

La vitamine D : activités biologiques, dosage, résultats et état des lieux au Maroc

Vitamin D: biological activities, essays, results and inventory in Morocco

M. EL KHASMI^{1*}, M. FARH¹, A. IDDAR², EH. TAHRI¹

* elkhasmimohammed@gmail.com

¹ Laboratoire de Physiopathologie et Génétique Moléculaire, Faculté des Sciences Ben M'Sick, Université Hassan II, Casablanca. Maroc

² Unité Biotechnologie et ingénierie des Biomolécules. Division Sciences du vivant. Direction Etudes et Recherche Scientifique. Centre National de l'Energie, des Sciences et des Techniques Nucléaire. Rabat, Maroc

Résumé

La vitamine D est une vitamine liposoluble, biosynthétisée au niveau de la peau et apportée par l'alimentation. Son métabolite actif, le calcitriol, module l'insulinosécrétion et la fonction des lymphocytes, prévient les maladies inflammatoires et protège contre l'athérosclérose. La carence en vitamine D est largement associée à l'ostéoporose, le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies auto-immunes et la dépression. Au Maroc, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est très importante, et touche les deux sexes, les adultes et les enfants. Son étiologie est multifactorielle, et on pourrait citer comme facteurs, les extrêmes d'âge, le sexe féminin, la saison hivernale, un statut socio-économique bas, la malnutrition, le style vestimentaire couvert et l'obscurité. Chez la population marocaine, il est très utile de sensibiliser, prévenir, diagnostiquer et traiter les symptômes de la carence vitaminique D.

Mots-clés : Vitamine D ; hypovitaminose D ; Maroc

Abstract

Vitamin D is a fat-soluble vitamin, biosynthesized in the skin and supplied through food. Its active metabolite, calcitriol, modulates insulin secretion and lymphocyte function, prevents inflammatory diseases and protects against atherosclerosis. Vitamin D deficiency is widely associated with osteoporosis, cancer, cardiovascular disease, diabetes, autoimmune disease, and depression. In Morocco, the prevalence of vitamin D insufficiency is very high, and affects both sexes, adults and children. Its etiology involves several factors such as, age extremes, female sex, winter season, low socioeconomic status, malnutrition, overcast dress style and darkness. In the Moroccan population, it is very useful to educate, prevent, diagnose and treat the symptoms of vitamin D deficiency.

Keywords: Vitamin D; hypovitaminosis D; Morocco



Introduction

Un statut insuffisant en vitamine D peut provoquer le rachitisme chez les nourrissons ou les enfants et l'ostéomalacie chez les adultes [1]. De plus, étant donné que les récepteurs de la vitamine D sont présents dans plusieurs tissus de l'organisme, les connaissances sur son importance et l'impact potentiel d'une carence sur de nombreuses pathologies ne cessent de progresser ces dernières années [1, 2]. Ainsi, le nombre de prescriptions de dosage de la 25-OH-D demandé par la communauté médicale, est en augmentation croissante, dans le but de permettre la mise en place de mesures préventives et thérapeutiques en cas de carence. La présente revue décrit le métabolisme, les sources, le statut et la carence de la vitamine D au Maroc, dans le but de sensibiliser, prévenir, diagnostiquer et orienter le traitement des patients.

Emergence de publications sur la vitamine D

Classiquement, la principale préoccupation de la thérapie à la vitamine D était la prévention du rachitisme et de l'ostéomalacie et peu d'attention était portée sur les autres propriétés de la vitamine D. Cependant, au cours des dernières décennies, un regain d'intérêt pour la vitamine D a été constaté. Ainsi, une recherche bibliographique à l'aide du moteur de recherche PubMed, a montré que le nombre de publications concernant ses implications sur les systèmes extra-squelettiques, ainsi que sur son insuffisance dans la population générale a considérablement augmenté au cours des dernières décennies (Figure 1).

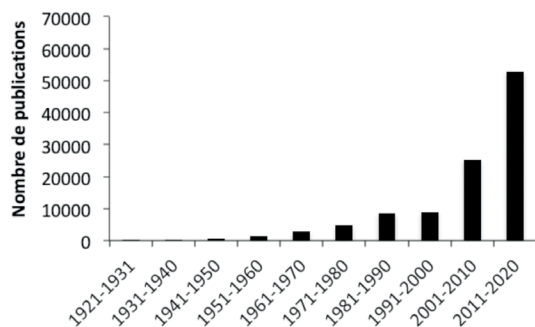


Figure 1 : Evolution de la production scientifique mondiale sur la vitamine D

Ces publications ont couvert le métabolisme, les mutations des enzymes clés, les régulations, les mécanismes d'action, le récepteur, les effets physiologiques osseux et extra-osseux de la vitamine D, ...

Différentes vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble, relativement stable, notamment à la chaleur et stockée dans le foie et le tissu adipeux. Elle pourrait être endogène biosynthétisée au niveau de la peau *via* l'action de l'exposition au soleil (source principale), ou exogène obtenue dans l'alimentation d'origine végétale (vitamine D2 ou ergocalciférol), ou animale (vitamine D3 ou cholécalciférol) (Figure 2).

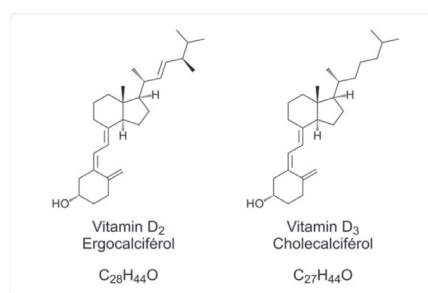


Figure 2 : Structure des vitamines D2 et D3

La vitamine D2 est trouvée dans quelques champignons, mais est en grande partie produite par l'irradiation de la levure pour une supplémentation alimentaire [3].

Au niveau cutané, le rayonnement ultraviolet B, d'une longueur d'onde (290 à 315 nm) convertit le 7-déhydrocholestérol en prévitamine D3. Dans des circonstances normales, cette réaction photochimique contribue à plus de 90 % de la concentration sérique de vitamine D dans le corps humain. Ensuite, la prévitamine D3 subit une isomérisation thermique et est convertie en vitamine D3. Seuls quelques aliments contiennent naturellement une quantité importante de vitamine D3, notamment : le foie des animaux d'élevage, les huiles de foie de poisson, les poissons gras et les jaunes d'œufs. Toutefois, les aliments naturellement

riches en vitamine D sont très peu consommés par la population.

Physiologiquement inertes, la vitamine D₂ et la vitamine D₃ seront converties en 25-hydroxy-vitamine D₂ (25-OH-D₂) et 25-hydroxy-vitamine D₃ (25-OH-D₃) respectivement dans le foie, par la 25-hydroxylase (CYP2R1). La contribution de la 25-OH-D naturellement présente dans les aliments, est largement sous-estimée dans le calcul des apports exogènes de vitamine D. La 25-OH-D₂ et la 25-OH-D₃ se trouvent dans la circulation sous trois formes : libre (<1 %), liée à l'albumine (10-15 %) et liée à la DBP (*D-Binding-Protein*) (85-90 %) [3]. La 25-OH-D₂ et la 25-OH-D₃ biologiquement inactives, seront ensuite converties au niveau rénal, en la forme la plus active de vitamine D (1,25 dihydroxyvitamine D ou calcitriol) par la 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1). Cette dernière hydroxylation n'est pas exclusivement rénale et peut avoir lieu dans d'autres tissus et cellules de l'organisme. Le calcitriol induit l'expression de la 24-hydroxylase (CYP24A1) qui convertit la 25-OH-D₃ et la 1,25(OH)₂D₃ en métabolites inactifs 24,25(OH)₂D et 1,24,25(OH)₃D transformés ensuite en acide calcitroïque inactif. La CYP3A4 peut également dégrader le calcitriol dans le foie et l'intestin [4].

Activités biologiques de la vitamine D

La 1,25(OH)₂D ou calcitriol se lie à un récepteur hormonal intracellulaire au niveau du noyau, le *Vitamin D Receptor* (VDR), ce qui entraîne l'activation de certains gènes et la suppression d'autres. Au niveau intestinal, elle augmente l'absorption intestinale de calcium (Ca) (à travers les canaux TRPV6) et du phosphore (Pi) (à travers les canaux NPT2b). Le calcitriol augmente la résorption osseuse et diminue l'excrétion rénale de Ca et de P. Il module également la production d'insuline et la fonction des lymphocytes T et B activés, prévient les maladies inflammatoires de l'intestin et affecte la contractilité myocardique. Les mécanismes d'action de la 1,25(OH)₂D impliquent le VDR et diverses voies de signalisation contrôlées par un récepteur

membranaire, la *protein disulfide isomerase family A member 3* (Pdia3) [3].

Le calcitriol possède également des propriétés antihypertensives par suppression du système rénine-angiotensine-aldostérone [5], et peut protéger contre l'athérosclérose et même favoriser la réparation endothéliale des cellules musculaires lisses vasculaires [6].

Statut de la vitamine D

Le statut de la vitamine D est évalué par la mesure de la concentration de la 25-OH-D (ng/ml) dans le plasma ou le sérum, et qui concerne les deux fractions de la vitamine D₂ et D₃. Cependant, le dosage de la 1,25(OH)₂D (pg/ml) est réservé à des indications particulières et très rares. Si la 25-OH-D est une forme non régulée, alors la production rénale de la 1,25(OH)₂D commandée par l'enzyme 1 alpha hydroxylase est sous la régulation des taux sanguins de la parathormone (PTH), de Ca, de Pi et du FGF23 (*Fibroblast growth Factor*) [7]. Il est recommandé d'utiliser les taux sériques de la 25-OH-D comme indicateur du statut en vitamine D, car sa demi-vie est de deux semaines ; tandis que la 1,25(OH)₂D, la forme biologiquement active, a une demi-vie sérique < 4 heures et ne pourrait donc pas évaluer le statut de la vitamine D.

Le statut de la vitamine D dépend de plusieurs paramètres tels que les méthodes de dosage, la latitude, la géographie, la saison, l'âge, la couleur de la peau et la génétique [1].

La société d'endocrinologie recommande l'intervalle de 30 à 60 ng/ml, qui nécessite un apport quotidien de 400 à 1.000 UI pour les nourrissons de moins d'un an, de 600 à 1.000 UI pour les enfants et les adolescents de 1 à 18 ans et de 1.500 à 2.000 UI pour tous les adultes. Chez les personnes âgées, la société internationale de densitométrie clinique et la fondation internationale contre l'ostéoporose recommandent des taux minimaux de 30 ng/ml pour minimiser le risque de chute et de fracture [8].

Le dosage du calcitriol a pour intérêt d'expliquer une hypercalcémie non parathyroïdienne (sarcoïdose ou granulomatose), différencier les cas de rachitismes héréditaires dans lesquels la 1 α -hydroxylase et le



VDR peuvent être inactifs et à des fins de recherche clinique [3].

Problèmes de dosage de la vitamine D

La détermination des valeurs de référence pour le taux de la 25-OH-D reste encore un sujet de débat, et la carence, l'insuffisance et le taux optimal à atteindre ne semblent pas encore complètement consensuels. Deux types de méthodes sont utilisés, les méthodes immunologiques et les méthodes séparatives non immunologiques à détection directe. Les méthodes immunologiques compétitives consistent en un système de dosage dans lequel la 25-OH-D et un traceur marqué entrent en compétition pour la reconnaissance par un anticorps anti 25-OH-D. Elles peuvent être radio-immunologiques, enzymo-immunologiques ou lumino-immunologiques. La plupart des tests immunométriques actuellement utilisés impliquent des anticorps qui peuvent différer entre les laboratoires dans leur capacité à mesurer la 25-OH-D2 par rapport à la 25-OH-D3 ou leur sensibilité aux substances interférentes. De même, l'épimère C3 de la 25-OH-D3 et la 24,25(OH)2D, une fois présent dans le sérum des patients, il pourrait amener une surestimation des résultats. Sans oublier de mesurer précisément les différentes formes de la 25-OH-D et potentiellement les autres métabolites de la vitamine D (en particulier la 24,25(OH)2D) [3].

Bien qu'elle reste difficile, lourde et limitée aux grands laboratoires cliniques et commerciaux, la spectroscopie de masse associée à une étape chromatographique initiale, réduit les problèmes liés aux dosages immunométriques. Dans le but de standardiser les mesures des taux de la 25-OH-D, les différents laboratoires des analyses médicales, doivent faire une mise au point de méthodes et de matériaux de référence. Le programme de normalisation de la vitamine D a été développé pour tenter de remédier à cette situation [9].

Carence de la vitamine D

La carence en vitamine D est un problème de santé publique mondial, avec une prévalence plus élevée

chez les personnes âgées, les patients obèses, les résidents des maisons de retraite et les patients hospitalisés. Plusieurs valeurs seuils des taux sériques de la 25-OH-D, ont été retenues pour définir une carence ou une insuffisance en vitamine D (Tableau I).

Tableau I : Valeurs normales et anormales des taux sanguins de la 25-OH-D (ng/ml)

	GRIO [10]	IAM [11]	SE [8]	SIDC et FICO [8]	RSMR [12]
Carence	< 10	< 12	< 20	-	15 à 20
Insuffisance	10 à 30	12-20	21-29	-	< 10
Taux recommandés	30 à 70	> 20	30-60	30	30
Toxicité	> 150	> 50	-	-	-

GRIO : groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses ; IAM : institut américain de médecine ; SE : société d'endocrinologie ; SIDC : société internationale de densitométrie clinique ; FICO : fondation internationale contre l'ostéoporose ; RSMR : recommandation de la société marocaine de rhumatologie

En général, une carence vitaminique D est justifiée par des taux sériques < 30 ng/ml et constitue un problème de santé majeur.

De nombreuses études ont montré une association entre la carence en vitamine D et l'ostéoporose, le cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, les maladies auto-immunes et la dépression [1, 13]. Cette carence pourrait être induite par certains syndromes de malabsorption tels que la maladie cœliaque, le syndrome de l'intestin court, le pontage gastrique, la maladie inflammatoire de l'intestin, l'insuffisance pancréatique chronique et la fibrose kystique. Selon Naeem [14], il faut exposer plus de 40 % de la peau pendant 20 min/j. En outre, de nombreux médicaments sont responsables de l'induction des enzymes hépatiques p450, ce qui stimule la dégradation en vitamine D. Toutefois, devant une carence de la vitamine D, il est important d'évaluer les troubles du métabolisme phosphocalcique chez tout patient présentant une maladie rénale chronique (MRC). En effet la carence en vitamine D peut-être responsable de troubles minéraux et osseux (TMO), initiés par la rétention intra tubulaire des phosphates avec élévation du taux du FGF-23 et de la PTH, et baisse des récepteurs du calcium et de la vitamine D au niveau des glandes parathyroïdes [15].

Ainsi, le bilan de tout patient ayant une MRC doit obligatoirement comprendre outre la calcémie, la phosphatémie et la PTH, la vitamine D native (25OH vit D3) à la recherche d'une insuffisance ou d'une carence qu'il faudrait corriger pour ne pas provoquer une aggravation de l'hyperparathyroïdie secondaire.

Etats des lieux au Maroc

Au Maroc, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est très importante et touche les deux sexes, avec plus de 90 % des femmes concernées [16-18]. Selon Bour et Nejjar [19], la prévalence de la déficience de la vitamine D chez la population marocaine est très présente, ainsi, elle est située entre 78,1 et 98,4 % chez la population féminine, égale à 85,2 % chez la population masculine et fluctue entre 70,1 et 90 % chez la population consultante en médecine ambulatoire.

L'étiologie de l'hypovitaminose D au Maroc est multifactorielle. On trouve l'âge (> 50 ans), le style vestimentaire, la durée d'exposition au soleil (< 30 min/j), l'apport en Ca (<700 mg/j) [16], la saison [20] et certaines pathologies [21]. La carence en vitamine D observée chez la femme marocaine pourrait être expliquée par l'absence ou la faible exposition au soleil durant toute l'année et durant toute la journée, le style vestimentaire, le régime alimentaire, l'indice de masse corporelle élevé, l'âge, la sédentarité, la couleur de la peau, le sexe féminin, la saison hivernale, un statut socio-économique bas et l'antécédent médical ou chirurgical [22, 23].

Toutes les études ont souligné le manque d'exposition au soleil, comme facteur important dans la carence vitaminique D. En effet, à l'aide d'une enquête réalisée sur un échantillon de 205 sujets marocains dont 64 % ont été des femmes, Lafouissi [24] a trouvé que 8,78 % ont déclaré ne pas s'exposer au soleil entre 11h et 15h et 48,78 % ont pensé qu'ils se protègent bien du soleil (photoprotection vestimentaire chez 59,02 % et cosmétique chez 58,53 %).

En plus des sources alimentaires naturelles limitées, il peut ne pas être sûr ou efficace d'obtenir de la vitamine D par exposition au soleil ou par d'autres

sources artificielles, sous l'impact de divers critères, comme l'hérédité, le sexe, la couleur de la peau, le métabolisme, ... Dans les pays en développement, outre les maladies infectieuses et la malnutrition, la carence en vitamine D est l'un des troubles de santé infantile les plus courants [25]. Par conséquent, de nombreux pédiatres recommandent une supplémentation appropriée en vitamine D pour obtenir une concentration plasmatique optimale [2]. Dans une étude conduite dans le Maroc rural, à Azilal, sur des enfants âgés de 7 à 9 ans (n = 239, 49 % de filles, 51 % de garçons), il a été montré que 47,5 % des enfants présentaient des taux sanguins de la 25-OH-D < 20 ng/ml [25]. Selon la même étude, une carence en vitamine D (< 20 ng/ml) a été observée en hiver, chez les enfants d'âge scolaire [26].

L'hypothèse que la vitamine D joue un rôle essentiel dans la physio-pathogénèse de plusieurs maladies a été renforcée lorsque des chercheurs ont rapporté une association inverse entre la concentration circulante de la 25-OH-D et l'incidence de l'ostéoporose, du diabète de type II, de la sclérose en plaques et des cancers ainsi que de la mortalité. En outre, Benkaddour a recherché les corrélations entre les taux de la vitamine D l'incidence et la récurrence du vertige positionnel paroxystique bénin dans la population marocaine (57 patients atteints et 50 témoins sains de même âge) [27]. Cette étude descriptive et analytique a rapporté des médianes respectives du taux de vitamine D dans les groupes patients et témoins de 15,00 et 22,20 ng/ml respectivement, ce qui a révélé une différence statistiquement significative entre les groupes.

Au Maroc, 2,5 % des enfants de moins de 24 mois sont diagnostiqués avec des signes radiologiques de rachitisme [28]. Dans une étude menée par Allali et al., qui avait ciblé 415 femmes marocaines, il a été montré une concentration sérique moyenne de la 25-OH-D de $18,4 \pm 7,9$ ng/ml, alors que 91 % en avaient des taux < 30 ng/ml [16].

Des études épidémiologiques ont rapporté l'association entre la carence en vitamine D et la survenue d'infections virales des voies respiratoires et des lésions pulmonaires aiguës [29]. En effet, les



patients atteints de coronavirus et présentant une carence sévère en vitamine D seraient deux fois plus susceptibles de présenter des complications graves liées à l'infection, y compris le décès [30].

Une prévalence élevée de l'hypovitaminose D, a été également rapportée chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Cette carence a été associée à une variété de troubles osseux, métaboliques et cardiovasculaires. Chez ces patients, des taux plasmatiques de la 25-OH-D inférieurs à 20 ng/ml sont associés à des taux de mortalité plus élevés [31]. Dans une étude transversale réalisée sur 113 patients hémodialysés chroniques au CHU d'Annaba (Algérie), ne prenant pas de suppléments d'alphacalcidol ou de calcitriol, il a été montré que 30 % de cette population d'hémodialysés présentaient des taux faibles en 25-OH-D (19 ng/ml) favorisant la survenue à la fois de l'ostéite fibreuse et de l'ostéomalacie [32].

Dans une série constituée de 78 patients hémodialysés marocains de sexe masculin du CHU Ibn Rochd de Casablanca, le statut de la vitamine D a été analysé par dosage radio-immunologique de la 25-OH-D plasmatique à l'aide de trousse RIA (Biosource-Belgium), au centre national de l'énergie, des sciences et des techniques nucléaires de Maâmoura [33]. L'auteur a rapporté une prévalence de carence vitaminique D de 15,30 % des patients hémodialysés, avec des taux de la 25-OH-D inférieurs à 12 ng/ml. La faible prévalence de la carence en 25-OH-D enregistrée chez la population d'hémodialysés marocains étudiée, pourrait s'expliquer au moins en partie, par la bonne exposition au soleil et/ou une supplémentation en vitamine D. Cependant, le rôle de la supplémentation native en vitamine D (ergocalciférol, cholécalciférol ou calcifediol) reste imprécise dans l'insuffisance rénale chronique, en particulier en phase pré-dialytique. Ainsi, la stratégie optimale pour la supplémentation en vitamine D native et son bénéfice clinique, au stade de la pré-dialyse, reste un sujet de débat dans la communauté scientifique [34]. Toutefois, la supplémentation en vitamine D native chez les patients insuffisants rénaux chroniques doit être réalisée sous contrôle médical afin d'éviter une toxicité vitaminique,

qui exposerait les patients à un risque accru de calcifications cardiovasculaires. La valeur haute à ne pas dépasser chez ces patients n'est pas bien définie, mais on admet un seuil de 40–50 ng/ml alors que dans la population générale, des seuils < 150 ng/ml restent sans effets secondaires.

Conclusion

Tenant compte, de la prévalence d'hypovitaminose D au Maroc qui est un sujet multidisciplinaire concernant les différents professionnels de santé, et de ses impacts squelettiques et extra-squelettiques, toute démarche pluridisciplinaire pour sensibiliser, prévenir, diagnostiquer et traiter les symptômes de cette carence, sera d'une grande utilité. De même, la médecine générale doit pleinement jouer son rôle de pivot central dans le dépistage, le diagnostic et le traitement de l'insuffisance et la carence en vitamine D, auprès des patients pris en charge au niveau des centres de santé et de la population générale.

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

Références

- 1- Holick MF. Vitamin D deficiency entire monograph. BMJ point of care; 2011;1-19.
- 2- Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol.*, 2019;60(3):237-44.
- 3- Landrier JF. Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL.* 2014;21(3):D302.
- 4- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
- 5- Li YC. Molecular mechanism of vitamin D in the cardiovascular system. *J Investig Med.* 2011;59:868-71.
- 6- Norman PE, Powell JT. Vitamin D and cardiovascular disease. *Circ Res.* 2014;114(2):379-93.
- 7- Maurya VK, Aggarwal M. Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *J Food Sci Technol.* 2017;54(12):3753-65.
- 8- Kennel KA et al. Vitamin D Deficiency in Adults: When to Test and How to Treat. *Mayo Clinic Proceedings.* 2010;85(8):752-8.
- 9- Pilz S et al. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(7):404-17.
- 10- Benhamou CL et al. La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. *La presse médicale.* 2011;40:673-82.
- 11- Ross AC. Dietary reference intakes: calcium, vitamin D Institute of Medicine (U. S.). DC: National Academies Press: Washington. 2011;1- 536.

- 12- Abourazzak FE et al. Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte. *Rev Mar Rhum.* 2016;35:3-15.
- 13- Nair R, Maseeh A. Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics.* 2012;3(2):118-26.
- 14- Naeem Z. Vitamin D deficiency- an ignored epidemic. *Int J Health Sci (Qassim).* 2010;4(1):V-VI.
- 15- Pazianas M, Miller PD. Osteoporosis and Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Back to Basics. *Am J Kidney Dis.* 2021,doi:10.1053/j.ajkd.2020.12.024.
- 16- Allali F et al. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Morocco: Relationship to Lifestyle, Physical Performance, Bone Markers, and Bone Mineral Density. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(6):444-51.
- 17- El Maghraoui A et al. Hypovitaminosis D and prevalent asymptomatic vertebral fractures in Moroccan postmenopausal women. *BMC Women's Health.* 2012;12:1.
- 18- Handor N et al. Dosage de la 25 OH vitamine D: expérience du laboratoire central de biochimie clinique du Centre Hospitalier Ibn Sina. *Pan Afr Med J.* 2014;17:152.
- 19- Bour A, Nejjar B. Connaissance sur la vitamine D : état des lieux de la prévalence de l'hypovitaminose D chez la population marocaine. *Annales de Sciences de la Santé.* 2017;15(1):24-31.
- 20- Nejjar et al. Prevalence of the hypovitaminosis D among Moroccan women consulting in ambulatory medicine. *American-Jiras.* 2016;3(2):476-83.
- 21- Abourazzak FE et al. 25- Hydroxy vitamin D and its relationship with clinical and laboratory parameters in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2015;34(2):353-7.
- 22- Arabi A et al. Hypovitaminosis D in developing countries - prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(10):550-61.
- 23- Lamghari Y. Hypovitaminose D chez la femme Marocaine (à propos de 73 cas). Thèse de pharmacie, Université Mohammed V de Rabat, Faculté de Médecine et de Pharmacie. 2018:81.
- 24- Lafouissi J. Les effets du rayonnement UV sur la santé : enquête sur l'exposition au soleil au Maroc. Thèse de Pharmacie, Université mohammed V de Rabat, Faculté de Médecine et de Pharmacie. 2016:186.
- 25- Papandreou D et al. Possible health implications and low vitamin D status during childhood and adolescence: an updated mini review. *Int. J. Endocrinol.* 2010;2010:472173.
- 26- Benjeddou K et al. Effect of multiple micronutrient fortified milk consumption on vitamin D status among school-aged children in rural region of Morocco. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2019;44:461-7.
- 27- Benkaddour R. Etude cas-temois : VPPB et Vitamine D. Université mohammed V de Rabat, Faculté de Médecine et de Pharmacie. 2020:101.
- 28- Ministère de la Santé. Lutte contre les troubles de carences en micronutriments. Direction de la population. Royaume du Maroc. 2008. Disponible sur : « <https://www.sante.gov.ma/Publications/Guides- Manuels/Pages/default.aspx> ».
- 29- Nassar K et Janani S. Vitamine D et la COVID-19. *Revue Marocaine de Santé Publique,* 2020;7(11):1-10.
- 30- McCartney DM, Byrne DG. Optimisation of vitamin D status impact mortality from SARS –CoV-2 infection *Irish Med J.* 2020;113: 58.
- 31- Hsu HJ et al. Vitamin D deficiency, cardiothoracic ratio, and long-term mortality in hemodialysis patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):7533.
- 32- Ghazali A et al. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int.* 1999;55(6):2169-77.
- 33- Farh M. Etude du métabolisme phosphocalcique et des troubles sexuels chez les hémodialysés marocains de sexe masculin.). Université Hassan II, Faculté des Sciences ben M'sik de Casablanca. 2002.
- 34- Cardoso MP, Pereira LAL. Native vitamin D in pre-dialysis chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2019;39(1):18-28.