

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département Science de la nature et de la vie.



Projet de Fin d'Etudes
Pour l'obtention du diplôme de Master en :
Domaine : Science de la nature et de la vie.
Filière : Sciences biologiques.
Spécialité : Biochimie.
Thème

**Supplémentation de la vitamine D 25OH chez les patients
présentant un asthme allergique. (Etude systématique)**

Présenté Par :

- 1) Mme BEN MOUSSA MAHI Sara.
- 2) Melle BOUCHIBA Chifaa.

Devant le jury composé de :

Dr. MOGHTET Fatima Zohra	MCB	UAT.B.B (Ain Témouchent)
Président		
Dr. ZITOUNI Amel	MCB	UAT.B.B (Ain Témouchent)
Examineur		
Dr. ABI –AYAD Meryem	MCB	UAT.B.B (Ain Témouchent)
Encadrant		

Année Universitaire 2021/2022

Remerciement

Nous remercierons avant tout **ALLAH** tout puissant, de nous avoir donné la force et la volonté de terminer ce Travail.

Nous tenons à remercier d'abord notre encadrant **Dr ABI - AYAD** Meryem pour avoir encadré et dirigé ce travail, pour sa gentillesse et sa patience. Ses judicieux conseils, nous ont permis de réaliser ce travail.

Nous remercierons tous les membres du jury **Dr MOGHTEB FATIMA** Zohra et **Dr. ZITOUNI Amel**. D'avoir accepté d'évaluer ce travail et de nous avoir consacré du temps.

A travers ce modeste travail, on tient à remercier l'ensemble des enseignants qui ont contribué de près ou de loin à notre formation, qu'ils retrouvent à travers ces lignes l'expression notre grande reconnaissance.

Nos remerciements vont également à tous qui ont participé de près ou de loin pour que nous arrivions à ce merveilleux instant

Dédicace

*Avant tout, je tiens à remercier **mon dieu** qui m'a offert le courage et la volonté nécessaire pour affronter les différentes épreuves de la vie.*

*Je dédie ce modeste travail à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant sa réalisation :
A **ma mère** pour leur bonté par excellence, qui a toujours été là pour moi, et qui m'a donné un magnifique modèle de labeur et de persévérance, de tendresse, d'amour et de force.*

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

*A mon cher mari **Messaoud** Pour ton soutien, ta présence, tes encouragements et surtout pour ta grande compréhension.*

*A ma fille **Rayhana Salsabile** , lorsque elle est venue au monde c'était autour de lui un véritable émerveillement et je me demandais comment, et par quel miracle, par quel mystère, ce joli poupon ma fille, était là, un petit ange nouveau sur cette terre, mon petit rayon de soleil qui éclaire ma vie. Une immense fierté m'envahissait.*

*À ma chère sœur **Asmaa** et leurs enfants qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.*

*A mon binôme **BOUCHIBA Chifaa**, en témoignage d'amitié sincère qui nous a liées et des bons moments passés ensemble.*

A tous les membres de ma famille ainsi qu'à tous mes amis

A toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire et qui ont répondu présent à chaque fois que j'avais besoin d'eux et qui me donnent l'envie d'aller en avant.

Ben moussa mahi Sara

Dédicace

*Avant tout, j'adresse ma plus profonde gratitude à la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, de ma vie et de mon bonheur ; **Ma mère** qui j'adore, qui a su me faire confiance et me soutenir en toutes circonstances, Les mots ne suffiront pas, et ils n'exprimeront pas tout ce que je vais lui dire.*

A mon honorable père, qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de mes études celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir.

Que dieu vous bénisse et vous accorde une longue vie pleine de sante et de bonheur

J'ai également le plaisir de dédier ce modeste travail :

*A mes très chères sœurs : **Marwa et Safaa** pour leur soutien et leur affection, je leur souhaite la réussite dans leur vie*

*A celui qui m'a soutenue tous au long de ce projet : A mon cher fiancé **Mohamed Nadir** Pour ces encouragements, fidélités et gentilleses*

*A mon binôme **BENMOUSSA MAHI Sara** pour sa rare amitié, sa très grande compréhension et sa patience*

Ainsi qu'à tous les membres de ma famille.

Bouchiba chifaa

Résumé :

Titre: Supplémentation de la vitamine D 25 OH chez les patients présentant un asthme allergique. (Étude systématique)

Introduction: L'asthme et les maladies allergiques associées constituent d'importants problèmes de santé publique dans le monde entier. Il a été documenté que l'augmentation mondiale de l'asthme et des maladies allergiques peut être liée à une baisse de la 25-hydroxyvitamine D sérique (25(OH) D). Dans notre étude, nous essayons de répondre à la question du bénéfice de la supplémentation de la vit D dans l'évolution de l'asthme allergique. Pour cela, nous avons analysé en première partie, le taux de la vitamine D chez les patients, présentant un asthme allergique, enfants et adultes, et en deuxième partie, la supplémentation de la vitamine D chez le même type de patients.

Méthodes: Notre étude est de type systématique, Nous avons inclus les études descriptives (transversales), observationnelles (cohorte et cas / témoins) et interventionnelles. (Randomisés et non randomisés). publiées entre 2011 et 2022, sur la base de données MEDLINE(Médical Littérature Analyses and Retrie val System Online), via son moteur de recherche gratuit PUBMED.les Facteurs d'inclusions incluant de enfants (4-18ans) adultes (> 18 ans) présentant , un asthme allergique et les Facteurs d'exclusions :les nouveaux- nés et les enfants d'âge préscolaire(< 4ans) , les adultes présentant un asthme non -allergique , ou bien d'autres formes d'allergie.

Résultats : Nous avons analysé 31 articles après une phase de sélection. Pour les valeurs de la vitamine D 25 OH, La moitié de la population asthmatique présente une valeur de vitamine D , trop basse (inférieur a 20ng/ml) , les ¾ de la population ont une vitamine D 25OH inférieur a 30ng/ml. Une association positive fut trouvée dans la majorité des études entre la vitamine D, FEV1, FEV1%, et le rapport de tiffeneau, La supplémentation était bénéfique dans la moitié des études analysées, surtout chez les enfants, avec diminution des exacerbations d'asthme,

Conclusion:

L'hypovitaminose est caractéristique de l'asthme, dans la majorité des études analysées, une association positive entre la vitamine D-25 OH et les paramètres spirometriques, fut caractéristique d'une bonne partie des études. Cependant, la supplémentation en vitamine D , parait efficace pour l'asthme intermittent , léger et moyen.

Mots clés ;

Asthme allergique, vitamine D-25 OH, supplémentation en vitamine D.

Abstract:

Title: supplementation of vitamin D 25 OH in patients with allergic asthma.

Introduction: Asthma and associated allergic diseases are important public health problems around the world. Asthma remains the most common chronic disease in children and one of the main causes of morbidity. The prevalence of asthma and allergic diseases has increased rapidly in Western and industrialized countries, vitamin D deficiency occurred despite the enrichment of food in some Western countries and in areas of the world regarded as sips of sun. It has been documented that the global increase in asthma and allergic diseases can be linked to a decrease in serum hydroxyvitamin (25 (OH) d), moreover, reported that vitamin D supplementation was effective in The prevention of exacerbation of asthma, while two studies report incoherent results. Therefore, the effect of vitamin D supplementation on patients with bronchial asthma is still controversial.

Methods: Our study is of a systematic type, we have included descriptive (transversal), observational (cohort and case / control) and interventional studies. (Randomized and not randomized). Published between 2011 and 2022, on the Medical Database Medical (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online), via its free PUBMED search engine. The inclusions factors including children (4-18 years old) Adults (> 18 years old) presenting an allergic asthma and the exclusions factors: newborns and preschool children (<4 years), adults with non-allergic asthma, or other forms of allergy.

Results: Searching MEDELIN, review-type studies, book chapters, we ended up with 31 articles analyzed at the end. In our study, we are trying to answer the question of the benefit of supplementation of vit D in the development of allergic asthma. For this, we analyzed in the first part, the level of vitamin D in patients with allergic asthma, children and adults, and in the second part, vitamin D supplementation in the same type of patients. For the values of vitamin D, Half of the asthmatic population presents a value of vitamin D, too low (lower than 20ng/ml). And For the second part of the study, the concentration of vitamin D-25 OH before the intervention, all the studies analyzed presented values of less than 30 ng/ml, 50% of the studies show an average vit D of less than 20 ng/ml. In contrast, two studies had an average of 35 ng/ml, and 49.8 ng/ml.

Conclusion: More than three quarters of the studies, (24 vs 31 > 75%), show an average vitamin D lower than 30ng/ml, a positive association was found in the majority of the studies between vitamin D, FEV1, FEV1%, and the tiffeneau report, supplementation was beneficial in half of the studies analyzed, especially in children, with a reduction in asthma exacerbations, however, vitamin D, seems to play a role in the case of mild to intermittent asthma. further interventional studies are needed with larger doses of vitamin D on a larger scale.

ملخص:

العنوان: مكمل 25 OH من فيتامين د في مرضى الربو التحسسي .

مقدمة: الربو وأمراض الحساسية المرتبطة به من المشاكل الصحية العامة الهامة في جميع أنحاء العالم. يظل الربو أكثر الأمراض المزمنة شيوعاً عند الأطفال وأحد الأسباب الرئيسية للاعتلال. ازداد انتشار الربو وأمراض الحساسية بسرعة في الدول الغربية والصناعية ، وقد حدث نقص فيتامين د على الرغم من إغناء الطعام في بعض الدول الغربية وفي أجزاء من العالم تعتبر مشبعة بالشمس. تم توثيق أن الزيادة العالمية في الربو وأمراض الحساسية قد تكون مرتبطة بانخفاض في مصل 25-هيدروكسي فيتامين د (25 (أوه) د) ، بالإضافة إلى ذلك ، تم الإبلاغ عن أن مكملات فيتامين د فعالة في منع تفاقم الربو ، بينما تقرير دراستين نتائج غير متسقة. لذلك ، لا يزال تأثير مكملات فيتامين د (د) على مرضى الربو القسبي مثيراً للجدل .

الأساليب : دراستنا منهجية ، قمنا بتضمين دراسات وصفية (مقطعية) ، وقائمة على الملاحظة (جماعة وحالة / تحكم) ، ودراسات تدخلية). عشوائية وغير عشوائية. (نُشر بين عامي 2011 و 2022، على قاعدة بيانات) MEDLINE تحليل الأدبيات الطبية ونظام الاسترداد عبر الإنترنت)، عبر محرك البحث المجاني. PUBMED تشمل عوامل التضمين الأطفال (4-18 عامًا) البالغين (> 18 عامًا) المصابين بالربو التحسسي و عوامل الاستبعاد: حديثي الولادة والأطفال في سن ما قبل المدرسة (أقل من 4 سنوات) ، والبالغون المصابون بالربو غير التحسسي ، أو أشكال أخرى من الحساسية .

النتائج: البحث في MEDLINE ، دراسات من نوع المراجعة، فصول من الكتب، انتهى بنا المطاف بـ 31 مقالة تم تحليلها في النهاية. في دراستنا ، نحاول الإجابة على سؤال حول فائدة مكملات فيتامين D في تطوير الربو التحسسي. لهذا قمنا في الجزء الأول بتحليل مستوى فيتامين د (د) في مرضى الربو التحسسي والأطفال والبالغين ، وفي الجزء الثاني ، تناول مكملات فيتامين د (د) في نفس النوع من المرضى. يقدم السكان المصابون بالربو قيمة فيتامين د (د) منخفضة جداً (أقل من 20 نانوغرام / مل). وبالنسبة للجزء الثاني من الدراسة ، تركيز فيتامين د -25 أوه قبل التدخل ، جميع الدراسات التي تم تحليلها قدمت القيم أدناه 30 نانوغرام / مل ، 50٪ من الدراسات تظهر متوسط فيتامين د (د) أقل من 20 نانوغرام / مل. في المقابل ، كان متوسط دراستين 35 نانوغرام / مل و 49.8 نانوغرام / مل.

الخلاصة: أظهرت أكثر من ثلاثة أرباع الدراسات (24 مقابل 7531 >٪) (أن متوسط فيتامين د (د) أقل من 30 نانوغرام / مل ، وتم العثور على ارتباط إيجابي في غالبية الدراسات بين فيتامين د (د) و (FEV1) و (FEV1) ٪ (و تقرير tiffeneau ، كانت المكملات مفيدة في نصف الدراسات التي تم تحليلها ، خاصة عند الأطفال ، مع انخفاض في تفاقم الربو ، ومع ذلك ، يبدو أن فيتامين د يلعب دوراً في حالة الربو الخفيف إلى المتقطع. جرعات فيتامين د على نطاق أوسع.

Table des matières

Remerciement	
Dédicace	
Résumé/Abstract	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	
I. Synthèse bibliographique	
1/ Généralités de la vitamine D	
1.1 Définition.....	03
1.2 Origines	03
1.3 Métabolisme	05
1.4 Actions biologiques	06
1.5 Action de la vitamine D sur le système immunitaire	10
1.6 Mode d'actions	11
2/ L'asthme allergique	
2-1 Définition.....	14
2-2 Physiopathologique	15
2-3 Diagnostique clinique.....	19
2-4 Facteurs de risque.....	20
2-5 Traitements	21
II. Méthodes	22
1. Schéma de l'étude.....	22
2. Mots clés.....	22
3. Facteurs d'inclusions et d'exclusions.....	22
4. Les variables étudiées.....	22
5. Etude statistique	23



III. Résultats.....	24
IV. Discussion	40
V. Conclusion	45
Références bibliographiques	

Liste des abréviations

1,25(OH)₂: la 1,25 di-hydroxy.

25(OH) D: 25 hydroxy vitamine D.

(7-DHC): 7 -dé hydro cholestérol.

%: pourcentage.

ADN: acide désoxyribonucléique.

AF2: fonction activatrice dépendante du ligand 2.

ARN: acide ribonucleique.

ATP: l'adenosine triphosphate.

Ca⁺: calcium.

CaBP: calcium binding protein.

CaT1: calcium transporter 1.

Cyp24A1: cytochrome p450 family 24, member A, polypeptide 1 .

CYP2R1: cytochrome P450.

DBD: DNA-Binding Domain.

DBP: protéine de transport D.

DEP : Débit expiratoire de pointe.

ECaC1: Epithélium calcium Channel 1.

EFR: Explorations fonctionnelles Respiratoires.

FGF23: Fibroblast Growth Factor 23.

GRP58: Glucose - Regulates protein 58.

IgE : immunoglobuline E.

MAP kinase: Mitogène - Activâtes protéine kinase.

MARRS : Membrane Association Rapide Réponse stéroïde binding protéine.

mg/l: milligramme/litre.

Na⁺: sodium.

Ng/ml: Nano gramme/milliliter.

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey.

Nm: nanometer.

Pdia3: the protein disulfide isomers family A member 3 .

PMCA1b: plasma membrane Ca²⁺ ATPase 1b.

PTH: hormone parathyroïdienne.

RANK-L: Receptor Activator of Nuclear factor kb ligand.

RSCa: Receptors sensible au calcium.

RxR: Rétinoïde X Récepteur.

TRPV6: transient Receptor potentiel cation Channel subfamily v Membre 6 .

TVO: trouble ventllatoire obstructif.

Ug: microgramme.

UI/l: unité internationales/litre.

UVB: ultra -violet B.

VDBP: vitamine D binding protéine.

VDR: vitamine D Récepteur.

VDRE: éléments de Réponse de la vitamine D.

VEMS/CV: volume Expiratoire Maximale à une seconde /capacité vitale.

Liste des figures

Figure N°01 : Structure chimique des vitamines D2 et D3.

Figure N°02 : Origine endogène de vitamine D3.

Figure N°03 : Métabolisme de la vitamine D.

Figure N°04 : absorption digestive du calcium et du phosphate.

Figure N°05 : Réabsorption du calcium au niveau rénale.

Figure N°06 : effets immunologiques de la vitamine D.

Figure N°07 : la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D.

Figure 08 : Représentation schématique du mécanisme d'action 1,25(OH)₂ D₃ dans la cellule cible.

Figure 9 : Comparaison entre une bronche normale et une bronche de patient asthmatique.

Figure10: Réponse immunitaire des cellules T dans les voies respiratoires asthmatiques.

Figure 11: Volumes et capacités pulmonaires.

Liste des tableaux

Tableau N°01 : Niveau de sévérité de l'asthme selon GINA.

Tableau N°02 : Caractéristiques des études incluses sur la relation entre la vitamine D et la fonction pulmonaire chez les enfants asthmatiques: On garde FEV1 r FEV1 et le rapport FEV1/FCV.

Tableau N°03 : Caractéristiques des études incluses sur la relation entre la vitamine D et la fonction pulmonaire chez les adultes asthmatiques.

Tableau N°04 : Etude de la supplémentation de la vitamine D chez les enfants asthmatiques.
(n = 9).

Tableau N°05 : caractéristiques des essais inclus sur la supplémentation de la vitamine D
chez les adultes asthmatiques (n=2).

Tableau N°06 : Classification du statut en vitamine D mesuré dans le sérum Par le taux de 25(OH) D et défini par l IOM (Institut de médecine des Etats – Unis).

Introduction :

L'asthme bronchique est une maladie chronique des voies aériennes, la plus fréquente chez l'enfant. Sa prévalence est élevée, dans la plupart des pays du monde.(**Afrite A et Al . ,2006**).

L'asthme touche plus de 300 millions de personnes dans le monde et on estime qu'il cause près de 400 000 décès par an.(**Jolliffe DA et al.,2018**) . Par ailleurs, la vitamine D qui englobe la vitamine D2 « ergocalciférol » et la vitamine D3 « cholécalciférol » est formée à partir du 7-déhydrocholestérol produit dans la peau sous l'effet des rayons UVB à 80%, mais aussi par l'alimentation, elle est absorbée sous forme de vitamine D2 (aliments végétaux, champignons) ou sous forme de vitamine D3 (poissons, œufs, ...). Pour qu'elle soit activée, elle doit être métabolisée par le foie et le rein en 1.25-déhydroxyvitamine D (1.25(OH)₂ D, calcitriol) (**Sikorska - Szaflik and Sozańska, 2020**).

Il y a des preuves croissantes qui suggèrent une relation entre la vitamine D et l'asthme. La vitamine D peut jouer un rôle dans la pathogenèse de l'asthme via ses effets sur le système immunitaire inné et adaptatif.(**Pludowski P, et al 2013**)-(**Agrawal T, et al 2013**) Parmi les enfants atteints d'asthme, plusieurs études , ont signalé des associations entre de faibles concentrations sanguines de vitamine D et une gravité accrue de la maladie (**Brehm JM et Al, 2009**)-(**Searing DA et Al 2010**) .

La vitamine D présente un intérêt particulier dans l'asthme en raison de ses effets immuno-modulateurs (**Ali and Nanji, 2017**).

L'asthme et les maladies allergiques associées constituent d'importants problèmes de santé publique dans le monde entier. L'asthme reste la maladie chronique la plus fréquente chez les enfants et l'une des principales causes de morbidité. La prévalence de l'asthme et des maladies allergiques a augmenté rapidement dans les pays occidentaux et industrialisés, Une carence en vitamine D s'est produite malgré l'enrichissement des aliments dans certains pays occidentaux et dans des régions du monde considérées comme gorgées de soleil. Il a été documenté que l'augmentation mondiale de l'asthme et des maladies allergiques peut être liée à une baisse de la 25-hydroxyvitamine D sérique (25(OH) D) (**Bener et Al., 2014**).

Une étude(**A.M. Ali et Al. , 2017**) a indiqué qu'une supplémentation en vitamine D pendant 4 mois était associée à une amélioration de la fonction pulmonaire quel que soit le statut en vitamine D, alors que d'autres études(**C.P. Kerley , K et Al. , 2016**)- (**A. Nageswari ,G et Al. , 2015**) ont montré un effet négatif sur celle-ci. De plus, (**Musharraf et al.**

Muhammad Usman Musharraf et al, 2017) ont rapporté que la supplémentation en vitamine D était efficace dans la prévention de l'exacerbation de l'asthme, tandis que deux études(**M.E. Jensen, G. Mailhot, N. Alos, E. Rousseau, et al., 2016**) (**R.A. MurciaSalud,. 2017**)

ont rapporté des résultats incohérents. Par conséquent, l'effet de la supplémentation en vitamine D sur les patients souffrant d'asthme bronchique est encore controversé.

Notre objectif dans cette étude est double, premièrement voir la possibilité d'une association entre la vit D-25 OH et les paramètres spirométriques (rFEV1, FEV1%, rapport de Tiffeneau) chez les enfants et adultes asthmatiques, deuxièmement de voir si la supplémentation en vitamine D , ait un effet positive sur le ralentissement de la maladie.



I/SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1/ Généralités sur la vitamine D

1-1 définition :

La vitamine D, molécule liposoluble, est une hormone sécostéroïde largement reconnue comme un modulateur de l'absorption du calcium et de la santé des OS et régule en outre les fonction neuromusculaire (**Brown et al 2012**) . Il existe deux formes principales de vitamine D : la vitamine D2 et la vitamine D3, la vitamine D2 est synthétisée à partir de l'ergostérol et se trouve dans la levure, les champignons séchés, et les plantes. La vitamine D3 est synthétisée de manière endogène à partir du 7-déhydrocholestérol dans la peau et se trouve naturellement dans l'huile de foie de morue et les poisson gras (**charoenngam and Holick, 2020**). (**Fig.01**)

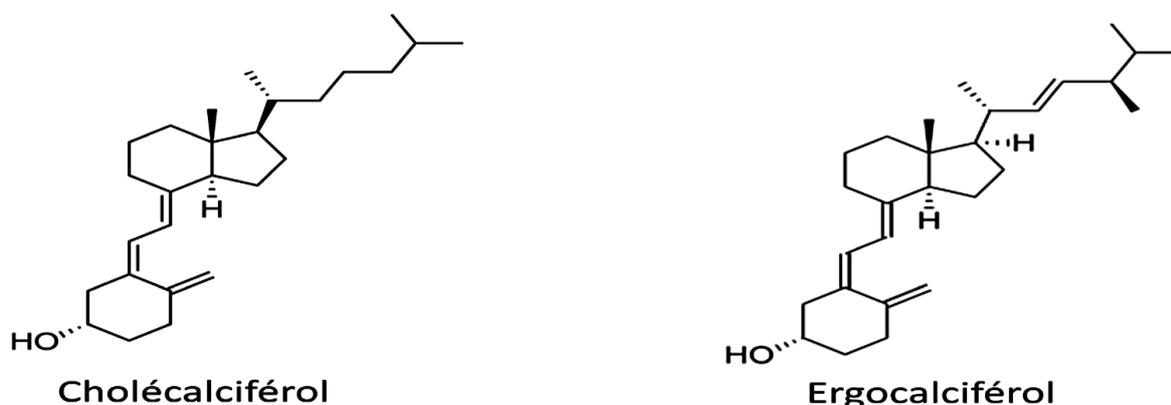


Figure. 1. Structure chimique des vitamines D2 et D3. (J.-F. Landrier : 2014),).

1-1Origines:

La vitamine D, a une double origine ,endogène par synthèse et exogène , par apport alimentaire.

Source endogène (la synthèse cutanée): La vitamine D provient à 80-90% de la biosynthèse cutanée sous l'effet du rayonnement ultra-violet B (UVB) du soleil (**Briot K ,et Al 2009**)(**Holick MF 2007**). Le 7-déhydrocholestérol (7-DHC ou provitamine D3 ou ergostérol) est un précurseur immédiat du cholestérol. Une faible quantité de ce 7-DHC cutané (5 à 15%), lorsqu'il est exposé aux rayons UVB (longueur d'onde 290 à 315

nm) subit une photolyse dans une région profonde de l'épiderme et se transforme en pré vitamine D3. Celle-ci, intrinsèquement instable, va subir à température corporelle, une isomérisation thermique (réarrangement de ses doubles liaisons).

Ce processus dure quelques heures avant d'aboutir à la vitamine D3. (**Fig.2**). Cette réaction d'isomérisation thermosensible est réversible. La vitamine D3 ainsi formée peut soit rejoindre la circulation sanguine, soit retourner à son état antérieur, soit générer d'autres produits inactifs (lumistérol, tachystérol...) sous l'action de la chaleur (**Holick MF 2007**). Une exposition solaire prolongée ne peut engendrer un excès de vitamine D car au-delà d'un certain seuil d'exposition, la pré vitamine D3 et la vitamine D3 produites seront transformées en composés inactifs. Le plateau sera atteint à 15 % de la valeur initiale de 7-DHC. La photo-isomérisation dépend de la dose UV reçue. Après une exposition aux rayonnements UV, le pic sérique de vitamine D3 est atteint en 24 à 48 heures, puis les concentrations déclinent de façon exponentielle avec une demi-vie de 36 à 78 heures. Molécule lipophile, elle peut être stockée pour une utilisation ultérieure dans le tissu adipeux, ce qui prolonge sa demi-vie de 2 à 6 mois . La vitamine D3 peut être considérée à ce niveau comme une "pro-hormone" car l'apport majeur vient de sa synthèse cutanée (contrairement à la définition d'une vitamine, que le corps ne peut produire).

Source exogène (alimentaire) : L'apport alimentaire est surtout sous forme de vitamine B2, trouvé dans la levure, les champignons séchés, et les plantes. Le quotidien en vitamine D d'un régime normalement équilibré est insuffisant pour satisfaire les besoins en vitamine D (**Cogan E 2011**). En ce qui concerne les produits laitiers, seul le lait entier contient de la vitamine D dans sa partie lipidique (30 UI/l). Le lait maternel, quant à lui, est pauvre en vitamine D et dépend du statut vitaminique de la mère (en moyenne 40 UI/l) . La teneur en vitamine D présente dans les aliments ou dans les médicaments peut être exprimée en Unités Internationales (UI) ou en microgramme (μg) : $1 \text{ UI} = 0,025 \mu\text{g}$ ou $1 \mu\text{g} = 40 \text{ UI}$.

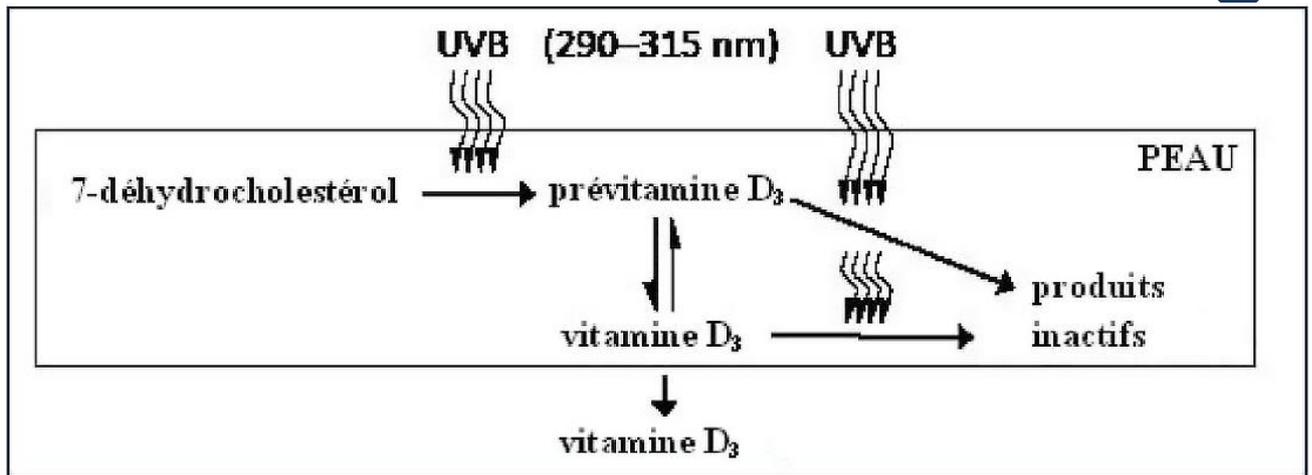


Figure 2 : Origine endogène de la vitamine D3 (www.semanticscholar.org).

1-3 Métabolisme:

Le métabolisme de la vitamine D : La vitamine D d'origine alimentaire est incorporée dans les micelles mixtes et absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle. Ce processus a longtemps été considéré comme exclusivement passif, jusqu'à la mise en évidence de l'implication de transporteurs du cholestérol dans cette absorption. Ainsi, CD36, NPC1L1 et SR-B1 participent également à l'absorption de la vitamine D (**Reboul, et Al., 2011**) la vitamine D est stockée principalement dans les adipocytes et les cellules musculaires à la fois sous forme de vitamine D et de 25(OH) D. Le plasma constitue également un réservoir quantitativement important de 25(OH) D (**Abboud, et al.2013**). Ce stockage, notamment dans le tissu adipeux, pourrait être à l'origine de déficiences très fréquemment observées chez les personnes obèses ou en surpoids dont la masse adipeuse est accrue ainsi que le volume total corporel. Cette expansion de tissu adipeux et de volume global serait à la base d'une dilution volumétrique de la vitamine D (**Drincic, et Al., 2012**). Après transport dans la circulation sanguine, liée aux chylomicrons ou à la VDBP, la vitamine D est captée au niveau hépatique (**Fig. 3**) et hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) . Cette hydroxylation en position 25 peut être assurée par plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450 parmi lesquels le CYP2R1, le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2 (**Schuster, 2011**). L'hydroxylation en position 1 est assurée par le cytochrome p450 27B1

(CYP27B1), fortement exprimé au niveau du rein (**Schuster, 2011**). L'activité du CYP27B1 est très étroitement régulée par différents paramètres du métabolisme phosphocalcique. Elle est principalement stimulée par la parathormone PTH (est une hormone sécrétée par les parathyroïdes) et une calcémie basse, tandis qu'elle est inhibée par le Fibroblaste growth factor 23 (FGF23) et la concentration circulante de 1,25(OH)₂D, selon un mécanisme classique de rétrocontrôle négatif. La demi-vie de la 1,25(OH)₂D est très courte (environ 4 h) et sa concentration mille fois inférieure à celle de 25(OH)D (**Bouillon, et al., 2008**).

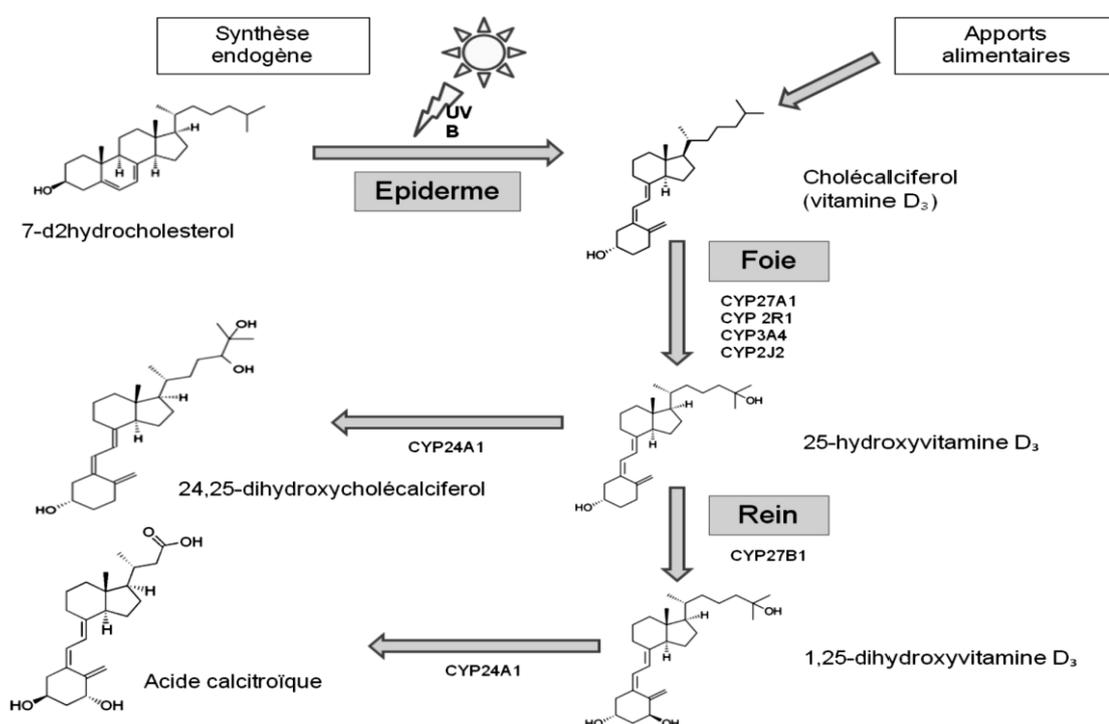


Figure.3. Métabolisme de la vitamine D (J.-F. Landrier : OCL 2014, 21(3) D302) .

1-4 Actions biologique:

Action de la vitamine D au niveau de l'intestin. Action de la vitamine D dans l'intestin

Les VDR (vitamine D Récepteur) présents au niveau de l'intestin permettent à la 1,25(OH)₂D d'augmenter l'absorption de calcium. En effet, 10 à 15 % du calcium consommé est absorbé au niveau du duodénum et de la portion proximale du jéjunum par un phénomène passif. Lorsque la vitamine D se fixe à son récepteur, cette absorption augmente de 30 à 40 %. Il en est de même pour l'absorption des phosphates

inorganiques, qui passe de 60 à 80 % en présence de calcitriol (Holick, 2007). Le calcitriol stimule l'expression des transporteurs TRPV6 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Membre 6) également appelés CaT1 (Calcium Transporter 1) ou ECaC2 (Epithélium Calcium Channel 2), et TRPV5 (Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Membre 5) ou ECaC1 (Epithélium Calcium Channel 1), qui permettent la capture de calcium au pôle liminal des entérocytes. La 1,25(OH)₂D active également les calbindines, protéines contenues dans les cellules intestinales permettant le transport du calcium d'un pôle à l'autre de la cellule. La sortie de cet élément est ensuite assurée par la Calcium-ATPase (Ca²⁺-ATPase), la PMCA1b (Plasma Membrane Ca²⁺ ATPase 1b) et l'échangeur Na⁺/Ca²⁺ (NCX1), sous l'influence de la vitamine D. L'hormone agit par l'intermédiaire de son récepteur, le VDR, mais une action rapide par l'intermédiaire de la Pdia3 semble aussi contribuer à l'absorption intestinale du calcium. Le 1,25(OH)₂D augmente l'absorption des phosphates en augmentant la fluidité des membranes entre entérocytes et plasma, ainsi qu'en stimulant l'expression de Co transporteur Sodium-Phosphate (Dusso et al., 2005) (Fig. 04).

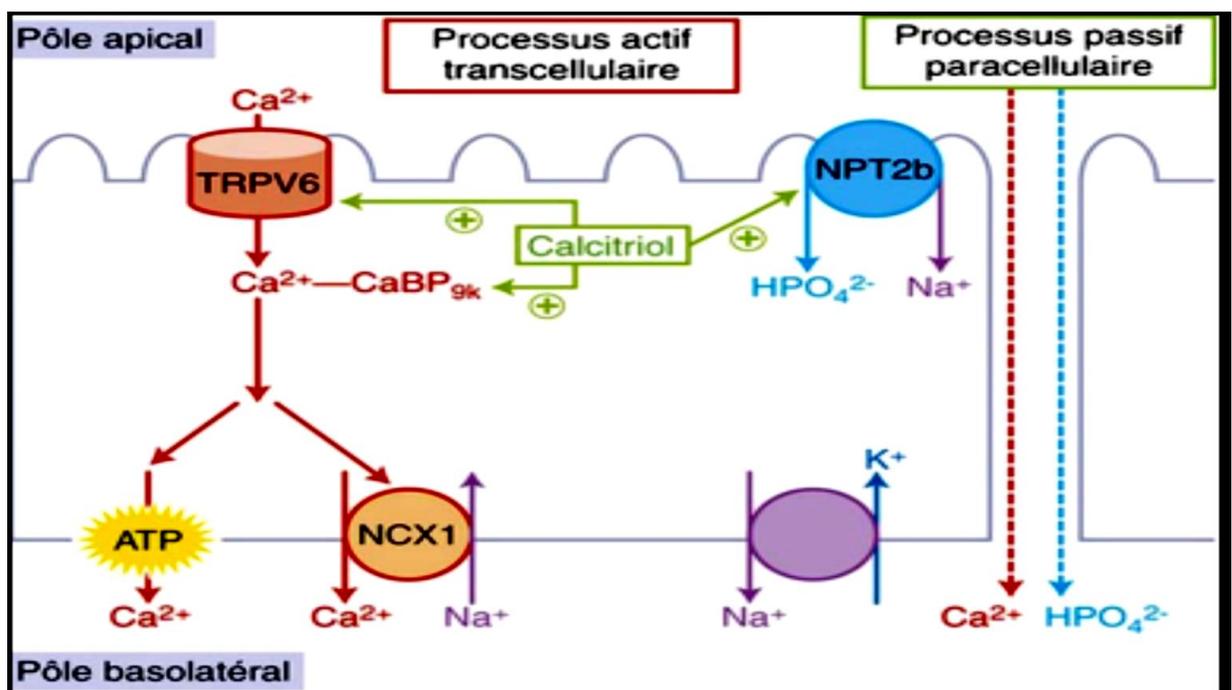


Figure.4: absorption digestive du calcium et du phosphate (courbebeisse m, souberbielle jc, 2011).

La 1,25(OH)₂D se dissocie de son transporteur, la DBP, afin de quitter la circulation générale et pénétrer dans le cytosol de la cellule intestinale. Elle s'y lie au VDR, ce qui induit son changement de conformation (AF2). Le complexe ainsi formé gagne le noyau cellulaire, s'associe au RXR, et par son DBD se fixe au VDRE des gènes, stimulant l'expression de TRPV6 qui permet le passage du calcium de la lumière intestinale au cytoplasme de l'entérocyte.

Action de la vitamine D au niveau du rein : Dans le rein, la vitamine D a pour activité principale le contrôle de son homéostasie. La production rénale de calcitriol y est finement régulée, par le biais de la 1 α -hydroxylase et de la 24-hydroxylase présentes dans les cellules. Il induit également la mégaline, qui permet l'internalisation de la 25(OH)D circulante dans les cellules du tubule contourné proximal. Outre sa régulation, le calcitriol joue également dans le rein un rôle direct sur la réabsorption du calcium. En effet, comme dans les cellules de l'intestin, la 1,25(OH)₂D stimule dans les cellules du tubule contourné distal TRPV5 permettant la réabsorption de calcium par la cellule rénale, ainsi que l'expression des calbindines facilitant son transport intracellulaire. D'autres actions sont effectuées au niveau rénal sur la réabsorption de calcium et des ions phosphates, mais ne sont pas dues directement au calcitriol. C'est le cas de l'excrétion rénale du calcium : son transport dans le tubule distal est accéléré par la 1,25(OH)₂D, mais est initialement induit par la PTH. De même, la réabsorption des ions phosphates stimulée par la PTH peut être facilitée par la 1,25(OH)₂D, mais n'est pas liée à une action directe de cette dernière sur le rein (**Dusso et al., 2005**).

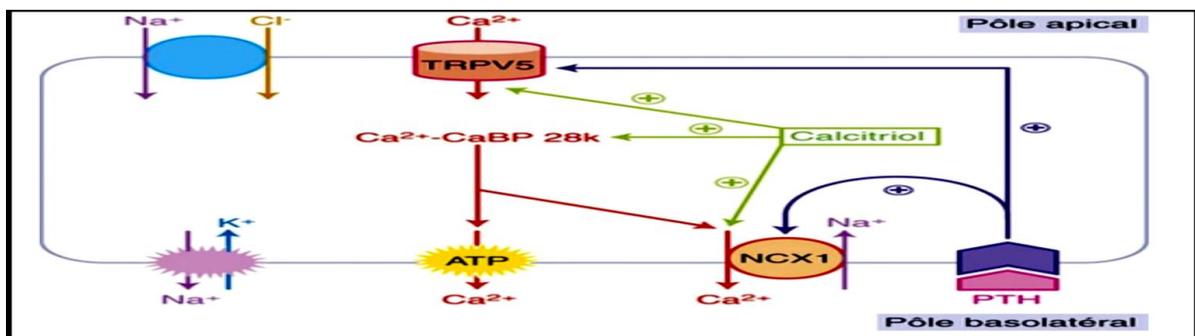


Figure5: Réabsorption du calcium au niveau rénal (COURBEBAILLISSE M, SOUBERBIELLE JC ,2011)

Action de la vitamine D au niveau des glandes parathyroïdes : Les glandes parathyroïdes détectent les variations de calcémie parce qu'ils expriment des Récepteurs Sensibles au Calcium (RSCa). Lorsqu'une diminution de calcium circulant se fait ressentir, la synthèse de PTH par ces glandes est augmentée. Le calcitriol inhibe la synthèse de PTH ainsi que la croissance des cellules parathyroïdes, par effet suppresseur. Il régule également le nombre de VDR présent dans les cellules parathyroïdes. De plus, le couple 1,25(OH)₂D-VDR induit la transcription du gène codant les RSCa, il module donc la réponse des glandes parathyroïdes au calcium (**Dusso et al., 2005**).

Action de la vitamine D sur l'os : En augmentant leur absorption au niveau de l'intestin, la vitamine D permet de maintenir les taux de calcium et de phosphore circulant dans l'organisme, principaux acteurs de la minéralisation de l'os. Il est reconnu de longue date que la carence en vitamine D engendre un rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte, dont les symptômes sont la conséquence de troubles de

La minéralisation osseuse. La vitamine D a aussi une action directe sur les cellules osseuses. En effet, les ostéoblastes présentent le VDR dans leur cytoplasme, permettant l'action du calcitriol. De plus, ces cellules produisent elles-mêmes le métabolite actif de la vitamine D : la présence du CYP27B1 dans les ostéoblastes permet l'hydroxylation extra-rénale de la 25(OH)D circulante en 1,25(OH)₂D. Au niveau des ostéoblaste d'une part, cellules responsables de la formation de l'os, la 1,25(OH)₂D régule la transcription du gène codant la chaîne α 1 du collagène de type I, et induit la production de phosphatase alcaline, d'ostéopontine et d'ostéocalcine. Ainsi, elle participe à la formation de la matrice extracellulaire osseuse, et à sa minéralisation. D'autre part, la 1,25(OH)₂D agit sur les cellules en charge de la résorption osseuse, assurant avec les ostéoblastes, et par l'initiation et le contrôle des ostéocytes, le remodelage permanent du tissu : les ostéoclastes. Elle stimule l'expression de Receptor Activator of Nuclear Factor KB Ligand (RANK-L) par les ostéoblastes qui, après fixation à leur récepteur RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor KB) à la surface des pré ostéoclastes vont induire leur fusion en ostéoclastes multi nucléés. En même temps, elle inhibe l'ostéoprotégérine qui bloque la liaison de RANK-L à RANK, ce qui a pour but d'augmenter la formation d'ostéoclastes (**De Vernejoul & Marie, 1993**). Le cartilage est une autre cible de la vitamine D. Les VDR présents dans le cytosol des chondrocytes le permettent. Ces cellules sont également équipées de CYP27B1 et de CYP24A1, qui conduisent à une

hydroxylation locale de la 25(OH)D en 1,25(OH)₂D, ou 24,25(OH)₂D qui, dans les zones de repos, stimule la maturation et la différenciation des chondrocytes. La 24,25(OH)₂D accroît l'activité des phosphatases alcalines qui participent à la fabrication du tissu osseux et du cartilage, et la synthèse des glycosaminoglycanes sulfatés qui le composent, il a donc un rôle important dans le développement de ce tissu. De plus, une augmentation du taux de 24,25(OH)₂D circulant après une fracture, suggèrerait selon de récentes études un éventuel rôle de ce métabolite dans la réparation des fractures osseuses (St-Arnaud & Naja, 2011).

1-5 Action de la vitamine D sur le système immunitaire :

La vitamine D joue un rôle important dans l'immunité innée et adaptative. On rapporte que plus de 900 gènes sont régulés par la vitamine D. Cette action de la vitamine D a été largement reconnue après la découverte du récepteur de la vitamine D (VDR). Plusieurs études ont montré que la vitamine D empêche l'augmentation des cellules T CD41 et diminue la production de cytokines Th1 IL-17. Cependant, en raison de l'altération des cellules cibles, du moment et de la quantité d'administration de la vitamine, les études ont montré des résultats contrastés. Des données suggèrent que l'immunité innée est activée par la production de peptide antimicrobien LL-37 par les macrophages. Le système immunitaire adaptatif augmente la production de cellules T et modifie les fonctions des cellules présentatrices d'antigènes (CPA), des cellules dendritiques. En outre, il a été révélé que la vitamine D améliore et inhibe la production d'IL-4 par les cellules T naïves (Ali and Nanji.,2017) (Fig. 06)

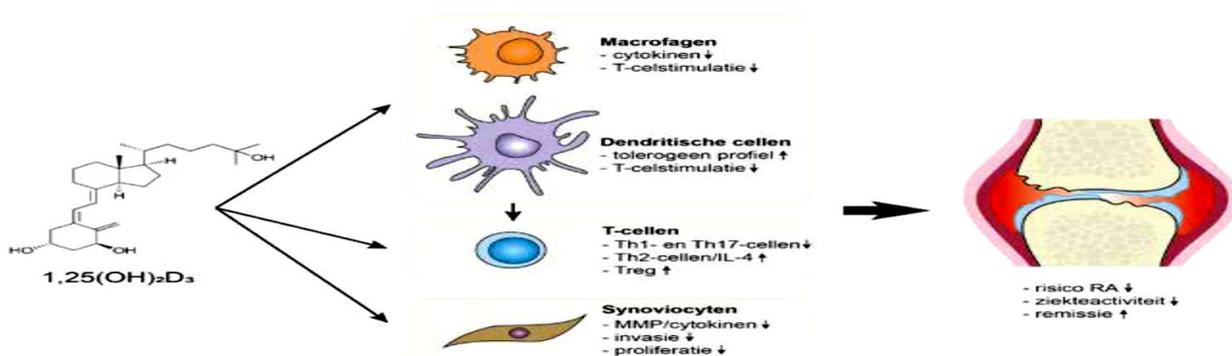


Figure06: les effets immunologiques de la vitamine D (An-Sofie vanherwegen, Chantal Mathieu, conny Gysemans 2018)

1-6 Mode d'actions:

Les effets biologiques ultimes de la vitamine D dépendent de plusieurs molécules telles la protéine de transport D (DBP), les enzymes d'hydroxylation et le récepteur de la vitamine D. Comment le stimulus représenté par la fixation de la vitamine D sur son récepteur va-t-il entraîner l'effet biologique résultant ? Ce sont "les voies de signalisation de la vitamine D". Il en existe deux : une voie génomique qualifiée de lente et une voie non-génomique qualifiée de rapide. Toutes les deux passent par une phase primaire de liaison au VDR (récepteur de la vitamine D). Le VDR est l'un des 48 récepteurs nucléaires humains. C'est une protéine de 427 acides aminés, de 50 k Da environ, dont le gène est situé sur le chromosome 12 (12q13.11) et qui est exprimé dans la plupart des types cellulaires ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol (le ligand naturel du VDR). Le VDR fonctionne par hétérodimérisation (avec le récepteur de l'acide rétinoïque, RXR) et sa structure comprend deux domaines suivants : Le domaine de liaison à l'ADN ou DBD (DNA-Binding Domain) permet la reconnaissance entre le VDR et les éléments régulateurs de l'ADN et le domaine de liaison du ligand ou LBD (ligand-Binding Domain) permet l'hétérodimérisation du récepteur avec le RXR, nécessaire à la liaison avec l'ADN sur les sites VDRE (saponaro et Al., 2020). (Fig.07)

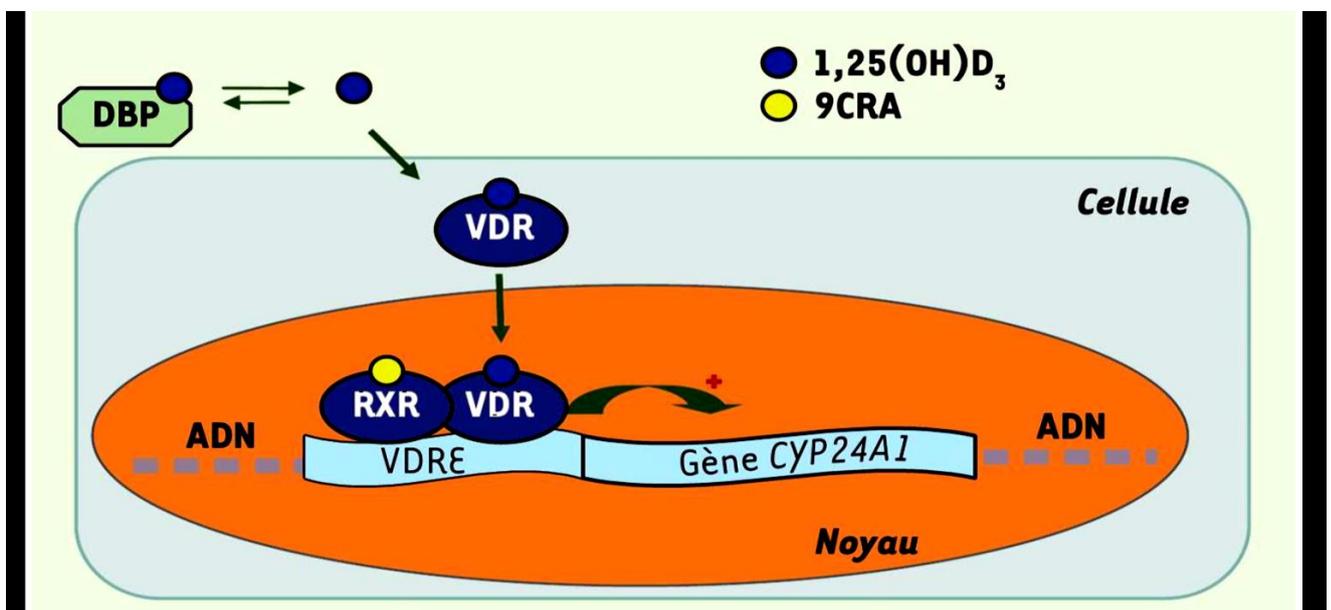


Figure07 : la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le

Récepteur de la vitamine D (dusso et al, 2005).

- La voie génomique :

C'est le mode d'action classique des hormones stéroïdiennes. Le calcitriol se lie à son récepteur cellulaire, le VDR, pour réguler positivement ou négativement la transcription de gènes, appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes. Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires ce qui permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance de la vitamine D. Après sa synthèse rénale la 1,25(OH)₂ D est transportée dans le sang par la DBP. La vitamine D pénètre dans le cytosol de la cellule par simple diffusion ou par mécanisme actif. Là où elle se lie à son récepteur cytosolique VDR. Cette fixation entraîne un changement conformationnel activant le VDR, ce qui va permettre sa translocation dans le noyau et une hétérodimérisation optimale avec son partenaire, le récepteur X des rétinoïdes (RXR). Cette dimérisation avec le RXR permet alors au complexe de former une structure en "doigt de zinc" et de s'enchâsser dans une séquence spécifique de l'ADN appelée "élément de réponse à la vitamine D" (VDRE). Cette séquence VDRE est proche de gènes dont l'expression est ainsi soit activée soit réprimée. Le complexe fixé agit comme un facteur de transcription. La réponse biologique résultante de la voie génomique n'est pas immédiate car inclut la durée de la transcription des gènes (via la synthèse d'ARNm) (Christakos et al. 2015).

- La voie non génomique :

La vitamine D et ses métabolites sont également responsables des effets non-génomiques. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la protéine disulfure isomérase Amilly A membre 3 (Pdia3), également connue sous les noms ERp57 (endoplasmique protéine réticulum 57), GRP58 (glucose-regulated protéine 58) et 1,25D3-MARRS (membrane Associates, rapide réponse stéroïde-binding). Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte, où il participe au captage rapide du calcium. Ce phénomène a également été décrit dans d'autres types cellulaires tels que les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules β du pancréas, cependant le caractère ubiquitaire de ce type de régulation n'est pas encore établi. Le récepteur Pdia3, après fixation et activation par le calcitriol, active de nombreuses voies de transduction du signal parmi lesquelles, les phospholipases C et les MAP kinases, la protéine kinase C ainsi que les canaux calciques qui vont être à l'origine des réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes) médiées par ce récepteur en réponse au calcitriol.

Il est important de souligner que des travaux très récents ont montrés l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide, ce qui confirme le rôle central de VDR dans la médiation des effets de la vitamine D (Landrier, 2014).

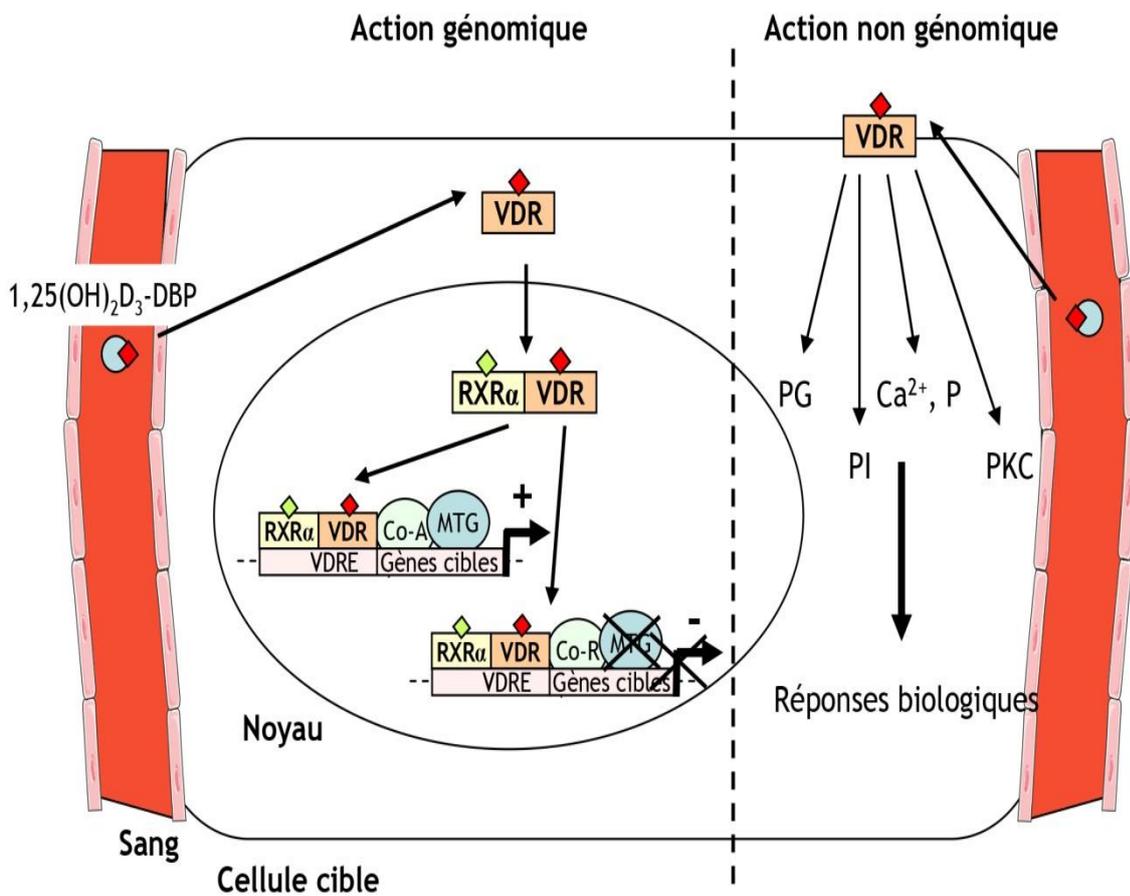


Figure 08 : Représentation schématique du mécanisme d'action $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ dans la cellule cible (Emilie Tissandie 2007)

2/ l'asthme allergique :

2-1. Définition :

C'est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dans lesquelles de nombreuses cellules et éléments cellulaires jouent un rôle. L'inflammation chronique est associée à une hyperréactivité bronchique qui mène à des épisodes récurrents de sifflements, difficultés respiratoires, oppression thoracique, toux, particulièrement la nuit ou au petit matin. Ces épisodes sont habituellement associés à une obstruction des voies aériennes souvent réversible spontanément ou après traitements » (Bateman ED et AL 2008). la physiopathologie de l'asthme repose sur : l'inflammation bronchique chronique (interventions cellulaires des mastocytes, éosinophiles et lymphocytes), la production de mucus avec une obstruction bronchique réversible, l'hyperréactivité bronchique à des stimulations variées.

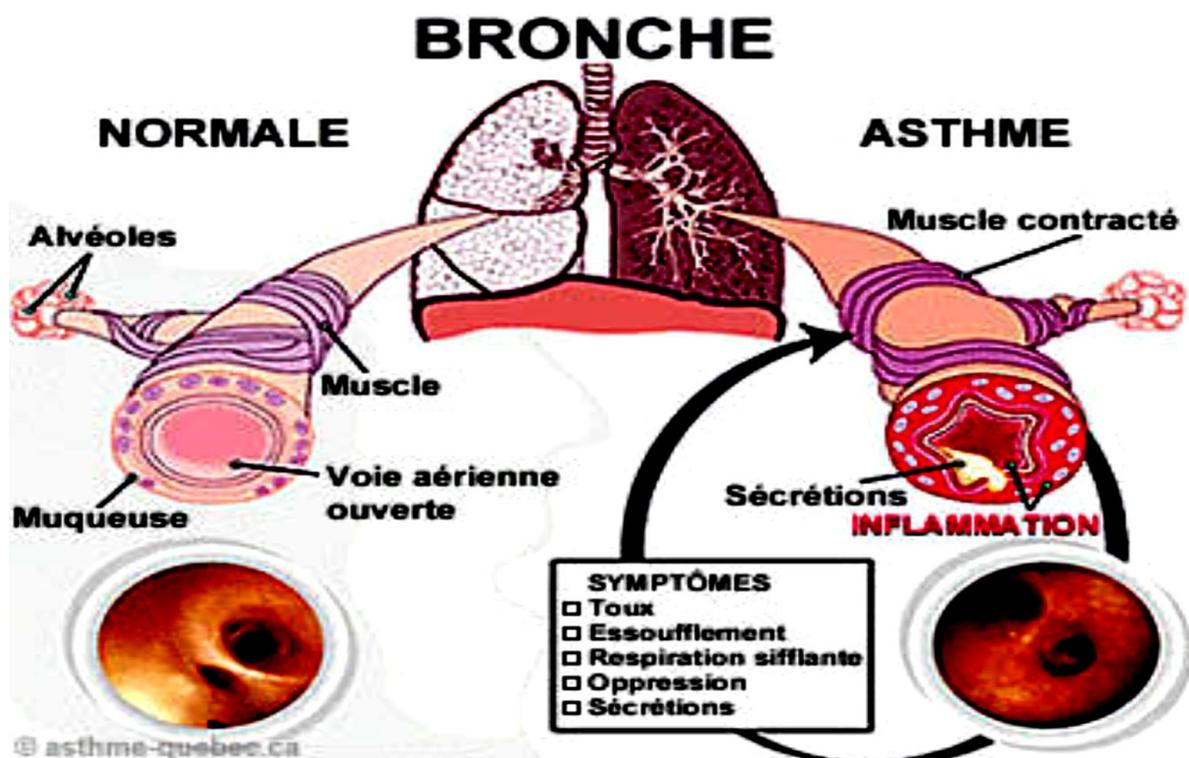


Figure 09 : Comparaison entre une bronche normale et une bronche de patient asthmatique (<http://fr.maieutapedia.org/picture/asthme1290456455.jpg>).

2-2. Physiopathologie:

Le processus immun pathologique de l'asthme allergique, est une exacerbation de l'asthme, qui comporte deux phases, la phase précoce et la phase tardive.

La phase précoce : Est initiée par les anticorps IgE qui sont sensibilisés et libérés par les plasmocytes. Ces anticorps réagissent à certains déclencheurs présents dans l'environnement. Les IgE se lient ensuite aux mastocytes et aux basophiles à haute affinité. Lorsqu'un polluant ou un facteur de risque est inhalé, les mastocytes libèrent des cytokines et finissent par se dégranuler. Les mastocytes libèrent de l'histamine, des prostaglandines et des leucotriènes. Ces cellules, à leur tour, contractent le muscle lisse et provoquent le resserrement des voies respiratoires. Les lymphocytes Th2 jouent un rôle essentiel en produisant une série d'interleukines (IL4, IL5, IL13) et du GM-CSF (granulocyte - Macrophage colonie - stimulating factor), qui aident à la communication avec les autres cellules et entretiennent l'inflammation. Et l'IL3 L' IL 5 aident les éosinophiles et les basophiles à survivre. L'IL- 13 contribue au remodelage, à la fibrose et à l'hyperplasie (**Sinyor and Concepcion Perez, 2021**).

La phase tardive : la phase tardive se produit, au cours de laquelle les éosinophiles, les basophiles, les neutrophiles et les lymphocytes T auxiliaires et mémoires se localisent également dans les poumons, ce qui provoque une bronchoconstriction et une inflammation. Les mastocytes jouent également un rôle essentiel en amenant les réactifs de phase tardive vers les sites enflammés. Il est intéressant de noter que les personnes dont les voies respiratoires sont plus épaisses et au fil du temps ont une durée de maladie plus longue, en raison d'un rétrécissement des voies respiratoires. En raison de l'inflammation et de la bronchoconstriction, il y a une obstruction intermittente du flux d'air, ce qui entraîne une augmentation du travail respiratoire (**Sinyor and Concepcion Perez, 2021**). (**Fig. 10**)

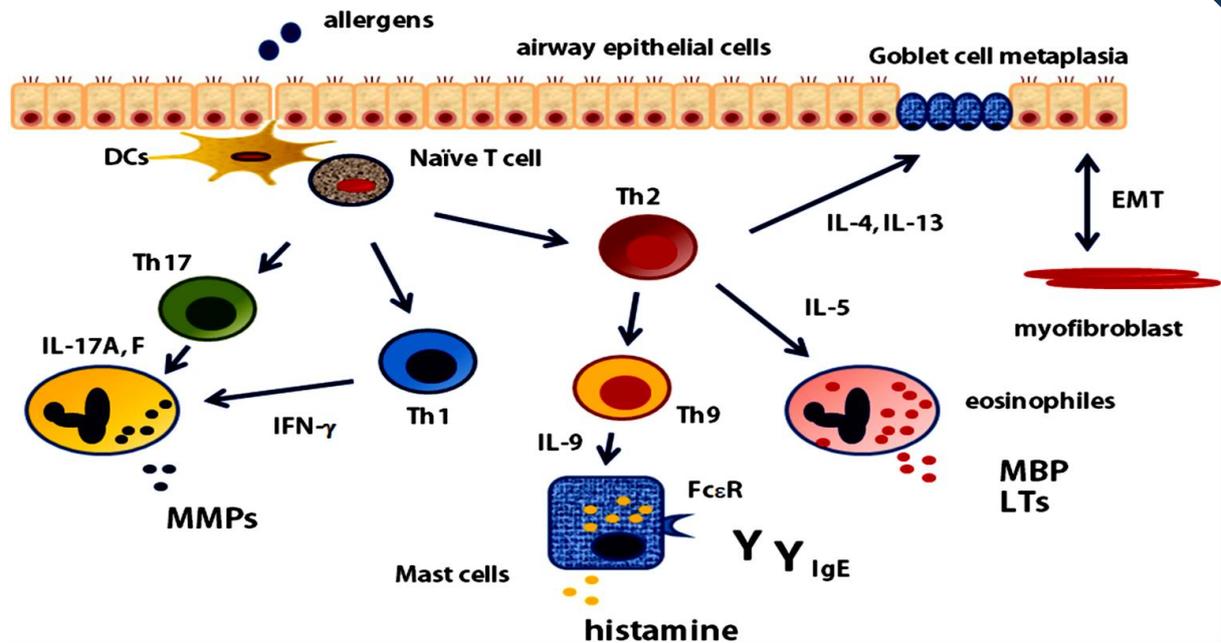


Figure10: Réponse immunitaire des cellules T dans les voies respiratoires asthmatiques (Makoto Kudo1 et al 2013) .

Fellation de la cellule T Les voies respiratoires d'Asthmatique, la cellule T-naïve T est reçue d'allergène Présentation de DCS. La voie commence par le développement de cellules Th2 et leur production des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13. Les cytokines stimulent l'inflammation allergique et éosinophile ainsi que les changements d'épithélium et de muscle lisse qui contribuent à la pathobiologie asthmatique .Th9 cellule peut être induite et stimuler les cellules mât par IL-9. La cellule T naïve est également différenciée aux cellules Th1 ou Th17 en fonction de l'existence de cytokines dans le microenvironnement. TH1 cellule et TH17 cellule stimulent et induisent une inflammation neutrophilique .EMt, épithélial-mésenchyme-myofibroblastion; MMP, matrice métallo protéinase; MBP, principale protéine de base; LT, leucotriène.

La sévérité est évaluée par l'interrogatoire du malade et éventuellement de son entourage. Cet historique doit porter sur l'ensemble de l'évolution de la maladie en précisant les hospitalisations surtout celles en soins intensifs. Les différents consensus internationaux apprécient la sévérité de l'asthme en tenant compte des symptômes, du Débit expiratoire de pointe (DEP) et de la spirométrie (VEMS), ces critères permettent de diviser l'asthme en paliers : palier 1:intermittent, palier 2: persistant léger, palier 3:persistant modéré et palier 4: persistant sévère (tableau 1) (Matillon et al,2001).

Tableau 01. Niveau de sévérité de l'asthme selon GINA (MATILLON et al., 2001).

Fréquence	Intermittent 50 %	Persistant		
		Léger 30%	Modéré 10%	Sévère 10%
Symptômes	< 1/semaine	> 1/semaine	Tous les jours	Continus
Activité physique	Normale	Normale	Normale	Diminué
Crises	Rares et brèves	Prolongées	Prolongée et perturbant le sommeil	Perturbant l'activité et le sommeil
Symptômes nocturnes	Moins de 2 fois / mois	Plus de 2 fois / mois	Plus d'1 fois / semaine	Fréquente
Consommation de β -mimétiques	Occasionnelle	Occasionnelle	Quotidienne	Quotidienne
VEMS	> 80 % de la théorique	> 80 % de la théorique	60 à 80 % de la théorique	< 60 % de la théorique
Variabilité du DEP	< 20 %	20 à 30 %	> 30 %	> 30 %

2-3 Diagnostic clinique:

Le diagnostic clinique d'asthme est suggéré par des symptômes tels que les épisodes de gêne respiratoire avec sifflements récurrents, une toux à prédominance nocturne, une sensation d'oppression thoracique. Ceci est d'autant plus vrai si cela survient après une exposition à un allergène, si les symptômes varient avec les saisons ou s'il existe une histoire familiale d'atopie (**Bateman ED et AL 2008, O 'Byrne PM 2010**). Le diagnostic d'asthme peut être évoqué devant une symptomatologie typique, il est néanmoins nécessaire de conforter le diagnostic clinique par des examens complémentaires (**Bateman ED et AL 2008**).

Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) sont un ensemble de tests, qui permettent de caractériser un trouble ventilatoire et ainsi de diriger le diagnostic. Il s'agit parfois du seul moyen objectif de mettre en évidence un asthme. Ces tests sont réalisés par un pneumologue. Elles ont également une place importante dans le suivi des pathologies respiratoires et notamment dans la surveillance de la fonction pulmonaire chez les patients allergiques. Les EFR comprennent : • L'étude des volumes et des débits respiratoires, • L'étude des échanges gazeux au repos et à l'effort (O₂, CO₂, SaO₂), • La polygraphie ventilatoire et la polysomnographie (études au cours du sommeil). La spirométrie permet d'explorer les volumes pulmonaires mobilisables, notamment le VEMS (volume expiratoire maximal au cours de la 1^{ère} seconde lors d'une expiration forcée), à partir de la capacité totale pulmonaire (CPT) et de la capacité vitale (CV). Le VEMS est en fait un débit, car c'est un volume en fonction du temps (**Pr François CHABOT (Nancy), et al.,2017**). Les tests pharmacologiques permettent d'explorer le caractère variable d'un trouble ventilatoire obstructif (TVO). Il existe deux situations. Si un TVO existe : on administre un bronchodilatateur (β 2-agoniste ou anticholinergique). Ce test permet d'étudier la réversibilité ou l'absence de réversibilité du TVO. S'il n'existe pas de TVO : on cherche à prouver une hyperréactivité bronchique. Pour cela, on administre de l'acétylcholine ou de la méta choline lors d'un test de provocation (l'acétylcholine est le neuromédiateur du système nerveux parasympathique impliqué dans la bronchoconstriction). On mesure alors l'apparition d'un TVO (**Naïs PINLET 2019**).

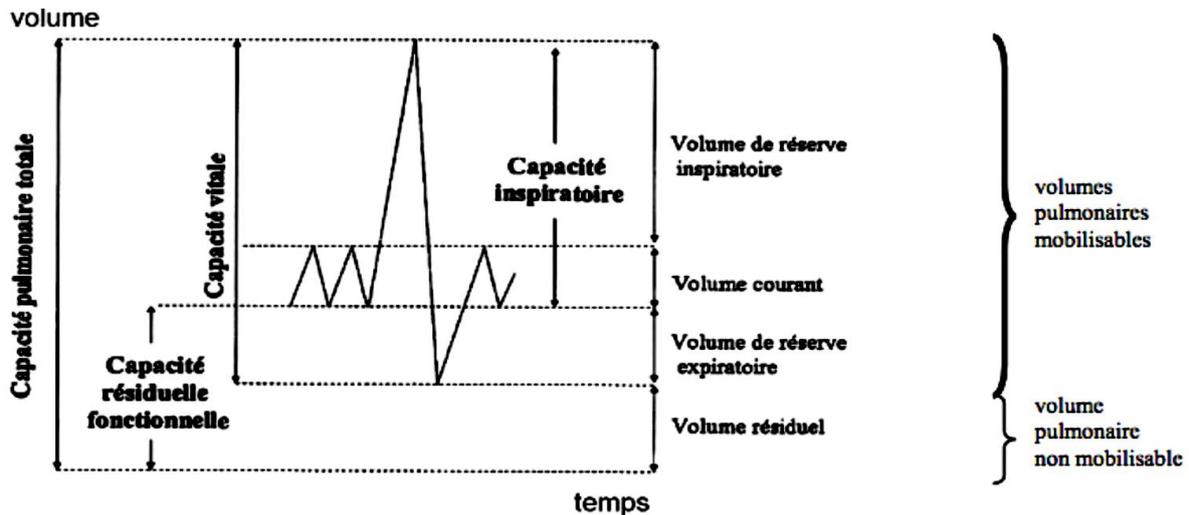


Figure.11: Volumes et capacités pulmonaires. (Pr François CHABOT (Nancy) et Al. , 2017).

VEMS est le volume maximal expiré pendant la première seconde d'une expiration forcée, et CVF la capacité vitale forcée. Le coefficient de Tiffeneau, ou rapport de Tiffeneau-Pinelli, $VEMS/CVF$, est un rapport obtenu par exploration fonctionnelle respiratoire. Il permet d'évaluer le degré d'obstruction bronchique dans le cadre de maladies respiratoires telles que la BPCO ou l'asthme. Asthme \rightarrow TVO réversible spontanément ou sous traitement bronchodilatateur avec normalisation + présence d'une hyperréactivité bronchique BPCO \rightarrow diminution des débits aériens non complètement réversible + amélioration possible sous traitement mais pas de normalisation (Naïs PINLET 2019).

2-4 Facteurs de risque :

Les facteurs de risque génétique : L'implication de facteurs génétiques est une évidence clinique : - Risque, pour un enfant de développer de l'asthme - - - 10% en l'absence d'antécédents 25 % lorsque l'un des deux parents est atteint dépasse 50 % si les deux parents sont asthmatiques. Mais l'asthme est une maladie polygénique : - Les gènes impliqués sont nombreux associés à l'hyperréactivité bronchique, à l'inflammation spécifique (inflammation de type TH2) ou aux remaniements structuraux .

Les facteurs de risque environnementaux : Une allergie résulte de la rencontre entre un terrain favorisant (souvent génétique : atopie) et des facteurs environnementaux.

Définition de l'atopie : C'est une anormale facilité (génétique) à synthétiser des IgE

spécifiques contre des substances naturelles (de l'environnement naturel) .Par les voies naturelles (contact préalable avec la peau, les muqueuses nasale, bronchique, oculaire, digestive). Nous pouvons citer plusieurs, dont : Les allergènes : Antigènes stimulants une réponse immunologique de type allergie Souvent sont des protéines présentant chaînes latérales carbohydrates Parfois carbohydrates purs ou d'haptènes (petit poids moléculaires) . Les Aéro-allergènes ou pneumallergènes Antigènes Présents dans l'atmosphère ; peuvent provoquer une réaction de type immédiate, leur identification joue un rôle fondamental dans le traitement préventif, parmi ces pneumallergène, il existe : Pollens ; Acariens ; Protéines ; animales ; Moisissures ; Arthropodes (blattes). Trop allergènes Aliments, boissons provoquant une sensibilisation allergique avec Réactions toxique Histamino-dépendant . La Pollution Atmosphérique, domestique, professionnelle. Les Infections respiratoires surtout virales ou bactérienne. Le tabagisme L'exposition au tabagisme passif et actif .

2-5 Traitements:

Traitements de fond de crise dans l'asthme :

Le patient doit bien faire la différence entre le traitement de fond et le traitement de la crise d'asthme. Les crises d'asthme sont épisodiques et nécessitent un traitement d'appoint, mais l'inflammation des voies aériennes est chronique, et l'asthme nécessite donc généralement la mise en place d'un traitement de fond. Le traitement de fond est pris quotidiennement sur une longue période. L'objectif de ce traitement de fond est d'abaisser l'inflammation locale et l'hyperréactivité et ainsi de diminuer la fréquence de survenue des crises d'asthme. Il est instauré dès le stade d'asthme persistant. Dans le traitement de crise, les médicaments sont pris « à la demande » en cas de crise, et agissent rapidement sur les symptômes de la crise, dès que ceux-ci apparaissent. Ils peuvent être également pris en prévention, par exemple avant un effort physique.

Les bronchodilatateurs d'action rapide et notamment les agonistes β_2 -adrénergiques inhalés à action rapide sont les médicaments bronchodilatateurs de choix. En cas de crise grave, des corticoïdes par voie orale ou par voie injectable peuvent également être prescrits.

II. Méthodes :

1. Schéma de l'étude :

Notre étude est de type systématique, c'est la synthèse rigoureuse et reproductible des résultats de toutes les études originales existantes répondant à une problématique de recherche. Une méta-analyse est la synthèse statistique des études incluses dans la revue systématique. Nous avons incluse les études descriptives (transversales), observationnelles (cohorte et cas / témoins) et interventionnelles. (Randomisés et non randomisés).

2. Mots clés :

Nous avons pris pour mots clés : allergie asthme AND vitamine D supplément. La recherche bibliographique était faite en anglais, sur la base de données MEDLINE (Médical Literature Analysis and Retrieval System Online), via son moteur de recherche gratuit PUBMED. La recherche électronique était faite en utilisant l'opérateur booléen AND, afin de maximiser les résultats.

3. Facteurs d'inclusions et d'exclusions:

Nous avons incluse les études publiées entre 2011 et 2022, sur PUBMED, en utilisant les mots clés cités en haut, en ciblant des enfants (4-18ans) et des adultes (> 18 ans) présentant, un asthme allergique. Facteurs d'exclusions : les nouveaux-nés et les enfants d'âge préscolaire (< 4ans), les femmes enceintes et les adultes présentant un asthme non -allergique, des infections respiratoires, la BPCO (La broncho-pneumopathie chronique obstructive).

4. Les variables étudiées :

Les paramètres pris dans notre études sont : l'année de publication, la conception de l'étude, les auteurs, le pays, le nombre des participants, le sexe ratio, le taux de vitamine D (ng/ml) (mmol/L) et les mesures évaluées par spiromètre VEMS , le VEM1%, , le coefficient de tiffeneau VEMC/CVF. Cependant, nous avons pris la terminologie anglaise, FEV1%, rFEV1 et FEV1/FVC ratio.

Dans L'asthme léger persistant le VEMS supérieure à 80% de la théorique, et L'asthme modéré persistant le VEMS chute entre 60 à 80 % de la théorique. L'asthme sévère persistant le VEMS

inférieure 60% de la théorique. VEMS : volume Expiratoire Maximale à une seconde. VEMS / CVF : volume Expiratoire maximale à une seconde /capacité vital.

5. Etude statistique :

L'association entre la variable (vitamine D) et les marqueurs de la spiromètre, était faite par l'indice de corrélation, ou indice de Pearson (variables non paramétriques). L'association fut confirmée par la présence d'un chiffre de corrélation r entre $-1 < r < 1$ avec une différence significative $P < 0,05$. Le coefficient de **corrélation** est compris entre -1 et 1 . Plus le coefficient est proche de 1 , plus la relation linéaire positive entre les variables est forte. Plus le coefficient est proche de -1 , plus la relation linéaire négative entre les variables est forte. Un chiffre de zéro, vaut dire pas de corrélations. L'enquête était faite par deux étudiantes (BC), (BS), en analysant les articles adéquats, après avoir passé par les critères d'inclusion et d'exclusion.

III. Résultats :

La recherche sur MEDELIN, avec les mots clés (allergic asthma) AND (vitamin D), nous a donné 352 résultats. (Études confondus). Après avoir limité, les années d'apparition d'articles, après avoir enlevé les duplications, les études de type revue, les chapitres de livres, les facteurs d'exclusion, on s'est trouvé avec 31 articles a analysé à la fin.

Dans notre étude, nous essayons de répondre à la question du bénéfice de la supplémentation du vit D dans l'évolution de l'asthme allergique. Pour cela, nous avons analysé en première partie, le taux de la vitamine D chez les patients, présentant un asthme allergique, enfants et adultes (**tableau 2 et 3**) avec un total de 20 articles a analyse , et en deuxième partie , la supplémentation de la vitamine D chez le même type de patients. (**Tableau 4 et 5**), avec un total de 11 articles a analyse, afin de voir l'intérêt de la Vitamine D3 sur l'évolution de la maladie asthmatique d'origine allergique. Au total, nous avons pris , 20 études transversales, 15 cas/témoins, 4 cohorte, 1 études d'interventions. Avec 20 articles pour répondre au premier questionnaire et 14 articles pour répondre au second.

1-Etude de la corrélation de la vitamine D avec les paramètres pyrométriques chez les enfants et les adultes

Pour les valeurs de la vitamine D (**Tableau 2 et3**) , nous avons trouvé que la moyenne était inférieur a 20ng/ml , dans dix études (**Janeva- Jovanovska,E et al 2017 ; Tamasauskiene,L et al 2015 ; Samrah,S et al2014 ; Kang, Q et al 2018 ; BaiY J , DaiR J, 2018 ; Ozdogan ,S et al 2017 ; Havan, M, et al2017 ; Havan,M, et al 2017 ; Havan,M, et al 2017 ; Chinellato I, al 2011**) , une valeur comprise entre 20 et 30 ng/ml , dans cinq études(**Krobtrakulchai, W 2013 ; Batma Z ,SB e al 2018 ; Korn,S et al2013 ; Columbo,M et al,2014 ; Boonpiyothad,T et al2016**) , dans trois études (**Alyasin S, et al 2011 ; Gupta,A et al 2012 ; Li,F et al,2011**) , la moyenne était supérieur à 30 ng/ml , seulement , l'études de (**Montero-Arias,Fet al 2013 ; Chinellato I ,al 2011**) , n'a pas évalué ce paramètre. La moitié de la population asthmatique présente une valeur de vitamine D, trop basse (inférieur a 20ng/ml) .

Pour la corrélation entre la vitamine D et le FEV1%. Une association positive fut trouvée entre les deux paramètres (r : 0.79, P<0.001) (**BaiY J , DaiR J, 2018**) , une absence d' association dans le travail de l'équipe de (**Ozdogan ,S et al 2017**) avec un r-0,184 et un P non significative

, cependant, la majorité des études ne sont pas intéressées à la relation. L'étude de la corrélation entre vit D et rFEV1 a montré une association positive dans 20% des articles analysés (**Alyasin S, et al 2011 ; Chinellato I, al 2011 ; Gupta,A et al 2012 ; Havan,M, et al 2017**), une association négative, dans l'étude chinoise ($r : -0,568, P : 0,103$). En revanche, il n'y avait pas de corrélations significatives entre la vitamine D sérique et le FEV (r partiel = 0,09, P = 0,339), la CVF (r partiel = -0,007, P = 0,944) (**krobtrakulchai,w et al 2013**), après ajustements pour le sexe et l'âge.

Une association positive entre vit D/ coefficient de Tiffeneau, était trouvé dans 07 Études (**Alyasin S, et al 2011 ; Krobtrakulchai, W 2013 ; Havan,M, et al 2017 ; Havan,M, et al 2017 ; Havan,M, et al 2017 ; BaiY J , DaiR J, 2018 ; Kang, Q et al 2018**). Plus que la moitié des travaux sur la population adulte n'a pas mesuré ce rapport. L'association la plus forte était de $r : 0,72$ et $P < 0,05$ (**Tamasauskiene,L et al 2015**).

2- Etude de l'effet de la supplémentation de la vitamine D 25OH sur la population d'étude.

Pour la deuxième partie de l'étude, nous comparons la concentration de la vitamine D 25 OH avant et après la suppléments chez les enfants et les adultes asthmatiques, (**tableau 04 et 05**). Nous avons analysé au total 11 articles. Pour la concentration de la vitamine D-25 OH avant l'intervention, toutes les études analysées, ont présenté des valeurs inférieure a 30 ng/ml, 50% des travaux montrent une moyenne de vit D inférieure a 20ng/ml. En revanche, deux études avaient une moyenne de 35 ng/ml (**Majak et al., 2011**), et 49,8 ng/ml (**Martineau A.R .et al., 2015**).

La supplémentation de la vitamine D, a donné des chiffres important de cette vitamine, une valeur de 42ng/ml fut observée dans l'étude de (**KERLEY C.P. et al 2016**), avec un résultat sur la diminution de l'absentéisme scolaire due à l'asthme, cependant les paramètres de la spiromètre n'ont montré aucune différence significative vis-à-vis du groupe placebo. Une étude américaine, a montré une élévation de la moyenne de la vit D ($22,5 \pm 4,6$ vs $49,4$ (95% CI, 44.9- 53.9) après une supplémentation annuelle finale de 1440.000IU. Cependant, cela n'a pas donné un effet important sur le taux d'hospitalisation chez les asthmatiques sévères. L'étude de l'équipe, (**Baris et al., 2014**) faite sur 50 enfants, répartie en trois groupe, immunothérapie avec supplémentation en vitamine D, immunothérapie seule et pharmacopée. Les résultats ont montré après un an d'essai Clinique que, le total asthme symptôme score (TASS), le total

symptôme score (TSS), et la totale médication scores (TMS), étaient significativement plus bas dans les deux premiers groupes, par rapport au troisième, à la fin de l'année. En revanche, le TASS était nettement plus bas dans le premier groupe par rapport aux deux autres groupes. (p :0.001). Une augmentation du FEV1 et diminution des exacerbations de l'asthme, fut observée dans l'étude de (**Majak et al., 2011**), après une supplémentation de 90.000IU, et l'atteinte d'un seuil de $36,1 \pm 13,9$ ng/ml de vit D, chez des asthmatiques, nouvellement diagnostiqués. L'étude japonaise (**Tachimoto et al., 2016**) a montré une élévation du score GINA, et CACT, après supplémentation de la vitamine D, avec une différence significative vs le groupe placebo (P : 0.015, P : 0,004). Au total, cinq études parmi les neuf, n'ont pas montré un effet particulier de la vitamine D chez les patients avec un asthme sévère particulièrement.

L'évaluation de l'effet de la vitamine D après supplémentation, chez les adultes (**Tableau 5**), a montré, une hausse de la vitamine D dans les deux études.

Une petite différence dans la diminution de la dose de ciclesonide requise pour maintenir le contrôle de l'asthme ($111.3 \mu\text{g/d}$ [95% CI, 102.2–120.4 $\mu\text{g/d}$] dans le groupe vitamine D3 vs $126.2 \mu\text{g/d}$ [95% CI, 117.2–135.3 $\mu\text{g/d}$] dans le groupe placebo ; différence of $14.9 \mu\text{g/d}$ [95% CI, 2.1–27.7 $\mu\text{g/d}$]). (**Castro et al., 2014**), cependant, Vitamine D3 n'influence pas les exacerbations sévères (adjusted HR 1.02, 95% CI 0.69 to 1.53, p=0.91) et les infections respiratoires supérieures (adjusted HR 0.87, 95% CI 0.64 to 1.16, p=0.34). (**Martineau A.R. et al., 2015**). Aucun effet

Tableau 2 : Etude de la corrélation de la vitamine D avec les paramètres spirométriques chez les enfants (n : 11)

Auteur (Année)	Pays	Type de Recherche	Nombre Patients	Agés	Technique dosage vit D	Taux de vitamine D (ng /ml)	rFEV1% / vit D	rFEV1 / vit D	FEV1/VC corrélation
Alyasin S, et al 2011	L Iran	transversale	50	9,31 ± 2,67	RIA	49,29±21,44 ↓ 123,03±53,51nmol/l	NG	0,564 P=0,024	r =0,561 P=0,026
Chinellato I, al 2011	Italie	transversale	75	9,6 ± 1,7	CLIA	NG	0,16 P=0,16	NG	r = - 0,15 P=0,14
Chinellato I, al 2011	Italie	transversal	45	10(9-11)	RIA	19,7±5,778ng ↓ 49,17±14,42nmol /l	NG	0,32 P=0,037	NG
Gupta, A et al 2012	Royaume- Uni	transversale	86	11,7	HP LC	34,08±19,8ng ↓ 85,06±49,42nmol/l	NG	0,43 P<0,001	NG
Krobrakulchai, W 2013	Thaïlande	transversale	125	10,8 ± 3,0	ECLIA	27,8±8,6ng ↓ 69,39±21,47nmol/l	NG	0,09 P=0,339	r=0,124 P=0,190
Havan, M, et al 2017	Turquie	transversale	38	10,28 ± 2,70	CLIA	14,44±6,20ng ↓ 36,04±15,48nmol/l	NG	0,122 P=0,471	r= 0,633 P=0,190

Havan, M, et al 2017	Turquie	transversale	20	10,28 ± 2,70	CLIA	14,44±6,20ng ↓ 36,04±15,48nmol/l	NG	0,136 P=0,172	r=0,136 P=0,104
Havan, M, et al 2017	Turquie	transversal	14	10,28 ± 2,70	CLIA	14,44±6,20ng ↓ 36,04±15,48nmol/l	NG	0,167	r=0,549 P=0,228
Ozdogan, S et al 2017	Turquie	transversal	71	11,97 ±1,93	LC-MS/MS	11,8±10,3ng ↓ 29,45±25,71nmol/l	-0,184 P=0,12	-0,17 P=0,15	r=-0,22 P=0,15
Bai Y J, Dai R J, 2018	Chine	Cas- témoin	117	8,52 ± 2,37	CLIA	6,9±1,77ng ↓ 17,22±4,42nmol/l	0,79 P<0,001	NG	r=0,7 P<0,001
Batma Z, SB e al 2018	Turquie	Cohorte	30	11,74 ± 2,4	HPLC	25,74±9,06ng ↓ 64,25±22,61nmol/l	0,483 P=0,031	NG	NG
Kang, Q et al 2018	Chine	Cas- témoin	96	6,56 ± 1,38	ELISA	18,89±3,63ng ↓ 47,15±9,06nmol/l	NG	r= -0,568 P=0,103	r= 0.345 P=0.317

NG Non donné, RIA Radio-immuno dosage, CLIA Dosage immunochimiluminescent, HPLC Chromatographie

liquide haute performance, ECLIA Dosage immunologique par électroluminescence, ELISA Dosage immuno-

enzymatique, LC-MS/MS Chromatographie liquide spectrométrie de masse en tandem, USA États-Unis, Royaume-Uni

Royaume-Uni

Tableau3 : Etude de la corrélation de la vitamine D avec les paramètres spirométriques chez les adultes asthmatique (n : 8)

Auteur (Année)	Pays	Recherche	Patients	Agés	Mesure	Taux de vitamine D (ng /ml) (mmol/l)	rFEV1 %	rFEV1	VF	rFEV1/C
Li,F et al,2011	Chinois	transverse	435	42,6 ± 1,6	ELISA	Valeur médiane 30,53 ng/ml ↓ 76,20 nmol/l	r=0,12 P=0,02	NG	NG	
Korn,S et al2013	Allemane	transverse	280	45,0 ±13,8	RIA	25,6 ±11,8ng ↓ 63,90±29,45nmol/l	r=0 ,235 P<0,001	NG	NG	
Montero-Arias,Fet al 2013	U.S.A	transversal	121	48,1 ± 15,7	ELISA	NG	NG	0 ,173	NG	
Columbo, M et al,2014	U.S.A	transversal	28	72,6 ±5,8	NG	24,3 ±9,2 ng ↓ 60,65±22,96 nmol/l	r=0 ,34 P=0,08	NG	0.11 P=0,58	
Samrah,S et al2014	Jordanie	Cas - témoin	68	41 ± 13,7	HPLC	8,3 ±3,20ng ↓ 20,72 ±7,99 nmol/l	NG	NG	NG	
Tamasauskiene,L et al 2015	Royaume-Uni	Cas - témoin	85	46,41 ± 1,54	ELISA	14,36 ±0,57 ng ↓ 35,84±1,42nmol/l	NG	-0 ,06	0 ,72 P<0,05	
Boonpiyot had,T et al2016	Thaïlande	transversale	47	63,48 ± 11,79	HPLC	23,84±8,89ng ↓ 59,50±22,19 nmol/l	NG	NG	NG	
Janeva-Jovanovska,E et al 2017	Macédoine	transversale	30	NG	ECLIA	15,26 ±5,80 ng ↓ 38,09 ±14,50 nmol/l	NG	-0,1005	NG	

NG Non donné, RIA Radio-immuno dosage, CLIA Dosage immunochimiluminescent, HPLC Chromatographie liquide haute performance, ECLIA Dosage immunologique par électroluminescence, ELISA Dosage immunoenzymatique, LC-MS/MS Chromatographie liquide spectrométrie de masse en tandem, USA États-Unis, Royaume-Uni Royaume-Uni. n : nombre d'article.

Tableau4 : Etude de la supplémentation de la vitamine D chez les enfants asthmatiques.

(n = 9) :

Résultats	Comparai		Population n	Etude	Autreurs (Réf)					
	Vit D 25(OH), ng/ml	Vitamine D dose								
Augmentation du FEV1 et diminution des exacerbations de l'asthme.	36,1 ±13,9 1	500 IU quotidiennement +budésonide 800 U _g .	Nouvellement diagnostique Budésonide 800 U _g . jour -1	Lodz 5 – 18	MAJAK et al., 2011					
	31.2 10.1 ng/ml, P = 0,00730	650 IU quotidiennement + SCTT				Persistant léger à modéré	Turquie 5 – 15	BARIS 2014		
	42	2000 IU quotidiennement				Modéré à sévère	Irlande 6 – 16	KERLEY 2016		
Plus bas dans le groupe immunothérapie + Vit D suppl. et immunothérapie seule. Vs groupe pharmacopée P<0,001	90.000IU	234.000IU	19 ±9 ng.ml-1	48	2011					
						6mois	12mois	Immunothérapie +vitamine D	17	2014
						15 semaines	23,2±8,9			
Une baisse significative de l'absentéisme scolaire due a l'asthme vs control (1 vs. 5 days, p = 0.04) Aucun changement dans la spirromètre FEV1 (+2.5 vs. -4; p = 0.06)	Dose	210.000IU	23,2±8,9	48	2011					
						durée	6mois	Immunothérapie +vitamine D	17	2014
						Vit D25(OH)	35,1 ±16,9			
Augmentation du FEV1 et diminution des exacerbations de l'asthme.	Comparai	Vitamine D dose	Population n	Etude	Autreurs (Réf)					
						Vit D 25(OH), ng/ml	500 IU quotidiennement +budésonide 800 U _g .	Nouvellement diagnostique Budésonide 800 U _g . jour -1	Lodz 5 – 18	MAJAK et al., 2011
Plus bas dans le groupe immunothérapie + Vit D suppl. et immunothérapie seule. Vs groupe pharmacopée P<0,001	90.000IU	234.000IU	19 ±9 ng.ml-1	48	2011					
						6mois	12mois	Immunothérapie +vitamine D	17	2014
						15 semaines	23,2±8,9			
Une baisse significative de l'absentéisme scolaire due a l'asthme vs control (1 vs. 5 days, p = 0.04) Aucun changement dans la spirromètre FEV1 (+2.5 vs. -4; p = 0.06)	Dose	210.000IU	23,2±8,9	48	2011					
						durée	6mois	Immunothérapie +vitamine D	17	2014
						Vit D25(OH)	35,1 ±16,9			

	GINA était significativement amélioré dans le groupe vitamine D par rapport au groupe placebo (p= 0,015) • Child Hood asthma control test (CACT) Scores, un résultat secondaire, ont également été significativement (p=0,004) améliorés dans la vitamine D.					
34,3	Non mesuré		non mesuré		49,4 (95% CI, 44.9- 53.9)	18.1±7.1
800 IU quotidiennement	<5 ans :300000 IU statisme suivi de 400IU.JOUR -1		<30Kg :300000 IU >30Kg : 600000IU		4000IU quotidiennement	1000 IU quotidiennement
32.000IU	<5 ans : 446000IU, >5 ans :		<30Kg :420000 IU, >		1440.000IU	270.000IU
2mois	12mois		3mois		12mois	9mois
28,5 ±7,4 ng.ml-1	15,1 ±5,4		16,5 ±2,2		22,5 ±4,6 ng.ml-1	11,6 ±4,6
Toute gravité	Modéré à sévère		Légère a modéré		Modéré à sévère	Asthme persistant tout de gravité
placebo	400 UI de vitamine par jour *12 mois , dose		Placebo		Placebo ± fluticasone	Placebo
89	231		84		192	250
6 - 15	2 - 14		3 - 18		6 - 16	4 - 12
Japon	Qatar		Thaïlande		Pittsburgh , pennsylvanie	Inde
2016	2017		2019		2020	2021
TACHIMOTO	ALANSARI		SWANGTRAKUL		FORNO	JAT

FEV1 : 75,3(26,5) vs 97,3(14,4) après supplémentation.
Aucune différence significative vs le groupe placebo
C-ACT dans les deux groupes (médian [first-third quartile] scores était 25 [24-26] dans les 2 grp, p = 0.7)
35,47(10)
2000IU quotidiennement + stéroïdes inhalés
180.000 IU
3mois
15,8 ±8,2
Modéré
Placebo ±stéroïdes inhalés
60
6 - 11
Inde
2021
THAKUR

; 25 (OH)D : 25 - hydroxy vitamine D ; UI : Unité internationale ; SCIT : Immunothérapie sous-cutanée ; CSI : corticostéroïde inhalé ; ACT : test de contrôle de l'asthme ; FEV1 : volume expiratoire maximal en 1 S ; GINA : Initiative mondiale pour l'asthme ; FOT : technique d'oscillation forcée ; C-ACT : test de l'asthme de l'enfant : en mois, sauf indication contraire, TASS : score total des symptômes d'asthmes, TSS: score total des symptômes, TMS: scores totaux de médicaments, GINA: initiative mondiale pour L'asthme , CACT: test de contrôle de L'asthme chez l'enfant.

Tableau 05 : caractéristiques des essais inclus sur la supplémentation de la vitamine D chez les adultes asthmatiques (n=2) .

Auteur	Castro	Martineau (VIDIAs)
année	2014	2015
Pays	USA	Royaume - uni
Male , femelle %	32 :68	44 :66
Age moyen (SD)	39,2 (12,9)	47,9 (14,4)
Sérum initial moyen 25(OH)D ng /ml (SD)	18.8	49,8
Posologie de vitamine D	28 semaines	1 an
Dose et fréquence du bras d'intervention en vitamine D	Ciclésionide inhalé + 100000 UI bolus une fois puis 4000 UI / jour (vitamine D3)	3ng / 2 – mois (vitamine D3)
Taux de vitamine D après supplémentation	19,9	49,4
Vitamine D Tn	41.8	69,4
Amélioration/ altération	Il n'y a pas eu d'amélioration des symptômes d'asthme	Il n'y a pas eu d'amélioration des symptômes d'asthme
Résultats respiratoires	Une petite différence dans la diminution de la dose de ciclesonide requise pour maintenir le control de l'asthme (111.3 µg/d [95% CI, 102.2–120.4 µg/d] dans le groupe vitamin D3 vs 126.2 µg/d [95% CI, 117.2–135.3 µg/d] dans le groupe placebo ; différence of 14.9 µg/d [95% CI, 2.1–27.7 µg/d]). Y'a pas de différence sigficative dans les autres paramètres.	Vitamine D3 n'influence pas l'exacerbation sévère (adjusted HR 1.02, 95% CI 0.69 to 1.53, p=0.91) et les infections respiratoires supérieurs (adjusted HR 0.87, 95% CI 0.64 to 1.16, p=0.34).

25 (OH) D Abréviations RTI: URI (infection respiratoire supérieure); Score CAT (Test d'évaluation de la MPOD).

ASUI (index utilitaire de symptôme d'asthme).

IV. Discussion :

La prévalence de l'asthme chez les enfants a augmenté au cours des cinq dernières décennies et c'est maintenant l'une des maladies chroniques les plus courantes chez les enfants de moins de 18 ans, affectant environ 6,3 millions d'enfants dans le monde. (S.C.Hall and D.k. Agrawal 2017).

De plus, les seuils de catégorisation et les définitions de la carence, de l'insuffisance et de la suffisance en 25(OH)D variaient d'une étude à l'autre. Les niveaux catégoriques les plus fréquemment utilisés pour décrire le déficit, l'insuffisance et la suffisance sérique en 25(OH)D étaient < 20 ng/ml (50 nmol/l), $20-29,9$ ng/ml ($50-74,9$ nmol/l) et ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l), respectivement (Liu et al.2019).

En 2011, Finklea et al. Ont recensé dix-sept études sur les relations entre vitamine D et asthme : neuf études chez l'enfant, trois chez l'adulte, cinq chez la femme enceinte. Chez l'enfant, les études, rétrospectives ou transversales, donnent des résultats variables : un taux insuffisant (< 30 mg/l) est associé à un risque accru d'hospitalisation chez les asthmatiques de six-quatorze ans et à une augmentation de l'hyperréactivité bronchique (HRB); une augmentation du risque d'exacerbation sévère est associée au déficit en vitamine D (< 30 mg/l); le déficit en 25(OH)D augmente le risque de mauvais contrôle de l'asthme chez les enfants de cinq-onze ans; toutefois, cette étude rétrospective ne détecte pas de lien entre déficit en vitamine D et asthme. (Bener A et al 2012). Ont montré que les enfants déficitaires en vitamine D avaient un risque élevé d'avoir un asthme. La prévalence du déficit en 25(OH) D était plus fréquente chez les asthmatiques (68,1 %) que chez les témoins (36,1 %) ($p < 0,001$). Les déficits sévères étaient 2,5 fois plus fréquents chez les asthmatiques (26,3 versus 11 %); les déficits modérés l'étaient un peu moins (41,8 versus 25,1 %). Selon la méthode des odds ratio, le déficit en vitamine D était fortement lié à l'asthme (OR : 4,82; IC à 95 %: 2,41-8,63; $p < 0,001$). Chez l'adulte, deux études transversales ont montré un lien entre HRB et valeurs basses de 25(OH)D. Par contre, Dans une étude écossaise cas-témoins, le statut en vitamine D n'influçait pas l'asthme (G – Dutau , Toulous et al 2013).

La supplémentation en vitamine D3 à 4000 UI/j semble efficace pour atteindre une suffisance en vitamine D chez la plupart des enfants âgés de 6 à 16 ans avec des niveaux de vitamine D entre 14 et 29 ng/mL (Forno et al., 2020).

Le développement de l'asthme est associé au grand nombre de marqueurs immunologiques. La prévalence de l'asthme et les taux de carence en vitamine D ont augmenté dans le monde (A. Turkeli, O. Ayaz, A et al 2016).

Le taux de 25(OH)D circulante est le reflet de l'imprégnation en vitamine D. Le diagnostic d'insuffisance en vitamine D est affirmé par le dosage de la 25(OH)D dans le sérum et non par celui de la 1,25(OH)2D, réservé à des situations très particulières (par exemple le diagnostic des rachitismes vitamino-résistants). Les taux de 25(OH) D permettant d'assurer les fonctions physiologiques sont discutés, un taux minimum de 30 ng/ml (75 nmol/l) étant recommandé. Il existe de grandes variations selon l'exposition solaire, les saisons (concentration plus élevée en fin d'été qu'en fin d'hiver), la pigmentation cutanée, le poids, le mois de naissance. Les méthodes de dosage sont nombreuses, non standardisées, utilisant des références variables selon les méthodes. Le suivi d'un patient doit toujours être effectué avec la même technique de dosage. La carence en vitamine D est définie par un taux de 25(OH)D inférieur à 10 ng/ml, l'insuffisance par des valeurs comprises entre 10 et 30 ng/ml pour certains auteurs ou inférieures à 20 ng/ml pour d'autres. Certains proposent quatre états du statut en vitamine D: déficit sévère (< 10 ng/ml); déficit modéré (10 à 19 ng/ml); déficit léger (20 à 29 ng/ml); taux normal ou optimal (30-80 ng/ml). Les taux de vitamine D nécessaires aux actions immunitaires restent inconnus (G – Dutau, Toulous et al 2013).

Tableau 06 : Classification du statut en vitamine D mesuré dans le sérum

Par le taux de 25(OH)D et défini par l IOM (Institut de médecine des Etats – Unis) (G – Dutau , Toulous et al 2013)

	Taux sérique de 25 (OH)D
○ Déficient	< 30 nmol / l
○ Insuffisant	≤ 50 nmol / l
○ Normal	50 – 125 nmol / l

Des taux de 25(OH)D > 75 nmol / l ne sont pas associés à un bénéfice clinique accru .

De plus, les participants dont les niveaux de vitamine D sont insuffisants ou déficients ont une fonction pulmonaire légèrement plus faible que ceux dont les niveaux sont suffisants. L'examen des études incluses a révélé une certaine hétérogénéité dans la durée du traitement, le seuil de catégorisation et la population. Les résultats de notre recherche ont confirmé les résultats rapportés par (**Zhang LL et al 2014**), dans lesquels une carence en vitamine D reflétait une diminution remarquable de la fonction pulmonaire chez les enfants asthmatiques. Cependant, nos preuves sont beaucoup plus solides, car nous avons inclus des études publiées plus récentes (**Liu et al.2019**).

L'étude **NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey 2005 2006)** a testé l'association entre le déficit en 25(OH) D (< 15 ng/ml) et les sensibilisations IgE-dépendantes à 17 allergènes chez 3136 enfants et adolescents et 3454 adultes (**G – Dutau , Toulous et al 2013**). Chez les enfants et les adolescents, une sensibilisation à 11 des 17 allergènes testés était plus fréquente chez les sujets déficitaires en 25(OH) D. Après correction statistique, la comparaison des sujets déficitaires (< 15 ng/ml) et des sujets normaux (> 30 ng/ml) montrait que le déficit en vitamine D était significativement associé ($p < 0,01$) aux sensibilisations à certains allergènes : arachide (OR : 2,39; IC à 95 % : 1,29-4,45), Ambrosia (OR : 1,83; IC à 95 % : 1,202,80) et chêne (OR : 4,75; IC à 95 % : 1,53-4,94) (**G – Dutau , Toulous et al 2013**). Des sensibilisations à 8 autres allergènes, chien, blattes, Alternaria, crevette, seigle, dactyle (Cynodon dactylon), bouleau, chardon, étaient moins liées au déficit en 25(OH)D ($p < 0,05$ mais $> 0,01$) (**G – Dutau , Toulous et al 2013**). Chez les adultes, par contre, il n'y avait pas de lien entre sensibilisation allergénique et déficit en 25(OH)D (**G – Dutau , Toulous et al 2013**). Comme les autres travaux de ce type, cette étude observationnelle comporte de nombreuses limites, mais les auteurs ont réduit les variations géographiques potentielles en effectuant les prélèvements pour les dosages de vitamine D pendant l'été dans les Etats du sud et pendant l'hiver dans les Etats du nord des Etats-Unis (**G – Dutau , Toulous et al 2013**).

La vitamine D existe également sous forme de suppléments médicamenteux ou d'aliments enrichis. Différentes spécialités contiennent, à doses variées, soit de la vitamine D2 soit de la vitamine D3, sous des formes plus ou moins hydroxylées. Dans le cas où l'alimentation et la synthèse cutanée ne suffisent pas à obtenir des taux plasmatiques de vitamine D corrects, ces suppléments peuvent constituer alors une autre source de vitamine D, parfois même la source principale (**Mistretta VI,et al 2008**).

La vitamine D n'a pas diminué les exacerbations de l'asthme, le besoin de visites d'urgence/imprévues ou les hospitalisations pour crises d'asthme. des preuves de très faible certitude suggèrent que la vitamine D adjuvant n'améliore pas non plus la fonction pulmonaire. Extrêmement peu de participants (0,8 %) ont présenté des événements indésirables graves (à l'exception de l'hospitalisation due à une crise d'asthme) et aucun n'a été attribué à la supplémentation en vitamine D (**J.kumar et al 2021**)

Il y avait une grande variabilité dans les caractéristiques de la population (race, ethnicité, gravité des maladies et niveaux de vitamine D), intervention (dose, durée et suivi) et résultat (définition des scores de contrôle d'attaque, de traitement et d'asthme). Bien que nous ayons essayé de répondre à ces variabilités en effectuant des analyses appropriées, nous ne savons pas l'impact sur nos résultats d'étude. On peut soutenir que la posologie de la supplémentation en vitamine D était relativement faible dans certains essais et beaucoup pourraient ne pas avoir obtenu des niveaux de vitamine D normaux, ce qui aurait pu avoir affecté les résultats. Cependant, il est peu probable qu'il soit précis que les essais utilisant très haut (jusqu'à 500 000 UI) ne trouvaient pas non plus d'effet bénéfique (**J.kumar et al 2021**).

Dans cette étude, il n'y avait pas de différences significatives dans les taux sériques de vitamine D entre les niveaux de contrôle de l'asthme, ce qui est incompatible avec les résultats des études précédentes. Gupta et al. ont rapporté que les enfants souffrant d'asthme sévère réfractaire présentaient des taux de vitamine D inférieurs à ceux dont l'asthme était modérément contrôlé. (**Chinellato et al 2011**). Ont étudié la corrélation entre les niveaux sériques de vitamine D et le contrôle de l'asthme et ont trouvé une corrélation positive entre les niveaux de vitamine D et le contrôle des symptômes de l'asthme (**Krobtrakulchai et al.2013**)

il a été démontré qu'une carence en vitamine D prédispose les enfants aux infections respiratoires et cette prédisposition est beaucoup plus forte chez les enfants asthmatiques. À l'inverse, il a été démontré que la supplémentation en vitamine D diminue l'incidence des infections respiratoires, qui déclencheur de l'exacerbation de l'asthme (**Chinellato et al 2011**).

La vitamine D joue un rôle essentiel dans l'immunité innée et adaptative en activant des peptides antimicrobiens, tels que la cathélicidine. Ce peptide est connu pour être actif contre une large gamme de bactéries, de virus, de mycobactéries et de Les champignons et sa carence sont liés à une sensibilité plus élevée à l'infection et à l'asthme exacerbations. La vitamine D inhibe également la synthèse et la libération des cytokines associées à la TH1 et de certaines autres molécules, comme l'IL-17, conduisant ainsi à diminution de l'inflammation et une

prolifération de cellules musculaires lisses. En outre, des études récentes ont montré que la réduction des niveaux de vitamine D est associée à une expression accrue de la cytokine nF- α pro-inflammatoire, améliorant un effet pro-inflammatoire dans l'asthmatique Patients. Cette vitamine favorise les cellules T réglementaires et augmente également la synthèse de l'IL-10, entraînant une inhibition des réponses th2 ainsi que de l'inflammation des voies respiratoires et de l'hyperréactivité des voies respiratoires.(**Montero-Arias et al 2013**)

Les infections respiratoires aiguës sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Tout cela a suscité l'intérêt de la communauté scientifique pour l'effet de la supplémentation en vitamine D comme mesure préventive contre les infections respiratoires et autres pathogènes apparentés(**E, Anitua, R, Tierno and H,M, ALkhraisat 2022**).

Dans cet essai clinique randomisé de vitamine D3 ajoutée au ciclésionide chez des patients asthmatiques symptomatiques, la supplémentation en vitamine D3 n'a pas entraîné de réduction significative du taux d'échec ou d'exacerbation du premier traitement. Il n'y avait pas non plus de réduction significative des critères d'évaluation secondaires liés au contrôle de l'asthme, à la fonction des voies respiratoires, à la qualité de vie ou à l'inflammation des voies respiratoires(**Castro 2014**).

V. Conclusion :

Plus que les trois quart des études, montrent une moyenne de vitamine D inférieure à 30ng/ml, une association positive fut trouvée dans la majorité des études entre la vitamine D, FEV1, FEV1%, et le rapport de tiffeneau . la supplémentation de la vitamine D , était bénéfique dans tous les travaux analysés, avec une hausse variable , suivant la posologie donnée. La supplémentation était bénéfique dans la moitié des études analysées, surtout chez les enfants, avec diminution des exacerbations d'asthme, cependant, d'autres n'ont montré aucun bénéfice. Cela est dû probablement, à la faible dose supplémentée de la vitamine D, de l'état des patients, qui diffèrent, d'un asthme léger à un asthme sévère, ainsi qu'à l'absence de standardisation des protocoles de dosage de la vitamine D, et d'un consensus internationale. Cependant, La vitamine D, semble jouer un rôle dans le cas d'asthme léger à intermittent D'autres études interventionnelles sont nécessaires avec des doses de vitamines D plus importantes, à échelle plus large.

Références bibliographiques

- 1- Abboud M, Puglisi DA, Davies BN, et al. 2013. Evidence for a specific uptake and retention mechanism for 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in skeletal muscle cells. *Endocrinology* 154: 3022–3030.
- 2- Abdulbari Bener^{1,2,3}, Mohammad S. Ehlayel^{4,5}, Hale Z. Bener^{1,2}, Qutayba Hamid⁶
¹Department of Medical Statistics and Epidemiology, Hamad Medical Corporation, Department of Pediatrics, Section of Pediatric Allergy and Immunology, Hamad Medical Corporation, Doha, ²Departments of Public Health and ⁵Paediatrics, Weill Cornell Medical College, Ar-Rayyan, State of Qatar, ³Department of Evidence for Population Health Unit, School of Epidemiology and Health Sciences, University of Manchester, Manchester, UK, ⁶Strauss Chair in Respiratory Medicine, Meakins-Christie Laboratories, McGill University, Montreal, Canada et al 2014
- 3- Afrite A, Allonier C, Com-Ruelle L, Le Guen N. L'asthme en France en 2006: prévalence, contrôle et déterminants: Rapport n° 549 (biblio n° 1820). Paris France: Institut de Recherche et Documentation en économie de la Santé, 2011 ISBN : 978-287812-368-5..
Google Scholar
- 4- Agrawal T, Gupta GK, Agrawal DK (2013) Vitamin D supplementation reduces airway hyperresponsiveness and allergic airway inflammation in a murine model. *Clin Exp Allergy* 43: 672–683. doi: 10.1111/ cea.12102 PMID:23711130
- 5- Alansari k, Davidson BL , yousefki, et al. Rapid vs maintenance vitamin D supplementation in deficient children with asthma to prevent exacerbations. *chest* 2017; 152:527 - 536.
- 6- Ali, N.S., and Nanji, K. (2017). A Review on the Role of Vitamin D in Asthma. *Cureus* 9, e1288
- 7- Alyasin S, Momen T, Kashef S, Alipour A, Amin R. The relationship between serum 25 hydroxy vitamin d levels and asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3:251–5.

- 8-** A.M. Ali, S. Selim, M.M. Abbassi, et al., Effect of alfacalcidol on the pulmonary function of adult asthmatic patients: A randomized trial, *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 118 (2017) 557–563. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2017.02.014>.
- 9-** Anageswari, G. Prathiksha, M. Rajanandh, Effectiveness of vitamin D3 in severe persistent asthmatic patients: A double blind, randomized, clinical study, *J. Pharmacol. Pharmacother.* 6 (2015) 142. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.162022>.
- 10-** A. TURKELI¹, O. AYAZ², A. UNCU³, B. OZHAN⁴, V.N. BAS², A.K. TUFAN², O. YILMAZ⁵, H. YUKSEL⁵ *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016.
- 11-** Bai YJ, Dai RJ. Serum levels of vitamin a and 25-hydroxyvitamin D3 (25OHD3) as reflectors of pulmonary function and quality of life (QOL) in children with stable asthma: a case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e9830.
- 12-** Baris S, Kiykim A, Ozen A, et al. Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite. *Allergy* 2014;69:246-253.
- 13-** Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-178.
- 14-** Batmaz SB, Arikoglu T, Tamer L, Eskandari G, Kuyucu S. Seasonal variation of asthma control, lung function tests and allergic inflammation in relation to vitamin D levels: a prospective annual study. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35:99–105.
- 15-** BENER A., EHLAYEL M.S., TULIC M.K., HAMID Q. : «Vitamin D deficiency as a strong predictor of asthma in children», *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2012; 157 : 168-75.
- 16-** Boonpiyathad T, Chantveerawong T, Pradubpongsa P, Sangasapaviliya A. Serum vitamin D levels and vitamin D supplement in adult patients with asthma exacerbation. *J Allergy (Cairo)*. 2016;2016:4070635.
- 17-** Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. 2008. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 29: 726–776.
- 18-** Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. (2009) Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 765–771. doi: 10.1164/rccm.200808-1361OC PMID: 19179486

- 19- Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamin D: skeletal and extra skeletal effects; recommendations for good practice. *Presse Med.* 2009 Jan;38(1):43-54.
- 20- Brown, S.D., Calvert, H.H., and Fitzpatrick, A.M. (2012). Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol* 4, 137–145..
- 21- C.P. Kerley, K. Hutchinson, L. Cormican, et al., Vitamin D3 for uncontrolled childhood asthma: A pilot study, *Pediatr. Allergy Immunol.* 27 (2016) 404–412. <https://doi.org/10.1111/pai.12547>.
- 22- Castro M, King TS, Kunselman SJ, Cabana MD, Denlinger L, Holguin F, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels : the VIDA randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2083 - 91.
- 23- Charoenngam, N., and Holick, M.F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* 12.
- 24- Chinellato I, Piazza M, Sandri M, Peroni D, Piacentini G, Boner AL. Vitamin D serum levels and markers of asthma control in Italian children. *J Pediatr.* 2011;158:437–41.
- 25- Christakos, S, Dhawan, P, Verstuyf, A, Verlinden, L et Carmeliet, G. (2015). Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and Pleiotropic effect. *Physiol Rev* 96: 365408, 2016. Doi:10.1152/physrev.00014.2015.
- 26- Cogan E. Vitamin D supplementation: why and how?. *Rev Med Brux.* 2011 Sep;32(4):353-61.
- 27- Columbo M, Panettieri RA Jr, Rohr AS. Asthma in the elderly: a study of the role of vitamin D. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10:48.
- 28- D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M, S. Holgate facteurs de risque environnementaux et l'asthme
- 29- David A Joliffe, PhD, Lauren Greenberg, MSc, and Richard L Hooper, PhD Centre for Primary Care and Public Health, Blizard Institute, Barts and The London School of Medicine and Dentistry 2018
- 30- De Vernejoul, M. C., & Marie, P. Cellules osseuses et remodelage osseux. *Médecine/sciences*, 1993, 9 (11), pp. 1192-203..

- 31-** Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, et al. 2012. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 20: 1444–1448.
- 32-** Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. 2005. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 289: F8–28.
- 33-** Eduardo Anitua a,b,*, Roberto Tierno a,b, Mohammad Hamdan Alkhraisat. Current opinion on the role of vitamin D supplementation in respiratory infections and asthma/COPD exacerbations: A need to establish publication guidelines for overcoming the unpublished data. *Clinical Nutrition* 41 (2022) 755e777.
- 34-** FINKLEA J.D., GROSSMANN R.E., TANGPRICHA V. : «Vitamin D and chronic lung disease : a review of molecular mechanisms and clinical studies», *Adv. Nutr.*, 2011; 2:244-53.
- 35-** Forno E, Bacharier LB, Phipatanakul W, et al. Effect of vitamin D3 supplementation on severe asthma exacerbation in children with asthma and low vitamin D levels: the VDKA randomized clinical trial - *JAMA* 2020; 324:752- 760.
- 36-** G. Dutau, Toulouse D. De la vitamine-2013-Edimark.fr .
- 37-** Gupta A, Sjoukes A, Richards D, Banya W, Hawrylowicz C, Bush A, Saglani S. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1342–9.
- 38-** Havan M, Razi CH, Bulus AD, Koksal AO, Andiran N. Effects of 25 hydroxy vitamin D levels on the severity and asthma control in school age asthma patients. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115:336–42.
- 39-** Holick MF, Chen TC, Lu Z, et al. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res* 2007;22(Suppl 2):V28–33.
- 40-** Janeva-Jovanovska E, Dokic D, Jovkovska-Kaeva B, Breskovska G, Goseva Z, Minov J, Trajkov D, Dimitrova-Genadieva M, Zafirovska-Ivanovska B. Relationship between vitamin D, inflammation and lung function in patients with severe uncontrolled asthma. *Open Access Maced J Med Sci.* 2017;5:899–903

- 41- JAT KR, Goel N, Gupta N, et al. Efficacy of vitamin D supplementation in asthmatics children with vitamin D deficiency: a randomized controlled trial (ESDAC trail). *pediatr Allergy Immunol* 2021; 32: 479- 488.
- 42- Jian Liu¹, Yong-Quan Dong², Jie Yin⁴, Jian Yao³, Jie Shen⁴, Guo-Jie Sheng¹, Kun Li¹, Hai-Feng Lv¹, Xing Fang¹ and Wei-Fang Wu *Respiratory Research* Page 2 of 11 (2019).
- 43- Kang Q, Zhang X, Liu S, Huang F. Correlation between the vitamin D levels and asthma attacks in children: evaluation of the effects of combination therapy of atomization inhalation of budesonide, albuterol and vitamin D supplementation on asthmatic patients. *Exp Ther Med.* 2018;15:727–32.
- 44- Kerley CP, Hutchinson K, cormican L, et al. Vitamin D3 for incontrolled childhood asthma: a pilot study *pediatr Allergy Immunol* 2016;27:404-412.
- 45- Korn S, Hubner M, Jung M, Blettner M, Buhl R. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res.* 2013;14:25.
- 46- Krobtrakulchai W, Praikanahok J, Visitsunthorn N, Vichyanond P, Manonukul K, Pratumvinit B, Jirapongsananuruk O. The effect of vitamin d status on pediatric asthma at a university hospital, Thailand. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5:289–94.
- 47- kumar J, kumar p, Goyal JP, et al . Vitamine d supplementation in childhood asthma: a systematic review and meta- analysis of randomised controlled trials . *ERJ open Res* 2022; 8 : 00662-2021 [DOI: 10.1183/23120541.00662-2021].
- 48- Landrier, J-F. (2013). Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d’action. *OCL* 2014, 21(3) D302. DOI: 10.1051/ocl/2014001.
- 49- Li F, Peng M, Jiang L, Sun Q, Zhang K, Lian F, Litonjua AA, Gao J, Gao X. Vitamin D deficiency is associated with decreased lung function in Chinese adults with asthma. *Respiration.* 2011;81:469–75.
- 50- M.E. Jensen, G. Mailhot, N. Alos, E. Rousseau, et al., Vitamin D intervention in preschoolers with viral-induced asthma (DIVA): A pilot randomised controlled trial, *Trials* 17 (2016) 4–11. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1483-1>.

- 51-** M. M.U., S. G.A, M. M.U., et al., Role of vitamin D in prevention of acute exacerbation of bronchial asthma in adults, *J. Postgrad. Med. Inst.* 31 (2017) 310–313. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L617767557>
- 52-** Majak P, ols zowiec- chlebna M, smejda k, et al. Vitamin D supplementation in children may prevent asthma exacerbation triggered by acute respiratory infection. *J Allergy clin immunol* 2011;127:1294-1296.
- 53-** Martineau AR, Maclaughlin BD, Hooper RL, Barnes NC, Greiller CL, Kilpin K, et al. Double-blind randomised placebo controlled trial of bolus-dose vitamin D3 supplementation in adults with asthma (VIDIAS), *Thorax* 2015; 70(5): 451-7.
- 54-** MATILLON YVES et al., (2001). Education thérapeutique des patients asthmatiques, PDF en ligne publié par l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES)..
- 55-** Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, Cavalier E. Vitamin D2 or vitamin D3 ? *Rev Med Interne* 2008 ; 29 : 815-820.
- 56-** Montero-Arias F, Sedo-Mejia G, Ramos-Esquivel A. Vitamin D insufficiency and asthma severity in adults from Costa Rica. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013;5:283–8.
- 57-** Naïs PINLET | Thèse d'exercice | Université de Limoges | 2019 77 Licence CC BY-NC-ND 3.0
- 58-** O'Byrne PM. Global guidelines for asthma management: Summary of the current status and future challenges. *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:511-517.
- 59-** Ozdogan S, Sari G, Aktan IH, Aydin B, Irmak C, Cavdar S. Vitamin D status, lung function and Atopy in children with asthma. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017;27:292–5.
- 60-** Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. (2013) Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev.*
- 61-** Pr François CHABOT (Nancy), Pr Bruno CRESTANI (Paris), Pr Bruno HOUSSET (Créteil), Pr Romain KESSLER (Strasbourg), Pr Charles-H MARQUETTE (Nice), Pr Yves MARTINET (Nancy), Dr Céline SANFIORENZO (Nice), Dr Valérie SELLAM (Nice) 2017.

- 62-** R.A. MurciaSalud, Efficacy of Calcifediol Supplementation in Asthma Control in Asthmatic Patients With Vitamin D Deficiency (ACViD)., NCT:02805907 Available on]. on: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02805907?cond=ACVID&rank=1>; Update 2017 [accessed 16.6.17]
- 63-** Reboul E, Goncalves A, Comera C, et al. 2011. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol. Nutr. Food Res.* 55: 691–702.
- 64-** Samrah S, Khatib I, Omari M, Khassawneh B, Momany S, Daoud A, Malkawi M, Khader Y. Vitamin D deficiency and level of asthma control in women from north of Jordan: a case-control study. *J Asthma.* 2014;51:832–8.
- 65-** Sannette C. Hall, BS; and Devendra K. Agrawal, PhD (Biochem), PhD (MedSci), MBA Department of Clinical and Translational Science, Creighton University School of Medicine, Omaha, Nebraska, 2017
- 66-** Saponaro, F, Alessandro Saba ET Riccardo Zucchi. (2020). An Update on Vitamin D Metabolism. 21,6573. Doi:10.3390/ijms21186573. Repéré à www.mdpi.com/journal/ijms.
- 67-** Schuster I. 2011. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim. Biophys. Acta.* 1814: 186–199.
- 68-** Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:995–1000.
- 69-** SHARIEF S., JARIWALA S., KUMAR J, MUNTNER P., MELAMED ML. : «Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States : results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006», *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011; 127 : 1195-202.
- 70-** Sikorska-Szaflik, H., and Sozańska, B. (2020). The Role of Vitamin D in Respiratory Allergies Prevention. Why the Effect Is so Difficult to Disentangle? *Nutrients* 12, 1801.
- 71-** Sinyor, B., and Concepcion Perez, L. (2021). Pathophysiology Of Asthma. In *StatPearls*, (Treasure Island (FL): StatPearls Publishing), p.

- 72-** St-Arnaud, R., & Naja, R. P. Vitamin D metabolism, cartilage and bone fracture repair. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2011, 347, pp. 48-54.
- 73-** swangtrakul N, Manyakorn w, Mahachokletwattana p, et al. Effect of vitamin D on lung fonction assessed by forced oscillation technique in asthmatics children with vitamin D deficiency. a randomized double blind placebo - controlled trial. *Asian pac J Allergy Immunol* 2019; [<https://doi.org/10.12932/AP-010519-0553>].
- 74-** Tachimoto H, Mezawa H, segawa T, et al. Improued control of childhood asthma with low-dose , short - term vitamin D supplementation: a randomized, double - blind, placebo - controlled trial. *Allergy* 2016;71:1001-1009.
- 75-** Tamasauskiene L, Gasiuniene E, Lavinskiene S, Sakalauskas R, Sitkauskiene B. Evaluation of vitamin D levels in allergic and non-allergic asthma. *Medicina (Kaunas)*. 2015;51:321–7.
- 76-** Thakur C, kumar J , kumar P, et al . Vitamin d supplementation as an adjunct to standard treatment of asthma in children: a randomized controlled trial (VIDASTA trial). *pediatr pulmonol* 2021 : 56 :1427-1433.
- 77-** Zhang LL, Gong J, Liu CT. Vitamin D with asthma and COPD: not a false hope? A systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res*. 2014;13:7607–16.