

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par

KHERBACHE Zineb & MALLEK Yasmina

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

**Exploration du lien biochimique entre la
réponse inflammatoire CRP et
l'hypovitaminose D**

Soutenu le 28 Juin 2026

Devant le jury composé de :

Président	BENAKRICHE Ben Mehel	Pr	Université de Mostaganem
Encadreur	ARABI Abed	MCA	Université de Mostaganem
Examinatrice	HENNIA Aicha	MCA	Université de Mostaganem

Année Universitaire : 2025/2026

Dédicaces

Ce modeste mémoire est dédié en premier lieu à mes chers défunts Grands-parents qui étaient là au moment où je suis venue dans ce monde, au moment où je grandissais à petits pas, aux moments où je commençais à fréquenter l'école et qui n'avaient jamais cessé de me rappeler l'importance et l'indispensabilité du savoir et de la réussite scolaire.

À mes êtres les plus chers, mes parents aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de vos sacrifices, de l'amour et de l'affection dont vous n'avez cessé de m'entourer. Vos encouragements constants ont toujours été pour moi des plus précieux.

À mes adorables frères et belles sœurs Pour tout le soutien que j'ai trouvé auprès de vous.

À mes anges, Abdelkrim « Kimi » et Selma, qui illuminent ma vie par leur présence et remplissent mon cœur de joie. Votre sourire, votre tendresse et votre innocence sont une source de bonheur et de fierté pour moi. Que la vie vous offre tout le bonheur, l'amour et la réussite que vous méritez. Sachez que vous occuperez toujours une place très spéciale dans mon cœur. Avec tout mon amour et toute mon affection.

À Toutes mes amies pour votre sincère amitié, votre soutien permanent me remonte le moral et vos conseils m'incitent à relever les défis. En

Conclusion, que Dieu nous guidera vers le bon chemin du savoir car Il demeure la lumière de l'espoir.

Zineb

Dédicaces

Au nom d'Allah, le Tout Miséricordieux, le Très Miséricordieux

Je dédie ce modeste travail :

*À mes très chers parents,
qui ont toujours été à mes côtés par leur amour, leurs sacrifices, leurs encouragements et
leur soutien indéfectible. Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et mon
profond respect envers eux, Que Dieu les protège, leur accorde santé, bonheur et longue
vie.*

*À ma chère sœur,
pour son affection, sa présence et ses encouragements constants tout au long de mon
parcours.*

*À mon cher frère,
pour son soutien, sa confiance et son aide précieuse.*

*À mes chers petits frères, Osaïd et Iyad,
qui illuminent ma vie par leur présence et leur tendresse. Je leur souhaite un avenir
rempli de réussite, de bonheur et d'accomplissements.*

*À la mémoire de mes chers grands-parents,
qui nous ont quittés mais dont le souvenir demeure à jamais gravé dans mon cœur.
J'aurais tant souhaité qu'ils soient présents pour partager ce moment de joie et de
réussite. Que ce travail soit un humble témoignage de mon amour, de mon respect et de
ma reconnaissance envers eux, Qu'Allah leur accorde Sa miséricorde infinie et les
accueille dans Son vaste Paradis.*

*À toute ma famille,
pour son soutien moral, ses prières et sa confiance en moi.*

*À mes chers amis(es),
qui ont partagé avec moi les joies et les difficultés de ces années d'études. Merci pour
votre amitié sincère, votre soutien et tous les beaux souvenirs que nous avons construits
ensemble.*

*À tous mes enseignants,
qui m'ont transmis leur savoir et guidée tout au long de ma formation.
Enfin, à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce
mémoire.*

Je dédie ce travail avec amour, respect et gratitude.

Mallek Yasmina

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remercions **ALLAH**, le Tout-puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail. La première personne que nous tenons à remercier est notre encadreur **Dr. ARABI Abed** pour l'orientation, la confiance, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port. Qu'il trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Nous exprimons nos sincères remerciements aux membres du jury **Pr. BENAKRICH Ben Mehel**, Président du jury et **Dr. HENNIA Aicha**, Examinatrice.

Nous leur adressons notre profonde gratitude pour avoir accepté d'évaluer ce travail, ainsi que pour l'intérêt qu'ils lui ont porté. Leurs remarques, leurs observations et leurs recommandations ont contribué à enrichir et à valoriser ce mémoire.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à **Pr. DAHLOUM Lahouari** pour son soutien.

Un merci aussi au **Dr. ETTALHI. M.** de nous avoir accueillies dans son laboratoire et pour le partage de ses connaissances scientifiques avec nous.

Nous tenons également à nous féliciter mutuellement pour les efforts, la persévérance et l'esprit de collaboration dont nous avons fait preuve tout au long de la réalisation de ce mémoire.

الملخص

يُعدّ فيتامين د من الفيتامينات الذائبة في الدهون، وهو ضروري للحفاظ على توازن الكالسيوم والفوسفور في الجسم وصحة العظام. كما يساهم في تنظيم الاستجابات المناعية والالتهابية. أما البروتين المتفاعل C (CRP) فيُعتبر أحد أهم المؤشرات البيولوجية للالتهاب. وقد أشارت العديد من الدراسات إلى وجود علاقة بين نقص فيتامين د وارتفاع مؤشرات الالتهاب، إلا أن النتائج ما تزال محل جدل واختلاف.

هدفت هذه الدراسة إلى تقييم العلاقة بين تراكيز فيتامين د في المصل ومستويات البروتين المتفاعل C لدى المرضى الذين أجروا هذين الفحصين البيولوجيين في الوقت نفسه بمخبر التحاليل الطبية الخاص للدكتور مهدي إيطالي بمدينة مستغانم.

شملت الدراسة 219 مريضاً، منهم 49 رجلاً و170 امرأة. تم قياس فيتامين د باستعمال الطريقة الآلية VIDAS® BioMérieux المعتمدة على تقنية المقايسة المناعية المرتبطة بالإنزيم الفلوري (ELFA)، في حين تم قياس البروتين المتفاعل C باستعمال طريقة آلية بواسطة جهاز Zybiox® EXC200، بالإضافة إلى طريقة يدوية تعتمد على التراص المناعي العكاري. وقد أُجري التحليل الإحصائي باستخدام اختبار كاي مربع (Chi-square).

أظهرت النتائج انتشاراً مرتفعاً لنقص فيتامين د بنسبة 73.97%، لوحظ بشكل رئيسي لدى النساء. أما بالنسبة للبروتين المتفاعل C، فقد كانت قيمه ضمن الحدود الطبيعية لدى 57.99% من المرضى. ولم يُظهر التحليل الإحصائي وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين تراكيز فيتامين د ومستويات البروتين المتفاعل C.

وفي الختام، تبرز هذه الدراسة الارتفاع الملحوظ في معدل نقص فيتامين د لدى أفراد العينة المدروسة، دون وجود علاقة معنوية مع تغيرات البروتين المتفاعل C. وتبقى الحاجة قائمة إلى إجراء دراسات إضافية تشمل عدداً أكبر من المشاركين مع دراسة مؤشرات التهابية أخرى، من أجل فهم أفضل للتفاعلات بين الحالة الفيتامينية لفيتامين د والالتهاب.

الكلمات المفتاحية: فيتامين د، البروتين المتفاعل C، الالتهاب، نقص فيتامين د، المؤشرات الحيوية، الارتباط.

Abstract

Vitamin D is a fat-soluble vitamin essential for maintaining calcium-phosphorus homeostasis and bone health. It also plays an important role in the modulation of immune and inflammatory responses. C-reactive protein (CRP), on the other hand, is one of the main biological markers of inflammation. Several studies have suggested a relationship between vitamin D deficiency and increased inflammatory markers; however, the findings remain controversial.

The aim of this study was to evaluate the association between serum vitamin D concentrations and CRP levels in patients who underwent both biological tests simultaneously at the Dr. Mehdi ETTALHI Medical Analysis Laboratory in Mostaganem.

This study included 219 patients, comprising 49 men and 170 women. Vitamin D levels were measured using the automated VIDAS® BioMérieux method based on the ELFA technique, whereas CRP was assessed using an automated method on the Zybion EXC200 analyzer as well as a manual immunoturbidimetric agglutination method. Statistical analysis was performed using the Chi-square test.

The results revealed a high prevalence of vitamin D deficiency (73.97%), observed mainly among women. Regarding CRP, 57.99% of patients presented normal values. Statistical analysis showed no significant association between vitamin D concentrations and CRP levels.

In conclusion, this study highlights the high frequency of vitamin D deficiency in the studied population, without a significant relationship with CRP variations. Further studies involving larger sample sizes and additional inflammatory markers are needed to better understand the interactions between vitamin D status and inflammation.

Keywords : Vitamin D, C-reactive protein, inflammation, vitamin D deficiency, biomarkers, correlation.

Résumé

La vitamine D est une vitamine liposoluble essentielle au maintien de l'homéostasie phosphocalcique et de la santé osseuse. Elle intervient également dans la modulation des réponses immunitaires et inflammatoires. La protéine C-réactive (CRP), quant à elle, constitue l'un des principaux marqueurs biologiques de l'inflammation. Plusieurs travaux ont suggéré une relation entre l'hypovitaminose D et l'augmentation des marqueurs inflammatoires, mais les résultats demeurent controversés.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'association entre les concentrations sériques de vitamine D et les taux de CRP chez des patients ayant bénéficié simultanément de ces deux examens biologiques au laboratoire d'analyses médicales Dr Mehdi ETTALHI de Mostaganem.

Cette étude a porté sur 219 patients, dont 49 hommes et 170 femmes. Le dosage de la vitamine D a été réalisé par la méthode automatisée VIDAS® BioMérieux basée sur la technique ELFA, tandis que la CRP a été dosée par une méthode automatisée sur l'automate Zybion EXC200 ainsi que par une méthode manuelle d'agglutination immunoturbidimétrique. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du test du Khi-deux.

Les résultats ont révélé une prévalence élevée de l'hypovitaminose D (73,97 %), observée principalement chez les femmes. Concernant la CRP, 57,99 % des patients présentaient des valeurs normales. L'analyse statistique n'a montré aucune association significative entre les concentrations de vitamine D et les taux de CRP.

Enfin, cette étude met en évidence la fréquence élevée de l'hypovitaminose D dans la population étudiée, sans relation significative avec les variations de la CRP. Des études complémentaires incluant un effectif plus important et d'autres marqueurs inflammatoires sont nécessaires pour mieux comprendre les interactions entre le statut vitaminique D et l'inflammation.

Mots-clés : Vitamine D, protéine C-réactive, inflammation, hypovitaminose D, biomarqueurs, corrélation.

Abréviations

1,25(OH)₂D : 1,25-Dihydroxyvitamine D
(Calcitriol)

25(OH)D : 25-Hydroxyvitamine D

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

C/EBP : CCAAT/Enhancer-Binding
Protein

C/EBP β : CCAAT/Enhancer-Binding
Protein bêta

C/EBP δ : CCAAT/Enhancer-Binding
Protein delta

CaSR : Calcium Sensing Receptor

C1q : Composant C1q du système du
complément

CBP : CREB-Binding Protein

CLIA : Immunodosage par
chimiluminescence

CMH : Complexe Majeur
d'Histocompatibilité

CRP : Protéine C-réactive

D2 : Ergocalciférol

D3 : Cholécalficérol

DBP : Vitamin D Binding Protein

ddl : Degrés de liberté

ECLIA : Immunodosage par
électrochimiluminescence

ELFA : Enzyme Linked Fluorescent Assay

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent
Assay

FGF23 : Fibroblast Growth Factor 23

GRIO : Groupe de Recherche et
d'Information sur les Ostéoporoses

HNF1 : Hepatocyte Nuclear Factor 1

HNF-3 : Hepatocyte Nuclear Factor 3

HPLC : Chromatographie Liquide Haute
Performance

hsCRP : CRP ultrasensible

huCRP : Protéine C-réactive humaine

IAM : Infarctus Aigu du Myocarde

IDBP : Intracellular Vitamin D Binding
Protein

IFN- γ : Interféron gamma

IL-1 : Interleukine-1

IL-1 β : Interleukine-1 bêta

IL-6 : Interleukine-6

IL-10 : Interleukine-10

IL-12 : Interleukine-12

IL-17 : Interleukine-17

kDa : Kilodalton

LC-MS/MS : Chromatographie liquide
couplée à la spectrométrie de masse en
tandem

log10 : Logarithme décimal (base 10)

mCRP : Protéine C-réactive monomérique

NF- κ B : Nuclear Factor kappa B

NHANES : National Health and Nutrition
Examination Survey

NK : Natural Killer

OCT-1 : Octamer Transcription Factor 1

p : Valeur de probabilité statistique (p-
value)

PC : Phosphocholine

pCRP : Protéine C-réactive pentamérique

PTH : Parathormone

RANKL : Receptor Activator of Nuclear
Factor κ B Ligand

RIA : Radio-immunodosage

RXR : Retinoid X Receptor

SNP : Single Nucleotide polymorphism

SPR : Solid Phase Receptacle

STAT3 : Signal Transducer and Activator
of Transcription 3

SWI/SNF : Complexe de remodelage de la
chromatine

TGF- β : Transforming Growth Factor bêta

TNF : Facteur de Nécrose Tumorale

TNF- α : Facteur de Nécrose Tumorale alpha

tr/min : Tours par minute

UI : Unité Internationale

UVB : Ultraviolet B

VDBP : Vitamin D Binding Protein

VDR : Récepteur de la vitamine D

VDRE : Élément de réponse à la vitamine D

Liste des tableaux

N°	Titre	Page
Tableau 1	Principales sources alimentaires de la vitamine D	6
Tableau 2	Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge et le sexe.	45
Tableau 3	Distribution des taux de vitamine D dans la population étudiée selon le sexe.	47
Tableau 4	Les concentrations sériques de la protéine C-réactive (CRP) des patients selon le sexe.	50
Tableau 5	Tableau de contingence (effectifs observés) de l'association entre la CRP qualitative et la vitamine D.	52

Liste des figures

N°	Titre	Page
Figure 1	Structures chimiques des deux formes de la vitamine D	7
Figure 2	Métabolisme de la vitamine D	10
Figure 3	Schéma de la régulation de la synthèse du calcitriol	12
Figure 4	Mécanisme d'action moléculaire de la vitamine D	14
Figure 5	Signalisation nucléaire de la vitamine D	15
Figure 6	Initiation de l'inflammation	21
Figure 7	La phase cellulaire de la réaction inflammatoire	21
Figure 8	Mécanisme de la réaction inflammatoire.	24
Figure 9	Structure moléculaire de la protéine C-réactive	26
Figure 10	Synthèse de la protéine C-réactive	27
Figure 11	Automate BioMérieux VIDAS Immunoanalyzer.	35
Figure 12	Dosage de la vitamine D par l'automate BioMérieux VIDAS.	37
Figure 13	Automate Zybion EXC 200.	38
Figure 14	Dosage de la CRP par l'automate Zybion EXC200	40
Figure 15	Dosage de la CRP manuelle (Test au latex pour la CRP).	41
Figure 16	Dosage de la CRP manuelle (la dilution en cas de la positivité du résultat).	42
Figure 17	Répartition des individus selon leur âge	45
Figure 18	Distribution des concentrations sériques de vitamine D.	48
Figure 19	Distribution des taux de CRP (mg/L) représentée sur une échelle logarithmique (log10).	51
Figure 20	Relation entre les concentrations sériques de vitamine D et les niveaux de protéine C-réactive (CRP).	53

Table des Matières

Résumé

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction 1

Partie Bibliographique

Chapitre I : La vitamine D

I.1. Généralités	5
I.2. Origine	5
I.2.1. Origine exogène	6
I.2.2 Origine endogène	7
I.3. Structure	7
I.4. Synthèse et métabolisme de la vitamine D	7
I.4.1. Synthèse	7
I.4.2 Transport	8
I.4.3. Transformation enzymatique.....	8
I.4.3.1. Hydroxylation hépatique	8
I.4.3.2. Hydroxylation rénale	8
I.4.3.3. Hydroxylation extra-rénale	9
I.4.4. Catabolisme	9
I.5. Régulation	11
I.5.1. Hormone parathyroïdienne (PTH).....	11
I.5.2. La calcémie et la phosphorémie	11
I.5.3. La 1,25(OH) ₂ D (calcitriol)	11
I.5.4. Le FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23).....	12
I.6. Stockage et demi-vie	12
I.7. Modes d'action physiologique	13
I.7.1. Action endocrine	13
I.7.2. Action autocrine et paracrine	13
I.8. Récepteurs et mécanisme d'action	13
I.9. Techniques de dosage de la vitamine D.....	16
I.9.1. Méthodes immunologiques	16
I.9.2. Chromatographie liquide haute performance (HPLC)	16
I.9.3. Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)	16
I.10. Rôle de la vitamine D.....	16
I.10.1. Homéostasie phosphocalcique et la minéralisation osseuse.....	16
I.10.2. Fonction musculaire	17
I.10.3. Système immunitaire	17
I.11. Hypovitaminose D et pathologies associées	17
I.12. Hypervitaminose D	18

Chapitre II : La Protéine C-réactive

II.1. Définition de la réaction inflammatoire.....	20
II.2. Les grandes étapes de la réaction inflammatoire.....	20
II.2.1. La phase vasculaire.....	20
II.2.2. La Phase cellulaire.....	21
II.3. Les médiateurs de l'inflammation	22
II.3.1. Les cytokines	22
II.3.1.1. L'interleukine-1 (IL-1)	22
II.3.1.2. L'Interleukine-6 (IL-6)	22
II.3.1.3. Le facteur de nécrose tumorale (TNF).....	23
II.3.1.4. L'interféron gamma (IFN- γ).....	23
II.4. Le mécanisme de la réaction inflammatoire.....	23
II.5. La Protéine C-réactive	24
II.5.1. Généralités	24
II.5.2. Structure de la Protéine C-réactive	25
II.5.3. Synthèse et régulation transcriptionnelle de la protéine C-réactive (CRP)	26
II.5.4. Tests de la CRP.....	28
II.5.4.1. Test immuno-enzymatique (ELISA)	28
II.5.4.2. L'immunoturbidimétrie et l'immunonéphélométrie.....	28
II.5.4.3. Tests à flux latéral.....	28
II.5.5. Rôles de la CRP	28
II.5.5.1. Joue un rôle dans l'immunité innée	28
II.5.6. La CRP comme marqueur prédictif des maladies	29
II.5.6.1. Les maladies cardiovasculaires.....	29
II.5.6.2. La maladie d'Athérosclérose	29
II.5.6.3. Accident vasculaire cérébral (AVC).....	30
II.5.6.4. Diabète.....	30
II.6. La CRP et la vitamine D.....	30

Partie Expérimentale

Chapitre III : Matériel & Méthodes

III.1. Objectif de l'étude	33
III.2. Cadre d'étude	33
III.3. Population étudiée	33
III.4. Matériel utilisé.....	33
III.4.1. Matériel biologique	33
III.4.2. Matériel non biologique	33
III.5. Méthodes	34
III.5.1. Prélèvement du sang.....	34
III.5.2. Méthode de dosage de la vitamine D	34

III.5.2.1. Description de l'appareil	34
III.5.2.2. Principe du VIDAS Immunoanalyzer	35
III.5.2.3. Mode opératoire	36
III.5.3. Méthode de dosage de la protéine C-réactive	38
III.5.3.1. Technique automatisée (Automate Zybion EXC 200)	38
III.5.3.1.1. Description de l'appareil.....	38
III.5.3.1.2. Principe du Zybion EXC 200.....	38
III.5.3.1.3. Mode opératoire.....	39
III.5.3.2. Technique manuelle (Test au latex pour la CRP).....	39

Chapitre IV : Résultats et Discussion

IV.1. Distribution de l'âge dans la population étudiée.....	44
IV.2. Résultats du dosage sérique de la vitamine D.....	46
IV.3. Résultats du taux de la protéine C-réactive.....	49
IV.4. Relation CRP-vitamine D	52

Conclusion.....	56
------------------------	-----------

Références bibliographiques

Annexes

Introduction

La biologie médicale occupe une place essentielle dans la médecine moderne, en fournissant des informations indispensables au dépistage, au diagnostic, au pronostic et au suivi des pathologies. Dans ce contexte, l'étude des corrélations entre paramètres biologiques permet de mieux interpréter les résultats et d'orienter la prise en charge des patients.

La vitamine D est une vitamine liposoluble indispensable au maintien de l'homéostasie phosphocalcique et de la santé osseuse. Longtemps considérée uniquement pour son rôle dans le métabolisme du calcium et du phosphore, elle est aujourd'hui reconnue comme une véritable hormone exerçant de multiples fonctions biologiques. Grâce à la présence de récepteurs spécifiques dans de nombreux tissus et cellules de l'organisme, la vitamine D intervient dans la régulation de la prolifération cellulaire, la différenciation tissulaire ainsi que la modulation des réponses immunitaires et inflammatoires (**Holick, 2007 ; DeLuca, 2008 ; Christakos *et al.*, 2016**).

Parallèlement, l'inflammation constitue une réaction physiologique complexe mise en œuvre par l'organisme en réponse à une agression infectieuse, traumatique ou immunologique. Bien qu'elle représente un mécanisme de défense essentiel, une inflammation persistante peut contribuer au développement ou à l'aggravation de nombreuses pathologies chroniques. L'évaluation biologique de l'inflammation repose sur plusieurs biomarqueurs, parmi lesquels la protéine C-réactive (CRP) occupe une place importante. Synthétisée principalement par le foie sous l'action des cytokines pro-inflammatoires, la CRP est largement utilisée comme indicateur de l'intensité de la réponse inflammatoire (**Pepys et Hirschfield, 2003 ; Sproston et Ashworth, 2018**).

Au cours des dernières années, plusieurs études ont suggéré l'existence d'une relation entre le statut en vitamine D et les phénomènes inflammatoires. En effet, de faibles concentrations sériques de vitamine D ont été associées à une augmentation de certains marqueurs inflammatoires, notamment la CRP. Cependant, les résultats rapportés dans la littérature demeurent parfois contradictoires selon les populations étudiées, les conditions cliniques et les méthodes d'investigation utilisées (**Amer et Qayyum, 2012 ; Autier *et al.*, 2014 ; Jamka *et al.*, 2016**).

L'hypovitaminose D représente actuellement un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale. Malgré un ensoleillement abondant dans de nombreuses régions, notamment en Afrique du Nord, une proportion importante de la population présente des concentrations insuffisantes ou déficitaires en vitamine D. Cette situation suscite un intérêt croissant quant à son implication potentielle dans différents processus pathologiques,

notamment les maladies inflammatoires (**Cui *et al.*, 2023 ; Dunlop *et al.*, 2025 ; El Maataoui *et al.*, 2018**).

Dans ce contexte, il apparaît pertinent d'étudier la relation entre le statut vitaminique D et l'inflammation biologique. Ainsi, nous avons mené ce travail afin d'évaluer l'association entre les concentrations sériques de vitamine D et les taux de protéine C-réactive chez les patients ayant bénéficié simultanément de ces deux examens biologiques au laboratoire d'analyses médicales Dr Mehdi ETTALHI de Mostaganem.

Ce mémoire est structuré en deux parties. La première partie correspond à l'étude bibliographique et comprend deux chapitres. Le premier chapitre est consacré à la vitamine D, à sa biosynthèse, son métabolisme, ses mécanismes d'action et ses rôles physiologiques. Le deuxième chapitre traite de l'inflammation et de la protéine C-réactive en tant que principal biomarqueur inflammatoire. La deuxième partie est consacrée à l'étude expérimentale et regroupe l'objectif du travail, le matériel et les méthodes utilisés, les résultats obtenus ainsi que leur discussion, suivis d'une conclusion générale.

Partie
Bibliographique

Chapitre I

La vitamine D

I.1. Généralités

Une vitamine est définie comme une substance organique active et essentielle au bon fonctionnement de l'organisme. Présente en très faible quantité, elle joue un rôle indispensable dans la croissance et les différentes fonctions biologiques. L'organisme ne peut généralement pas la synthétiser en quantité suffisante, ce qui nécessite un apport extérieur par l'alimentation, bien qu'elle ne fournisse pas d'énergie, la vitamine demeure indispensable au maintien de l'équilibre physiologique **(Jeuge-Maynard, 2011)**.

La vitamine D, isolée puis synthétisée pour la première fois en 1931 également appelée calciférol (D2) ou cholécalciférol (D3), est une vitamine liposoluble. Son absorption et son transport dépendent des matières grasses alimentaires et suivent les mêmes mécanismes que ceux des lipides. Après son absorption, elle est stockée principalement dans le foie et le tissu adipeux, en quantité variable selon les apports alimentaires. Grâce à cette importante capacité de stockage, elle peut être administrée de manière discontinue tout en assurant un apport régulier répondant aux besoins de l'organisme **(Duchadeau, 2001)**.

Comme toute vitamine, la vitamine D possède une origine partiellement exogène assurée par l'alimentation. Toutefois, elle présente également une origine endogène, puisque sous l'effet des rayonnements ultraviolets B (UVB), le 7-déhydrocholestérol (7-DHC) présent dans l'épiderme est converti en pré-vitamine D3. En raison de cette double origine et de ses mécanismes d'action, la vitamine D est souvent considérée comme une pro-hormone (Schmid et Walther, 2013). Elle agit en effet comme une véritable hormone en exerçant de multiples effets physiologiques au sein de l'organisme **(Tissandière et al., 2006)**.

La vitamine D joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique. Elle favorise l'absorption intestinale du calcium et du phosphore et participe à leur fixation au niveau osseux, contribuant ainsi au maintien de la santé osseuse. La peau constitue sa principale source de production grâce à l'action du rayonnement solaire **(Holick, 2011)**.

L'hypovitaminose D est associée à plusieurs pathologies, notamment le rachitisme chez l'enfant, l'ostéomalacie chez l'adulte, ainsi qu'à l'ostéoporose, aux fractures et à la faiblesse musculaire **(Wolff et al., 2008)**.

I.2. Origine

La principale source de vitamine D est d'origine cutanée et représente environ 80 % des apports. La quantité synthétisée par la peau varie en fonction de plusieurs facteurs, notamment l'heure d'exposition, la saison, la latitude, la pigmentation cutanée ainsi que la surface

corporelle exposée au soleil. La vitamine D provient essentiellement de deux sources principales (Landrier, 2014).

I.2.1. Origine exogène

Les principales sources alimentaires de vitamine D (tableau 1) sont les poissons gras, les viandes, les œufs et les produits laitiers, qui contiennent principalement de la vitamine D3. La teneur en vitamine D varie selon plusieurs facteurs tels que l'alimentation de l'animal, son mode d'élevage, la saison et ses caractéristiques biologiques. Le jaune d'œuf constitue une source importante, tandis que les produits laitiers en contiennent en raison de leur richesse en lipides. L'effet de la cuisson sur la vitamine D est globalement limité, avec de légères pertes dans certains aliments comme les poissons, tandis que d'autres, comme certaines viandes, peuvent présenter une concentration apparente plus élevée due à la diminution de leur teneur en eau (Schmid *et* Walther, 2013).

La vitamine D2, ou ergocalciférol, est d'origine végétale et se retrouve dans certains végétaux, notamment les champignons. Le shiitaké (*Lentinus edodes*) contient naturellement une quantité importante de provitamine D2. Lorsqu'il est exposé au soleil et soumis aux rayonnements ultraviolets, cette provitamine est transformée en pré-vitamine D2, puis rapidement convertie en vitamine D2 (Keegan *et al.*, 2013).

Tableau 1. Principales sources alimentaires de la vitamine D (Schmid *et* Walther, 2013).

Aliments	Quantité	Teneur en vitamine D (UI)
Huile de foie de morue	15ml	1400
Saumon frais sauvage	100g	600-1000
Saumon d'élevage	100g	100-250
Sardine, hareng, thon en boîte	100g	224-232
Champignon chiitake secs	100g	1600
Bolets/morilles séchées	100g	130
Margarine	15g	65-110
Beurre	100g	50
Jaune d'œuf	100g	40
Fromage à pâte dure	100g	44
Parmesan	100g	28

I.2.2. Origine endogène

La synthèse endogène de la vitamine D3 débute au niveau de la peau, à partir du 7-déhydrocholestérol localisé dans les couches profondes de l'épiderme et sous l'effet des rayons ultraviolets B (Holick, 2007).

I.3. Structure

Le précurseur de la vitamine D est le 7-déhydrocholestérol, présent dans les membranes des kératinocytes, subit une photo-oxydation sous l'action des UVB, conduisant à la formation de la prévitamine D3, rapidement convertie en vitamine D3 (Rosen *et al.*, 2012).

Les deux formes D2 et D3 possèdent des structures chimiques très proches (fig. 1), mais la vitamine D2 se distingue par la présence d'un groupe méthyle supplémentaire ainsi que d'une double liaison (Mallet, 2014).

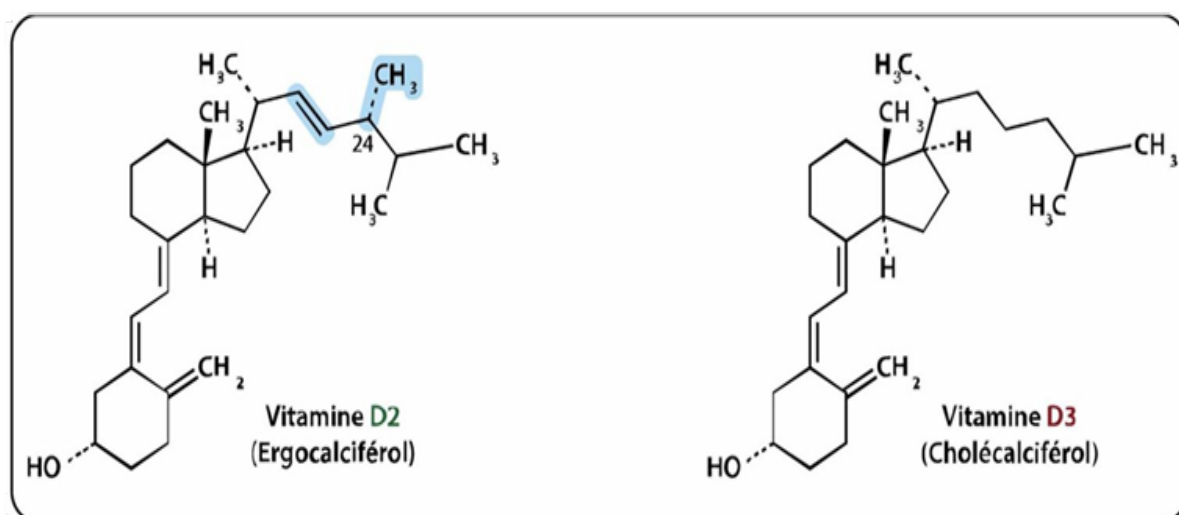


Figure 1. Structures chimiques des deux formes de la vitamine D (Mistretta *et al.*, 2008).

I.4. Synthèse et métabolisme de la vitamine D

I.4.1. Synthèse

La vitamine D subit plusieurs transformations métaboliques afin de devenir une forme biologiquement active utilisable par l'organisme. Sa synthèse (fig. 2), débute dans la peau à partir du 7-déhydrocholestérol sous l'action des rayons ultraviolets B (UVB), ce qui conduit à la formation du cholécalciférol (vitamine D3). Ce dernier est ensuite transporté vers le foie, où il subit une première hydroxylation donnant la 25-hydroxy-vitamine D [25(OH)D]. Cette forme est ensuite acheminée vers les reins, où elle subit une seconde hydroxylation pour produire la

1,25-dihydroxy-vitamine D [1,25(OH)₂D], qui représente la forme active et hormonale de la vitamine D (DeLuca, 2004).

Ce processus métabolique, comparable à une dégradation enzymatique, est assuré par des enzymes appartenant à la famille des cytochromes P450, localisées principalement au niveau des cellules hépatiques et rénales (Tissandré, 2006).

I.4.2. Transport

Les vitamines D₂ et D₃ de nature hydrophobe ne circulent pas librement dans le sang, elles sont à 99 % liées : majoritairement à une protéine porteuse spécifique : la VDBP (environ 85 %) et à un moindre degré aux lipoprotéines et à l'albumine qui ont une affinité plus faible pour les métabolites de la vitamine D par rapport à la VDBP. Ces protéines porteuses assurent leur transport jusqu'au foie (Sahota, 2000).

I.4.3. Transformation enzymatique

I.4.3.1. Hydroxylation hépatique

La première étape du métabolisme de la vitamine D se déroule au niveau du foie (fig. 2). Cette transformation est assurée par des enzymes hydroxylases appartenant à la famille des cytochromes P450, principalement le CYP2R1 et, dans une moindre mesure, les enzymes CYP27A1, CYP3A4 et CYP2J2 (Jones, 2008).

L'hydroxylation s'effectue sur le carbone 25 de la molécule de vitamine D, conduisant à la formation de la 25-hydroxy-vitamine D [25(OH)D], principal métabolite circulant de la vitamine D :

25(OH)D₃ : 25-hydroxy-vitamine D₃ ou 25-hydroxycholecalciférol.

25(OH)D₂ : 25-hydroxy-vitamine D₂ ou 25-hydroxyergocalciférol.

La forme hydroxylée obtenue se lie principalement à une protéine plasmatique spécifique appelée Vitamin D Binding Protein (DBP), formant un complexe à forte affinité caractérisé par une demi-vie relativement longue, supérieure à trois semaines. La 25(OH)D constitue ainsi la principale forme de réserve de la vitamine D et représente le meilleur indicateur du statut vitaminique D chez l'individu (Landrier, 2014).

I.4.3.2. Hydroxylation rénale

Les différentes formes de 25-hydroxy-vitamine D circulent dans le sang sous forme de complexe 25(OH)D–DBP, lequel est filtré au niveau du glomérule rénal (fig. 2). Ce complexe est ensuite réabsorbé par les cellules du tubule proximal rénal. L'endocytose du calcidiol se réalise au niveau de la bordure en brosse des cellules épithéliales grâce à la mégaline, qui

constitue la principale voie d'entrée (Cavalier, 2014). Cette dernière est une protéine transmembranaire agissant en coopération avec la cubiline, et jouant un rôle essentiel dans la captation et le transport intracellulaire de la 25(OH)D₃ ; après endocytose, le complexe 25(OH)D/DBP est internalisé puis dissocié, libérant ainsi la 25(OH)D sous forme libre. Celle-ci peut ensuite être réorientée vers la circulation ou dirigée vers d'autres transporteurs intracellulaires, notamment les protéines de liaison intracellulaire de la vitamine D (IDBP) (Christensen *et al.*, 2010). Cette étape rénale correspond à une transformation de courte durée, avec une demi-vie d'environ 4 heures (Guilland, 2015).

I.4.3.3. Hydroxylation extra-rénale

En plus du rein, la 1,25-dihydroxyvitamine D peut également être produite dans des sites extrarénaux. Cette production secondaire peut revêtir une importance particulière chez les patients anéphriques présentant une hypercalcémie, ainsi que dans certaines affections telles que la sarcoïdose, la tuberculose ou l'insuffisance rénale. L'enzyme CYP27B1, impliquée dans cette étape d'hydroxylation, est exprimée dans divers tissus, notamment la prostate, le sein, le côlon, le poumon, les kératinocytes, les ostéoblastes, les monocytes, les cellules pancréatiques et les cellules parathyroïdiennes (Guilland, 2015).

I.4.4. Catabolisme

La concentration de la forme active (1,25-dihydroxy-vitamine D₃), dépend également de son processus de dégradation au niveau des cellules cibles. Ce catabolisme est principalement assuré par l'enzyme CYP24A1, qui transforme la 1,25(OH)₂D₃ en 1,24,25-trihydroxyvitamine D₃ [1,24,25(OH)₃D₃], marquant ainsi la première étape de sa dégradation vers des composés inactifs, dont l'acide calcitroïque, contrairement aux enzymes CYP27A1 et CYP27B1, localisées respectivement au niveau hépatique et rénal, la 24-hydroxylase (CYP24A1) est largement exprimée dans l'organisme. Elle joue ainsi un rôle essentiel dans la régulation des concentrations de vitamine D active et dans le maintien de son équilibre physiologique global (Edouard *et al.*, 2018).

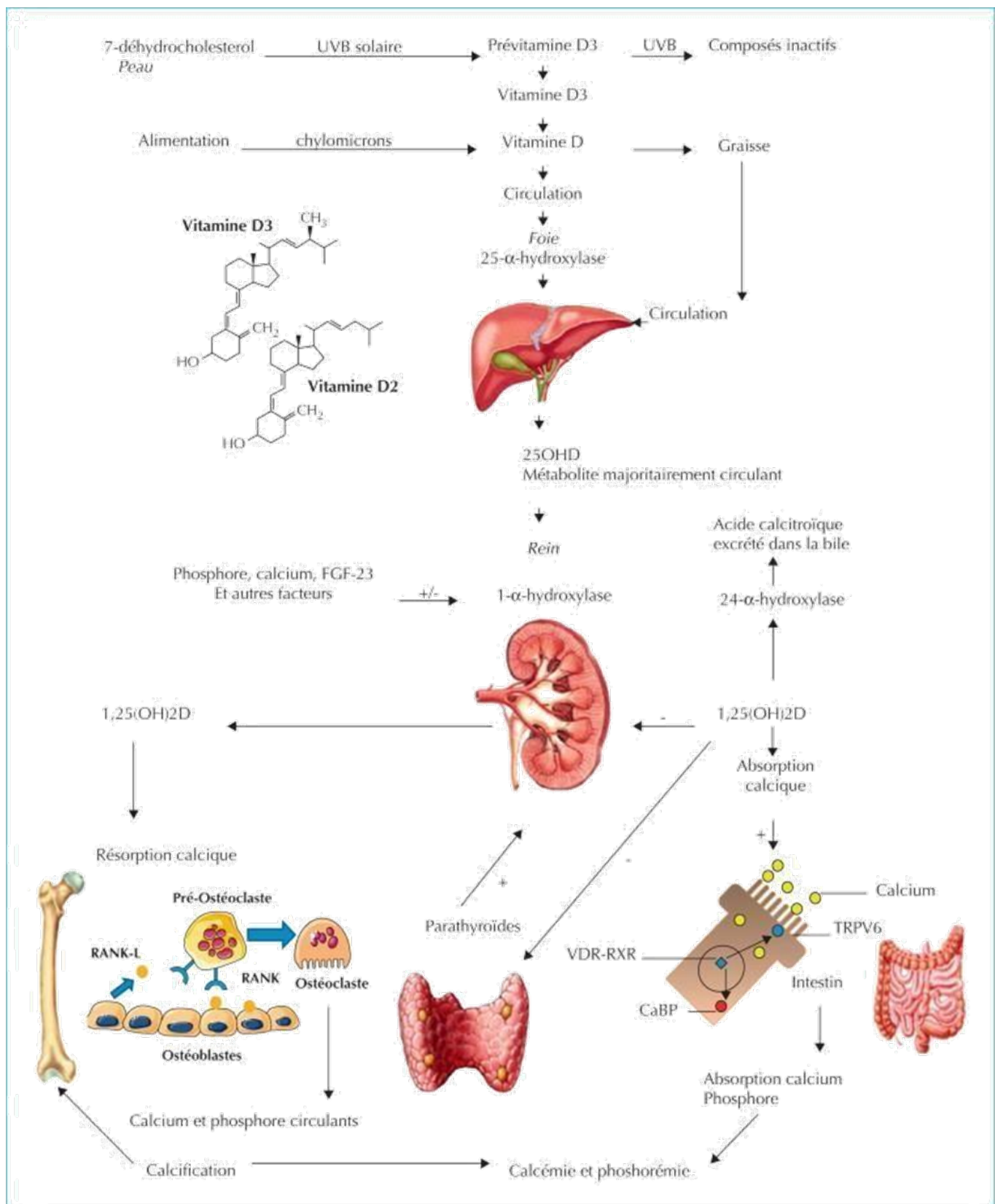


Figure 2 : Métabolisme de la vitamine D (Guillaume, 2009).

I.5. Régulation

Plusieurs facteurs (fig. 3) interviennent dans la régulation de l'hydroxylation rénale de la vitamine D, notamment la parathormone (PTH), le calcitriol lui-même, la calcémie ionisée, les phosphates ainsi que le fibroblast growth factor 23 (FGF23) (DeLuca, 2004).

L'activité de l'enzyme CYP27B1 est étroitement contrôlée par les différents paramètres du métabolisme phosphocalcique (Souberbielle *et al.*, 2013). Cette enzyme est principalement stimulée par la PTH et par une diminution de la calcémie, alors qu'elle est inhibée par le FGF23 ainsi que par des concentrations élevées de 1,25(OH)₂D, selon un mécanisme classique de rétrocontrôle négatif (Landrier, 2014).

I.5.1. Hormone parathyroïdienne (PTH)

La parathormone (PTH) est une hormone dont la sécrétion est régulée à court terme par la concentration de calcium ionisé dans le sang, grâce au récepteur sensible au calcium (Calcium Sensing Receptor : CaSR). Ainsi, toute diminution de la calcémie ionisée entraîne une stimulation rapide de la sécrétion de PTH (Laroche *et al.*, 2015).

La PTH agit en augmentant l'activité de la 1 α -hydroxylase rénale (CYP27B1), enzyme responsable de la formation de la forme active de la vitamine D (Guilland, 2015). Par ailleurs, le calcitriol exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de la PTH en diminuant l'expression de l'ARN messager de cette hormone (Bacchetta *et al.*, 2007).

I.5.2. La calcémie et la phosphorémie

Une diminution de la calcémie ou de la phosphorémie stimule l'activité de la 1 α -hydroxylase (CYP27B1) tout en inhibant celle de la 24-hydroxylase (CYP24A1). À l'inverse, une augmentation des concentrations sanguines de calcium et de phosphate entraîne une inhibition de l'activité de la 1 α -hydroxylase ainsi qu'une stimulation de la CYP24A1 (Guilland, 2015).

I.5.3. La 1,25(OH)₂D (calcitriol)

Le calcitriol assure une autorégulation de sa propre synthèse par un mécanisme de rétrocontrôle négatif. En effet, il inhibe l'activité de la 1 α -hydroxylase (CYP27B1) et stimule celle de la 24-hydroxylase rénale (CYP24A1), enzyme impliquée dans l'inactivation de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)₂D. Par ailleurs, le calcitriol exerce également un effet inhibiteur sur la sécrétion de la parathormone (PTH) (Guilland, 2015).

I.5.4. Le FGF-23 (Fibroblast Growth Factor 23)

Le FGF-23 est un facteur hypophosphatémiant produit principalement par les ostéocytes. Il participe à la régulation du métabolisme de la vitamine D en inhibant l'activité de la 1 α -hydroxylase et en stimulant celle de la CYP24A1 (Guilland, 2015).

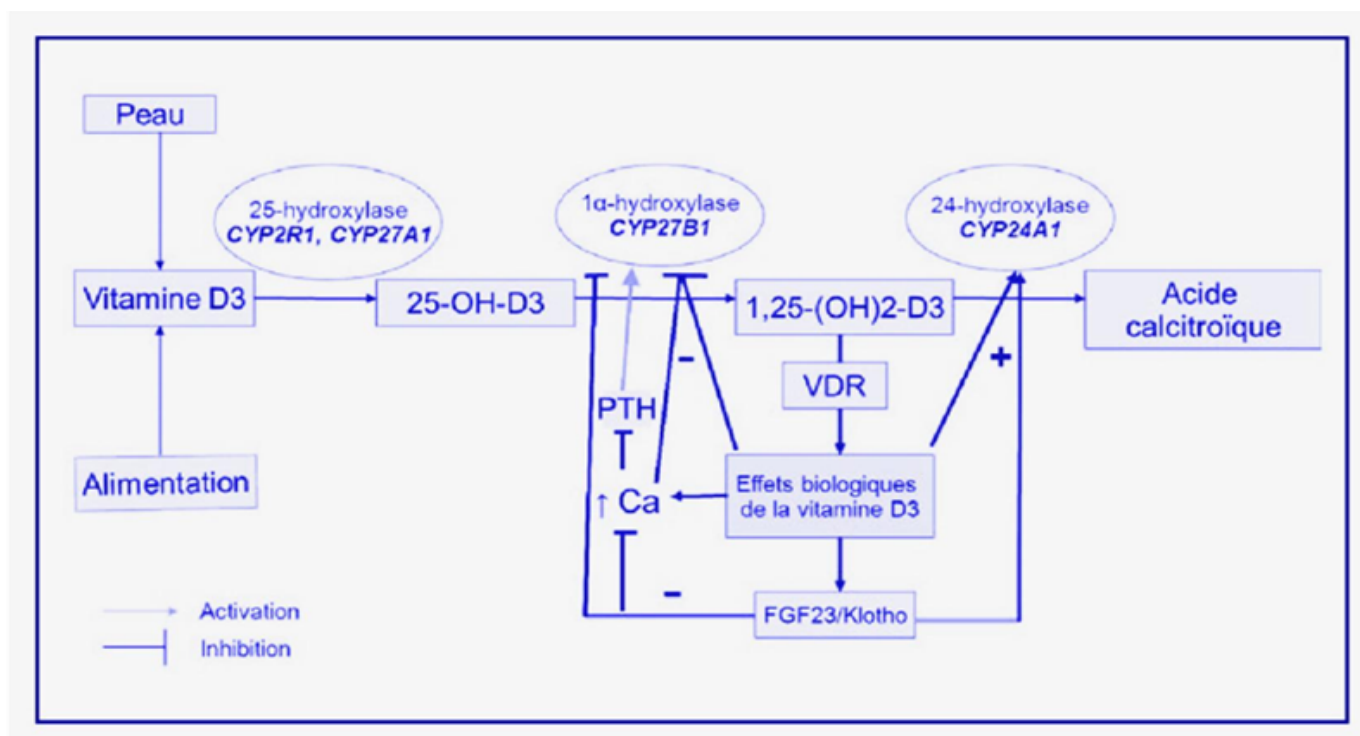


Figure 3 : Schéma de la régulation de la synthèse du calcitriol (Bikle, 2014).

I.6. Stockage et demi -vie

La vitamine D, qu'elle soit d'origine endogène ou exogène, est stockée dans différents tissus de l'organisme, principalement le tissu adipeux et le tissu musculaire, sous forme native ou sous forme de 25-hydroxy-vitamine D [25(OH)D] (Heaney *et al.*, 2009).

Le compartiment plasmatique constitue également un réservoir important de 25(OH)D. Ainsi, le tissu adipeux, les muscles et le plasma sont considérés comme les principaux sites de stockage de la vitamine D, qu'elle soit sous sa forme initiale ou hydroxylée (Landrier, 2014).

La vitamine D présente une demi-vie d'environ six mois, tandis que celle de la 25(OH)D est plus courte mais prolongée, estimée entre trois et quatre semaines. Cette stabilité relative s'explique par sa liaison à la VDBP, laquelle limite la disponibilité des métabolites et contribue au maintien de concentrations plasmatiques relativement constantes (Mallet, 2014).

En revanche, la demi-vie de la 1,25-dihydroxy-vitamine D [1,25(OH)₂D] est très courte, d'environ quatre heures, et sa concentration plasmatique est près de mille fois inférieure à celle de la 25(OH)D (Landrier, 2014).

I.7. Modes d'action physiologique

I.7.1. Action endocrine

La 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D], ou calcitriol, est une hormone produite principalement au niveau rénal à la suite de l'hydroxylation de la vitamine D. Après sa synthèse, elle est libérée dans la circulation sanguine puis transportée vers différents organes cibles où elle se fixe au récepteur de la vitamine D (VDR) et exerce ses effets endocriniens classiques en participant à la régulation du métabolisme osseux ainsi qu'à l'homéostasie du calcium et du phosphore (Souberbielle *et al.*, 2008).

I.7.2. Action autocrine et paracrine

En plus de ses effets endocriniens, la vitamine D exerce également des actions autocrines et paracrines dans plusieurs tissus périphériques. Dans ce mécanisme, la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D], forme circulante principale de la vitamine D, pénètre dans les cellules cibles où elle est convertie localement en 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D] grâce à l'enzyme 1 α -hydroxylase (CYP27B1) (Bikle, 2014). Le calcitriol ainsi produit agit directement au niveau intracellulaire ou sur les cellules voisines via le récepteur de la vitamine D (VDR), sans diffusion significative dans la circulation sanguine. Cette production locale de 1,25(OH)₂D est finement régulée et reste généralement indétectable dans le compartiment sanguin. Lorsque son excès survient, elle est rapidement dégradée par la 24-hydroxylase (CYP24A1), conduisant à la formation de métabolites inactifs (Christakos *et al.*, 2016).

I.8. Récepteurs et mécanisme d'action

La vitamine D subit deux hydroxylations successives, hépatique puis rénale, conduisant à la formation de sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D [1,25(OH)₂D]. Les récepteurs de la vitamine D (VDR) sont largement distribués dans l'organisme, notamment dans l'intestin, l'os, le cerveau, le cœur, les poumons, la peau, le pancréas et certaines cellules immunitaires, ce qui explique les nombreux effets physiologiques de cette hormone (DeLuca, 2008).

La 1,25(OH)₂D intervient aussi dans la régulation de la prolifération et de la différenciation cellulaires. Certains tissus, tels que le côlon, la prostate, le sein et la peau, possèdent les enzymes nécessaires à sa synthèse locale, mettant en évidence ses effets autocrines et paracrines (Holick, 2003).

Le VDR est un récepteur nucléaire possédant un domaine de liaison à l'ADN et un domaine de liaison au ligand situé dans la région C-terminale (fig. 4). Après fixation du calcitriol, le VDR forme un hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR), puis se fixe sur les éléments de réponse VDRE des gènes cibles afin d'en moduler la transcription (**Alfano, 2010**). Cette activité transcriptionnelle implique également plusieurs coactivateurs et complexes de remodelage de la chromatine, tels que les protéines p160, CBP/p300 et SWI/SNF, favorisant l'activation de l'ARN polymérase II et l'expression génique (**Pike et al., 2016**).

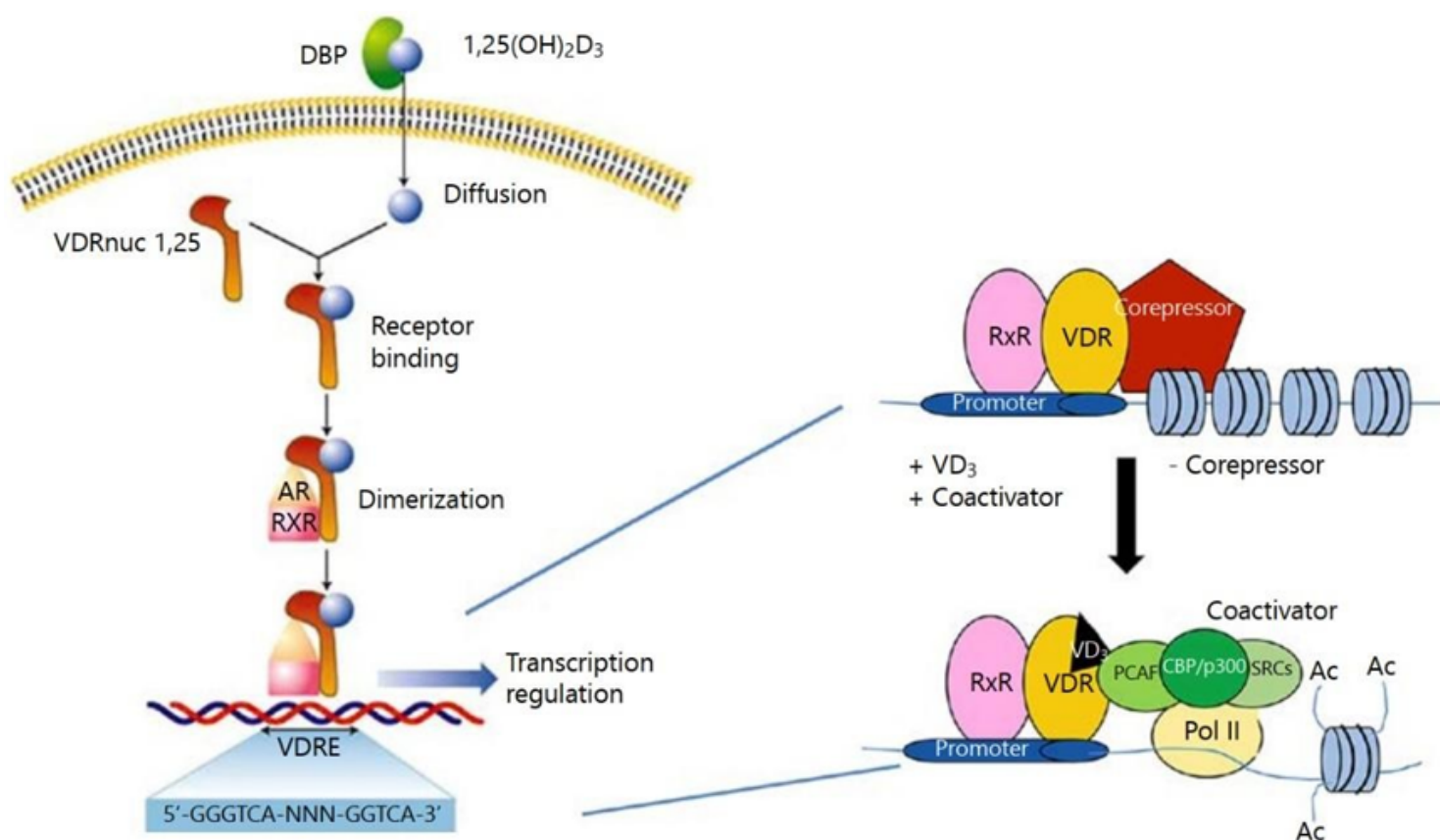


Figure 4 : Mécanisme d'action moléculaire de la vitamine D (**Gil et al., 2018**).

Par ailleurs, le VDR interagit avec d'autres facteurs de transcription comme C/EBP et Runx2, impliqués dans la régulation de gènes liés au métabolisme osseux, à l'immunité et à la vitamine D (Seth-Vollenweider *et al.*, 2014). Certains composés nutritionnels, notamment la curcumine, les acides gras polyinsaturés et le resvératrol, peuvent également moduler la signalisation du VDR (fig. 5) (Haussler *et al.*, 2016). Enfin, le complexe VDR/RXR agit directement sur l'ADN afin de contrôler l'expression de nombreux gènes selon le type cellulaire (Zmijewski *et Carlberg*, 2020).

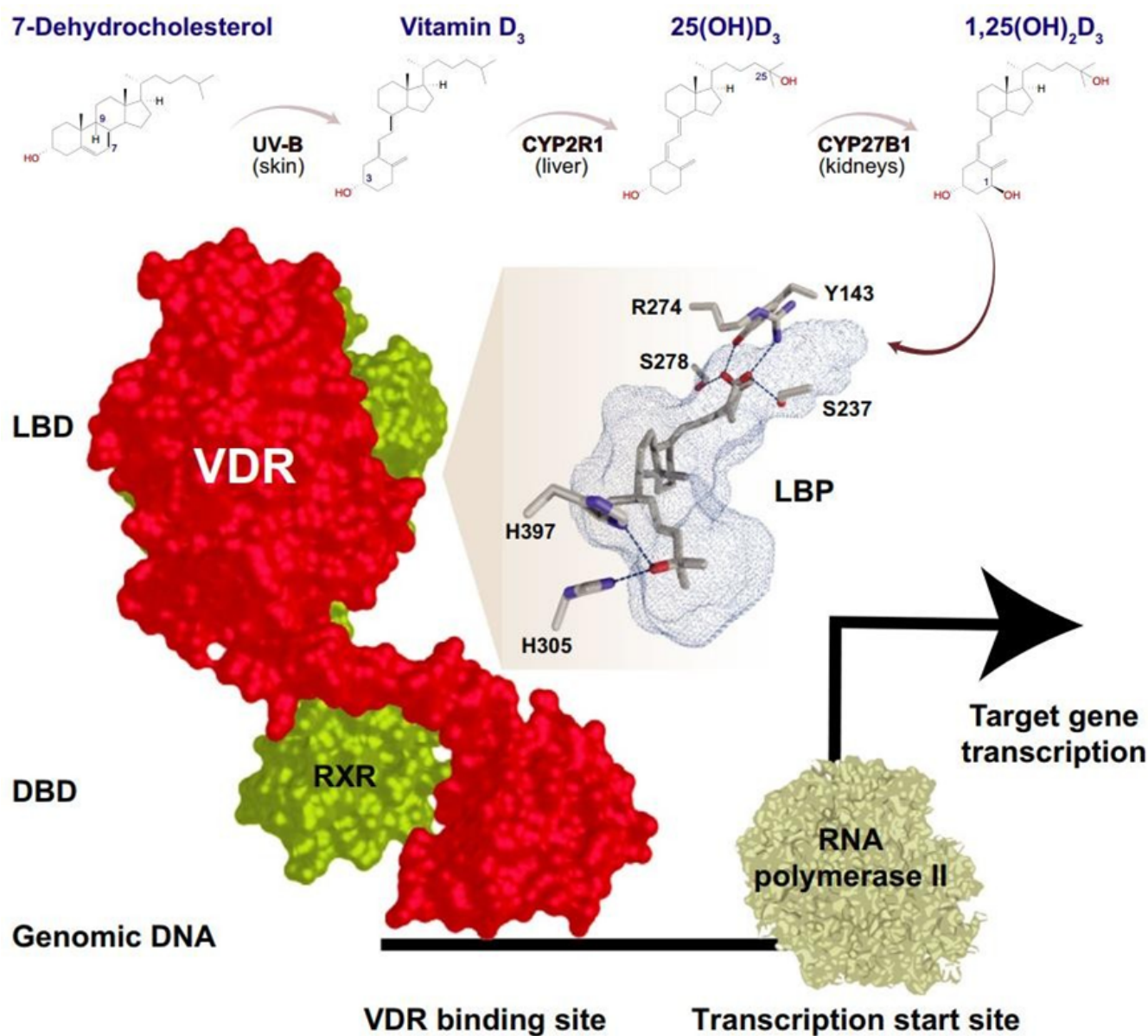


Figure 5 : Signalisation nucléaire de la vitamine D (Zmijewski *et Carlberg*, 2020).

I.9. Techniques de dosage de la vitamine D

L'évaluation du statut vitaminique D repose principalement sur le dosage de la 25(OH)D, réalisé à travers différentes méthodes analytiques dont les plus courantes sont :

I.9.1. Méthodes immunologiques

Les méthodes immunologiques incluent le radio-immunodosage (RIA), l'immunodosage enzymatique (ELISA), la chimiluminescence (CLIA) ainsi que l'électrochimiluminescence (ECLIA). Elles sont largement utilisées en routine en raison de leur rapidité, de leur automatisation et de leur simplicité d'utilisation. Toutefois, ces techniques peuvent présenter des variations de résultats en fonction de la méthode utilisée (Hollis, 2010).

I.9.2. Chromatographie liquide haute performance (HPLC)

La chromatographie liquide haute performance permet la séparation et la quantification des différentes formes de vitamine D. Cette technique offre une meilleure précision analytique et permet notamment de distinguer la vitamine D₂ de la vitamine D₃ (Carter *et al.*, 2004).

I.9.3. Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS)

La LC-MS/MS est actuellement considérée comme la méthode de référence pour le dosage de la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D]. Elle présente une excellente sensibilité et spécificité et permet la mesure simultanée de plusieurs métabolites de la vitamine D (Binkley *et al.*, 2017).

I.10. Rôle de la vitamine D

I.10.1. Homéostasie phosphocalcique et la minéralisation osseuse

La vitamine D occupe une place essentielle dans le métabolisme phosphocalcique en participant au maintien de l'homéostasie du calcium et du phosphore. Elle régule les apports, les pertes ainsi que les réserves osseuses, assurant ainsi une minéralisation adéquate du squelette (Courbebaisse et Souberbielle, 2011).

L'un des principaux rôles de la vitamine D concerne le métabolisme osseux et la minéralisation. Elle favorise notamment l'expression du ligand RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand) à la surface des ostéoblastes. Ce ligand interagit avec son récepteur spécifique et stimule la différenciation ainsi que l'activation des ostéoclastes, cellules impliquées dans le remodelage osseux. Ce processus permet la mobilisation du calcium nécessaire au maintien d'une calcémie normale et contribue à la préservation de la densité minérale osseuse ainsi qu'à la prévention de l'ostéoporose. À l'inverse, une carence en vitamine

D perturbe ces mécanismes, entraînant une diminution de la minéralisation osseuse, une fragilité du tissu osseux et une augmentation du risque de fractures (**Paul lips et Van Schoor, 2011**).

I.10.2. Fonction musculaire

La vitamine D intervient également dans le maintien de la fonction et de la force musculaire. Elle contribue à préserver l'intégrité des fibres musculaires et participe à la prévention de la faiblesse musculaire, des chutes et des fractures, en particulier chez les personnes âgées. Un apport suffisant en vitamine D est associé à une amélioration des performances physiques ainsi qu'au bon fonctionnement musculaire (**Minji Bae et Kim, 2020**).

I.10.3. Système immunitaire

La vitamine D joue un rôle essentiel dans la régulation du système immunitaire. Elle contribue à moduler la réponse inflammatoire et stimule la production de peptides antimicrobiens impliqués dans la défense contre les agents infectieux. Ainsi, un statut suffisant en vitamine D est nécessaire au maintien d'un système immunitaire efficace et fonctionnel (**Luigi Vuolo et al., 2012**).

Par ailleurs, La vitamine D module également l'activité de plusieurs cellules du système immunitaire, notamment les lymphocytes T et les cellules NK (Natural Killer). Elle stimule la différenciation des lymphocytes T régulateurs, impliqués dans le contrôle des réponses immunitaires excessives et la prévention des phénomènes auto-immuns. De plus, elle renforce l'activité cytotoxique des cellules NK, améliorant ainsi l'élimination des agents pathogènes et de certaines cellules tumorales (**Paul E.Norman et Powell, 2014**).

I.11. Hypovitaminose D et pathologies associées

La vitamine D joue un rôle important dans le maintien de la fonction cardiovasculaire et de l'intégrité vasculaire. Plusieurs études ont montré qu'une insuffisance en vitamine D est associée à l'athérosclérose, à la calcification vasculaire, à l'hypertension artérielle, au diabète ainsi qu'à l'insuffisance rénale. Ces effets sont liés à la présence du récepteur de la vitamine D (VDR) et de l'enzyme 1α -hydroxylase dans différents tissus, notamment les cellules β pancréatiques, suggérant un rôle dans la régulation de la sécrétion et de la sensibilité à l'insuline (**Guessous et Bochudet Murielle, 2012**). La vitamine D possède également des propriétés anti-inflammatoires grâce à la modulation de cytokines telles que l'IL-6 et le TNF- α , impliquées dans les maladies cardiovasculaires et métaboliques (**Chagas et al., 2011**).

Le dosage de la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] constitue le principal indicateur du statut vitaminique D de l'organisme (**Souberbielle, 2014**). Un taux sérique supérieur ou égal à 30 ng/mL (75 nmol/L) est considéré comme optimal (**Souberbielle et al., 2010**). Selon le GRIO, une concentration inférieure à 10 ng/mL traduit une carence, tandis qu'un taux compris entre 10 et 30 ng/mL indique une insuffisance en vitamine D (**Benhamou et al., 2014**).

Chez l'enfant, une carence sévère peut provoquer le rachitisme, caractérisé par un défaut de minéralisation du cartilage de croissance et de la matrice osseuse, pouvant entraîner des complications neurologiques et cardiaques dans les formes graves (**Pettifor et al., 2018**).

Chez l'adulte, le déficit en vitamine D est principalement associé à l'ostéomalacie, une maladie caractérisée par une minéralisation insuffisante du tissu osseux, responsable de douleurs osseuses, de faiblesse musculaire et d'une augmentation du risque de fractures (**Laroche, 2018**).

I.12. Hypervitaminose D

À l'inverse, un apport excessif en Vitamine D peut conduire à une hypervitaminose D, affection généralement liée à une supplémentation prolongée et non contrôlée. Cette intoxication provoque une hypercalcémie due à une augmentation excessive de l'absorption intestinale du calcium, entraînant divers signes cliniques tels que des nausées, vomissements, faiblesse musculaire, déshydratation et troubles rénaux. Dans les formes sévères, des calcifications des tissus mous, notamment au niveau des reins, du cœur et des vaisseaux sanguins, peuvent survenir et entraîner des complications rénales ou cardiovasculaires importantes. Toutefois, l'hypervitaminose D demeure rare et résulte principalement d'une consommation excessive de compléments vitaminiques plutôt que de l'exposition solaire ou de l'alimentation (**Holick, 2007**).

Chapitre II

La Protéine C-Réactive (CRP)

II.1. Définition de la réaction inflammatoire

Le terme « inflammation » provient du latin « inflammare » (brûler) (**Abdulkhaleq, 2018**).

Le processus inflammatoire constitue une réponse essentielle de l'organisme, indispensable à la réparation des lésions, qu'il s'agisse de traumatismes (chirurgicaux ou non), d'infections ou de septicémies. Il repose sur le recrutement des leucocytes circulants, l'activation des macrophages présents dans les tissus et la production de nombreux médiateurs. Cependant, en situation de traumatisme sévère ou de septicémie, une production excessive et mal régulée des médiateurs pro-inflammatoires ainsi que leurs interactions peuvent conduire à une défaillance de plusieurs organes (**Medzhitov, 2010**).

La réponse inflammatoire repose essentiellement sur deux types de manifestations : aiguës (rapide) et chroniques (longue durée), chacune étant initiée par des mécanismes distincts (**Serhan et al., 2015**). Les réponses immunitaires impliquées dans l'inflammation aiguë peuvent être classées en vasculaires et cellulaires (**Nguyen, 2012**).

II.2. Les grandes étapes de la réaction inflammatoire

II.2.1. La phase vasculaire

La phase vasculaire constitue la première étape de la réaction inflammatoire (fig. 6) et se caractérise initialement par une vasodilatation des vaisseaux sanguins au niveau du foyer lésé, entraînant une augmentation du débit sanguin local. Cette vasodilatation s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité vasculaire sous l'action des médiateurs inflammatoires, permettant le passage des protéines plasmatiques et des cellules immunitaires vers les tissus environnants. L'extravasation de ce liquide riche en protéines et en médiateurs inflammatoires conduit à la formation d'un œdème au niveau du site inflammatoire (**Porter, 2013**).

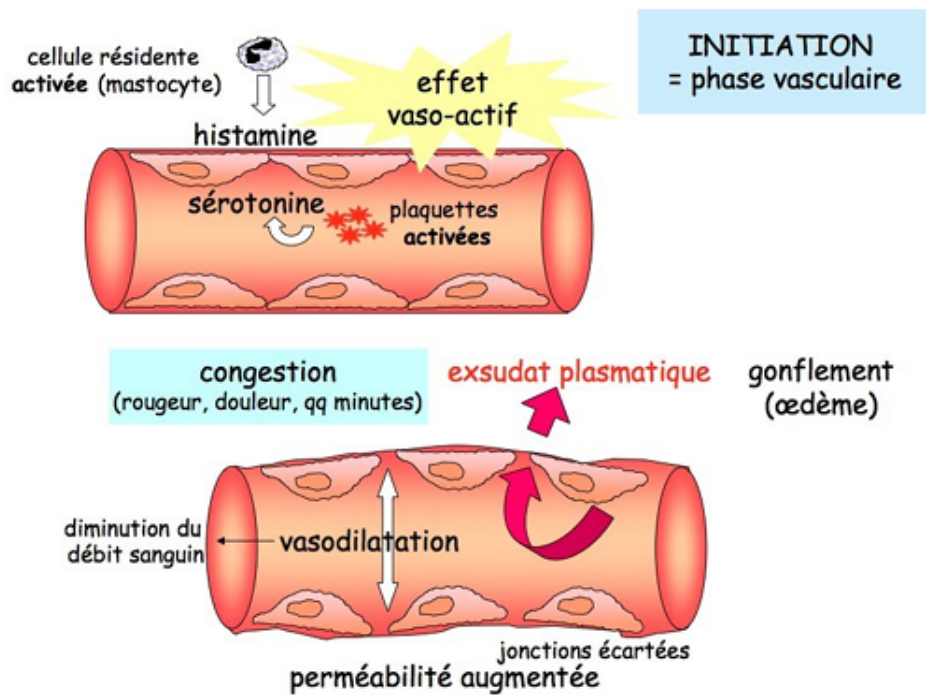


Figure 6 : Initiation de l'inflammation (Lonjon, 2015).

II.2.2. La Phase cellulaire

La phase cellulaire de la réaction inflammatoire (fig. 7) débute par la capture des leucocytes circulants au niveau de l'endothélium vasculaire activé. Les leucocytes effectuent ensuite un roulement (rolling) le long de la paroi vasculaire grâce à des interactions transitoires entre les molécules d'adhésion exprimées par l'endothélium et leurs récepteurs leucocytaires. Cette étape est suivie d'une adhérence ferme des leucocytes à l'endothélium, permettant leur activation et leur passage à travers la paroi vasculaire par diapédèse. Les cellules inflammatoires migrent ensuite vers le foyer inflammatoire sous l'effet des gradients de chimiokines et des signaux chimiotactiques libérés au site de l'agression (Nourshargh, 2010).

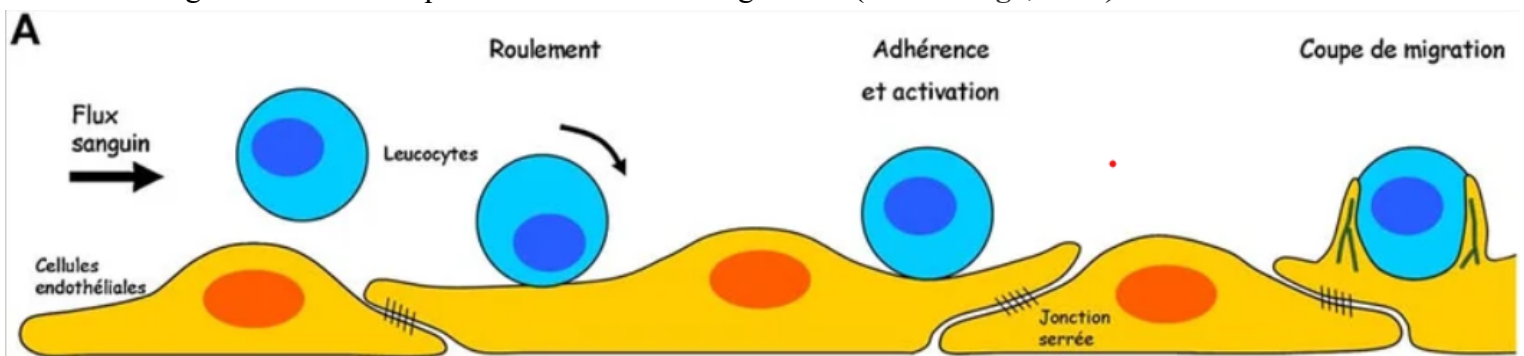


Figure 7 : La phase cellulaire de la réaction inflammatoire (Weiss *et al.*, 2009).

II.3. Les médiateurs de l'inflammation

Les médiateurs de l'inflammation sont principalement représentés par des cytokines pro-inflammatoires, notamment l'Interleukine-1 (IL-1), L'Interleukine-6 (IL-6), le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) et L'interféron gamma (IFN- γ) qui jouent un rôle central dans l'initiation et l'amplification de la réponse inflammatoire. Produites surtout par les macrophages activés, elles déclenchent une cascade de réactions cellulaires en stimulant la synthèse de médiateurs lipidiques, d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres, responsables des effets locaux et des lésions tissulaires observées lors de l'inflammation (**Wautier, 2023**).

II.3.1. Les cytokines

Les cytokines sont des glycoprotéines de faible poids moléculaire (environ 30 kDa) sécrétées par les leucocytes et diverses autres cellules en réponse à des infections ou des inflammations. Elles agissent comme des messagers chimiques qui permettent la communication entre les cellules du système immunitaire et régulent ainsi la réponse immunitaire et inflammatoire. On distingue plusieurs types de cytokines, notamment les interleukines, les interférons, le TNF et les chimiokines, qui ont respectivement des rôles dans l'activation des cellules immunitaires, la défense antivirale, l'inflammation et la migration des cellules vers les sites infectés. Elles sont essentielles au bon fonctionnement du système immunitaire, mais leur déséquilibre peut entraîner des maladies inflammatoires ou auto-immunes (**Watford et al., 2003**).

II.3.1.1. L'interleukine-1 (IL-1)

L'interleukine-1 est une cytokine pro-inflammatoire majeure, codée par un gène situé sur le chromosome 2q13. Elle est principalement produite par les monocytes, les macrophages tissulaires, les cellules dendritiques ainsi que les fibroblastes en réponse à des stimuli infectieux ou inflammatoires. L'IL-1 joue un rôle central dans le déclenchement et l'amplification de la réponse inflammatoire en agissant sur les cellules de l'endothélium vasculaire. Elle induit notamment l'expression de molécules d'adhésion à leur surface, ce qui permet le recrutement et la migration des cellules immunitaires, en particulier les phagocytes et les lymphocytes, vers les sites d'infection ou de lésion tissulaire. Ainsi, elle contribue efficacement à l'organisation de la défense immunitaire locale et à l'initiation du processus inflammatoire (**Simi et al., 2007**).

II.3.1.2. L'Interleukine-6 (IL-6)

L'Interleukine-6 est une cytokine produite notamment par les lymphocytes T et impliquée dans la stimulation des lymphocytes B, jouant un rôle central dans la régulation de

la réponse immunitaire. Elle possède des effets multiples, dont la stimulation des hépatocytes et la croissance de certaines cellules comme celles du myélome. Elle est fortement impliquée dans l'inflammation et plusieurs maladies, son action repose sur une signalisation spécifique impliquant son récepteur, gp130 et des voies comme STAT3, ce qui en fait une molécule clé des mécanismes inflammatoires et une cible importante en thérapeutique (**Kishimoto, 2005**).

II.3.1.3. Le facteur de nécrose tumorale (TNF)

Le TNF est une cytokine pro-inflammatoire est codée par un gène situé sur le chromosome 6p21.33, s'agit d'une molécule multifonctionnelle capable d'activer diverses voies de signalisation impliquées dans la survie et la différenciation cellulaires, ainsi que dans les réponses inflammatoires et les processus d'apoptose, principalement produit par les macrophages, les cellules lymphoïdes, les fibroblastes et les mastocytes. Il possède également une activité cytotoxique (**Kawasaki et al., 2002**).

Le TNF agit comme un pyrogène endogène puissant, capable de déclencher la fièvre soit directement, soit indirectement en stimulant la production d'interleukine-1 (**Evans et al., 2015**).

II.3.1.4. L'interféron gamma (IFN- γ)

L'IFN- γ est une cytokine immunorégulatrice essentielle, codée par un gène localisé sur le chromosome 12q15, et produite principalement par les lymphocytes T activés ainsi que par les cellules Natural Killer (NK). Il joue un rôle central dans la coordination et l'amplification de la réponse immunitaire, notamment en activant les macrophages, en augmentant la présentation des antigènes via le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), et en favorisant la différenciation des lymphocytes T vers une réponse immunitaire de type cellulaire. Grâce à ces actions, l'IFN- γ renforce l'efficacité de la défense de l'organisme contre les agents pathogènes intracellulaires tels que les virus et certaines bactéries, tout en modulant finement l'activité de nombreux médiateurs et effecteurs immunitaires (**Megha et al., 2021**).

II.4. Le mécanisme de la réaction inflammatoire

Une agression tissulaire ou infectieuse active les macrophages et les cellules immunitaires, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires, principalement l'IL-1 et le TNF- α . Ces cytokines stimulent la production de médiateurs inflammatoires responsables du développement de l'inflammation et favorisent le recrutement des leucocytes vers le foyer inflammatoire. Parallèlement, l'IL-6 agit sur les hépatocytes et induit la synthèse des protéines de phase aiguë, notamment la CRP. Enfin, des cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10

et le TGF- β interviennent pour limiter la réponse inflammatoire en inhibant la production des cytokines pro-inflammatoires (Grebenciucova et VanHaerents, 2023).

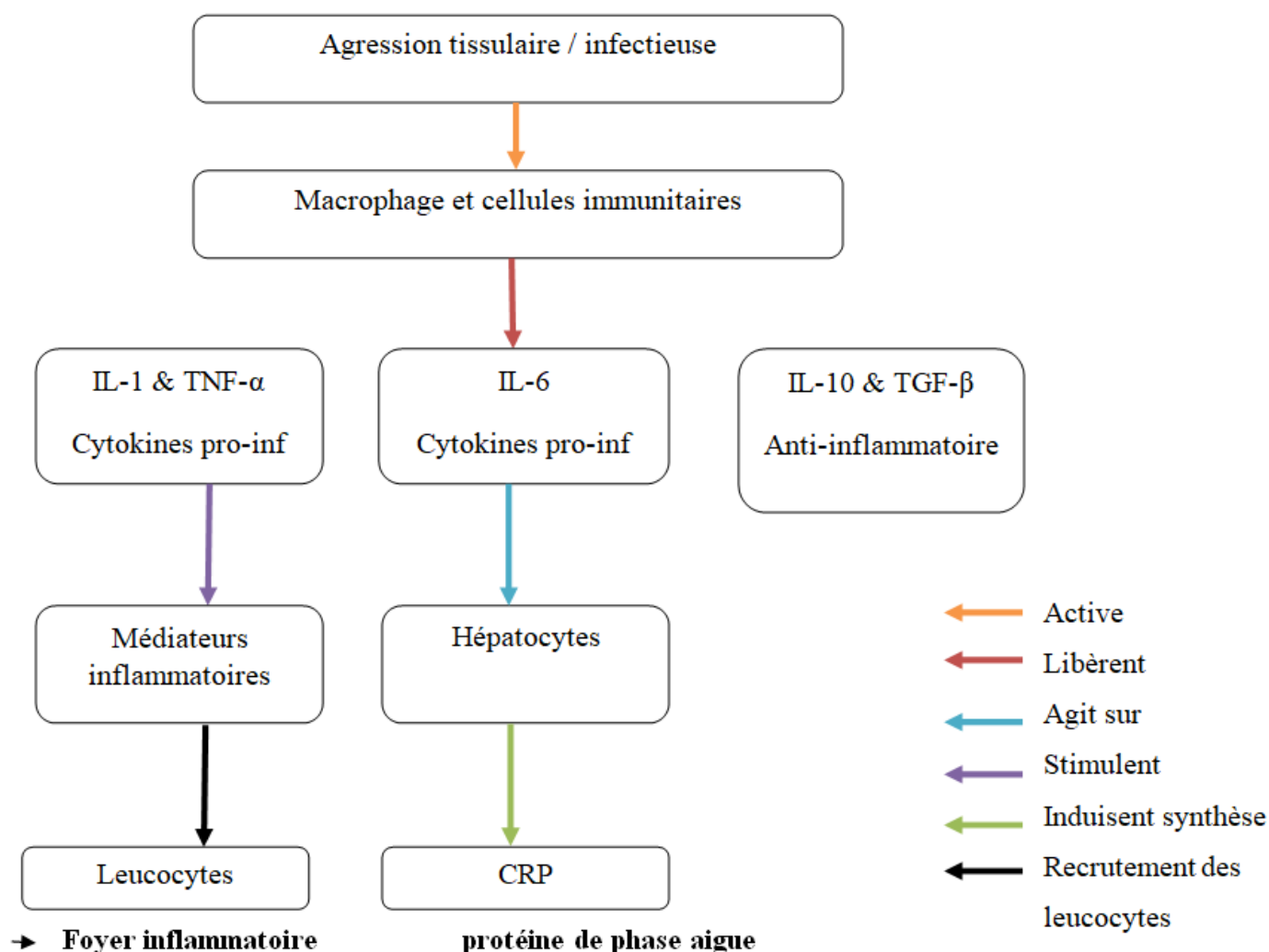


Figure 8 : Mécanisme de la réaction inflammatoire.

II.5. La Protéine C-réactive

II.5.1. Généralités

La protéine C-réactive (CRP), découverte en 1930 par **Tillett et Francis**, tire son nom de sa capacité à réagir avec l'antigène glucidique C de la capsule de *Streptococcus pneumoniae* lors des réactions inflammatoires aiguës (Singh *et al.*, 2025). Il s'agit d'une protéine plasmatique hautement conservée au cours de l'évolution, présente chez les vertébrés ainsi que chez de nombreux invertébrés. Sa liaison aux ligands, notamment à la phosphocholine, est dépendante du calcium (Zhou *et al.*, 2024).

La CRP est principalement synthétisée par les hépatocytes sous l'action de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine-6 (IL-6), avec une participation

complémentaire de l'interleukine-1 β (IL-1 β) et du facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) (Black *et al.*, 2004).

Chez l'être humain, sa concentration plasmatique augmente rapidement dès les 6 à 8 heures suivant le stimulus inflammatoire et atteint généralement un pic après environ 48 heures, pouvant être multipliée jusqu'à 1 000 fois par rapport au taux basal avoisinant 0,5 $\mu\text{g/ml}$ (Van Devanter *et al.*, 2022).

Par ailleurs, la CRP humaine peut présenter différentes activités biologiques selon les modifications conformationnelles qu'elle subit, tout en conservant globalement un rôle protecteur *in vivo* chez diverses espèces (Zhou *et al.*, 2024). Grâce à cette forte réactivité, la mesure de la CRP est largement utilisée en pratique clinique pour évaluer l'intensité de la réponse inflammatoire et le suivi de nombreuses pathologies à composante inflammatoire ou infectieuse (Nabaes Jodar *et al.*, 2025).

II.5.2. Structure de la Protéine C-réactive

La CRP est une protéine constituée de cinq sous-unités identiques assemblées en une structure pentamérique cyclique autour d'un pore central (fig. 9). Elle existe toutefois sous deux formes principales : la forme pentamérique (pCRP) et la forme monomérique (mCRP) (Singh *et al.*, 2025). En milieu acide, lors d'un stress oxydatif ou sous l'influence de lipides bioactifs exposés à la surface de cellules activées ou endommagées, la protéine C-réactive (CRP) sous sa forme native pentamérique (pCRP) peut subir des modifications conformationnelles importantes. Ces altérations structurales induisent la rupture des interactions non covalentes stabilisant l'assemblage pentamérique, entraînant ainsi sa dissociation progressive en sous-unités individuelles de masse moléculaire d'environ 23 kDa, correspondant à la forme monomérique (mCRP) (Braig *et al.*, 2017).

La forme monomérique de la protéine C-réactive (mCRP), considérée comme la forme tissulaire de la CRP, se distingue structurellement et fonctionnellement de la forme pentamérique circulante, ce qui se traduit par des propriétés biologiques et une antigénicité différente. Ces caractéristiques confèrent à la mCRP une implication plus spécifique dans les processus inflammatoires localisés, où elle est détectée au niveau des tissus lésés. Elle participe activement à la modulation de la réponse immunitaire locale, notamment par son implication dans l'activation de la cascade du complément, favorisant ainsi l'opsonisation et l'amplification de la réponse inflammatoire. Par ailleurs, elle est associée à des mécanismes de cytotoxicité et de lésions tissulaires, contribuant à l'entretien et à la progression de l'inflammation chronique au niveau des sites pathologiques (Molins *et al.*, 2016).

La protéine C-réactive humaine (huCRP) adopte un repliement structural de type lectine, elle est constituée de cinq sous-unités identiques, organisées en un pentamère cyclique disposé autour d'un pore central (**Ramadan et al., 2002**). Chaque protomère comporte un site de liaison au calcium capable de coordonner deux ions Ca^{2+} , contribuant à la stabilisation structurale de la protéine et permettant l'interaction avec le ligand phosphocholine (PC), constituant ainsi la face de reconnaissance. La face opposée est caractérisée par la présence d'une hélice α spécifique impliquée dans la liaison à des partenaires tels que C1q, ce qui définit la face effectrice (**Lv et al., 2018**).

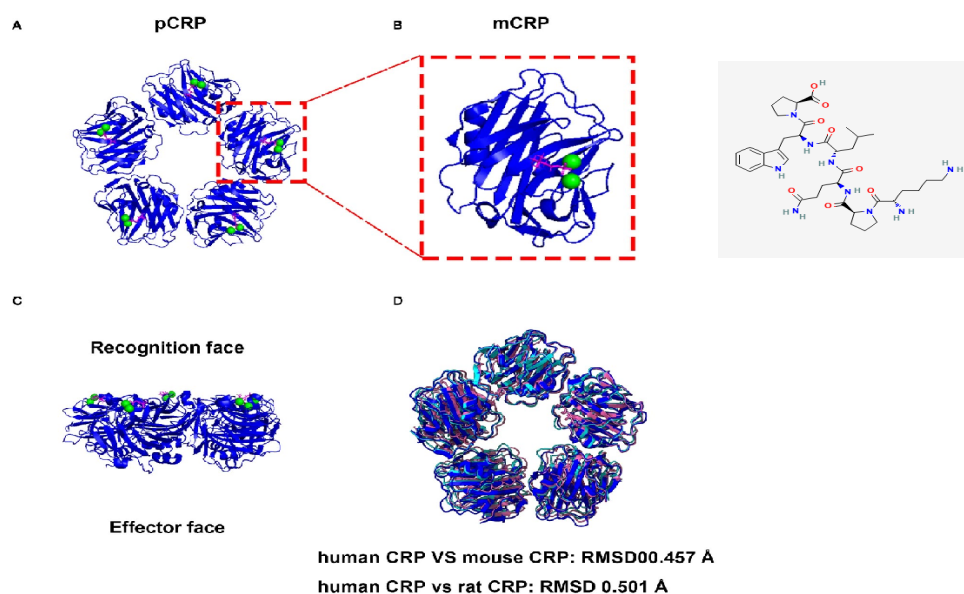


Figure 9 : Structure moléculaire de la protéine C- réactive (**Zhou et al., 2024 ; NCBI, 2026**).

II.5.3. Synthèse et régulation transcriptionnelle de la protéine C-réactive (CRP)

Le gène de la protéine C-réactive humaine (huCRP) est localisé sur le chromosome 1, dans la région 1q23-24. Il code une protéine composée de 224 acides aminés, dont les 18 premiers résidus situés à l'extrémité N-terminale constituent un peptide signal. Sur le plan structural, ce gène possède une organisation relativement simple puisqu'il ne contient qu'un seul intron séparant la séquence codant le peptide signal de celle correspondant à la protéine mature (**Sheriff et al., 2021**).

La synthèse de la CRP (fig. 10) est principalement assurée par les hépatocytes et dépend d'une régulation transcriptionnelle étroitement contrôlée par les cytokines pro-inflammatoires, notamment l'interleukine-6 (IL-6) et l'interleukine-1 β (IL-1 β) (**Singh et al., 2024**). L'activation de la transcription du gène de la CRP résulte d'un effet synergique entre ces cytokines, induisant la réponse de phase aiguë inflammatoire. La région promotrice du gène comporte plusieurs

éléments régulateurs essentiels, notamment un site de liaison pour le facteur nucléaire hépatocytaire HNF1 ainsi que deux sites spécifiques pour le facteur C/EBP β (CCAAT/enhancer-binding protein β), impliqués dans l'activation transcriptionnelle médiée par l'IL-6 (Wang *et al.*, 2022).

Par ailleurs, la régulation de l'expression du gène de la CRP implique différents facteurs de transcription, parmi lesquels STAT3, Rel p50, c-Rel et C/EBP β / δ occupent une place centrale. Les protéines STAT3 et celles appartenant à la famille Rel se fixent dans la région promotrice non codante du gène, facilitant ainsi le recrutement de C/EBP sur l'ADN et renforçant l'efficacité de l'activation transcriptionnelle de la CRP (Wang *et al.*, 2014).

Le promoteur proximal du gène de la CRP possède également un site de liaison pour le facteur NF- κ B localisé à la position -69, en amont immédiat du site d'initiation de la transcription. Ce site chevauche les régions de fixation d'autres facteurs transcriptionnels tels que OCT-1, HNF-1 et HNF-3, traduisant une régulation transcriptionnelle complexe et coordonnée. Dans ce mécanisme, l'IL-1 β stimule l'activation du complexe NF- κ B composé des sous-unités p50 et p65, lequel migre vers le noyau pour se fixer au promoteur du gène de la CRP. Cette activation agit en synergie avec C/EBP β , lui-même stimulé par l'IL-6, permettant une amplification efficace de l'expression du gène de la CRP au cours de la réponse inflammatoire (Jia *et al.*, 2020).

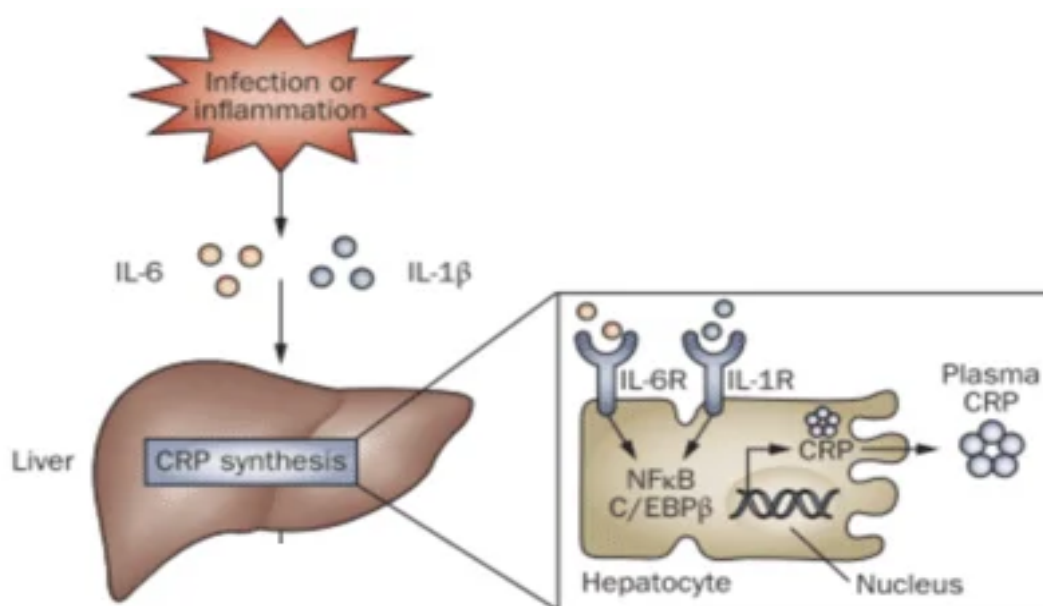


Figure 10 : Synthèse de la protéine C-réactive (Brian *et al.*, 2011).

II.5.4. Tests de la CRP

II.5.4.1. Test immuno-enzymatique (ELISA)

L'ELISA est une méthode courante de laboratoire utilisée pour mesurer la CRP. Il repose généralement sur des microplaques à 96 puits avec des anticorps marqués à la peroxydase, permettant une détection précise grâce à une réaction colorée (Wu *et al.*, 2002). Cette technique offre une bonne sensibilité (de quelques ng/L) et une large plage de détection. La durée d'analyse varie selon la préparation des puits : elle peut aller de 90 minutes à plusieurs heures, voire jusqu'à 24 heures si une préparation complète est nécessaire (Wei *et al.*, 2022).

II.5.4.2. L'immunoturbidimétrie et l'immunonéphélométrie

L'immunoturbidimétrie et l'immunonéphélométrie sont des méthodes de routine utilisées pour le dosage de la CRP, disponibles sous forme de kits commerciaux, souvent adaptés aux tests hsCRP (Denham *et al.*, 2007). L'immunonéphélométrie est principalement utilisée en laboratoire, tandis que l'immunoturbidimétrie, plus simple, peut être employée aussi bien en laboratoire. Cette dernière repose sur la mesure de la turbidité générée par la réaction antigène-anticorps, généralement à l'aide de particules (souvent de latex). Facile, rapide (quelques minutes) et peu coûteuse (Mali *et al.*, 2009).

II.5.4.3. Les tests à flux latéral

Sont des méthodes simples, rapides et faciles à utiliser. Ils reposent généralement sur la visualisation de lignes colorées, ce qui rend leur interprétation souvent subjective et principalement qualitative (Panferov *et al.*, 2021). Ces tests offrent une limite de détection d'environ 2,5 mg/L et une plage de mesure pouvant atteindre 200 mg/L, avec une précision variable mais globalement acceptable. Leur principal avantage est la rapidité (moins de 15 minutes) et la simplicité d'utilisation en une seule étape (Kong *et al.*, 2022).

II.5.5. Rôles de la CRP

II.5.5.1. Joue un rôle dans l'immunité innée

La CRP fait partie des premières lignes de défense de l'organisme. Elle reconnaît des éléments étrangers (comme des bactéries ou des cellules endommagées) et aide à déclencher rapidement une réponse immunitaire sans nécessiter une reconnaissance spécifique (Pepys *et Hirschfield*, 2003).

Peut avoir des fonctions biologiques variées selon ses changements de conformation. La protéine C-réactive (CRP) possède des fonctions biologiques variées qui dépendent de ses changements de conformation structurale, ce qui influence directement son

rôle dans l'organisme. En effet, la CRP existe principalement sous forme pentamérique dans le plasma, lorsqu'elle subit une modification structurale et se transforme en forme monomérique, ses propriétés biologiques changent et elle peut alors adopter des effets plutôt pro-inflammatoires, notamment en activant certaines cellules immunitaires et en amplifiant la réponse inflammatoire locale. Ainsi, selon sa conformation, la CRP peut soit contribuer à la protection de l'organisme en facilitant l'élimination des agents pathogènes, soit au contraire favoriser et entretenir le processus inflammatoire. Cette dualité fonctionnelle rend la CRP particulièrement importante dans la régulation fine des réponses immunitaires et inflammatoires (Ji *et al.*, 2007).

La protéine C-réactive (CRP) est impliquée dans l'activation du système du complément, qui constitue un ensemble de protéines plasmatiques essentielles à la défense immunitaire innée (Szalai, 2002).

II.5.6. La CRP comme marqueur prédictif des maladies

II.5.6.1. Les maladies cardiovasculaires

Un taux élevé de CRP à l'admission est fortement associé à une augmentation du risque d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs à court terme, incluant le décès, le réinfarctus et l'insuffisance cardiaque. De plus, l'analyse multivariée confirme que la CRP constitue un facteur prédictif indépendant, ainsi, la mesure de la CRP permet une stratification précoce du risque et peut guider les décisions thérapeutiques chez les patients atteints d'IAM (Ahtesham *et al.*, 2025).

II.5.6.2. La maladie d'Athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique des parois artérielles, caractérisée par l'accumulation progressive de lipides, de cellules inflammatoires et de tissu fibreux formant des plaques d'athérome qui peuvent rétrécir ou obstruer les vaisseaux sanguins. La protéine C-réactive (CRP) joue un rôle important en tant que marqueur de l'inflammation vasculaire infra clinique, une inflammation présente au niveau des vaisseaux sans signes cliniques évidents au départ. Des concentrations élevées de CRP dans le sang indiquent une activation inflammatoire chronique des parois vasculaires et sont associées à un risque accru de développement et de progression des plaques athérosclérotiques. Alors que, la CRP reflète l'état inflammatoire global de l'endothélium et peut participer indirectement aux mécanismes favorisant la dysfonction endothéliale, la formation de dépôts lipidiques et le recrutement de cellules immunitaires dans la paroi artérielle, contribuant ainsi à l'évolution de l'athérosclérose et à ses complications cardiovasculaires (Wilson *et al.*, 2006).

II.5.6.3. Accident vasculaire cérébral (AVC)

Des concentrations plasmatiques élevées de CRP constituent un facteur prédictif indépendant et significatif du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique, indépendamment des autres facteurs de risque cardiovasculaire (Rost *et al.*, 2001).

II.5.6.4. Diabète

Des taux élevés de CRP et d'IL-6 sont souvent associés à une augmentation du risque de développer cette maladie. Ces médiateurs inflammatoires perturbent l'action de l'insuline dans les tissus comme le muscle, le foie et le tissu adipeux, favorisant ainsi l'insulinorésistance et l'élévation de la glycémie. Ils peuvent aussi altérer la fonction des cellules β du pancréas, réduisant la production d'insuline. Donc les mécanismes inflammatoires pourraient participer au développement du diabète (Pradhan *et al.*, 2001).

II.6. La CRP et la vitamine D

La relation entre la vitamine D (25-hydroxyvitamine D [25(OH)D]) et la protéine C-réactive (CRP) montre globalement une **corrélation inverse**, c'est-à-dire que des concentrations plus élevées de vitamine D sont associées à des niveaux plus faibles de CRP, suggérant un effet anti-inflammatoire potentiel de la vitamine D. Cette association est observée dans la majorité des maladies étudiées, mais elle varie selon le type de pathologie : elle est généralement quasi linéaire dans les maladies respiratoires, gastro-intestinales et mentales, tandis qu'elle est non linéaire dans les maladies métaboliques, avec une diminution plus marquée de la CRP lorsque la 25(OH)D est basse, notamment en dessous de 30 $\mu\text{g/L}$. Globalement, la vitamine D apparaît donc associée à une réduction de l'inflammation systémique mesurée par la CRP, mais cette relation dépend du contexte pathologique et peut suivre des formes différentes selon les maladies (Yang *et al.*, 2020).

Partie Expérimentale

Chapitre III

Matériel

&

Méthodes

III.1. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'évaluer la corrélation entre le taux de protéine C-réactive (CRP), marqueur inflammatoire systémique, et le statut en vitamine D chez les sujets étudiés. Plus précisément, il s'agit de déterminer si une variation du taux de vitamine D est associée à une modification significative des niveaux de CRP, afin d'explorer le rôle potentiel de la vitamine D dans la modulation de l'inflammation. Cette analyse pourrait contribuer à mieux comprendre l'implication du statut vitaminique D dans les processus inflammatoires et certaines pathologies associées.

III.2. Cadre d'étude

Cette étude analytique a été réalisée au sein du laboratoire privé d'analyses médicales Dr. Mehdi ETTALHI, situé dans la wilaya de Mostaganem. Elle s'est déroulée sur une période de trois mois, allant du mois de février au mois d'avril 2026.

Le travail expérimental a été consacré à l'étude du lien entre le statut en vitamine D et les paramètres inflammatoires chez les sujets inclus dans l'étude. Pour cela, plusieurs analyses biochimiques ont été effectuées au laboratoire afin d'évaluer les variations de certains marqueurs biologiques. L'étude a porté principalement sur le dosage sérique de la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D], principal indicateur du statut vitaminique D de l'organisme, ainsi que sur le dosage de la protéine C-réactive (CRP), considérée comme un biomarqueur important de l'inflammation systémique.

III.3. Population étudiée

La population étudiée comprend 219 patients âgés de 2 à 91 ans, recrutés dans le cadre de cette étude afin d'analyser la relation entre le statut en vitamine D et les paramètres biochimiques de l'inflammation, en particulier la protéine C-réactive (CRP).

III.4. Matériel utilisé

III.4.1. Matériel biologique

Le matériel biologique utilisé dans cette étude est constitué du sang des patients.

III.4.2. Matériel non biologique

Les réactifs et les équipements utilisés durant cette étude expérimentale sont présentés dans l'annexe.

III.5. Méthodes

III.5.1. Prélèvement du sang

Le prélèvement sanguin est réalisé selon une procédure standardisée rigoureuse, respectant les règles d'asepsie et de sécurité. Il débute par l'identification du patient afin de garantir la concordance des échantillons et d'éviter toute erreur, suivie de la préparation du matériel nécessaire comprenant les tubes de prélèvement adaptés aux analyses demandées, les aiguilles, le garrot, les gants, le coton, les solutions antiseptiques, les pansements et le dispositif de prélèvement (seringue ou système épicroânien), ainsi qu'un portoir. L'hygiène des mains est effectuée avant toute manipulation par lavage ou désinfection hydro-alcoolique, puis les gants sont portés. Le patient est ensuite installé en position assise confortable sur un fauteuil de prélèvement, tout en s'assurant de son confort et de la sécurité de l'acte.

La ponction veineuse est réalisée préférentiellement au niveau des veines du pli du coude, le dos de la main constituant un site de second recours. Après repérage et palpation de la veine, un garrot est mis en place en amont du site de ponction afin de favoriser la stase veineuse et faciliter le repérage du réseau veineux. La zone est ensuite désinfectée conformément aux règles d'asepsie. L'aiguille est introduite dans la veine sélectionnée avec un angle inférieur à 30°, biseau orienté vers le haut. Le reflux sanguin confirme le bon positionnement intraveineux et permet le recueil du sang dans les tubes appropriés, remplis selon l'ordre de prélèvement en cas d'échantillons multiples (**Liu et Birnbaumer, 2025**).

À la fin du prélèvement, le garrot est desserré puis l'aiguille est retirée avec précaution. Une compression immédiate du site de ponction est assurée à l'aide d'un coton sec afin de garantir l'hémostase, suivie de la pose d'un pansement. Les tubes sont ensuite homogénéisés par retournements doux, correctement étiquetés et le matériel piquant est immédiatement éliminé dans un conteneur sécurisé (**CUSL, 2021**).

Le dépistage de la vitamine D et de la protéine C réactive (CRP) peut être réalisé à tout moment de la journée et ne nécessite pas d'être à jeun.

III.5.2. Méthode de dosage de la vitamine D

Le dosage de la vitamine D a été réalisé à l'aide de l'automate BioMérieux VIDAS Immunoanalyzer, basé sur le principe de l'ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

III.5.2.1. Description de l'appareil

Le **VIDAS Immunoanalyzer** est un système automatisé d'immunoanalyse développé par bioMérieux, utilisé en biologie médicale pour la détection qualitative ou quantitative de biomarqueurs (antigènes, anticorps, hormones ou protéines) dans des échantillons biologiques

humains. Il repose sur la technologie **ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay)**, qui combine une réaction immunologique spécifique antigène–anticorps avec une détection enzymatique par fluorescence, permettant des analyses rapides, sensibles et standardisées en routine clinique. Le système est entièrement automatisé et fonctionne selon le principe du “**one test = one result**”, assurant la réalisation et l’interprétation individuelle de chaque test (**Dimech et al., 2024**).

III.5.2.2. Principe du VIDAS Immunoanalyzer

Le principe du VIDAS (fig. 11) est basé sur une immunoanalyse automatisée en phase solide utilisant un cône réactif à usage unique un cône appelé SPR (Solid Phase Receptacle). L’échantillon du patient est incubé dans le système où l’analyte cible se fixe spécifiquement sur la phase solide via des interactions antigène–anticorps. Après formation du complexe immunologique, un conjugué enzymatique est ajouté, suivi d’un substrat fluorogène. L’enzyme transforme ce substrat en produit fluorescent mesurable, dont l’intensité est proportionnelle à la concentration de l’analyte dans l’échantillon. L’ensemble du processus (incubation, lavage, détection et lecture) est entièrement automatisé, ce qui réduit les erreurs humaines et améliore la reproductibilité des résultats (**Ruffing et al., 2024**).



Figure 11 : Automate BioMérieux VIDAS Immunoanalyzer.

III.5.2.3. Mode opératoire

En premier lieu, nous avons préparé les échantillons de sang des patients prélevés dans des tubes secs en réalisant une centrifugation pendant 5 minutes à 4000 tr/min afin de séparer le sérum selon les conditions recommandées. Ensuite, nous avons récupéré le surnageant dans des conditions d'asepsie. Parallèlement, le kit VIDAS 25-OH Vitamine D Total ainsi que ses réactifs ont été sortis du réfrigérateur et laissés à température ambiante. Avant de démarrer une série de tests sur l'automate bioMérieux VIDAS, nous avons d'abord vérifié l'état de la calibration de chaque paramètre à tester, puis nous avons placé les réactifs correctement sur le rack de l'appareil en respectant l'ordre des positions indiquées.

En deuxième lieu, à l'aide d'une micropipette, nous avons prélevé 100 µL de sérum que nous avons déposé dans le puits d'échantillonnage de la cartouche du test (fig. 12). Cette dernière a ensuite été insérée dans le VIDAS Immunoanalyzer avec la SPR correspondante, puis l'analyse a été lancée. Toutes les étapes, notamment le pipetage, l'incubation, le lavage et la lecture, ont été prises en charge automatiquement par l'automate. L'analyse, réalisée en environ 45 minutes, a permis de déterminer la concentration de la vitamine D, exprimée en ng/mL. En comparant avec des valeurs de référence du laboratoire :

- Carence : < 20 ng/mL
- Insuffisance : 20-29 ng/mL
- Taux recommandés : 30 – 100 ng/mL
- Surdosage : 101 – 150 ng/mL
- Toxicité probable : > 150 ng/mL

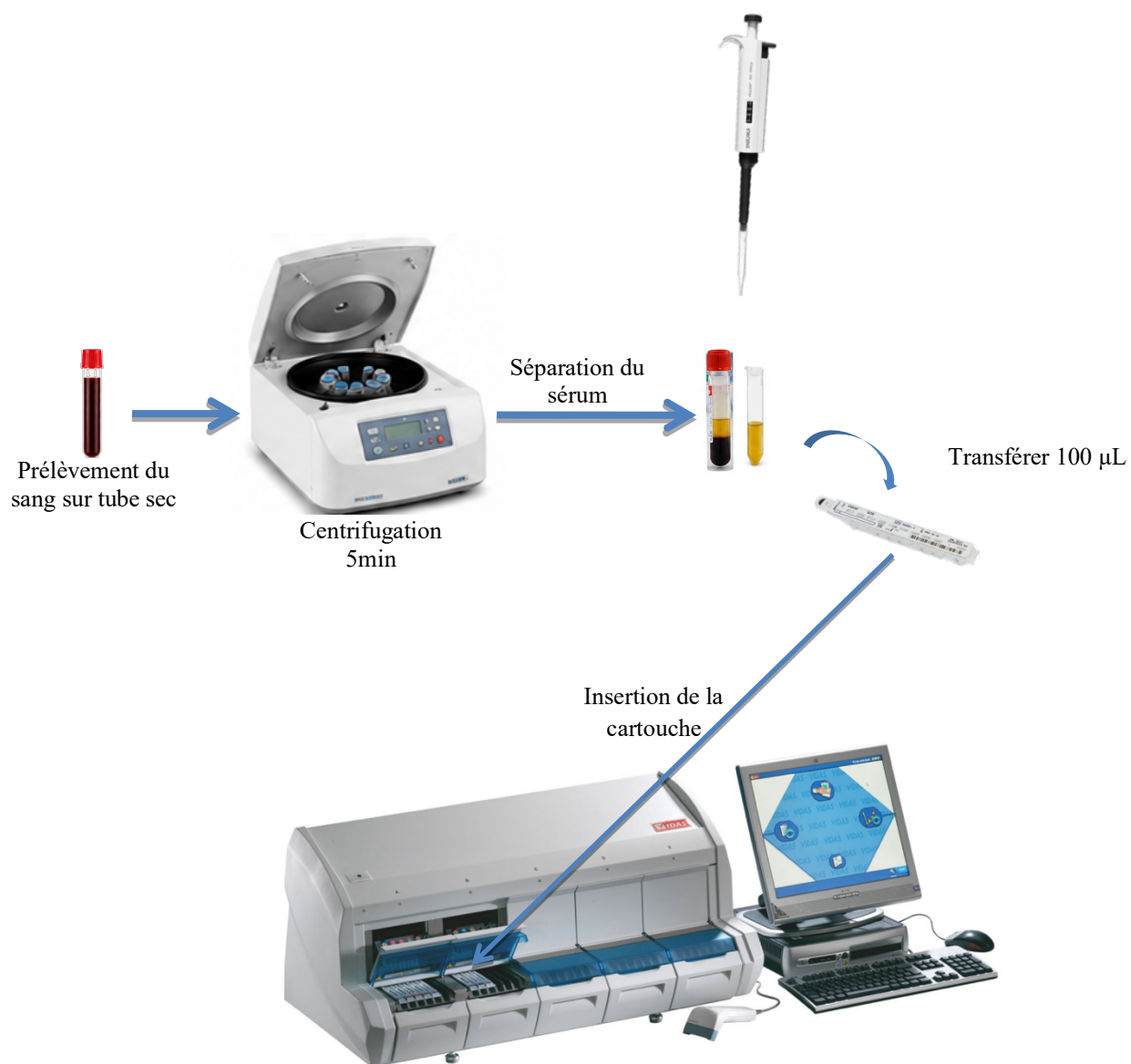


Figure 12 : Dosage de la vitamine D par l'automate biomérieux Vidas.

III.5.3. Méthode de dosage de la protéine C-réactive

Plusieurs méthodes analytiques permettent le dosage de la CRP, allant des techniques automatisées aux méthodes manuelles. Dans ce travail, nous avons utilisé deux méthodes différentes : une méthode automatisée réalisée sur l'automate Zybion EXC200 et une méthode manuelle basée sur le principe d'agglutination/immunoturbidimétrie (Zybion EXC 200).

III.5.3.1. Technique automatisée (Automate Zybion EXC 200)

III.5.3.1.1. Description de l'appareil

Le ZYBION EXC 200 est un analyseur automatique de chimie clinique de paillasse, destiné aux laboratoires de biologie médicale de petite et moyenne taille. Il permet la réalisation automatisée et quantitative d'analyses biochimiques sur des échantillons biologiques tels que le sérum, le plasma, l'urine et d'autres liquides biologiques. Il s'agit d'un système à accès aléatoire entièrement automatisé, intégrant la gestion des échantillons, des réactifs, des réactions et de la lecture des résultats.

III.5.3.1.2. Principe du Zybion EXC200

Le ZYBION EXC 200 (fig. 13) fonctionne selon un principe automatisé de biochimie clinique basé principalement sur la spectrophotométrie et la turbidimétrie. Après l'introduction de l'échantillon biologique, généralement du sérum ou du plasma, l'automate aspire automatiquement un volume précis puis le mélange avec des réactifs spécifiques au paramètre à analyser. La réaction biochimique obtenue entraîne une modification de la couleur ou de la turbidité du milieu réactionnel proportionnelle à la concentration de l'analyte recherché. L'appareil mesure ensuite l'absorbance lumineuse à une longueur d'onde spécifique grâce à un système photométrique intégré. Les données obtenues sont traitées automatiquement par le système informatique de l'analyseur afin de calculer et d'afficher les concentrations des différents paramètres biochimiques avec rapidité, précision et reproductibilité. Ce principe analytique est largement utilisé dans les automates de chimie clinique modernes pour le dosage des métabolites, enzymes, protéines et électrolytes (Taneja *et al.*, 2005).



Figure 13 : Automate Zybion EXC 200.

III.5.3.1.3. Mode opératoire

Les échantillons de sang prélevés sur tube hépariné ou sur tube sec ont d'abord été centrifugés pendant 5 minutes à 4000 tr/min afin d'obtenir le sérum ou le plasma. Ensuite, à l'aide d'une micropipette, nous avons prélevé 100 µL de sérum que nous avons introduit dans un microtube Eppendorf, puis nous avons ajouté 300 µL de solution d'eau physiologique et mélangé l'ensemble afin d'obtenir une dilution au 1/4 (fig. 14).

Après préparation de l'échantillon, l'analyse a été effectuée sur l'automate Zybio EXC200. Sur l'appareil, nous avons sélectionné l'option « échantillon », puis choisi le paramètre CRP. Le numéro de position correspondant à l'échantillon a ensuite été attribué, et le tube préparé a été placé dans le portoir indiqué par l'automate. Le protocole d'analyse a été programmé en sélectionnant l'option appropriée, notamment la dilution au 1/4. Enfin, l'analyse a été lancée en appuyant sur les commandes « application » puis « Start ». Avant le démarrage de l'analyse, nous avons vérifié la calibration de l'appareil ainsi que la disponibilité et la quantité des réactifs afin d'assurer la fiabilité des résultats.

L'analyse de la CRP a duré environ 15 minutes et a permis d'obtenir les résultats exprimés en mg/L (milligrammes par litre).

III.5.3.2. Technique manuelle (Test au latex pour la CRP)

Le dosage manuel de la protéine C-réactive (CRP) par méthode d'agglutination au latex (fig. 15) a été réalisé selon un protocole immunologique basé sur la réaction antigène-anticorps.

Le prélèvement sanguin veineux a été effectué dans un tube sec afin d'obtenir un sérum exempt d'anticoagulant, puis l'échantillon a été laissé à coaguler avant d'être centrifugé pendant 5 minutes à 4000 tr/min, permettant la séparation du sérum clair utilisé pour l'analyse.

Par la suite, le matériel a été préparé dans des conditions adaptées : pipette de 50 µL, réactif CRP Latex constitué de particules de latex sensibilisées par des anticorps anti-CRP, solution d'eau physiologique (NaCl 0,9 %) pour les dilutions, ainsi qu'une plaque de réaction graduée. Pour le test qualitatif initial, 40 µL de sérum ont été déposés sur une zone de la plaquette, puis une goutte de réactif CRP Latex a été ajoutée. Le mélange a été homogénéisé pendant 2 minutes à l'aide d'un agitateur afin de favoriser l'interaction antigène-anticorps.

L'observation macroscopique a ensuite permis de déterminer la présence ou l'absence d'agglutination visible : une absence d'agglutination indiquait un résultat négatif, traduisant une concentration de CRP inférieure au seuil de détection, tandis qu'une agglutination nette traduisait un résultat positif.

Enfin, la concentration de CRP a été calculée de manière semi-quantitative selon la relation : **Titre x 6 (mg/L)**.

Les valeurs de la CRP trouvées ont été comparées avec celle de la norme :

- CRP < 6 mg/L : valeur normale (CRP négative).
- CRP entre 6 et 40 mg/L : inflammation légère à modérée.
- CRP entre 40 et 100 mg/L : inflammation ou infection importante.
- CRP > 100 mg/L : inflammation sévère ou infection aiguë majeure

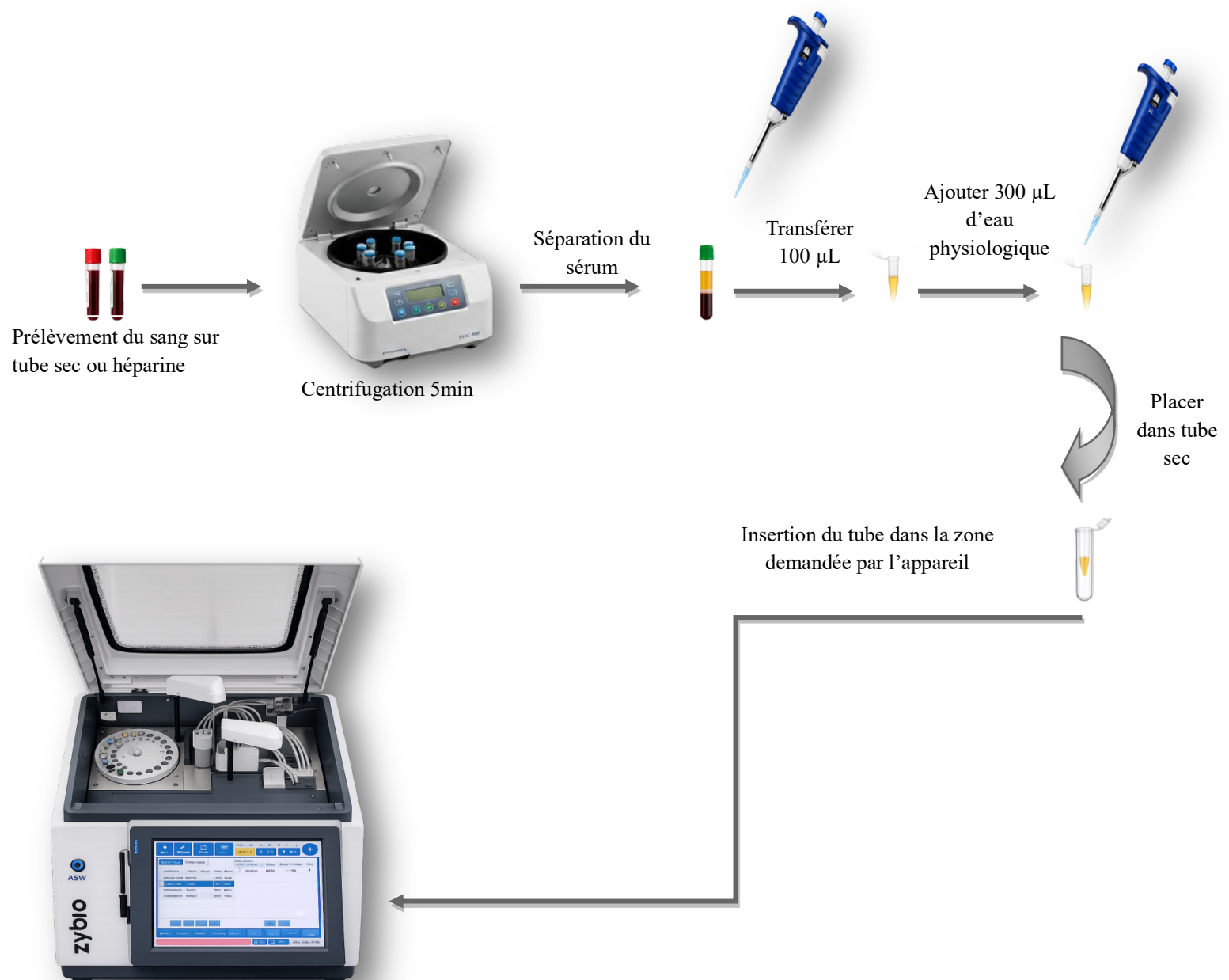


Figure 14 : Dosage de la CRP par l'automate Zybio EXC200.

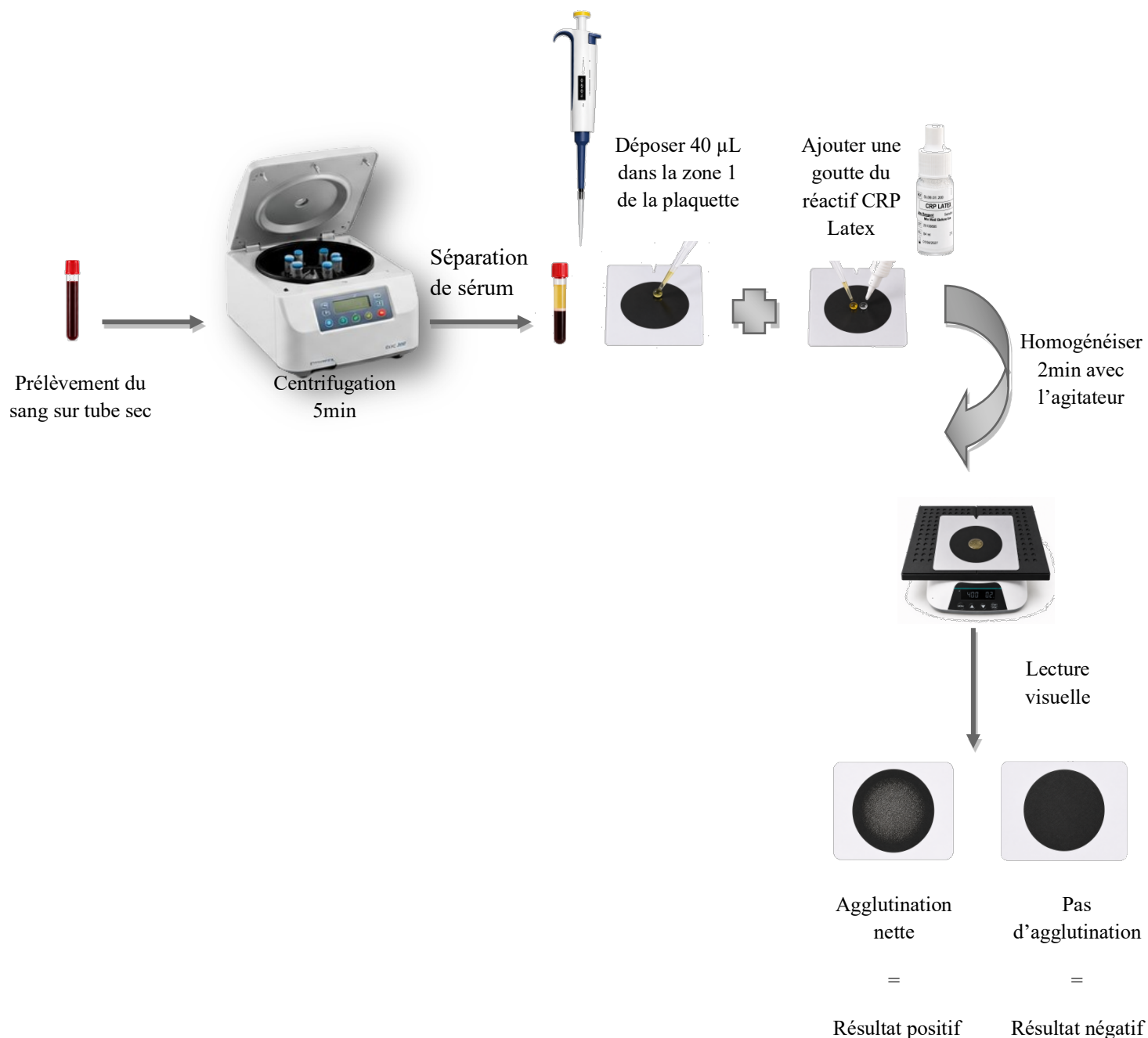


Figure 15 : Dosage de la CRP manuelle (Test au latex pour la CRP).

En cas de positivité, une série de dilutions successives du sérum a été réalisée à l'aide de solution physiologique afin de déterminer le titre de la CRP. Chaque dilution a été testée dans les mêmes conditions expérimentales (volume constant, ajout du réactif latex, homogénéisation pendant 2 minutes, puis lecture visuelle). Le titre correspondait à la plus grande dilution présentant encore une agglutination visible (fig. 16).

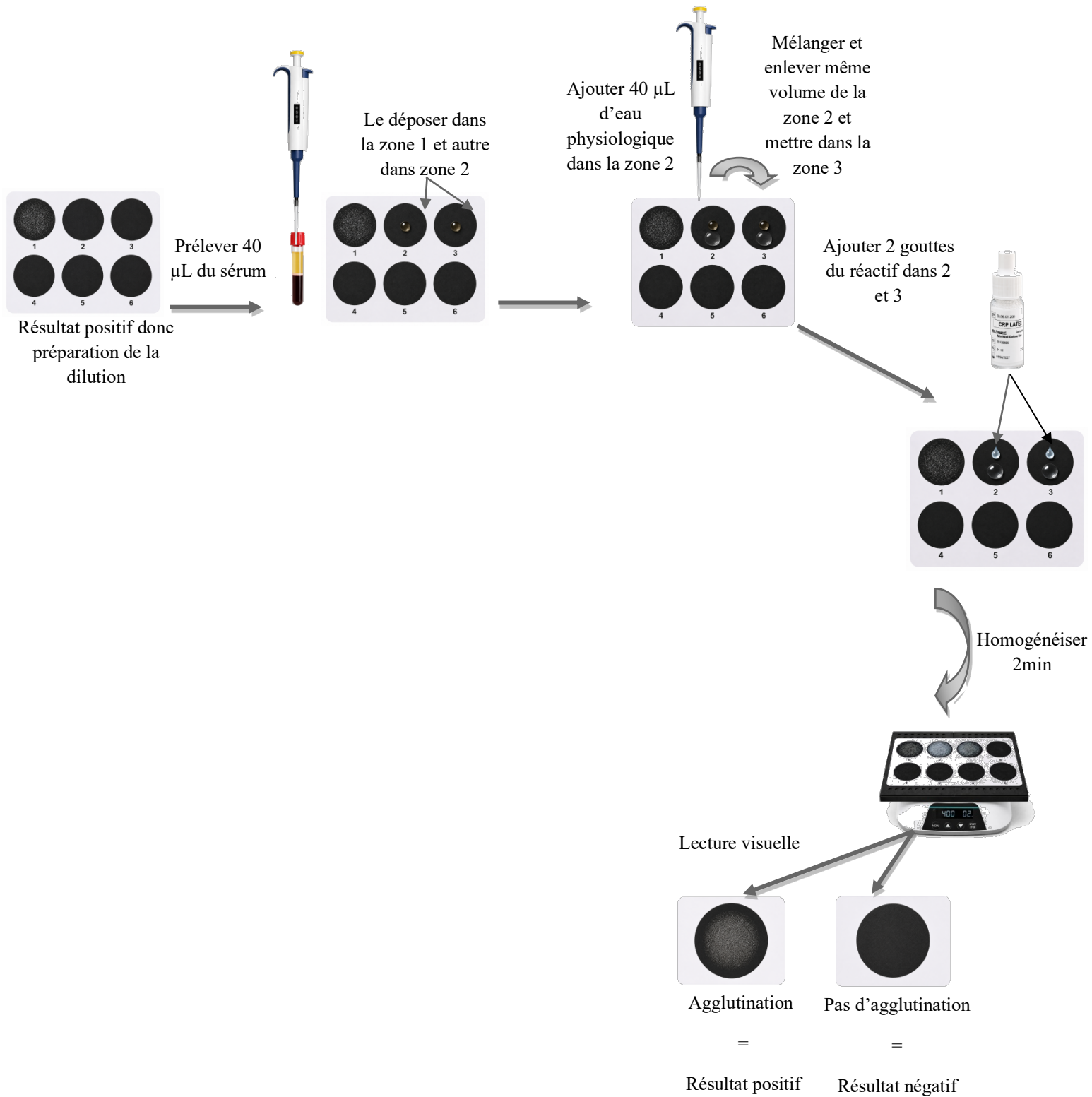


Figure 16 : Dosage de la CRP manuelle (la dilution en cas de la positivité du résultat).

Chapitre IV

Résultats

&

Discussion

L'objectif de cette étude est de présenter, analyser et interpréter les résultats obtenus concernant la relation entre le taux de protéine C-réactive (CRP) et le statut en vitamine D chez les sujets étudiés. Il vise à chercher s'il existe une éventuelle corrélation significative entre ces deux paramètres biologiques, à évaluer l'influence du statut vitaminique D sur les niveaux de CRP et à comparer les résultats obtenus avec les données rapportées dans la littérature scientifique, permettant d'apprécier le rôle potentiel de la vitamine D dans les mécanismes inflammatoires et d'examiner les implications cliniques des observations réalisées.

IV.1. Distribution de l'âge dans la population étudiée

La population étudiée est constituée de 219 patients âgés de 2 à 91 ans. L'analyse des caractéristiques démographiques de cet échantillon permet de décrire la répartition des sujets selon l'âge, le sexe et l'examen biochimique demandé. Cette population a servi de base à l'évaluation de la relation entre le statut en vitamine D et les marqueurs biologiques étudiés, notamment la protéine C-réactive (CRP). La diversité des âges observée au sein de l'échantillon offre la possibilité d'examiner cette relation dans une population hétérogène et représentative des différentes catégories d'âge incluses dans l'étude.

Le tableau 2 illustre la répartition de la population étudiée selon le sexe et les différentes tranches d'âge. L'échantillon comprend un total de 219 patients, dont 49 hommes (22,4 %) et 170 femmes (77,6 %), révélant une prédominance féminine au sein de la population étudiée.

Chez les hommes, les effectifs sont répartis de manière variable entre les différentes classes d'âge, avec une représentation maximale dans les tranches 60–69 ans et 70–79 ans, comptant chacune 9 patients (18,4 %). À l'inverse, la tranche d'âge 20–29 ans est la moins représentée avec un seul patient (2,04 %).

Concernant les femmes, la tranche d'âge 40–49 ans présente l'effectif le plus élevé avec 42 patients (24,7 %), suivie des tranches 50–59 ans (29 sujets ; 17,1 %) et 30–39 ans (26 sujets ; 15,3 %). La tranche 0–9 ans est la moins représentée avec 6 patients (3,5 %).

La même distribution est observée pour les données relatives à la CRP et à la vitamine D, ce qui indique que l'ensemble des patients a bénéficié simultanément des deux analyses biologiques.

Tableau 02. Répartition de la population étudiée selon les tranches d'âge et le sexe.

Tranche d'âge (an)		[0-9]	[10-19]	[20-29]	[30-39]	[40-49]	[50-59]	[60-69]	[70-79[	Total
Homme	Nombre	5	6	1	8	4	7	9	9	49
	%	10,2	12,24	2,04	16,33	8,16	14,29	18,37	18,37	100
Femme	Nombre	6	15	20	26	42	29	14	18	170
	%	3,53	8,82	11,76	15,29	24,71	17,06	8,24	10,59	100

La répartition de la population étudiée met en évidence une nette prédominance féminine (tableau 2). Les femmes représentent 77,6 % de l'effectif total. Cette surreprésentation peut être liée à une plus grande sollicitation des examens biologiques, notamment du dosage de la vitamine D, chez les femmes en raison de leur vulnérabilité accrue aux déficits vitaminiques à certaines périodes de la vie.

L'analyse de la distribution par âge montre également une concentration des effectifs dans les tranches comprises entre 30 et 59 ans, particulièrement chez les femmes. Cette observation traduit la prédominance d'une population adulte d'âge moyen au sein de l'échantillon. Or, l'âge et le sexe sont deux facteurs susceptibles d'influencer à la fois le statut vitaminique D et les marqueurs de l'inflammation, tels que la protéine C-réactive (CRP), ce qui doit être pris en considération lors de l'interprétation des résultats.

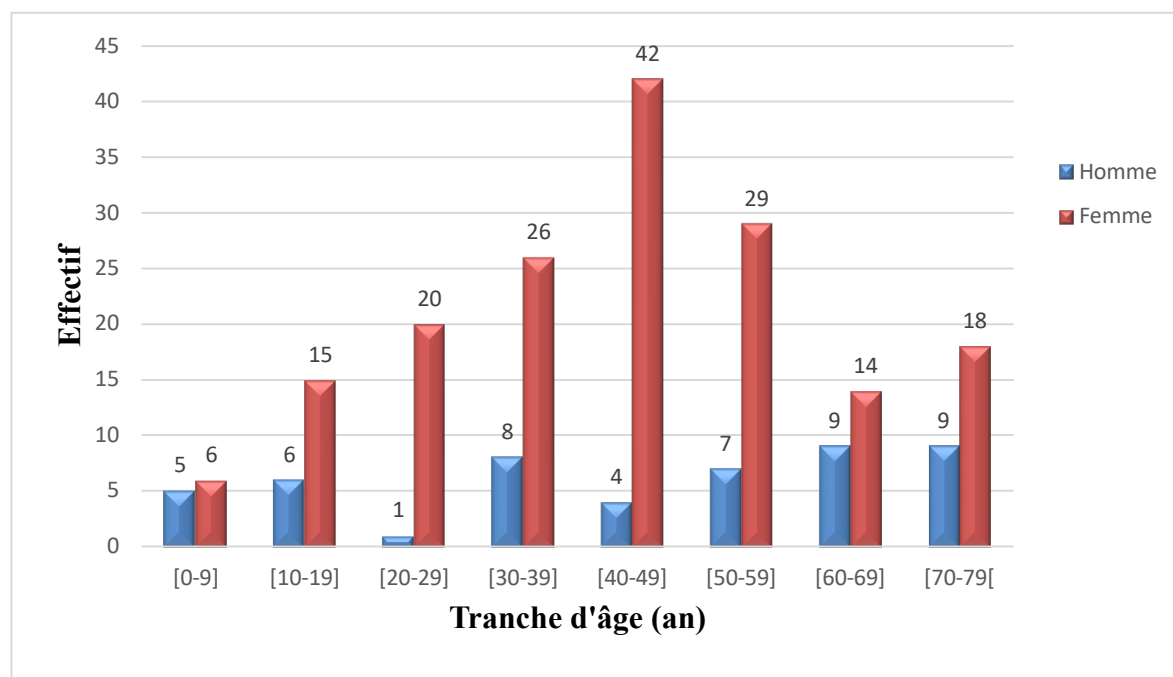


Figure 17 : Répartition des individus selon leur âge.

La figure 17 présente la répartition des patients selon les tranches d'âge et le sexe. L'analyse met en évidence une prédominance féminine dans l'ensemble des catégories d'âge. La tranche 40–49 ans est la plus représentée, avec 42 femmes et 4 hommes, soit un total de 46 patients. Elle est suivie des tranches 50–59 ans (36 patients) et 30–39 ans (34 patients). À l'inverse, les classes d'âge les plus jeunes, notamment 0–9 ans et 20–29 ans, présentent les effectifs les plus faibles.

La répartition observée montre une concentration des patients dans les tranches d'âge comprises entre 30 et 59 ans, qui regroupent la majorité de l'échantillon étudié. Cette distribution suggère une plus grande représentativité des adultes d'âge moyen, tandis que les sujets jeunes et les personnes âgées sont relativement moins nombreux. La prédominance féminine constatée dans toutes les catégories d'âge pourrait s'expliquer par une plus grande fréquentation des structures de soins ou par une prescription plus fréquente des examens biologiques chez les femmes.

Par ailleurs, le sommet observé dans la tranche 40–49 ans traduit une forte représentation de cette catégorie au sein de la population étudiée. Cette situation peut être liée à une surveillance plus régulière de l'état de santé au cours de cette période de la vie, caractérisée par une augmentation de la prévalence de certaines affections métaboliques, nutritionnelles ou inflammatoires nécessitant des investigations biologiques. Ainsi, la structure démographique de l'échantillon est marquée par une prédominance des adultes d'âge moyen et des femmes, éléments qui doivent être pris en considération dans l'interprétation globale des résultats de l'étude.

IV.2. Résultats du dosage sérique de la vitamine D

Les concentrations sériques de vitamine D mesurées chez les sujets inclus dans l'étude ont été regroupées en classes de valeurs et analysées en fonction du sexe. La distribution des effectifs et des pourcentages correspondants est présentée dans le tableau 2.

En se basant sur les valeurs de référence mentionnées dans la fiche (annexe).

- Carence: < 20 ng/mL
- Insuffisance : 20-29 ng/mL
- Taux recommandés : 30 – 100 ng/mL
- Surdosage : 101 – 150 ng/mL
- Toxicité probable : > 150 ng/mL

Le tableau 3 présente la distribution des sujets selon les différentes catégories de concentration en vitamine D et le sexe. Parmi les 170 femmes, 71 (41,8 %) présentent une concentration en vitamine D inférieure à 20 ng/ml, indiquant une carence vitaminique.

Chez les 49 hommes, 22 sujets (44,9 %) présentent une concentration inférieure à 20 ng/ml, tandis que 21 sujets (42,9 %) se situent dans la catégorie 20–29 ng/ml. Seuls 6 hommes (12,2 %) présentent des concentrations comprises entre 30 et 100 ng/ml. Aucun patient masculin ne présente une concentration supérieure à 100 ng/ml.

Les concentrations comprises entre 20 et 29 ng/ml concernent 48 femmes (28,2 %), tandis que 50 femmes (29,4 %) présentent des valeurs comprises entre 30 et 100 ng/ml, correspondant à un statut vitaminique considéré comme satisfaisant. Une seule femme (0,6 %) présente une concentration comprise entre 101 et 150 ng/ml, et aucun cas de concentration supérieure à 150 ng/ml n'a été observé.

Tableau 03. Distribution des taux de vitamine D dans la population étudiée selon le sexe.

Vitamine D (ng/ml)		<20	20-29	30-100	101-150	>150	Total
Hommes	Nombre	22	21	6	0	0	49
	%	44.9%	42.9%	12.2%	0	0	100%
Femmes	Nombre	71	48	50	1	0	170
	%	41.8	28.2	29.4	0.6	0	100%

Chez les hommes seulement 12,2 % des patients présentant un statut vitaminique considéré comme adéquat. Chez les femmes, bien que la proportion de sujets ayant un taux normal de vitamine D (30–100 ng/mL) soit relativement plus élevée (29,4 %), plus des deux tiers des patientes présentent néanmoins des concentrations inférieures au seuil recommandé. Globalement, les concentrations inférieures à 30 ng/ml sont majoritaires dans les deux sexes, traduisant une fréquence élevée de l'insuffisance ou de la carence en vitamine D au sein de la population étudiée.

L'analyse de la répartition des concentrations sériques de vitamine D révèle une prévalence importante des valeurs inférieures à 30 ng/ml chez les hommes comme chez les femmes. Cette observation suggère que l'hypovitaminose D constitue une situation fréquente dans la population étudiée.

Ces résultats concordent avec plusieurs études internationales ayant mis en évidence une fréquence élevée de l'hypovitaminose D dans différentes populations. Une méta-analyse mondiale récente regroupant plus de 2,3 millions de patients provenant de 102 pays a montré que 75 % de la population générale présentait des concentrations de vitamine D inférieures à 30 ng/ml, soulignant l'ampleur mondiale de ce problème de santé publique (**Dunlop et al., 2025**). De même, **Cui et al. (2023)**, dans une analyse portant sur près de 7,9 millions de patients issus de 81 pays, ont rapporté que 76,6 % des sujets avaient des concentrations sériques de vitamine D inférieures à 30 ng/ml. Les auteurs ont également observé une prévalence plus élevée chez les femmes et dans les pays de la région méditerranéenne et du Moyen-Orient. Cette situation peut s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment une exposition solaire insuffisante, des habitudes vestimentaires limitant la synthèse cutanée de la vitamine D, un faible apport alimentaire ainsi que des facteurs liés à l'âge. Cette observation est corroborée par les travaux de (**El Maataoui et al., 2018**), qui ont rapporté une forte prévalence de l'hypovitaminose D dans les populations nord-africaines malgré un ensoleillement important, attribuée à ces mêmes facteurs ainsi qu'au mode de vie urbain.

L'absence de concentrations supérieures à 150 ng/ml et la présence d'un seul cas compris entre 101 et 150 ng/ml indiquent que les situations d'excès vitaminique sont exceptionnelles dans cette population. Ainsi, la problématique principale mise en évidence par ce tableau demeure la fréquence élevée des déficits en vitamine D, qui pourrait avoir des répercussions sur la santé osseuse, immunitaire et inflammatoire des sujets étudiés.

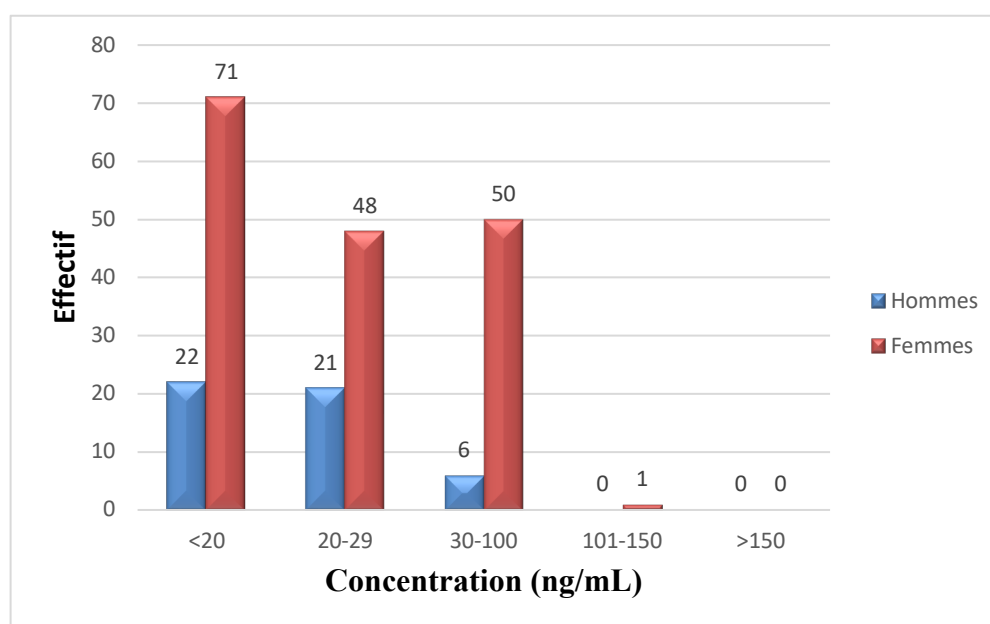


Figure 18 : Distribution des concentrations sériques de vitamine D.

La figure 18 présente les concentrations de vitamine D selon le sexe. Les résultats montrent que les concentrations les plus faibles sont les plus fréquemment observées dans la population étudiée. La classe <20 ng/mL regroupe l'effectif le plus élevé avec 93 patients au total, suivie des classes 30–100 ng/mL (56 patients) et 20–29 ng/mL (69 patients).

Une prédominance féminine est observée dans l'ensemble des catégories de concentration. Chez les femmes, les effectifs les plus importants sont enregistrés dans les classes <20 ng/mL (71 cas) et 30–100 ng/mL (50 cas), tandis que chez les hommes, les concentrations sont principalement réparties entre les classes <20 ng/mL (22 cas) et 20–29 ng/mL (21 cas). Les concentrations supérieures à 100 ng/mL sont exceptionnelles, avec un seul cas recensé dans l'intervalle 101–150 ng/mL et aucun cas au-delà de 150 ng/mL.

Ces résultats indiquent que les concentrations de vitamine D se situent majoritairement dans les catégories basses à intermédiaires, tandis que les concentrations élevées demeurent rares au sein de la population étudiée. La répartition observée suggère également une plus forte représentation féminine dans l'échantillon, ce qui explique les effectifs plus importants enregistrés chez les femmes dans toutes les classes de concentration.

IV.3. Résultats du taux de la protéine C-réactive

Le tableau 4 présente la distribution des participants selon les différentes classes de concentrations sériques de la protéine C-réactive (CRP) et le sexe. Les concentrations de CRP ont été classées en quatre catégories correspondant à différents niveaux d'inflammation.

En se basant sur les valeurs de référence mentionnées dans la fiche (annexe) :

- CRP < 6 mg/L : valeur normale (CRP négative).
- CRP entre 6 et 40 mg/L : inflammation légère à modérée.
- CRP entre 40 et 100 mg/L : inflammation ou infection importante.
- CRP > 100 mg/L : inflammation sévère ou infection aiguë majeure.

Chez les hommes, 24 sujets (49,0 %) présentent une CRP inférieure à 6 mg/L. Les concentrations comprises entre 6 et 40 mg/L concernent 16 hommes (32,7 %). Une CRP comprise entre 40 et 100 mg/L est observée chez 5 hommes (10,2 %), alors que 4 hommes (8,2 %) présentent des valeurs supérieures à 100 mg/L, traduisant un état inflammatoire sévère.

Chez les femmes, 103 sujets (60,6 %) présentent une CRP inférieure à 6 mg/L, indiquant l'absence de syndrome inflammatoire biologique. Une CRP comprise entre 6 et 40 mg/L est observée chez 59 femmes (34,7 %), tandis que 8 femmes (4,7 %) présentent des valeurs comprises entre 40 et 100 mg/L. Aucune femme ne présente une CRP supérieure à 100 mg/L.

Tableau 04. Les concentrations sériques de la protéine C-réactive des patients selon le sexe.

CRP (mg/L)		< 6	6–40	40–100	> 100	Total
Hommes	Nombre	24	16	5	4	49
	%	49.0%	32.6%	10.2%	8.2%	100%
Femmes	Nombre	103	59	8	0	170
	%	60.6%	34.7%	4.7%	0%	100%

L'analyse des concentrations de CRP montre que la majorité des patients, aussi bien chez les femmes que chez les hommes, présentent des valeurs inférieures à 6 mg/L, correspondant à une CRP négative et à l'absence d'inflammation significative. Cette observation suggère que la plus grande partie de la population étudiée ne présente pas de syndrome inflammatoire biologique au moment du prélèvement.

Cependant, une proportion non négligeable de sujets présente des concentrations comprises entre 6 et 40 mg/L, compatibles avec un processus inflammatoire léger à modéré. Cette catégorie concerne plus du tiers des femmes et près du tiers des hommes, ce qui traduit la présence d'états inflammatoires de faible intensité au sein de la population étudiée.

Les concentrations de CRP comprises entre 40 et 100 mg/L, indicatrices d'une inflammation ou d'une infection importante, sont relativement peu fréquentes mais apparaissent davantage chez les hommes (10,2 %) que chez les femmes (4,7 %). De plus, les valeurs supérieures à 100 mg/L, associées à une inflammation sévère ou à une infection aiguë majeure, ne sont observées que chez les hommes. Cette différence pourrait suggérer une fréquence plus élevée des états inflammatoires sévères dans la population masculine de l'échantillon, bien que cette observation doive être interprétée avec prudence compte tenu du faible effectif masculin.

La figure 19 présente la distribution des concentrations sériques de la protéine C-réactive (CRP) mesurées chez les patients. L'axe des abscisses est représenté en échelle logarithmique (log10) afin de mieux visualiser l'étendue des valeurs observées, tandis que l'axe des ordonnées indique les effectifs correspondants.

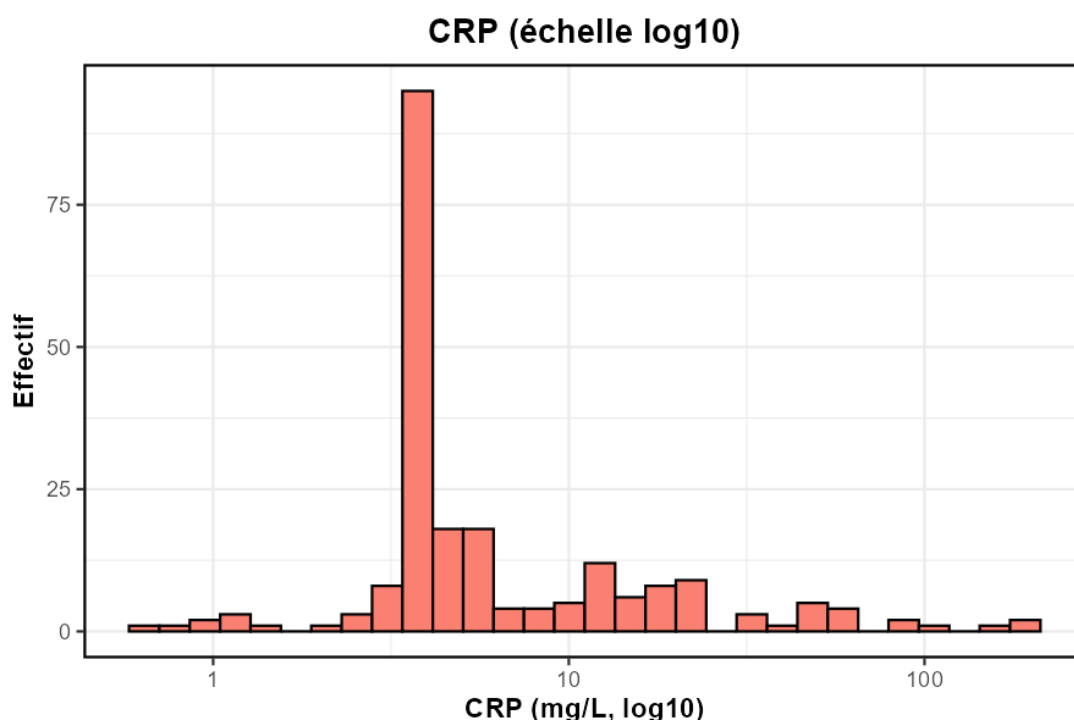


Figure 19 : Distribution des taux de CRP (mg/L) représentée sur une échelle logarithmique (log10).

L'histogramme met en évidence une concentration importante des observations dans les faibles valeurs de CRP, particulièrement en dessous de 6 mg/L, correspondant à des concentrations considérées comme normales.

Les concentrations de CRP comprises entre 6 et 40 mg/L, correspondant à un état inflammatoire léger à modéré, ont été observées avec une fréquence relativement faible dans la population étudiée. Les valeurs supérieures à 40 mg/L, généralement associées à une inflammation ou une infection importante, demeurent également peu fréquentes. Toutefois, quelques concentrations dépassant 100 mg/L ont été recensées, traduisant la présence de cas isolés d'inflammation sévère ou d'infection aiguë majeure. Cette distribution est en accord avec les observations de **Calarco *et al.* (2023)**, qui rapportent que les concentrations de CRP comprises entre 10 et 100 mg/L sont le plus souvent associées à des processus inflammatoires ou infectieux légers à modérés, tandis que les valeurs très élevées reflètent généralement une réponse inflammatoire sévère.

La distribution observée est caractérisée par une asymétrie positive, avec une majorité de sujets présentant des concentrations faibles de CRP et un nombre restreint d'individus présentant des valeurs élevées. Cette répartition suggère que la population étudiée est globalement peu affectée par des processus inflammatoires importants, bien que certains sujets

présentent une réponse inflammatoire marquée susceptible d'influencer les paramètres statistiques descriptifs de la série.

IV.4. Relation CRP -vitamine D

L'analyse de ce tableau de contingence met en évidence une prévalence élevée de la carence en vitamine D dans l'ensemble de la population étudiée, indépendamment du statut inflammatoire évalué par la CRP qualitative. En effet, la proportion de sujets carencés demeure élevée aussi bien chez les patients présentant une CRP négative que chez ceux présentant une CRP positive.

Tableau 05. Tableau de contingence (effectifs observés) de l'association entre la CRP qualitative et la vitamine D.

CRP (qualitatif)	Vitamine D		
	Carence	Normal	Somme
Négatif	111	37	148
Positif	51	20	71
Somme	162	57	219

Les faibles différences observées entre les proportions de sujets carencés dans les deux groupes suggèrent l'absence d'une association apparente entre la présence d'un syndrome inflammatoire détecté par la CRP et le statut vitaminique D. Cette similarité des distributions indique que la fréquence de la carence en vitamine D est comparable quel que soit le résultat de la CRP qualitative.

Ces observations sont confortées par les résultats du test du khi-deux d'indépendance réalisé entre les deux variables ($\chi^2 = 0,113$; ddl = 1 ; p = 0,737). La valeur de p supérieure à 0,05 indique qu'il n'existe pas d'association statistiquement significative entre le statut en vitamine D et la CRP qualitative. Par conséquent, dans la population étudiée, le statut inflammatoire évalué par la CRP qualitative apparaît indépendant du statut vitaminique D.

Ces résultats suggèrent que la carence en vitamine D, bien que fréquente, ne semble pas être associée à une augmentation de la positivité de la CRP dans cet échantillon.

La **figure 20** illustre la relation entre les concentrations sériques de vitamine D et les niveaux de la protéine C-réactive (CRP) dans la population étudiée. Les points bleus représentent les sujets présentant une CRP qualitative négative, tandis que les points rouges correspondent aux sujets ayant une CRP qualitative positive.

La majorité des sujets ayant une CRP négative se concentre dans les faibles valeurs de CRP, généralement inférieures à 6 mg/L, pour une large gamme de concentrations de vitamine D. À l'inverse, les sujets présentant une CRP positive montrent des concentrations de CRP plus élevées et plus dispersées, certaines dépassant 100 mg/L, traduisant des états inflammatoires importants ou sévères.

La courbe de tendance met en évidence une faible variation des concentrations de CRP en fonction du taux de vitamine D. Les valeurs de CRP demeurent relativement stables sur l'ensemble de l'intervalle des concentrations de vitamine D observées, sans tendance linéaire clairement identifiable.

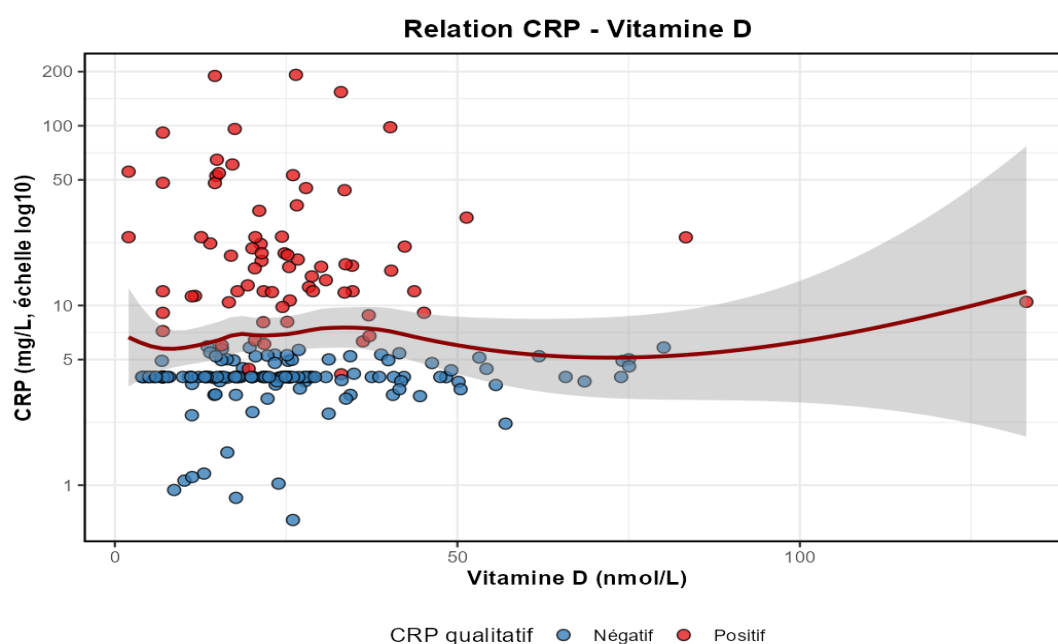


Figure 20 : Relation entre les concentrations sériques de vitamine D et les niveaux de protéine C-réactive (CRP).

L'analyse graphique ne met pas en évidence de relation apparente entre les concentrations sériques de vitamine D et les niveaux de CRP. Les sujets présentant une carence ou un statut normal en vitamine D sont retrouvés aussi bien parmi les individus ayant des concentrations faibles que parmi ceux présentant des concentrations élevées de CRP.

La dispersion importante des valeurs de CRP, notamment chez les sujets à CRP positive, suggère une grande variabilité interindividuelle du statut inflammatoire. De plus, l'absence de

tendance marquée de la courbe de régression indique que les variations du taux de vitamine D ne s'accompagnent pas d'une modification systématique des concentrations de CRP dans la population étudiée.

Ces observations sont cohérentes avec les résultats statistiques obtenus précédemment, notamment le test du khi-deux d'indépendance ($\chi^2 = 0,113$; $p = 0,737$), qui n'a pas montré d'association significative entre le statut en vitamine D et la CRP qualitative. Ainsi, les données de cette étude suggèrent que le statut vitaminique D n'exerce pas d'influence significative sur le niveau d'inflammation systémique évalué par la CRP chez les participants étudiés

Les résultats trouvés sont en accord avec plusieurs travaux de la littérature. Ainsi, **Laird et al. (2014)**, dans une étude menée sur des adultes de la population générale, n'ont pas mis en évidence de relation significative entre le statut en vitamine D et les marqueurs inflammatoires après ajustement sur les principaux facteurs de confusion. Les auteurs ont conclu que l'association entre vitamine D et inflammation demeure faible et inconstante selon les populations étudiées.

De même, **Jorde et Grimnes (2011)** ont rapporté que, malgré l'existence d'hypothèses biologiques suggérant un rôle immunomodulateur de la vitamine D, les études cliniques n'ont pas toujours retrouvé une diminution significative des concentrations de CRP chez les sujets présentant une supplémentation ou des concentrations plus élevées en vitamine D.

Une méta-analyse réalisée par **Chen et al. (2014)** a également montré que l'effet de la vitamine D sur les marqueurs inflammatoires, notamment la CRP, restait limité et variable selon les caractéristiques des populations étudiées. Les auteurs ont souligné que plusieurs essais n'avaient observé aucune modification significative de la CRP après correction de la carence en vitamine D.

Certains travaux ont rapporté des résultats divergents. **Amer et Qayyum (2012)** ont observé une relation inverse entre les concentrations sériques de vitamine D et la CRP dans une large population américaine, suggérant qu'une diminution de la vitamine D pourrait être associée à une augmentation de l'inflammation systémique.

Conclusion

L'étude des corrélations entre les paramètres biologiques est essentielle pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et améliorer l'interprétation des résultats de laboratoire. Elle peut contribuer à orienter le diagnostic et le suivi des patients. Dans ce contexte, l'évaluation de la relation entre la vitamine D et la protéine C-réactive (CRP) visait à explorer un éventuel lien entre le statut vitaminique et l'état inflammatoire. Ce modeste travail a permis d'appliquer et de maîtriser différentes techniques de biologie médicale.

L'objectif de cette étude a porté sur l'évaluation des concentrations sériques de la vitamine D et de la protéine C-réactive (CRP) chez 219 patients, dont 49 hommes et 170 femmes. Le dosage de la vitamine D a été réalisé par la méthode automatisée VIDAS® de BioMérieux, basée sur le principe de l'ELFA (Enzyme-Linked Fluorescent Assay), tandis que le dosage de la CRP a été effectué sur le même effectif à l'aide de deux techniques : une méthode automatisée utilisant l'automate Zybio EXC200 et une méthode manuelle reposant sur le principe de l'agglutination immunoturbidimétrique.

Les résultats obtenus ont révélé une prévalence élevée de l'hypovitaminose D, avec 73,97 % des sujets présentant des concentrations sériques inférieures à 30 ng/mL. Cette insuffisance vitaminique a été observée principalement chez les femmes. Concernant la CRP, les valeurs étaient normales chez la majorité des patients (57,99 %), traduisant l'absence d'un processus inflammatoire significatif dans la population étudiée, avec également une prédominance féminine.

L'analyse statistique, réalisée à l'aide du test d'indépendance du Khi-deux, n'a mis en évidence aucune association significative entre les concentrations de vitamine D et les taux de CRP. Ces résultats suggèrent une indépendance entre ces deux biomarqueurs dans les conditions de cette étude et ne permettent pas de confirmer l'existence d'une corrélation entre le statut vitaminique D et l'état inflammatoire évalué par la CRP.

En conclusion, cette étude met en évidence la fréquence élevée de l'hypovitaminose D au sein de la population étudiée, tout en montrant que cette déficience n'est pas associée aux variations de la CRP. Des investigations complémentaires portant sur un échantillon plus large et intégrant d'autres marqueurs de l'inflammation pourraient permettre d'approfondir la compréhension des interactions entre le statut vitaminique D et les processus inflammatoires.

Perspectives

Il serait intéressant de réaliser des études complémentaires sur des effectifs plus importants et dans plusieurs régions afin de confirmer les résultats obtenus. L'intégration d'autres marqueurs inflammatoires, tels que l'interleukine-6 (IL-6), le TNF- α ou la vitesse de sédimentation, permettrait également d'approfondir l'évaluation du lien potentiel entre la vitamine D et l'inflammation.

Par ailleurs, la prise en compte de facteurs tels que l'exposition solaire, les habitudes alimentaires, l'indice de masse corporelle et les pathologies associées pourrait permettre une meilleure compréhension des déterminants de l'hypovitaminose D et de son éventuelle implication dans les processus inflammatoires.

Enfin, compte tenu de la fréquence élevée de la carence en vitamine D observée dans notre étude, le dépistage précoce et la correction des déficits vitaminiques pourraient constituer des mesures importantes pour l'amélioration de l'état de santé général de la population.

Références
Bibliographiques

- **Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M.** (2018). The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. *Veterinary world*, 11(5), 627–635. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>.
- **Ahtesham, M., Khan, S. W., Khan, S. R., Fayyaz, A., Khan, Z., Ullah, I., & Ahmad, Y.** (2025). C-reactive Protein (CRP) Levels as a Predictor of Adverse Cardiovascular Events in Acute Myocardial Infarction: A Prospective Study. *Cureus*, 17(10), e93943. <https://doi.org/10.7759/cureus.93943>.
- **Amer, M., & Qayyum, R.** (2012). Relation between serum 25-hydroxyvitamin D and C-reactive protein in asymptomatic adults (from the continuous National Health and Nutrition Examination Survey 2001 to 2006). *The American journal of cardiology*, 109(2), 226–230. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.032>.
- **Amy E. Wolff, Jones, A. N., Hansen, K. E., & al.** (2008). *Vitamin D and musculoskeletal health*. *Nature Clinical Practice Rheumatology*, 4(11), 580–588.
- **Ángel Gil Gil, Á., Plaza-Díaz, J., & Mesa, M. D.** (2018). *Vitamin D: Classic and novel actions*. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72(2), 87–95. <https://doi.org/10.1159/000486536>.
- **Autier, P., Boniol, M., Pizot, C., & Mullie, P.** (2014). Vitamin D status and ill health: a systematic review. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 2(1), 76–89. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70165-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70165-7).
- **Bacchetta, J., Zaritsky, J. J., Sea, J. L., Chun, R. F., Lisse, T. S., Zavala, K., ... & Salusky, I. B.** (2007). Suppression of parathyroid hormone by calcitriol and vitamin D analogs. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3(2), 134–144. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0394> (nature.com).
- **Bikle, D.** (2014). *Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications*. *Chemistry & Biology*, 21(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>.
- **Binkley, N., Carter, G. D., Towler, D. A., Jones, J. C., Carter, R., & Eisman, J. A.** (2017). Vitamin D assay standardization: The way forward. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 173, 23–26.
- **Black, S., Kushner, I., & Samols, D.** (2004). C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*, 279(47), 48487–48490. doi: 10.1074/jbc.R400025200.
- **Braig, D., Nero, T. L., Koch, H. G., Kaiser, B., Wang, X., Thiele, J. R., ... & Eisenhardt, S. U.** (2017). Transitional changes in the CRP structure lead to the exposure of proinflammatory binding sites. *Nature communications*, 8(1), 14188. doi: 10.1038/ncomms14188.
- **Calarco, S., Fernandez-Carballo, B. L., Keller, T., Weber, S., Jakobi, M., Marsall, P., Schneiderhan-Marra, N., & Dittrich, S.** (2023). Analytical performance of 17 commercially available point-of-care tests for CRP to support patient management at lower levels of the health system. *PLOS ONE*, 18(1), e0267516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267516>.
- **Carlos E. Chagas, C. E. A., Borges, M. C., Martini, L. A., & Rogero, M. M.** (2011). Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients*, 4(1), 52–67. <https://doi.org/10.3390/nu4010052>.
- **Carter, G. D., Jones, J. C., & Berry, J. L.** (2004). The anomalous behaviour of exogenous 25-hydroxyvitamin D in competitive binding assays. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 89–90(1–5), 467–471.
- **Cavalier, É.** (2014). Dosage de la vitamine D : considérations pré-analytiques et analytiques.
- **Chen, N., Wan, Z., Han, S.-F., Li, B.-Y., Zhang, Z.-L. et Qin, L.-Q.** (2014). Effet de la supplémentation en vitamine D sur le taux de protéine C-réactive ultrasensible circulante : une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés. *Nutrients*, 6 (6), 2206–2216. <https://doi.org/10.3390/nu6062206>.
- **Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G.** (2016). *Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects*. *Physiological Reviews*, 96(1), 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>.
- **Christensen, E. I., Birn, H., Verroust, P., & Moestrup, S. K.** (2010). *Endocytic receptors in the renal proximal tubule and vitamin D metabolism*. *Journal of the American Society of Nephrology*, 21(10), 1801–1812.

- Claude L. Benhamou, C. L., Souberbielle, J.-C., Cortet, B., & Fardellone, P. (2014). *La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO*. *Revue du Rhumatisme*, 81(1), 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2013.10.005>.
- Clifford J. Rosen, Adams, J. S., Bikle, D. D., Black, D. M., Demay, M. B., Manson, J. E., & Murad, M. H. (2012). *The nonskeletal effects of vitamin D: An endocrine society scientific statement*. *Endocrine Reviews*, 33(3), 456–492.
- Cliniques Universitaires Saint-Luc. (2021). *Manuel de prélèvement* (PRV-FORM-4126, version 2.0). [Cliniques Universitaires Saint-Luc](#).
- Cui, A., Zhang, T., Xiao, P., Fan, Z., Wang, H., & Zhuang, Y. (2023). Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Frontiers in nutrition*, 10, 1070808. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1070808>.
- DeLuca, H. F. (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *American Journal of Clinical Nutrition*, 80(6 Suppl), 1689S–1696S.
- Denham, E., Mohn, B., Tucker, L., Lun, A., Cleave, P., & Boswell, D. R. (2007). Évaluation des méthodes immunoturbidimétriques de dosage de protéines spécifiques à l'aide de l'Architect ci8200 : comparaison avec l'immunonéphélométrie. *Annals of Clinical Biochemistry*, 44, 529–536. doi :10.1258/000456307782268237.
- Dimech, W., Curley, S., & Cai, J. J. (2024). Comprehensive, comparative evaluation of 25 automated SARS-CoV-2 serology assays. *Microbiology spectrum*, 12(1), e0322823. <https://doi.org/10.1128/spectrum.03228-23>.
- Domenico Alfano Alfano, D. (2010). *Structure and function of the vitamin D receptor*. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 7(2), 102–106.
- Duchadeau, C. (2001). *Vitaminothérapie chez les volailles* (Doctoral dissertation).
- Dunlop, E., Pham, N. M., Van Hoang, D., Mazahery, H., Neo, B., Shrapnel, J., Kalmpourtzidou, A., Chai, K. E. K., Ng, L., & Black, L. J. (2025). A systematic review and meta-analysis of circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and vitamin D status worldwide. *Journal of public health (Oxford, England)*, 47(4), e520–e529. <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdaf080>.
- Edouard, T., Linglart, A., & Salles, J. P. (2018). Vitamine D et rachitisme : débats, consensus et utilisation pratique. *Perfectionnement en Pédiatrie*. 1(1), 40–47.
- El Maataoui, A., & Ouzzif, Z. (2018). Statut vitaminique D dans la population nord-africaine : une revue de la littérature. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 16(2), 67–73. <https://doi.org/10.1007/s12018-018-9247-y>.
- Éric Tissandié (2006). *Métabolisme et mécanismes d'action de la vitamine D*. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 41(1), 7–13.
- Evans, S. S., Repasky, E. A., & Fisher, D. T. (2015). *Fever and the thermal regulation of immunity: The immune system feels the heat*. *Nature Reviews Immunology*, 15(6), 335–349. <https://doi.org/10.1038/nri3843>.
- Grebenciucova, E., & VanHaerents, S. (2023). *Interleukin 6: at the interface of human health and disease*. *Frontiers in Immunology*, 14, 1255533. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1255533>.
- Guiland, J.-C. (2015). *La vitamine D* (pp. 13–64). Paris, France : Lavoisier.
- Heaney, R. P., Armas, L. A. G., French, C., & Allred, J. (2009). 25-Hydroxylation of vitamin D3: Relation to circulating vitamin D3 under various input conditions. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 87(6), 1738–1742. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.6.1738>.
- Hector F. DeLuca, H. F. (2008). *Evolution of our understanding of vitamin D*. *Nutrition Reviews*, 66(10 Suppl. 2), S73–S87. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00105.x>.
- Hollis, B. W. (2010). Assessment of vitamin D nutritional and hormonal status: What to measure and how to do it. *Calcified Tissue International*, 58(1), 4–5.
- Idris Guessous, I., Bochud, M., & Burnier, M. (2012). *Vitamin D deficiency and cardiovascular disease*. *Revue Médicale Suisse*, 8(348), 1208–1212.
- J. Wesley Pike, J. W., Meyer, M. B., & Lee, S.-M. (2016). *On the mechanisms of vitamin D action*. *IBMS BoneKEy*, 13, 1–12. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2016.8>.
- Jamka, M., Woźniewicz, M., Walkowiak, J., Bogdański, P., Jeszka, J., & Stelmach-Mardas, M. (2016). The effect of vitamin D supplementation on selected inflammatory biomarkers in obese and

- overweight subjects: a systematic review with meta-analysis. *European journal of nutrition*, 55(6), 2163–2176. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-1089-5>.
- **Jean-Claude Guillaume, J.-C.** (2009). *Métabolisme et actions physiologiques de la vitamine D*. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*, 136(Supplément 6), S111–S116. [https://doi.org/10.1016/S0151-9638\(09\)74542-9](https://doi.org/10.1016/S0151-9638(09)74542-9).
 - **Jean-Claude Souberbielle, J.-C.** (2014). *Vitamin D status assessment and clinical practice*. *Annales d'Endocrinologie*, 75(2), 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.03.135>.
 - **Jean-Claude Souberbielle, J.-C., Body, J.-J., Lappe, J. M., Plebani, M., Shoenfeld, Y., Wang, T. J., & Cavalier, E.** (2010). *Vitamin D and musculoskeletal health*. *Autoimmunity Reviews*, 9(11), 709–715. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.06.009>.
 - **Jeuge-Maynard, I.** (2011). *Le petit Larousse illustré*. Éd. France. 1811p.
 - **Ji, S.-R., Wu, Y., Zhu, L., Potempa, L. A., Sheng, F.-L., Lu, W., & Zhao, J.** (2007). Cell membranes and liposomes dissociate C-reactive protein (CRP) to form a novel biologically active structural intermediate: mCRPm. *The FASEB Journal*, 21(1), 284–294. <https://doi.org/10.1096/fj.06-6722com>.
 - **Jia, Z. K., Li, H. Y., Liang, Y. L., Potempa, L. A., Ji, S. R., & Wu, Y.** (2020). Corrigendum: monomeric C-reactive protein binds and neutralizes receptor activator of NF- κ B ligand-induced osteoclast differentiation. *Frontiers in Immunology*, 11, 619847. doi: 10.3389/fimmu.2020.619847.
 - **John M. Pettifor, J. M., Thandrayen, K., Thacher, T. D., & Fischer, P. R.** (2018). *Rickets and vitamin D deficiency in children and adolescents*. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 47(4), 725–743. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.07.001>.
 - **Jones, G.** (2008). Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 88(2), 582S–586S.
 - **Jorde, R., & Grimnes, G.** (2011). Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Progress in lipid research*, 50(4), 303–312. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.05.001>.
 - **Kawasaki, H., & Taira, K.** (2002). Découverte d'un gène fonctionnel dans la voie d'apoptose médiée par Fas par l'analyse de banques de ribozymes hybrides aléatoires exprimées de manière transitoire. *Nucleic Acids Research*, 30(15), 3609–3614. doi: 10.1093/nar/gkf476.
 - **Keegan, R. J. H., Lu, Z., Bogusz, J. M., Williams, J. E., & Holick, M. F.** (2013). Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. *Dermato-endocrinology*, 5(1), 165–176.
 - **Kishimoto T.** (2005). Interleukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. *Annual review of immunology*, 23, 1–21. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115806>.
 - **Kong, D. Y., Heo, N. S., Kang, J. W., Lee, J. B., Kim, H. J., & Kim, M. I.** (2022). Dosage immunologique à flux latéral à base de nanocéria pour la biodétection colorimétrique de la protéine C-réactive sans peroxyde d'hydrogène. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 414, 3257–3265. doi: 10.1007/s00216-022-03877-z.
 - **Laird, E., McNulty, H., Ward, M., Hoey, L., McSorley, E., Wallace, J. M., Carson, E., Molloy, A. M., Healy, M., Casey, M. C., Cunningham, C., & Strain, J. J.** (2014). Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adults. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 99(5), 1807–1815. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3507>.
 - **Landrier, J. F.** (2014). Vitamin D storage and metabolism in adipose tissue and skeletal muscle. *Biochimie*, 116, 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2014.06.001>.
 - **Landrier, J.-F.** (2014). Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*.
 - **Laroche, M., Pécourneau, V., & Blain, H.** (2015). *Vitamine D et santé osseuse*. Paris, France : Elsevier Masson.
 - **Liu, Y. T., & Birnbaumer, D. M.** (2025). *Comment effectuer un prélèvement de sang veineux*. Manuel MSD – Version professionnelle. MSD Manuals.
 - **Lonjon, J.-B.** (2015). *Intérêt de la résolution de l'inflammation dans le traitement des maladies parodontales* [Thèse de doctorat, Université Nice Sophia Antipolis]. DUMAS. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01305647>.
 - **Luigi Vuolo, L., Di Somma, C., Faggiano, A., & Colao, A.** (2012). *Vitamin D and cancer*. *Frontiers in Endocrinology*, 3, 58. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00058>.

- Lv, J. M., Lü, S. Q., Liu, Z. P., Zhang, J., Gao, B. X., Yao, Z. Y., et al. (2018). Conformational folding and disulfide bonding drive distinct stages of protein structure formation. *Scientific Reports*, 8, 1494. doi: 10.1038/s41598-018-20014-y.
- Mali, B., Armbruster, D., Serediak, E., & Ottenbreit, T. (2009). Comparaison des dosages immunoturbidimétriques et immunonéphélométriques de protéines spécifiques. *Clinical Biochemistry*, 42, 1568–1571. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.016.
- Mallet, E. (2014). *Métabolisme de la vitamine D et demi-vie biologique de ses métabolites*. Revue française d'endocrinologie et de métabolisme.
- Marc Courbebaisse, M., & Souberbielle, J.-C. (2011). *Métabolisme phosphocalcique et vitamine D*. *Néphrologie & Thérapeutique*, 7(2), 118–124. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2010.11.001>.
- Mark R. Haussler, M. R., Whitfield, G. K., Kaneko, I., Haussler, C. A., Hsieh, D., Hsieh, J.-C., & Jurutka, P. W. (2016). *Molecular mechanisms of vitamin D action*. *Calcified Tissue International*, 92(2), 77–98. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9619-0>.
- Medzhitov, R. (2010). Inflammation 2010 : nouvelles aventures d'une vieille flamme. *Cell*, 140, 771–776. doi : 10.1016/j.cell.2010.03.006.
- Megha, K. B., Joseph, X., Akhil, V., & Mohanan, P. V. (2021). Cascade of immune mechanism and consequences of inflammatory disorders. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 91, 153712. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153712>.
- Michael F. Holick (2011). *Vitamin D: A D-Lightful Solution for Health*. *Journal of Investigative Medicine*, 59(6), 872–880. <https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e318214ea2d>.
- Michael F. Holick. (2007). *Vitamin D deficiency*. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>.
- Michael F. Holick, M. F. (2003). *Vitamin D: A millenium perspective*. *Journal of Cellular Biochemistry*, 88(2), 296–307. <https://doi.org/10.1002/jcb.10338>.
- Michał A. Zmijewski, M. A., & Carlberg, C. (2020). *Vitamin D receptor(s): In the nucleus but also at membranes?*. *Experimental Dermatology*, 29(9), 876–884. <https://doi.org/10.1111/exd.14147>.
- Michel Laroche, M. (2018). *Ostéomalacie et déficit en vitamine D chez l'adulte*. *Revue du Rhumatisme*, 85(3), 218–224. <https://doi.org/10.1016/j.rhum.2017.09.005>.
- Minji Bae, M., & Kim, H. (2020). *The role of vitamin D in muscle function and sarcopenia*. *Nutrients*, 12(10), 3199. <https://doi.org/10.3390/nu12103199>.
- Mistretta, V. I., Delanaye, P., Chapelle, J. P., Souberbielle, J. C., & Cavalier, E. (2008). Vitamin D2 or vitamin D3? *Revue de Médecine Interne*, 29(10), 815–820. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2008.07.006>.
- Molins, B., Fuentes-Prior, P., Adán, A., Antón, R., Arostegui, J. I., Yagüe, J., & et al. (2016). Complement factor H binding of monomeric C-reactive protein downregulates proinflammatory activity and is impaired with at risk polymorphic CFH variants. *Scientific Reports*, 6, 22889. <https://doi.org/10.1038/srep22889>.
- NabaesJodar, M. S., Llorenç, V., Figueras-Roca, M., Sainz de-la-Maza, M., Adán, A., & Molins, B. (2025). C-reactive protein conformations and their association with the IL-1β/IL-6 pathway in ocular inflammatory conditions. *Frontiers in Immunology*, 16, 1601145. doi: 10.3389/fimmu.2025.1601145.
- National Center for Biotechnology Information (2026). PubChem Compound Summary for CID 10350216, C-Reactive Protein (CRP) (201-206). Retrieved May 10, 2026 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/C-Reactive-Protein- CRP - 201-206>.
- Nguyen, T. T. (2012). *Approches de biologie des systèmes en pharmacogénomique des corticostéroïdes et en inflammation systémique* (Thèse de doctorat). Université Rutgers – École doctorale, New Brunswick.
- Nourshargh, S., Hordijk, P. L., & Sixt, M. (2010). Franchir de multiples barrières : motilité des leucocytes à travers les parois veineuses et l'interstitium. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11, 366–378. doi : 10.1038/nrm2889.
- Panferov, V. G., Byzova, N. A., Zherdev, A. V., & Dzantiev, B. B. (2021). Nanozyme mimétique de la peroxydase avec des atomes de Pt dispersés en surface pour le dosage immunologique colorimétrique à flux latéral de la protéine C-réactive. *Microchimica Acta*, 188, 11. doi: 10.1007/s00604-021-04968-x.

- Paul E. Norman, P. E., & Powell, J. T. (2014). *Vitamin D and cardiovascular disease*. *Circulation Research*, 114(2), 379–393. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301241>.
- Paul Lips Lips, P., & van Schoor, N. M. (2011). *The effect of vitamin D on bone and osteoporosis*. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 25(4), 585–591. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.05.002>.
- Pepys, M. B., & Hirschfield, G. M. (2003). C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*, 111(12), 1805–1812. <https://doi.org/10.1172/JCI18921>.
- Porter, S. (2013). *Livre électronique de physiothérapie de Tidy*. Elsevier Health Sciences.
- Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286(3), 327–334. <https://doi.org/10.1001/jama.286.3.327>.
- Ramadan, M. A., Shrive, A. K., Holden, D. M., Myles, D. A. A., Volanakis, J. E., DeLucas, L. J., et al. (2002). The three-dimensional structure of calcium-depleted human C-reactive protein from perfectly twinned crystals. *Acta Crystallographica Section D: Biological Crystallography*, 58(6), 992–1001. doi: 10.1107/s0907444902005693.
- Rhodes, B., Fürnrohr, B. G., & Vyse, T. J. (2011). *C-reactive protein in rheumatology: Biology and genetics*. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(5), 282–289. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.37>.
- Rost, N. S., Wolf, P. A., Kase, C. S., Kelly-Hayes, M., Silbershatz, H., Massaro, J. M., D'Agostino, R. B., Franzblau, C., & Wilson, P. W. (2001). Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the Framingham study. *Stroke*, 32(11), 2575–2579. <https://doi.org/10.1161/hs1101.098151>.
- Ruffing, U., Mickeler, S., Kraft, M., & Findeisen, P. (2024). Analytical performance evaluation of a new integrated clinical chemistry and immunoassay analyzer. *Practical laboratory medicine*, 41, e00427. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2024.e00427>.
- Sahota, O. (2000). Osteoporosis and the role of vitamin D and calcium : vitamin D deficiency, vitamin D insufficiency and vitamin D sufficiency. *Age and ageing*, 29(4), 301-304.
- Schmid, A., & Walther, B. (2013). Natural vitamin D content in animal products. *Advances in nutrition*, 4(4), 453-462.
- Serhan, C. N., Dalli, J., Colas, R. A., Winkler, J. W., & Chiang, N. (2015). Protectines et marésines : nouvelles familles de médiateurs pro-résolutifs dans le métabolome bioactif de l'inflammation aiguë et de sa résolution. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1851, 397–413. doi : 10.1016/j.bbali.2014.08.006.
- Sheriff, A., Kayser, S., Brunner, P., & Vogt, B. (2021). C-reactive protein triggers cell death in ischemic cells. *Frontiers in Immunology*, 12, 630430. doi: 10.3389/fimmu.2021.630430.
- Simi, A., Tsakiri, N., Wang, P., & Nancy J. Rothwell (2007). Interleukine-1 et neurodégénérescence inflammatoire. *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1122–1126. doi : 10.1042/bst0351122.
- Singh, B., Goyal, A., & Patel, B. C. (2025, 3 mai). *Protéine C-réactive : pertinence clinique et interprétation*. Dans *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK441843/>.
- Singh, SK, Prislowsky, A., Ngwa, DN, Munkhsaikhan, U., Abidi, AH, Brand, DD et Agrawal, A. (2024). La protéine C-réactive diminue le taux sérique d'IL-17, mais pas celui de TNF- α , et réduit l'incidence de l'arthrite induite par le collagène chez la souris. *Frontiers in Immunology*, 15, 1385085. doi: 10.3389/fimmu.2024.1385085.
- Souberbielle, J.-C., Body, J.-J., Lappe, J. M., Plebani, M., Shoenfeld, Y., Wang, T. J., & Cavalier, E. (2008). *Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice*. *Autoimmunity Reviews*, 9(11), 709–715. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.06.009>.
- Souberbielle, J.-C., Maruani, G., & Courbebaisse, M. (2013). *Metabolism and main effects of vitamin D*. *La Presse Médicale*, 42(10), 1343–1350. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.07.010> (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov).
- Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). *Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection*. *Frontiers in Immunology*, 9, Article 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>.
- Szalai, A. J. (2002). The biological functions of C-reactive protein. *Current Opinion in Immunology*, 14(1), 36–41.

- Taneja, S. R., Gupta, R. C., Kumar, J., Thariyan, K. K., & Verma, S. (2005). Design and development of microcontroller-based clinical chemistry analyser for measurement of various blood biochemistry parameters. *Journal of automated methods & management in chemistry*, 2005(4), 223–229. <https://doi.org/10.1155/JAMMC.2005.223>.
- Thomas Seth-Vollenweider, T., & Joshi, S. (2014). *Vitamin D receptor and transcriptional regulation in bone metabolism*. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 382(1), 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.09.014>.
- Tissandié, E., Guéguen, Y., Lobaccaro, J. M. A., Aigueperse, J., & Souidi, M. (2006). Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences*, 22(12), 1095–1100.
- VanDevanter, D. R., Heltshe, S. L., Skalland, M., West, N. E., Sanders, D. B., Goss, C. H., et al. (2022). C-reactive protein (CRP) as a biomarker of pulmonary exacerbation presentation and treatment response. *Journal of Cystic Fibrosis*, 21(4), 588–593. doi: 10.1016/j.jcf.2021.12.003.
- Wang, M. Y., Zhang, C. M., Zhou, H. H., Ge, Z. B., Su, C. C., Lou, Z. H., et al. (2022). Identification of a distal enhancer that determines the expression pattern of acute phase marker C-reactive protein. *Journal of Biological Chemistry*, 298, 102160. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102160.
- Wang, M. Y., Zhou, H. H., Zhang, S. C., Hui, F., Zhu, W., Su, H. X., ... & Wu, Y. (2014). Recurrent mutations at C-reactive protein gene promoter SNP position– 286 in human cancers. *Cell Research*, 24(4), 505–508. doi: 10.1038/cr.2014.7.
- Watford, W. T., Moriguchi, M., Morinobu, A., & O'Shea, J. J. (2003). Biologie de l'IL-12 : Coordination des réponses immunitaires innées et adaptatives. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 14(4), 361–368. doi : 10.1016/s1359-6101(03)00043-1.
- Wautier, J.-L., et Wautier, M.-P. (2023). Prostaglandines et cytokines pro- et anti-inflammatoires chez l'humain : une mini-synthèse . *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (11), 9647. <https://doi.org/10.3390/ijms24119647>.
- Wei, W. R., Tang, Y. Y., He, H. M., Gopinath, S. C. B., & Wang, L. L. (2022). Détermination d'un biomarqueur de maladie cardiaque par ELISA sandwich plasmonique. *Biotechnology and Applied Biochemistry*, 6. doi: 10.1002/bab.2092.
- Weiss, N., Miller, F., Cazaubon, S., & Couraud, P.-O. (2009). Biologie de la barrière hématoencéphalique : Partie I. *Revue Neurologique (Paris)*, 165(11), 863–874. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2009.03.004>.
- Wilson, A. M., Ryan, M. C., & Boyle, A. J. (2006). The novel role of C-reactive protein in cardiovascular disease: risk marker or pathogen. *International journal of cardiology*, 106(3), 291–297. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.01.068>.
- Wu, T. L., Tsao, K. C., Chang, C. P. Y., Li, C. N., Sun, C. F., & Wu, J. T. (2002). Mise au point d'un test ELISA sur microplaque pour la protéine C-réactive sérique et établissement d'un intervalle de référence normal en fonction de l'âge. *Clinical Chimica Acta*, 322, 163–168. Doi : 10.1016/S0009-8981(02)00172-9.
- Yang, F., Sun, M., Sun, C., et al. (2020). Associations between C-reactive protein and 25-hydroxyvitamin D in 24 specific diseases: A cross-sectional study from NHANES. *Scientific Reports*, 10, 5883. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62754-w>.
- Zhou, H.-H., Tang, Y.-L., Xu, T.-H., & Cheng, B. (2024). C-reactive protein: Structure, function, regulation, and role in clinical diseases. *Frontiers in Immunology*, 15, 1425168. doi: 10.3389/fimmu.2024.1425168.

Annexes

Résultats de la vitamine D et de la CRP des 219 patients.

Numéro Patient	Age	Tranche d'Age	Femme	homme	Vit D	CRP
192	33	t4		X	11,24	2,45
74	33	t4	X		25,48	3,97
73	58	t6	X		13,5	5,92
103	72	t8	X		46,29	4,78
72	40	t5	X		13,91	5,47
71	59	t6		X	25,29	4,92
70	13	t2		X	25,84	4,98
118	18	t2	X		7	9,1
68	40	t5	X		15,63	5,72
69	46	t5	X		17,34	4,95
102	47	t5	X		44,54	3,13
117	34	t4		X	17,9	12
155	35	t4	X		42,2	4
39	48	t5		X	37,06	8,82
22	31	t4	X		25,43	16,37
38	54	t6	X		83,35	23,94
67	17	t2	X		16,35	5,02
101	51	t6	X		50,17	3,76
116	86	t8	X		27,9	45
154	28	t3	X		40,7	4
21	45	t5	X		14,89	64,7
66	26	t3	X		11,26	3,66
100	30	t4	X		50,47	3,42
115	47	t5	X		11,7	11,3
148	5	t1		X	18,4	4
65	58	t6	X		27,77	3,79
63	19	t2	X		16,41	3,96
64	37	t4	X		18,69	4,48
99	54	t6		X	31,21	2,5
20	36	t4	X		16,64	10,42
62	47	t5	X		15,55	4,96
146	40	t5	X		10,8	4
19	63	t7	X		19,39	12,94
18	49	t5	X		21,29	21,97
37	52	t6	X		36,21	6,31
98	81	t8	X		75,03	5,02
61	17	t2	X		14,52	3,18
97	64	t7	X		40,59	3,18
96	60	t7	X		34,39	3,18
17	36	t4	X		26,7	18,02
144	56	t6	X		7	4
145	15	t2	X		15,5	4
16	46	t5		X	25,54	10,66

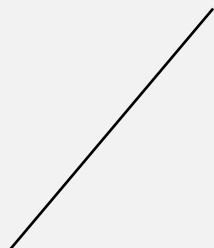
60	31	t4	X		20,09	2,55
95	40	t5	X		55,61	3,61
15	53	t6	X		28,75	14,52
58	65	t7	X		23,34	5,33
59	25	t3	X		17,66	3,18
14	43	t5	X		28,34	12,67
36	41	t5	X		34,62	16,64
94	26	t3	X		38,87	5,33
114	70	t8	X		7	91,6
140	7	t1	X		25,3	4
13	55	t6	X		24,39	24,14
93	32	t4	X		34,35	5,22
35	49	t5	X		40,34	15,63
92	71	t8	X		48,34	3,99
113	47	t5	X		28,9	12
139	41	t5	X		7	4
138	5	t1		X	11,2	4
12	4	t1	X		25,16	8,11
11	37	t4		X	21,41	17,7
137	59	t6	X		13,5	4
34	56	t6	X		30,8	13,83
91	46	t5	X		57,03	2,2
136	14	t2		X	24,9	4
33	51	t6		X	30,11	16,41
135	18	t2	X		7	4
32	27	t3	X		51,34	30,82
90	30	t4	X		53,2	5,13
134	29	t3	X		17,8	4
153	51	t6	X		47,5	4
219	51	t6		X	28,6	4
10	74	t8	X		20,07	20,8
112	71	t8		X	14,8	52,6
168	5	t1	X		11,23	11,25
217	17	t2	X		20,19	4
218	77	t8	X		25,99	0,64
167	29	t3	X		24,77	19,51
215	49	t5	X		4,26	4
216	62	t7		X	10,15	1,06
9	52	t6		X	20,43	16,09
214	15	t2	X		28,31	4
31	66	t7		X	33,03	4,14
56	47	t5	X		19,68	5,83
57	60	t7		X	23,82	3,96
89	77	t8	X		31,22	5,01
213	35	t4	X		5,48	4
87	3	t1		X	34,9	4,17

88	31	t4	X		33,1	3,84
133	7	t1	X		15,5	4
165	57	t6	X		13,92	22,15
166	46	t5	X		25,21	19,1
212	77	t8	X		25,14	5,29
132	80	t8		X	7	4
209	45	t5		X	9,93	4
210	41	t5	X		4,57	4
211	73	t8		X	12,24	4
86	53	t6	X		49,1	4,36
206	55	t6		X	18,02	4
207	46	t5	X		6,58	4
208	30	t4	X		11,15	4
54	65	t7		X	22,27	5,26
55	41	t5	X		15,3	3,79
30	64	t7	X		33,67	16,96
53	32	t4	X		27,01	3,45
8	72	t8		X	21,08	33,64
52	59	t6	X		23,47	3,63
205	20	t3	X		21,54	4
51	6	t1	X		14,47	3,95
131	72	t8		X	7	4
163	67	t7		X	2	55,52
164	80	t8		X	17,16	60,9
202	34	t4		X	23,89	1,02
203	10	t2	X		13,17	4
204	47	t5	X		17,68	0,85
162	58	t6		X	14,6	48
200	76	t8	X		13,89	4
201	37	t4		X	19,98	4
121	72	t8		X	33	154
130	10	t2		X	25,5	4
161	43	t5	X		2	24
199	42	t5	X		25,5	4
160	67	t7	X		21,72	12
196	39	t4	X		7,94	4
197	49	t5	X		22,08	4
198	39	t4	X		15,97	4
111	60	t7		X	7	48,14
129	53	t6	X		28,7	4
152	79	t8	X		65,8	4
159	67	t7		X	26,43	192
50	42	t5	X		20,54	5,21
128	23	t3	X		27,6	4
195	35	t4	X		24,83	4
49	62	t7		X	23,35	4,79

127	31	t4	X		7	4
191	16	t2	X		13,01	1,16
193	10	t2	X		11,28	1,11
194	13	t2		X	22,73	
7	22	t3	X		21,66	8,07
158	69	t7	X		17,5	96
189	69	t7	X		17,5	4
190	67	t7	X		20,04	4
28	50	t6	X		37,17	6,76
29	43	t5	X		133,06	10,47
157	73	t8		X	12,59	24
187	49	t5	X		14,91	4
188	77	t8	X		27,82	4
85	24	t3	X		68,56	3,78
126	22	t3	X		7	4
6	16	t2	X		20,44	6,4
84	68	t7	X		61,92	5,22
27	55	t6	X		40,2	98,12
151	45	t5	X		37,5	4
26	2	t1	X		45,13	9,11
83	53	t6	X		39,92	4,96
125	18	t2		X	7	4
110	33	t4		X	14,6	189,35
119	45	t5	X		43,7	12
120	73	t8	X		34,7	12
186	23	t3	X		4	4
82	84	t8	X		41,79	3,79
156	18	t2	X		15,6	6
123	35	t4	X		7	4
124	34	t4	X		7	4
185	35	t4	X		30,8	4
5	22	t3		X	26,56	36,07
48	74	t8	X		19,53	4,44
108	39	t4	X		15,2	54,55
109	47	t5	X		7	7,2
184	51	t6	X		26,8	4
47	22	t3	X		14,74	5,22
107	68	t7		X	21,8	6,1
183	13	t2		X	13,4	4
122	37	t4		X	7	4
182	5	t1		X	21,7	4
4	62	t7	X		22,93	11,87
181	29	t3	X		29,2	4
25	46	t5	X		33,53	43,82
81	41	t5	X		33,74	3,03
106	16	t2	X		26	53,1

179	33	t4	X		18	4
180	64	t7	X		5,8	4
104	53	t6	X		20,5	24
105	91	t8	X		7	12
178	54	t6	X		24,3	4
46	50	t6	X		16,41	1,52
80	45	t5	X		41,53	3,42
176	20	t3	X		24,5	4
177	50	t6	X		5	4
44	23	t3	X		6,86	4,92
45	39	t4		X	22,29	3,03
79	23	t3	X		74,11	4,92
175	11	t2	X		17,58	4
77	35	t4	X		75,07	4,58
78	40	t5	X		41,52	5,42
172	50	t6	X		4	4
173	52	t6	X		19,9	4
174	21	t3	X		26	4
76	44	t5	X		80,12	5,84
171	82	t8	X		5	4
75	37	t4	X		54,25	4,44
169	28	t3	X		7,63	4
170	57	t6	X		6	4
24	51	t6	X		33,53	11,8
43	44	t5		X	14,69	3,2
3	41	t5	X		16,95	18,92
42	65	t7	X		8,65	0,94
2	43	t5	X		24,47	9,81
23	83	t8	X		42,31	21,26
149	59	t6	X		73,9	4
150	43	t5	X		38,6	4
1	4	t1		X	21,43	19,52
40	46	t5	X		23,68	3,78
41	70	t8		X	26,84	5,66
147	50	t6	X		22	4
142	60	t7	X		24,9	4
143	30	t4	X		13,1	4
141	47	t5	X		22,5	4

Matériel non biologique et appareillage utilisés

Méthodes	Matériels / réactifs	Appareillage
Prélèvement	-Les tubes de prélèvements (sec, héparine, citrate, EDTA) -coton sec. -coton alcoolisé. -garrot. -Seringue ou épicroânien. -pansements. -les gants. -portoir.	
Dosage de vitamine D	-tube du sang sec. -pipette de 100 µL. -embout de pipette. -cartouche du test de la vitamine D. -SPR.	-Centrifugeuse. -Automate BioMerieux vidas.
Dosage de la CRP par l'automate	-tube du sang sec ou tube héparine centrifugé. -pipette de 100 µL. -embout de pipette. -tube sec vide. -microtube Eppendorf 1000µL. -eau physiologique.	-centrifugeuse. -Automate Zybion EXC 200.
Dosage de la CRP manuelle	-tube du sang sec centrifugé. -pipette de µL. -embout de pipette. -plaquette de CRP. -réactif de CRP Latex. -eau physiologique.	-centrifugation. -agitateur.



BIOLABO
www.biolabo.fr

FABRICANT :
BIOLABO SAS,
Les Hautes Rives
02160, Maizy, France

CRP-LATEX

Test d'agglutination au latex sur lame pour la détermination qualitative et semi-quantitative de la Protéine C-réactive (CRP) dans le sérum humain.

REF 097100 (100 tests) R1 1 x 4,0 mL R2 1 x 0,5 mL R3 1 x 0,5 mL

SUPPORT TECHNIQUE ET COMMANDES

Tel : (33) 03 23 25 15 50

Fax : (33) 03 23 256 256



IVD USAGE IN VITRO

INTERET CLINIQUE (1) (2) (3) (4)

La protéine C-réactive est une protéine de la phase aiguë qui apparaît dans le sang lors des processus inflammatoires. Les patients souffrants de maladies inflammatoires voient leur concentration en CRP augmenter puis décroître plus rapidement que le taux de sédimentation des érythrocytes.

Bien que la concentration en CRP présente un faible intérêt diagnostique tant que la maladie du patient n'est pas définie, sa détermination régulière permet de suivre efficacement l'évolution du processus inflammatoire et d'effectuer un diagnostic différentiel dans certains cas.

Une élévation de la CRP est fréquemment rencontrée dans les cas d'infection bactérienne (2), fièvre rhumatoïde active (3) et de nombreux cas de cancer. Elle est aussi souvent associée à des cas d'arthrite rhumatoïde, d'infections virales et tuberculose. La CRP est également détectable dans le sang de patients après une transfusion ou une opération (4), en cas de brûlures, pemphigus vulgaris ou autres lésions bulleuses.

Le diagnostic clinique ne peut être établi sur la base des résultats d'un simple test, il doit être étayé par des signes cliniques et des résultats d'analyses biologiques complémentaires.

PRINCIPE (2) (3)

Les particules de CRP-Latex sont recouvertes d'anticorps anti-CRP humaine.

Le réactif CRP-latex est standardisé pour détecter des taux de CRP dans le sérum aux environs de 6 mg/L, taux considéré comme étant la plus petite concentration ayant une signification clinique.

Le mélange du réactif latex avec le sérum contenant la CRP conduit à une réaction antigène-anticorps qui se traduit par une agglutination facilement visible dans les 2 minutes.

La présence ou l'absence d'agglutination visible indique la présence ou l'absence de CRP dans le spécimen.

REACTIFS

-- Lame pour agglutination réutilisable et pipettes à usage unique.

Flacon R1 CRP-Latex

Suspension de particules de polystyrène recouvertes d'anticorps anti-CRP (origine chèvre).

Flacon R2 Contrôle Positif

Sérum humain contenant de la CRP.

Flacon R3 Contrôle Négatif

Sérum humain exempt de CRP.

PREPARATION DES REACTIFS

Les réactifs sont prêts à l'emploi.

REACTIFS ET MATERIEL COMPLEMENTAIRES

1. Test semi-quantitatif: micropipettes et tubes à essais.
2. Chlorure de Sodium (9 g/L)

STABILITE ET CONSERVATION

Stocker à 2-8°C et à l'abri de la lumière

NE PAS CONGELER.

- En l'absence de contamination, stockés dans le flacon d'origine et utilisés comme indiqué dans la notice, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du coffret.
- Rejeter tout réactif contaminé ou qui ne donne pas des résultats corrects avec les sérums de contrôle.

PRECAUTIONS

Les réactifs BIOLABO sont destinés à du personnel qualifié, pour un usage in vitro.

- Utiliser des équipements de protection (blouse, gants, lunettes).
- Ne pas pipeter avec la bouche.
- En cas de contact avec la peau ou les yeux, rincer abondamment à l'eau et consulter un médecin.
- Les réactifs contiennent de l'azide de sodium (concentration < 0,1%) qui peut réagir avec les métaux tel que le cuivre ou le plomb des canalisations. Rincer abondamment.
- Les contrôles sont réalisés à base de sérums humains. Chaque sérum humain utilisé dans la fabrication des contrôles a été analysé et a donné des résultats négatifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg), les anticorps de l'hépatite C (anti-HCV) et du VIH 1 et VIH 2. Cependant comme aucun test ne peut garantir de façon absolue l'absence de tout agent infectieux, traiter ce produit comme potentiellement infectieux.
- Pour plus d'informations, la fiche de données de sécurité peut être obtenue sur simple demande.
- Élimination des déchets : respecter la législation en vigueur.

Par mesure de sécurité, traiter tout spécimen comme potentiellement infectieux, dans le respect des bonnes pratiques de laboratoire. Respecter la législation en vigueur.

PRELEVEMENT ET PREPARATION DU SPECIMEN (5)

Sérum fraîchement prélevé (par centrifugation de sang coagulé).

Le sérum peut être stocké à 2-8°C pendant au maximum 72 heures. Pour une conservation prolongée, congeler le spécimen à -20°C au maximum 6 mois (une fois seulement).

Ne pas utiliser de sérum hémolysé, lipémique ou contaminé.

INTERFERENCES (6)

Hémoglobine : pas d'interférence jusqu'à 10 g/L.

Bilirubine : pas d'interférence jusqu'à 200 mg/L.

Lipémie : pas d'interférence jusqu'à 10 g/L.

Facteurs rhumatoïdes : Interférence positive à partir de 100 UI/mL. Young D.S. a publié une liste des substances interférant avec le dosage.

CALIBRATION CONTRÔLE DE QUALITE

Contrôles CRP positif et négatif inclus dans le coffret.
Programme externe de contrôle de la qualité.
Il est recommandé de contrôler dans les cas suivants :

- Au moins un contrôle par série.
- Au moins un contrôle par 24 heures.
- Changement de flacon de réactif.

Lorsque les résultats du contrôle sont incorrects, appliquer les actions suivantes :

1. Répéter le test en utilisant le même contrôle.
2. Si les résultats sont encore incorrects, utiliser un autre flacon de contrôle et répéter le test.
3. Si les résultats sont encore incorrects, utiliser un autre flacon de réactif et répéter le test.
4. Si les résultats sont encore incorrects, contacter le service technique BIOLABO ou le revendeur local.

INTERVALLES DE REFERENCE (1)

Valeur IFCC: < 5 mg/L

Ces valeurs sont applicables seulement chez l'adulte entre 20 et 60 ans.

Il est recommandé à chaque laboratoire de définir ses propres valeurs de référence pour la population concernée.

PERFORMANCES

Sensibilité analytique: 6 (5-10) mg/L

Effet de Prozone: aucun effet détecté jusqu'à 1600 mg/L.

Sensibilité diagnostique: 95,6 %.

Spécificité diagnostique: 96,2 %.

Au-delà de 1600 mg/L, de fortes concentrations de CRP peuvent donner des résultats faux négatifs (par effet de Prozone).

Essayer à nouveau en utilisant une prise d'échantillon de 20 µL au lieu de 50 µL.

MODE OPERATOIRE (TECHNIQUE MANUELLE)

METHODE QUALITATIVE

1. Ramener chacun des composants à température ambiante.
2. Déposer une goutte de contrôle négatif sur un cercle de la lame.
3. Déposer une goutte de contrôle positif sur un cercle de la lame.
4. A l'aide d'une pipette à usage unique fournie, déposer une goutte de spécimen(s) sur un autre cercle de la lame de test.
5. Remettre en suspension par retournements le Réactif Latex.
6. Ajouter une goutte de Réactif Latex à côté de chacune des gouttes de contrôles et spécimen(s).
7. Mélanger à l'aide d'une pipette à usage unique et répartir le mélange sur la totalité de la surface du cercle de test.
8. Balancer doucement la lame pendant 2 minutes et observer l'agglutination dans les cercles de test. Ne pas prolonger l'incubation au-delà de 2 minutes pour éviter les phénomènes d'évaporation pouvant conduire à une erreur d'interprétation (faux positifs).
9. A la fin du test, rincer la lame à l'eau déminéralisée et sécher à l'air.

METHODE SEMI-QUANTITATIVE

Le test semi-quantitatif peut être effectué selon le même mode opératoire que le test qualitatif en réalisant des dilutions du spécimen dans NaCl 9 g/L comme suit :

Préparer les dilutions dans des tubes à essais:

Dilutions	1/2	1/4	1/8	1/16
NaCl 9 g/L	100 µL	100 µL	100 µL	100 µL
Spécimen	100 µL	-	-	-
	→	100 µL →	100 µL →	100 µL →
Transférer sur un cercle de la lame de test:				
Spécimen dilué	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Réactif (flacon R1)	50 µL	50 µL	50 µL	50 µL
Calculer le résultat selon la formule suivante :				
6 x N° de la dilution	6 x 2	6 x 4	6 x 8	6 x 16
Résultats : mg/L	12	24	48	96

INTERPRETATIONS DES RESULTATS

METHODE QUALITATIVE

Une Agglutination indique un taux de CRP $\geq$ à 6 mg/L.

Positif:
l'agglutination
apparaît dans
les 2 minutes



Négatif:
Pas d'agglutination
dans les 2 minutes



L'absence d'Agglutination indique un taux de CRP $\leq$ à 6 mg/L.

METHODE SEMI-QUANTITATIVE

Le titre est exprimé comme étant la réciproque de la plus haute dilution conduisant à une agglutination macroscopique :

Ex: s'il s'agit de la dilution 1/4, le titre est estimé à $4 \times 6 = 24$ mg/L.

REFERENCES

- (1) TIETZ N.W. Text book of clinical chemistry, 3rd Ed. C.A. Burtis, E.R. Ashwood, W.B. Saunders (1999) p.493, p.481.
- (2) Tillet, W.S., and Francis, T., J. Exp. Med. 52:561 (1930)
- (3) Dawson, S.E., Arch. Dis. Child 32:454 (1957)
- (4) Anderson, H.C., and McCarthy, M., Am. J. Med. 8:445 (1950)
- (5) Clinical Guide to Laboratory Test, 3rd Ed., N.W. TIETZ (1995) p.178 - p.181
- (6) YOUNG D.S., Effect of Drugs on Clinical laboratory Tests, 4th Ed. (1995) p. 3-184 à 3-185
- (7) Crockson, R.A., et al., Clin. Chim. Acta 14: 435 (1966)
- (8) Hayashi, H., and Loggripio, G.A., H. Ford Hosp. Med. J. 20:90 (1972)

Fabricant Date de péremption Usage "In vitro" Température de conservation Référence Produit Consulter la notice Numéro de lot Conserver à l'abri de la lumière Suffisant pour diluer avec

BIOMÉRIEUX

REF 30 402

07682 M - fr - 2022-06 **FR**

VIDAS® FT3 (FT3)

IVD

VIDAS® FT3 est un test quantitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS®, permettant la mesure quantitative de la triiodothyronine libre (FT3) dans le sérum ou le plasma humain (héparinate de lithium) par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

INTRODUCTION ET OBJET DU TEST

La triiodothyronine (T3) est une hormone provenant en partie de la sécrétion thyroïdienne (20 %) et en majorité de la désiodation périphérique de la T4 en T3 (1).

La T3 circule sous forme libre (0,3 %) ou liée à des protéines porteuses (> 99,7 %) telles que la TBG, l'albumine ou la préalbumine. La forme libre est la fraction physiologiquement active et semble avoir le plus d'influence sur le contrôle métabolique (2).

La FT3 ne contribue pas au diagnostic de l'hypothyroïdie.

La FT3 a un rôle diagnostique particulièrement important dans les cas suivants :

- Hyperthyroïdie : maladie de Basedow ou adénome toxique
- Suivi de patients hypothyroïdiens traités à la Thyroxine et aux antithyroïdiens.
- Syndrome de basse T3 (3).

Le dosage de la FT3 doit être utilisé conjointement avec d'autres tests, comme le dosage de la TSH et de la FT4 ainsi qu'à l'examen clinique du patient (4).

PRINCIPE

Le principe du dosage associe la méthode immunoenzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence (ELFA).

Le cône à usage unique (SPR) sert à la fois de phase solide et de système de pipetage. Les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'instrument. Elles sont constituées d'une succession de cycles d'aspiration/refoulement du milieu réactionnel.

Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthyl-ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl-ombelliféron) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration en triiodothyronine libre présente dans l'échantillon. A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimés.

COMPOSITION DES REACTIFS DU COFFRET (60 TESTS) :

60 cartouches FT3	STR	Prêtes à l'emploi.
60 cônes FT3 2 x 30	SPR	Prêts à l'emploi. Cônes sensibilisés par de la triiodothyronine.
Contrôle FT3 1 x 2 mL (liquide)	C1	Prêt à l'emploi. Sérum humain* + L-triiodothyronine + azoture de sodium 1 g/L. Les données MLE fournissent l'intervalle de confiance en pmol/L (« Control C1 Dose Value Range »).
Calibrateur FT3 1 x 2 mL (liquide)	S1	Prêt à l'emploi. Sérum humain* + L-triiodothyronine + azoture de sodium 1 g/L. Les données MLE fournissent la concentration en pmol/L (« Calibrator (S1) Dose Value ») ainsi que l'intervalle de confiance en « Relative Fluorescence Value » (« Calibrator (S1) RFV Range »).
Spécifications des données usine nécessaires à la calibration du test :		
• Données MLE (Master Lot Entry) fournies dans le kit, ou • Code à barres MLE imprimé sur l'étiquette étui.		
1 notice fournie dans le kit ou téléchargeable sur www.biomerieux.com .		

* L'absence d'antigène HBs, d'anticorps anti-VIH1, anti-VIH2 et d'anticorps anti-VHC a été vérifiée. Cependant, aucun test ne pouvant apporter une garantie absolue, ce produit doit être manipulé avec les précautions d'usage relatives aux produits potentiellement infectieux.