



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ DE TLEMCEEN  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la  
Terre et de l'Univers

## Département de Biologie

Laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire, au Biomédical et à  
L'Environnement « LAMAABE »

# MEMOIRE

Présenté par :

Benguedda Sarra Nouha & Tahraoui Fatna Wafaa

En vue de l'obtention du

**Diplôme de MASTER**

En Microbiologie appliquée et Contrôle de qualité

## Thème

Étude de l'effet antimicrobien de la vitamine D3  
(cholécalférol)

Soutenu le 01-06-2023 devant le jury composé de :

Présidente	BELLIFA Samia	MCA	U. de Tlemcen
Encadrant	M'HAMED Imane	MCA	U. de Tlemcen
Examinatrice	BENDIMERAD Nahida	MCB	U. de Tlemcen

**Année universitaire 2022-2023**

## ملخص

في الوقت الحاضر، تعتبر مقاومة المضادات الحيوية ظاهرة استجابات في جميع أنحاء العالم، وقريباً لن يكون لأي دواء تأثير على الكائنات الحية الدقيقة. في الوقت الحاضر، تعتبر مقاومة المضادات الحيوية ظاهرة استجابات في جميع أنحاء العالم، وقريباً لن يكون لأي دواء تأثير على الكائنات الحية الدقيقة. يُعرف الكوليكالسيفيرول (VitD3) بدوره في النمو والتمعدن، ومع ذلك فقد يكون مهمًا في الوقاية من العديد من الأمراض من خلال تعزيز جهاز المناعة لدينا. كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للميكروبات لـ VitD3. وقد تحقق ذلك من خلال طريقة الانتشار مقابل سبع سلالات من المراجع ذات الأصل البكتيري بما في ذلك أربعة إلى جرام سالب وثلاثة إلى جرام إيجابي. كشفت النتائج أن VitD3 كان له تأثير مضاد للبكتيريا، مع حساسية أكثر اعتدالاً على الأقل لـ *K. pneumoniae* و *S. aureus* و *P. aeruginosa* و *E. feacalis* مع MIC تتراوح من 1250 مغ/مل إلى 2500 مغ/مل على التوالي؛ بينما لم يلاحظ أي نشاط ضد السلالات الثلاث الأخرى. في ضوء هذه الدراسة، يمكن استنتاج أن هذا الفيتامين يمكن اعتباره نتيجة محتملة للوقاية من الأمراض المعدية.

**الكلمات المفتاحية:** أمراض معدية، فيتامين د3، مضادات الميكروبات، مقاومة المضادات الحيوية.

## Résumé

De nos jours, l'antibiorésistance est considéré comme un phénomène qui s'est répandu un peu partout dans le monde, bientôt aucun médicament n'aura d'effet sur les microorganismes. Le cholécalciférol (VitD3) est connu pour son rôle dans la croissance et la minéralisation, néanmoins elle pourrait présenter un intérêt dans la prévention de nombreuses affections par le renforcement de notre système immunitaire. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'activité antimicrobienne de la VitD3. Cela a été réalisé par la méthode de diffusion vis-à-vis de sept souches de références d'origines bactérienne dont quatre à gram négatif et trois à gram positif. Les résultats ont dévoilé que la VitD3 possédait un effet antibactérien, avec une sensibilité plus au moins modéré vis-à-vis de *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* et *E. faecalis* avec des CMI allant de 1250 mg/mL à 2500 mg/mL respectivement ; tandis qu'aucune activité n'a été noté vis-à-vis des trois autres souches. À la lumière de cette étude on peut déduire que cette vitamine pourrait être considéré comme une potentielle issu vers la prévention des maladies infectieuse.

**Mots clés :** Antibiorésistance, antimicrobien, Vitamine D3, maladies infectieuses.

## Summary

Nowadays, antibiotic resistance is considered to be a phenomenon that has responded around the world, soon no drug will have an effect on microorganisms. Cholecalciferol (VitD3) is known for its role in growth and mineralization, however it could be of interest in the prevention of many diseases by strengthening our immune system. The objective of this study was to evaluate the antimicrobial activity of VitD3. This was achieved by the method of diffusion vis-à-vis seven strains of references of bacterial origin including four to gram negative and three to gram positive. The results revealed that VitD3 had an antibacterial effect, with a more at least moderate sensitivity to *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *E. faecalis* with MIC ranging from 1250 mg/mL to 2500 mg/mL respectively; while no activity was noted against the other three strains. In the light of this study it can be concluded that this vitamin could be considered as a potential outcome towards the prevention of infectious diseases.

**Key words:** Antibiotic resistance, antimicrobial, Vitamin D3, infectious diseases.

## Remerciements

Avant tout on remercie dieu de nous avoir aidé à réaliser ce mémoire.

A madame M'HAMED Imane maitre de conférence classe A au département de biologie, qui nous a fait l'honneur d'encadrer ce travail avec une grande disponibilité et qui a toujours été présente dans les moments difficiles qu'elle trouve ici l'expression de notre profonde gratitude. Sa confiance, ses encouragements, ses conseils, son support et la passion de son travail ont été très stimulants. Merci mille fois pour le temps que vous nous avez consacré.

Notre profond respect et nos remerciements les plus sincères vont à Mme Bellifa Samia maitre de conférence classe A au département de biologie d'avoir assuré la présidence du jury et de nous avoir motivé tout au long des trois années de spécialité.

On tient à remercier Mme Bendimerad Nahida maitre de conférence de classe B d'avoir accepté de participer au jury et de discuter ce modeste travail.

Que Mme Terki Hassaine Hafida professeur au département de biologie trouve ici l'expression de nos extrêmes gratitudes pour nous avoir fait aimer et découvrir le monde microbien c'été une joie d'apprendre avec vous.

On présente, en particuliers, nos hommages respectueux et nos remerciements les plus vifs à tous nos enseignants qui ont contribué à notre formation, ainsi que l'équipe du laboratoire de microbiologie LAMAABE qui a mis à notre disposition tous les moyens nécessaires au bon déroulement de notre travail et qui nous a réservé un accueil chaleureux.

Merci encore mille fois !

# Dédicace

J'ai l'honneur de dédier avec fierté ce travail à :

Mes parents qui m'ont poussé à me jeter dans le grand bain des études ; sans qui ce mémoire n'aurait peut-être jamais vu le jour : merci pour vos précieux conseils, pour votre confiance et pour votre patience et enthousiasme, je vous aime indéfiniment.

A mon fiancé Djamil, aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'encouragement et la gentillesse dont tu m'as toujours donné c'est grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour.

Mes sœurs : Ikrame, Fayza et Meriem pour leurs encouragements et leurs soutiens tout au long de mon parcours vous êtes une bénédiction du ciel merci à vous je vous aime.

A toi mon grand frère merci d'avoir toujours été là pour moi dans les moments difficiles comme dans les bons moments, ta petite sœur qui t'aime.

A tous mes neveux et nièces :

Yassine, Mohammed, Riad, Ghizelène, Zineb et le tout dernier Réda

Tati qui vous aime.

A toute ma famille Benguedda et Dali Youcef.

À la doctorante Nawel Latti pour son encouragement, sa gentillesse et son aide précieux  
À ma meilleur amie et mon binôme wafaa merci pour ton soutien et ta patience durant toutes les années passées ensemble.

**Sarra.**

# Dédicace

Je tiens à dédier ce travail à :

Mon cher papa école de mon enfance, qui a été mon ombre durant toutes les années d'études et a mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour que je réussisse, et qui a veillé tout au long de ma vie à m'encourager, à me donner l'aide et à me protéger.

Ma chère maman qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, quoi que je fasse, je ne pourrais te rendre ce que tu as fait pour moi.

Soyez fière de moi aujourd'hui et Voyez à travers ce travail mon amour sincère et ma gratitude profonde que dieu vous gardes et protèges pour moi inchalah.

A mon frère : Que ce travail te reflète ma profonde affection, que dieu te protège et te procure bonheur, Santé et prospérité.

A mes chère copines intimes imene et nouha qui étaient avec moi depuis mon enfance Jusqu'à maintenant que dieu préserve notre amitié.

A mes chérés collègues promotion microbiologie et contrôle de qualité 2022-2023 ainsi mes collègues d'environnement qui m'ont aidé durant cette période ainsi sans oublier nawel qui nous a aidé et qui nous à orienter pour terminer ce travail.

Aussi beaucoup d'autres personnes que je n'ai pas eu l'occasion de les mentionner. Ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.

A mon binôme et ma sœur Nouha qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail  
A tous ceux qui m'aiment, a tous ceux que j'aime.

**Wafaa.**

## Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1
Chapitre 1. Synthèse bibliographique.....	4
1. Généralité sur la vitamine D.....	5
1.1. Définition et nomenclature.....	5
2. La vitamine D3.....	7
2.1. Origine.....	7
2.2. Structure.....	8
2.3. Métabolisme de la vitamine D3.....	10
2.3.1. Biosynthèse.....	10
2.3.2. Catabolisme.....	10
2.3.3. Régulation du niveau de la vitamine D.....	11
2.4. Rôle de la vitamine D3.....	11
2.4.1. Rôle dans la calcification.....	11
2.4.2. Rôle immunomodulateur.....	12
3. Vitamine D et pathologie.....	13
3.1. Pathologie infectieuse d'origine bactérienne.....	13
3.1.1. Infection à Staphylocoque doré résistant à la métiline.....	14
3.1.2. La tuberculose.....	14
3.1.3. Les pneumopathies.....	15
3.2. Pathologie infectieuse d'origine viral.....	15
3.2.1. La grippe.....	16
3.2.2. La covid 19.....	16
3.3. Pathologie métabolique.....	17
3.3.1. Le diabète de type 2.....	17
3.3.2. Les maladies cardiovasculaires.....	18
Chapitre 2. Matériel et méthodes.....	19

1. Présentation du lieu d'étude.....	20
2. Présentation du produit utilisé.....	20
3. Les souches de références utilisées.....	20
4. Conservation des souches.....	21
5. Evaluation de la sensibilité des souches bactériennes aux antibiotiques.....	22
6. Etude de l'activité antimicrobienne de la vitamine D3.....	22
7. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la vitamine D3 en milieu liquide.....	23
Chapitre 3. Résultats et discussions.....	24
1. Aspect macroscopique et cultural des souches de références repiquées.....	25
2. Résultats de l'antibiogramme.....	27
3. Screening antimicrobien de la vitamine D3.....	28
4. Résultats des concentrations minimale inhibitrice de la vitamine D3.....	31
Conclusion.....	32
Annexes.....	34
Références bibliographie.....	40

## Liste des abréviations

**APC** : L'action directe contre les micro-organismes, les monocytes et les autres cellules présentatrices d'antigènes

**ASL** : Liquide de surface des voies respiratoires

**ATCC**: L'American type culture collection

**BHIB** : Bouillon Cœur-Cerveille (Brain Heart Infusion)

**CASFM** : Comité de l'antibiogramme de la société Française de microbiologie

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**CREB** : cAMP-dependant response element binding protein

**DBP**: D-binding protein

**DC** : Cellules dendritiques

**MCV** : Les maladies cardiovasculaires

**PTH** : Hormone parathyroïdienne

**SNP** : Polymorphismes nucléotidiques simples

**UVB** : Ultraviolets B

**VDR** : Vitamin D receptor

**VitD3** : Vitamine D3

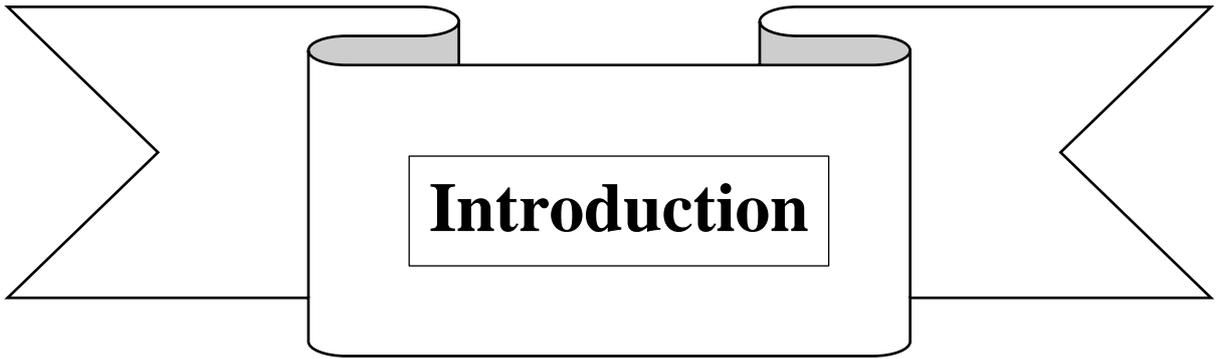
**VitD** : Vitamine D

## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Origine de la vitamine D3.....	7
<b>Figure 2:</b> Structures des vitamines D2 et D3 .....	9
<b>Figure 3:</b> Effets immunomodulateurs de la vitamine D.....	12
<b>Figure 4:</b> La forme générique de la vitamine D3.....	20
<b>Figure 5:</b> Aspect macroscopique des souches utilisées.....	26
<b>Figure 6 :</b> Détermination des CMI pour les souches sensibles à la VitD3.....	23
<b>Figure 7:</b> Effet de la VitD3 sur les souches utilisées.....	29

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1 :</b> Les vitamines hydrosoluble et liposolubles.....	6
<b>Tableau 2 :</b> Principales source alimentaire de vitamine D3.....	8
<b>Tableau 3 :</b> Propriété physico-chimiques de la vitamine D3 et de la vitamine D2.....	9
<b>Tableau 4 :</b> Les souches de référence utilisés dans l'étude.....	21
<b>Tableau 5 :</b> Les antibiotique utilisés.....	22
<b>Tableau 6 :</b> Résultats de l'antibiogramme pour les sept souches testées.....	28
<b>Tableau 7 :</b> Résultats de l'activité antibactérienne de la VitD3.....	29
<b>Tableau 8 :</b> Les différentes concentration utilisés de vitamine sur les quatre souches montrant une sensibilité.....	31



**Introduction**

Toute maladie causée par des micro-organismes pathogènes comme les bactéries, les virus, les parasites ou champignons est dite maladie infectieuse. Ces maladies peuvent être plus ou moins graves et diffuser dans l'environnement ou transmises d'un sujet à un autre, homme ou animal ou alors entre les deux (zoonose).

Lorsque l'agent pathogène est d'origine bactérienne une antibiothérapie est nécessaire afin d'empêcher la détérioration de la santé de son hôte. En effet, depuis des décennies l'homme prend des antibiotiques afin de pouvoir traiter les infections d'origine microbienne, mais la prise anarchique de ces derniers a provoqué l'apparition de souches résistantes et multi résistantes d'où l'intérêt de trouver des substances qui pourraient les remplacer avec un effet optimal et tolérable par l'organisme.

D'importantes pistes thérapeutiques sont en cours d'évolution pour le traitement préventif ou curatif des infections bactériennes, en alternative ou en complément du traitement antibiotique classique. Ces approches naissantes comprennent également la lutte contre les facteurs de virulence tels que les toxines et les biofilms (Caballero et Figueiredo, 2018).

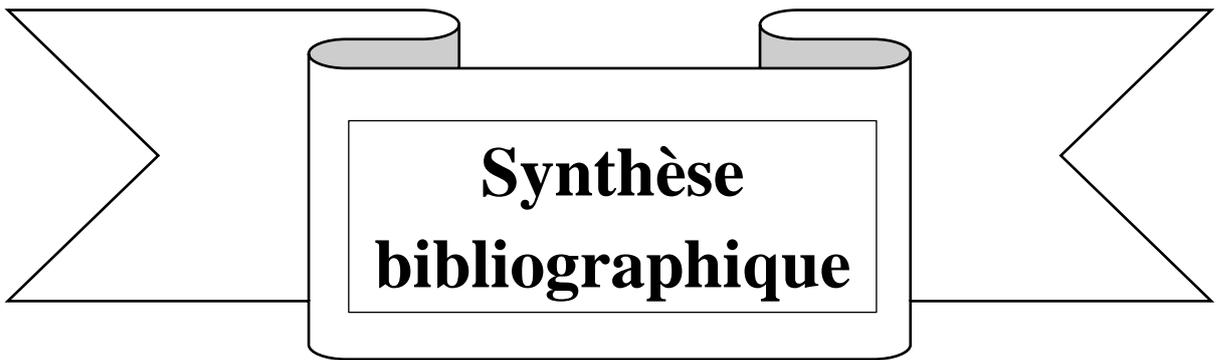
Parmi ces pistes promettantes, il s'est avéré que lorsqu'on associe une antibiothérapie à la prise de vitamine D, cela potentialise le fonctionnement du système immunitaire, par l'induction de l'autophagie chez les patients atteints de tuberculose pulmonaire bacillifère (Viard, 2012).

En effet, la VitD possède d'innombrables bienfaits qui affectent les autres cellules, des tissus et systèmes. Des analyses récentes ont montré que l'addition du cholécalciférol (VitD3) réduit le taux de mortalité, notamment chez les femmes enceintes au cours des infections respiratoires d'origine bactérienne (Viard, 2012). De plus, un supplément quotidien de vitamine D3 de 5 000 UI a un effet bénéfique sur la régulation positive de l'expression de SIgA et de cathélicidine chez les athlètes pendant une période d'entraînement hivernal, afin d'améliorer leur résistance aux infections respiratoires (Cheng-Shiun et al., 2015).

Cependant aucune étude *in vitro* n'a été réalisée auparavant pour décrire le mécanisme par lequel la VitD3 aurait pu avoir un quelconque effet inhibiteur sur les microorganismes responsables de maladies infectieuses. Dans ce contexte la présente étude a pour objectif d'évaluer l'activité antibactérienne de la VitD3 vis-à-vis de germes gram positif et gram négatif. Pour cela ce présent manuscrit est divisé en trois parties :

## **Introduction**

Une première partie dédiée à une synthèse bibliographique à travers laquelle la VitD3 a été présentée ainsi que quelques généralités sur son origine, sa structure, son métabolisme et ses différents rôles ; suit d'une deuxième partie évoquant les différents matériaux utilisés et méthodes appliquées. Enfin une troisième partie qui a englobé l'ensemble des résultats obtenus de cette étude.



**Synthèse  
bibliographique**

### 1. Généralité sur la vitamine D

Les vitamines sont des molécules qui interviennent dans le ressort de l'organisme. Elles sont, essentielles pour la croissance et l'équilibre vital et doivent être contenues en quantité suffisante afin d'éviter l'apparition de carences dont les effets peuvent être graves (Delcun, 2016). À l'exception des vitamines K et D, le corps humain ne parvient pas à synthétiser les vitamines, ainsi leurs apports se fait par une alimentation équilibrée. Les vitamines sont divisées en deux catégories : les vitamines hydrosolubles (groupes B, C) qui se retrouve globalement dans une alimentation complète et variée (Chaudier, 2021), ne pouvant pas être stockées par l'organisme puisqu'elles sont éliminées en même temps que l'eau qui les dissout (Élie, 2022) ; et les vitamines liposolubles (A, D, E, K) (Tableau 1) essentielles au maintien de l'intégrité structurelle des tissus (vitamine A) et au développement optimal des organes (Hamadou et Kais, 2017), apportées essentiellement par les aliments contenant des corps gras (Chaudier, 2021).

#### 1.1. Définition et nomenclature

La vitamine D (VitD) est une substance stérolique liposoluble fournie par de rares sources alimentaires (Taqaorot et Chadli, 2020), elle est considérée comme étant une hormone pléiotrope par la présence de ses récepteurs nucléaires (VDR, vitamin D receptor) dans de nombreux tissus dont le tissu cérébral, mammaire, l'intestin grêle, les cellules  $\beta$  du pancréas, la prostate, le placenta, les cellules endothéliales et les macrophages excepté les globules rouges, les cellules du muscle strié mature et certaines cellules cérébrales (Kabuseba *et al.*, 2022). La VitD est connu aussi sous le nom de calcitriol ou "vitamine anti-rachi" représentant sa forme active essentielle à la santé des os et des dents puisqu'une carence peut entraîner un retard de croissance, jouant ainsi un rôle vital dans le métabolisme du calcium dans l'organisme (Bastianetto, 2022). Elle existe dans notre alimentation sous deux forme dont l'ergocalciférol (D2 – forme végétale) et le cholécalciférol (D3 – forme animale) (Changizi, 2022).

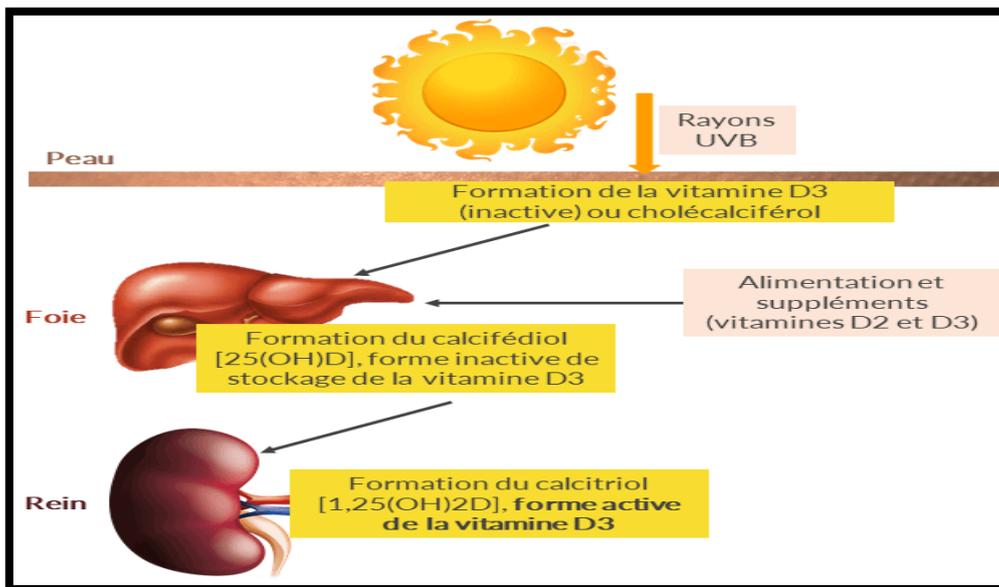
**Tableau 1 :** les vitamines hydrosolubles et liposolubles (Chaudier, 2021).

Groupes de vitamines	Vitamines	Besoins adultes	Sources
Les vitamines hydrosolubles	<b>C</b>	110 mg	La vitamine C est présente dans tous les végétaux mais à des quantités variables. Les principales sources de vitamine C sont les fruits et les légumes.
	<b>B1</b>	1,2 mg	La levure alimentaire, les produits céréaliers complets, et les oléagineux.
	<b>B2</b>	1,6 mg	Foie, levure de bière, fromage.
	<b>B3</b>	13 mg	Viande et poisson essentiellement.
	<b>B5</b>	5 mg	Champignons, abats, foie, tournesol, saumon.
	<b>B6</b>	1,6 mg	Viande, poisson, abats.
	<b>B8</b>	50 µg	Le foie, les levures, les céréales complètes, les fruits oléagineux (noisettes, amandes), les œufs.
	<b>B9</b>	330 µg	Les légumes verts, les fruits, les fromages type bleu ou camembert, les œufs, le foie, les graines.
	<b>B12</b>	2,4 µg	Foie, huîtres crues, maquereau, sardine, crevette.
Les vitamines liposolubles	<b>A</b>	700 µg	Foies et huiles de foie de poisson, beurre, crème fraîche, œufs, fromages. Les aliments les plus riches en bêta-carotène sont les végétaux de couleur orange /verte
	<b>D</b>	5 µg	Les huiles végétales, les produits laitiers enrichis, les poissons gras comme le saumon, le hareng, la sardine, etc
	<b>K</b>	45 µg	La fermentation des aliments en particulier des légumes verts comme les épinards, les brocolis, les asperges et les algues, grâce aux bactéries de la flore
	<b>E</b>	12 mg	Les huiles végétales (huile de germe de blé, palme, tournesol, soja, arachide ou olive), les graines oléagineuses, les noix et les amandes

## 2. La vitamine D3

### 2.1. Origine

La VitD peut être apportée à l'organisme selon 3 modes : la peau, l'alimentation et la supplémentation. La principale source de vitamine D3 est la synthèse endogène qui se produit dans l'épiderme après exposition aux rayonnements ultraviolets B (UVB) fournis par la lumière du soleil (figure 1) ; elle est produite à partir du 7-déhydrocholestérol, un intermédiaire de synthèse du cholestérol présent dans les membranes cellulaires du derme et de l'épiderme. L'énergie apportée par les rayons UVB lui permet d'être transformée en provitamine D3, qui elle-même se transforme rapidement en vitamine D3 sous l'action de la chaleur en la libérant dans la circulation [(Landrier, 2014) ; (Piroux, A. (2021))].



**Figure 1** : Origine de la vitamine D3 (Guillot, 2021).

Il y a très peu d'aliments qui contiennent de la vitamine D3 (Tableau 2). Quelques rares sources alimentaires existent, principalement dans les produits d'origine animale tels que la viande, les poissons gras marins, les produits laitiers et les œufs. Certains aliments comme des margarines, par exemple, sont enrichis en vitamine D3 (Shadouh, 2021).

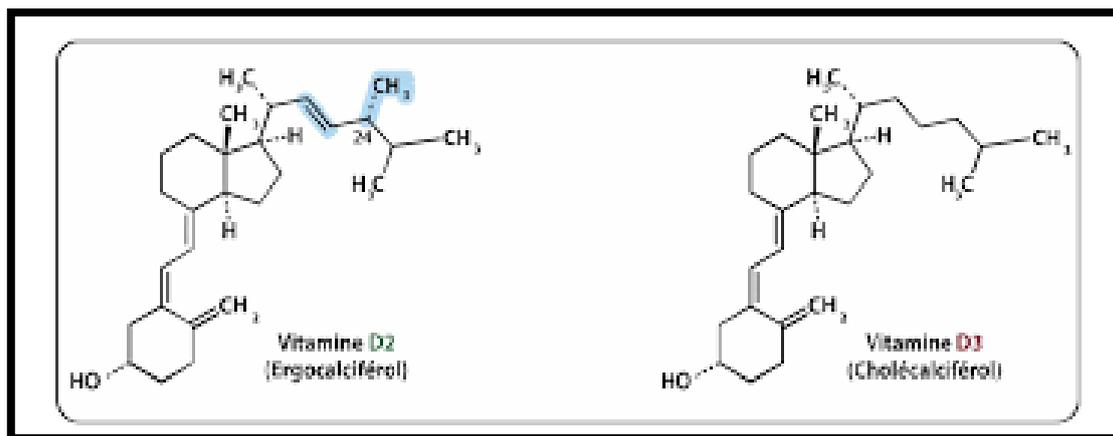
**Tableau 2** : Principales sources alimentaires de vitamine D3 (Landrier, 2014).

Aliments	Vitamine D3 ( $\mu$ g/100 g)	Vitamine D3 (UI/100 g)
Huile de foie de morue	250	10 000
Saumon, Hareng, Anchois	12–20	480–800
Sardine, Maquereau	8–12	320–480
Thon	4–7	160–280
Foie de veau	2–3	80 –120
Jaune d'œuf	2–3	80–120
Laitages enrichis	1,25	50
Beurré	0,6–1,5	24–60

## 2.2. Structure

Les vitamines D2 et D3 diffèrent uniquement par un groupement méthyle en C24 et une double liaison en C22 (figure 2). Le terme calciférol désigne les deux molécules qui, chimiquement proches, ont la même activité biologique chez l'homme. Cependant, cette activité commune ne se déroule pas avec la même intensité : la forme D3 est dotée d'une efficacité trois fois plus importante que la forme D2 (Heraud, 2016).

Les propriétés physico-chimiques des deux composés D2 et D3 sont répertoriées dans le tableau 3.



**Figure 2 :** Structure des vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> (Heraud, 2016).

**Tableau 3 :** Propriétés physico-chimiques de la vitamine D3 et de la vitamine D2

[(MALLET, 2014) ; (GUILLAND, 2015)]

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

### 2.3. Métabolisme de la vitamine D3

La vitamine D (D2 ou D3) doit être transformée au niveau hépatique puis rénal pour devenir pleinement active en se liant à un récepteur présent dans des tissus cibles qu'elle atteint via la circulation sanguine. Celle-ci est transportée dans le sang par la vitamin D-binding protein (DBP) puis hydroxylée dans le foie pour former la 25-hydroxy vitamine D [25(OH)D] (Souberbielle *et al.*, 2013).

#### 2.3.1. Biosynthèse

La première étape de la biosynthèse est l'hydroxylation en position 25, entraînant la formation de 25-hydroxyvitamine D3 (25(OH)D3), une forme de réserve de la vitamine D3 avec une demi-vie plasmatique de deux à trois semaines. Cette hydroxylation hépatique est réalisée par des CYP situés dans le réticulum endoplasmique ou les mitochondries. Aujourd'hui, le CYP2R1, localisé dans les microsomes, apparaît comme un candidat de choix pour la synthèse de 25(OH)D3 (Tissandié *et al.*, 2006).

La deuxième étape est l'hydroxylation en position 1 par le CYP27B1 mitochondrial pour générer la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)2D3), une forme biologiquement active avec une demi-vie plasmatique d'environ 4 heures. En plus de cette production rénale primaire, des sites secondaires de production de 1,25(OH)2D3 ont été trouvés dans le placenta, le cerveau, la prostate, les kératinocytes, les ostéoblastes et les macrophages exprimant le CYP27B1. Cependant, cette production extrarénale ne favorise normalement pas la formation de 1,25(OH)2D3 plasmatique (Garabédian, 2000).

Une fois synthétisée, la vitamine D3 active diffuse dans tout l'organisme et agit sur ses organes cibles tels que les intestins, les os, les reins et les glandes parathyroïdes [(Miller et Portale, 2000) ; (Schuessler *et al.*, 2001)].

#### 2.3.2. Catabolisme

La concentration circulante en 1,25(OH)2D3 (vitamine D active) dépend également de son catabolisme réalisé dans des cellules cibles. La CYP24A1 catalyse la conversion de 1,25(OH)2D3 en 1,24,25-trihydroxyvitamine D3 (1,24,25(OH)3D3), première étape dans la voie de dégradation de la vitamine D pour aboutir à une forme inactive, l'acide calcitroïque. Contrairement à CYP27A1 et CYP27B1, localisées principalement dans le foie et le rein respectivement, CYP24A1 est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D3 active à l'échelle de l'organisme (Tissandié *et al.*, 2006).

### 2.3.3. Régulation du niveau de la vitamine D

La régulation du métabolisme de la vitamine D<sub>3</sub> dépend essentiellement des enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou son catabolisme (CYP24A1). Cette régulation implique des hormones (en particulier la PTH ou hormone parathyroïdienne) qui répondent par l'intermédiaire de récepteurs nucléaires aux modifications de l'homéostasie calcique et de molécules dérivées de lipides à activité autocrine ou paracrine (Tissandié *et al.*, 2006).

Cette hormone parathyroïdienne, sécrétée par les glandes parathyroïdes, joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme de la vitamine D. En effet, lors de l'hypocalcémie la PTH agit positivement pour stimuler la production de vitamine D active (1.25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) contrôlant l'enzyme CYP27B1 responsable de sa synthèse en augmentant l'activité du promoteur de la CYP27B1 via la phosphorylation du facteur de transcription CREB (cAMP-dependant response element binding protein), et contrôle négativement l'enzyme CYP24A1 responsable de l'inactivation rénale en diminuant la stabilité des ARNm codant pour la CYP24A1 [(Armbrecht *et al.*, 2003) ; (Zierold *et al.*, 2002)].

L'effet de l'hormone sur le CYP27B1 et le CYP24A1 passe via le récepteur de la vitamine D, le VDR (Vitamin D Receptor). Récemment, Tsujikawa *et al.* ont suggéré que l'effet inhibiteur de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sur le CYP27B1 rénal pourrait également se produire par un autre mécanisme impliquant la protéine β-glucosidase KLOTHO (Tsujikawa *et al.*, 2003).

### 2.4. Rôle de la vitamine D<sub>3</sub>

La VitD est connue pour son rôle dans la croissance et la minéralisation, mais elle pourrait présenter un intérêt dans la prévention de nombreuses affections par le renforcement de notre système immunitaire. En effet une carence pourrait rendre notre organisme propice au développement d'une éventuelle pathologie infectieuse.

#### 2.4.1. Rôle dans la calcification

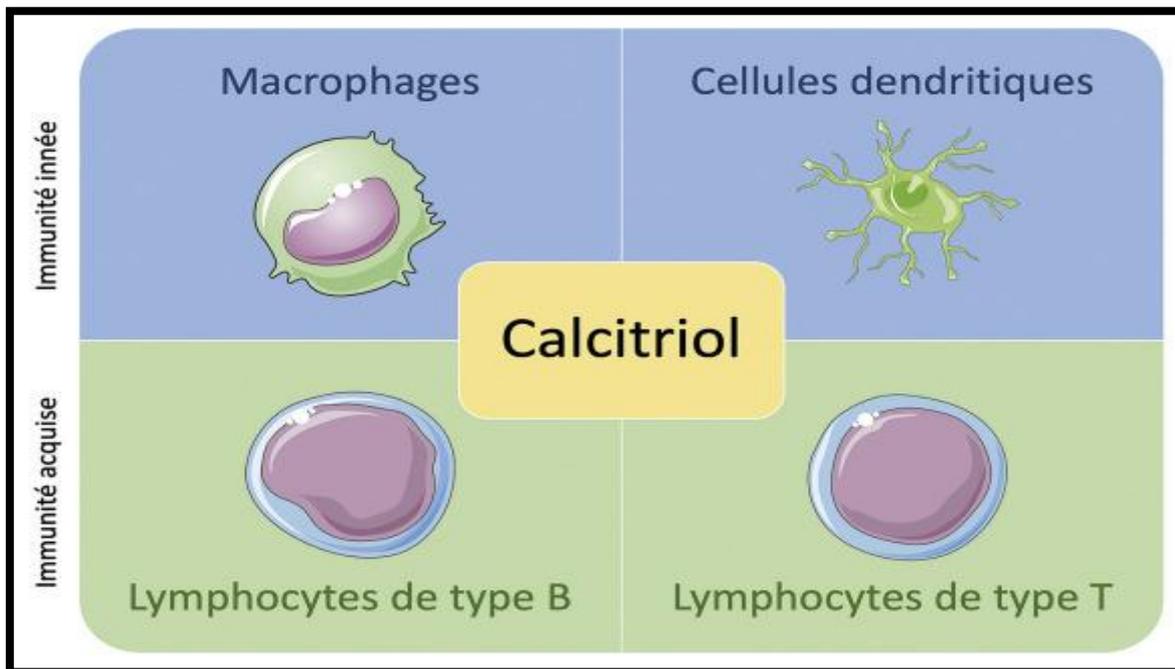
La vitamine D<sub>3</sub> a un rôle particulièrement important chez les nourrissons et les personnes âgées. L'apport et la synthèse de la VitD diminue avec l'âge, il est donc primordial de prévenir la carence chez les patients âgés qui peuvent être sujet à l'ostéoporose. De plus, chez les nourrissons et les jeunes enfants la carence en VitD entraîne le rachitisme qui affecte leurs croissances, en impactant de manière directe la calcification osseuse. De ce fait, ces pathologies augmentent le risque de fracture [(Chaudier, 2022) ; (Piroux, 2021)].

En effet, le phosphore et le calcium assurent à la fois 3 fonctions dont la minéralisation des os, du cartilage et des dents mais aussi la contractilité des muscles, notamment celle du myocarde et la régulation des différentes hormones.

La vitamine D est impliquée dans le phosphocalcique libéré dont le principal effet est l'augmentation de l'absorption intestinale du calcium et du phosphate, et l'équilibrage de bilan phosphocalcique, ainsi que la formation et la résorption osseuse[(Chaudier, 2022) ; (Piroux, 2021)].

### 2.4.2. Rôle Immunomodulateur

L'effet régulateur de la VitD sur la fonction du système nerveux, le système immunitaire et la réduction du risque d'infection sont l'un des sujets les plus brûlants du moment. Ces dernières années, des découvertes majeures ont été faites sur le rôle de la vitamine D dans l'immunité (figure3). Les récepteurs de la vitamine D se trouvent sur la grande majorité des cellules immunitaires, telles que les macrophages, les cellules dendritiques ou les cellules B et T activées (Vanherwegen et *al.*, 2017a, 2017b).



**Figure 3 :** Effets immunomodulateurs de la vitamine D (Piroux, 2021).

#### ○ Rôle dans l'immunité innée

La VitD a une action sur le système immunitaire inné elle stimule les cellules dendritiques et les macrophages qui sont les soldats de première ligne du système immunitaire. Elle agit en abaissant le risque de contagion en renforçant l'activité de

l'immunité innée, induit la production de cathélicidine, une molécule aux propriétés antimicrobien et antitoxine. Elle induit également des changements dans la production de cytokines, qui sont des molécules de signalisation de cellule à cellule au sein du système immunitaire dont l'objectif principal est de mieux contrôler la réponse inflammatoire (Lang et al., 2012).

Une étude récente détaille comment le calcitriol améliore les effets antibactériens des macrophages et des monocytes, les cellules effectrices clés qui combattent les agents pathogènes tels que *Mycobacterium tuberculosis*. Il a été démontré que le complexe récepteur calcitriol-VDR-rétinoïde X améliore la chimiotaxie et la capacité phagocytaire des cellules immunitaires innées (Baeke, 2010). En plus de l'action directe contre les micro-organismes, les monocytes et les autres cellules présentatrices d'antigènes (APC) innées, en particulier les cellules dendritiques (DC), sont des cibles importantes des effets immunomodulateurs de la VitD (Prietl, et al., 2013).

### ○ Rôle dans l'immunité adaptative

La VitD stimule également le système immunitaire adaptatif en augmentant le nombre lymphocytes Th2, conduisant ainsi à un effet anti-inflammatoire. Une première étude examinant les effets de la VitD sur les cellules immunitaires adaptatives humaines, a démontré l'expression des VDR nucléaires et enzymes activatrices de la vitamine D dans les cellules T et B (Provvedini, 1983).

Les cellules T, un type important de cellules immunitaires adaptatives, sont également considérées comme des cibles importantes pour les effets immunomodulateurs de diverses formes de vitamine D. Une étude récente (Hewison, 2012) a identifié quatre mécanismes par lesquels la vitamine D peut affecter la fonction des lymphocytes T dont l'effets endocriniens directs sur les lymphocytes T par le calcitriol systémique, mais aussi la conversion intracrine directe du 25(OH)D en calcitriol par les lymphocytes T. De plus, deux effets directe et indirectes du calcitriol ont été observée sur les lymphocytes T après sa conversion à partir du 25(OH)D par les monocytes ou les cellules dendritiques, et la présentation de l'antigène aux lymphocytes T induits par les APC locales affectées par le calcitriol.

## 3. Vitamine D et pathologie

### 3.1. Pathologie infectieuse d'origine bactérienne

Les relations possibles entre la VitD et les maladies infectieuses ont été proposées pour la première fois il y a plus d'un siècle. A cette époque, il était d'usage de soigner les tuberculeux dans des sanatoriums ensoleillés d'altitude (Lang, 2012).

### 3.1.1. Infection à *staphylocoque doré* résistant à la pénicilline

Bien que son rôle est connu dans le métabolisme du phosphate de calcium, la VitD est impliquée dans de nombreux processus pathologiques, notamment infectieux. À cet égard, une association a été établie entre les polymorphismes de ce récepteur et l'infection nasale par *S. aureus*. La vitamine D contribue à l'intégrité de la barrière cellulaire en agissant sur les gènes codant pour les protéines nécessaires aux connexions entre les cellules épithéliales de la peau, des voies gastro-intestinales, respiratoires et urinaires. Les micro-organismes sont donc confrontés à plusieurs peptides antimicrobiens, en particulier la cathélicidine, dépendante de la vitamine D et induite lors d'une exposition à *S. aureus*. Cette dernière a une activité bactéricide puissante qui est capable de neutraliser des souches résistantes à la pénicilline ; elle se lie aussi aux polysaccharides empêchant leur activité endotoxinique, augmente la perméabilité vasculaire, stimule la cicatrisation et la prolifération cellulaire et agit comme un facteur chimiotactique vis-à-vis des neutrophiles, monocytes, lymphocytes T et mastocytes. La vitamine D accroît également les capacités cytotoxiques des monocytes tout en limitant la production de cytokines pro-inflammatoires (Thomason et al., 2015).

### 3.1.2. La Tuberculose

De nos jours, la tuberculose continue d'être un problème de santé publique majeur qui est une des principales causes de morbidité et de mortalité dans de nombreux pays en développement. La tuberculose latente est la condition dans laquelle la réponse immunitaire de l'hôte est capable de former un granulome pour englober la mycobactérie dans une tentative de contrôler sa prolifération (Charoenngam et Holick, 2020).

Lorsque le granulome ne parvient pas à limiter la prolifération des mycobactéries, les patients deviennent symptomatiques et reçoivent un diagnostic de tuberculose active. La vitamine D joue un rôle essentiel dans la lutte contre la tuberculose. Les macrophages et monocytes activés en réponse à l'exposition à l'antigène produisent localement 1,25(OH)<sub>2</sub>D qui induit alors la production de cathélicidine, un peptide antibactérien responsable de la destruction d'agents infectieux comme *Mycobacterium tuberculosis* (Charoenngam et Holick, 2020).

En résumé, la vitamine D est essentielle à la réponse inflammatoire de l'hôte à la tuberculose. Une carence en vitamine D est associée à un risque accru d'infection tuberculeuse active. Toutefois, il reste à déterminer si la supplémentation en vitamine D peut améliorer les résultats du traitement de la tuberculose en raison des différences des résultats des essais cliniques (Charoenngam et Holick, 2020).

### 3.1.3. Les pneumopathies

La pneumonie est une infection aiguë des voies respiratoires inférieures qui affecte principalement le tissu pulmonaire. Au microscope, les alvéoles sont remplies d'un liquide exsudatif (pus), qui cause des problèmes de respiration et d'échange gazeux dans les poumons (Scott, 2012). Les manifestations cliniques de la pneumonie aiguë chez les enfants comprennent la toux, la fièvre, les difficultés respiratoires et l'épilation de la paroi thoracique inférieure (Scott, 2012). Les bactéries et les virus responsables sont des agents étiologiques courants (p. ex., *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) et virus respiratoire syncytial (Das et al., 2015).

Les nourrissons allaités sont démesurément touchés par le rachitisme, même si ceux qui reçoivent des préparations commerciales n'en sont pas exemptés lorsque le taux sérique de vitamine D de la mère est extrêmement bas (Irvin et ward, 2022). Il s'est avéré que lors de l'allaitement exclusif au sein et les troubles malabsorptifs, ceux-ci peuvent entraîner une diminution de la synthèse de la vitamine D (Misra, 2008). Des études ont montré que chez les enfants de moins de cinq ans, la carence en vitamine D augmente considérablement le risque de pneumonie [(Muhe, 1997) ; (Najada, 2004) ; (Rehman, 1994) ; (Wayse, 2004)]. Des études ont également révélé un lien entre les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) de gènes liés au VDR et la sensibilité à l'infection respiratoire par le virus syncytial (Janssen, 2007). Un essai récent visant à compléter la vitamine D chez les enfants atteints de pneumonie a révélé une réduction du nombre d'épisodes répétés [(Holland, 2010) ; (Das et al., 2015)].

Les résultats de modèles expérimentaux ont montré que la vitamine D atténue les réponses immunitaires adaptatives et module les éléments clés de la réponse immunitaire innée dans les cellules dendritiques, à la suite des infections à *S. pneumoniae* (Olliver, 2013). Il existe de nombreuses preuves d'une carence en vitamine D et, à l'échelle mondiale, la diarrhée et la pneumonie sont responsables du fardeau le plus élevé de mortalité et de morbidité chez les enfants (Holland, 2012). Ainsi, le fait de compléter la vitamine D chez les enfants atteints d'un épisode aigu de pneumonie pourrait aider à résoudre la maladie plus rapidement. La vitamine D, en complément des antibiotiques, peut donc aider à réduire la mortalité infantile due à la pneumonie (Das et al., 2015).

### 3.2. Pathologie infectieuse d'origine viral

Les infections respiratoires aiguës virales représentent une part majeure de la morbidité et de la mortalité. Bien qu'elles soient groupées selon les syndromes cliniques (par exemple rhume, bronchiolite, pneumonie), elles peuvent aussi être catégorisées selon les virus

responsables (par exemple : influenza) (Brouard *et al.*, 2018). Les facteurs saisonniers et climatiques, ainsi que le mode de vie et l'état nutritionnel, sont parmi les facteurs de risque connus des infections respiratoires aiguës virales (Taqarort et Chadli, 2020).

Des expériences de culture de cellules *in vitro* soutiennent l'hypothèse selon laquelle la VitD aurait des effets antiviraux directs, elle est dotée d'un rôle important pour la régulation du système immunitaire, y-compris la défense contre les infections virales (Dupont, 2021).

### 3.2.1. La grippe

La grippe, liée au virus influenza, est une infection virale moyenne des voies respiratoires survenant par vagues épidémiques, principalement durant la saison froide, entre décembre et mars. Elle fait donc partie du cours normal de l'hiver dans les zones chauffées. Le virus de la grippe pénètre dans l'hôte via les muqueuses des voies respiratoires supérieures, au niveau du rhinopharynx, ou via les muqueuses oculaires pour certaines souches (Paules, 2017).

À côté de ses effets classiques, la VitD a d'autres effets moins connus et un large éventail d'activité. Ceci a conduit plusieurs équipes à étudier les relations entre la VitD et les infections respiratoires aiguës (Taqarort et Chadli, 2020). En outre, elle a un effet préventif contre la grippe via l'amélioration de l'immunité innée, par une régulation positive et la production directe d'antimicrobiens et d'antiviraux, tels que la défensine dans les monocytes humains, les neutrophiles, les cellules tueuses naturelles et les cellules périphériques tapissant les voies respiratoires. La défensine prévient l'infection en bloquant les fusions membranaires (Varèse, 2022).

D'après Dupont (2021), des animaux supplémentés en VitD résistaient mieux à la grippe. Lors de la récente épidémie de grippe A H1N1, des constatations semblables ont été faites au Canada et aux USA. Les personnes qui ont un bon statut vitaminique D ont une meilleure résistance à l'infection grippale. D'un point de vue clinique, l'effet bénéfique d'une supplémentation en vitamine D contre la grippe a été démontré chez les enfants, bien que de façon inconsistante. En plus de son impact sur la régulation des antimicrobiens, la vitamine D réduit également le syndrome inflammatoire en contrôlant la libération de cytokines.

### 3.2.2. La Covid 19

Le virus de la covid 19 est responsable d'une infection d'évolution très différente selon les individus. Elle peut être quasi inapparente (asymptomatique ou paucisymptomatique), ou se manifester au contraire par des atteintes graves, notamment de l'appareil respiratoire, pouvant entraîner le décès (Tolou, 2022). Il s'est rapidement répandu à l'échelle planétaire déclenchant une des pires crises sanitaires depuis les cent dernières années. La communauté

scientifique a concentré ses efforts au développement de traitements efficaces et sécuritaires, notamment des vaccins (Poulin, 2021).

Des publications récentes suggèrent que la carence en vitamine D pourrait compromettre les fonctions immunitaires respiratoires augmentant ainsi le risque d'infection par la COVID-19 mais aussi le risque de formes graves et de mortalité (Boularouk, 2020).

D'après l'Académie nationale de médecine et Kone (2022), la VitD module le fonctionnement du système immunitaire en stimulant des macrophages et des cellules dendritiques et joue un rôle dans la régulation et la suppression de la réponse inflammatoire cytokinique à l'origine du syndrome de détresse respiratoire aigu qui caractérise les formes sévères et souvent létales de COVID-19. Par conséquent, elle recommande de doser "rapidement le taux de vitamine D sérique (c'est-à-dire la 25 OHD) chez les personnes âgées de plus de 60 ans atteintes de COVID-19, et d'administrer, en cas de carence, une dose de charge de 50.000 à 100.000 UI qui pourrait contribuer à limiter les complications respiratoires et d'apporter une supplémentation en vitamine D de 800 à 1000 UI/jour chez les personnes âgées de moins de 60 ans dès la confirmation du diagnostic de COVID-19 (Drali, 2020).

### **3.3. Pathologie métabolique**

Pendant de nombreuses années, plusieurs rôles ont été attribués à la vitamine D : rôle préventif dans les maladies cardiovasculaires et certaines formes de cancer, effets thérapeutiques préventifs et curatifs vis-à-vis du diabète sucré, réduction du risque d'infection, amélioration du tonus musculaire et réduction de la mortalité (Monnier, 2020).

#### **3.3.1. Le diabète de type 2**

Le diabète de type 2 résulte de la combinaison de facteurs génétiques, de facteurs environnementaux et des habitudes de vie du patient. Chez les personnes génétiquement prédisposées à la maladie, c'est en général le surpoids et l'accumulation de graisses dans l'abdomen qui sont à l'origine d'une résistance de l'organisme à l'insuline. Dans un premier temps, le pancréas se met à produire davantage d'insuline pour compenser la résistance à celle-ci. Mais avec le temps, le pancréas s'épuise et la sécrétion d'insuline diminue ce qui provoque une glycémie (taux de sucre dans le sang) élevée de façon continue (Deborah L., 2020).

L'hypovitaminose D est suspectée depuis longtemps comme facteur de risque d'intolérance au glucose. En effet, la mesure des concentrations de 25OHD dans une population a révélé que celles-ci étaient plus faibles chez les patients à risque de diabète que

chez ceux qui n'étaient pas à risque et d'autant plus faibles chez les patients diabétiques (Boultache et Chkroun, 2020).

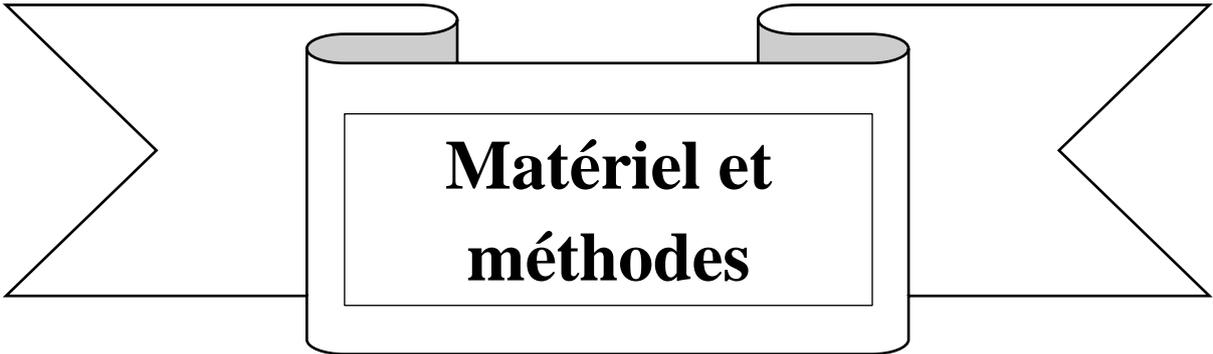
D'après le Dr Gagnon les raisons pour lesquelles une amélioration du métabolisme du glucose a été constaté à la suite d'une supplémentation en vitamine D chez les personnes à risque élevé de diabète ou chez celles qui viennent de recevoir un diagnostic de diabète, face aux autres études n'ayant pas réussi à démontrer un effet chez les personnes atteintes de diabète de type 2 depuis longtemps n'est pas claire. Cela pourrait être dû au fait que les améliorations de la fonction métabolique sont plus difficiles à détecter chez les personnes atteintes d'une maladie à long terme ou qu'un traitement plus long est nécessaire pour en constater les bienfaits" (Arce, 2019).

### **3.3.2. Les maladies cardiovasculaires**

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont définies comme l'ensemble des troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles rassemblent toutes les maladies cardiaques, hypertensives et vasculaires (cérébrales et périphériques). Les plus importantes sont les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension, les artériopathies périphériques, les cardiopathies rhumatismales, les malformations cardiaques congénitales et l'insuffisance cardiaque (OMS, 2017).

D'après BREWER et al (2011), les composants de signalisation du système hormonal de la vitamine D tel que le VDR et la  $1\alpha$ -hydroxylase sont largement exprimés dans les divers types de cellules du système cardiovasculaire, y compris les cellules du myocarde, les cellules endothéliales, le muscle lisse vasculaire, les fibroblastes et les péricytes (Berkani, 2019).

Les principaux mécanismes potentiels pouvant expliquer l'effet protecteur direct de la vitamine D contre l'insuffisance cardiaque comprennent des effets sur la fonction contractile du myocarde, une régulation de la sécrétion d'hormone natriurétique, des effets sur le remodelage de la matrice extracellulaire, une réduction de l'hypertrophie ventriculaire gauche et une régulation des cytokines inflammatoires. Indirectement, la vitamine D peut également affecter le fonctionnement cardiaque en modifiant les niveaux d'hormone parathyroïdienne et de calcium sérique (Berkani, 2019).



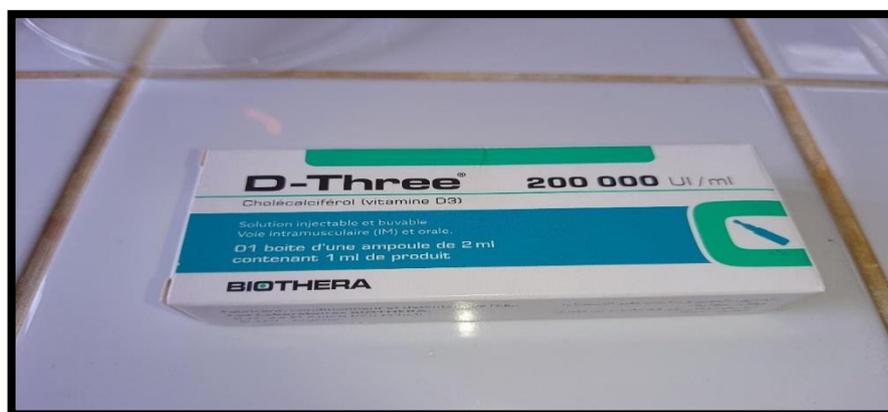
**Matériel et  
méthodes**

### 1. Présentation du lieu d'étude

Notre étude s'est déroulée au niveau du laboratoire de microbiologie appliquée à l'agroalimentaire, au biomédical et à l'environnement (LAMAABE) de l'université de Tlemcen, durant la période allant du 19-02-2023 au 09-03-2023. Au total 7 souches bactériennes ont été testées pour leurs sensibilité vis-à-vis de la vitamine D<sub>3</sub>.

### 2. Présentation du produit utilisé

Le produit utilisé est un produit pharmaceutique, il s'agit de la vitamine D<sub>3</sub> (cholécalférol) sous forme d'huile du fait de son mélange au triglycéride à chaîne moyenne avec une concentration de 200 000 UI l'équivalent de 5000 µg/mL, le tout incorporé dans une ampoule d'un volume de 1 mL (Figure 4).



**Figure 4 :** La forme générique de la vitamine D<sub>3</sub>

### 3. Les souches de références utilisées

Les souches microbiennes utilisées sont des souches de référence de l'American type culture collection (ATCC) (Tableau 4), fournies par le laboratoire de microbiologie appliquée à l'agroalimentaire, au biomédical et à l'environnement (LAMAABE) de l'université de Tlemcen.

Sept souches bactériennes ont été testées pour leur sensibilité vis-à-vis de la VitD<sub>3</sub> dont trois à gram positif et quatre à gram négatif. Ceux-ci ont été repiqués afin de s'assurer de leurs reviviscences dans des milieux de cultures sélectifs comme la gélose mac Conkey, Chapman et Cétrimide, puis incubées à 37°C pendant 24h.

**Tableau 4 :** Les souches de références utilisée dans l'étude

Les souches bactériennes	ATCC
<i>Staphylococcus aureus</i>	6538 ATCC
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27853 ATCC
<i>Bacillus subtilis</i>	6633 ATCC
<i>Escherichia coli</i>	25922 ATCC
<i>Micrococcus luteus</i>	15307 ATCC
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	700603 ATCC
<i>Enterococcus faecalis</i>	49452 ATCC

#### 4. Conservation des souches

Cette méthode est utilisée pour conserver les cultures des différentes espèces microbiennes isolées et purifiées pour une longue ou une courte durée. L'objectif de la conservation est de garder constant l'ensemble des propriétés morphologiques, métaboliques, génétiques et physiologiques (ALODE, 2018).

Les souches ont été conservées par :

- Une méthode de longue durée dans du glycérol : qui consiste à mettre 500µl de glycérol à 60% additionné de 500µl de suspension bactérienne préalablement enrichi dans 5mL de BHIB dans un tube à eppendorf et conservé à -20°C.
- Une méthode de courte durée dans de la gélose nutritive inclinée : cette technique a été réalisé à partir de souches préalablement repiquées dans des milieux sélectifs, Ceux-ci ont étéensemencées en stries sur la pente des tubes et non sur le culot, puis incubées à 37°C pendant 24 heures. Les tubes contenant un tapis microbien ont été fermés et conservés à 4°C pour une durée de 4 à 6 semaines (MARTINNEAU, 1996).

#### 5. Evaluation de la sensibilité des souches bactériennes aux antibiotiques

L'étude de la sensibilité des souches bactériennes a été réalisé selon la méthode de diffusion sur milieu gélosé Mueller Hinton [(Courvalin et Soussy, 1996) ; (Hussain et *al.*,

2010)]. La procédure implique trois étapes : (i) détermination du seuil de sensibilité de la bactérie vis-à-vis des antibiotiques étudiés [Concentration Minimale Inhibitrice (CMI)] ; (ii) comparaison de ce seuil aux valeurs critiques qui délimitent les catégories cliniques, et catégorisation S, I ou R ; (iii) lecture interprétative (Quentin, 2016).

Une suspension bactérienne de 18 à 24h a été préalablement préparée dans des tubes contenant du BHIB stérile et incubée à 37°C pendant 24h, celle-ci a été ajustée à une DO 625nm comprise entre 0.08 et 0,1 ce qui correspond à une charge bactérienne de  $10^8$  UFC/mL. Après une dilution au 1/100 ( $\approx 10^6$  UFC/mL), l'ensemencement des boîtes de pétri contenant de la gélose Mueller Hinton a été effectué par écouvillonnage, les disques d'antibiotiques ont été déposés à la surface de la gélose puis l'ensemble a été incubé à 37°C pendant 24h. L'interprétation des résultats a été effectuée selon les normes et les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CASFM, 2018). Les disques d'antibiotiques testés (Bioanalyse) sont représentés dans le tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5 :** Les antibiotiques utilisés

Antibiotique	Abréviation	La concentration
Tobramycine	TB	10 µg
Cefoxitine	FOX	30 mcg
Céfotaxime	CTX	10 mcg
Ciprofloxacine	CIP	5 µg
Imipénème	IMP	10 µg
Gentamycine	GN	10Cg

### 6. Etude de l'activité antimicrobienne de la VitD3

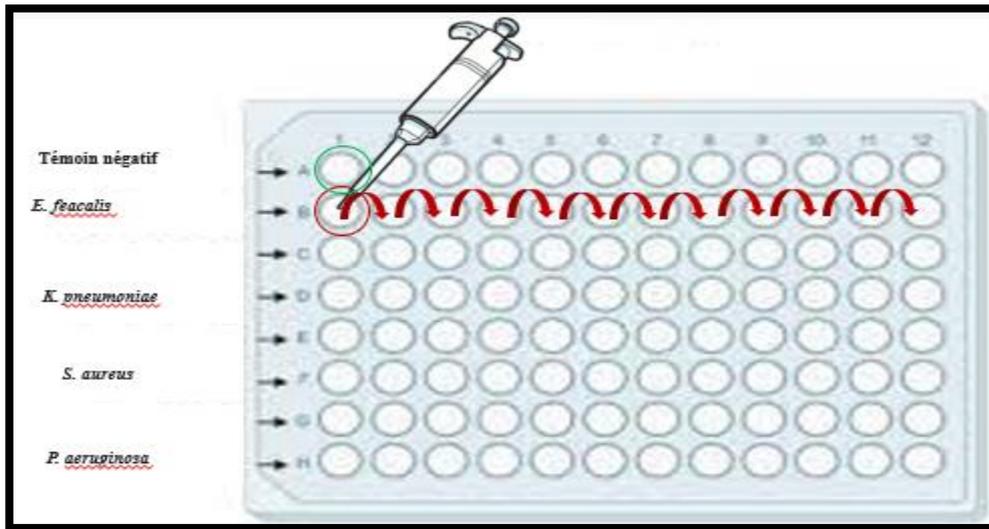
L'évaluation de l'activité antimicrobienne a été réalisée par la méthode de diffusion sur milieu gélosé. Cette méthode repose sur le pouvoir migratoire de produit sur le milieu solide à l'intérieure d'une boîte de pétri, elle permet notamment de mettre en évidence la sensibilité de ses bactéries vis-vis de ce produit.

Les disques de papier qui ont servi pour la diffusion du produit ont été préparés à partir du papier wattman N°40, ou 04 avec un diamètre de 6mm (0.28cm<sup>2</sup>de surface), puis stérilisés à l'autoclave et rangés à une température ambiante.

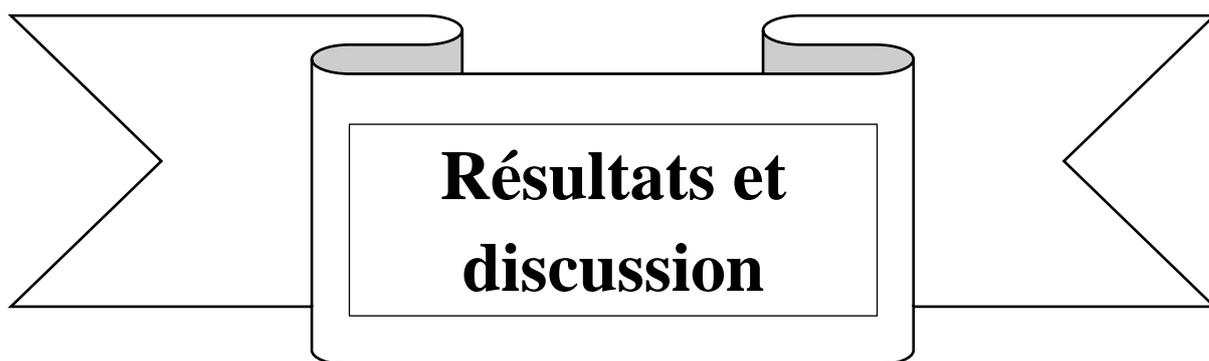
Comme décrit précédemment dans le test de sensibilité aux agents antimicrobiens une préculture de 18 à 24h a été ajustée pour une DO<sub>625nm</sub> comprise entre 0.08 et 0,1 l'équivalent d'une charge bactérienne de 10<sup>8</sup> UFC/mL. Après une dilution au 1/100 ( $\approx 10^6$  UFC/mL), l'ensemencement a été effectué par écouvillonnage, puis les disques imbibés de 20µl de VitD<sub>3</sub> pure ont été déposés sur chaque boîte. Après 24h d'incubation à 37°C, le résultat est considéré comme positif lorsque le diamètre d'inhibition est supérieur à 10mm. L'expérience a été répétée trois fois pour chaque souche.

### **7. Détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la VitD3 en milieu liquide**

La détermination des CMI a été réalisé pour les souches ayant montré une sensibilité vis-à-vis de la VitD<sub>3</sub>. Une microplaque de 96 puits à fond U (plaque à microtitration) permet la détermination de la CMI d'un même produit en procédant à une série de dilution qui consiste à réduire la concentration de la VitD<sub>3</sub> à 1/2. à l'aide d'une micropipette Un volume de 50 µL de milieu Mueller-Hinton additionné de tween 80 à 0,1% a été déposé dans une ligne de 1 à 12 sur lequel 50µl de VitD<sub>3</sub> pure est introduite dans la première cupule, un même volume de celle-ci a été déposé dans la deuxième cupule à partir duquel 50µl du mélange est reporté dans le puit suivant et ainsi de suite de sorte à obtenir une gamme de concentration du produit allant de 2500µg/mL à 1,220 µg/mL, enfin 50µl d'inoculum a été introduit dans chaque puit, quant à la première ligne est dédié au témoin dont 100µL du milieu est introduit dans chaque puit. l'incubation a été réalisé à 37°C pendant 24h. la lecture de la CMI est fondée sur l'appréciation visuelle du dépôt de culture observé sur les parois du fond de la cupule (Duret et *al.*, 1978).



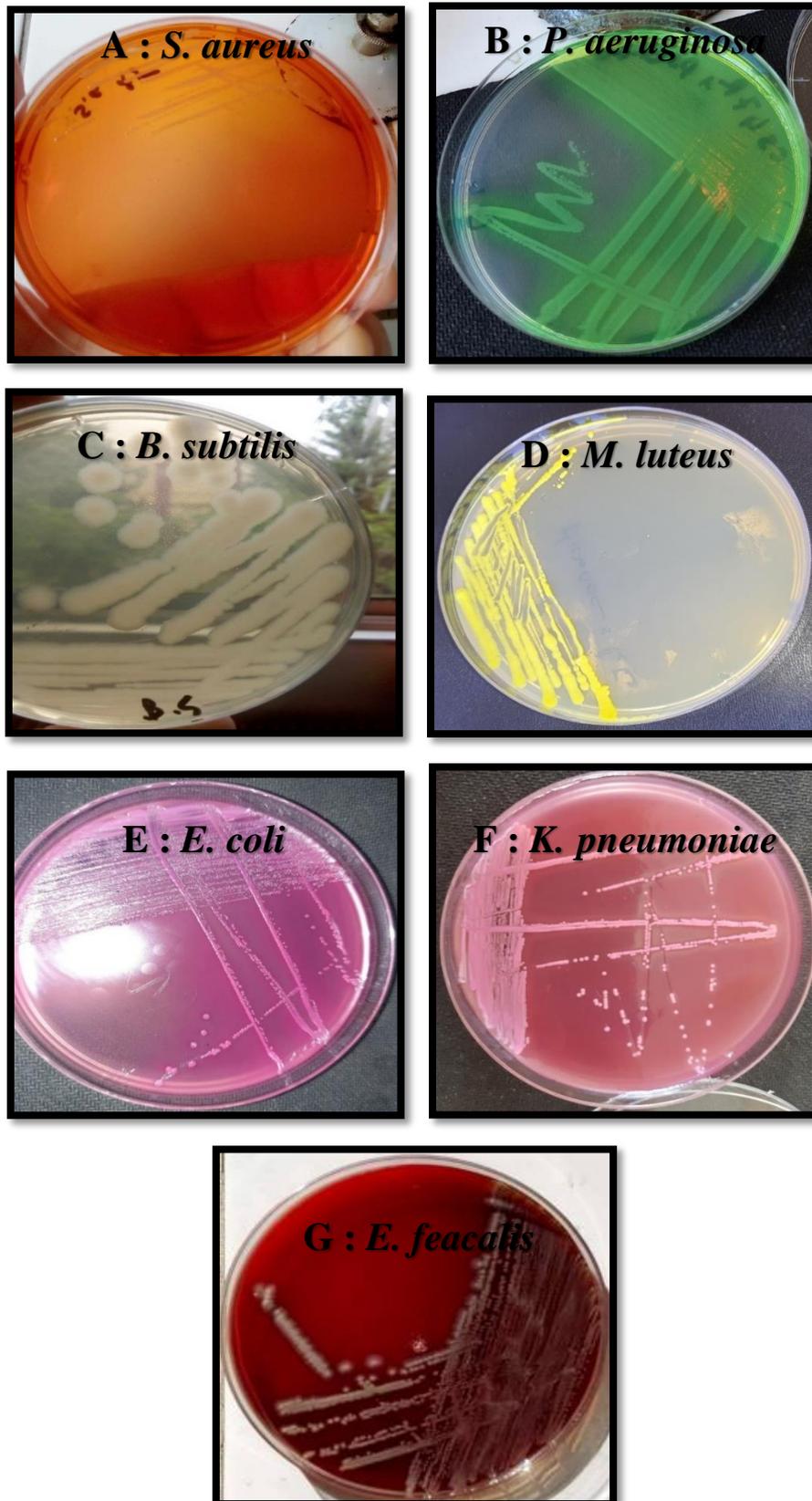
**Figure 6 :** Détermination des CMI pour les souches sensibles à la VitD3.



**Résultats et  
discussion**

### 1. Aspect macroscopique et culturaux des souches de références repiquées

Après 24h d'incubation des souches de références repiquées celles-ci ont présenté un aspect macroscopique différent et spécifique pour chaque souche. En effet, sur le milieu Chapman les *S. aureus* sont apparus sous forme de petites colonies lisses, rondes, d'un diamètre de 1 à 3 mm, bombées, à contours réguliers, souvent pigmentées et entourées d'une auréole jaune. Quant aux colonies de *P. aeruginosa*, celles-ci ont montré sur le milieu Cétrimide un aspect plat ou surélevé, opaque, à surface assez dépolie avec une pigmentation jaune à vert fluorescent due à la présence de la fluorescéine. Sur gélose nutritive les colonies de *B. subtilis* étaient blanchâtres, convexes en forme de bâtonnets de 2µm de diamètre avec une longueur qui peut atteindre les 7µm ; tandis que sur le même milieu les colonies de *M. luteus* étaient généralement d'une couleur jaune, ou blanches non pigmentées. D'une autre part *E. coli* cultivés sur le milieu Mac Conkey a présenté un aspect rond, lisse, de couleur rose à bord régulier avec un diamètre de 2 à 3 mm ; tandis que les colonies de *K. pneumoniae* étaient volumineuses avec 3 à 4 mm de diamètre, bombées, muqueuses, parfois filantes à l'anse de platine. Enfin, l'aspect d'*E. faecalis* cultivé sur de la gélose au sang présentait des colonies opaques, blanchâtres, sans aucun pigment jaune.



**Figure 5:** Aspect macroscopique des souches utilisées

### 2. Résultats de l'antibiogramme

L'étude de la sensibilité aux antibiotiques des sept souches décrites précédemment a été réalisée vis-à-vis de six antibiotiques (Tobramycine (10µg), Cefoxitine (30 mcg), Céfotaxime (10 mcg), Ciprofloxacine (5 µg), Imipenème (10 µg), Gentamycine (10 cg)). L'interprétation des diamètres (Tableau 6) ont été effectuée selon les recommandations de la CASFM 2018. Après 24h d'incubation les résultats ont montré que l'ensemble des souches étaient sensibles à la Tobramycine et la Gentamycine, et résistantes vis-à-vis de la Céfotaxime. Trois souches ont montré une résistance vis-à-vis de la Céfoxitine dont *P. aeruginosa*, *B. subtilis* et *E. coli*, quant aux autre elles y étaient relativement sensibles. Seule *E. faecalis* a montré une résistance vis-à-vis de la Ciprofloxacine et l'imipenème.

En effet, d'après Schoutens et *al.*, (1972), la Tobramycine exerce une action antibactérienne voisine de celle de la gentamicine vis-à-vis des germes aérobies tel que *P. aeruginosa* et *K. pneumoniae*, ils paraissent exercer aussi une action identique vis-à-vis des autres bacilles à gram négatifs et du Staphylocoque doré mais agissent peu sur les *Streptocoques*, *Pneumocoques* et *Enterocoques*. Le spectre d'action de la Cefoxitine s'étend sur la plupart des bactéries à gram positif incluant les staphylocoques et des streptocoques, comme *Staphylococcus aureus* (Lepeule et Lefort, 2012). La ciprofloxacine est une molécule appartenant à la famille des fluoroquinolone, elle est bactéricide à large spectre d'activité et est particulièrement active vis-à-vis des bactéries de la famille des *Enterobacteriaceae* (Muylaert et Mainil, 2013). Toutes les molécules appartenant à la famille des carbapénèmes sont actives *in vitro* sur les bactéries à gram positif, sauf sur les staphylocoques résistants à la méticilline et les entérocoques, avec des CMI<sub>90</sub> généralement inférieurs à 0,5 mg/L. Seul l'imipenème conserve une certaine activité vis-à-vis d'*Enterococcus faecalis*, quant aux entérobactéries sont très sensibles aux carbapénèmes (WOLFF et *al.*, 2008).

**Tableau 6 :** Résultats de l'antibiogramme pour les sept souches testées

	TB	FOX	CTX	CIP	IMP	GN
<i>S. aureus</i> 6538 ATCC	S	S	R	S	S	S
<i>P. aeruginosa</i> 27853 ATCC	S	R	R	S	S	S
<i>B. subtilis</i> 6633 ATCC	S	R	R	S	S	S
<i>E. coli</i> 25922 ATCC	S	R	R	S	S	S
<i>M. luteus</i> 15307 ATCC	S	S	R	S	S	S
<i>K. pneumoniae</i> 700603 ATCC	S	S	R	S	S	S
<i>E. faecalis</i> 49452 ATCC	S	S	R	R	R	S

### 3. Screening antimicrobien de la VitD3

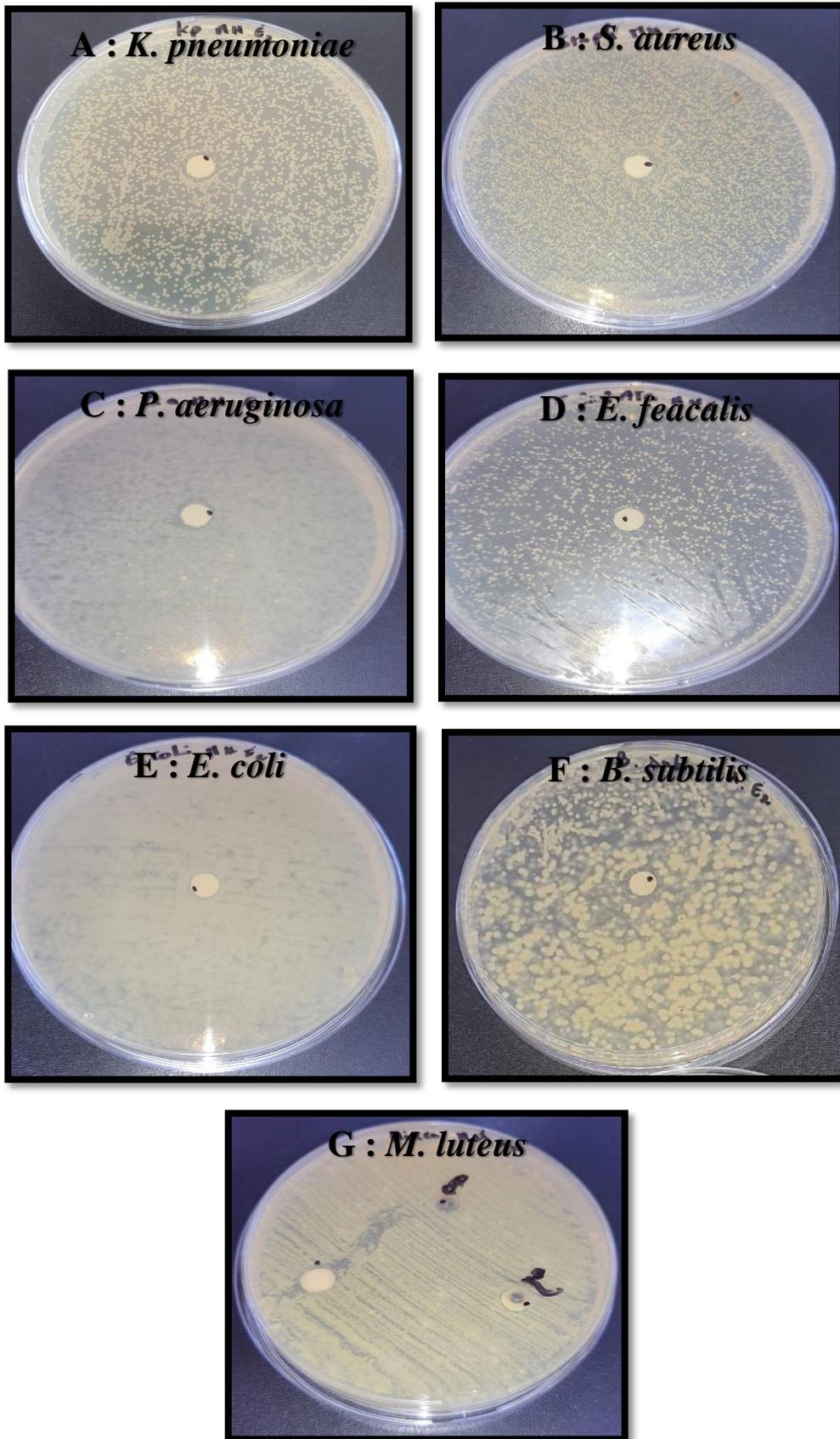
Selon les données disponibles dans la littérature scientifique aucune activité antibactérienne de la VitD3 n'a été décrite auparavant pour les sept souches étudiées. Les tests de diffusion sur milieu gélosé ont montré de faibles diamètres d'inhibition vis-à-vis de la VitD3 (Tableau 7). En effet, le diamètre d'inhibition pour *K. pneumoniae* 700603 ATCC était de 12 mm suivi de *S. aureus* 6538 ATCC avec 11,33 mm, *P. aeruginosa* 27853 ATCC avec 10,66 mm et *E. faecalis* 49452 ATCC avec 10,66mm, cependant pour les trois autres souches restantes à savoir *B. subtilis* 6633 ATCC, *E. coli* 25922 ATCC et *M. luteus* 15307 ATCC aucune activité antimicrobienne de la VitD3 n'a été noté. Cela pourrait être corrélé avec leur profil de résistance ; en effet, *K. pneumoniae* et *S. aureus* avaient montré une résistance vis-à-vis d'un seul antibiotique (la Céfotaxime) suivi de *P. aeruginosa* qui était résistante à deux antibiotiques (la Céfotaxime et la Céfoxitine), tandis qu'*E. faecalis* était résistante à trois antibiotiques (la Céfotaxime, la Ciprofloxacine et à l'Imipénème). Selon l'étude menée par Koudri (2013) sur la sensibilité de 17 souches microbiennes dont 15 d'origine bactérienne et 2 d'origine fongique, *P. aeruginosa* 27853 ATCC et *K. pneumoniae* 700603 ATCC étaient considérées comme étant résistantes cela va à l'encontre de nos résultats. *M. luteus* 533 ATCC était la souche la plus sensible à l'instar de *S. typhimurium* 12228 ATCC qui était la souche la moins sensible à la VitD3. Pour les souches fongiques Seul *Candida albicans* avait montré une sensibilité vis-à-vis de la VitD3.

**Tableau 7 :** Résultats de l'activité antibactérienne de la VitD3

Les bactéries	Résultat	Le diamètre (mm) ±SEM
<i>S. aureus</i> 6538 ATCC	+	11,33 ± 1,15
<i>P. aeruginosa</i> 27853 ATCC	+	10,66 ± 1,15
<i>B. subtilis</i> 6633 ATCC	-	0 ± 0
<i>E. coli</i> 25922 ATCC	-	0 ± 0
<i>M. luteus</i> 15307 ATCC	-	0 ± 0
<i>K. pneumoniae</i> 700603 ATCC	+	12 ± 1
<i>E. faecalis</i> 49452 ATCC	+	10± 1

**Sensible (+):** diamètre supérieur à 10 mm

**Résistante (-):** absence de zone d'inhibition



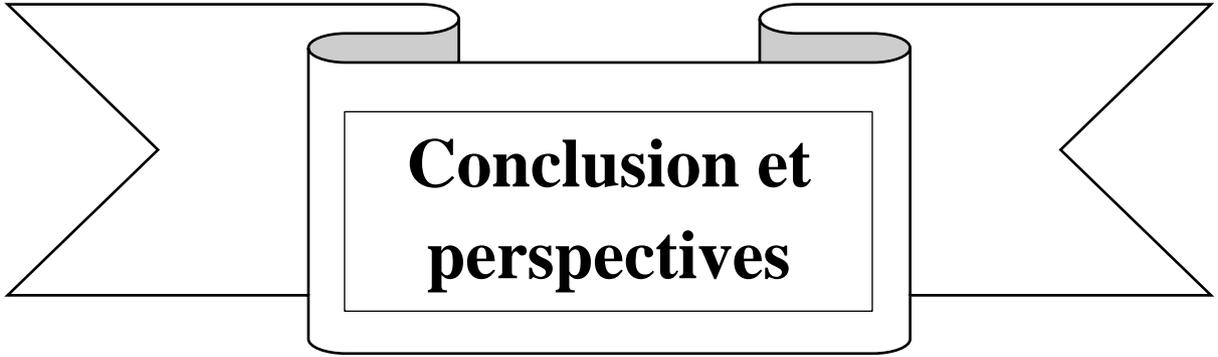
**Figure 7:** Effet de la VitD3 sur les souches utilisées

#### 4. Résultats des concentrations minimale inhibitrice de la VitD3

Les résultats obtenus du screening antimicrobien de la VitD3 ont suscité l'intérêt de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de ces derniers. Celles-ci ont été déterminées uniquement pour les souches présentant des diamètres de plus de 10 mm (Tableau7). La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la VitD3 pour les quatre souches testées étaient estimés à 1250 mg/mL pour *S.aureus* 6538 ATCC et *K. pneumoniae* 700603 ATCC, et de 2500 mg/mL pour *E. feacalis* 49452 ATCC et *P. aeruginosa* 27853 ATCC (Tableau 8). D'après les résultats obtenus par Koudri (2013), *M. luteus* présentait une grande sensibilité vis-à-vis de la VitD3 avec une CMI de 1,56 µg/mL suivi de *B. cereus* avec 300 µg/mL, *S. typhimurium* avec 400 µg/mL, quant à *P. mirabilis* et *E. faecalis* leur sensibilité était relativement faible puisqu'une forte concentration en VitD3 était nécessaire pour inhiber leur croissance avec un taux de 625 µg/mL.

**Tableau 8 :** Les différentes concentrations utilisées de vitamine D sur les quatre souches montrant une sensibilité.

Le produit	Concentration mg/mL	<i>S. aureus</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>E. feacalis</i>	<i>P.aeruginosa</i>
Vitamine D3	2500	-	-	-	-
	1250	-	-	+	+
	625	+	+	+	+
	312,5	+	+	+	+
	156,25	+	+	+	+
	78,125	+	+	+	+
	39,0625	+	+	+	+
	19,531	+	+	+	+
	9,765	+	+	+	+
	4,882	+	+	+	+
	2,441	+	+	+	+
	1,220	+	+	+	+



**Conclusion et  
perspectives**

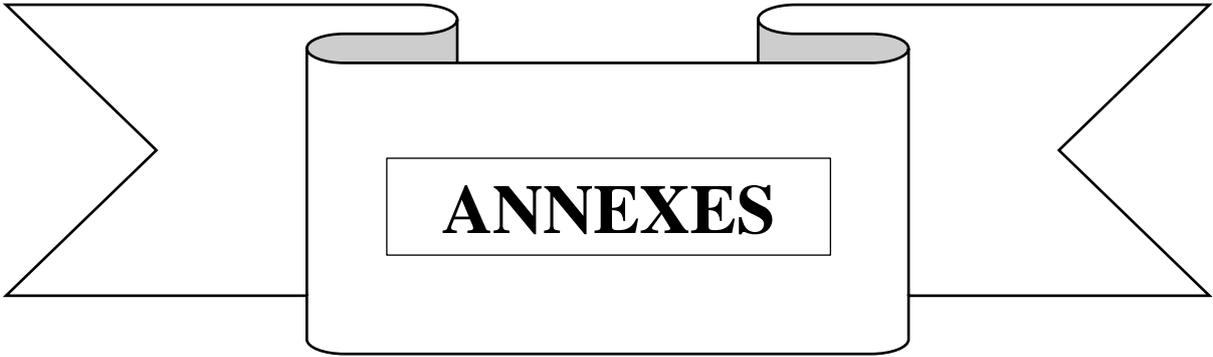
## Conclusion et perspectives

L'administration de la vitamine D comme adjuvant pour les traitements de maladies inflammatoires fait le sujet d'actualité, cela pourrait améliorer l'efficacité du traitement et de raccourcir la durée de guérison. En effet, de par ses bienfaits multiples la vitamine D3 est non seulement importante pour la calcification des os mais aussi la prévention de maladies infectieuses, dans ce contexte l'objectif de notre travail était de d'évaluer l'effet antimicrobien de la vitamine D3.

Pour ce fait, l'effet antimicrobien vis-à-vis de sept souches de références a été réalisé par diffusion sur milieu gélosé. La CMI a été réalisé pour les souches ayant présentés une activité antimicrobienne vis-à-vis de la vitamine D3 par la méthode de microdilution sur microplaque de 96 puits.

Les résultats de notre étude ont révélé un effet antimicrobien à l'encontre des quatre souches de références à savoir *K. pneumoniae* 700603 ATCC, *S. aureus* 6538 ATCC, *P. aeruginosa* 27853 ATCC et *E. feacalis* 49452 ATCC avec des zones d'inhibition relativement faibles et des CMI assez important.

Cette étude nous a permis d'envisager à l'avenir son évaluation vis-à-vis de souches multi résistantes bactérienne et fongique d'origine hospitalière mais aussi son utilisation sous forme de poudre afin d'optimiser son effet. Des résultats prometteurs pourraient être considérés comme une issue susceptible de pouvoir surmonter les impasses thérapeutiques avec l'émergence des bactéries résistantes rencontré ces dernières années.



**ANNEXE 1 : Composition des milieux de culture (pour 1L d'eau distillée en g/l)****Gélose Nutritive**

Extrait de viande de bœuf.....	5g
Peptone.....	10g
Chlorure de sodium.....	5g
Agar.....	20g

**Gélose Mueller Hinton**

Eau distillée.....	
1000mL	
Infusion de viande de bœuf.....	
2,0g	
Hydrolysate de Caséine.....	
17,5g	
Amidon.....	1,5g
Agar.....	
17g	

**Bouillon cœur-cervelle (BHIB)**

Infusion de cerveau de veau.....	7,7g
Infusion de cœur de bœuf.....	9,8g
Peptones.....	10g
Chlorure de sodium (NaCl).....	5g
Phosphate dipotassique.....	2,5g
Agar.....	17g

**Milieu de Chapman**

Peptone.....	10g
Extrait de viande de bœuf.....	1g
Chlorure de sodium.....	75 g
Mannitol.....	10g
Rouge de phénol.....	0,025g

Agar.....	15g
Eau distillé.....	
1000mM	

### Gélose Mac Conkey

Peptone de caséine.....	17g
Peptone de viande.....	03g
Sels biliaires.....	
1,5g Cristal violet.....	
0,001g Lactose.....	
10g Rouge neutre.....	
0,03g Chlorure de sodium.....	
05g Ag.....	
13g ZnSO4.....	
0,07g	

### Gélose Cétrimide

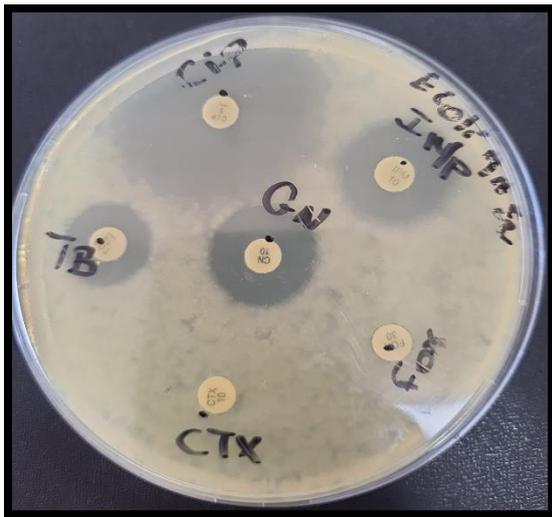
Peptone de gélatine.....	16g
Peptone de caséine.....	10g
Cétrimide.....	0,2g
Acide nalidixique ou pas.....	15mg
Sulfate de potassium.....	10g
Chlorure de magnésium.....	1,4g
Agar.....	10g
Eau distillée.....	1L

### Gélose au sang

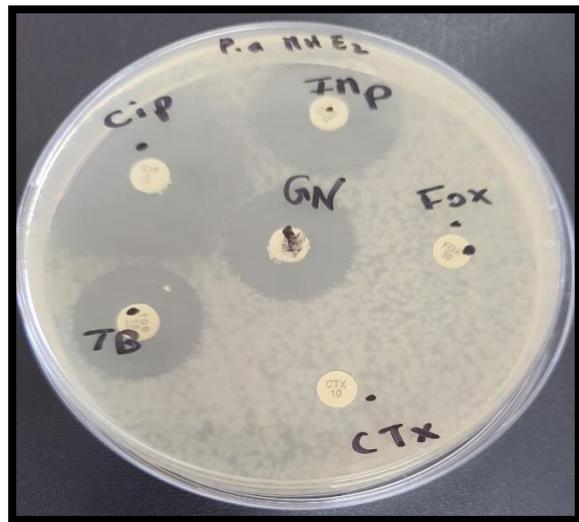
Mélange de peptones.....	18g
Extrait de levure.....	5g
Amidon de maïs.....	1g
Chlorure de sodium.....	5g

Agar..... 10g  
 Eau distillée..... 1L

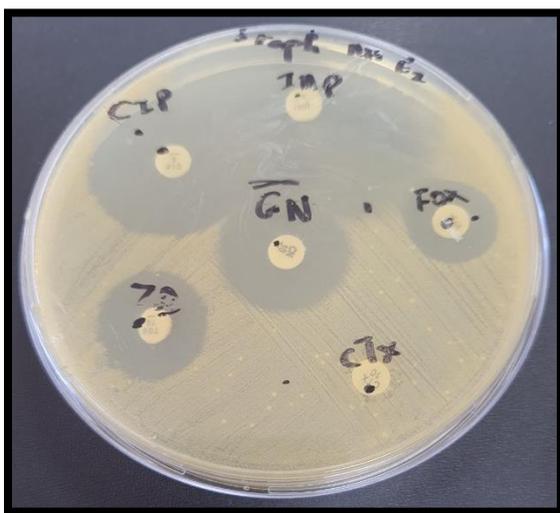
**ANNEXE 2 :** Résultats de l'antibiogramme



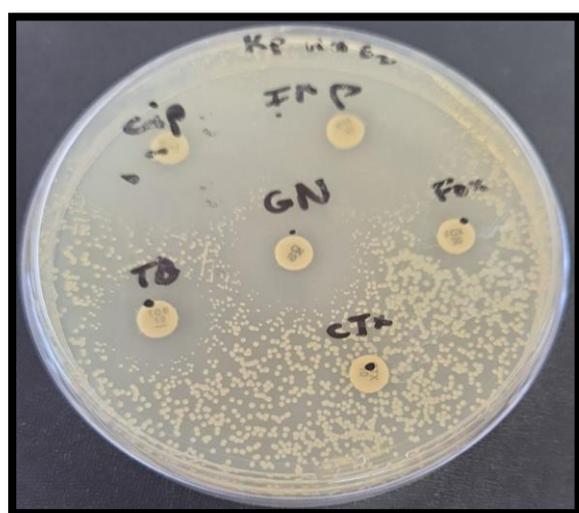
**Photo 1 :** Résultat de l'antibiogramme d'*E. coli*



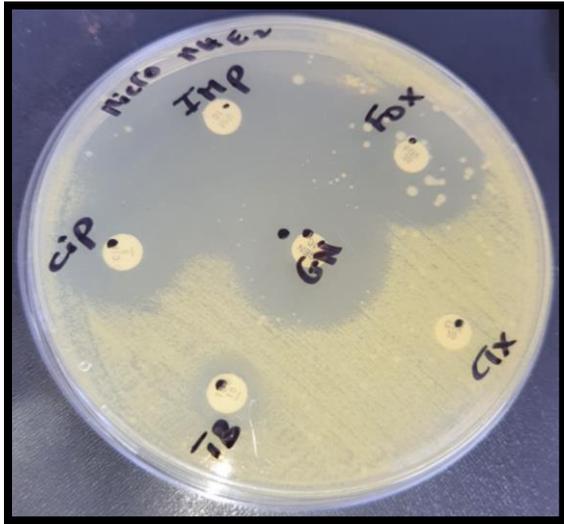
**Photo 2 :** Résultat de l'antibiogramme de *P. aeruginosa*



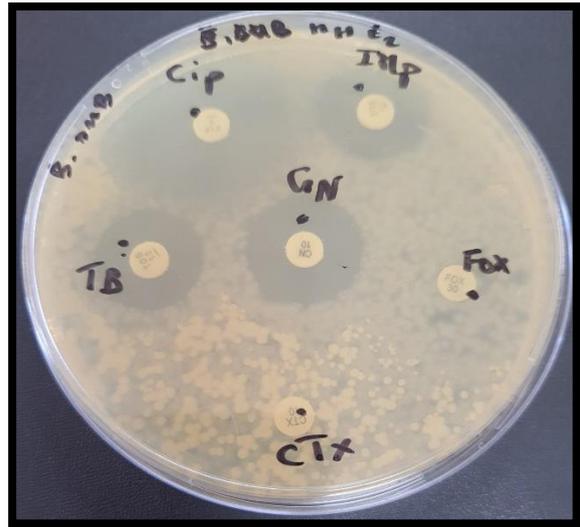
**Photo 3 :** Résultat de l'antibiogramme de *S. aureus*



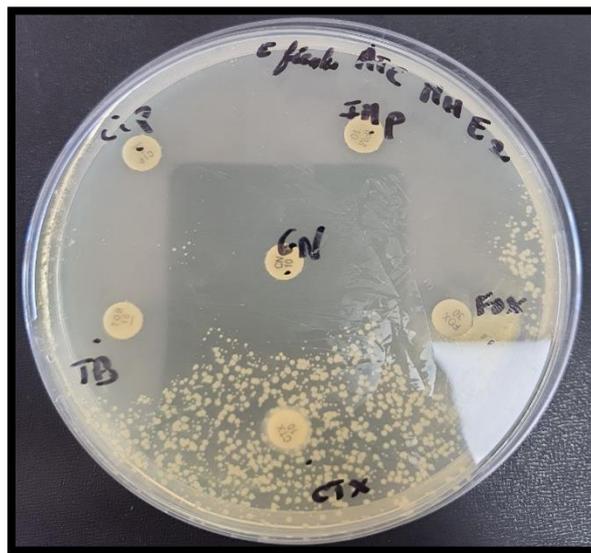
**Photo 4 :** Résultat de l'antibiogramme de *K. pneumoniae*



**Photo 5 :** Résultat de l'antibiogramme  
de *M. luteus*

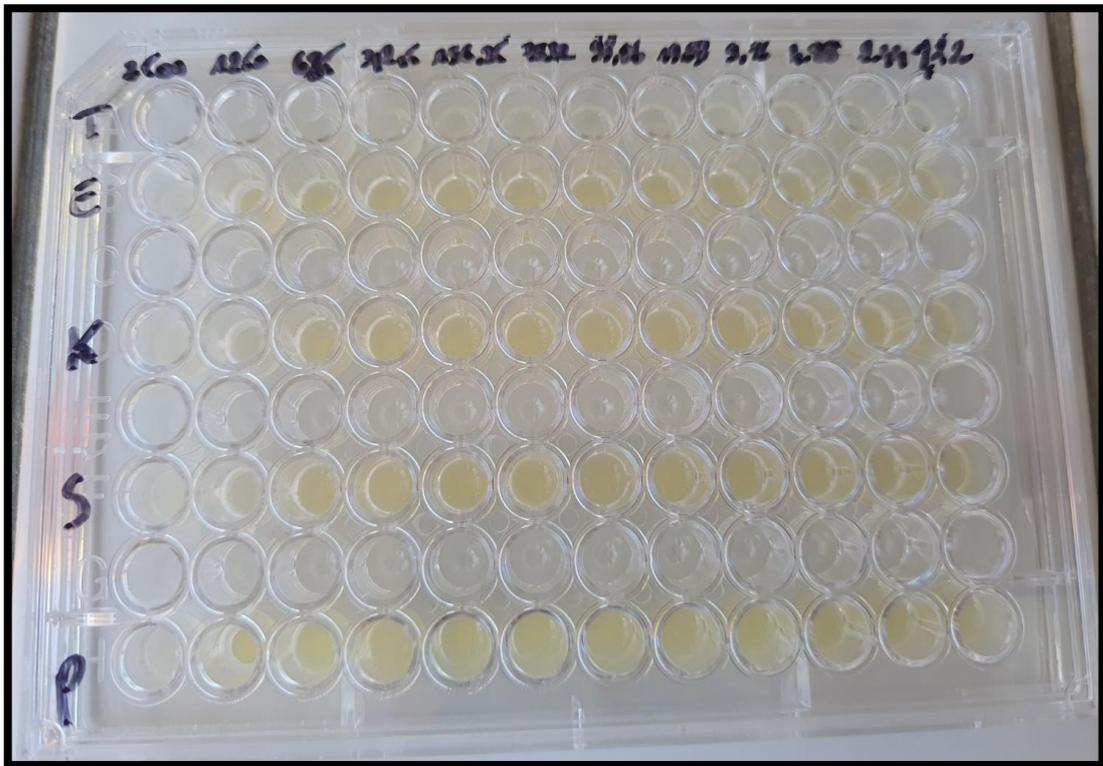


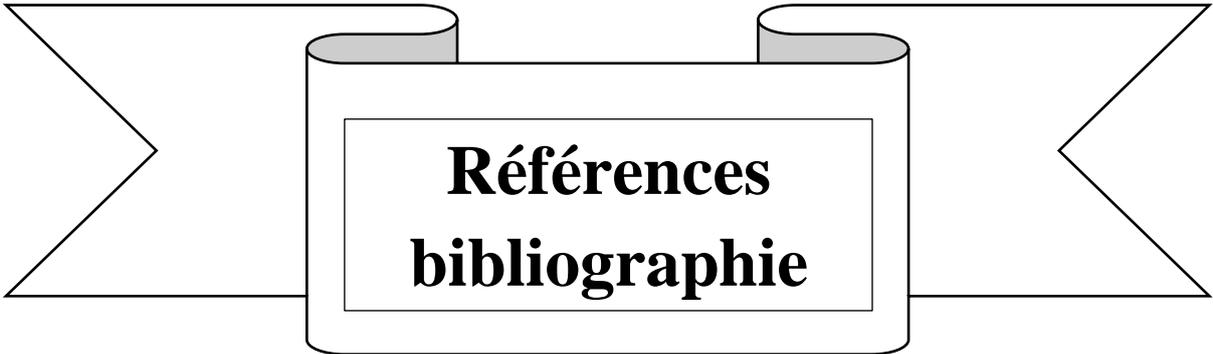
**Photo 6 :** Résultat de l'antibiogramme  
de *B. subtilis*



**Photo 7 :** Résultat de l'antibiogramme  
d'*E. faecalis*

ANNEXE 3 : Résultats des concentrations minimales inhibitrice





**Références  
bibliographiques**

- Anna C. Jacobs<sup>1</sup>, Mitchell G Thompson<sup>1</sup>, Tchad C Noir<sup>1</sup>, Jennifer L. Kessler<sup>1</sup>, Lily P. Clark<sup>1</sup> *et al.*, (2014). AB5075, un isolat hautement virulent d'*Acinetobacter baumannii*, comme souche modèle pour l'évaluation de la pathogénèse et des traitements antimicrobiens. *mBio*, 27;5(3):e01076-14. doi : 10.1128/mBio.01076-14.
- Anna K., (2015). Coussens and others High-dose vitamin D3 reduces deficiency caused by low UVB exposure and limits HIV-1 replication in urban Southern Africans (Proceedings of the National Academy of Sciences [PNAS]).
- Anaëlle Chaudier, (17 juin 2021). Vitamines liposolubles ou hydrosolubles : lesquelles choisir. Passeport santé nutrition. Site : <https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=vitamines-liposolubles-hydrosolubles-lesquelles-choisir>
- Anaëlle Chaudier, (2022). Vitamine D3 : quels sont ses bienfaits. PasseportSanté Nutrition. Repéré à : <https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=vitamine-d3-bienfaits>
- Anne guillot, (2021). Vitamine D, vitamine D3 : le guide complet 2021. Repéré à : <https://www.anneguillot.com/vitamine-d-vitamine-d3/>
- Ahmad Al Atrouni, (2017). Etude de l'épidémiologie moléculaire et de l'écologie d'*Acinetobacter* spp au Liban, (thèse de doctorat, Université Bretagne loire, Liban). <https://theses.hal.science/tel-01599268/document>
- A. Mellouli<sup>1,3,4,\*</sup>, B. Maamar<sup>1,3</sup>, F. Bouzakoura<sup>1,3</sup>, AA Messadi<sup>2,3</sup> et L. Thabet<sup>2,3</sup>, (2021). Colonisation Et Infection À *Acinetobacter Baumannii* Dans Une Unité De Réanimation Des Brûlés En Tunisie. *Ann Burns Fire Catastrophes*, 34(3),218–225.0
- Aoife Howard , Michael O'Donoghue , Audrey Feeney et Roy D. Sleator , (2012). *Acinetobacter baumannii* Un pathogène opportuniste émergent. *Virulence*, 3(3): 243–250. doi : 10.4161/viru.19700
- Armbrecht HJ, Hodam TL et Boltz MA., (2003). Hormonal regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase and 24-hydrox-ylase gene transcription in opossum kidney cells. *Arch Biochem Biophys* 409:298–304



## Références bibliographique

Université des Frères Mentouri, constantine). Repéré à : <https://fac.umc.edu.dz/snv/faculte/biblio/mmf/2017/Analyse%20ph%C3%A9notypique%20et%20quantitativisation%20de%20la%20formation%20de%20biofilm%20par%20les%20bact%C3%A9ries%20d%E2%80%99int%C3%A9r%C3%AAt%20m%C3%A9dical.pdf>

- Charlotte Arce, (2019). Diabète de type 2 : une supplémentation en vitamine D peut ralentir sa progression. Repéré à : <https://www.pourquoidoctor.fr/Articles/Question-d-actu/29823-Diabete-type-2-supplementation-vitamine-D-ralentir-progression>
- Charoenngam, N., et Holick, MF, (2020). Effets immunologiques de la vitamine D sur la santé humaine et la maladie. *Nutriments*, 12(7), 2097. doi:10.3390/nu12072097 .
- Chahmout S. (2011). Pneumopathie nosocomiale à *Acinetobacter baumannii* En réanimation à propos de 155 prélèvements distaux protégés à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, Thèse du Doctorat en Pharmacie. Université Mohammed V. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Rabat. 19p.
- Chesney RW., (2010). Vitamin D and the magic mountain: the antiinfectious role of the vitamin D. *J Pediatr*. 156:698—703
- Chen S., Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S. et Lipsky PE, (2007). Effets modulateurs de la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> sur la différenciation des cellules B humaines. *J. Immunol*. 179 :1634–1647. doi : 10.4049/jimmunol.179.3.1634.
- Christelle Delcus, (2016). Aide-Soignante. ELSEVIER , Volume 30(173), Pages 22-24.
- Drali, O. (2020). COVID-19 et vitamine D: Quelle relation. Repéré à : <https://www.asjp.cerist.dz/en/downArticle/436/3/1/122104>
- Deborah L., (2020). La supplémentation en vitamine D pourrait avoir un effet sur l'incidence du diabète de type 2. *JIM*. Repéré à : <https://infos-diabete.com/supplementation-vitamed-impact-diabete2/>
- Dr. Paul Lépine, (2021). Le sida/VIH. Passeport santé. Repéré à : [https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=sida\\_pm](https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=sida_pm)
- Dr. Paul Dupont, (2021). La vitamine D joue un rôle important de régulation du système immunitaire, y-compris la défense contre les infections virales. Repéré à : <https://www.femininbio.com/sante/conseils-et-astuces/grippe-vitamine-d-47030>

## Références bibliographique

- Das, RR, Singh, M., & Naik, SS, (2015). Vitamine D en complément des antibiotiques pour le traitement de la pneumonie aiguë de l'enfant. Base de données Cochrane des revues systématiques. doi:10.1002/14651858.cd011597
- Dembélé, S. (2021). *Etude de la résistance aux antibiotiques des souches de Pseudomonas aeruginosa et Acinetobacter baumannii isolées en routine à l'INRSP de Bamako* (Doctoral dissertation, USTTB). Repéré à : <https://bibliosante.ml/bitstream/handle/123456789/4768/19P78.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Dey, S., & Bachiri, I. (2017). Traitement alternatif par le miel et la caseine de la souche résistante (*Pseudomonas aeruginosa* de la chauvesouris) (Doctoral dissertation, université ibn khaldoun TIARET). Repéré à : <http://dspace.univ-tiaret.dz/bitstream/123456789/5927/1/TH.DVET.FR.2017.17.pdf>
- Eveillard, M., & Joly-Guillou, M.-L. (2012). *Infections émergentes à Acinetobacter baumannii et circonstances favorisant leur survenue*. *Pathologie Biologie*, 60(5), 314–319. doi:10.1016/j.patbio.2011.08.002
- É. Mallet, (2013). Comment mieux comprendre le métabolisme de la vitamine D. Faculté de Médecine à Rouen, Centre de référence des maladies rares du calcium et du phosphore et CIC INSERM 204, ROUEN. Repéré à : [https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/11/Mallet\\_metabolismevitD.pdf](https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/11/Mallet_metabolismevitD.pdf)
- Fabienne H., (2012). Dosage de la vitamine D en EHPAD. Diplôme Inter Universitaire « Formation à la fonction de Médecin Coordonnateur d'Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes ». Université René Descartes. Paris V Faculté Cochin. Port.
- Frédéric Élie, (2022). Notions sur les vitamines. Research gate. <http://fred.elie.free.fr/>
- Garabédian M., (2000). La 1,25dihydroxyvitamine D et son récepteur. *Rev Rhum*, 67 (suppl 2) : 39–41.
- Guéguen, Y., A.Lobaccaro, J.-M., Aigueperse, J., & Souidi, M.,(2006). Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/sciences*, 22(12), 1095–1100. Doi:10.1051/medsci/200622121095.
- Gülşah Aşık , (2011). Approches actuelles pour expliquer la virulence d'*Acinetobacter baumannii*. *Mikrobiyol Boul* 45(2), p 371-80. Repéré à : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21644082/>

## Références bibliographique

- Guillot, X., Semerano, L., Saidenberg-Kermanac'h, N., Falgarone, G., & Boissier, M.-C. (2011). *Vitamine D et inflammation. Revue Du Rhumatisme*, 78(2), 128–133. doi:10.1016/j.rhum.2010.09.007
- Hamadou, D., & Kais, S, (2017). « Contribution à la recherche de l'effet amélioratif des vitamines C et E sur l'épididyme de lapin (*Orictolagus cuniculus*), traité par la lambda-cyhalothrine », Doctoral dissertation, universite mouloud mammeri de tizi-ouzou.
- Hewison, M., (2012). An update on vitamin D and human immunity. *Clin. Endocrinol.* 76, 315–325. DOI : [10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04261.x)
- Hugues Tolou, (2022). Covid 19 : l'effet protecteur de la vitamine D se confirme. *MesVaccins.net*. Repéré à : <https://www.mesvaccins.net/web/news/18893-covid-19-l-effet-protecteur-de-la-vitamine-d-se-confirme>
- Hussain A.I., Anwar F., Chatha S.A.S., Jabbar A., Mahboob S., et Nigam P.S., (2010). *Rosmarinus officinalis* essential oil: antiproliferative, antioxidant and antibacterial activities. *Brazilian Journal of Microbiology*41: pp.1070-1078.
- Indranil Biswas, (2015). Outils génétiques pour manipuler le génome d'*Acinetobacter baumannii* : un aperçu. *JMed Microbiol*, 64(7):657-669. doi : 10.1099/jmm.0.000081.
- James Irvin et Leanne M Ward, (2022). La prévention de la carence en vitamine D symptomatique et du rachitisme chez les nourrissons et les enfants autochtones du Canada. *Paediatrics & Child Health* , volume 27, numéro 2, pages 128.
- Jean-Paul V., (octobre 2012). Vitamine D et pathologie infectieuse : un rôle dans les infections de la mère et de l'enfant. *La Lettre du Gynécologue*, n°375. Repéré à <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/19031.pdf>
- Jean Baptiste Ramampisendrahova, Rado Razafimahatratra et Gaëtan Duval Solofomalala, (2020). Fasciite nécrosante monomicrobienne de la jambe due à l'*Acinetobacter baumannii* multirésistante chez un adulte sain: rapport d'un cas. *Pan africain medical journal*, 36(344).
- Jehl, F., Chabaud, A., & Grillon, A. (2015). L'antibiogramme: diamètres ou CMI?. *Journal des Anti-infectieux*, 17(4), 125-139. doi:10.1016/j.antinf.2015.08.003
- J. Varèse, (2022). Grippe et vitamine D. Nestlé. All rights reserved. Repéré à: <https://probebe.nestle.fr/thematiques-medicales/antibiotique-et-infectiologie/grippe-et-vitamine-d>
- Khaldi H., (2016). Epidémiologie de l'infection à *Acinetobacter baumannii* au CHU de Marrakech. Thèse de Doctorat en Médecine. Université CADI AYYAD. Faculté

## Références bibliographique

- de Médecine et de Pharmacie. Marrakech. Repéré à : <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2016/these146-16.pdf>
- Khedidjaoui Nesrine et Benzazoua Hadjer, (2021). Etude de la résistance aux antibiotiques et aux désinfectants des souches d'acinetobacter isolées du centre hospitalo-universitaire d'Oran (diplôme de master en microbiologie, Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM). Repérée à : <http://dspace.univ-tlemcen.dz/bitstream/112/16932/1/hadjer.pdf>
  - Koudri N., (2013). Etude de l'activité antioxydante et antibactérienne de la vitamine D3(diplôme de master, université Mohamed Boudiaf, M'sila). Repéré à <https://www.theses-algerie.com/2563515493397743/memoire-de-master/universite-mohamed-boudiaf---m-sila/etude-de-l-activite-antioxydante-et-antimicrobienne-de-la-vitamine-d3>
  - Kone, A., Efio, M., Dongiovanni, S., Mpassi, G. C., Bodjrenou, M., & Bachir, H. A., (2022). Dosage de la vitamine D chez les patients hospitalisés pour pneumopathie à Covid-19 dans le service de pneumologie du CH Chauny, France. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*, 14(1), 142.
  - Landrier, J.-F.,(2014). Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL*, 21(3), D302. doi:10.1051/ocl/2014001
  - Lang, P. O., Samaras, N., Samaras, D., & Aspinall, R., (2012). How important is vitamin D in preventing infections? *Osteoporosis International*, 24(5), 1537–1553. Doi:10.1007/s00198-012-2204-6
  - Lang, P.O., (2013).La vitamine D : effets de son déficit et de sa supplémentation sur l'incidence des infections.NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie 13, 79—88
  - Lemire, J.M., Adams, J.S., Sakai, R. et Jordan, S.C., (1984). 1a,25-dihydroxyvitamin D3 supresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J. Clin. Investig.* 74, 657–661. DOI : [10.1172/JCI111465](https://doi.org/10.1172/JCI111465)
  - Lepeule, R., & Lefort, A. (2012). *Céfoxitine, seconde jeunesse ? Journal Des Anti-Infectieux*, 15(1), 21–31. doi:10.1016/j.antinf.2013.02.004
  - Marie-Josée Caballero et Samy Figueiredo, (2018). Traitement d'une infection bactérienne : quelles alternatives aux antibiotiques. *MAPAR*, P (105-114).
  - Mahon, B.D., Wittke, A., Weaver et V., Cantorna, M.T., (2003). The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4 positive T cells. *J. Cell. Biochem.* 89, 922–932. DOI : [10.1002/jcb.10580](https://doi.org/10.1002/jcb.10580)

## Références bibliographique

- Martineau B., (1996). Systématique bactérienne, Guide d'identification des bactéries aérobies. Edition DECLARIE ; Montréal.
- Marion Sperte, (2016). « Vitamines et oligoéléments: manifestations buccales des déficits et implications thérapeutiques en chirurgie dentaire », Thèse de Doctorat, Université Toulouse III Paul Sabatier, PP:15-18-19
- Mann T., (1924). The magic mountain (Der Zauberberg). Verlag, Berlin: S. Fisher.
- Miller WL et Portale AA., (2000). Vitamin D 1 alpha hydroxylase. Trends Endocrinol Metab, 11: 315–9
- Mora, J.R., Iwata, M et von Andrian, U.H., (2008). Vitamin effects on the immune system: Vitamins A and D take centre stage. Nat. Rev. Immunol. 8, 685–698. DOI : [10.1038/nri2378](https://doi.org/10.1038/nri2378)
- Monnier, L., Schlienger, J. L., Colette, C., & Halimi, S. (2020). Vitamine «D»:«dérives» sur sa «diversité». Médecine des Maladies Métaboliques, 14(4), 314-319.
- Muylaert A., Mainil J.G., (2013). Résistances aux fluoroquinolones : la situation actuelle. 157, 15-26. Repéré à : <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/168956/1/R%C3%A9sistances%20fluoroquinolones.pdf>
- Nadia Hidri, (2012). Identification d'*Acinetobacter* spp. au laboratoire. ELSEVIER. Revue Francophone des Laboratoires, 2012(441) , Pages 37-42
- Nasiriani K. (2016). The effect of brushing with a soft toothbrush and distilled water on the incidence of ventilator-associated pneumonia in the intensive care unit. Tanaffos, 15 : 101-107p.
- Nengding Wang<sup>1</sup>, Egon A Ozer<sup>2</sup>, Mark J. Mandel<sup>1</sup>, Alan R. Hauser<sup>3</sup>, (2014). Identification à l'échelle du génome des gènes d'*Acinetobacter baumannii* nécessaires à la persistance dans les poumons. mBio. 5(3): e01163-14.doi : 10.1128/mBio.01163-14.
- Nesbitt, T., and Drezner, M. K., (1993). Insulin-like growth factor-I regulation of renal 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase activity. Endocrinology 132, 133-8. ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS). (Site Web consulté en 2023 : [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)))

## Références bibliographique

- Paules, C., & Subbarao, K., (2017). Influenza. Lancet Lond Engl.
- Peleg AY, Seifert H et Paterson DL, (2008). *Acinetobacter baumannii* : émergence d'un agent pathogène réusé. Clin Microbiol Rév. 21 : 538–82. doi : 10.1128/CMR.00058-07
- Ph.D. Stéphane Bastianetto, (23 février 2022). Vitamine D. Passeport santé. Repéré à :  
[https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine\\_d\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=vitamine_d_ps)
- Pirotte, B., Rassenfosse, M., Collin, R., De Voeght, A., MOUTSCHEN, M., & CAVALIER, E. (2013). Rôle de la vitamine D dans l'infection par le VIH: revue des connaissances actuelles. Revue Medicale de Liege, 68(1).
- Pike, J. W., Spanos, E., Colston, K. W., MacIntyre, I., and Haussler, M. R. (1978). Influence of estrogen on renal vitamin D hydroxylases and serum 1alpha,25-(OH)2D3 in chicks. Am J Physiol 235, E338-43.
- Piraux, A., (2021). Vitamine D et Covid-19. ELSEVIER. Actualités Pharmaceutiques, 60(605), 52–55. Doi: 10.1016/j.actpha.2021.02.012
- Prietl, B., Treiber, G., Pieber, T. et Amrein, K., (2013). Vitamine D et fonction immunitaire. Nutriment, 5(7), 2502–2521. Doi:10.3390/nu5072502
- Poulin, D. (2021). Revue du rôle possible de la vitamine D dans le traitement de la COVID-19 et recommandations pratiques. Nutrition Science en évolution , 19 (2), 19-37.
- Provvedini, D.M., Tsoukas, C.D., Deftos, L.J. et Manolagas, S.C., (1983). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. Science, 221, 1181–1183. DOI: [10.1126/science.6310748](https://doi.org/10.1126/science.6310748)
- Quentin-Noury, C. (2016). *Automatisation de l'antibiogramme au laboratoire de bactériologie*. Revue Francophone Des Laboratoires, 2016(482), 49–59. doi:10.1016/s1773-035x(16)30172-1
- Richard K. Kabuseba et al., (2022). Approche intégrée des effets de la vitamine D dans la pathogénie de la prééclampsie. Revue de Médecine et de Santé Publique , 5(1) : 13-11.
- Ricard J. D. (2007). Prévention des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique comment l'améliorer ?. Service de réanimation médicale, hôpital Louis-Mourier. Paris. France. 250p.

## Références bibliographique

- Rosette. Y ALODE, (2018). Détermination de la viabilité des souches bactériennes conservées à  $-20^{\circ}\text{C}$  au laboratoire national du Bénin. Rapport de stage de fin de formation pour l'obtention du diplôme de licence professionnelle en analyses biomédicales. Université d'Abomey-Calavi. Repéré à : <http://biblionumeric.epac-uac.org:8080/jspui/bitstream/123456789/605/1/Rapport%20%20ALODE%20Rosette.%20Y.pdf>
- Souberbielle, J.-C., Maruani, G., & Courbebaisse, M., (2013). Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*, 42(10), 1343–1350.
- Schoutens, E., Vanderlinden, M. P., & Yourassowsky, E. (1972). *Tobramycine Evaluation Clinique Et Microbiologique*. *Acta Clinica Belgica*, 27(5-6), 578–584. doi:10.1080/17843286.1972.117168
- Schuessler M, Astecker N, Herzig G, *et al.*, (2001). Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D<sub>3</sub>: CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D<sub>3</sub>-hydroxylases. *Steroids*, 66 : 399–408.
- Sebeny PJ, Riddle MS et Petersen K., (2008). *Acinetobacter baumannii* infection de la peau et des tissus mous associée à un traumatisme de guerre. *Clin Infect Dis*. 47 : 444–9. doi : 10.1086/590568.
- Shadouh Caroline, (2021). Mémoire, y compris stage professionnalisant[BR]- Séminaires méthodologiques intégratifs[BR]- Mémoire : "Évaluation de l'efficacité des questionnaires prédictifs du statut vitaminique D", ( Diplôme de master en sciences de la santé publique, faculté de médecine).
- Shimada, T., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., Muto, T., Hino, R., Takeuchi, Y., Fujita, T., Nakahara, K., Fukumoto, S., and Yamashita, T. (2004). FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 19, 429-35.
- Taqarort, N., & Chadli, S. (2020). Vitamine D et risque des infections respiratoires aiguës : grippe et COVID-19. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. doi: 10.1016/j.nupar.2020.05.003
- Thomason, J., Rentsch, C., Stenehjem, EA, Hidron, AI et Rimland, D., (2015). Association between vitamin D deficiency and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection. *Infection*. 2015 doi: 10.1007/s15010-015-0815-5.

## Références bibliographique

- Tissandié, E., Guéguen, Y., A.Lobaccaro, J.-M., Aigueperse, J., & Souidi, M.,(2006). Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Médecine/sciences*, 22(12), 1095–1100. Doi:10.1051/medsci/200622121095.
- Tiry C. (2017). Les bactéries du complexe *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus* isolées au CHU d'Angers entre 2010 et 2014 : épidémiologie et intérêt de leur identification au rang d'espèce, Thèse pour le Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie. Université de Poitiers. 18p.
- Tsujikawa, H., Kurotaki, Y., Fujimori, T., Fukuda, K., and Nabeshima, Y. (2003). Klotho, a gene related to a syndrome resembling human premature aging, functions in a negative regulatory circuit of vitamin D endocrine system. *Mol Endocrinol* 17, 2393-403.
- Tsuji, K., Kimura, S., Tateda, K., & Takahashi, H. (2019). *Does Vitamin D3 Prevent the Inhibitory Effect of Vancomycin on Osteoblasts? Clinical Orthopaedics and Related Research, 1.* doi:10.1097/corr.0000000000001060
- Uwingabiye J. (2018). *Acinetobacter baumannii* : comparaison phénotypique et moléculaire des isolats colonisant et/ou infectant les patients et ceux contaminant l'environnement hospitalier. Thèse de Doctorat. Université Mohammed V. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Rabat.16, 28, 50, 129p.
- Warda Bouchloukh, Zahia Boucherit-Otmani, Farid Menaâ et Ryad Djeribi1, (2019). Étude de la virulence d'*Acinetobacter baumannii* dans un modèle d'infection expérimental du tractus urinaire. *Biologie pluridisciplinaire, revue francophone des laboratoires*, n° 516 p-73.
- Wolff, M., JOLYGUILLOU, M., & PAJOT, O. (2008). *Le point sur les carabapénèmes. Réanimation*, 17(3), 242–250. doi:10.1016/j.reaurg.2008.03.001
- Wongsurawat, N., and Armbrecht, H. J. (1985). Insulin modulates the stimulation of renal 1,25-dihydroxyvitamin D3 production by parathyroid hormone. *Acta Endocrinol (Copenh)* 109, 243-8.
- Zierold, C., Mings, JA et DeLuca, HF., (2002). Régulation de l'ARNm de la 25-hydroxyvitamine D3-24-hydroxylase par la 1,25-dihydroxyvitamine D3 et l'hormone parathyroïdienne. *Tourillon de biochimie cellulaire*, 88(2), 234–237. doi:10.1002/jcb.10341
- Zohoun, A., Dao, I., Karfo, R., Essayagh, T., Sekhsokh, Y., Bousta, M., & El Hamzaoui, S. (2012). *Méningite nosocomiale postopératoire à Acinetobacter*

## Références bibliographique

*baumannii* multirésistant en neurochirurgie : à propos d'un cas. *Pathologie Biologie*, 60(2), e6–e8. doi:10.1016/j.patbio.2010.11.005

في الوقت الحاضر، تعتبر مقاومة المضادات الحيوية ظاهرة استجابات في جميع أنحاء العالم، وقریباً لن يكون لأي دواء تأثير على الكائنات الحية الدقيقة. في الوقت الحاضر، تعتبر مقاومة المضادات الحيوية ظاهرة استجابات في جميع أنحاء العالم، وقریباً لن يكون لأي دواء تأثير على الكائنات الحية الدقيقة. يُعرف الكوليكالسيفيرول (VitD3) بدوره في النمو والتمعدن، ومع ذلك فقد يكون مهماً في الوقاية من العديد من الأمراض من خلال تعزيز جهاز المناعة لدينا. كان الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للميكروبات لـ VitD3. وقد تحقق ذلك من خلال طريقة الانتشار مقابل سبع سلالات من المراجع ذات الأصل البكتيري بما في ذلك أربعة إلى جرام سالب وثلاثة إلى جرام إيجابي. كشفت النتائج أن VitD3 كان له تأثير مضاد للبكتيريا، مع حساسية أكثر اعتدالاً على الأقل لـ *K. pneumoniae* و *S. aureus* و *P. aeruginosa* و *E. feacalis* مع MIC تتراوح من 1250 مغ/مل إلى 2500 مغ/مل على التوالي؛ بينما لم يلاحظ أي نشاط ضد السلالات الثلاث الأخرى. في ضوء هذه الدراسة، يمكن استنتاج أن هذا الفيتامين يمكن اعتباره نتيجة محتملة للوقاية من الأمراض المعدية.

**الكلمات المفتاحية:** أمراض معدية، فيتامين د3، مضادات الميكروبات، مقاومة المضادات الحيوية.

## Résumé

De nos jour, l'antibiorésistance est considéré comme un phénomène qui s'est répondu un peu partout dans le monde, bientôt aucun médicament n'aura d'effet sur les microorganismes. Le cholécalciférol (VitD3) est connu pour son rôle dans la croissance et la minéralisation, néanmoins elle pourrait présenter un intérêt dans la prévention de nombreuses affections par le renforcement de notre système immunitaire. L'objectif de cette étude était d'évaluer l'activité antimicrobienne de la VitD3. Cela a été réalisé par la méthode de diffusion vis-à-vis de sept souches de références d'origines bactérienne dont quatre à gram négatif et trois à gram positif. Les résultats ont dévoilé que la VitD3 possédait un effet antibactérien, avec une sensibilité plus au moins modéré vis-à-vis de *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* et *E. feacalis* avec des CMI allant de 1250 mg/mL à 2500 mg/mL respectivement ; tandis qu'aucune activité n'a été noté vis-à-vis des trois autres souches. À la lumière de cette étude on peut déduire que cette vitamine pourrait être considéré comme une potentielle issu vers la prévention des maladies infectieuse.

**Mots clés :** Antibiorésistance, antimicrobien, Vitamine D3, maladies infectieuses.

## Summary

Nowadays, antibiotic resistance is considered to be a phenomenon that has responded around the world, soon no drug will have an effect on microorganisms. Cholecalciferol (VitD3) is known for its role in growth and mineralization, however it could be of interest in the prevention of many diseases by strengthening our immune system. The objective of this study was to evaluate the antimicrobial activity of VitD3. This was achieved by the method of diffusion vis-à-vis seven strains of references of bacterial origin including four to gram negative and three to gram positive. The results revealed that VitD3 had an antibacterial effect, with a more at least moderate sensitivity to *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* and *E. feacalis* with MIC ranging from 1250 mg/mL to 2500 mg/mL respectively; while no activity was noted against the other three strains. In the light of this study it can be concluded that this vitamin could be considered as a potential outcome towards the prevention of infectious diseases.

**Key words:** Antibiotic resistance, antimicrobial, Vitamin D3, infectious diseases.