamine D la plus basse est retrouvée chez les cirrhotiques avec une concentration moyenne de  $10,09 \pm 0,35$  ng/ml par rapport aux patients qui présentent des atteintes avec moins de sévérités (les personnes présentant une stéatose et une

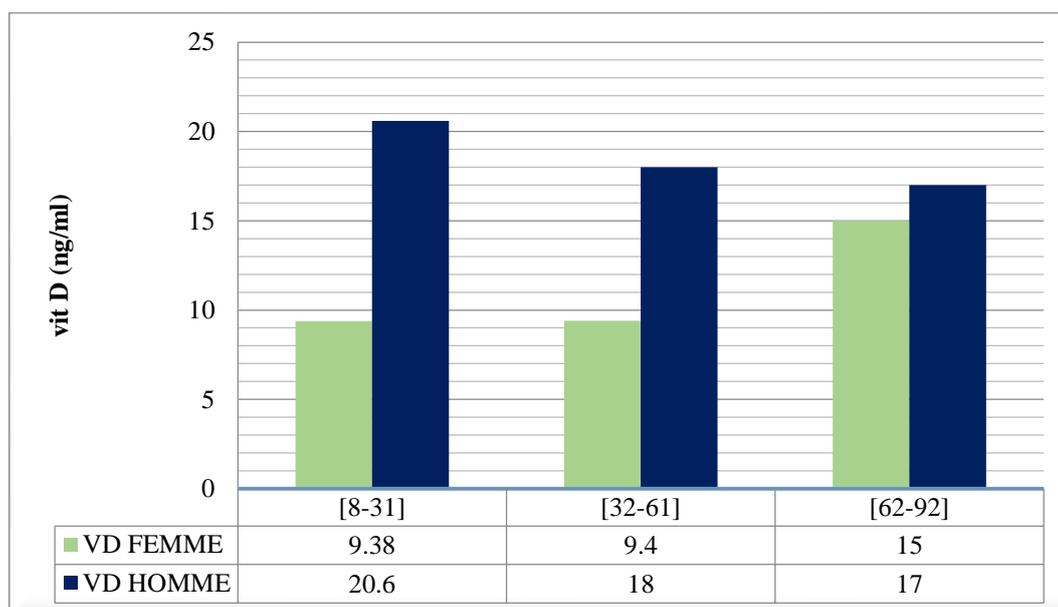
hépatite virale) ou les concentrations moyennes étaient de (14,33±1,180, 12,5±0,78, 21,4±1,363) ng/ml respectivement ; cette différence était significative.

La relation entre le vit D et la sévérité de la maladie du foie a été évaluée par **Tea et al. (2014)**, et **Zubia et al. (2018)** en utilisant le score de Child-Pugh ; un modèle de score de maladie hépatique utilisé pour déterminer l'état de la gravité de la maladie [80], [81]

Une insuffisance en vitamine D est documentée chez la majorité des patients atteints, en particulier ceux ayant une maladie avec un état avancé. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les valeurs de la vit D deviennent plus déficientes. D'autre étude qui révèle cette augmentation de carence en vit D chez les cirrhotiques est celle de **Paternostro et al.(2017)** sur 99 patients diagnostiqués avec une cirrhose du foie. [83]

### 2.3. Le Taux sérique de la vitamine D chez les patients en fonction du sexe et tranches d'âge (ans) :

Étude analytique de l'association entre le statut vitaminique D et le sexe et l'âge (**Figure 17**).



**Figure 18:**Répartition des taux de la vitamine D (ng/ml) en fonction du sexe et de l'âge (ans)

D'après nos résultats, nous avons remarqué que le taux de vitamine D est variable entre les tranches d'âge et les sexes, une différence significative ( $p < 0.05$ ) est enregistrée entre les teneurs en vit D des hommes par rapport à ceux des femmes.

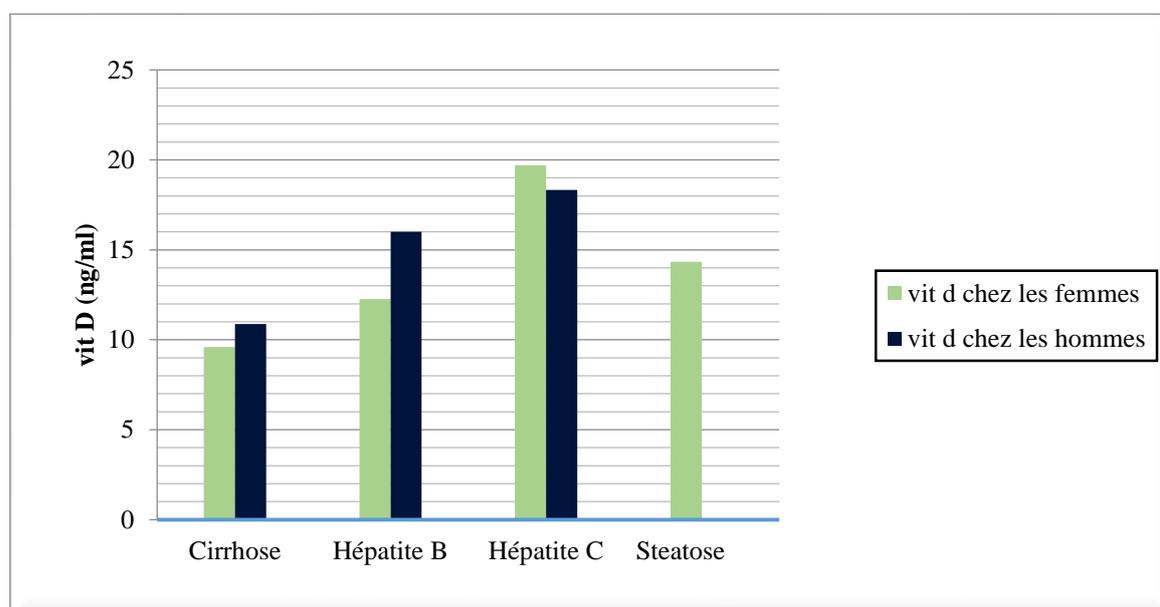
Dans notre étude, la moyenne du taux minimum de vit D parmi les sujets est de (9.38±0.12), et le maximum est de (20.6±1.77).

L'effet de l'âge est hautement significatif dans notre étude, les hommes âgés entre 8 ans et 31 ans présentent des valeurs en vit D plus importantes par rapport à celles enregistrées chez les sujets ayant plus de 62 ans (20.6 vs 17 ng/ml) respectivement.

Quant aux femmes, elles présentent des taux de vit D variables significativement avec l'âge, les jeunes âgées de moins de 31 ans présentent des valeurs largement inférieures par rapport aux valeurs de leurs aînées.

Nous avons remarqué que le taux de vitamines D diminue avec l'âge chez les femmes, à noter que cette diminution est significative ( $p < 0.05$ ).

#### 2.4. Prévalence de la concentration en vitamine D chez les personnes présentant une cirrhose, hépatite B et C et une stéatose du foie Figure 19 :



**Figure 20:** Répartition des valeurs de la vitamine D des patients selon le sexe et les types d'hépatopathies

Nous avons remarqué que le taux de la vitamine D est variable chez les patients en fonction du sexe et du type de maladie qu'ils présentent, une différence significative est enregistrée entre les teneurs en vitamines D des patients présentant une maladie plus sévère (cirrhose) par rapport à d'autres maladies.

La moyenne du taux minimum de vitamine D parmi les sujets était présente chez les femmes cirrhotiques soit ( $9,6 \pm 2,41$ ), et celle du taux maximum était présente chez les hommes présentant des hépatites virales de type C soit ( $18,33 \pm 1,87$ ).

Le risque de développer un foie cirrhotique a une tendance à être plus élevé pour des niveaux de vitamine D plus faibles, à noter que cette diminution est statistiquement significative.

Il ressort que chez les femmes Le risque de développer un foie cirrhotique et une stéatose du foie est plus clairement significatif par rapport aux hommes en fonction des taux de vitamine D plus bas ( $14,33 \pm 1,18$  ng/ml).

L'auteur **Barchetta et al, (2011)** ont objectivé aussi une corrélation entre les taux réduits en vitamine D et le développement d'une stéatose : Les patients atteints de stéatose avaient des taux sériques de 25(OH) vitamine D réduits par rapport aux sujets sans stéatose ( $14,8 \pm 9,2$  vs  $20,5 \pm 9,7$  ng/ml) [84]. La relation entre la stéatose et les taux réduits de 25(OH)vitamine D dépend également de l'âge (les femmes ménopausées et celles en post ménopause ont plus de risque de développer une stéatose).

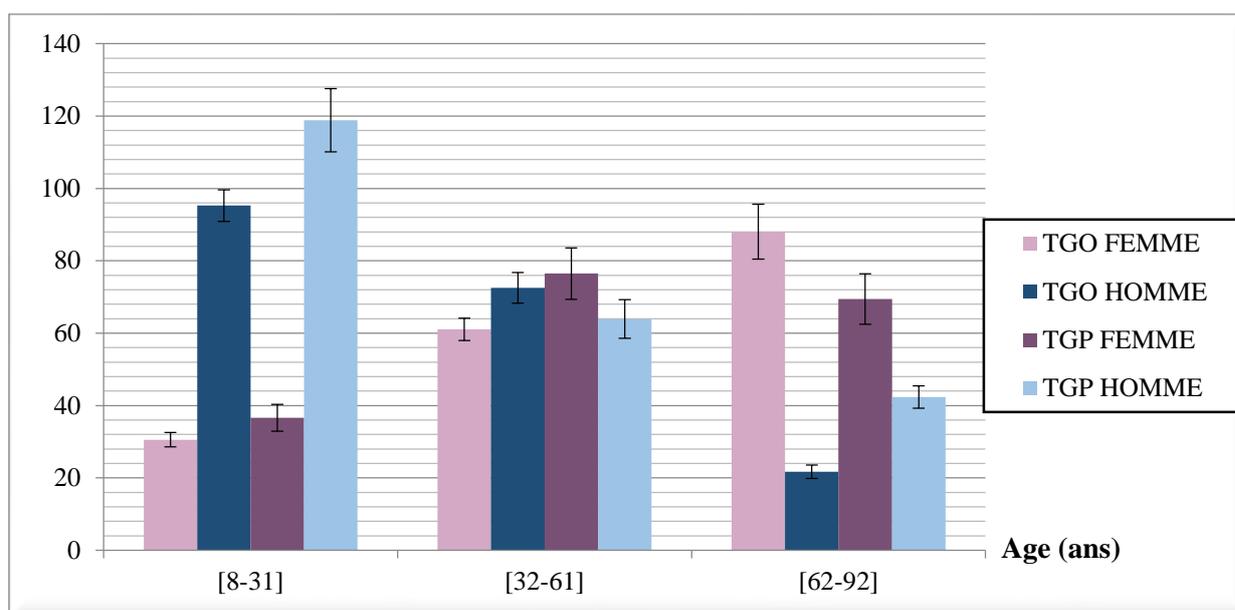
Bien que la prévalence de la stéatose du foie fût significativement élevée chez les femmes, elle était quasi nulle chez les hommes dans notre étude (zéro cas), **Stefano et al. (2017)** ont révélé que l'incidence était plus élevée chez les femmes ménopausées (7,5 %) / femmes en post-ménopause (6,1 %) que chez les femmes pré ménopausées (3,5 %)[85].

les femmes ménopausées ont une prévalence plus élevée de développer une stéatose par rapport aux hommes d'après les études

### **2.5. Les Taux sériques des paramètres du bilan hépatique (les transaminases, la bilirubine totale, GGT, PAL) chez les patients et leur corrélation avec le taux sérique de la vitamine D :**

Les résultats représentés en histogramme montrent que les taux des transaminases (**figure 22**) de la bilirubine totale (**figure 24**), GGT (**figure 26**) et PAL (**figure 28**) sont variable entre les tranches d'âge et les sexes.

### 2.5.1. Les transaminases chez les patients (Figure 21):



**Figure 22:** Répartition des valeurs de TGO (µl/L) TGP (µl/L) des patients selon le sexe et tranches d'âge (ans).

Le taux de TGO est variable entre les tranches d'âge et les sexes, une différence significative ( $p < 0.05$ ) est enregistrée entre les teneurs en TGO des hommes par rapport aux femmes dans l'intervalle d'âge [8-31], [32-61] et des femmes par rapport à ceux des hommes dans l'intervalle d'âge [62-92].

Dans notre étude, la moyenne du taux minimum de TGO parmi les sujets est de  $(95,28 \pm 4.36)$ , et le maximum est de  $(21,7 \pm 1,866)$  remarqué chez les hommes.

L'effet de l'âge est hautement significatif ; On remarque que les taux de TGO chez les hommes diminuent en fonction de l'âge, à noter que cette diminution est significative ( $p < 0.05$ ) dont la moyenne du taux maximum sont de  $(95,28 \pm 4,366; [8-31])$  et minimum  $(21.7 \pm 1.86; [62-92])$ . Tandis que chez les femmes, les taux de TGO augmentent en fonction de l'âge, à noter que cette augmentation est significative ( $p < 0.05$ ) dont la moyenne du taux minimum est de  $(30,54 \pm 1,973; [8-31])$  et maximum de  $(88.04 \pm 7,59 ; [62-92])$ .

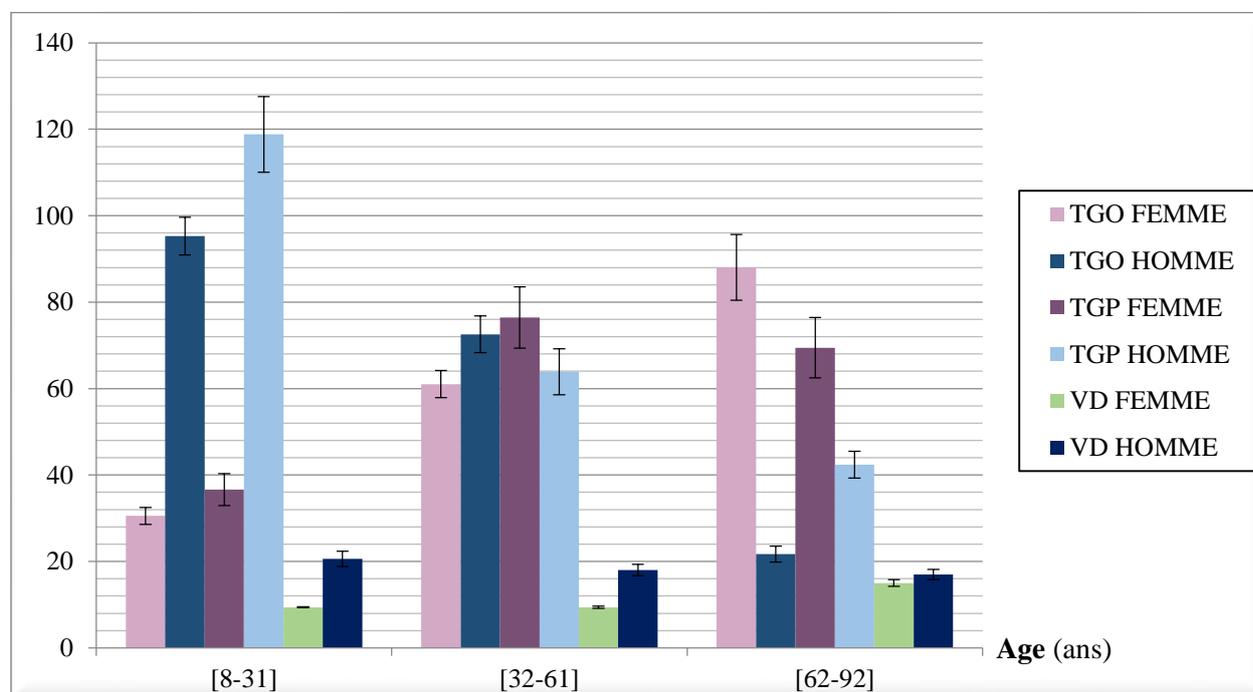
Le taux de TGP est variable suivant les tranches d'âge et les sexes, une différence significative est enregistrée entre les teneurs en TGP des hommes par rapport aux femmes chez les patients âgés <31ans et des femmes par rapport à ceux des hommes chez les patients âgés >32 ans.

L'effet de l'âge est hautement significatif ; On remarque que les taux de TGP sont diminués chez les hommes, à noter que cette diminution est significative ( $p < 0.05$ ) dont la moyenne du taux maximum est de ( $118,84 \pm 8,756$  ; [8-31]) et minimum de ( $42,38 \pm 3,08$  ; [62-92]). Tandis que chez les femmes les taux de TGO augmentent en fonction de l'âge dont la moyenne du taux minimum est de ( $36,62 \pm 3,72$  ; [8-31]) et maximum de ( $76,45 \pm 7,105$  ; [ $>31$ ]). À noter que ces résultats sont élevés par rapport aux normes (valeurs de références).

L'élévation des taux de TGP a été montrée par des études [86][87], dont certains chercheurs ont attribué les différences entre les sexes dans les taux de TGP aux différences hormonales entre les hommes et les femmes.

on remarque une élévation du taux de TGP par rapport au taux de TGO qui est significative chez les patients, cette différence a été évaluée par **Edoardo et al. (2005)** et en 2017 par **ROBERT et al. (2017)** montrant que les élévations de TGP par rapport au TGO sont plus spécifiques aux complications hépatique [87]–[89], Il a également été démontré que l'âge et le sexe ont des effets significatifs sur les niveaux de TGO et de TGP sériques [90].

#### A. Les transaminases et la vitamine D (Figure 23) :



**Figure 24:**Corrélation entre les taux de la vitamine D (ng/ml) et les valeurs des transaminases ( $\mu\text{l/L}$ ) des patients selon le sexe et tranches d'âge (ans).

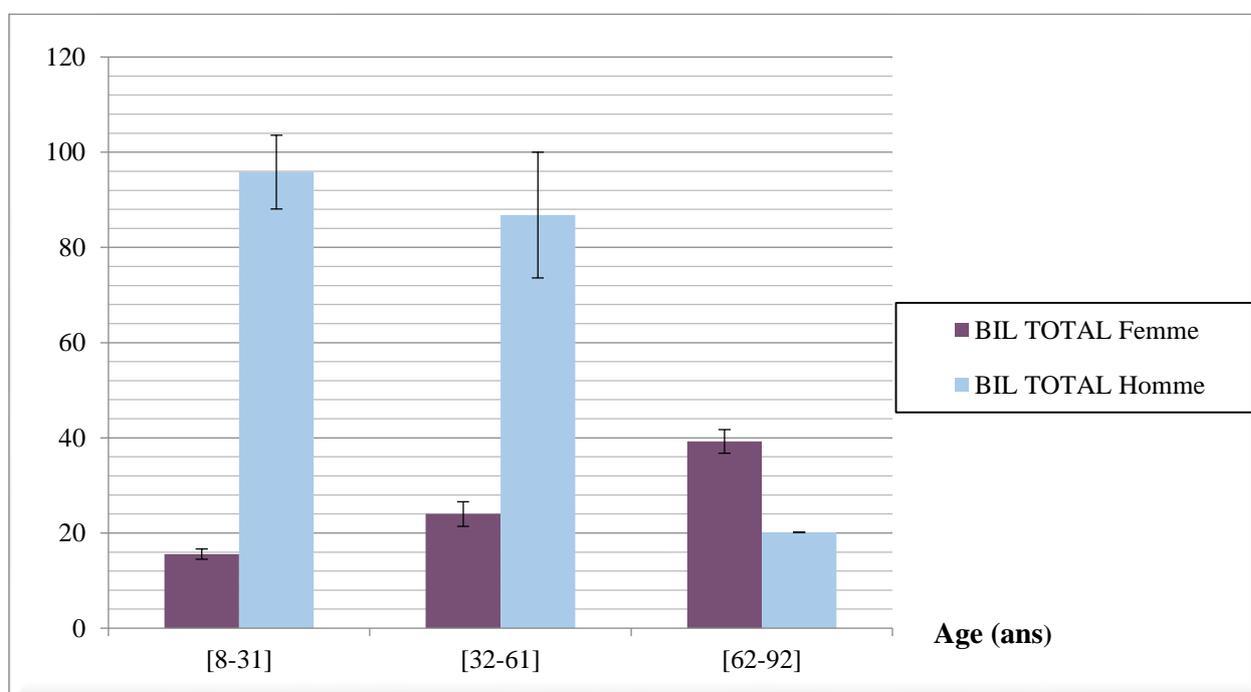
Nous retrouvons une forte corrélation inverse entre les taux en vitamine D et le taux de TGP ( $r = -0,3$ ) ; en effet, les valeurs en TGP ( $\mu\text{L/L}$ ) sont plus élevées pour des concentrations en vitamine D ( $\text{ng/ml}$ ) plus basses.

Nos résultats rejoignent le résultat de **Tea et al. (2014)** qui a trouvé une corrélation inverse dont le risque d'avoir un niveau élevé de TGP, avait tendance à être plus élevé pour des niveaux de vitamine D plus faibles [84], de même le résultat a été démontré par **Wang et al. (2020)** dont la moyenne des taux sériques inférieurs de 25(OH)D3 ( $13,46 \pm 4,65 \text{ ng/mL}$ ) tend à augmenter le taux de TGP [91], ainsi qu'une étude menée par **Liangpunsakul et al. (2011)** sur 308 adultes atteints de maladies digestives [92], montre une corrélation inverse entre l'élévation des niveaux de TGP et Vit D .

Bien que l'effet des suppléments en vit D pour mener le taux de la vitamine  $> 80 \text{ ng/ml}$  a réduit de façons significatives les taux en TGO, TGP [93].

Tandis que pour les taux de TGO nous ne retrouvons aucune corrélation avec les taux de la vitamine D ( $r = 0,05$ ), contrairement à la majorité des données de la littérature [84], [91], [93].

### 2.5.2. La bilirubine totale chez les patients (Figure 25) :

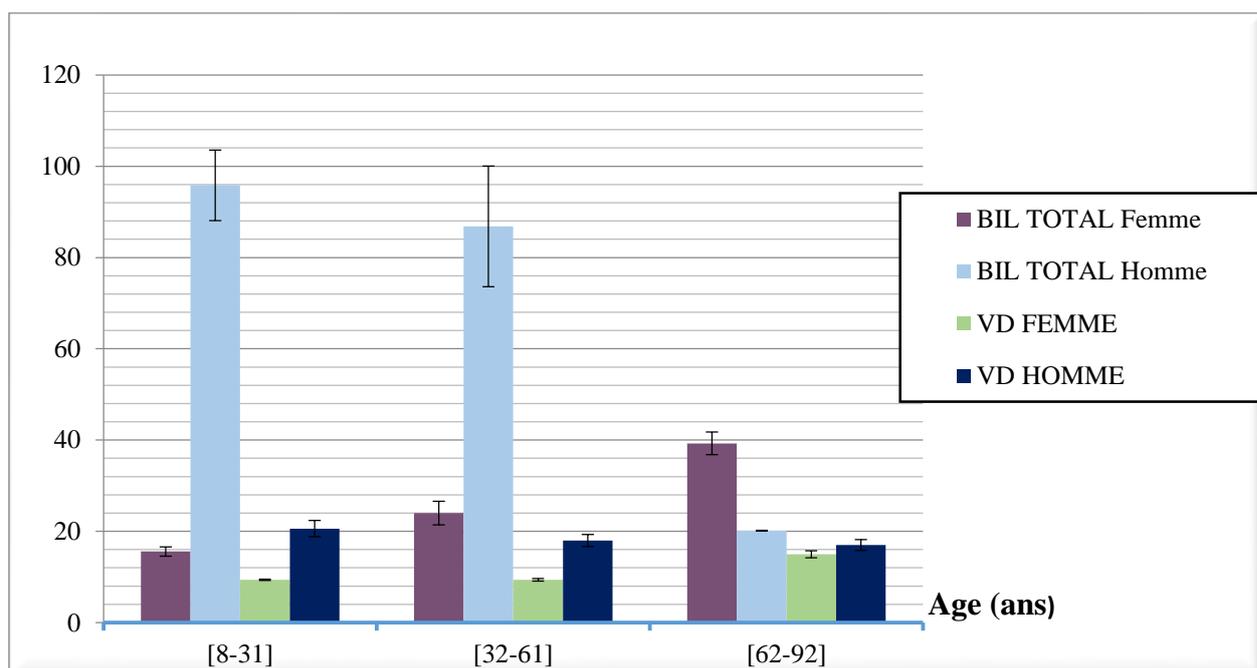


**Figure 26:** Répartition des valeurs de bilirubine totale (mg/L) des patients selon le sexe et les tranches d'âge (ans).

On remarque qu'une différence significative est enregistrée entre les teneurs en bilirubine totale des hommes par rapport à ceux des femmes chez les sujets ayant moins de 62 ans et une différence significative chez les femmes par rapport aux hommes chez les sujets de > 62 ans.

On remarque ainsi que les taux de bilirubine totale sont diminués chez les hommes en fonction de l'âge avec une diminution significative ( $p < 0.05$ ) dont la moyenne du taux maximum de bilirubine totale est de ( $95,833 \pm 7,7379$  ; [8-31]), et minimum est dans les normes ( $20.13 \pm 0.073$ ; [62-92]) chez les hommes. Tandis que chez les femmes les taux de bilirubine totale augmentent en fonction de l'âge et que cette augmentation est significative ( $p < 0.05$ ) dont la moyenne du taux de bilirubine totale minimum est de ( $15,567 \pm 7,73$  ; [8-31]) et maximum de ( $39,263 \pm 2.47$ ; [62-92]). des taux élevés de bilirubine ont été évalués par en **James et al, (1987)** montrant des taux significativement élevés chez les patients avec des complications hépatiques [94].

### B. La bilirubine totale et la vitamine D (Figure 27) :

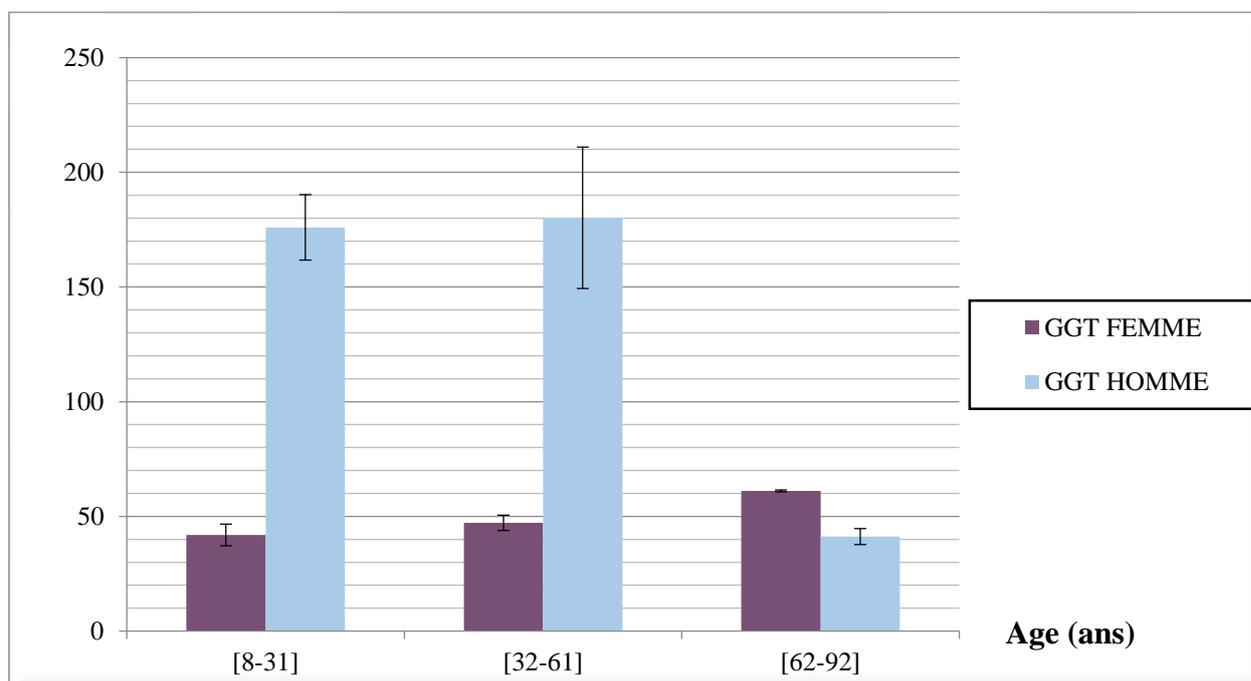


**Figure 28:**Corrélation entre les taux de la vitamine D et des valeurs de bilirubine totale

Il apparait qu'il existe une corrélation négative avec une différence significative ( $r = -0,11$ ,  $P < 0,05$ ) entre le taux de la vitamine D et le taux de bilirubine totale. D'autres études comme rapporté par **Khan et al. (2019)** rejoint nos résultats et retrouvent une corrélation significative

dans le niveau de vit D et l'albumine sérique et la bilirubine sérique ( $P < 0,05$ ), dont le taux moyen de vit D diminue avec l'augmentation du taux de bilirubine chez les patients présentant une maladie hépatique [95], une autre étude menée par G.-Y. Guo en 2015 sur 98 patients présentant des complications hépatiques. Le niveau de la 25(OH)D était inversement corrélé avec le taux de bilirubine ( $r = - 0,37$ ,  $P < 0,001$ ). Tandis que des réductions significatives de bilirubine totale ont été observées par **Tavakoli, al. (2019)** à la fin de la supplémentation en vitamine D [96].

### 2.5.3. Le gamma-GT chez les patients (GGT) (Figure 29):

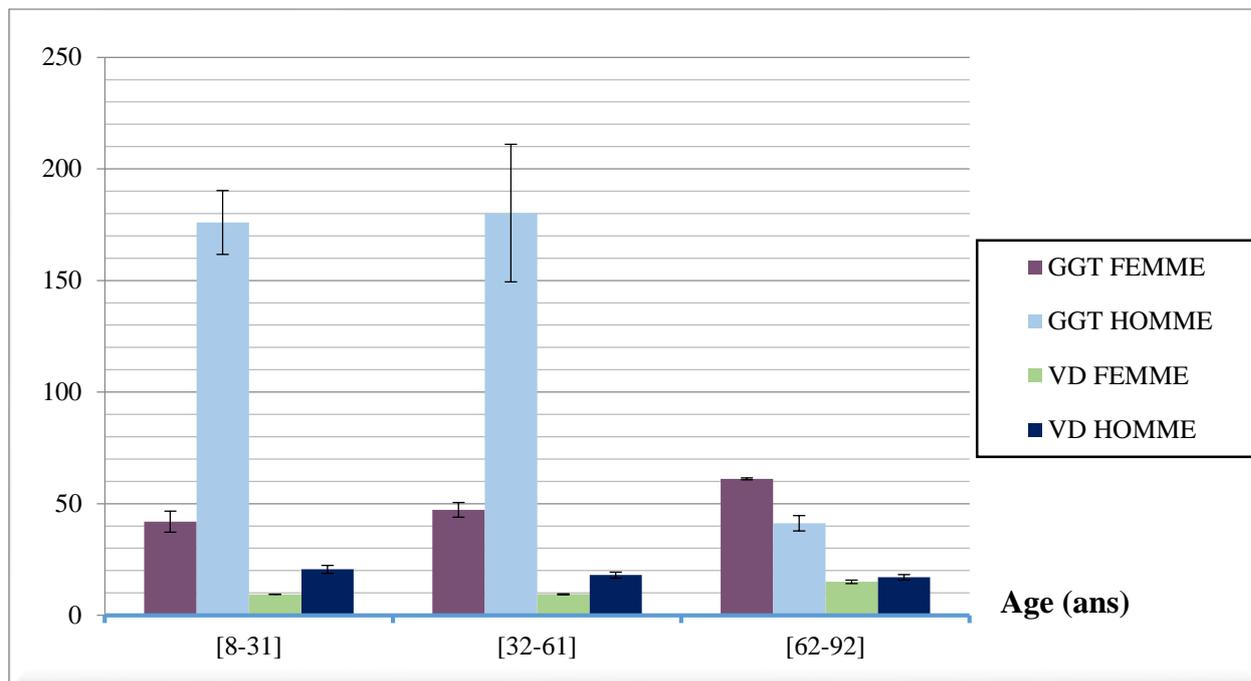


**Figure 30:** Répartitions des valeurs des GGT ( $\mu\text{L/L}$ ) des patients selon le sexe et les tranches d'âge (ans).

On observe que les taux de GGT reflètent une différence significative qui est enregistrée entre les taux de GGT des femmes par rapport aux tranches d'âge, on note que les valeurs sont proportionnelles avec l'âge.

Quant aux hommes, le taux de GGT est significativement plus élevé que chez les femmes dont les valeurs maximales sont notées chez les hommes à ( $180,18 \pm 30,8$  ; [32-61]) et ( $176 \pm 14,3$  ; [8-31]), ces résultats sont plus élevés  $> 45 \mu\text{L/L}$  chez les sujets ayant moins de 62 ans voire normale chez les patients  $> 62$  ans. Cette augmentation significative de GGT chez les patients et la prévalence des taux de GGT chez les hommes par rapport au femmes dont notre étude est en corrélation avec l'étude de [97].

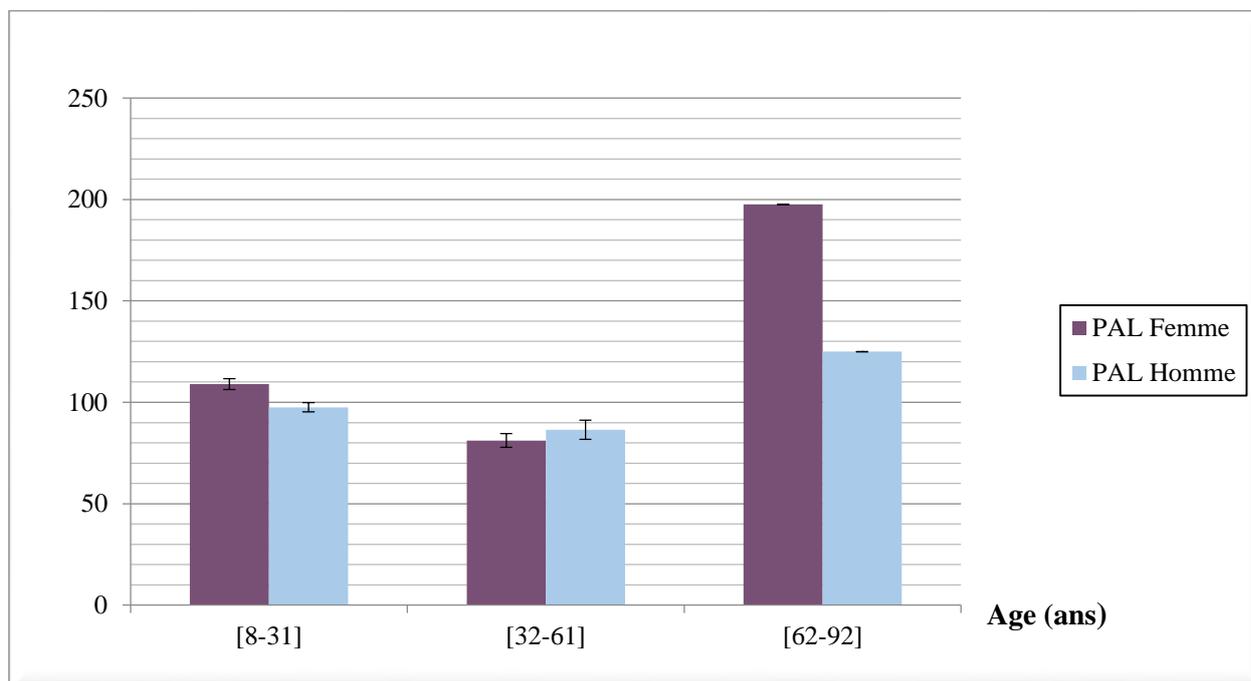
### C. Le gamma-GT (GGT) et la vitamine D (Figure 31) :



**Figure 32:**Corrélation des taux de la vitamine D (ng/ml) et les taux de GGT (μl/L) en fonction du sexe et tranches d'âge.

Dans notre étude, Il apparait qu'il existe une corrélation négative ( $r = -0,64$ ) entre la concentration en vitamine D (ng/ml) et la concentration en GGT (μl/L), cela a été démontré par **Skaaby et al. (2014)** sur 2,649 patients; une corrélation a été retrouvée pour des taux de vitamine D bas [98]. Le risque d'avoir un niveau élevé de GGT avait tendance à être plus important bien mais que non statistiquement significatifs, rejoignant les résultats de l'étude de **Hao et al. (2014)** [99].

#### 5.5.4. La phosphatase alcaline chez les patients (Figure 33) :

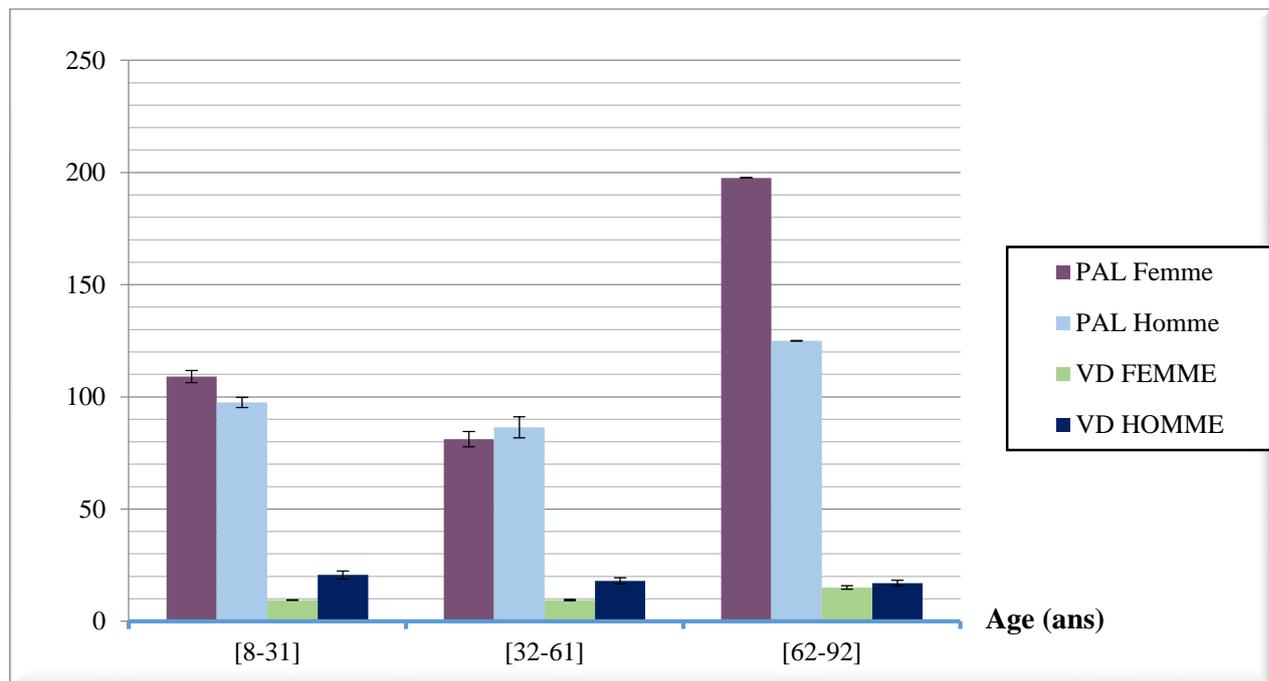


**Figure 34:** Répartitions des valeurs de PAL ( $\mu\text{L}$ ) des patients selon le sexe et tranches d'âge (ans).

Ces résultats montrent que la moyenne de PAL varie entre les normes soit  $197,58 \mu\text{L}$  et  $81,178 \mu\text{L}$ . A noter que 80% patients présentent un taux de PAL normale sauf le cas d'une augmentation remarquée chez les patientes âgées  $> 62$  ans ( $197,58 \pm 0.1$ ) ; dépend de l'âge par rapport aux femmes.

Le taux sérique normal de PAL rapporté par **Hill et al. (1967)** est le résultat des facteurs tels, la libération de l'enzyme des tissus, principalement du foie et des os [100], et le niveau élevé chez les femmes âgées  $> 62$  ans est causée par les maladies osseuses [101], les femmes ménopausées avaient des taux significativement plus élevés d'iso-enzyme spécifique des os de la phosphatase alcaline que les femmes pré-ménopausées [102].

### D. La phosphatase alcaline et la vitamine D (Figure 35):

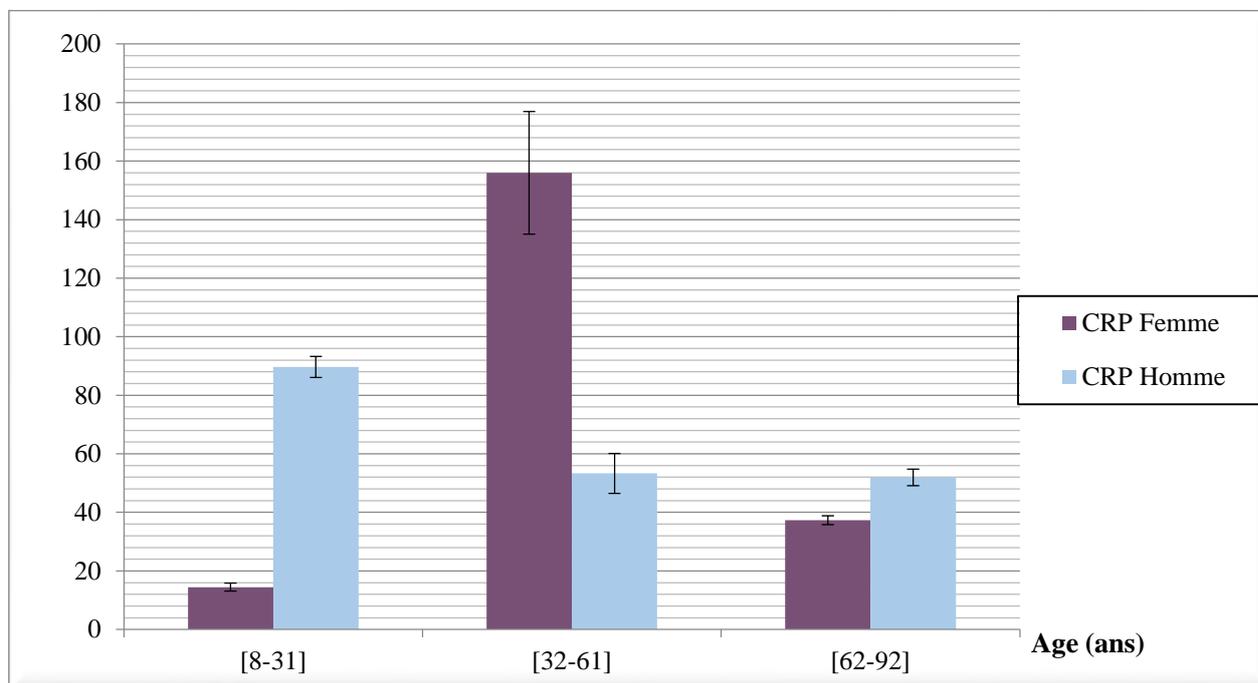


**Figure 36:**Corrélations des taux de vitamine D (ng/ml) et PAL (µl/L) des patients selon le sexe et les tranches d'âge(ans).

Dans notre étude, le taux de la vitamine D (ng/ml) est inversement corrélé ( $r = -0,53$ ) avec le taux du PAL (µl/L), à noter que la PAL reste dans les normes pour les 5/6 de notre population en fonction de l'âge, des études qui montrent cette corrélation est celle de **Zhuang et al. (2019)** qui ont constaté une corrélation inverse non significative entre la concentration en vitamine D et PAL avec ( $r = -0,23$ ,  $p = 0,003$ ) chez des patients présentant une anomalie hépatique [103], une étude [104] présente le même résultat chez les patients présentant des complications hépatiques, Le niveau de la 25(OH)D était inversement corrélé à des taux de PAL ( $r = -0,38$ ,  $P < 0,001$ ).

À noter que les taux sont élevés vu aux âges supérieurs des patients hépatiques qu'aux âges juniors. Il diminue à mesure que la bilirubine totale augmente [105].

### 5.5.5. Le marqueur de l'inflammation chez les patients CRP (La protéine C-Réactive) (Figure 37):

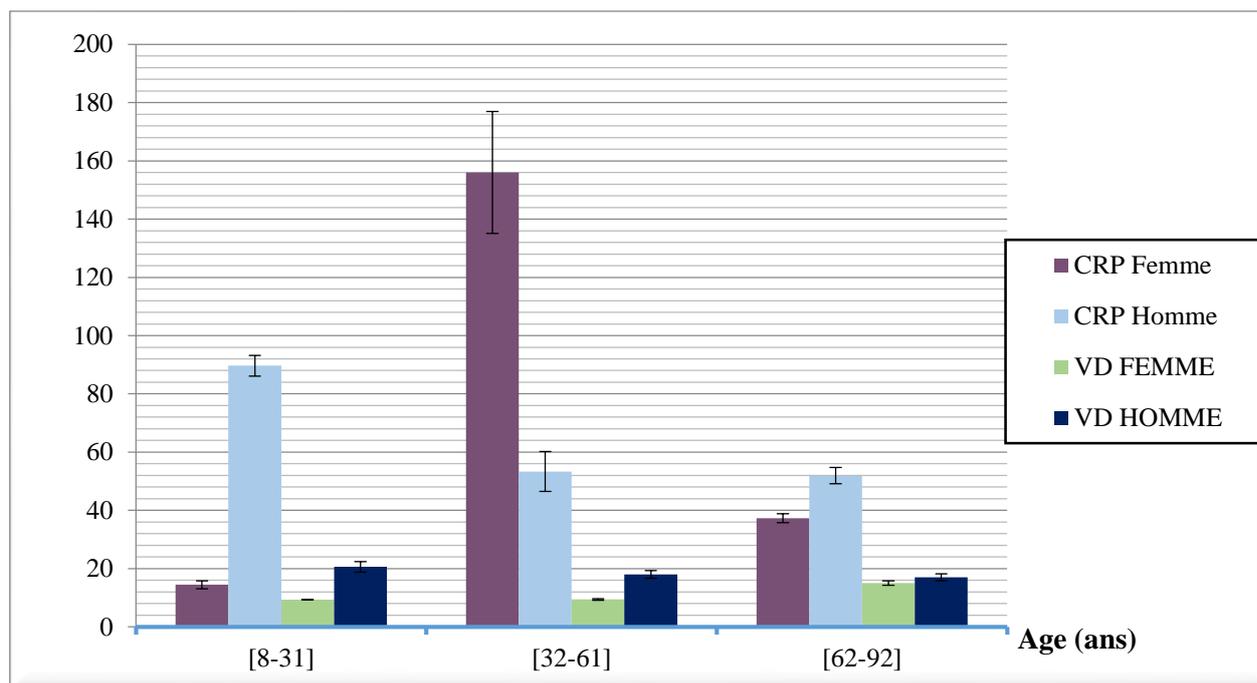


**Figure 38:** Répartitions des valeurs de CRP (mg/L) des patients selon le sexe et les tranches d'âge.

On remarque que la CRP est variable entre les tranches d'âge et les sexes. La CRP est significativement élevée chez tous les patients, dont la moyenne de la valeur minimale et maximale est notée chez les femmes à  $(14,467 \pm 1.38 ; [8-31])$ ,  $(156 \pm 20.9 ; [32-61])$  respectivement.

Le taux élevé de la CRP a été évalué par **Pieri et al. (2014)** montrant des taux significativement élevé chez les patients avec des complications hépatiques [106].

### E. La protéine C-Réactive et la vitamine D (Figure 39) :



**Figure 40:**Corrélation des taux de vitamine D (ng/ml) et CRP (mg/L) des patients selon le sexe et les tranches d'âge (ans).

Nous notons une corrélation inverse ( $r = -0.62$ ) entre les taux de CRP (mg/l) et le statut en vitamine D dans notre étude, cela a été démontré par **Kruit et al. (2016)** sur une large cohorte de patients présentant des maladies inflammatoires, La corrélation était hautement significative ( $p < 0,001$ ) avec un coefficient de régression ( $r = -0,879$ ) [107].

Nous observons une corrélation inverse dans les 2 sexes quelques soit l'âge.

Dans le groupe avec des maladies inflammatoires, l'augmentation des niveaux de 25(OH) vitamine D chez ces patients est associée à une diminution des niveaux de CRP, cela a été aussi démontré par **Sharifi et al. (2014)** dont le but était d'étudier l'effet d'une supplémentation par voie orale de la vitamine D sur divers paramètres chez les patients avec une stéatose hépatique pendant 12 mois, la hauteur a été  $24,5 \pm 3,8$  ng / ml en vitamine D en outre accompagnée d'une diminution dans le sérum de CRP  $3,25 \pm 0,68$  à  $2,28 \pm 0,44$  mg /L  $p = 0,06$  [108]

## *DISCUSSION GENERALE*

### 3. Discussion générale :

#### 3.1. Les principales limites de cette étude :

##### 3.1.1. La Période d'étude :

L'étude des patients était entre les mois d'octobre et mars. C'est la période automnale et hivernale, en 2014 et 2018 les études du nord d'Afrique [109],[110] ont abordé la relation entre les changements saisonniers et le statut de la vitamine D et ont montré que le taux de vitamine D est influencé en fonction de la période de l'année, avec un taux minimum à la sortie de l'hiver, une autre étude du même avis est celle de **Ford et al. (2005)** sur une population américaine [111].

Cette période d'étude ainsi le confinement que témoignait l'Algérie peut évidemment avoir eu un impact sur les résultats obtenus. Comme le montre l'étude de **Lippi et al. (2021)** des valeurs sériques de 25(OH)D significativement plus faibles ont été observées au cours de la période du post-confinement (fin mai et début décembre) de 2020 par rapport à la même période des 2 années précédentes [112].

##### 3.1.2. L'échantillon :

Les patients présentent une très grande variation de maladie hépatiques (l'échantillon très hétérogène).

Nous ne sommes pas en mesure d'enquêter sur le foie alcoolique, le foie atteint d'hépatite médicamenteuse, et le foie avec une maladie auto-immune en raison de la faible incidence dans la population régionale.

Le manque d'informations sur le bilan hépatique des patients sains avec un dosage de vit D ; cas témoins.

À notre connaissance, très peu d'études ont examiné l'association entre le statut en vitamine D et les enzymes hépatiques en particulier, et l'association entre le statut en vit D et le développement de maladie du foie.

Faire des Comparaisons avec la littérature publiée a été un défi, car les études sont très limitées.

### 3.2. La carence en vitamine D :

#### 3.2.1. En Fonction de Sexe :

Dans notre étude, le sexe féminin ressort comme un facteur de risque important d'une carence et d'une carence sévère en vitamine D, Comme le montre les études [113] ; les femmes sont au plus haut risque de carence en vitamine D, à cause de la faible exposition au soleil dont 80% de la population féminine de notre échantillon présente une faible exposition solaire à moins de 15min par jours (d'après les réponses au questionnaire), et le port du voile dans notre population, d'autres études concluent que ces facteurs de risque chez les femmes contribuent à une carence sévère [114].

#### 3.2.2. En fonction de l'âge :

L'âge apparaît comme un facteur de risque en carence vitaminique D. D'après nos résultats et dans des études menées par **Holick et al. (2007)** qui montrent que la carence en vit D est fréquente chez les sujets âgés [115] à cause d'une diminution de la fonction musculaire chez les sujets qui ont une concentration sérique de vit D inférieure à 40 ng/ml (100nmol/l), **Wilhelm-Leen et al. (2010)** se sont également intéressés aux personnes âgées > 60 ans et ont montré qu'une carence sévère en vitamine D (<15ng/ml) est associée à une augmentation de la fragilité musculaire et le développement de certaines maladies inflammatoires, tel que les maladies cardio-vasculaires [116]. À noter que l'âge dans notre population féminine n'était pas un facteur d'aggravation de l'état hépatique et cela est peut-être dû à la prévention répondue chez les femmes âgées de plus une vitaminothérapie systématique .

#### 3.2.3. Au terme de la maladie hépatique :

Dans notre étude, 100 % des sujets (n= 70) présentaient un taux de vitamine D < à 30 ng/ml. Dont 38% présentaient une carence sévère avec un taux de vitamine D  $\leq$  10 ng/ml, ces résultats sont corrélés avec les résultats de **J Arteh et al. (2010)**, qui ont noté une carence (92%) chez les patients atteints de maladie du foie et au moins un tiers d'entre eux souffrent d'une carence sévère de vitamine D  $\leq$  10 ng/ml [160,163], En effet, certains rapports ont montré qu'une faible concentration sérique de vitamine D prédit l'issue défavorable des maladies hépatiques avancées.[164,165,166] .

Ces taux réduits de la vit D (ng/ml) observés chez les patients présentant des maladies hépatiques chroniques s'expliquent par l'expression réduite des enzymes hépatiques impliquées dans l'hydroxylation de la vitamine D et par une fonction hépatique réduite, entraînant une

altération d'hydroxylation hépatique de la vitamine D. De plus, les maladies hépatique réduisent en l'occurrence la production des protéines de liaison à la vitamine D [121][122] diminuant la distribution de cette dernière dans les tissus. Une augmentation du catabolisme de la 25(OH)D et l'interruption de la circulation entéro-hépatique avec une absorption intestinale réduite due au carence de sels biliaires nécessaires à l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D sont tous des facteurs qui peuvent évidemment contribuer à la carence [123] .

Comme rapporté par **Petta et ses collègues**, les patients atteints de fibrose légère (un état de moins sévérité par rapport au cirrhose ) ont également des taux de vit D réduits, ce qui signifie qu'une fonction hépatique réduite seule est peu susceptible d'expliquer pleinement les taux inférieurs de 25(OH)D [117].

La prévalence élevée de la carence en vitamine D chez notre population d'étude est conforme aux causes traitées dans la première partie (**voir chapitre 1**). De plus, elle est peut-être due aussi à d'autres facteurs associés au mode de vie des patients tels qu'une faible exposition au soleil, une mauvaise nutrition surtout le régime imposé au patients par les médecins ou les nutritionnistes [124].

#### **A. La carence en vitamine D et la Cirrhose hépatique :**

Nous avons observé une carence sévère présente chez les cirrhotiques par rapport à d'autres patients. Nos constatations sont en accord avec d'autres études[125][126], notamment celle menée par **Zhao et al. (2016)** [127].

Une concentration sérique de vitamine D diminuée est liée avec la classe supérieure de Child-Pugh, le niveau de vit D a montré une corrélation négative significative avec le score de Child-Pugh ( $r = -0,7379$ ,  $P < 0,0001$ ) [128], [129]. **Fisher et al** ont trouvé des taux de vit D inférieurs corrélés avec la gravité de la maladie hépatique, suggérant aussi que le statut en vitamine D peut contribuer à la mortalité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

La possibilité que la vitamine D a un impact sur la physiologie du foie est soutenu par des preuves expérimentales indiquant que la vit D contrôle l'expression des gènes hépatiques [175,176] . De plus, le cytochrome P450 (une enzyme dégradant la forme active de la vit D) est significativement élevé chez les patients cirrhotiques.

Par conséquent, le déséquilibre de ces hydroxylases peut jouer un rôle clé dans la réduction des taux de la vit D chez les patients atteints de maladies chroniques du foie.

Nos résultats montrent une association significative de 25(OH)D avec le degré de dysfonctionnement hépatique et suggèrent que de faibles niveaux de 25(OH)D peuvent prédire la décompensation hépatique et la mortalité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique chronique [129].

### **B. La carence en vitamine D et la Stéatose hépatique :**

Dans notre étude, les femmes âgées > 31 ans présentent toutes une stéatose hépatique, une étude portant sur le même concept a démontré le facteur du sexe( féminin) dans le développement et la progression de la stéatose [85], Ces patientes présentent des taux réduits en vit D, une autre étude a démontré que la carence en vit D est plus fréquente chez les personnes atteintes de steatose que chez les personnes en bonne santé [132] , d'autres auteurs ont indiqué que le VDR qui régule les gènes du métabolisme des lipides hépatiques peut avoir un rôle dans le développement de la stéatose hépatique [133].

Roth et ses collègues, explique la cause de prévalence de la carence en vitamine D en utilisant un modèle de rat présentant une stéatose hépatique, et ils ont découvert qu'une carence en vit D entraînait une augmentation de l'inflammation hépatique [134] .

**Bozic et ses collègues** ont rapporté que le VDR hépatocytaire est induit tôt dans la stéatose et peut être un facteur préjudiciable dans la progression de la maladie [133], ils ont conclu que la diminution des taux sériques de 25(OH)D était corrélée à la sévérité histologique de la stéatose, y compris la stéatose hépatique et la fibrose, en exerçant un effet dose-dépendant sur l'accumulation de graisse dans les hépatocytes [133],[132],[135].

Les mécanismes possibles pour expliquer l'association entre le niveau de vit D et la stéatose hépatique comprennent l'amélioration de la sécrétion d'insuline , la résistance à l'insuline par la vit D [108], [136], une diminution de l'inflammation du tissu adipeux et de la fibrose hépatique via la régulation du récepteur de la vitamine D et de plusieurs cytokines, telles que l'interleukine 6, le TNF- $\alpha$  ou l'adiponectine (**chapitre 1**) .

**Shab-Bidar et al. (2012)** a prouvé que la vitamine D protège contre l'apparition et le développement de la stéatose, et il a été démontré que ce mécanisme implique la signalisation de la vitamine D-VDR, entraînant une réduction de l'expression de facteurs inflammatoires, tels que la CRP, et l'interleukine-6 [137].

### C. La carence en vitamine D et les hépatites virale C et B :

Dans la population étudiée 52% % des patients présentant des hépatopathies dont le taux maximum et minimum de la vitamine D (12,6 - 19,7) ng /ml.

L'infection virale causée par les virus de l'hépatite B et C (VHB et VHC), dont L'immunité cellulaire est cruciale dans la pathogenèse des hépatites.

Une étude a expliqué que les niveaux de vit D étaient corrélés avec la gravité de l'inflammation et de la fibrose dans l'hépatite C chronique et B [138].

Des expériences de culture cellulaire ont indiqué que la vit D peut réduire la charge virale du VHC ; **Yano et al** ont étudié les effets de la vit D sur la réplication de l'ARN du VHC en culture cellulaire, ils ont constaté que la vitamine D2 inhibe la réplication de l'ARN du VHC à des concentrations supérieures à ceux retrouvées dans la circulation [139]. Tandis qu'aucun rapport avec la réplication virologique d'hépatite B n'a été démontré.

**Sur ce fait farnik et al. (2013)** supposent que l'infection par le VHC elle-même peut affecter le métabolisme de la vitamine D, fournissant des preuves préliminaires qu'un effet viral direct potentiel sur la synthèse de la vitamine D pourrait être hypothétique [55] .

Une étude sicilienne de 97 patients avec le génotype 1 (G1) et 49 sujets sains, a prouvé qu'une faible teneur en vit D est associée à une fibrose et une faible RVS (réponse virologique soutenue) chez les patients sous IFN et ribavirine (traitement antivirale) [140]. De plus, les polymorphismes du gène VDR conduisant à une carence en vit D sont également associé à un échec thérapeutique et à une RVS non fonctionnelle.

#### 3.2.4. La vitamine D et les paramètres hépatiques :

La conversion locale observée de la vitamine D en ses formes actives dans les tissus extra-rénaux comme le foie suggèrent un effet possible de la vitamine D sur les fonctions hépatiques :

##### a) Les transaminases et la vitamine D :

Le TGP est considérée comme l'indicateur le plus spécifique de l'inflammation du foie puisqu'il se trouve principalement dans le foie, dans une étude par **Ruhl et al. (2009)**; le TGP avec des taux élevés était associé à la mortalité chez des adultes américains atteints d'une maladie du foie [141].

Notre étude révèle des valeurs en TGP plus élevées pour des concentrations en vit D plus basses. Tandis que, pour les taux de TGO nous ne retrouvons aucune corrélation avec les taux de la vit D, contrairement à la majorité des données de la littérature [93][91][98], Cependant, les résultats controversés de ces études pourraient être expliqués par le fait que la taille de notre échantillon était beaucoup plus petite et les participants présentaient une diversité de maladies dont chacune contribuait différemment aux fluctuations de ce niveau d'enzyme chez les patients. De plus, la présence du TGO dans les tissus extra-hépatiques et l'effet local de la vit D dans une maladie hépatique pourraient être les raisons pour laquelle nous n'avons trouvé aucune relation avec les taux de la vit D.

Une étude [139] a révélé la relation entre les patients atteints d'une anomalie hépatique et le dysfonctionnement rénale et osseux. Ces sujets ont des niveaux bas de calcium et de phosphore et un taux sérique de TGP plus élevé, dont il apparaît qu'après l'ajustement des taux de calcium et de calcitriol, il y avait une réduction observable dans les niveaux de TGP.

La relation entre le calcium et la vit D était largement expliquée.

Étant donné la forte association du TGP avec la mortalité due à une maladie du foie [141] nous pensons que tout effet d'ajustement des taux de calcium et de la vit D pourrait avoir un effet sur les taux des transaminases et la normalisation de ces derniers .

De plus, il apparaît qu'il existe un lien avec le rôle immunorégulateur et les taux de transaminases, Fait intéressant une étude clinique [142] rapporte que, parmi les patients traités par interféron- $\alpha$ (traitement), ceux dont les transaminases se normalisent et qui éliminent le virus, ont des taux plus élevés d'IL-12 dans leur sérum que ceux qui ne répondent pas au traitement., cette relation avec les cytokines productrice de l'IL-12 a été démontrée par le fait que l'élimination du virus a été associée à une réponse lymphocytaire T CD4 et CD8, fortement active contre le virus [143] Et que cette réponse apparaît précocement et atteint un pic au moment du maximum de la cytolysse hépatocytaire objectivée par l'augmentation du taux de transaminases .

De façon plus objectif le côté immunrégulateur de la vitamine et la relation de ce dernier avec les enzymes hépatiques peut expliquer leur corrélation avec les transaminases.

Plus récemment en **2020 Junaura et al** ont révélé une association positive entre les concentrations de TGP et celles de TGF- $\beta$  (un facteur de croissance important pour toutes sortes de fibrose tissulaire) sur l'ensemble d'une population d'adulte atteinte d'une maladie hépatique

[144], Il est à noter qu'il a été démontré l'importance du TGF- $\beta$  en tant que facteur critique déterminant une lésion hépatique, ainsi le fait qu'il soit lié à une augmentation de Th1 et une diminution de la réactivité Th2 respectivement, une corrélation entre les taux de TGP et ceux de TGF- $\beta$  notée ( $r = 0,31$  ;  $p = 0,0006$ ) [144].

Dans une autre étude [145], les auteurs ont constaté qu'une lésion hépatique avec une augmentation en TGF- $\beta$  se produisait dans les cellules parenchymateuses hépatiques des souris souffrant de carence en vit D, ce qui explique l'élévation des transaminases.

De même, une quantité adéquate de vit D dans l'alimentation (1000 UI/kg) pourrait supprimer l'inflammation hépatique, restreindre l'apoptose et protéger le foie des lésions et de la fibrose [145] ; L'étude examinant l'épuisement alimentaire de la vit D, a montré que la régulation à la hausse concomitante de TGF-1 et de MMP13 (suggérant l'activation de la voie TGF pour entraîner l'activation de la fonction hépatique (cellules étoilées).

En résumé, la lésion hépatique se développe chez les patients présentant une carence en vit D, ce qui provoque une inflammation, supprime les cytokines (Th2), déclenche l'apoptose.

Ces travaux indiquent la perte de l'homéostasie immunitaire impliquant le facteur TGF- $\beta$  qui pourrait être corrigée en adaptant un régime riche en vit D afin d'empêcher de la fibrose du foie, rappelant l'impact de TGF- $\beta$  sur ces transaminases.

#### **b) Bilirubine totale et la vitamine D :**

Nous retrouvons dans cette étude des niveaux de vit D inversement corrélés avec les taux de bilirubine totale chez tous les patients, ce résultat rejoint de nombreuses publications [93], [95],[146],[147].

Cela peut s'expliquer par une étude menée par **Guan et al** [148] objectif pour étudier les taux élevés de bilirubine chez des patients avec L'encéphalopathie bilirubinique ; augmentation brutale et marquée de la bilirubinémie, l'élévation des taux sériques de cytokines inflammatoires (produisant l'IL-1b) et de TGF a montré une forte corrélation avec les taux de bilirubine, ces niveaux d'expression augmentées étaient associés à l'événement et au développement de la maladie.

L'ensemble, de ces données suggèrent que l'augmentation du taux de bilirubine était corrélée aussi avec l'existence d'une maladie hépatique, en effet la bilirubine totale est un indicateur clé de la sévérité de cette maladie. [149]

Cibler les facteurs d'inflammatoires (interaction dans **chapitre 1**) et des TGF par la vit D est primordiale pour une diminution des taux de bilirubine totale.

**c) La gamma-GT et la vitamine D :**

Des études récentes montrent que la GGT sérique élevée peut être un biomarqueur de l'augmentation du stress oxydatif chez l'être humain. [150].

Dans une étude de la population américaine [141], une GGT élevée était associée à une mortalité à toutes causes confondues, maladie du foie, cancer et diabète .

La GGT affiche également la valeur pronostique ; **Emdin et al** ont rapporté que l'activité de la GGT sérique était liée à la mortalité cardiovasculaire chez les patients atteints de coronaropathie ces résultats suggèrent que ces changements pourraient en outre contribuer à un risque cardiovasculaire élevé surtout chez les personnes âgées. [151]

L'association entre l'élévation de la GGT et une mortalité accrue n'est pas clairement justifiée, une relation avec le stress oxydatif est l'hypothèse la plus soutenue.

Les facteurs impliqués sont un sujet de recherche récente liant la vit D avec les facteurs de stress oxydative (**chapitre 1**) et la GGT.

Dans notre étude, Il apparait qu'il existe une corrélation négative pour des teneurs de vit D basses, la corrélation non significative pourrait s'expliquer par le fait que les GGT sont présents dans les tissus extra-hépatiques, les études portant sur le lien entre la GGT et la vit D restent très limitées ; la seule preuve disponible sur ce lien provient de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). En effet, **Barchetta et al** ont démontré que les patients atteints de NAFLD ont de faibles concentrations de vit D et des taux élevés de GGT [132], **He et al** ont examiné le lien entre les taux sériques de la vit D et les taux sériques d'enzymes hépatiques chez 24229 adultes américains dans une étude transversale. Leurs résultats suggèrent un effet indésirable de la carence en vit D sur les GGT. [152]

Une explication possible de l'association entre la GGT et la vit D pourrait être le processus inflammatoire. L'accumulation de preuves actuelles, révèle que la stéatose ainsi que la carence en vit D sont fortement liées à l'inflammation, les cytokines et les adipokines jouent un rôle central dans les processus inflammatoires dont la forte relation avec la vit D était démontrée par des études.[153], [154]

**d) La phosphatase alcaline (PAL) et la vitamine D :**

D'après nos résultats, nous notons des taux normaux de la PAL chez les patients à l'exception des femmes âgées plus de 62 ans, cependant il manque des études qui cernent de façon plus spécifique le PAL et les patients avec des maladies hépatiques.

Dans l'étude menée par **Tavakoli et al. (2019)** il a été démontré qu'aucune différence significative était observée chez les patients après l'ajustement des taux en vit D, de plus il n'y avait aucun effet significatif de la vit D sur les valeurs de PAL dans deux groupes présentant des taux normaux et élevés du PAL [93].

Autre étude qui porte sur cette relation avec l'enzyme chez les personnes présentant l'ostéomalacie ou le rachitisme [155], qui ont conclu que les taux sériques de vitamine D n'étaient pas corrélés à une augmentation des taux sériques de phosphatase alcaline ni la carence provoquait une augmentation de l'enzyme.

Néanmoins, un lien entre des niveaux plus élevés de phosphatase alcaline et des niveaux inférieurs de la vit D était marqué [156],[157] La phosphatase alcaline est un marqueur de la résorption d'os, et son élévation chez des patients présentant des maladies rénales chroniques est associée à la détérioration de la densité minérale d'os [158],[159].

L'explication à ces études contradictoires avec la nôtre : c'est qu'il arrive que la carence soit assez sévère pour causer une augmentation de la PAL, ou que la carence en vitamine D a un seul impact sur la cascade impliquant la densité minérale d'os donc une PAL augmentée, comme démontrée chez notre population de femmes post ménopausée, et c'est parce que notre échantillon avait une très large gamme de niveaux moyens de phosphatase alcaline (97 et 197 µl/L).

**e) La protéine C-réactive et la vitamine D :**

Une association entre le statut de vit D et la CRP est notée, cette association rejoint les résultats de différentes études[160][161][162]

**A. Kruit, P. Zanen** qui ont montré la différence des niveaux de CRP entre les groupes de maladies inflammatoires et non inflammatoires qui est devenue plus prononcée à mesure que les niveaux de la vit D diminuent, tandis que les niveaux de CRP augmentent entre les deux groupes [107]

Une étude récente montre que les taux élevés en vit D étaient associés à une diminution d'une CRP de taux élevés > 6mg/l par rapport aux patients ayant des taux de CRP normaux [163].

Cette corrélation entre un statut bas en vit D et les taux élevés de la CRP pourrait être expliquée par le fait que la vit D empêche la voie des cellules de lymphocytes Th1 par l'effet direct sur la voie des Th2 ce qui signifie qu'il pourrait réduire la production de cytokines inflammatoires et induisent une réponse anti-inflammatoire, de plus d'autres interactions introduits après l'activation du VDR induit une diminution des cytokines pro inflammatoires et du facteur de nécrose tumorale (voir **chapitre 1**), c'est l'effet anti-inflammatoire de la vit D qui module les cellules immunitaires et les voies de signalisation, cet effet a été indiqué par la réduction de la CRP, dans une étude [163], les patients présentant une stéatose hépatique avec une supplémentation en vit D montrait une réduction significative de la concentration en CRP. bien que la CRP est corrélée aux caractéristiques histopathologiques de la NAFLD indépendamment des autres facteurs de risque

À noter que cet état d'inflammatoire se manifeste en boucle (rétroaction), prouvé par **Carlson et al. (2013)** dont les niveaux élevés de CRP peuvent conduire à des faibles niveaux de 25(OH)D, et la réduction de la vit D contribue au dérèglement des réponses immunitaires et inflammatoires [164]

Dans l'ensemble, ces résultats ont révélé que la coexistence d'une carence en vit D pourrait aggraver l'inflammation et la nécrose hépatique. Par conséquent, empêchant l'augmentation des taux sériques de CRP serait une stratégie importante pour ralentir la progression de maladie hépatique et diminuer le risque de développer des maladies cardiovasculaires[108]

# *CONCLUSION*

La carence en vitamine D semble fréquente dans les hépatopathies. Son insuffisance sévère se rait impliquée dans l'aggravation de l'état hépatique et aurait des conséquences extra-hépatiques altérant la qualité de la vie voire le pronostic vital des patients, surtout les personnes cirrhotiques qui nécessitent une attention particulière à l'égard de leur mode de vie

Les adultes avec une fonction hépatique compromise sont déficients et particulièrement vulnérables aux conséquences de la carence en vitamine D comprenant la progression et l'aggravation des maladies du foie.

En accord avec les données de la littérature, l'étude de la relation entre le statut vitaminique D et les différents paramètres du bilan hépatique a révélé une corrélation inverse avec le taux de TGP, GGT, PAL, bilirubine totale et CRP tandis qu'aucune relation avec les taux de TGO n'a été enregistré d'après nos résultats.

Le niveau de vitamine D peut être affecté par une formation anormale de bile ou la fonction de synthèse hépatique dans les maladies du foie, et à son tour, le déficit en vitamine D peut avoir des effets négatifs sur la progression de la maladie et donc le bilan hépatique.

Par conséquent, il est important de considérer le rôle crucial de la vitamine D sur le développement et l'évolution des maladies du foie et le rôle important du foie sur le métabolisme de la vitamine D.

Au terme de notre travail, il nous semble intéressant de formuler certaines recommandations utiles en initiant avec la détermination du statut vitaminique D chez toute personne atteinte d'une maladie hépatique par un dosage sérique de la 25 hydroxy-vitamine D.

le dosage de la vitamine D chez ces patients doit être recommandé pour empêcher le développement de l'ostéoporose en raison de l'altération de l'homéostasie minérale, il devrait être également étendue à toutes les situations au cours desquelles l'objectif thérapeutique est d'obtenir un taux optimal de 25(OH)D, la HAS rappelle les indications de dosage de vitamine D reconnues à ce jour en Europe : Rachitisme, Ostéomalacie, Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté, et prise en charge des personnes âgées faisant des chutes répétées.

Actuellement, l'Endocrine Society conseille un dosage de la vitamine D pour les personnes souffrant d'insuffisance hépatique ou de malabsorption et un dépistage d'une carence en vitamine D chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique ou grave (comme le cas

des personnes cirrhotiques) et de corriger les niveaux de vitamine D pour la santé des os et à des fins préventives.

À travers la littérature, on constate qu'il existe encore un débat important sur l'éventuel effet thérapeutique de la supplémentation en vitamine D dans les maladies hépatiques. Il faut dire que la compréhension de la vitamine D et de ses différents rôles dans ce domaine est en évolution ; Des études sont nécessaire pour démontrer l'effet d'ajustement des taux de la vitamine D sur les enzymes hépatiques et sur l'inflammation chez les patients atteints de NAFLD, d'hépatites virales ou cirrhose.

En Algérie, la prévalence de la répartition des hépatites virales est notée comme une atteinte courante qui affecte la population, Une étude de plus grande ampleur sur un échantillon homogène de notre population algérienne avec des critères de sélection appropriés, serait souhaitable afin d'évaluer le lien avec la carence répertoriée dans la population et étudier également chaque maladie, et d'avoir une idée plus précise sur l'impact de l'hypovitaminose D et ses effets sur le foie et les enzymes hépatique ainsi sur des voies de signalisation induites par le TGF- $\beta$  qui sont impliquées dans différentes étapes de la physiologie et de la pathologie du foie. De plus, la relation de la vitamine D et les facteurs TGF ainsi que la relation de ce dernier avec les enzymes hépatiques notamment les transaminases et la bilirubine, offrent une opportunité de futures recherches reliant ces facteurs, et de cibler le rôle immunologique pour aider à trouver de meilleures stratégies de règlement d'enzyme hépatique. et de mettre en valeur l'importance de la CRP pour stopper les manifestations cardiovasculaires.

Il paraît licite d'envisager des dosages à titre systématique par un enrichissement alimentaire

## *La liste bibliographique*



- [1] J. C. Guillaud, “Les vitamines liposolubles (A, D, E et K),” *EMC, Endocrinol.*, pp. 1–21, 2009.
- [2] J.-C. Guillaud, *La vitamine D (Coll. Professions santé)*. Lavoisier, 2015.
- [3] E. Mallet, “Vitamine D,” *J. Pédiatrie Puériculture*, vol. 27, no. 1, pp. 29–38, 2014.
- [4] A. Schmid and B. Walther, “Natural vitamin D content in animal products,” *Adv. Nutr.*, vol. 4, no. 4, pp. 453–462, 2013.
- [5] J.-F. Landrier, “Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d’action,” *Cah. Nutr. Diététique*, vol. 49, no. 6, pp. 245–251, 2014.
- [6] R. P. Heaney, “Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency,” *The American journal of clinical nutrition*, vol. 80, no. 6 Suppl. Am J Clin Nutr, 2004, doi: 10.1093/ajcn/80.6.1706s.
- [7] M. C. Chapuy *et al.*, “Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population,” *Osteoporos. Int.*, vol. 7, no. 5, pp. 439–443, 1997, doi: 10.1007/s001980050030.
- [8] M. Holick, L. Matsuoka, and J. Wortsman, “Age, vitamin D, and solar ultraviolet,” *Lancet (British Ed.)*, vol. 2, no. 8671, pp. 1104–1105, 1989.
- [9] M. Touvier *et al.*, “Determinants of vitamin D status in Caucasian adults: influence of sun exposure, dietary intake, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, and genetic factors,” *J. Invest. Dermatol.*, vol. 135, no. 2, pp. 378–388, 2015.
- [10] B. K. Armstrong and A. Krickler, “The epidemiology of UV induced skin cancer,” *J. Photochem. Photobiol. B Biol.*, vol. 63, no. 1–3, pp. 8–18, 2001.
- [11] P. O. Lang, N. Samaras, D. Samaras, and R. Aspinall, “How important is vitamin D in preventing infections?,” *Osteoporos. Int.*, vol. 24, no. 5, pp. 1537–1553, May 2013, doi: 10.1007/s00198-012-2204-6.
- [12] S. M. Lee, D. W. Jun, Y. K. Cho, and K. S. Jang, “Vitamin D deficiency in non-alcoholic fatty liver disease: The chicken or the egg?,” *Clin. Nutr.*, vol. 36, no. 1, pp. 191–197, 2017, doi: 10.1016/j.clnu.2015.10.017.

- [13] N. Nemazannikova, K. Antonas, and C. R. Dass, "Vitamin D: Metabolism, molecular mechanisms, and mutations to malignancies," *Mol. Carcinog.*, vol. 53, no. 6, pp. 421–431, Jun. 2014, doi: 10.1002/mc.21999.
- [14] I. Orlov, N. Rochel, D. Moras, and B. P. Klaholz, "Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA," *EMBO J.*, vol. 31, no. 2, pp. 291–300, Jan. 2012, doi: 10.1038/emboj.2011.445.
- [15] A. F. Reis, O. M. Hauache, and G. Velho, "Vitamin D endocrine system and the genetic susceptibility to diabetes, obesity and vascular disease. A review of evidence," *Diabetes Metab.*, vol. 31, no. 4, pp. 318–325, 2005.
- [16] H. Elangovan, S. Chahal, and J. E. Gunton, "Vitamin D in liver disease: Current evidence and potential directions," *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, vol. 1863, no. 4. Elsevier B.V., pp. 907–916, Apr. 01, 2017, doi: 10.1016/j.bbadis.2017.01.001.
- [17] J. W. Pike, "Vitamin D<sub>3</sub> receptors: Structure and function in transcription," *Annual Review of Nutrition*, vol. 11. Annual Reviews Inc., pp. 189–216, 1991, doi: 10.1146/annurev.nu.11.070191.001201.
- [18] K. M. Dixon and R. S. Mason, "Vitamin D," *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, vol. 41, no. 5. Pergamon, pp. 982–985, May 01, 2009, doi: 10.1016/j.biocel.2008.06.016.
- [19] M. F. Holick, "Vitamin D: photobiology, metabolism of action, and clinical applications," *Prim. Metab. Bone Dis.*, 1999.
- [20] T. Huet, "EXPLOITATION DE LA RELATION STRUCTURE-FONCTION DU RÉCEPTEUR NUCLÉAIRE DE LA VITAMINE D POUR L'ÉLUCIDATION DES MÉCANISMES DE LA SIGNALISATION DE LA VITAMINE D." Université de Strasbourg, 2010.
- [21] M. R. Haussler, P. W. Jurutka, M. Mizwicki, and A. W. Norman, "Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 $\alpha$ , 25 (OH) 2vitamin D<sub>3</sub>: genomic and non-genomic mechanisms," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 25, no. 4, pp. 543–559, 2011.

- [22] K. Kragballe, "Vitamin D analogues in the treatment of psoriasis," *J. Cell. Biochem.*, vol. 49, no. 1, pp. 46–52, 1992.
- [23] H. F. DeLuca, "The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine 1," *FASEB J.*, vol. 2, no. 3, pp. 224–236, 1988.
- [24] G. Jones, S. A. Strugnell, and H. F. DeLUCA, "Current understanding of the molecular actions of vitamin D," *Physiol. Rev.*, 1998.
- [25] A. W. Norman, "From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health," *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 88, no. 2, pp. 491S-499S, 2008.
- [26] M. Liu, M.-H. Lee, M. Cohen, M. Bommakanti, and L. P. Freedman, "Transcriptional activation of the Cdk inhibitor p21 by vitamin D3 leads to the induced differentiation of the myelomonocytic cell line U937.," *Genes Dev.*, vol. 10, no. 2, pp. 142–153, 1996.
- [27] S. S. Jensen, M. W. Madsen, J. Lukas, L. Binderup, and J. Bartek, "Inhibitory effects of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 on the G1–S phase-controlling machinery," *Mol. Endocrinol.*, vol. 15, no. 8, pp. 1370–1380, 2001.
- [28] B. J. BOYLE, X.-Y. ZHAO, P. COHEN, and D. FELDMAN, "Insulin-like growth factor binding protein-3 mediates 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D3 growth inhibition in the LNCaP prostate cancer cell line through p21/WAF1," *J. Urol.*, vol. 165, no. 4, pp. 1319–1324, 2001.
- [29] F. Jiang, P. Li, A. J. Fornace Jr, S. V Nicosia, and W. Bai, "G2/M arrest by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 in ovarian cancer cells mediated through the induction of GADD45 via an exonic enhancer," *J. Biol. Chem.*, vol. 278, no. 48, pp. 48030–48040, 2003.
- [30] N. L. Shan *et al.*, "Vitamin D compounds inhibit cancer stem-like cells and induce differentiation in triple negative breast cancer," *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 173, pp. 122–129, 2017.
- [31] I. N. Sergeev, "Regulation of apoptosis in adipocytes and breast cancer cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3: a link between obesity and breast cancer," *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.*, vol. 14, no. 3, pp. 99–106, 2013.

- [32] R. F. Chun, P. T. Liu, R. L. Modlin, J. S. Adams, and M. Hewison, "Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis," *Front. Physiol.*, vol. 5, p. 151, 2014.
- [33] J. R. Mora, M. Iwata, and U. H. Von Andrian, "Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 8, no. 9, pp. 685–698, 2008.
- [34] T.-T. Wang *et al.*, "Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression," *J. Immunol.*, vol. 173, no. 5, pp. 2909–2912, 2004.
- [35] A. F. Gombart, N. Borregaard, and H. P. Koeffler, "Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>," *FASEB J.*, vol. 19, no. 9, pp. 1067–1077, 2005.
- [36] L. Piemonti *et al.*, "Vitamin D<sub>3</sub> affects differentiation, maturation, and function of human monocyte-derived dendritic cells," *J. Immunol.*, vol. 164, no. 9, pp. 4443–4451, 2000.
- [37] D. Mazzeo, P. Panina-Bordignon, H. Recalde, F. Sinigaglia, and D. D'Ambrosio, "Decreased IL-12 production and Th1 cell development by acetyl salicylic acid-mediated inhibition of NF- $\kappa$ B," *Eur. J. Immunol.*, vol. 28, no. 10, pp. 3205–3213, 1998.
- [38] D. M. Provvedini, C. D. Tsoukas, L. J. Deftos, and S. C. Manolagas, "1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors in human leukocytes," *Science (80-. )*, vol. 221, no. 4616, pp. 1181–1183, 1983.
- [39] T. P. Staeva-Vieira and L. P. Freedman, "1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits IFN- $\gamma$  and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4<sup>+</sup> T cells," *J. Immunol.*, vol. 168, no. 3, pp. 1181–1189, 2002.
- [40] L. E. Jeffery *et al.*, "1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3," *J. Immunol.*, vol. 183, no. 9, pp. 5458–5467, 2009.

- [41] J. Chen, D. Bruce, and M. T. Cantorna, "Vitamin D receptor expression controls proliferation of naive CD8<sup>+</sup> T cells and development of CD8 mediated gastrointestinal inflammation," *BMC Immunol.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–11, 2014.
- [42] M. Willheim *et al.*, "Regulatory effects of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on the cytokine production of human peripheral blood lymphocytes," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 84, no. 10, pp. 3739–3744, 1999.
- [43] L. E. Bartels, S. P. Jørgensen, J. Agnholt, J. Kelsen, C. L. Hvas, and J. F. Dahlerup, "1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and dexamethasone increase interleukin-10 production in CD4<sup>+</sup> T cells from patients with Crohn's disease," *Int. Immunopharmacol.*, vol. 7, no. 13, pp. 1755–1764, 2007.
- [44] S. Chen, G. P. Sims, X. X. Chen, Y. Y. Gu, S. Chen, and P. E. Lipsky, "Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> on human B cell differentiation," *J. Immunol.*, vol. 179, no. 3, pp. 1634–1647, 2007.
- [45] "Douillard C. Carence en vitamine D de l'Adulte : quoi de neuf?. CERM. 2009. [Internet]. [cité 25 août 2015]. Disponible sur: [http://cerm.univlille2.fr/2009/resumes/2009-09le18com\\_vit-d.pdf](http://cerm.univlille2.fr/2009/resumes/2009-09le18com_vit-d.pdf)." .
- [46] R. Bouillon *et al.*, "Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice," *Endocr. Rev.*, vol. 29, no. 6, pp. 726–776, 2008.
- [47] "Les fondamentaux de la pathologie digestive.," paris: Elsevier Masson, 2015, pp. 1–39.
- [48] B. JP, "P," *Hépatologie Clin.*, pp. 259–298, 1993.
- [49] T. Germain, S. Favelier, J.-P. Cercueil, A. Denys, D. Krausé, and B. Guiu, "La segmentation hépatique : trucs et astuces pratiques," *J. Radiol. Diagnostique Interv.*, vol. 95, no. 11, pp. 993–1006, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.jradio.2013.08.012.
- [50] N. S, "Histologie." <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-foie-et-les-voies-biliaires> (accessed May 29, 2021).
- [51] "BedossaP. Foie et médicaments. Thérapie.1997: 34-40 ." .
- [52] Marieb N., "Biologie humaine.," in *Biologie humaine.*, 8<sup>ème</sup> édit., paris, 2008, pp.

495–513.

- [53] R. Malik, C. Selden, and H. Hodgson, “The role of non-parenchymal cells in liver growth,” *Seminars in Cell and Developmental Biology*, vol. 13, no. 6. Elsevier Ltd, pp. 425–431, 2002, doi: 10.1016/S1084952102001301.
- [54] J ROSENBAUM, “Scholar (7).” 1991.
- [55] H. Farnik *et al.*, “Low vitamin D serum concentration is associated with high levels of hepatitis B virus replication in chronically infected patients,” *Hepatology*, vol. 58, no. 4, pp. 1270–1276, Oct. 2013, doi: 10.1002/hep.26488.
- [56] R. Borg J, “Biochimie métabolique.,” paris: Ellipses, 2008, pp. 150–156.
- [57] R. Gebhardt, “Metabolic zonation of the liver: Regulation and implications for liver function,” *Pharmacology and Therapeutics*, vol. 53, no. 3. pp. 275–354, 1992, doi: 10.1016/0163-7258(92)90055-5.
- [58] N. Cano, D. Barnoud, S. M. Schneider, M.-P. Vasson, M. Hasselmann, and X. Lerverve, *Traité de nutrition artificielle de l’adulte*. Springer Paris, 2007.
- [59] L. M. B. Beaume P, “moléculaires de la susceptibilité aux xénobiotiques : aspects métaboliques : L’homme et son environnement. Méd/Sci.,” 2000. .
- [60] A.-T. I. LeszkowiczA , Benhamou S, Demonais F , Dupret JM, Haguenoer JM, “Susceptibilités génétiques et expositions professionnelle.,” 2001. .
- [61] B. Nouredine and K. Dagmar, “FICHE TECHNIQUE Enzymes hépatiques,” 2021. Accessed: May 22, 2021. [Online]. Available: <http://library.med.utah.edu/WebPath/LIVEHTML/LIVERIDX.html>.
- [62] J. Rehm, C. Mathers, S. Popova, M. Thavorncharoensap, Y. Teerawattananon, and J. Patra, “Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders,” *The Lancet*, vol. 373, no. 9682. Elsevier B.V., pp. 2223–2233, Jun. 27, 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60746-7.
- [63] “World Health Organization. (2017). Global hepatitis report 2017. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255016>. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.” .

- [64] A. Schweitzer, J. Horn, R. T. Mikolajczyk, G. Krause, and J. J. Ott, “Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013,” *Lancet*, vol. 386, no. 10003, pp. 1546–1555, Oct. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X.
- [65] T. Higashi, S. L. Friedman, and Y. Hoshida, “Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis,” *Advanced Drug Delivery Reviews*, vol. 121. Elsevier B.V., pp. 27–42, Nov. 01, 2017, doi: 10.1016/j.addr.2017.05.007.
- [66] P. Toulemonde, “Vitamine D et foie,” *Hegel*, vol. N° 1, no. 1, p. 10, 2015, doi: 10.4267/2042/56334.
- [67] A. Beilfuss *et al.*, “Vitamin D counteracts fibrogenic TGF- $\beta$  signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently,” *Gut*, vol. 64, no. 5, pp. 791–799, May 2015, doi: 10.1136/gutjnl-2014-307024.
- [68] “A vitamin D receptor/SMAD genomic circuit gates hepatic fibrotic response,” *Elsevier*, Accessed: May 19, 2021. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867413003504>.
- [69] M. Eliades and E. Spyrou, “Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease?,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 21, no. 6, pp. 1718–1727, Feb. 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1718.
- [70] M. Yano *et al.*, “Comprehensive analysis of the effects of ordinary nutrients on hepatitis C virus RNA replication in cell culture,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 51, no. 6, pp. 2016–2027, Jun. 2007, doi: 10.1128/AAC.01426-06.
- [71] J. Gutierrez, K. Jones, ... R. F.-J. of virology &, and undefined 2014, “Vitamin D metabolites inhibit hepatitis C virus and modulate cellular gene expression,” *ncbi.nlm.nih.gov*, Accessed: May 19, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4651454/>.
- [72] J. T. Keane, H. Elangovan, R. A. Stokes, and J. E. Gunton, “Vitamin D and the liver—correlation or cause?,” *Nutrients*, vol. 10, no. 4. MDPI AG, Apr. 16, 2018, doi: 10.3390/nu10040496.
- [73] H. L. Y. Chan *et al.*, “Association of baseline Vitamin D levels with clinical parameters

- and treatment outcomes in chronic hepatitis B,” *J. Hepatol.*, vol. 63, no. 5, pp. 1086–1092, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.jhep.2015.06.025.
- [74] Y. W. Huang *et al.*, “Vitamin D receptor gene polymorphisms and distinct clinical phenotypes of hepatitis B carriers in Taiwan,” *Genes Immun.*, vol. 11, no. 1, pp. 87–93, 2010, doi: 10.1038/gene.2009.65.
- [75] M. Mahamid *et al.*, “Normal vitamin d levels are associated with spontaneous hepatitis b surface antigen seroclearance,” *World J. Hepatol.*, vol. 5, no. 6, pp. 328–331, 2013, doi: 10.4254/wjh.v5.i6.328.
- [76] L. Boglione, J. Cusato, A. De Nicolò, G. Cariti, G. Di Perri, and A. D’Avolio, “Role of CYP27B1+2838 promoter polymorphism in the treatment of chronic hepatitis B HBeAg negative with PEG-interferon,” *J. Viral Hepat.*, vol. 22, no. 3, pp. 318–327, Mar. 2015, doi: 10.1111/jvh.12288.
- [77] R. Bellamy, C. Ruwende, ... T. C.-T. J. of, and undefined 1999, “Tuberculosis and chronic hepatitis B virus infection in Africans and variation in the vitamin D receptor gene,” *academic.oup.com*, Accessed: May 19, 2021. [Online]. Available: <https://academic.oup.com/jid/article-abstract/179/3/721/809340>.
- [78] M. T. Kitson, C. Sarrazin, P. Toniutto, G. D. Eslick, and S. K. Roberts, “Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: A systematic review and meta-analysis,” *J. Hepatol.*, vol. 61, no. 6, pp. 1247–1252, Dec. 2014, doi: 10.1016/j.jhep.2014.08.004.
- [79] S. Petta *et al.*, “Low vitamin d serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C,” *Hepatology*, vol. 51, no. 4, pp. 1158–1167, Apr. 2010, doi: 10.1002/hep.23489.
- [80] S. T *et al.*, “Vitamin D status, liver enzymes, and incident liver disease and mortality: a general population study,” *Endocrine*, vol. 47, no. 1, pp. 213–220, Sep. 2014, doi: 10.1007/S12020-013-0107-8.
- [81] Z. Jamil, S. Arif, A. Khan, A. A. Durrani, and N. Yaqoob, “Vitamin D deficiency and its relationship with child-pugh class in patients with chronic liver disease,” *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 6, no. 2, pp. 135–140, 2018, doi: 10.14218/JCTH.2017.00055.

- [82] R. Paternostro *et al.*, “Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis,” *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 129, no. 1–2, pp. 8–15, Jan. 2017, doi: 10.1007/s00508-016-1127-1.
- [83] R. Paternostro *et al.*, “Low 25-OH-vitamin D levels reflect hepatic dysfunction and are associated with mortality in patients with liver cirrhosis,” *Wien. Klin. Wochenschr.*, vol. 129, no. 1–2, pp. 8–15, Jan. 2017, doi: 10.1007/s00508-016-1127-1.
- [84] I. Barchetta *et al.*, “Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes,” *BMC Med.*, vol. 9, Jul. 2011, doi: 10.1186/1741-7015-9-85.
- [85] S. Ballestri, F. Nascimbeni, E. Baldelli, A. Marrazzo, D. Romagnoli, and A. Lonardo, “NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk,” *Advances in Therapy*, vol. 34, no. 6. Springer Healthcare, pp. 1291–1326, Jun. 01, 2017, doi: 10.1007/s12325-017-0556-1.
- [86] Z. Liu, S. Que, J. Xu, and T. Peng, “Alanine aminotransferase-old biomarker and new concept: A review,” *International Journal of Medical Sciences*, vol. 11, no. 9. Ivyspring International Publisher, pp. 925–935, Jun. 26, 2014, doi: 10.7150/ijms.8951.
- [87] R. C. Oh, T. R. Hustead, S. M. Ali, and M. W. Pantsari, “Mildly Elevated Liver Transaminase Levels: Causes and Evaluati<FEFF>on,” Dec. 2017. Accessed: Jul. 01, 2021. [Online]. Available: [www.aafp.org/afphttp://www.aafp.org/afp/2017/1201/p709-s1.html](http://www.aafp.org/afphttp://www.aafp.org/afp/2017/1201/p709-s1.html).
- [88] E. G. Giannini, R. Testa, and V. Savarino, “Liver enzyme alteration: A guide for clinicians,” *CMAJ*, vol. 172, no. 3. Canadian Medical Association, pp. 367–379, Feb. 01, 2005, doi: 10.1503/cmaj.1040752.
- [89] V. Lala, A. Goyal, P. Bansal, and D. A. Minter, “Liver Function Tests,” May 2021, Accessed: Jul. 01, 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482489/>.
- [90] E. Elinav *et al.*, “Correlation between serum alanine aminotransferase activity and age: An inverted U curve pattern,” *American Journal of Gastroenterology*, vol. 100, no. 10. *Am J Gastroenterol*, pp. 2201–2204, Oct. 2005, doi: 10.1111/j.1572-

0241.2005.41822.x.

- [91] Q. Wang, X. Shi, J. Wang, J. Zhang, and C. Xu, "Low serum vitamin D concentrations are associated with obese but not lean NAFLD: a cross-sectional study," *Nutr. J.*, vol. 20, no. 1, Dec. 2021, doi: 10.1186/s12937-021-00690-9.
- [92] S. Liangpunsakul and N. Chalasani, "Serum vitamin D concentrations and unexplained elevation in ALT among US adults," *Dig. Dis. Sci.*, vol. 56, no. 7, pp. 2124–2129, 2011, doi: 10.1007/s10620-011-1707-x.
- [93] H. Tavakoli *et al.*, "High dose vitamin D supplementation is associated with an improvement in serum markers of liver function," *BioFactors*, vol. 45, no. 3, pp. 335–342, May 2019, doi: 10.1002/biof.1496.
- [94] J. A. Kruse, S. A. J. Zaidi, and R. W. Carlson, "Significance of blood lactate levels in critically III patients with liver disease," *Am. J. Med.*, vol. 83, no. 1, pp. 77–82, Jul. 1987, doi: 10.1016/0002-9343(87)90500-6.
- [95] M. A. Khan, H. A. Dar, M. A. Baba, A. H. Shah, B. Singh, and N. A. Shiekh, "Impact of Vitamin D Status in Chronic Liver Disease," *J. Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 9, no. 5, pp. 574–580, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.jceh.2019.03.001.
- [96] H. Tavakoli *et al.*, "High dose vitamin D supplementation is associated with an improvement in serum markers of liver function," *BioFactors*, vol. 45, no. 3, pp. 335–342, May 2019, doi: 10.1002/biof.1496.
- [97] P. Hall and J. Cash, "What is the real function of the Liver 'Function' tests?," *Ulster Med. J.*, vol. 81, no. 1, pp. 30–36, Jan. 2012, Accessed: Jul. 01, 2021. [Online]. Available: [www.ums.ac.uk](http://www.ums.ac.uk).
- [98] T. Skaaby *et al.*, "Vitamin D status, liver enzymes, and incident liver disease and mortality: A general population study," *Endocrine*, vol. 47, no. 1, pp. 213–220, Sep. 2014, doi: 10.1007/s12020-013-0107-8.
- [99] Y. P. Hao *et al.*, "Serum vitamin D is associated with non-alcoholic fatty liver disease in Chinese males with normal weight and liver enzymes," *Acta Pharmacol. Sin.*, vol. 35, no. 9, pp. 1150–1156, Sep. 2014, doi: 10.1038/aps.2014.48.
- [100] P. G. Hill and H. G. Sammons, "An interpretation of the elevation of serum alkaline

- phosphatase in disease.," *J. Clin. Pathol.*, vol. 20, no. 4, pp. 654–659, 1967, doi: 10.1136/jcp.20.4.654.
- [101] K. Mukaiyama, M. Kamimura, S. Uchiyama, S. Ikegami, Y. Nakamura, and H. Kato, "Elevation of serum alkaline phosphatase (ALP) level in postmenopausal women is caused by high bone turnover," *Aging Clin. Exp. Res.*, vol. 27, no. 4, pp. 413–418, Jul. 2015, doi: 10.1007/s40520-014-0296-x.
- [102] D. L. F *et al.*, "Effect of gender and geographic location on the expression of primary hyperparathyroidism," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 36, no. 2, pp. 123–126, Feb. 2013, doi: 10.3275/8455.
- [103] P. Zhuang, S. Sun, R. Dong, G. Chen, Y. Huang, and S. Zheng, "Associations between Vitamin D and Liver Function and Liver Fibrosis in Patients with Biliary Atresia," *Gastroenterol. Res. Pract.*, vol. 2019, 2019, doi: 10.1155/2019/4621372.
- [104] G. Y. Guo *et al.*, "Serum vitamin D level is associated with disease severity and response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 42, no. 2, pp. 221–230, Jul. 2015, doi: 10.1111/apt.13244.
- [105] P. G. Hill and H. G. Sammons, "An interpretation of the elevation of serum alkaline phosphatase in disease.," *J. Clin. Pathol.*, vol. 20, no. 4, pp. 654–659, 1967, doi: 10.1136/jcp.20.4.654.
- [106] G. Pieri, B. Agarwal, and A. K. Burroughs, "C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis," *Annals of Gastroenterology*, vol. 27, no. 2. Hellenic Society of Gastroenterology, pp. 113–120, 2014, Accessed: Jun. 30, 2021. [Online]. Available: [www.annalsgastro.gr](http://www.annalsgastro.gr).
- [107] A. Kruit and P. Zanen, "The association between vitamin D and C-reactive protein levels in patients with inflammatory and non-inflammatory diseases," *Clin. Biochem.*, vol. 49, no. 7–8, pp. 534–537, May 2016, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2016.01.002.
- [108] N. Sharifi, R. Amani, E. Hajiani, and B. Cheraghian, "Does vitamin D improve liver enzymes, oxidative stress, and inflammatory biomarkers in adults with non-alcoholic fatty liver disease? A randomized clinical trial," *Endocrine*, vol. 47, no. 1, pp. 70–80, Sep. 2014, doi: 10.1007/S12020-014-0336-5.

- [109] M. Djennane, S. Lebbah, C. Roux, H. Djoudi, E. Cavalier, and J. C. Souberbielle, “Vitamin D status of schoolchildren in Northern Algeria, seasonal variations and determinants of vitamin D deficiency,” *Osteoporos. Int.*, vol. 25, no. 5, pp. 1493–1502, May 2014, doi: 10.1007/s00198-014-2623-7.
- [110] M. Chakhtoura, M. Rahme, N. Chamoun, and G. El-Hajj Fuleihan, “Vitamin D in the Middle East and North Africa,” *Bone Reports*, vol. 8, pp. 135–146, Jun. 2018, doi: 10.1016/j.bonr.2018.03.004.
- [111] F. ES, A. UA, M. LC, and L. S, “Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults,” *Diabetes Care*, vol. 28, no. 5, pp. 1228–1230, May 2005, doi: 10.2337/DIACARE.28.5.1228.
- [112] G. Lippi, A. Ferrari, and G. Targher, “Is COVID-19 lockdown associated with vitamin D deficiency?,” *Eur. J. Public Health*, vol. 31, no. 2, pp. 278–279, Apr. 2021, doi: 10.1093/eurpub/ckab004.
- [113] G. Lippi, A. Ferrari, and G. Targher, “Is COVID-19 lockdown associated with vitamin D deficiency?,” *Eur. J. Public Health*, vol. 31, no. 2, pp. 278–279, Apr. 2021, doi: 10.1093/eurpub/ckab004.
- [114] E. Falletti *et al.*, “Vitamin D binding protein gene polymorphisms and baseline vitamin D levels as predictors of antiviral response in chronic hepatitis C,” *Hepatology*, vol. 56, no. 5, pp. 1641–1650, Nov. 2012, doi: 10.1002/hep.25848.
- [115] M. F. Holick, “Vitamin D deficiency,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 3, pp. 266–281, 2007.
- [116] W.-L. ER, H. YN, D. IH, and C. GM, “Vitamin D deficiency and frailty in older Americans,” *J. Intern. Med.*, vol. 268, no. 2, pp. 171–180, Aug. 2010, doi: 10.1111/J.1365-2796.2010.02248.X.
- [117] J. Arteh, S. Narra, and S. Nair, “Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 55, no. 9, pp. 2624–2628, Sep. 2010, doi: 10.1007/s10620-009-1069-9.
- [118] F. F, K. B, Z. S, P. A, and W. O, “Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis,” *PLoS One*, vol. 10, no. 6, Jun.

- 2015, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0132119.
- [119] W. GL *et al.*, “Adverse effects of vitamin D deficiency on outcomes of patients with chronic hepatitis B,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 13, no. 4, pp. 783-790.e1, Apr. 2015, doi: 10.1016/J.CGH.2014.09.050.
- [120] E. M *et al.*, “Meta-analysis: vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 38, no. 3, pp. 246–254, Aug. 2013, doi: 10.1111/APT.12377.
- [121] S. T *et al.*, “Vitamin D status, liver enzymes, and incident liver disease and mortality: a general population study,” *Endocrine*, vol. 47, no. 1, pp. 213–220, Sep. 2014, doi: 10.1007/S12020-013-0107-8.
- [122] L. Fisher and A. Fisher, “Vitamin D and Parathyroid Hormone in Outpatients With Noncholestatic Chronic Liver Disease,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 5, no. 4, pp. 513–520, Apr. 2007, doi: 10.1016/j.cgh.2006.10.015.
- [123] M. F. Holick, “Medical progress: Vitamin D deficiency,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 3, pp. 266–281, 2007, doi: 10.1056/NEJMra070553.
- [124] A. S. Henkel and A. L. Buchman, “Nutritional support in patients with chronic liver disease,” *Nature Clinical Practice Gastroenterology and Hepatology*, vol. 3, no. 4. Nature Publishing Group, pp. 202–209, Apr. 2006, doi: 10.1038/ncpgasthep0443.
- [125] L. S and C. N, “Serum vitamin D concentrations and unexplained elevation in ALT among US adults,” *Dig. Dis. Sci.*, vol. 56, no. 7, pp. 2124–2129, 2011, doi: 10.1007/S10620-011-1707-X.
- [126] T. MF *et al.*, “Association of serum 25-hydroxyvitamin D with insulin resistance and  $\beta$ -cell function in a healthy Chinese female population,” *Acta Pharmacol. Sin.*, vol. 34, no. 8, pp. 1070–1074, Aug. 2013, doi: 10.1038/APS.2013.13.
- [127] X. Y. Zhao *et al.*, “Vitamin D serum level is associated with Child-Pugh score and metabolic enzyme imbalances, but not viral load in chronic hepatitis B patients,” *Med. (United States)*, vol. 95, no. 27, Jul. 2016, doi: 10.1097/MD.00000000000003926.
- [128] Z. Jamil, S. Arif, A. Khan, A. A. Durrani, and N. Yaqoob, “Vitamin D deficiency and its relationship with child-pugh class in patients with chronic liver disease,” *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 6, no. 2, pp. 135–140, 2018, doi: 10.14218/JCTH.2017.00055.

- [129] P.-B. C *et al.*, “Association of 25-hydroxyvitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease,” *Liver Int.*, vol. 32, no. 5, pp. 845–851, May 2012, doi: 10.1111/J.1478-3231.2011.02735.X.
- [130] N. S, O. J, and M. M, “Modulation of bile acid metabolism by 1alpha-hydroxyvitamin D3 administration in mice,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 37, no. 10, pp. 2037–2044, Oct. 2009, doi: 10.1124/DMD.109.027334.
- [131] T. C, D. C, P. JL, and G.-B. M, “High sensitivity of rat hepatic vitamin D3-25 hydroxylase CYP27A to 1,25-dihydroxyvitamin D3 administration,” *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, vol. 284, no. 1, Jan. 2003, doi: 10.1152/AJPENDO.00303.2002.
- [132] I. Barchetta *et al.*, “Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes,” *BMC Med.*, vol. 9, Jul. 2011, doi: 10.1186/1741-7015-9-85.
- [133] M. Bozic *et al.*, “Hepatocyte vitamin D receptor regulates lipid metabolism and mediates experimental diet-induced steatosis,” *J. Hepatol.*, vol. 65, no. 4, pp. 748–757, Oct. 2016, doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.031.
- [134] “HAS. Utilité clinique du dosage de la vitamine D. 2013 [Internet]. [cité 1 juill 2015]. Disponible sur : [http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite\\_clinique\\_du\\_dosage\\_de\\_la\\_vitamine\\_d\\_-\\_rapport\\_devaluation.pdf](http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-10/utilite_clinique_du_dosage_de_la_vitamine_d_-_rapport_devaluation.pdf).”
- [135] G. Targher *et al.*, “Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease,” *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, vol. 17, no. 7, pp. 517–524, Sep. 2007, doi: 10.1016/j.numecd.2006.04.002.
- [136] N. Naderpoor, A. Mousa, M. de Courten, R. Scragg, and B. de Courten, “The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration and liver enzymes in overweight or obese adults: Cross-sectional and interventional outcomes,” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 177, pp. 193–199, Mar. 2018, doi: 10.1016/J.JSBMB.2017.09.009.
- [137] S. Shab-Bidar *et al.*, “Improvement of vitamin D status resulted in amelioration of biomarkers of systemic inflammation in the subjects with type 2 diabetes,” *Diabetes*.

- Metab. Res. Rev.*, vol. 28, no. 5, pp. 424–430, Jul. 2012, doi: 10.1002/dmrr.2290.
- [138] P. S *et al.*, “Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C,” *Hepatology*, vol. 51, no. 4, pp. 1158–1167, Apr. 2010, doi: 10.1002/HEP.23489.
- [139] Y. M *et al.*, “Comprehensive analysis of the effects of ordinary nutrients on hepatitis C virus RNA replication in cell culture,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 51, no. 6, pp. 2016–2027, Jun. 2007, doi: 10.1128/AAC.01426-06.
- [140] J. A. Gutierrez, “Vitamin D Metabolites Inhibit Hepatitis C Virus and Modulate Cellular Gene Expression,” *J. Virol. Antivir. Res.*, vol. 03, no. 03, 2014, doi: 10.4172/2324-8955.1000129.
- [141] R. CE and E. JE, “Elevated serum alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase and mortality in the United States population,” *Gastroenterology*, vol. 136, no. 2, 2009, doi: 10.1053/J.GASTRO.2008.10.052.
- [142] N. Ding *et al.*, “A Vitamin D Receptor/SMAD Genomic Circuit Gates Hepatic Fibrotic Response,” *Cell*, vol. 153, no. 3, pp. 601–613, Apr. 2013, doi: 10.1016/J.CELL.2013.03.028.
- [143] F. Lechner *et al.*, “Analysis of Successful Immune Responses in Persons Infected with Hepatitis C Virus,” *J. Exp. Med.*, vol. 191, no. 9, p. 1499, May 2000, doi: 10.1084/JEM.191.9.1499.
- [144] J. R. Barretto *et al.*, “Heightened Plasma Levels of Transforming Growth Factor Beta (TGF- $\beta$ ) and Increased Degree of Systemic Biochemical Perturbation Characterizes Hepatic Steatosis in Overweight Pediatric Patients: A Cross-Sectional Study,” *Nutrients*, vol. 12, no. 6, Jun. 2020, doi: 10.3390/NU12061650.
- [145] Z. L *et al.*, “Spontaneous liver fibrosis induced by long term dietary vitamin D deficiency in adult mice is related to chronic inflammation and enhanced apoptosis,” *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 93, no. 5, pp. 385–394, Mar. 2015, doi: 10.1139/CJPP-2014-0275.
- [146] M. A. Khan, H. A. Dar, M. A. Baba, A. H. Shah, B. Singh, and N. A. Shiekh, “Impact of Vitamin D Status in Chronic Liver Disease,” *J. Clin. Exp. Hepatol.*, vol. 9, no. 5, pp.

574–580, Sep. 2019, doi: 10.1016/j.jceh.2019.03.001.

- [147] Q. Li *et al.*, “Dysregulated Krüppel-like factor 4 and vitamin D receptor signaling contribute to progression of hepatocellular carcinoma,” *Elsevier*, Accessed: May 19, 2021. [Online]. Available: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508512008098>.
- [148] Guan H, Wang C, and Zhang X, “Increased Serum Expression of Inflammatory Cytokines may Serve as Potential Diagnostic Biomarker for Bilirubin Encephalopathy,” doi: 10.6061/clinics/2020/e1868.
- [149] D. DR, L. JA, N. FS, G. DR, K. RS, and S. LB, “Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring,” *Clin. Chem.*, vol. 46, no. 12, pp. 2050–2068, 2000, doi: 10.1093/CLINCHEM/46.12.2050.
- [150] A. Danikiewicz *et al.*, “Serum Gamma Glutamyltransferase Is Associated with 25-Hydroxyvitamin D Status in Elderly Patients with Stable Coronary Artery Disease,” *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 17, no. 23, pp. 1–12, Dec. 2020, doi: 10.3390/IJERPH17238980.
- [151] M. Emdin *et al.*, “Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction,” *Eur. Heart J.*, vol. 22, no. 19, pp. 1802–1807, Oct. 2001, doi: 10.1053/EUHJ.2001.2807.
- [152] H. X, X. C, L. ZH, F. XZ, T. J, and S. Y, “Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with liver injury markers in the US adult population,” *Public Health Nutr.*, vol. 23, no. 16, pp. 2915–2922, Nov. 2020, doi: 10.1017/S1368980020000348.
- [153] M. M, S. R, and F. K, “Inflammation and vitamin D: the infection connection,” *Inflamm. Res.*, vol. 63, no. 10, pp. 803–819, Oct. 2014, doi: 10.1007/S00011-014-0755-Z.
- [154] A. M and J. FR, “Inflammation as a potential link between nonalcoholic fatty liver disease and insulin resistance,” *J. Endocrinol.*, vol. 218, no. 3, 2013, doi: 10.1530/JOE-13-0201.
- [155] S. Shaheen, S. S. Noor, and Q. Barakzai, “Serum alkaline phosphatase screening for

- vitamin D deficiency states,” *J. Coll. Physicians Surg. Pakistan*, vol. 22, no. 7, pp. 424–427, Jul. 2012, Accessed: Jul. 03, 2021. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/med/22747860>.
- [156] S. R *et al.*, “Association of serum alkaline phosphatase with coronary artery calcification in maintenance hemodialysis patients,” *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 4, no. 6, pp. 1106–1114, 2009, doi: 10.2215/CJN.06091108.
- [157] L. P *et al.*, “A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 86, no. 3, pp. 1212–1221, 2001, doi: 10.1210/JCEM.86.3.7327.
- [158] M. KJ *et al.*, “Paricalcitol dosing according to body weight or severity of hyperparathyroidism: a double-blind, multicenter, randomized study,” *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 38, no. 5 Suppl 5, pp. S57–S63, 2001, doi: 10.1053/AJKD.2001.28112.
- [159] S. O, M. T, S. P, and H. DJ, “Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis,” *Clin. Endocrinol. (Oxf)*., vol. 51, no. 2, pp. 217–221, 1999, doi: 10.1046/J.1365-2265.1999.00764.X.
- [160] M. AE, S. J, S. S, and S. Z, “The study of vitamin D administration effect on CRP and Interleukin-6 as prognostic biomarkers of ventilator associated pneumonia,” *J. Crit. Care*, vol. 44, pp. 300–305, Apr. 2018, doi: 10.1016/J.JCRC.2017.08.040.
- [161] P. S, F. T, B. J, B. D, S. A, and S. D, “Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis,” *Arthritis Rheum.*, vol. 56, no. 7, pp. 2143–2149, Jul. 2007, doi: 10.1002/ART.22722.
- [162] K. GS *et al.*, “Prevalence of vitamin D insufficiency/deficiency in rheumatoid arthritis and associations with disease severity and activity,” *J. Rheumatol.*, vol. 38, no. 1, pp. 53–59, Jan. 2011, doi: 10.3899/JRHEUM.100516.
- [163] K. A and Z. P, “The association between vitamin D and C-reactive protein levels in patients with inflammatory and non-inflammatory diseases,” *Clin. Biochem.*, vol. 49, no. 7–8, pp. 534–537, May 2016, doi: 10.1016/J.CLINBIOCHEM.2016.01.002.

- [164] N. Carlson, R. Mah, M. Aburto, M. J. Peters, M. V Dupper, and L. H. Chen,  
“Hypovitaminosis D Correction and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels in  
Hypertensive Adults,” *Perm. J.*, vol. 17, no. 4, p. 19, 2013, doi: 10.7812/TPP/13-007.

## Annexe 01 : questionnaire ; vitamine D, mode de vie

### *Avez-vous fait le dosage de la vitamine d ?*

oui : le taux de la vitamine D < 30 ng/ml (< 75 nmol/l).

oui : le taux de la vitamine D <12 ng/ml (< 30nmol/l)

oui : le taux de la vitamine D <7 ng/ml

Inférieure à la valeur normale

non

Supérieur à la valeur normale

### *Consommez-vous des suppléments en vitamine D ?*

Non (ou pas tous les ans)

Plus d'une cure par an

une cure par an

### *Si oui, combien d'iu par jour (de la vitamine d) :*

### *Sexe :*

Femme

homme

### *Votre Localisation (pays/ville) :*

### *Votre Age :*

Entre 8 et 31ans

Entre 32 et 61 ans

Entre 62 et plus

### *Poids (en kg)*

### *Taille (en m)*

### *Avez-vous reçu un diagnostic d'une maladie hépatique ?*

oui

non

### *Si oui quel est votre cas ?*

La fibrose et la cirrhose hépatique

hépatite virale (VHA, VHB, VHC, VHD)

maladie du foie gras (La stéatose)

L'insuffisance hépatique aigüe (ou IHA)

Les hépatite médicamenteuse.

***S'il vous plaît indiquez les résultats de vos paramètres testés (TGP-TGO-PHOSPHATASE ALCALINE(Pa)-GAMA GT-BILIRUBINE...)***

A rectangular box with a thin border, intended for entering test results. It has a small upward arrow icon in the top right corner and a small rightward arrow icon in the bottom right corner.

***Votre teint de peau est :***

foncée

moyenne

claire

***Où et Dans quel type de logement habitez-vous ?***

urbain

rurale

dans un Appartement/Maison sans extérieur

Appartement/maison avec balcon/terrasse/jardin

***Travaillez-vous ?***

Non

Oui, plutôt en extérieur

Oui, plutôt en intérieur

***Faites-vous du sport en extérieur ? :***

Plus de deux fois par semaine

Autre :

1 à 2 fois par mois

jamais

***au quotidien portez-vous :***

vêtements couvrants

des vêtements laissant exposer la tête ainsi que les bras et les jambes

***Au cours des 3 derniers mois, à quelle fréquence étiez-vous dans le la lumière du soleil ?***

Régulièrement

rarement

Parfois

***En moyenne, votre exposition au soleil est de... ?***

moins de 5 minutes par jour

5 à 15 minutes par jour

15 à 30 minutes par jour

plus de 30 minutes par jour

**Consommez-vous régulièrement d'alcool / tabac :**

oui

non, pas du tout

oui mais pas régulièrement

**Souffrez-vous d'une autre maladie ? (Si c'est oui, quelle est cette maladie)**

**Prenez-vous des médicaments :**

antiepileptic

La cortisone, glucocorticoïdes, du prednisolone, L'hydrocortisone... (Les corticoïdes)

**Consommez-vous des œufs ou aliments à base d'œuf (gâteaux, brioches, quiches, ...) ?**

1 à plusieurs fois par semaine

Autre :

2 à 3 fois par semaine

1 fois par mois environ

2-3 fois par mois environ

**Consommez-vous des produits laitiers (lait, yaourt, fromage) ? (1 Portion = un verre de lait, 1 yaourt ou 1 part de fromage)**

3 ou plus de 3 portions par jour

rarement par mois

1 à 2 portions par jour

pas du tout

1 à 2 fois par semaine

**Consommez-vous des poissons gras (thon, sardine, ...) ?**

Plus d'1 fois par semaine

2 fois / mois

1 fois / semaine environ

pas du tout

**Combien de fois avez-vous consommé du beurre (portion de 15 g)**

une fois par semaine

2 fois par semaine

Autre :

2 fois / mois

pas du tout

**Prenez-vous des acides gras oméga-3 ?**

oui

Non

