



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

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de
la Terre et de l'Univers**



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Chimie Analytique et d'Electrochimie

THESE

Présentée par

Mr KALAJDI Mohammed Salim

En vue de l'obtention du **Diplôme de Doctorat**

Option : Biologie moléculaire

Thème

**Exploration du statut en vitamine D chez les adultes de la wilaya
de Tlemcen : étude clinique et biologique**

Soutenue le : 25 mars 2026 , devant le jury composé de :

Présidente	Mme MERZOUK Hafida	Professeur	Université de Tlemcen
Examinatrice	Mme MEDJDOUB Amel	M.C.A	Université d'Oran
Examinatrice	Mme IMESSAOUDENE Asmahan	M.C.A	Université de Tissemsilt
Directeur	Mr HAREK Yahia	Professeur	Université de Tlemcen.
Co-Directrice	Mme MEDJATI-DENNOUNI Nouria	Professeur	Université de Tlemcen

Année universitaire : 2025/2026

Je remercie Dieu de m'avoir donné la force pour réaliser cette thèse

Dédicaces

Je dédie cette thèse

A la mémoire de mon père pour les énormes sacrifices qu'il a consentis à faire durant mes études, qu'il trouve l'expression de ma profonde gratitude.

A ma mère en témoignage de son dévouement, de sa confiance et de son sacrifice, qu'elle trouve ici l'expression de mon infinie reconnaissance.

A mon frère Nassim pour son soutien et sa compréhension.

A ma sœur Amel qui m'a aidé tout au long de mes études qu'elle trouve ici la consécration de son espoir.

A mon beau- frère Soufiane en souvenir des meilleurs moments et même des plus difficiles et en reconnaissance de son soutien moral qui ne m'a jamais fait défaut.

Je remercie l'ensemble du personnel médical et paramédical particulièrement Aicha de l'EHS mère-enfant de Tlemcen et du Laboratoire central du CHU Tlemcen pour leur collaboration efficace.

Je tiens à exprimer une reconnaissance particulière à Ikram, pour son implication constante, son soutien et sa disponibilité tout au long de ce parcours. Ainsi à mes collègues Nawel et Latifa dont le professionnalisme, la bonne humeur et l'entraide ont rendu le travail au sein du laboratoire aussi agréable qu'efficace. Merci à vous trois pour votre camaraderie, vos encouragements et l'amitié sincère que vous m'avez témoigné au sein de notre équipe.

Je remercie également l'ensemble des membres de l'équipe du Laboratoire de Chimie Analytique et d'Électrochimie pour leurs collaborations et échanges scientifiques enrichissants, qui ont contribué à la qualité et à la réalisation de ce travail.

Remerciements

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à **Mr le Professeur HAREK Yahia**, Directeur de thèse et Chef du Laboratoire de Chimie Analytique et d'Électrochimie de l'Université de Tlemcen. Ce travail de thèse a été réalisé en grande partie au sein de ce laboratoire, sous sa direction éclairée. Je le remercie très sincèrement pour la confiance qu'il m'a accordé, pour son encadrement scientifique rigoureux et pour sa disponibilité constante. Ses conseils avisés et son exigence méthodologique ont été déterminants dans la conduite et la réussite de ce travail.

J'adresse également mes sincères remerciements à **Madame le Professeur DENOUNI-MEDJATI Nouria**, Co-directrice de cette thèse, de l'Université de Tlemcen, pour son accompagnement attentif, sa patience et sa bienveillance. Sa compétence, sa générosité scientifique et la clarté de ses orientations m'ont guidé tout au long de ce parcours doctoral. Ses encouragements constants ont grandement contribué à la qualité et à l'aboutissement de cette recherche.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à **Madame le Professeur MERZOUK Hafida**, Présidente du jury. Vous nous avez fait le grand honneur de présider cette thèse. Nous apprécions votre compétence et l'étendue de vos connaissances. Veuillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Je remercie également **Madame MEDJDOUB Amel**, Maître de Conférence A à l'Université d'Oran, pour l'intérêt qu'elle a manifesté à l'égard de cette recherche et pour l'honneur qu'elle m'a fait de juger cette thèse. Je lui exprime ma gratitude pour la rigueur de son évaluation. Veuillez agréer, Madame, l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma considération.

J'adresse également mes sincères remerciements à **Madame IMESSAOUDENE Asmahan**, Maître de Conférences A à l'Université de Tissemsilt, pour l'intérêt bienveillant qu'elle a porté à ce travail et pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de siéger au sein de ce jury. Je lui exprime toute ma gratitude pour la pertinence de ses remarques et la qualité de son évaluation.

Je souhaite aussi exprimer ma profonde reconnaissance à **Mr le Professeur RAYNAUD Fabrice**, de la Faculté de Médecine de **Montpellier** et du Centre de Recherche de **l'INSERM**, Pour son aide précieuse, ses conseils méthodologiques et la richesse de nos échanges scientifiques. Ses remarques pertinentes et sa disponibilité ont été d'un apport inestimable pour ce travail. Je remercie également **Mme MORENA CARRERE Marion**, de la même institution, pour son soutien, ses conseils avisés et ses encouragements constants, qui m'ont été d'un grand réconfort tout au long de cette recherche.

Résumé

La vitamine D hormone stéroïdienne indispensable à l'homéostasie phosphocalcique, elle intervient également dans plusieurs processus physiologiques, notamment la régulation immunitaire, le métabolisme glucidique et la différenciation cellulaire. Sa carence fréquente dans de nombreuses populations, représente un enjeu majeur de santé publique y compris dans les régions à fort ensoleillement.

Cette étude a été menée sur une population adulte de la wilaya de Tlemcen, portant sur des sujets sains, des patients atteints de diabète de type 2 ainsi des patientes atteintes de cancer du sein. Le but était d'évaluer le statut de la vitamine D et d'étudier son impact dans les pathologies métaboliques et cancéreuses.

Les résultats de notre étude ont mis en évidence une prévalence élevée de l'hypovitaminose D, plus marquée chez les femmes en lien avec une faible exposition solaire et la sédentarité. Sur le plan métabolique, une corrélation négative significative a été observée entre les taux sériques de 25(OH)D et l'indice triglycéride-glucose (TyG) qui est un biomarqueur de la résistance à l'insuline simple à réaliser et peu coûteux. Ce lien souligne le rôle bénéfique de la vitamine D dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique et la gestion du diabète de type 2. Sur le plan génétique, l'analyse des polymorphismes FokI (rs2228570) et BsmI (rs1544410) du gène du récepteur de la vitamine D (VDR) chez les patientes atteintes du cancer du sein a révélé une association significative avec le risque de cancer du sein, suggérant que certaines variations du VDR pourraient influencer la réponse cellulaire au calcitriol et moduler la susceptibilité tumorale.

Dans son ensemble, ce travail a démontré que la vitamine D constitue un facteur biologique clé, impliquée à la fois dans la régulation du métabolisme glucidique à l'effet protecteur contre l'insulino-résistance et au facteur de risque de la carcinogenèse mammaire, confirmant ainsi son importance clinique et préventive dans la population algérienne.

Mots-clés : Vitamine D ; Hypovitaminose D ; Indice TyG ; Diabète de type 2 ; Polymorphisme du VDR ; Cancer du sein ; Région de Tlemcen.

Abstract

Vitamin D, a steroid hormone essential for phosphocalcic homeostasis, also plays a crucial role in several physiological processes, including immune regulation, glucose metabolism, and cellular differentiation. Its deficiency, common in many populations, represents a major public health concern even in regions with abundant sunlight.

This study, conducted on an adult population from the wilaya of Tlemcen, including healthy subjects, patients with type 2 diabetes, and female patients with breast cancer, aimed to assess vitamin D status and to evaluate its impact on metabolic and cancerous diseases.

The findings revealed a high prevalence of hypovitaminosis D, more pronounced among women, associated with low sun exposure and physical inactivity. On the metabolic level, a significant negative correlation was observed between serum 25(OH)D concentrations and the triglyceride-glucose (TyG) index, a simple and low-cost biomarker of insulin resistance. This relationship highlights the beneficial role of vitamin D in the regulation of glucose and lipid metabolism and in the management of type 2 diabetes. The analysis of FokI (rs2228570) and BsmI (rs1544410) polymorphisms of the vitamin D receptor (VDR) gene in breast cancer patients revealed a significant association with breast cancer risk, suggesting that certain VDR variants may influence the cellular response to calcitriol and modulate tumour susceptibility.

Overall, this work demonstrates that vitamin D constitutes a key biological factor, involved in the regulation of glucose metabolism, exerting a protective effect against insulin resistance, and acting as a potential determinant in breast carcinogenesis, thereby confirming its clinical and preventive importance within the Algerian population.

Keywords: Vitamin D; Hypovitaminosis D; TyG index; Type 2 diabetes; VDR polymorphism; Breast cancer; Tlemcen region.

الملخص

تُعدّ فيتامين د هرموناً ستيرويدياً أساسياً للحفاظ على التوازن الفوسفوكالسيومي، كما يلعب دوراً حيوياً في عدد من العمليات الفسيولوجية، بما في ذلك تنظيم الجهاز المناعي، واستقلاب الجلوكوز، والتمايز الخلوي. ويُعدّ نقص هذا الفيتامين مشكلةً صحيةً عامة شائعة في كثير من الشعوب، حتى في المناطق الغنية بأشعة الشمس.

أُجريت هذه الدراسة على عينة من السكان البالغين في ولاية تلمسان، وشملت أشخاصاً أصحاء، ومرضى مصابين بداء السكري من النوع الثاني، ومريضات بسرطان الثدي، وهدفت إلى تقييم الحالة الفيتامينية لفيتامين د ودراسة تأثيره في الأمراض الأيضية والسرطانية.

أظهرت النتائج ارتفاع معدل انتشار نقص فيتامين د، وكان أكثر وضوحاً لدى النساء، وارتبط ذلك بـ قلة التعرض لأشعة الشمس ونقص النشاط البدني. وعلى الصعيد الأيضي، وُجد ارتباط سلبي ذو دلالة إحصائية بين تركيزات 25(OH)D في المصل ومؤشر الدهون الثلاثية – الجلوكوز (TyG)، وهو مؤشر بسيط ومنخفض التكلفة لمقاومة الإنسولين. وتؤكد هذه العلاقة الدور المفيد لفيتامين د في تنظيم استقلاب الجلوكوز والدهون وفي الوقاية من داء السكري من النوع الثاني.

أما على الصعيد الجيني، فقد أظهر تحليل تعدد الأشكال FokI (rs2228570) و BsmI (rs1544410) في جين مستقبل فيتامين د (VDR) لدى مريضات سرطان الثدي ارتباطاً ذا دلالة إحصائية بخطر الإصابة بسرطان الثدي، مما يشير إلى أن بعض الطفرات في هذا الجين قد تؤثر في الاستجابة الخلوية للكالسيترول وتُعدّل من قابلية الإصابة بالأورام.

بوجه عام، تُبين هذه الدراسة أن فيتامين د يمثل عاملاً بيولوجياً رئيسياً يشارك في تنظيم استقلاب الجلوكوز، ويُساهم في الوقاية من مقاومة الإنسولين، كما يُعدّ عاملاً مؤثراً في نشوء سرطان الثدي، مما يؤكد أهميته السريرية والوقائية في السكان الجزائريين.

الكلمات المفتاحية: فيتامين د؛ نقص فيتامين د؛ مؤشر TyG؛ داء السكري من النوع الثاني؛ تعدد أشكال جين VDR؛ سرطان الثدي؛ ولاية تلمسان.

Productions scientifiques

1 Publications

Articles

Auteurs : Mohammed Salim Kalaidji, Nouria Dennouni-Medjati, Yahia Harek, Ahmed Bentelha, Ikram Chebieb, Youssef Kachekouche, Sarah Kaouadji, and Majda Dali-Sahi.

Titre : Association Between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance Assessed by the Triglyceride-Glucose Index in Type 2 Diabetes Mellitus Adults in Northwest Algeria.

Revue : *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases* 32 (3), 315-23.

<https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1976>.

2 Communications

2.1 Communications internationales:

KALAJDI Mohammed Salim, HAREK Yahia, MEDJATI Nouria, CHEBIEB Ikram, Youssef KACHEKOUCHE.

Titre : Hypovitaminose D et indice Triglycéride Glucose (TyG) à la résistance d'insuline chez des diabétiques de type 2.

1st International seminar on Biology, Physiology and Pathology (ISBPP), 2023, Chlef

KALAJDI Mohammed Salim, HAREK Yahia, MEDJATI Nouria, DALI-SAH I Majda, Youssef KACHEKOUCHE.

Titre : Diabète de type 1, voie de la vitamine D.

6^{ème} Congrès International de Biochimie et de Génétique Médicales (SABGM), 2022, Oran

KALAJDI Mohammed Salim, DIB Malika, HAREK Yahia, MEDJATI Nouria, DALI-SAH I Majda,

Titre : Quel rôle joue la vitamine D dans le cancer du sein

4^{ème} Congrès International de la société algérienne de nutrition (SAN), 2021, Oran

2.2 Communications nationales :

Mohammed Salim. KALAJDI, Yahia HAREK, Nouria MEDJATI, Ikram CHEBIEB, Sérine DIB.

Titre : Évaluation du statut de la vitamine D chez les diabétiques de type 2

5^{ème} séminaire LAREDIAB et 11^{ème} journées AMIWIT, 2022, Tlemcen

Mohammed Salim. KALAJDI, Yahia. HAREK, Nouria. MEDJATI, Ikram CHEBIEB

Titre : Étude épidémiologique du statut de la vitamine D chez la population Tlemcénienne

Journée nationale de la société algérienne de nutrition (SAN), 2022, Oran

Liste des figures

Figure 1 : Structure de la vitamine D.....	2
Figure 2 : Métabolisme de la vitamine D.	4
Figure 3 : Structure 3D du complexe hétérodimérique RXR-VDR-ADN.....	6
Figure 4 : Modes d'action et effet cellulaire de la vitamine D.	7
Figure 5 : Corrélation de Spearman entre le taux sérique de la vitamine D et l'âge (A) . Corrélation de Spearman entre le taux sérique de la vitamine D et l'IMC (B)	27
Figure 6 : Comparaison de la moyenne de l'indice TyG entre les groupes selon le sexe (A) et l'IMC (B)	41
Figure 7 : Corrélation de Pearson entre la vitamine D et l'indice TyG chez les hommes (A) et corrélation de Spearman entre la vitamine D et l'indice TyG chez les femmes (B)	43
Figure 8 : Profils de digestion PCR-RFLP des polymorphismes BsmI et FokI.	66

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques de la population..	25
Tableau 2 : Analyse bivariée des facteurs sociodémographiques et cliniques selon le statut en vitamine D.....	26
Tableau 3 : Résultats de la régression logistique binaire non ajusté, facteurs associés à l'hypovitaminose D.....	28
Tableau 4 : Caractéristiques anthropométriques, cliniques et biochimiques de la population étudiée selon les taux de vitamine D.....	40
Tableau 5 : Répartition des taux de vitamine D selon les différents quartiles de l'indice TyG. .	42
Tableau 6 : Matrix de corrélation	42
Tableau 7 : Modèles de régression logistique binaire : facteurs associés à < Q1 de Indice TyG	44
Tableau 8 : Tests d'adéquation de l'ajustement.	44
Tableau 9 : Séquence des amorces et caractéristiques d'amplification PCR-RFLP	65
Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques sociodémographiques et biochimiques entre les cas cancers du sein et les témoins.	68
Tableau 11: Caractéristiques cliniques des patientes atteintes de cancer du sein.	69
Tableau 12 : Comparaison des distributions des fréquences génotypiques et alléliques entre les cas cancers du sein et les témoins.	71
Tableau 13 : Association des génotypes FokI et BsmI avec les caractéristiques du cancer du sein.	72
Tableau 14 : Analyse de régression logistique binaire du risque de cancer du sein selon les génotypes BsmI et FokI	73
Tableau 15 : Analyse de régression logistique binaire du risque de cancer du sein selon les génotypes combinés.	73

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
ANOVA : Analyse de la Variance
bp : paire de base
CREB : cAMP Response Element Binding protein
CYP : Cytochrome
DBD : Domaine de Liaison à l'ADN
DBP : Vitamin D Binding Protein
EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétracétique
FGB : Glycémie à jeûn
FGF 23 : Facteur de Croissance des Fibroblastes 23
HbA1c : L'hémoglobine glyquée
HDL : Cholestérol Lipoprotéines de Haute Densité
HOMA-IR : Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
IC : Intervalle de Confiance
IGF-1 : Insulin-like Growth Factor 1
IL : Interleukine
IMC : Indice de Masse Corporelle
IR : Résistance à l'Insuline (insulino-résistance)
LBD : Domaine de Liaison au Ligand
LDL : Cholestérol Lipoprotéines de Faible Densité
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
OR : Odds Ratio
PCR : Réaction en Chaîne par Polymérase
PI3K : Phosphatidylinositol-3-kinase
PKC : Protéine Kinase C
PLC : Phospholipase C
PTH : Parathyroïde Hormone
RANKL : Ligand du récepteur activateur du NF- κ B
RFLP : Polymorphisme De Longueur Des Fragments De Restriction
RXR : Récepteur de l'acide Rétinoïque X
SNP : Polymorphisme d'un Seul Nucléotide
TNF : Facteur de Nécrose Tumorale
TRPV5 : Canaux Ioniques
TyG : Triglycéride Glucose
UVB : Rayons ultraviolets de type B
VDD : Hypovitaminose D
VDR : Vitamine D Récepteur
VDRE : Éléments de Réponse à la Vitamine D
VitD : Vitamine D

TABLE DES MATIERES

<i>Dédicaces</i>	<i>I</i>
<i>Remerciements</i>	<i>II</i>
<i>Résumé</i>	<i>III</i>
<i>Productions scientifiques</i>	<i>VI</i>
1 Publications	VI
2 Communications	VI
2.1 Communications internationales:	VI
2.2 Communications nationales :.....	VI
<i>Liste des figures</i>	<i>VII</i>
<i>Liste des tableaux</i>	<i>VIII</i>
<i>Liste des abréviations</i>	<i>IX</i>
INTRODUCTION GENERALE	1
<i>Références de l'introduction générale</i>	13
 CHAPITRE I : Prévalence de l'hypovitaminose D chez des adultes en bonne santé de la wilaya de Tlemcen	
	20
1 Introduction :	20
2 Matériel et Méthodes	22
2.1 Population d'étude :	22
2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets :	22
2.3 Collecte des données :	22
2.4 Méthode et dosage de la vitamine D :	22
2.5 Analyse statistique :	23
3 Résultats et interprétation :	25
3.1 Caractéristiques de la population :	25
3.2 Variables associées au statut en vitamine D :	26
3.3 Analyse des associations :	27
3.4 Analyse multivariée :	27
4 Discussion :	29
5 Conclusion :	31
<i>Références bibliographiques chapitre I</i>	32

CHAPITRE II : Association entre la carence en vitamine D et la résistance à l'insuline évaluée par l'indice triglycéride-glucose chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2 dans le nord-ouest de l'Algérie 35

1	Introduction	35
2	Matériel et Méthodes	37
2.1	Population d'étude :	37
2.2	Collecte des données :	37
2.3	Analyses biochimiques :	37
2.4	Analyse statistique :	38
3	Résultats :	40
3.1	Analyse de l'indice TyG :	41
3.2	Analyses des associations :	42
3.3	Corrélation entre la vitamine D et l'indice TyG chez les hommes et les femmes :	43
3.4	Analyse multivariée :	43
4	Discussion :	45
5	Conclusion :	47
	Références bibliographiques chapitre II	48

CHAPITRE III : Variabilité génétique du récepteur de la vitamine D et susceptibilité au cancer du sein : rôle des polymorphismes FokI et BsmI 62

1	Introduction :	62
2	Matériel et méthode :	64
2.1	Population d'étude :	64
2.2	Collecte des données :	64
2.3	Extraction d'ADN :	65
2.4	Polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) :	66
2.5	Analyse statistique :	67
3	Résultats :	68
3.1	Caractéristiques de la population générale :	68
3.2	Caractéristiques cliniques et biologiques des patientes atteintes de cancer du sein	69
3.3	Distribution des génotypes et des allèles	70
3.4	Association du polymorphisme du VDR au risque du cancer du sein	72
4	Discussion :	74

5 Conclusion :	76
Références bibliographiques chapitre III	77
DISCUSSION GENERALE	83
Références de la discussion générale	87
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	90
Annexes	92

INTRODUCTION GENERALE

La vitamine D, est une vitamine liposoluble découverte en 1919 par Sir Edward Mellanby. À la fin des années 1920, il a été établi un lien entre le rachitisme et l'exposition au soleil. Le précurseur organique 7-Déhydrocholestérol de la vitamine D₃ a été identifié dans la peau lorsque celle-ci a été irradiée par des rayons ultraviolets type B (UVB). Suite à ces premières observations, la vitamine D a été synthétisée pour la première fois en 1952 par Woodward qui a obtenu le prix Nobel de chimie en 1965 (**Walrand 2014**).

Initialement reconnue pour son rôle antirachitique et longtemps considérée comme limitée au métabolisme phosphocalcique, la vitamine D suscite depuis plusieurs décennies un intérêt croissant en raison de ses effets multiples physiologiques sur différents organes (**Jones 2022**).

Contrairement à la plupart des autres vitamines exclusivement apportées par l'alimentation, la vitamine D présente une double origine exogène et endogène. L'apport exogène est représenté par les aliments sous deux formes : La vitamine D₂ (ergocalciférol) issue de l'ergostérol présent dans les végétaux et les champignons et la vitamine D₃ (cholécalfiérol) animale présente dans les poissons gras (saumon) et les viandes rouges (fig.1) (**Landrier 2014**). L'apport endogène de la vitamine D₃ se fait par néosynthèse cutanée au niveau de l'épiderme sous l'action des rayons UVB qui représente 80% à 90% de la source journalière de la vitamine D (**Holick 2007**).

La teneur en vitamine D dans les aliments est exprimée en Unités Internationales (UI) ou en microgrammes (µg) avec une valeur d'1 UI = 0,025 µg soit l'équivalent de 1 µg = 40 UI. La vitamine D apportée par l'alimentation assure qu'une petite partie des besoins quotidiens soit 10% à 20%. Les poissons de mer dits gras est la principale source de vitamine D tels que le saumon et la sardine. On la retrouve également dans le jaune d'œuf, le beurre et la margarine où les concentrations en vitamine D sont de 10 à 20 µg/100g (**Chung et al. 2009; Holick et al. 2008**). Étant donné la faible teneur de la vitamine D dans les aliments, les proportions journalières conseillées sont pratiquement impossibles à atteindre. Un taux adéquat conseillé selon l'American Institute of Medicine (IOM) est de 600/800 UI/jour (15 à 20 µg /jour) soit l'équivalent journalier de 22 œufs durs ou 1 kg de beurre (**Del Valle et al. 2011; Bischoff-Ferrari 2007**). Par contre l'huile de foie de morue est le seul aliment le plus riche en vitamine D et son apport est équivalent à une cuillère et demi à café par jour. Cette huile a été utilisée dans le 20^{ème} siècle comme traitement contre le rachitisme (**Holick 2007; Bischoff-Ferrari 2007**).

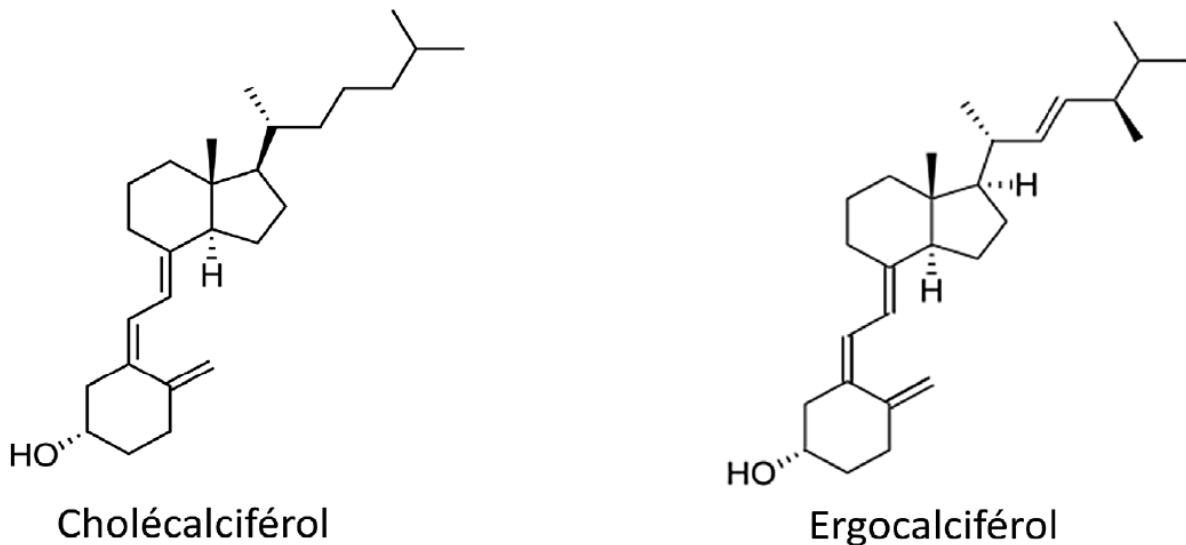


Figure 1 : Structure de la vitamine D (Landrier 2014).

Le précurseur cutané de la vitamine D₃ est la provitamine D₃ (7-déhydrocholestérol). Sous l'action des rayons ultraviolets en particulier des UV type B dont la longueur d'onde est comprise entre 290 et 315 nm, elle est convertie en prévitamine D₃. Cette réaction photochimique représente la première étape de la biosynthèse de la vitamine D. La synthèse cutanée de la vitamine D₃ induite par l'exposition solaire est étroitement influencée par plusieurs facteurs comme les saisons, la durée d'exposition au soleil, la couleur de peau, et les régions situées au-delà d'une latitude de 35° Nord ou Sud (Zhang *et al.* 2015; Souberbielle *et al.* 2013).

La prévitamine D₃ et D₂ sont transportées dans le sang par la vitamine D Binding Protein (DBP) vers le foie où elles vont subir la 1^{ère} hydroxylation par la 25-hydroxylase dont la plus dominante est le cytochrome 2R1 (CYP2R1). Une mutation homozygote de cette enzyme a été associée au rachitisme classique. L'hydroxylation de la vitamine D₃ en 25-hydroxyvitamine D₃ (25(OH)D₃) connue sous le nom de calcidiol est considéré comme la forme de réserve. Le calcidiol est l'indicateur du statut de la vitamine D du fait de sa demi-vie plasmatique longue de 3 à 4 semaines (Lips 2006; Souberbielle *et al.* 2008). (Fig.2)

Le calcidiol toujours inactif va rejoindre le rein soit sous sa forme libre ou sous sa forme associée à la DBP où il va subir une seconde hydroxylation en position 1 par l'enzyme 1- α -hydroxylase (CYP27B1) au niveau des cellules du tubule proximal rénal où elle est fortement exprimée. Le complexe 25(OH)₂D-DBP est filtré par le glomérule puis réabsorbé dans les cellules proximales grâce à une protéine de surface la mégaline, qui permet

l'endocytose du complexe 25(OH)D/DBP (Nykjaer *et al.* 1999). Cette seconde hydroxylation va donner la forme active de la vitamine D 1,25(OH)₂D nommée calcitriol dont la durée de vie ne dépasse pas les 4h (Lips 2006; Souberbielle *et al.* 2013). L'activité de la CYP27B1 est régulée par la parathormone (PTH) en stimulant l'activation du promoteur de la CYP27B1 par phosphorylation du facteur de transcription CREB (cAMP response element-binding protein) tandis que le Fibroblast growth factor 23 (FGF23) l'inhibe (Armbrecht *et al.* 2003; Landrier 2014). À l'inverse une hypercalcémie, une hypophosphatémie ou une augmentation des concentrations plasmatiques de 1,25(OH)₂D₃ inhibent la sécrétion de la PTH réduisant ainsi l'activité de la CYP27B1 (Tissandré *et al.* 2006). De plus, d'autres régulateurs telles que l'hormone de croissance, l'Insulin Growth Factor-1 (IGF-I), l'insuline et la calcitonine participent à la régulation de l'enzyme CYP27B1 (Tissandré *et al.* 2006; Miller *et al.* 2000; Hewison *et al.* 2000). (Fig.2)

La 24-hydroxylase (CYP24A1) impliquée dans la régulation de la vitamine D active, convertit la 25(OH)D et la 1,25(OH)₂D en métabolites inactifs en acide calcitroïque (24,25 (OH)₂D et en 1,24,25(OH)₃D (Holick 2007). Par ailleurs, d'autres enzymes de la famille des cytochromes P450 telles que la CYP3A4 participent également à la dégradation du calcitriol (Tissandré *et al.* 2006). Ce mécanisme du catabolisme de la vitamine D est régulé par feedback négatif. En effet, le phosphate et la PTH modulent l'activité et l'expression de la CYP24A1 positivement à l'inverse du CYP27B1 (Gao *et al.* 2004). (Fig.2)

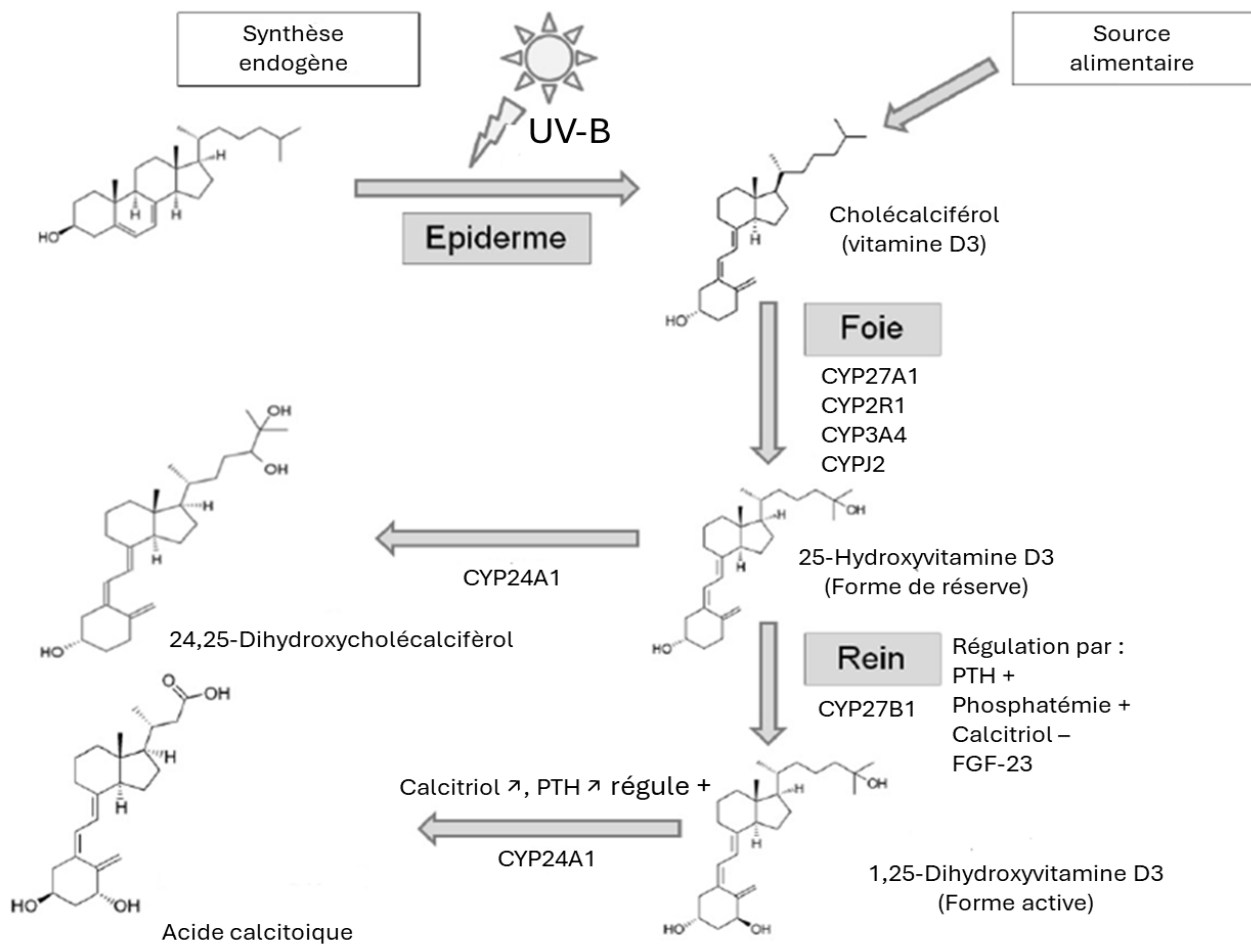


Figure 2 : Métabolisme de la vitamine D (Landrier 2014).

Quelle que soit l'origine de la vitamine D, cutanée ou alimentaire, elle est principalement stockée dans les adipocytes et les cellules musculaires sous forme de vitamine D native (ergocalciférol et cholécalciférol) et sous forme de 25-hydroxyvitamine D (calcidiol). Le plasma constitue également un réservoir important de 25-hydroxyvitamine D. Les mécanismes cellulaires impliqués dans la captation et la rétention de la vitamine D font intervenir les récepteurs endocytotiques mégaline et cubiline, qui permettent le stockage intracellulaire du complexe DBP–25(OH)D dans le tissu musculaire (Abboud *et al.* 2014). Ce stockage dans le tissu adipeux pourrait être à l'origine d'un déficit très fréquemment observé chez les personnes obèses ou en surpoids. En effet, l'augmentation de la masse adipeuse et du volume corporel total s'accompagne d'une diminution des concentrations circulantes de 25(OH)D. Ce phénomène résulterait principalement d'une dilution volumétrique plutôt que d'une séquestration dans la graisse. La quantité totale de vitamine D est répartie dans un volume corporel plus important, entraînant une baisse des concentrations plasmatiques

(Drincic *et al.* 2012). Ce qui pourrait expliquer la fréquence élevée d'hypovitaminose D observée chez les obèses.

La production du calcitriol suit deux voies distinctes, endocrine et autocrine/paracrine, qui traduisent la double nature de son action biologique. La voie endocrine du calcitriol est synthétisée par les reins et transporté par DBP via la circulation sanguine jusqu'aux tissus cibles. La voie autocrine/paracrine du calcitriol résulte de sa production locale par les cellules présentant l'enzyme 1- α -hydroxylase (CYP27B1) où il exerce directement son action. En effet, de nombreux tissus et types cellulaires expriment la CYP27B1, notamment les lymphocytes, les macrophages, les adipocytes, les cellules β -pancréatiques et les tissus des organes tels que le sein, le côlon et la prostate (Bouillon *et al.* 2008; O'Mahony *et al.* 2011).

L'action de la vitamine D s'exerce via deux voies différentes. La plus connue est la voie génomique régulant l'expression des gènes cibles et la voie non génomique (Norman *et al.* 2001). La voie génomique fait intervenir un récepteur au niveau du noyau appelé Vitamin D Receptor (VDR). Ce dernier appartient à la famille des récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation de l'expression génique. Il agit comme un facteur de transcription actif par son ligand. Environ 3 % des gènes du génome humain sont régulés par le calcitriol (Nagpal *et al.* 2005; Holick 2007). Le complexe VDR-calcitriol hétérodimère formé, migre vers le noyau où il s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque X (RXR). Ce complexe RXR-VDR-calcitriol se fixe aux éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) situé dans les promoteurs des gènes cibles. L'action du complexe final VDRE-RXR-VDR-calcitriol active ou réprime l'expression transcriptionnelle des gènes (Holick 2007). (Fig.4).

Le gène codant du VDR est localisé sur le bras long du chromosome 12 (12q12–14). Il s'étend sur plus de 100 kilobases, comprend 11 exons et 11 introns (Fang *et al.* 2020). La protéine VDR composée de 427 acides aminés, agit sous forme d'hétérodimère avec le RXR (Zella *et al.* 2006). Le VDR présente deux domaines fonctionnels majeurs. Le domaine de liaison à l'ADN (DBD) hautement conservé localisé à l'extrémité N-terminale qui est une région riche en cystéine formant deux motifs en doigt de zinc. Le domaine de liaison au ligand (LBD) plus variable, situé à l'extrémité C-terminale, comprend au moins douze hélices α (H1–H12), la fonction d'activation dépendante du ligand (AF-2) correspond à l'hélice H12 ainsi qu'aux trois feuillets β (S1–S3) (Christakos *et al.* 2016). (Fig.3)

La liaison du calcitriol au VDR induit un changement de conformation stérique qui facilite son interaction avec le RXR et les complexes co-régulateurs nécessaires à la transcription des gènes cibles. Parmi les différents sites d'interaction identifiés dans le LBD, le repositionnement de l'hélice H12 après la liaison du ligand apparaît comme crucial pour le recrutement des co-activateurs transcriptionnels. Les domaines DBD et LBD sont reliés par une région charnière qui confère flexibilité et stabilité au complexe, facilitant le positionnement du LBD et rendant l'hélice H12 accessible au recrutement des cofacteurs (Orlov *et al.* 2012)

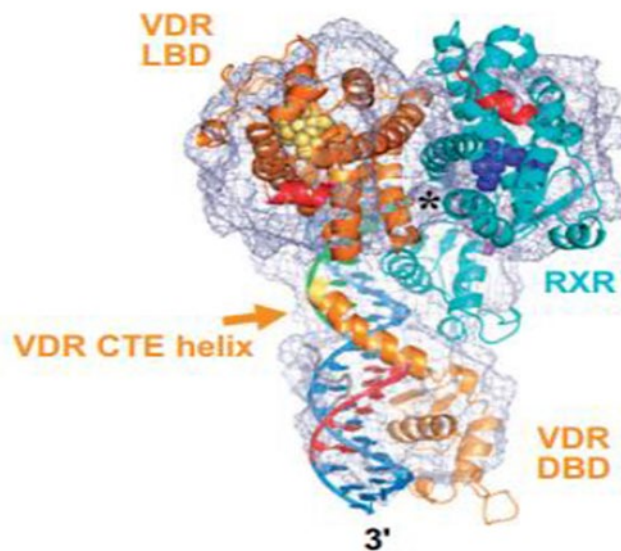


Figure 3 : Structure 3D du complexe hétérodimérique RXR-VDR-ADN. Représentation de la carte en microscopie électronique (cryo-EM) avec la structure cristalline ajustée des LBD et DBD individuels de RXR et le VDR (Christakos *et al.* 2016).

Au niveau intestinal, la vitamine D exerce un effet non génomique dans le maintien de l'homéostasie du calcium et du phosphore en stimulant l'absorption du calcium (Ca^{2+}). De plus, par son action génomique, la vitamine D active la transcription des gènes cibles tels que les canaux ioniques (TRPV5) et calbindine- $\text{D}_{9\text{K}}$ qui participent respectivement au transport apical intracellulaire et basolatéral du calcium à travers les entérocytes (Fig.4) (Christakos *et al.* 2016). Parallèlement, le calcitriol favorise l'absorption active du phosphore (Pi) en induisant l'expression du co-transporteur NaPi-IIb au pôle apical des cellules intestinales (Xu *et al.* 2002). En outre, le calcitriol régule la voie paracellulaire en modulant l'expression de certaines protéines de jonction serrée telles que les claudines-2 et claudines-12 en augmentant ainsi la perméabilité intestinale au calcium (Anderson *et al.* 2013).

Lorsque l'apport intestinal du calcium est insuffisant, le calcitriol agit en synergie avec la PTH pour préserver l'homéostasie calcique. Le calcitriol stimule la résorption osseuse en favorisant l'expression du ligand du récepteur activateur des ostéoclastes (RANKL) par les ostéoblastes. Le RANKL se lie alors à son récepteur RANK situé sur les précurseurs ostéoclastiques, ce qui déclenche leur différenciation en ostéoclastes actifs entraînant la libération du calcium dans la circulation (**Kitazawa *et al.* 2002**). Au niveau rénal, elle réduit l'excrétion urinaire de calcium et de phosphate en renforçant leur réabsorption tubulaire (**Christakos *et al.* 2016**).

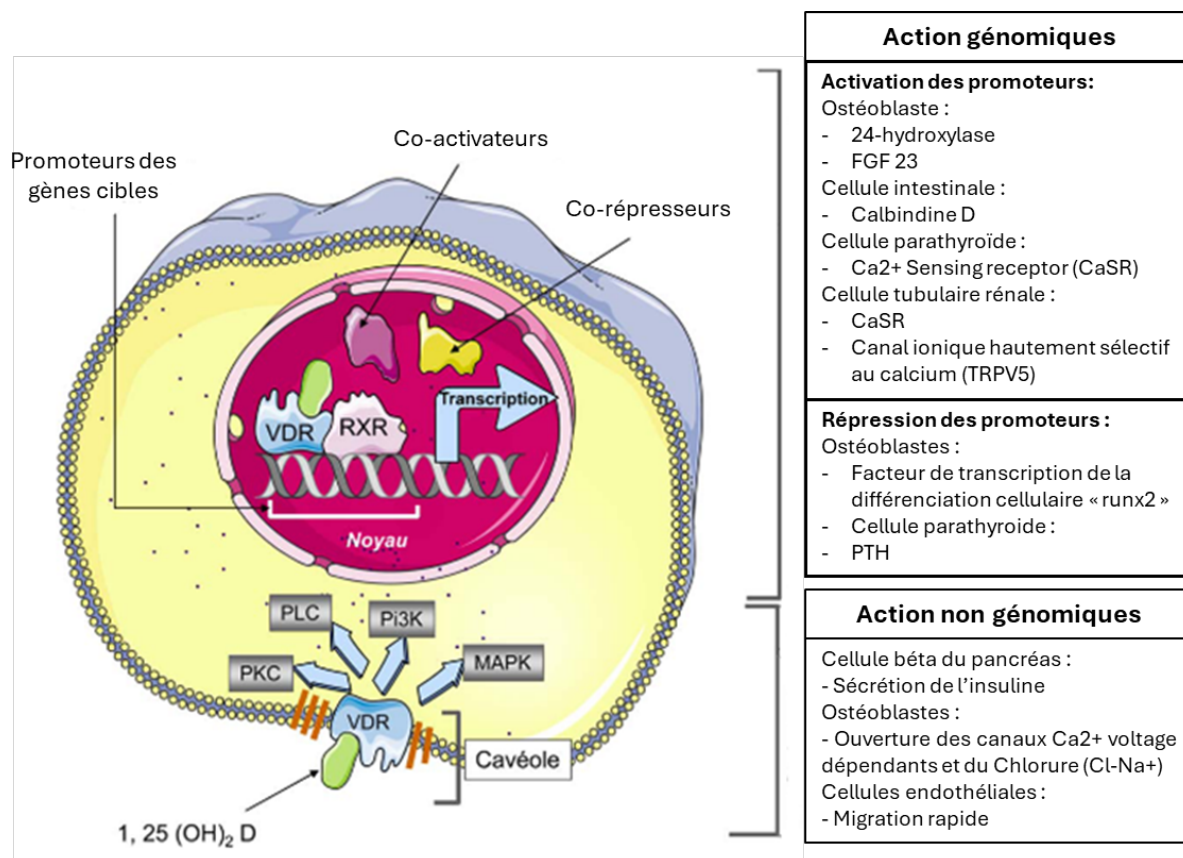


Figure 4 : Modes d'action et effet cellulaire de la vitamine D (**Jean *et al.* 2009**).
Abbreviations: PLC (phospholipase C), PKC (Protéine Kinase C), MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase), PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase).

Ces mécanismes démontrent que la vitamine D joue un rôle clé dans l'homéostasie minérale et la santé osseuse. Un déficit en 25(OH)D perturbe l'ensemble de cet équilibre, entraînant un déséquilibre métabolique et squelettique. Plusieurs études précliniques et cliniques ont montré qu'une hypovitaminose D intervient dans la pathogenèse de nombreuses maladies, tels que le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les maladies auto-immunes (**Jiang *et al.* 2023**).

La concentration sérique ou plasmatique de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] est l'indicateur de référence pour évaluer le statut en vitamine D. Elle reflète à la fois les apports alimentaires et la synthèse cutanée (**Del Valle et al. 2011; Seamans et al. 2009**). Toutefois, les seuils définissant la carence et l'insuffisance ou l'inadéquation en vitamine D demeurent débattus (**Cashman 2020**). La plupart des experts considèrent qu'un taux inférieur à 10 ou 12 ng/mL est associé à un risque accru de rachitisme et d'ostéomalacie (**Munns et al. 2016; Del Valle et al. 2011**). Certaines recommandations cliniques, comme la société de *l'Endocrine Society Task Force* aux États-Unis, retiennent un seuil plus élevé < 20 ng/mL pour définir la carence en vitamine D (**Holick et al. 2011**). En revanche, l'Institut de médecine des États-Unis (IOM) a convenu qu'une valeur de vitamine D inférieure à 12 ng/mL indique une carence, qu'une valeur de 12 à 20 ng/mL correspond à une hypovitaminose D et qu'une valeur ≥ 20 ng/mL est considérée comme un seuil suffisant pour maintenir une bonne santé osseuse (**Ross et al. 2011**). Sur le plan de la santé publique, plusieurs organismes ayant élaboré des recommandations nutritionnelles basées sur la santé musculo-squelettique ont également proposé le seuil de 20 ng/mL comme valeur couvrant des besoins biologiques dans une population générale en bonne santé (**Bresson et al. 2016; German Nutrition Society 2012; Del Valle et al. 2011**). Dans ce contexte, ce seuil n'a pas de visée diagnostique mais sert de référence pour établir les apports alimentaires recommandés en vitamine D (**Cashman 2018**).

La prévalence de l'hypovitaminose D constitue un problème majeur de santé publique dans le monde (**Marek et al. 2022**). Les données épidémiologiques révèlent une forte prévalence de la carence (< 10 ng/mL) et de l'insuffisance (10–20 ng/mL) en vitamine D à travers le monde en particulier dans les pays du Moyen-Orient, en Chine, en Inde, dans les pays d'Afrique du Nord et en Afrique du Sud. Les principaux groupes à risque comprennent les enfants, les adolescents, les femmes enceintes et les personnes âgées. Il a été constaté que moins de la moitié de la population mondiale présente un statut en vitamine D inférieur à 20 ng/mL, notamment durant la période hivernale (**van Schoor et al. 2024; Mogire et al. 2020**).

L'hypovitaminose D a été associée à de nombreuses pathologies parmi lesquelles figurent le diabète de type 2 (**Muscogiuri 2018**). En effet, les cellules β pancréatiques expriment à la fois le VDR et l'enzyme 1α -hydroxylase permettant la conversion locale de la 25(OH)D en calcitriol (**Bland et al. 2004**). Ce métabolite actif exerce ses effets en se liant au VDR qui régule la transcription de nombreux gènes impliqués dans la biosynthèse et la sécrétion d'insuline (**Maestro et al. 2003**). Le calcitriol augmente l'expression de la calbindine- D_{28K} ,

une protéine de liaison au calcium qui maintient le flux calcique intracellulaire indispensable à l'exocytose des granules d'insuline (**Kjalarsdottir *et al.* 2019**). De plus la vitamine D module l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et active la phospholipase C en favorisant la libération du calcium cytosolique nécessaire à la sécrétion hormonale (**Gilon *et al.* 2014; Altieri *et al.* 2017**). En parallèle, la vitamine D influence la sensibilité périphérique à l'insuline en stimulant l'expression du récepteur insulinique et des transporteurs GLUT4, tout en atténuant la production des cytokines pro-inflammatoires tel que le TNF- α (**Maestro *et al.* 2000; Mitri *et al.* 2011**).

Une carence en vitamine D a été associée à une diminution de la sécrétion d'insuline et à une insulino-résistance (IR) contribuant ainsi au développement des complications liées au diabète de type 2 (**Lips *et al.* 2017; Mitri *et al.* 2014; Pilz *et al.* 2013**).

Ces dernières décennies de nombreuses études se sont intéressées à l'indice Triglycéride Glucose (TyG) comme nouveau biomarqueur de l'IR chez les diabétiques (**Du *et al.* 2014b; Huang *et al.* 2022**). Cet indice, dérivé de la glycémie et des triglycérides à jeun, reflète la double altération du métabolisme glucidique et lipidique fréquemment observée chez les diabétiques de type 2. Plusieurs travaux ont mis en évidence une relation inverse entre la vitamine D sérique et l'indice TyG suggérant qu'un faible statut en vitamine D pourrait aggraver cette interaction métabolique (**Huang *et al.* 2022; Jia *et al.* 2022**). De plus, l'hypovitaminose D est associée à une accumulation de graisse viscérale, une hypertriglycémie et une altération de la fonction adipocytaire ce qui favoriserait l'augmentation de l'indice TyG (**Hocking *et al.* 2013**). Par ailleurs, la vitamine D intervient dans la modulation de l'expression des gènes liés à l'oxydation des acides gras et à la régulation de la lipogenèse hépatique (**Mitri *et al.* 2011; Manna *et al.* 2012**), contribuant ainsi au maintien d'un profil lipidique équilibré. Une carence en vitamine D pourrait donc renforcer la lipotoxicité et la rigidité métabolique responsables d'une IR plus marquée (**Marcotorchino *et al.* 2012**).

Le polymorphisme du gène VDR a été associé à diverses pathologies notamment le cancer du sein (**Kostner *et al.* 2009; Christakos *et al.* 2016**). Il y a plus de 40 ans le premier polymorphisme a été observé chez les patients atteints du cancer du sein (**Eisman *et al.* 1979**). Plus de 470 polymorphismes mono-nucléotidiques (SNP) ont depuis été répertoriés sur le gène VDR humain. Bien que la majorité présente une faible fréquence allélique, seuls quelques

variants (SNP) ont fait l'objet d'études approfondies concernant leur implication dans le développement du cancer (**Rukin et al. 2007**).

Ce lien repose sur le fait que l'action biologique de la vitamine D est entièrement médiée par son récepteur nucléaire le VDR dont l'expression est observée aussi bien dans les cellules mammaires normales que dans les cellules cancéreuses (**Zhang et al. 2014**). Ainsi, toute altération du gène VDR est susceptible de modifier la réponse cellulaire à la vitamine D et par conséquent, d'influencer la carcinogenèse mammaire (**Ahmed et al. 2019**).

L'activation du VDR par le calcitriol, module l'expression des gènes cibles impliqués dans la régulation tumorale, la prolifération, la différenciation, l'apoptose et la réparation de l'ADN (**Bikle 2011; Feldman et al. 2014; Huet et al. 2015**). En effet, dans le tissu mammaire le calcitriol exerce un effet antiprolifératif et pro-apoptotique en inhibant les voies d'oncogenèses notamment la voie Wnt/ β -caténine et la voie Notch, connues pour leur rôle dans l'agressivité tumorale (**Yu et al. 2017; Takebe et al. 2015**). De plus, certaines variations du gène VDR ont été associées à un meilleur pronostic et à une survie prolongée chez les patientes atteintes du cancer du sein (**Vaughan-Shaw et al. 2017; Sillanpää et al. 2004**).

Les polymorphismes les plus étudiés incluent rs7975232 (A > C, ApaI), rs1544410 (T > C, BsmI), rs2228570 (T > C, FokI) et rs731236 (T > C, TaqI) (**Ahmed et al. 2019**). Parmi les polymorphismes les plus documentés sont le FokI (rs2228570) et le BsmI (rs1544410) (**Uitterlinden et al. 2004; McCullough et al. 2007**). Le polymorphisme FokI, situé dans l'exon 2, modifie le site d'initiation de la traduction et conduit à la production d'une protéine plus courte dotée d'une activité transcriptionnelle différente, tandis que BsmI, localisé dans une région intronique, pourrait influencer la stabilité de l'ARNm et l'expression du récepteur (**Whitfield et al. 2001; Durrin et al. 1999**). Plusieurs études cas-témoins ont rapporté une association significative entre ces polymorphismes et le risque de cancer du sein, bien que les résultats varient selon les populations ciblées (**Shirin et al. 2013; Kazemi et al. 2022; Rashid et al. 2015**).

À l'heure actuelle, la prévalence de l'hypovitaminose D ne cesse d'augmenter à l'échelle mondiale. De nombreuses recherches ont mis en évidence le rôle de la vitamine D dans la régulation de multiples processus biologiques et dans la physiopathologie de diverses maladies chroniques, notamment dans le diabète de type 2 et le cancer du sein.

En Algérie, le manque de données à l'échelle nationale et le peu d'étude locale réalisée ne permettent pas d'apprécier le statut de la vitamine D et d'évaluer son impact sur la santé publique. Ce travail de thèse s'intègre dans un contexte mondial marqué par un intérêt croissant pour la vitamine D et vise à apporter une contribution originale aux travaux de recherche nationale et précisément dans la wilaya de Tlemcen.

Pour cela nous avons structuré notre travail de thèse sous forme de trois chapitres ayant pour objectifs d'explorer et d'évaluer le statut de la vitamine D au sein de la population adulte de la wilaya de Tlemcen :

1. **Chapitre 1** : Prévalence de l'hypovitaminose D chez des adultes en bonne santé de la wilaya de Tlemcen.

Objectif : Évaluer le statut vitaminique et la prévalence de l'hypovitaminose D chez des individus adultes sains de la région de Tlemcen, afin d'établir une base épidémiologique de référence pour cette population.

2. **Chapitre 2** : Association entre la carence en vitamine D et la résistance à l'insuline évaluée par l'indice triglycéride-glucose chez les adultes atteints de diabète de type 2 dans le nord-ouest de l'Algérie.

Objectif : Examiner chez des sujets diabétiques de type 2 la relation entre le statut de la vitamine D et l'indice triglycéride-glucose, considéré comme un nouveau biomarqueur de la résistance à l'insuline.

3. **Chapitre 3** : Variabilité génétique du récepteur de la vitamine D (VDR) et susceptibilité au cancer du sein : rôle des polymorphismes FokI et BsmI.

Objectif : Étudier l'association entre les polymorphismes du gène du récepteur de la vitamine D et le risque du cancer du sein chez les femmes de la région de Tlemcen avec les polymorphismes FokI (rs2228570) et BsmI (rs1544410) et évaluer le risque du polymorphisme du gène VDR dans le cancer du sein.

Références de l'introduction générale

Abboud, Myriam, Clare Gordon-Thomson, Andrew J Hoy, Seher Balaban, Mark S Rybchyn, Louise Cole, Yingying Su, Tara C Brennan-Speranza, David R Fraser, and Rebecca S Mason. 2014. 'Uptake of 25-hydroxyvitamin D by muscle and fat cells', *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 144: 232-36

Ahmed, Jemal Hussien, Eyasu Makonnen, Alan Fotoohi, Getnet Yimer, Daniel Seifu, Mathewos Assefa, Wondmagegnehu Tigeneh, Abraham Aseffa, Rawleigh Howe, and Eleni Aklillu. 2019. 'Vitamin D status and association of VDR genetic polymorphism to risk of breast cancer in Ethiopia', *Nutrients*, 11: 289

Altieri, Barbara, William B Grant, Silvia Della Casa, Francesco Orio, Alfredo Pontecorvi, Annamaria Colao, Gerardo Sarno, and Giovanna Muscogiuri. 2017. 'Vitamin D and pancreas: The role of sunshine vitamin in the pathogenesis of diabetes mellitus and pancreatic cancer', *Critical reviews in food science and nutrition*, 57: 3472-88

Anderson, P. H., N. N. Lam, A. G. Turner, R. A. Davey, M. Kogawa, G. J. Atkins, and H. A. Morris. 2013. 'The pleiotropic effects of vitamin D in bone', *J Steroid Biochem Mol Biol*, 136: 190-4, 10.1016/j.jsbmb.2012.08.008.

Armbrecht, H. J., T. L. Hodam, and M. A. Boltz. 2003. 'Hormonal regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase and 24-hydroxylase gene transcription in opossum kidney cells', *Arch Biochem Biophys*, 409: 298-304, 10.1016/s0003-9861(02)00636-7.

Bikle, Daniel D. 2011. 'Vitamin D: an ancient hormone', *Experimental dermatology*, 20: 7-13

Bischoff-Ferrari, HA. 2007. 'How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis', *Osteoporosis international*, 18: 401-07

Bland, Rosemary, Danijela Markovic, Claire E Hills, Susan V Hughes, Susan LF Chan, Paul E Squires, and Martin Hewison. 2004. 'Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets', *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 89: 121-25

Bouillon, R., G. Carmeliet, L. Verlinden, E. van Etten, A. Verstuyf, H. F. Luderer, L. Lieben, C. Mathieu, and M. Demay. 2008. 'Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice', *Endocr Rev*, 29: 726-76, 10.1210/er.2008-0004.

Bresson, Jean-Louis, Barbara Burlingame, Tara Dean, Susan Fairweather-Tait, Marina Heinonen, Karen-Ildico Hirsch-Ernst, Inge Mangelsdorf, Harry McArdle, Androniki Naska, and Monika Neuhauser-Berthold. 2016. 'Dietary reference values for vitamin D', *EFSA JOURNAL*, 14: e04547-e0692

Cashman, Kevin D. 2018. 'Vitamin D requirements for the future—lessons learned and charting a path forward', *Nutrients*, 10: 533

Cashman, Kevin D. 2020. 'Vitamin D deficiency: defining, prevalence, causes, and strategies of addressing', *Calcified tissue international*, 106: 14-29

- Christakos, S., P. Dhawan, A. Verstuyf, L. Verlinden, and G. Carmeliet. 2016. 'Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects', *Physiol Rev*, 96: 365-408,10.1152/physrev.00014.2015.
- Chung, M., E. M. Balk, M. Brendel, S. Ip, J. Lau, J. Lee, A. Lichtenstein, K. Patel, G. Raman, A. Tatsioni, T. Terasawa, and T. A. Trikalinos. 2009. 'Vitamin D and calcium: a systematic review of health outcomes', *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*: 1-420
- Del Valle, Heather B, Ann L Yaktine, Christine L Taylor, and A Catharine Ross. 2011. 'Dietary reference intakes for calcium and vitamin D'
- Drincic, Andjela T, Laura AG Armas, Eileen E Van Diest, and Robert P Heaney. 2012. 'Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity', *Obesity*, 20: 1444-48
- Du, Tingting, Gang Yuan, Muxun Zhang, Xinrong Zhou, Xingxing Sun, and Xuefeng Yu. 2014. 'Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance', *Cardiovascular diabetology*, 13: 146
- Durrin, L. K., R. W. Haile, S. A. Ingles, and G. A. Coetzee. 1999. 'Vitamin D receptor 3'-untranslated region polymorphisms: lack of effect on mRNA stability', *Biochim Biophys Acta*, 1453: 311-20,10.1016/s0925-4439(99)00007-1.
- Eisman, JA, I MacIntyre, TJ Martin, and JM Moseley. 1979. '1, 25-dihydroxyvitamin-D receptor in breast cancer cells', *The Lancet*, 314: 1335-36
- Fang, Nan, Chunyi Hu, Wenqi Sun, Ying Xu, Yeqi Gu, Le Wu, Qing Peng, Russel J Reiter, and Lifeng Liu. 2020. 'Identification of a novel melatonin-binding nuclear receptor: Vitamin D receptor', *Journal of pineal research*, 68: e12618
- Feldman, David, Aruna V Krishnan, Srilatha Swami, Edward Giovannucci, and Brian J Feldman. 2014. 'The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression', *Nature reviews cancer*, 14: 342-57
- Gao, X. H., P. P. Dwivedi, J. L. Omdahl, H. A. Morris, and B. K. May. 2004. 'Calcitonin stimulates expression of the rat 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase (CYP24) promoter in HEK-293 cells expressing calcitonin receptor: identification of signaling pathways', *J Mol Endocrinol*, 32: 87-98,10.1677/jme.0.0320087.
- German Nutrition Society, Bonn, Germany. 2012. 'New reference values for vitamin D', *Annals of Nutrition and Metabolism*, 60: 241-46
- Gilon, Patrick, Hee-Young Chae, Guy A Rutter, and Magalie A Ravier. 2014. 'Calcium signaling in pancreatic β -cells in health and in Type 2 diabetes', *Cell calcium*, 56: 340-61
- Hewison, M., D. Zehnder, R. Bland, and P. M. Stewart. 2000. '1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D', *J Mol Endocrinol*, 25: 141-8,10.1677/jme.0.0250141.

Hocking, Samantha, Dorit Samocha-Bonet, Kerry-Lee Milner, Jerry R Greenfield, and Donald J Chisholm. 2013. 'Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots', *Endocrine reviews*, 34: 463-500

Holick, MF. 2007. 'Vitamin D deficiency.', *N Engl J Med*, 357: 266-81

Holick, MF., and T. C. Chen. 2008. 'Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences', *Am J Clin Nutr*, 87: 1080S-6S,10.1093/ajcn/87.4.1080S.

Holick, Michael F, Neil C Binkley, Heike A Bischoff-Ferrari, Catherine M Gordon, David A Hanley, Robert P Heaney, M Hassan Murad, and Connie M Weaver. 2011. 'Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96: 1911-30

Huang, Rui, Zi Cheng, Xingyi Jin, Xuemin Yu, Jinhui Yu, Yunpeng Guo, Li Zong, Jie Sheng, Xing Liu, and Sufang Wang. 2022. 'Usefulness of four surrogate indexes of insulin resistance in middle-aged population in Hefei, China', *Annals of medicine*, 54: 622-32

Huet, Tiphaine, Gilles Laverny, Fabrice Ciesielski, Ferdinand Molnar, Thanuja Gali Ramamoorthy, Anna Y Belorusova, Pierre Antony, Noelle Potier, Daniel Metzger, and Dino Moras. 2015. 'A vitamin D receptor selectively activated by gemini analogs reveals ligand dependent and independent effects', *Cell reports*, 10: 516-26

Jean, Guillaume, Marie-Hélène Lafage-Proust, Ziad A Massy, and Tilman B Drüeke. 2009. 'La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique', *Néphrologie & thérapeutique*, 5: 520-32

Jia, Yujiao, Tiantian Song, Zelin Li, Linling Zhou, and Shuchun Chen. 2022. 'The relationship between triglyceride glucose index and vitamin D in type 2 diabetes mellitus', *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*: 511-25

Jiang, Zhiwei, Rui Pu, Na Li, Chaozhen Chen, Jialu Li, Wei Dai, Yuchen Wang, Jinxing Hu, Danji Zhu, and Qiong Yu. 2023. 'High prevalence of vitamin D deficiency in Asia: a systematic review and meta-analysis', *Critical reviews in food science and nutrition*, 63: 3602-11

Jones, G. 2022. '100 YEARS OF VITAMIN D: Historical aspects of vitamin D', *Endocr Connect*, 11,10.1530/EC-21-0594.

Kazemi, Seyedeh Maryam, Aghil Esmaili-bandboni, Ziba Veisi Malekshahi, Mohammad Shahbaz Sardood, Mehrdad Hashemi, Keivan Majidzadeh, Maryam Kadkhodazadeh, Rezvan Esmaili, and Babak Negahdari. 2022. 'Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of breast cancer in Iranian women', *Annals of Medicine and Surgery*, 73,10.1016/j.amsu.2021.103150.

Kitazawa, R., and S. Kitazawa. 2002. 'Vitamin D(3) augments osteoclastogenesis via vitamin D-responsive element of mouse RANKL gene promoter', *Biochem Biophys Res Commun*, 290: 650-5,10.1006/bbrc.2001.6251.

Kjalarsdottir, Lilja, Sarah A Tersey, Mridula Vishwanath, Jen-Chieh Chuang, Bruce A Posner, Raghavendra G Mirmira, and Joyce J Repa. 2019. '1, 25-Dihydroxyvitamin D3 enhances glucose-stimulated insulin secretion in mouse and human islets: a role for transcriptional regulation of voltage-gated calcium channels by the vitamin D receptor', *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 185: 17-26

Kostner, K., N. Denzer, C. S. Muller, R. Klein, W. Tilgen, and J. Reichrath. 2009. 'The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature', *Anticancer Res*, 29: 3511-36

Landrier, Jean-François. 2014. 'Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action', *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 49: 245-51

Lips, P. 2006. 'Vitamin D physiology', *Prog Biophys Mol Biol*, 92: 4-8, [10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016](https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.016).

Lips, Paul, Marelise Eekhoff, Natasja van Schoor, Mirjam Oosterwerff, Renate de Jongh, Yvonne Krul-Poel, and Suat Simsek. 2017. 'Vitamin D and type 2 diabetes', *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 173: 280-85

Maestro, BEGOÑA, JAVIER CAMPIÓN, NORMA DÁVILA, and CONSUELO CALLE. 2000. 'Stimulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells', *Endocrine journal*, 47: 383-91

Maestro, Begoña, Norma Dávila, M Carmen Carranza, and Consuelo Calle. 2003. 'Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter', *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 84: 223-30

Manna, Prasenjit, and Sushil K Jain. 2012. 'Vitamin D up-regulates glucose transporter 4 (GLUT4) translocation and glucose utilization mediated by cystathionine-γ-lyase (CSE) activation and H2S formation in 3T3L1 adipocytes', *Journal of Biological Chemistry*, 287: 42324-32

Marcotorchino, Julie, Erwan Gouranton, Beatrice Romier, Franck Tourniaire, Julien Astier, Christiane Malezet, Marie-Josèphe Amiot, and Jean-François Landrier. 2012. 'Vitamin D reduces the inflammatory response and restores glucose uptake in adipocytes', *Molecular nutrition & food research*, 56: 1771-82

Marek, Klaudia, Natalia Cichoń, Joanna Saluk-Bijak, Michał Bijak, and Elżbieta Miller. 2022. 'The role of vitamin D in stroke prevention and the effects of its supplementation for post-stroke rehabilitation: A narrative review', *Nutrients*, 14: 2761

McCullough, Marjorie L, Victoria L Stevens, William R Diver, Heather S Feigelson, Carmen Rodriguez, Robin M Bostick, Michael J Thun, and Eugenia E Calle. 2007. 'Vitamin D pathway gene polymorphisms, diet, and risk of postmenopausal breast cancer: a nested case-control study', *Breast Cancer Research*, 9: 1-7

- Miller, Walter L, and Anthony A Portale. 2000. 'Vitamin D 1 α -hydroxylase', Trends in Endocrinology & Metabolism, 11: 315-19
- Mitri, Joanna, and Anastassios G Pittas. 2014. 'Vitamin D and diabetes', Endocrinology and Metabolism Clinics, 43: 205-32
- Mitri, Jorge, MD Muraru, and AG Pittas. 2011. 'Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review', European journal of clinical nutrition, 65: 1005-15
- Mogire, Reagan M, Agnes Mutua, Wandia Kimita, Alice Kamau, Philip Bejon, John M Pettifor, Adebawale Adeyemo, Thomas N Williams, and Sarah H Atkinson. 2020. 'Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis', The Lancet Global Health, 8: e134-e42
- Munns, Craig F, Nick Shaw, Mairead Kiely, Bonny L Specker, Tom D Thacher, Keiichi Ozono, Toshimi Michigami, Dov Tiosano, M Zulf Mughal, and Outi Mäkitie. 2016. 'Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets', The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 101: 394-415
- Muscogiuri, Giovanna. 2018. 'Vitamin D: past, present and future perspectives in the prevention of chronic diseases', European journal of clinical nutrition, 72: 1221-25
- Nagpal, S., S. Na, and R. Rathnachalam. 2005. 'Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands', Endocr Rev, 26: 662-87,10.1210/er.2004-0002.
- Norman, Anthony W, Seiichi Ishizuka, and William H Okamura. 2001. 'Ligands for the vitamin D endocrine system: different shapes function as agonists and antagonists for genomic and rapid response receptors or as a ligand for the plasma vitamin D binding protein', The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 76: 49-59
- Nykjaer, A., D. Dragun, D. Walther, H. Vorum, C. Jacobsen, J. Herz, F. Melsen, E. I. Christensen, and T. E. Willnow. 1999. 'An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃', Cell, 96: 507-15,10.1016/s0092-8674(00)80655-8.
- O'Mahony, L., M. Stepien, M. J. Gibney, A. P. Nugent, and L. Brennan. 2011. 'The potential role of vitamin D enhanced foods in improving vitamin D status', Nutrients, 3: 1023-41,10.3390/nu3121023.
- Orlov, Igor, Natacha Rochel, Dino Moras, and Bruno P Klaholz. 2012. 'Structure of the full human RXR/VDR nuclear receptor heterodimer complex with its DR3 target DNA', The EMBO journal, 31: 291-300
- Pilz, Stefan, Katharina Kienreich, Femke Rutters, Renate de Jongh, Adriana J van Ballegooijen, Martin Gröbler, Andreas Tomaschitz, and Jacqueline M Dekker. 2013. 'Role of vitamin D in the development of insulin resistance and type 2 diabetes', Current diabetes reports, 13: 261-70

Rashid, M. U., M. Muzaffar, F. A. Khan, M. Kabisch, N. Muhammad, S. Faiz, A. Loya, and U. Hamann. 2015. 'Association between the BsmI Polymorphism in the Vitamin D Receptor Gene and Breast Cancer Risk: Results from a Pakistani Case-Control Study', *PLoS One*, 10: e0141562, 10.1371/journal.pone.0141562.

Ross, A Catharine, Joann E Manson, Steven A Abrams, John F Aloia, Patsy M Brannon, Steven K Clinton, Ramon A Durazo-Arvizu, J Christopher Gallagher, Richard L Gallo, and Glenville Jones. 2011. 'The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know', *Journal of the American Dietetic Association*, 111: 524-27

Rukin, Nicholas J, and Richard C Strange. 2007. 'What are the frequency, distribution, and functional effects of vitamin D receptor polymorphisms as related to cancer risk?', *Nutrition reviews*, 65: S96

Seamans, Kelly M, and Kevin D Cashman. 2009. 'Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review²³⁴', *The American journal of clinical nutrition*, 89: 1997S-2008S

Shahbazi, S., S. Alavi, A. K. Majidzadeh, M. Ghaffarpour, A. Soleimani, and R. Mahdian. 2013. 'BsmI but not FokI polymorphism of VDR gene is contributed in breast cancer', *Med Oncol*, 30: 393, 10.1007/s12032-012-0393-7.

Sillanpää, Pia, Ari Hirvonen, Vesa Kataja, Matti Eskelinen, Veli-Matti Kosma, Matti Uusitupa, Harri Vainio, and Katja Mitrunen. 2004. 'Vitamin D receptor gene polymorphism as an important modifier of positive family history related breast cancer risk', *Pharmacogenetics and Genomics*, 14: 239-45

Souberbielle, JC, D Prié, M Courbebaisse, G Friedlander, P Houillier, G Maruani, E Cavalier, and C Cormier. 2008. "Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status." In *Annales d'endocrinologie*, 501-10.

Souberbielle, Jean-Claude, Gérard Maruani, and Marie Courbebaisse. 2013. 'Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves', *La Presse Médicale*, 42: 1343-50

Takebe, Naoko, Lucio Miele, Pamela Jo Harris, Woondong Jeong, Hideaki Bando, Michael Kahn, Sherry X Yang, and S Percy Ivy. 2015. 'Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update', *Nature reviews Clinical oncology*, 12: 445-64

Tissandié, Emilie, Yann Guéguen, Jean-Marc A Lobaccaro, Jocelyne Aigueperse, and Maâmar Souidi. 2006. 'Vitamine D: métabolisme, régulation et maladies associées', *médecine/sciences*, 22: 1095-100

Uitterlinden, A. G., Y. Fang, J. B. Van Meurs, H. A. Pols, and J. P. Van Leeuwen. 2004. 'Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms', *Gene*, 338: 143-56, 10.1016/j.gene.2004.05.014.

van Schoor, Natasja, Renate de Jongh, and Paul Lips. 2024. 'Worldwide vitamin D status', *Feldman and Pike's Vitamin D*: 47-75

Vaughan-Shaw, PG, F O'sullivan, Susan M Farrington, Evropi Theodoratou, Harry Campbell, Malcolm G Dunlop, and Lina Zgaga. 2017. 'The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis', *British journal of cancer*, 116: 1092-110

Walrand, S. 2014. 'Muscle effects of vitamin D: application to muscle loss related to age'

Whitfield, G. K., L. S. Remus, P. W. Jurutka, H. Zitzer, A. K. Oza, H. T. Dang, C. A. Haussler, M. A. Galligan, M. L. Thatcher, C. Encinas Dominguez, and M. R. Haussler. 2001. 'Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene', *Mol Cell Endocrinol*, 177: 145-59, 10.1016/s0303-7207(01)00406-3.

Xu, H., L. Bai, J. F. Collins, and F. K. Ghishan. 2002. 'Age-dependent regulation of rat intestinal type IIb sodium-phosphate cotransporter by 1,25-(OH)(2) vitamin D(3)', *Am J Physiol Cell Physiol*, 282: C487-93, 10.1152/ajpcell.00412.2001.

Zella, Lee A, Sungtae Kim, Nirupama K Shevde, and J Wesley Pike. 2006. 'Enhancers located within two introns of the vitamin D receptor gene mediate transcriptional autoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3', *Molecular Endocrinology*, 20: 1231-47

Zhang, Kai, and Lihua Song. 2014. 'Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis of 39 studies', *PLoS One*, 9: e96125

Zhang, R. H., D. H. He, B. Zhou, Y. B. Zhu, D. Zhao, L. C. Huang, and G. Q. Ding. 2015. 'Analysis of Vitamin D Status in Men Highly Exposed to Sunlight', *Biomed Environ Sci*, 28: 913-6, 10.3967/bes2015.125.

Zheng, Yu, Trupti Trivedi, Ruby CY Lin, Colette Fong-Yee, Rick Nolte, Jeline Manibo, Yunzhao Chen, Musharraf Hossain, Konstantin Horas, and Colin Dunstan. 2017. 'Loss of the vitamin D receptor in human breast and prostate cancers strongly induces cell apoptosis through downregulation of Wnt/ β -catenin signaling', *Bone research*, 5: 1-12

CHAPITRE I :
Prévalence de l'hypovitaminose D
chez des adultes en bonne santé de la
wilaya de Tlemcen

1 Introduction :

La prévalence de l'hypovitaminose D a fait objet de nombreuses études à travers le monde (Cashman 2022; Mogire *et al.* 2020). Cependant dans le continent africain et les régions à climat tempéré, la prévalence de l'hypovitaminose D est peu documentée (Hilger *et al.* 2014; Mogire *et al.* 2020). En Algérie les données de recherche disponible sur la prévalence de l'hypovitaminose D dans la population générale algérienne restent limitées (Djerdjar *et al.* 2022). Les rares études menées sont concentrées sur des populations à haut risque telles que les femmes ménopausées (Belkacem *et al.* 2025), les femmes enceintes (Abadi *et al.* 2025) les femmes qui allaitent (Bayazid *et al.* 2025) et des populations spécifiques chez les jeunes enfants scolarisés (Djennane *et al.* 2014).

Le taux de la vitamine D dépend principalement de la quantité des rayons ultraviolets de type B (UVB) dont l'intensité varie en fonction de la latitude, des saisons et de la durée d'exposition au soleil. D'autres facteurs influent sur la synthèse cutanée de la vitamine D notamment la pigmentation de la peau, le port de vêtement couvrant et de protection solaire. Ces derniers facteurs sont liés à l'origine ethnique, le mode de vie et la religion (Van Schoor *et al.* 2018). La concentration sérique de la 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] constitue le biomarqueur de référence pour apprécier le statut vitaminique. Bien qu'il n'existe pas de consensus absolu sur la concentration optimale de 25(OH)D pour garantir une bonne santé, la majorité du personnel de santé s'accorde à considérer qu'une carence clinique en vitamine D ne survient que lorsque les taux sériques de 25(OH)D sont inférieurs à 10 ng/mL (soit 25 nmol/L) (Van Schoor *et al.* 2018).

L'hypovitaminose D a été reconnue comme problème de santé publique à l'échelle mondiale (Cashman, 2022). Toutefois, la comparaison des données issues de différentes études reste complexe en fonction des seuils de référence retenus pour définir la carence ou l'hypovitaminose D. Certains auteurs considèrent qu'un taux sérique de 25-hydroxyvitamine D inférieur à 20 ng/mL comme seuil d'hypovitaminose D, tandis que d'autres fixent ce seuil à 30 ng/mL (Van Schoor *et al.* 2018; Bischoff-Ferrari *et al.* 2006). Cette absence de consensus international constitue un obstacle pour l'estimation de la prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde.

À cette hétérogénéité du seuil de référence s'ajoute la variabilité des techniques analytiques utilisées pour le dosage de la vitamine D (Lips *et al.* 1999). Les méthodes immuno-analytiques encore largement employées en pratique et dans certaines études sont moins précises que la

chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS) qui est plus sensible et spécifique au dosage de la vitamine D (**Zhou *et al.* 2025**). Ces écarts méthodologiques peuvent entraîner des biais de mesure non négligeables, parfois estimés entre 20 à 25 % modifiant ainsi l'estimation du statut vitaminique D d'une population donnée (**Barake *et al.* 2012**).

En Algérie le manque de données épidémiologiques nécessite de mener des études représentatives à travers les différentes régions du pays, afin d'établir la prévalence de l'hypovitaminose D et de déterminer ainsi les facteurs qui influent sur le statut de la vitamine D.

Notre étude s'inscrit dans cette démarche et porte sur une population adulte saine de la région de Tlemcen dans le nord-ouest du pays. Cette étude a pour but d'estimer la prévalence de l'hypovitaminose D et d'analyser les facteurs de risque associés.

2 Matériel et Méthodes

2.1 Population d'étude :

Il s'agit d'une étude épidémiologique transversale descriptive, réalisée au niveau de la wilaya de Tlemcen (Algérie) pendant la période de février à juin 2021. La population cible concerne tous les sujets adultes sains de 18 à 70 ans qui se présentent volontairement à l'étude au niveau d'un laboratoire privé d'analyses médicales. Un prélèvement sanguin a été réalisé dans un tube hépariné pour le dosage plasmatique de la vitamine D.

Cette étude a été approuvée par le conseil scientifique de la faculté et par le comité d'éthique et de déontologie de l'université de Tlemcen, conformément à la déclaration d'Helsinki.

2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion des sujets :

Les participants inclus dans l'étude étaient des adultes sains âgés de plus de 18 ans, résidant dans la région de Tlemcen.

Les participants exclus de l'étude sont :

- les sujets présentant une pathologie,
- les participants en supplémentation de vitamine D,
- les femmes enceintes ou en cours d'allaitement,
- les individus présentant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 35 kg/m².

2.3 Collecte des données :

Tous les patients avaient répondu à un questionnaire comportant des items tels que le sexe, l'âge, le groupe sanguin, le temps d'exposition au soleil, le ressenti d'une fatigue ou crampe inhabituelle en dehors d'effort physique, une activité sportive, le poids, la taille et l'IMC. Ce dernier a été calculé en fonction du [poids (kg) / taille² (m)] et subdivisé en trois catégories : normal (IMC ≤ 25), surpoids (25 < IMC ≤ 30) et obésité (30 < IMC ≤ 35).

2.4 Méthode et dosage de la vitamine D :

La méthode utilisée pour le dosage de la vitamine D était la technique HPLC couplée au spectrophotomètre réalisé au laboratoire de recherche de chimie analytique et électrochimie de l'université de Tlemcen. Les prélèvements sanguins ont été réalisés le matin après un jeûne nocturne dans des tubes héparinés. Le plasma a été obtenu par centrifugation du sang à 3000 tr/min pendant 10 minutes le jour du prélèvement.

- **Extraction de la vitamine D :**

L'échantillon du plasma a été tout d'abord homogénéisé complètement, puis une prise de 200 µl de plasma a été aliquotée dans un tube Eppendorf. Un mélange de 100 µl d'acétonitrile à 90% et de méthanol à 10% a été ajouté au plasma. Le contenu a été énergiquement agité pendant 1 min, suivi d'une centrifugation à 12000 tr/min pendant 10 minutes à une température de 7 C°. Après centrifugation les protéines et débris cellulaires sont précipités. Le surnageant clair contenant de la vitamine D 25OHD3 a été filtré et isolé sur les tubes Vials bruns.

- **Conditions Chromatographiques :**

L'appareil utilisé était de la marque *Shimadzo*. La phase mobile est une composition constante d'un mélange Acétonitrile / Méthanol suivant les proportions respectives 90% / 10%. L'élution a été établie avec un débit de 1 ml/min. La séparation des molécules a été réalisée à la température ambiante sur une colonne analytique C18 (4,6×205mm, 5-µm). La détection a été réalisée à une longueur d'onde de 256 nm, avec un temps de rétention de 7 minutes. Chaque analyse nécessite environ 30 minutes, incluant le temps de lecture et la phase de lavage avant le lancement de l'injection de l'échantillon suivant.

L'hypovitaminose D (VDD) a été définie par un taux plasmatique de 25(OH)D $\leq$ 20 ng/mL, tandis qu'un taux $>$ 20 ng/mL a été considéré comme non déficient en vitamine D (**Holick *et al.* 2011**).

2.5 Analyse statistique :

L'analyse des données a été réalisée par le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 26 (IBM Corporation, États-Unis) et le logiciel GraphPad Prism 8 (CA, USA). Pour les variables continues, la normalité des données a été vérifiée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les données suivant une distribution normale ont été exprimées sous forme de moyenne $\pm$ écart type ($\bar{X} \pm \sigma$), tandis que les données non paramétriques ont été présentées sous forme de médiane (Q1-Q3).

Les variables catégoriques ont été présentées en pourcentage. Le test *t* de Student ou le test de Mann-Whitney a été effectué pour comparer les deux moyennes. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du chi-carré. L'association entre les différents paramètres a été étudiée à l'aide du coefficient de corrélation. Le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé en cas de distribution non gaussienne des données, tandis que la corrélation de Pearson a été appliquée que lorsque la distribution était normale.

Une régression logistique binaire a été effectuée. La variable dépendante était l'hypovitaminose D. Les participants avec un statut en vitamine D normal ont été pris comme référence afin d'étudier les facteurs de risque de l'hypovitaminose D. Les résultats de la régression logistique binaire ont été exprimés en Odds Ratio (OR) avec l'intervalle de confiance (IC) à 95%. Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$.

4 Discussion :

Bien que l'Algérie bénéficie d'un ensoleillement annuel important n'échappe pas à la tendance d'hypovitaminose D (**Cui et al. 2023**). Notre étude a révélé une prévalence préoccupante de l'hypovitaminose D affectant 66,1 % des participants malgré un ensoleillement abondant en Algérie. Ce paradoxe a été largement rapporté dans diverses régions ensoleillées comme en Afrique du Sud, le Maghreb et le Moyen-Orient où des taux sériques de la 25(OH)D inférieurs à 20 ng/mL concernaient plus d'un tiers de la population (**Arabi et al. 2010; Lips et al. 2019; Mogire et al. 2020; Cui et al. 2023**). Ces observations suggèrent que l'exposition au soleil ne garantit pas un statut en vitamine D optimal, bien que la synthèse cutanée représente 80-90% du statut de la vitamine D (**Bhattarai et al. 2020**). Il existe d'autres facteurs déterminants qui influent l'exposition cutanée, tels que les habitudes vestimentaires, le mode de vie, la pollution atmosphérique ou encore les pratiques culturelles (**Bassil et al. 2013; Arabi et al. 2010**).

Des études récentes en Algérie ont rapporté une hypovitaminose D (**Djerdjar et al. 2022; Belkacem et al. 2025; Djennane et al. 2014**). L'étude de *Djerdjar et al.* (2022) a noté une forte prévalence de l'hypovitaminose D de 93 % chez des jeunes adultes en bonne santé, soulignant ainsi que l'hypovitaminose D est un problème de santé publique en Algérie (**Djerdjar et al. 2022**). Cette proportion élevée pourrait s'expliquer par le seuil retenu de l'hypovitaminose D qui était défini à un taux inférieur à 30 ng/mL. En effet, les recommandations internationales divergent. L'Institut de médecine des États-Unis (IOM) considère qu'une valeur ≤ 12 ng/mL traduit une carence, une valeur comprise entre 12–20 ng/mL correspond à une insuffisance, tandis qu'un taux ≥ 20 ng/mL reflète un statut vitaminique suffisant (**Ross et al. 2011**). À l'inverse, l'Endocrine Society fixe le seuil de carence à un taux ≤ 20 ng/mL et définit un statut normal >30 ng/mL (**Holick et al. 2011; Valcour et al. 2012**). Ces divergences méthodologiques rendent l'interprétation et la comparaison des données épidémiologiques complexes. À cela s'ajoute le profil de la population étudiée qu'il s'agisse de patients ou de sujets sains ainsi que de la méthode analytique du dosage de la vitamine D qui influence de manière significative les résultats rapportés, estimés entre 15% à 25% (**Barake et al. 2012**).

Dans les pays arabes et du moyen orient, une prévalence élevée de l'hypovitaminose D a été constatée (**Cui et al. 2023**).

Selon une méta-analyse portant sur 14 études menées en Arabie Saoudite a révélé une hypovitaminose D chez 81 % de la population (**Al-Daghri 2018**). Au Koweït elle représente

83 % des patients diabétiques (**Zhang et al. 2016**), et au Bahreïn 86,4 % chez des adultes sains (**Golbahar et al. 2014**). Ces données concordent avec nos résultats (tableau 1). Par ailleurs, des études menées chez des femmes ont révélé des prévalences d'hypovitaminose D tout aussi alarmantes, près de 84,7 % au Qatar et 100 % chez des jeunes femmes en bonne santé au Maroc (**Baki et al. 2015; Gerber et al. 2016**). Ces observations rejoignent nos résultats, où 76 % des participantes présentaient une hypovitaminose D par rapport aux hommes ($p = 0,001$). Cette prévalence chez les femmes pourrait s'expliquer par une consommation faible en vitamine D, par un mode de vie sédentaire et culturel réduisant l'exposition au soleil (**Gubran et al. 2025; Hasni et al. 2024**). De plus, les femmes avaient 4,3 fois plus de risque de présenter une hypovitaminose D par rapport au sexe masculin ($OR = 4,28$; $IC95 \% : 2,16-8,46$; $p = 0,001$) (tableau 3). Une méta-analyse récente menée par *Cui et al. (2023)* regroupant des études épidémiologiques entre 2000 à 2022 a noté une prévalence mondiale de l'hypovitaminose D plus particulièrement chez les femmes. Les principaux facteurs de risque étaient la latitude et les saisons. Cette prévalence était fréquente dans la région de la méditerranée orientale et dans les pays à revenu intermédiaire. Cependant, les études restent limitées dans les pays à faible revenu (**Cui et al. 2023**).

Parmi les facteurs associés à l'hypovitaminose D, l'âge des participants s'est révélé légèrement protecteur réduisant le risque d'hypovitaminose D d'environ 3 % pour chaque année supplémentaire de vie (tableau 3). Ce résultat, bien que statistiquement modeste va à l'encontre des études montrant une réduction de la capacité cutanée à synthétiser la vitamine D avec l'âge en raison de la diminution du 7-déshydrocholestérol dans l'épiderme (**MacLaughlin et al. 1985**). Par ailleurs, l'IMC ne semble pas jouer un rôle déterminant dans notre population (tableau 3). Cette absence d'association pourrait s'expliquer par une moyenne d'IMC de $25,56 \pm 4,39$ considérée comme en surpoids et non obèse bien que l'IMC soit souvent associé à un statut réduit en vitamine D dans des études antérieures (**Wortsman et al. 2000; Parikh et al. 2004; Ter Horst et al. 2016**). En effet, une méta-analyse publiée en 2015 regroupant 23 études analysant l'association entre l'IMC et l'hypovitaminose D a révélé que l'IMC est un facteur de risque de l'hypovitaminose D (**Pereira-Santos et al. 2015**).

Cependant, dans notre étude certains facteurs habituellement associés à l'hypovitaminose D, tels que le temps d'exposition au soleil et la couleur de peau n'ont pas été associés comme facteur de risque dans notre population ($p > 0,05$). L'absence de lien entre la durée d'exposition solaire et le statut vitaminique D contraste fortement avec l'étude de *Djerdjar et al. (2022)*, où une exposition inférieure à 30 minutes par jour était le facteur de risque le plus important de

l'étude (OR = 202,11) (**Djerdjar *et al.* 2022**). Cette divergence avec nos résultats pourrait s'expliquer par une mesure imprécise de l'heure et du temps d'exposition au soleil et de la surface corporelle exposée qui peut être un biais. Or la synthèse optimale de la vitamine D dépend non seulement de la durée et de l'heure d'exposition idéalement entre 10h et 15h (**Holick *et al.* 2011; Wacker *et al.* 2013**). Concernant la pigmentation, bien que la mélanine forme une barrière pour les UVB réduisant la synthèse cutanée (**Sakamoto 2019**), dans notre étude la couleur de peau n'a pas été associée à un statut bas en vitamine D.

Le statut de la vitamine D de la population algérienne reste indéterminé. L'intérêt que nous portons à travers cette étude c'est qu'il y ait une prise de conscience du personnel de santé afin de sensibiliser la population et reconsidérer le bien-fondé du dosage de la vitamine D. Pour cela nous préconisons d'autres études similaires dans d'autres régions de notre pays sur un plus grand effectif en fonction des caractéristiques socio démographiques et économiques afin de mieux identifier les facteurs de risque et élaborer une stratégie de prise en charge de l'hypovitaminose D par la supplémentation en vitamine D à titre préventif.

5 Conclusion :

Nos résultats renforcent l'idée que l'hypovitaminose D constitue un problème de santé publique dans le monde et en Algérie particulièrement chez les femmes. Une standardisation des méthodes de dosage et une harmonisation des seuils de définition de l'hypovitaminose D sont indispensables pour assurer la cohérence de comparaison des résultats entre les données épidémiologiques des différentes études.

Références bibliographiques chapitre I

- Abadi, Sara Mama, Habib Hammou, Lidia Saidi, Soumia Fenni, Tawfik Addi, Ilyes Meguenni, Seyf El Islem Negadi, Sahra Meziane, Farid Boubred, and Jean-François Landrier. 2025. 'Correlation between anthropometric and biological parameters of the offspring and parental plasma 25-hydroxyvitamin D levels: a cross-sectional study conducted at Oran, Algeria', *BMC Pregnancy and Childbirth*, 25: 600
- Al-Daghri, N. M. 2018. 'Vitamin D in Saudi Arabia: Prevalence, distribution and disease associations', *J Steroid Biochem Mol Biol*, 175: 102-07, 10.1016/j.jsbmb.2016.12.017.
- Arabi, A., R. El Rassi, and G. El-Hajj Fuleihan. 2010. 'Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes', *Nat Rev Endocrinol*, 6: 550-61, 10.1038/nrendo.2010.146.
- Baki, S, G El Mghari, N El Ansari, I Harkati, A Tali, and L Chabaa. 2015. "Statut de la vitamine de la vitamine D chez les femmes marocaines vivant a Marrakech." In *Annales d'Endocrinologie*, 490. Elsevier.
- Barake, Maya, Rose T Daher, Ibrahim Salti, Najwa K Cortas, Laila Al-Shaar, Robert H Habib, and Ghada El-Hajj Fuleihan. 2012. '25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97: 835-43
- Bassil, Darina, Maya Rahme, Maha Hoteit, and Ghada El-Hajj Fuleihan. 2013. 'Hypovitaminosis D in the Middle East and North Africa: prevalence, risk factors and impact on outcomes', *Dermato-endocrinology*, 5: 274-98
- Bayazid, Amina, Kheira MELIANI, and Meriem LEBAINI. 2025. 'Use of dietary supplements among lactating women in western Algeria.[Prise des compléments alimentaires chez des femmes allaitantes de l'ouest Algérien]', *Nutrition & Santé*, 13: 1-12
- Belkacem, Anfal, Siheme Ouali, Noria Harir, Feriel Sellam, Khalida Zemri, Chahanz Hadj Slimane Mirali, Malika Bendaheman, Feryel Senoussaoui, and Seif Eddine Benariba. 2025. 'Impact of vitamin D deficiency on reproductive dysfunction in West Algeria women of reproductive age', *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 38: 50-55
- Bhattarai, H. K., S. Shrestha, K. Rokka, and R. Shakya. 2020. 'Vitamin D, Calcium, Parathyroid Hormone, and Sex Steroids in Bone Health and Effects of Aging', *J Osteoporos*, 2020: 9324505, 10.1155/2020/9324505.
- Bischoff-Ferrari, Heike A, Edward Giovannucci, Walter C Willett, Thomas Dietrich, and Bess Dawson-Hughes. 2006. 'Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes', *The American journal of clinical nutrition*, 84: 18-28
- Cashman, Kevin D. 2022. '100 YEARS OF VITAMIN D: Global differences in vitamin D status and dietary intake: a review of the data', *Endocrine Connections*, 11
- Cui, Aiyong, Tiansong Zhang, Peilong Xiao, Zhiqiang Fan, Hu Wang, and Yan Zhuang. 2023. 'Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants', *Frontiers in Nutrition*, 10: 1070808

- Djennane, M, S Lebbah, C Roux, H Djoudi, Etienne Cavalier, and J-C Souberbielle. 2014. 'Vitamin D status of schoolchildren in Northern Algeria, seasonal variations and determinants of vitamin D deficiency', *Osteoporosis International*, 25: 1493-502
- Djerdjar, L., S. Ramdane, and L. Oussadou. 2022. 'Épidémiologie de l'hypovitaminose D chez une population jeune adulte en bonne santé apparente en Algérie', *Rev Med Brux*, 43: 12-19
- Gerber, Linda M, Ashley E Giambrone, Hala M Al-Ali, and Mohamud A Verjee. 2016. 'Validity of self-reported vitamin D deficiency among midlife Arab women living in Qatar', *American Journal of Human Biology*, 28: 181-85
- Golbahar, J., N. Al-Saffar, D. Altayab Diab, S. Al-Othman, A. Darwish, and G. Al-Kafaji. 2014. 'Predictors of vitamin D deficiency and insufficiency in adult Bahrainis: a cross-sectional study', *Public Health Nutr*, 17: 732-8,10.1017/S136898001300030X.
- Gubran, Ali NM, Hanan AA Mohammed, Faiza Ali S Ali, Hussienh AA Alabdly, Taima'a Tariq A Mohammed, Maha AH Mohsen, Ghalya ST Ali, Asmaa Ahmed A Musaeed, Mehad AA Mohsen, and Alaa Al-deen R Hasan. 2025. 'Estimation of Vitamin D levels Among Female Students at University of Sciences and Technology, Aden, Yemen. A Cross-sectional Analysis', *Yemeni Journal for Medical Sciences*, 19
- Hasni, Yosra, Hamza EL FEKIH, Wiem SAAFI, Meriem GUEDES, Maissa THABET, Imen HALLOUL, Senda OURDENI, Ghada SAAD, Monia AJINA, and Amel MAAROUFI. 2024. 'Is Vitamin D Status a Factor Influencing the Onset of Neuropathy in Type 2 Diabetics?', *Journal of Innovations in Medical Research*, 3: 55-63
- Hilger, Jennifer, Angelika Friedel, Raphael Herr, Tamara Rausch, Franz Roos, Denys A Wahl, Dominique D Pierroz, Peter Weber, and Kristina Hoffmann. 2014. 'A systematic review of vitamin D status in populations worldwide', *British journal of nutrition*, 111: 23-45
- Holick, M. F., N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari, C. M. Gordon, D. A. Hanley, R. P. Heaney, M. H. Murad, C. M. Weaver, and Society Endocrine. 2011. 'Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline', *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 1911-30,10.1210/jc.2011-0385.
- Lips, P., M. C. Chapuy, B. Dawson-Hughes, H. A. Pols, and M. F. Holick. 1999. 'An international comparison of serum 25-hydroxyvitamin D measurements', *Osteoporos Int*, 9: 394-7,10.1007/s001980050162.
- Lips, Paul, Kevin D Cashman, Christel Lamberg-Allardt, Heike Annette Bischoff-Ferrari, Barbara Obermayer-Pietsch, Maria Luisa Bianchi, Jan Stepan, Ghada El-Hajj Fuleihan, and Roger Bouillon. 2019. 'Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society', *European journal of endocrinology*, 180: P23-P54
- MacLaughlin, J., and M. F. Holick. 1985. 'Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃', *J Clin Invest*, 76: 1536-8,10.1172/JCI112134.
- Mogire, R. M., A. Mutua, W. Kimita, A. Kamau, P. Bejon, J. M. Pettifor, A. Adeyemo, T. N. Williams, and S. H. Atkinson. 2020. 'Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis', *Lancet Glob Health*, 8: e134-e42,10.1016/s2214-109x(19)30457-7.

- Parikh, S. J., M. Edelman, G. I. Uwaifo, R. J. Freedman, M. Semega-Janneh, J. Reynolds, and J. A. Yanovski. 2004. 'The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults', *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 1196-9,10.1210/jc.2003-031398.
- Pereira-Santos, M., P. R. Costa, A. M. Assis, C. A. Santos, and D. B. Santos. 2015. 'Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis', *Obes Rev*, 16: 341-9,10.1111/obr.12239.
- Ross, A Catharine, Joann E Manson, Steven A Abrams, John F Aloia, Patsy M Brannon, Steven K Clinton, Ramon A Durazo-Arvizu, J Christopher Gallagher, Richard L Gallo, and Glenville Jones. 2011. 'The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know', *Journal of the American Dietetic Association*, 111: 524-27
- Sakamoto, Rosario Rose. 2019. 'Sunlight in vitamin D deficiency: clinical implications', *The Journal for Nurse Practitioners*, 15: 282-85
- Ter Horst, KW, RI Versteeg, PW Gilijamse, MT Ackermans, AC Heijboer, JA Romijn, SE la Fleur, R Trinko, RJ DiLeone, and MJ Serlie. 2016. 'The vitamin D metabolites 25 (OH) D and 1, 25 (OH) 2D are not related to either glucose metabolism or insulin action in obese women', *Diabetes & Metabolism*, 42: 416-23
- Valcour, A, Frank Blocki, DM Hawkins, and Sudhaker D Rao. 2012. 'Effects of age and serum 25-OH-vitamin D on serum parathyroid hormone levels', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97: 3989-95
- Van Schoor, N, and P Lips. 2018. 'Chapter 59—worldwide vitamin D status', *Vitamin D*, 2: 15-40
- Wacker, M., and M. F. Holick. 2013. 'Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health', *Dermatoendocrinol*, 5: 51-108,10.4161/derm.24494.
- Wortsman, J., L. Y. Matsuoka, T. C. Chen, Z. Lu, and M. F. Holick. 2000. 'Decreased bioavailability of vitamin D in obesity', *Am J Clin Nutr*, 72: 690-3,10.1093/ajcn/72.3.690.
- Zhang, Fang Fang, Suad Al Hooti, Sameer Al Zenki, Husam Alomirah, Kazi M Jamil, Aravinda Rao, Nasser Al Jahmah, Edward Saltzman, and Lynne M Ausman. 2016. 'Vitamin D deficiency is associated with high prevalence of diabetes in Kuwaiti adults: results from a national survey', *BMC Public Health*, 16: 100
- Zhou, Weiyan, Meiliang Gong, Yuanli Mao, Xiaofen Yuan, Yuhang Deng, Qianwen Zhang, Wei Guo, Ling Qiu, Xianzhang Huang, Zheng Cao, Jun Xia, Xuhui She, Yulong Cong, Chuanbao Zhang, Huafen Liu, and Wenxiang Chen. 2025. 'Analytical performance evaluation and optimization of serum 25(OH)D LC-MS/MS measurement', *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 63: 1354-65,doi:10.1515/cclm-2024-1416.

CHAPITRE II :

**Association entre la carence en
vitamine D et la résistance à l'insuline
évaluée par l'indice triglycéride-glucose
chez les adultes atteints de diabète sucré
de type 2 dans le nord-ouest de l'Algérie**

1 Introduction

La vitamine D est principalement reconnue pour son rôle dans le métabolisme phosphocalcique et osseux (Nair *et al.* 2012). Cependant, au cours de ces dernières décennies, des recherches ont mis en évidence des effets non classiques de cette vitamine. En particulier, par l'identification du récepteur de la vitamine D (VDR) dans de nombreux tissus qui a soulevé des interrogations sur ses effets extra-phosphocalciques. Des travaux récents rapportent qu'une hypovitaminose D est associée à diverses pathologies, autres que squelettiques, notamment le diabète de type 1 et de type 2 (Yang *et al.* 2016; Nam *et al.* 2021).

De nombreuses études ont démontré qu'un faible taux de vitamine D est associé à un risque accru d'insulinorésistance (IR) chez les diabétiques de type 2 (Scragg *et al.* 2004; Pittas *et al.* 2010). La vitamine D joue un rôle dans la régulation de l'insuline en se liant au VDR présent sur les cellules β pancréatiques, activant ainsi l'expression des gènes liés au transport du glucose et à la sécrétion d'insuline (Maestro *et al.* 2003; Yang *et al.* 2016). Elle influe de manière indirecte sur la sécrétion d'insuline en modifiant la concentration de calcium intracellulaire, en régulant l'expression des canaux calciques voltage-dépendants et en favorisant la mobilisation des vésicules d'insuline et leur exocytose (Doyle *et al.* 2003; Sergeev *et al.* 1995; Kjalarsdottir *et al.* 2019).

Le HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) est l'indicateur le plus utilisé pour l'évaluation de la résistance à l'insuline (Unger *et al.* 2014). Une étude menée chez les patients atteints de DT2 a révélé qu'une hypovitaminose D était associée négativement à l'indice HOMA-IR (Tepper *et al.* 2016). Récemment un nouveau biomarqueur d'insulinorésistance (IR) fait débat. L'indice triglycéride glucose (Indice TyG) précédemment lié au risque des maladies cardiovasculaires, est un nouveau bio marqueur pour mesurer la résistance à l'insuline chez les patients diabétiques (Guo *et al.* 2021; Ma *et al.* 2020). De plus, l'indice TyG a montré une meilleure capacité à prédire la prévalence et l'incidence du diabète de type 2 par rapport au HOMA-IR (Park *et al.* 2021). Par ailleurs, l'indice TyG élevé a été identifié comme facteur de risque de carence en vitamine D, en particulier chez les hommes (Jia *et al.* 2022a).

Une corrélation entre l'indice TyG et la vitamine D a été observée dans diverses populations notamment en Chine, en Inde et dans d'autres pays européens (Li *et al.* 2024). Cependant, cette relation n'a pas encore été explorée au sein de la population nord-africaine, où les particularités ethniques, les habitudes alimentaires et l'exposition au soleil pourraient influencer cette

association. L'Algérie est un pays à revenu intermédiaire en Afrique du Nord, où l'ampleur du diabète a considérablement augmenté au cours de la dernière décennie. Un nombre important d'adultes ont développé le diabète ou sont à risque de le développer en raison de la prévalence élevée des facteurs de risque au sein de la population comme l'obésité et la sédentarité (**Khater et al. 2021**). Dans ce contexte, notre étude vise à explorer l'association entre la vitamine D et l'indice TyG chez les diabétiques de type 2 dans la région de Tlemcen au nord-ouest de l'Algérie.

2 Matériel et Méthodes

2.1 Population d'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle, réalisée sur 105 patients atteints de diabète de type 2, menée au centre hospitalier universitaire Dr.Tidjani Damerdji de Tlemcen (Algérie), sur une période allant de janvier à juin 2024. Le diagnostic du DT2 a été réalisé par des professionnels de la santé selon les critères de l'American Diabetes Association (**American Diabetes 2019**). Les patients souffrant de pathologies autre que le DT2 et ceux présentant un indice de masse corporelle $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ ainsi que ceux présentant des complications liées au diabète, ont été exclus de l'étude.

Cette étude a été approuvée par le conseil scientifique de la faculté ainsi que par le comité d'éthique et de déontologie de l'université de Tlemcen, conformément à la déclaration d'Helsinki.

2.2 Collecte des données :

Tous les patients avaient répondu à un questionnaire comportant des items tels que le sexe, l'âge, le poids, la taille et les antécédents personnels de la maladie. L'IMC a été subdivisé en trois catégories : normal $IMC \leq 25$, surpoids $25 < IMC \leq 30$ et obésité $30 < IMC \leq 35$.

2.3 Analyses biochimiques :

Les échantillons de sang ont été prélevés le matin après un jeûne nocturne dans des tubes héparinés et EDTA. Pour les tubes héparinés, le plasma a été séparé du sang par centrifugation à 3000 tr/min pendant 10 minutes.

Les paramètres biochimiques plasmatiques effectués au laboratoire de biochimie du CHU de Tlemcen étaient la glycémie, l'urée, la créatinine, les lipoprotéines de haute densité (HDL), les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les triglycérides (TG) en utilisant des kits commerciaux spécifiques pour chaque paramètre et adaptés à un analyseur automatique. L'hémoglobine glyquée (HbA1c) a été directement analysée par *Tosoh* automated Glycohemoglobin Analyzer (HLC-723GX) sur tube EDTA.

Le dosage plasmatique de la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) a été réalisé par radio-immunoanalyse en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques des formes 25OH D2/D3. L'analyse a été réalisée par l'automate 2480 WIZARD *Automatic Gamma Counter*.

L'hypovitaminose D (VDD) a été définie par un taux plasmatique de 25(OH)D < 20 ng/mL, tandis qu'un taux > 20 ng/mL a été considéré comme non déficient en vitamine D (**Holick et al. 2011**).

L'indice TyG a été calculé selon la formule (**Mohd Nor et al. 2016**) :

$$TyG\ index = \ln [TG\ \text{à jeun}\ (mg/dL) \times FBG\ (mg/dL) / 2].$$

TG : Triglyceride

FBG : fasting Blood Glucose (glycémie à jeûn)

2.4 Analyse statistique :

L'analyse des données a été réalisée par le logiciel SPSS version 26 (IBM Corporation, États-Unis). Pour les variables continues, la normalité des données a été vérifiée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Les données suivant une distribution normale ont été exprimées sous forme de moyenne $\pm$ écart type ($\bar{X} \pm \sigma$), tandis que les données non paramétriques ont été présentées sous forme de médiane (Q1-Q3).

Les variables catégoriques ont été présentées en pourcentage. Le test *t* de Student ou le test de Mann-Whitney a été effectué pour comparer entre deux moyennes. Étant donné qu'il n'existe pas de valeur de référence pour l'évaluation de l'insulinorésistance à l'aide de l'indice TyG (**Mustafa et al. 2022**), ce dernier a été réparti en quartiles. L'analyse de la variance (ANOVA) a été réalisée pour comparer la moyenne des niveaux de la vitamine D entre les différents quartiles de l'indice TyG. De plus, un test post hoc de Tukey a été appliqué pour affiner les comparaisons. Les variables qualitatives ont été comparées à l'aide du test du chi-carré.

L'association entre les différents paramètres a été étudiée à l'aide de coefficients de corrélation. Le coefficient de corrélation de Spearman a été utilisé en cas de distribution non gaussienne des données, tandis que la corrélation de Pearson a été appliquée lorsque la distribution était normale.

Après plusieurs itérations pour construire un modèle prédictif de la vit D dans la protection de l'IR, le risque cardiovasculaire ainsi que le syndrome métabolique chez les patients DT2, le choix modèle s'est porté sur la régression logistique binaire. La variable dépendante est l'indice TyG, dichotomisé en <Q1 (le moindre risque) et >Q1. Le <Q1 a été pris comme référence. La variable explicative est le taux de Vit D dichotomisé en <20 ng/mL et >20 ng/mL. La VDD étant considérée comme référence. Un modèle univarié a d'abord été appliqué et toutes les variables explicatives présentant un seuil de signification inférieur à 0.20 ont été retenues pour l'analyse multivariée. Ce seuil de 0.20 permet d'inclure des variables susceptibles d'agir comme

facteurs de confusion (**El Sanharawi *et al.* 2013**). Les résultats de la régression logistique sont exprimés en Odds Ratio (OR) avec l'intervalle de confiance (IC) à 95%. La puissance du modèle prédictif a été estimée par le test d'adéquation de l'ajustement. Un résultat avec un $p < 0.05$ est considéré comme statistiquement significatif.

3 Résultats :

L'échantillon d'étude comprenait 105 patients diabétiques de type 2 dans la région de Tlemcen (Algérie). Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de la population sont décrites dans le tableau 4. L'âge moyen des patients était de 58.50 ± 14.25 ans. L'effectif sélectionné était composé majoritairement de femmes (67.61%). L'IMC en moyenne était de 25.26 ± 4.44 kg/m² se situant dans les limites des recommandations internationales. La médiane de la vitamine D se trouvait dans les valeurs de référence, tandis que la moyenne de l'indice TyG était de 9.22 ± 0.70 . Les analyses biochimiques avaient révélé des valeurs de glycémie à jeun et d'HbA1c supérieures aux seuils de référence. Concernant le profil lipidique, les taux des triglycérides et du cholestérol total avaient dépassé les valeurs de référence, tandis que les autres paramètres se situaient dans les normes.

Tableau 4 : Caractéristiques anthropométriques, cliniques et biochimiques de la population étudiée selon les taux de vitamine D.

Variables	total (n = 105)	Non VDD (n=62)	VDD (n=43)	p-value
Age (ans) ^a	58.50 ± 14.25	60.35 ± 15.23	55,81 ± 12.39	0.096
Sexe féminin, n (%)	71 (67.61)	42 (67.7)	29 (67.4)	0.974
IMC (Kg/m ²) ^a	25.26 ± 4.44	25.47 ± 4.30	24.95 ± 4.66	0.561
IMC groupes n (%):				
Normal	51 (48.60)	30 (48.40)	21 (48.80)	
Surpoids	38 (36.20)	22 (35.50)	16 (37.20)	0.856
Obèse	16 (15.20)	10 (16.10)	6 (14)	
VitD (ng/mL) ^b	23.24 (12.15-34.70)	32.07 (25.87-39.57)	10.90 (8.43-15.40)	0.0001
Glycémie (g/L) ^b	1.48 (1.07-2.43)	1.37 (1.04-1.90)	1.89 (1.16-2.78)	0.015
HbA1c (%) ^b	6.60 (6.02-7.28)	6.30 (5.97-7.02)	6.9 (6.3-7.5)	0.013
Hypertension, n (%)	30 (28.6)	14 (22.6)	16 (37.2)	0.103
Index TyG ^a	9.22 ± 0.70	9.14 ± 0.69	9.34 ± 0.69	0.149
Cholestérol (g/L) ^b	1.86 (1.65-2.13)	1.88 ± 0.43	1.98 ± 0.50	0.284
Triglycéride (g/L) ^b	1.23 (0.93-1.76)	1.26 (0.95-1.75)	1.26 (0.95-1.75)	0.779
HDL-C (g/L) ^b	0.52 (0.40-0.70)	0.52 (0.43-0.80)	0.49 (0.35-0.61)	0.131
LDL-C (g/L) ^b	0.82 (0.50-1.07)	0.89 (0.48-1.09)	0.73 (0.50-1.02)	0.388
Urée (g/L) ^b	0.30 (0.22-0.37)	0.28 (0.22-0.36)	0.31 (0.22-0.39)	0.836
Créatinine (mg/L) ^a	8.70 ± 2.49	8.79 ± 2.51	8.64 ± 2.49	0.689

Abbréviations : VDD (hypovitaminose D), IMC (indice de masse corporelle), VitD (vitamine D), HbA1c (hémoglobine glyquée), TyG (triglycéride-glucose), HDL-c (cholestérol des lipoprotéines de haute densité), LDL-c (cholestérol des lipoprotéines de basse densité). ^a Les valeurs suivant une distribution normale sont exprimées en moyenne ± écart-type. ^b Les valeurs non paramétriques sont exprimées sous forme de médiane (Q1-Q3). Les comparaisons des variables quantitatives entre les groupes VitD < 20 ng/ml et > 20 ng/ml ont été analysées à l'aide du test t de Student ou du test de Mann-Whitney pour les distributions non normales. Les variables qualitatives ont été analysées à l'aide du test du Khi-carré.

Les patients en VDD présentaient des taux de glycémie et d'HbA1c significativement plus élevés par rapport aux patients non en VDD ($p= 0.015$; $p=0.013$, respectivement). En revanche, aucune différence significative n'a été observée pour les variables l'IMC, l'indice TyG, le sexe, l'âge, l'urée, la créatinine et les paramètres lipidiques (cholestérol, triglycérides, HDL, LDL) entre les deux groupes (tableau 4).

3.1 Analyse de l'indice TyG :

La moyenne de l'indice TyG des hommes et des femmes ainsi que les différents groupes d'IMC ont été présentés dans la Figure 6. L'indice TyG était significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes (9.43 ± 0.65 vs 9.12 ± 0.69 ; $p = 0.027$). Cette différence avait également été observée entre les différentes classes d'IMC ($p = 0.039$). Les patients obèses présentaient l'indice TyG le plus élevé.

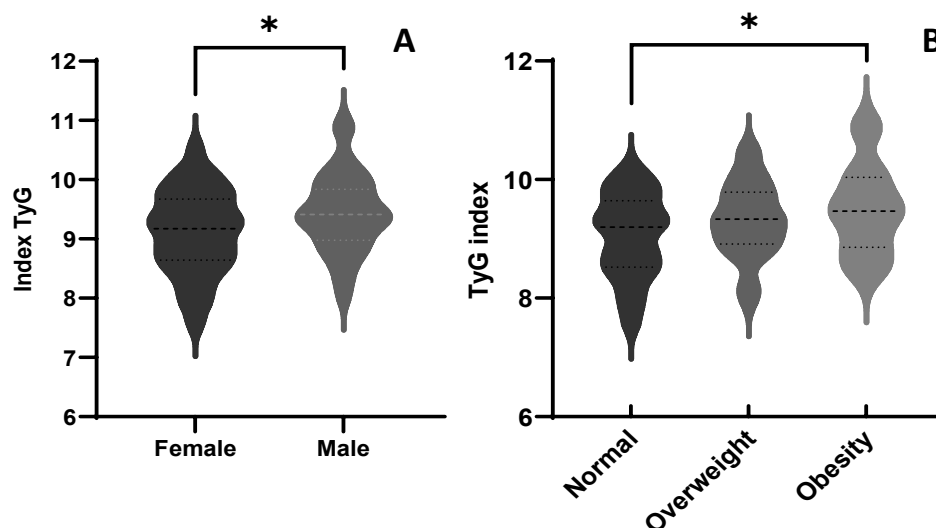


Figure 6 : Comparaison de la moyenne de l'indice TyG entre les groupes selon le sexe (A) et l'IMC (B). Le test t de Student et ANOVA ont été appliqués respectivement ($p < 0,05$).

Les patients avaient été classés en quatre groupes selon les quartiles de l'indice TyG. L'analyse de la variance pour la vitamine D avait révélé une différence significative entre les groupes ($p = 0.007$). Le test post-hoc de Tukey a classé Q1 dans le sous-groupe statistique A, tandis que Q2, Q3 et Q4 ont été groupés dans le sous-groupe statistique B, révélant que Q1 présentait la concentration moyenne de la vitamine D la plus élevée ($[VitD] = 31,51 \pm 12,80$ ng/mL) (Tableau 5).

Tableau 5 : Répartition des taux de vitamine D selon les différents quartiles de l'indice TyG.

<i>TyG indice Quartile</i>	<i>Q1 (≤ 8.74)</i>	<i>Q2 [8.75-9.26]</i>	<i>Q3 [9.27-9.72]</i>	<i>Q4 (≥ 9.73)</i>	<i>p-value</i>
<i>Vit D (ng/mL)</i>	31.52±12.80	21.70±12.40	21.67±10.46	22.74±12.38	0.007

3.2 Analyses des associations :

Les résultats des corrélations, présentés dans le *tableau.6* avaient montré une association négative entre l'indice TyG et la vitamine D plasmatique ($r = -0.237$; $p = 0.015$). De même, la vitamine D était inversement corrélée à la glycémie et l'HbA1c ($r = -0.329$ et $r = -0.220$; $p < 0.05$ respectivement). De plus, la matrice de corrélation avait montré une corrélation positive entre l'indice TyG et les variables de l'IMC ($r = 0.255$, $p = 0.009$), l'HbA1c ($r = 0.422$) et le cholestérol ($r = 0.449$) avec une $p \leq 0.0001$. En revanche, aucune relation n'avait été observée entre la vitamine D et les paramètres lipidiques (cholestérol, HDL, LDL et triglycérides).

Tableau 6 : Matrix de corrélation

<i>Variables</i>	<i>Age</i>	<i>Cholestérol</i>	<i>HDL</i>	<i>LDL</i>	<i>Triglyceride</i>	<i>Glycémie</i>	<i>Hba1C</i>	<i>Indice TyG</i>	<i>Vit D</i>
<i>Age</i>	<i>r</i>								
	<i>p</i>								
<i>Cholestérol</i>	<i>r</i>	-0.147							
	<i>p</i>	0.139							
<i>HDL</i>	<i>r</i>	-0.150	-0.050						
	<i>p</i>	0.137	0.624						
<i>LDL</i>	<i>r</i>	-0.137	0.319	-0.107					
	<i>p</i>	0.177	0.001**	0.290					
<i>Triglyceride</i>	<i>r</i>	0.147	0.312	-0.044	0.022				
	<i>p</i>	0.135	0.001	0.664	0.829				
<i>Glycémie</i>	<i>r</i>	0.013*	0.261	-0.225	0.073	0.147			
	<i>p</i>	0.893	0.008**	0.024*	0.473	0.133			
<i>Hba1C</i>	<i>r</i>	0.145	0.069	-0.110	-0.107	0.157	0.494		
	<i>p</i>	0.139	0.493	0.277	0.293	0.111	<0.001***		
<i>Indice TyG</i>	<i>r</i>	0.095	0.369	-0.181	0.065	0.730	0.747	0.422	
	<i>p</i>	0.335	<0.001***	0.071	0.523	<0.001***	<0.001***	<0.001***	
<i>Vit D</i>	<i>r</i>	0.109	-0.134	0.176	-0.017	-0.052	-0.327	-0.260	-0.237
	<i>p</i>	0.267	0.180	0.080	0.865	0.595	0.001**	0.007**	0.015*
<i>IMC</i>	<i>r</i>	-0.056	0.127	-0.143	0.280	0.195	0.166	0.019	0.255
	<i>p</i>	0.569	0.203	0.156	0.005**	0.047*	0.091	0.848	0.009**

Le test de corrélation de Spearman a été réalisé entre la vitamine D (VitD) et l'HbA1c, la glycémie, les triglycérides, le LDL, le HDL et le cholestérol total. Le test de corrélation de Pearson a été appliqué entre l'indice TyG et l'âge ainsi que l'indice de masse corporelle (IMC). (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

3.3 Corrélation entre la vitamine D et l'indice TyG chez les hommes et les femmes :

Le test de corrélation de Spearman a révélé une association négative entre l'indice TyG et la vitamine D chez les femmes, avec un coefficient de corrélation $r = -0,293$ et un niveau de significativité de $p = 0,013$. En outre, chez les hommes, aucune corrélation n'a été observée ($r = -0,062$; $p = 0,728$). (Fig.7)

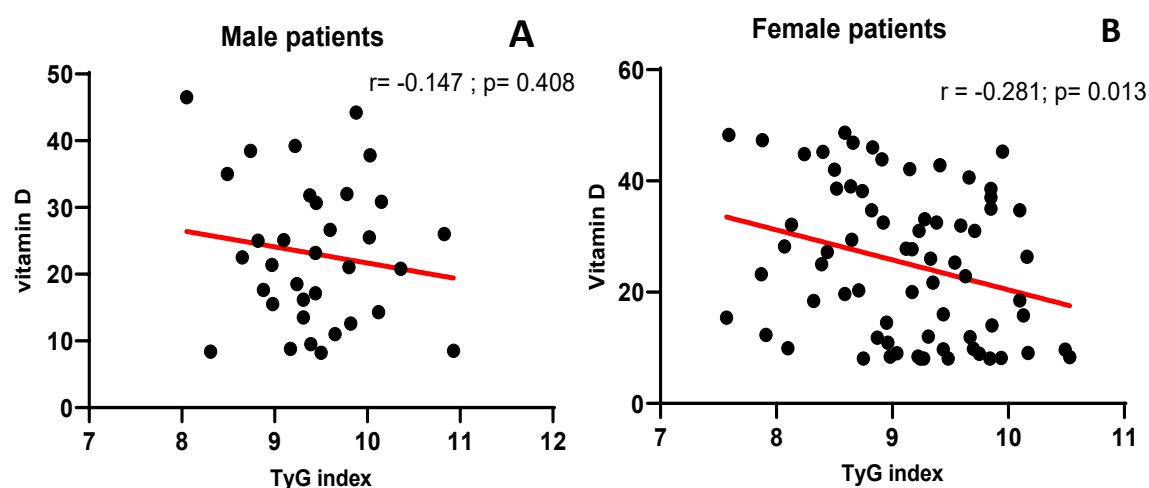


Figure 7 : Corrélation de Pearson entre la vitamine D et l'indice TyG chez les hommes (A) et corrélation de Spearman entre la vitamine D et l'indice TyG chez les femmes (B).

3.4 Analyse multivariée :

Le *tableau.7* présente les résultats de la régression logistique binaire en prenant l'indice TyG < Q1 comme catégorie de référence. Les résultats non ajustés avaient montré que les patients ayant une vitamine D > 20 ng/ml présentaient un risque réduit d'avoir un indice TyG > Q1 avec un OR= 0.317 ; IC à 95 % [0.115 – 0.870] ; $p = 0.026$. Le modèle ajusté par le sexe, le cholestérol, la créatinine et l'IMC avait montré que les patients exprimant une vitamine D > 20 ng/ml avaient un risque plus réduit d'avoir un indice TyG > Q1 avec un OR= 0.246 ; IC à 95 % [0.080 – 0.752] ; $p = 0.014$.

Tableau 7 : Modèles de régression logistique binaire : facteurs associés à < Q1 de Indice TyG

	Prédictive Variable	Model non ajusté		Model ajusté	
		OR (95% IC)	<i>p</i> -value	OR (95% IC)	<i>p</i> -value
Vitamine D	<20ng/mL	Référence		Référence	
	>20ng/mL	0.317 (0.115-0.870)	0.026	0.246 (0.080-0.752)	0.014
Sexe	Homme	-	-	Référence	
	Femme	-	-	3.825 (1.048-13.958)	0.042
	Cholestérol	-	-	3.023 (0.863-10.591)	0.084
	Créatinine	-	-	0.741 (0.574-0.958)	0.022
	BMI	-	-	1.158 (1.012-1.325)	0.033

Model ajusté par VitD (< et > 20ng/ml), sexe, cholestérol, créatinine, et IMC

Le *tableau.8* justifie le choix du modèle logistique. En effet le test d'adéquation de l'ajustement par les méthodes de Pearson, somme des carrés des différences, Hosmer-Lemeshow et les deux méthodes de Brown (alternative générale et alternative symétrique) accepte le modèle logistique avec $p > 0.05$.

Tableau 8 : Tests d'adéquation de l'ajustement.

Méthode	Khi-carré	DL	<i>p</i> -value
Pearson	116,340	99	0,112
Somme des carrés des différences.	98,059	99	0,508
Hosmer-Lemeshow	5,520	8	0,701
Brown :			
General alternative	3,240	2	0,198
Symmetrical alternative	2,618	1	0,106

DL : Degré de liberté.

4 Discussion :

Parmi les différences observées du taux de vitamine D entre les études, certaines peuvent être expliquées par des variations des seuils adoptés. Il n'existe pas de seuils universellement acceptés définissant les taux d'une carence ou d'une insuffisance en vitamine D (**Karau et al. 2019**). Toutefois la majorité des études retiennent un seuil < 20 ng/ml pour définir une carence en vitamine D (**Chakhtoura et al. 2018**).

Dans cette étude, près de 41% des patients diabétiques de type 2 (DT2) sont en hypovitaminose D, avec un taux inférieur à 20ng/ml. L'Algérie connu comme étant un pays ensoleillé, cette insuffisance en vitamine D peut être expliquée par de nombreux facteurs notamment le mode de vie, le style vestimentaire, le temps d'exposition au soleil, l'apport alimentaire, l'âge et le sexe (**Zakaria et al. 2021**). Une métaanalyse sur la vitamine D chez les DT2, menée dans la région de MENA "*Middle East and North Africa*" a mis en évidence une prévalence alarmante de l'hypovitaminose D < 20 ng/ml dans plusieurs pays. Chez les adultes, avec un seuil de vitamine D < 20 -25 ng/ml comme référence, la prévalence varie de 37 % à 96 % selon l'âge et le pays. A Bahreïn, les adultes affichent les niveaux les plus faibles 13 ng/ml (**Chakhtoura et al. 2018**). Par ailleurs, une étude marocaine a rapporté que 69% des diabétiques de type 2 présentaient des niveaux de vitamine D inférieurs à 20ng/ml (**Errouagui et al. 2014**). Alors qu'en Egypte, une étude a montré que 76.19% de diabétiques sans syndrome métabolique étaient en hypovitaminose D < 20 ng/ml (**Mackawy et al. 2014**).

La relation entre l'hypovitaminose D et le DT2 suscite un intérêt croissant, bien que les mécanismes sous-jacents restent encore partiellement élucidés. Une revue récente met en évidence le rôle clé de la vitamine D, révélant une corrélation négative avec le contrôle glycémique ainsi qu'une association positive entre la carence et le développement du DT2 (**Lips et al. 2017**). La vitamine D améliore la sensibilité à l'insuline en augmentant l'expression de GLUT-4 et en réduisant les cytokines pro-inflammatoires. En effet, le diabète de type 2 est associé à un état inflammatoire chronique, qui joue un rôle clé dans l'apparition et la progression de la résistance à l'insuline (IR). L'inflammation chronique résulte d'une activation excessive du système immunitaire inné, entraînant une production accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-6. Ces médiateurs inflammatoires altèrent la signalisation de l'insuline en interférant avec les voies de l'IRS-1 (Insulin Receptor Substrate-1) et en favorisant un stress oxydatif au niveau des tissus métaboliques comme le foie, les muscles et le tissu adipeux (**Szymczak-Pajor et al. 2019**).

Plusieurs études ont démontré que des niveaux élevés de l'indice TyG étaient positivement associés au risque de DT2, au risque cardiovasculaire et au syndrome métabolique (**Zhang et al. 2017; Pan et al. 2021**). L'étude de *Du et al* (**Du et al. 2014a**) a montré que l'indice TyG est fortement corrélé au HOMA-IR, suggérant ainsi que l'indice TyG pourrait être un marqueur d'IR plus pertinent que d'autres indicateurs lipidiques traditionnels, tel que l'indice d'adiposité viscérale. De plus, l'indice TyG ayant une meilleure sensibilité que HOMA-IR, constitue une alternative simple et accessible au test du clamp euglycémique hyperinsulinémique, considéré comme le "gold standard" qui est une méthode complexe et coûteuse (**Knowles et al. 2013; Park et al. 2021**). Dans notre étude, la vitamine D présente une corrélation négative avec les variables de la glycémie, de l'HbA1c et de l'indice TyG (tableau 6). Ces résultats suggèrent un rôle potentiel de la vitamine D dans la régulation des déséquilibres métaboliques, notamment ceux associés à l'IR. De plus, l'analyse post-hoc de Tukey (tableau 5) a montré que le premier quartile Q1 de l'indice TyG a été associé au taux de vitamine D le plus élevé. Ces résultats soutiennent l'association entre la carence en vitamine D et l'indice TyG, comme cela a été déjà démontré dans différents travaux (**Jia et al. 2022**).

L'indice TyG est significativement plus élevé chez les femmes que chez les hommes (9.43 ± 0.65 vs 9.12 ± 0.69 ; $p = 0.027$), suggérant une résistance à l'insuline plus marquée chez les femmes. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude de *Zhao et al.* (**Zhao et al. 2023**), qui a également mis en évidence une IR plus prononcée chez les femmes que chez les hommes. Cependant, une étude a noté cette relation existante uniquement chez les hommes (**Jia et al. 2022**), remettant en question l'exclusivité de cette association chez les femmes. Les facteurs hormonaux pourraient expliquer en partie cette différence, notamment l'impact des œstrogènes sur la régulation de la sensibilité à l'insuline (**Geer et al. 2009**). Un autre facteur qui semble être associé à l'indice TyG est l'IMC. Dans notre étude, les patients qui avaient un IMC supérieur à la normale présentaient un taux d'indice TyG élevé ($p=0.020$). Cette association s'explique notamment par l'accumulation des acides gras libres circulants, qui favorise la gluconéogenèse hépatique et perturbe la signalisation de l'insuline, contribuant ainsi à l'altération du métabolisme glucidique et soulignant le rôle clé de l'IMC dans le développement de la résistance à l'insuline (**Hocking et al. 2013**).

L'hypovitaminose D, en altérant la fonction des cellules β pancréatiques, accroît le risque de l'insulino-résistance et du syndrome métabolique (**Chiu et al. 2004**). Le modèle prédictif (Tableau 4) suggère qu'un taux de vitamine D supérieur à 20 ng/mL était associé à une probabilité plus faible d'avoir un indice TyG élevé indiquant ainsi un possible effet protecteur

de la vitamine D contre l'IR et son rôle potentiel dans la régulation des déséquilibres métaboliques. Une étude observationnelle à grande échelle menée aux États-Unis a montré qu'une augmentation modérée du taux de vitamine D est corrélée à une réduction significative de l'IR et à des marqueurs inflammatoires (**Pittas *et al.* 2012**), soulignant ainsi l'importance de cette vitamine dans la gestion du diabète de type 2 et de la résistance à l'insuline.

Toutefois, cet enthousiasme a été nuancé par certaines recherches qui indiquent qu'une supplémentation à forte dose en vitamine D3 chez des patients diabétiques de type 2 présentant une carence en vitamine D n'a pas entraîné d'amélioration notable de la sensibilité à l'insuline ni à sa sécrétion (**Al-Shoumer *et al.* 2015; Gulseth *et al.* 2017**). D'autre part, certaines études ont suggéré que la supplémentation en vitamine D combinée à la L-cystéine pourrait être plus efficace que la vitamine D seule pour réduire le risque du stress oxydatif et l'inflammation associés au diabète de type 2, obtenant ainsi de meilleurs résultats dans le traitement de la résistance à l'insuline (**Jain *et al.* 2021**). Cette combinaison augmenterait les niveaux de glutathion et l'expression des gènes liés au métabolisme de la vitamine D ce qui représenterait une stratégie plus efficace contre l'insulino-résistance et la carence en vitamine D (**Contreras-Bolivar *et al.* 2021**).

5 Conclusion :

Notre étude met en évidence une corrélation négative entre la vitamine D et l'indice TyG particulièrement chez les femmes, avec un rôle protecteur potentiel de la vitamine D contre l'insulino-résistance chez les diabétiques de type 2 dans notre population d'étude. Cette observation souligne l'importance d'une évaluation et d'une prise en charge adéquate du statut en vitamine D chez les patients atteints de diabète de type 2, d'où l'intérêt de l'utilisation de l'indice TyG, moins coûteux dans les pays à moyen revenu, pour une prise en charge efficace. Aussi, une supplémentation en vitamine D associée à la L-cystéine pourrait être bénéfique chez les patients diabétiques de type 2.

Références bibliographiques chapitre II

Al-Shoumer, K. A., and T. M. Al-Essa. 2015. 'Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus?', *World J Diabetes*, 6: 1057-64,10.4239/wjd.v6.i8.1057.

Care, Diabetes. 2019. 'Care in diabetesd2019', *Diabetes care*, 42: S13-S28,10.2337/dc19-S002.

Chakhtoura, Marlene, Maya Rahme, Nariman Chamoun, and Ghada El-Hajj Fuleihan. 2018. 'Vitamin D in the middle East and North Africa', *Bone reports*, 8: 135-46,10.1016/j.bonr.2018.03.004.

Chiu, Ken C, Audrey Chu, Vay Liang W Go, and Mohammed F Saad. 2004. 'Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction', *The American journal of clinical nutrition*, 79: 820-25,10.1093/ajcn/79.5.820.

Contreras-Bolívar, Victoria, Beatriz García-Fontana, Cristina García-Fontana, and Manuel Muñoz-Torres. 2021. 'Mechanisms involved in the relationship between vitamin D and insulin resistance: impact on clinical practice', *Nutrients*, 13: 3491,10.3390/nu13103491.

Doyle, Máire E, and Josephine M Egan. 2003. 'Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion', *Pharmacological reviews*, 55: 105-31,10.1124/pr.55.1.7.

Du, Tingting, Gang Yuan, Muxun Zhang, Xinrong Zhou, Xingxing Sun, and Xuefeng Yu. 2014. 'Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance', *Cardiovascular diabetology*, 13: 1-10,10.1186/s12933-014-0146-3.

El Sanharawi, Mohamed, and Florian Naudet. 2013. 'Comprendre la régression logistique', *Journal français d'ophtalmologie*, 36: 710-15,10.1016/j.jfo.2013.05.008.

Errouagui, Abdeltif, Houda Benrahma, Hicham Charoute, Nouredine Ghalim, AbdelHamid Barakat, Mostafa Kandil, and Hassan Rouba. 2014. 'Relationship between vitamin d receptor (VDR) gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 diabetes mellitus in Moroccans population', *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 8: 503

Geer, Eliza B, and Wei Shen. 2009. 'Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance', *Gender medicine*, 6: 60-75,10.1016/j.genm.2009.02.002.

Gulseth, Hanne L, Cecilie Wium, Kristin Angel, Erik F Eriksen, and Kåre I Birkeland. 2017. 'Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and insulin secretion in subjects

with type 2 diabetes and vitamin D deficiency: a randomized controlled trial', *Diabetes care*, 40: 872-78,0.2337/dc16-2302.

Guo, Wenqin, Lingyue Zhao, Fanrui Mo, Changnong Peng, Lang Li, Yan Xu, Wenyu Guo, Aimei Sun, Hongbing Yan, and Lili Wang. 2021. 'The prognostic value of the triglyceride glucose index in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes: a retrospective cohort study', *Diabetes Research and Clinical Practice*, 177: 108786,10.1016/j.diabres.2021.108786.

Hocking, Samantha, Dorit Samocha-Bonet, Kerry-Lee Milner, Jerry R Greenfield, and Donald J Chisholm. 2013. 'Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots', *Endocrine reviews*, 34: 463-500,10.1210/er.2012-1041.

Holick, Michael F, Neil C Binkley, Heike A Bischoff-Ferrari, Catherine M Gordon, David A Hanley, Robert P Heaney, M Hassan Murad, and Connie M Weaver. 2011. 'Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline', *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*, 96: 1911-30,10.1210/jc.2011-0385.

Jain, Sushil K, David Micinski, and Rajesh Parsanathan. 2021. 'l-Cysteine stimulates the effect of vitamin D on inhibition of oxidative stress, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose treated monocytes', *Journal of the American College of Nutrition*, 40: 327-32,10.1080/07315724.2020.1850371.

Jia, Y., T. Song, Z. Li, L. Zhou, and S. Chen. 2022a. 'The Relationship Between Triglyceride Glucose Index and Vitamin D in Type 2 Diabetes Mellitus', *Diabetes Metab Syndr Obes*, 15: 511-25,10.2147/DMSO.S348845.

Jia, Yujiao, Tiantian Song, Zelin Li, Linling Zhou, and Shuchun Chen. 2022b. 'The relationship between triglyceride glucose index and vitamin D in type 2 diabetes mellitus', *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*: 511-25,10.2147/DMSO.S348845.

Karau, Paul Bundi, Bhatt Kirna, Erastus Amayo, Mark Joshi, Stanley Ngare, and Geoffrey Muriira. 2019. 'The prevalence of vitamin D deficiency among patients with type 2 diabetes seen at a referral hospital in Kenya', *Pan African Medical Journal*, 34,10.11604/pamj.2019.34.38.18936.

Khater, S., A. Aouar, N. Bensmain, S. Bendedouche, N. Chabni, H. Hamdaoui, A. Moussouni, and Z. Moqaddem. 2021. 'Very High Incidence of Type 1 Diabetes Among Children Aged

Under 15 Years in Tlemcen, Northwest Algeria (2015-2018)', J Clin Res Pediatr Endocrinol, 13: 44-51,10.4274/jcrpe.galenos.2020.2020.0073.

Kjalarsdottir, Lilja, Sarah A Tersey, Mridula Vishwanath, Jen-Chieh Chuang, Bruce A Posner, Raghavendra G Mirmira, and Joyce J Repa. 2019. '1, 25-Dihydroxyvitamin D3 enhances glucose-stimulated insulin secretion in mouse and human islets: a role for transcriptional regulation of voltage-gated calcium channels by the vitamin D receptor', The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 185: 17-26,10.1016/j.jsbmb.2018.07.004.

Knowles, Joshua W, Themistocles L Assimes, Philip S Tsao, Andrea Natali, Andrea Mari, Thomas Quertermous, Gerald M Reaven, and Fahim Abbasi. 2013. 'Measurement of insulin-mediated glucose uptake: direct comparison of the modified insulin suppression test and the euglycemic, hyperinsulinemic clamp', Metabolism, 62: 548-53,10.1016/j.metabol.2012.10.002.

Li, Zhitong, Shiwei Liu, Xingyu Li, Jinchang Liu, Xin Li, Yuxiang Zhao, and Yongliang Feng. 2024. 'The association between the triglyceride-glucose index and vitamin D status: a systematic review and meta-analysis', BMC Endocrine Disorders, 24: 222,10.1186/s12902-024-01743-w.

Lips, Paul, Marelise Eekhoff, Natasja van Schoor, Mirjam Oosterwerff, Renate de Jongh, Yvonne Krul-Poel, and Suat Simsek. 2017. 'Vitamin D and type 2 diabetes', The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 173: 280-85,10.1016/j.jsbmb.2016.11.021.

Ma, Xiaoteng, Lisha Dong, Qiaoyu Shao, Yujing Cheng, Sai Lv, Yan Sun, Hua Shen, Zhijian Wang, Yujie Zhou, and Xiaoli Liu. 2020. 'Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome', Cardiovascular diabetology, 19: 1-14,10.1186/s12933-020-01006-7.

Mackawy, Amal MH, and Mohammed EH Badawi. 2014. 'Association of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms with chronic inflammation, insulin resistance and metabolic syndrome components in type 2 diabetic Egyptian patients', Meta gene, 2: 540-56,10.1016/j.mgene.2014.07.002.

Maestro, Begoña, Norma Dávila, M Carmen Carranza, and Consuelo Calle. 2003. 'Identification of a Vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter',

The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 84: 223-30,10.1016/s0960-0760(03)00032-3.

Mohd Nor, Noor Shafina, SoJung Lee, Fida Bacha, Hala Tfayli, and Silva Arslanian. 2016. 'Triglyceride glucose index as a surrogate measure of insulin sensitivity in obese adolescents with normoglycemia, prediabetes, and type 2 diabetes mellitus: comparison with the hyperinsulinemic–euglycemic clamp', Pediatric diabetes, 17: 458-65,10.1111/pedi.12303.

Mustafa, Akif, and Chander Shekhar. 2022. 'Association between serum 25-hydroxyvitamin-D and Triglycerides-Glucose index among Indian adolescents', BMC nutrition, 8: 69,10.1186/s40795-022-00568-x.

Nair, Rathish, and Arun Maseeh. 2012. 'Vitamin D: The “sunshine” vitamin', Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, 3: 118-26,10.4103/0976-500X.95506.

Nam, Sang Won, Jinwoo Choi, Hyun Jeong Jeon, Tae Keun Oh, and Dong-Hwa Lee. 2021. 'The associations between vitamin D receptor BsmI and ApaI polymorphisms and obesity in Korean patients with type 2 diabetes mellitus', Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: 557-64,10.2147/DMSO.S293032.

Pan, Ying, Shao Zhong, Kaixin Zhou, Zijian Tian, Fei Chen, Ziqing Liu, Zhaoxu Geng, Shaoyun Li, Rong Huang, and Heyou Wang. 2021. 'Association between Diabetes Complications and the Triglyceride-Glucose Index in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes', Journal of diabetes research, 2021: 8757996,10.1155/2021/8757996.

Park, Hye Min, Hye Sun Lee, Yong-Jae Lee, and Jun-Hyuk Lee. 2021. 'The triglyceride–glucose index is a more powerful surrogate marker for predicting the prevalence and incidence of type 2 diabetes mellitus than the homeostatic model assessment of insulin resistance', Diabetes Research and Clinical Practice, 180: 109042,10.1016/j.diabres.2021.109042.

Pittas, Anastassios G, Jason Nelson, Joanna Mitri, William Hillmann, Cheryl Garganta, David M Nathan, Frank B Hu, Bess Dawson-Hughes, and Diabetes Prevention Program Research Group. 2012. 'Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program', Diabetes care, 35: 565-73,10.2337/dc11-1795.

- Pittas, Anastassios G, Qi Sun, Joann E Manson, Bess Dawson-Hughes, and Frank B Hu. 2010. 'Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of incident type 2 diabetes in women', *Diabetes care*, 33: 2021-23,10.2337/dc10-0790.
- Scragg, Robert, MaryFran Sowers, and Colin Bell. 2004. 'Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey', *Diabetes care*, 27: 2813-18,10.2337/diacare.27.12.2813.
- Sergeev, IGOR N, and WILLIAM B Rhoten. 1995. '1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ evokes oscillations of intracellular calcium in a pancreatic beta-cell line', *Endocrinology*, 136: 2852-61,10.1210/endo.136.7.7789310.
- Szymczak-Pajor, Izabela, and Agnieszka Śliwińska. 2019. 'Analysis of association between vitamin D deficiency and insulin resistance', *Nutrients*, 11: 794,10.3390/nu11040794.
- Tepper, S, DR Shahar, D Geva, and S Ish-Shalom. 2016. 'Differences in homeostatic model assessment (HOMA) values and insulin levels after vitamin D supplementation in healthy men: a double-blind randomized controlled trial', *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 18: 633-37,10.1111/dom.12650.
- Unger, Gisela, Silvia Fabiana Benozzi, Fernando Perruzza, and Graciela Laura Pennacchiotti. 2014. 'Índice triglicéridos y glucosa: un indicador útil de insulinoresistencia', *Endocrinología y Nutrición*, 61: 533-40
- Yang, Yan, Xuejun Zhang, Mingjing Bao, Limei Liu, Yang Xian, Jichuan Wu, and Pengqiu Li. 2016. 'Effect of serum 25-hydroxyvitamin D₃ on insulin resistance and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients', *Journal of Diabetes Investigation*, 7: 226-32,10.1111/jdi.12381.
- Zakaria, Wan Nur Amalina, Nazihah Mohd Yunus, Najib Majdi Yaacob, Julia Omar, Wan Mohd Izani Wan Mohamed, K. N. S. Sirajudeen, and Tuan Salwani Tuan Ismail. 2021. 'Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms (BsmI and FokI) and Glycemic Control among Patients with Type 2 Diabetes', *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18: 1595,0.3390/ijerph18041595
- Zhang, Ming, Bingyuan Wang, Yu Liu, Xizhuo Sun, Xinping Luo, Chongjian Wang, Linlin Li, Lu Zhang, Yongcheng Ren, and Yang Zhao. 2017. 'Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people:

The Rural Chinese Cohort Study', Cardiovascular diabetology, 16: 1-11,10.1186/s12933-017-0514-x.

Zhao, Xuefei, Xuedong An, Cunqing Yang, Wenjie Sun, Hangyu Ji, and Fengmei Lian. 2023. 'The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease', Frontiers in endocrinology, 14: 1149239,10.3389/fendo.2023.1149239.

Article publié

**Association between vitamin D deficiency
and insulin resistance assessed by the
triglyceride-glucose index in type 2 diabetes
mellitus adults in Northwest Algeria**



Original Article

Association between vitamin D deficiency and insulin resistance assessed by the triglyceride-glucose index in type 2 diabetes mellitus adults in Northwest Algeria

Mohammed Salim Kalaidji^{1*}, Nouria Dennouni-Medjati¹, Yahia Harek², Ahmed Bentalha¹, Ikram Chebieb¹, Youssouf Kachekouche³, Sarah Kaouadji⁴, Majda Dali-Sahi¹

¹ Department of Biology, Analytical Chemistry and Electrochemistry, University of Tlemcen, Tlemcen, Algeria

² Department of Chemistry, Analytical Chemistry and Electrochemistry, University of Tlemcen, Tlemcen, Algeria

³ Department of Biology, University of Chlef, Chlef, Algeria

⁴ Department of Biology, University of Tlemcen, Tlemcen, Algeria

* Correspondence to: Mohammed Salim Kalaidji, Department of Biology, Faculty of Natural Sciences and Life, University of Tlemcen, 22, Rue Abi Ayyed Abdelkrim Fg Pasteur B.P 119, 13100 Tlemcen, Algeria. Phone: +213557865550; E-mail: salim.kalaidji31@gmail.com

Received: 25 May 2025 / Accepted: 11 August 2025

Abstract

Vitamin D plays a role in glucose metabolism and insulin regulation. This study aimed to assess the association between vitamin D levels and the triglyceride-glucose (TyG) index, a surrogate marker of insulin resistance (IR), in Algerian adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM). In this cross-sectional study, 105 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were evaluated. Clinical and biochemical data were collected, including fasting glucose, lipid profile, glycated hemoglobin (HbA1c), and 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels. The TyG index was calculated. Associations were analyzed using Spearman correlation and binary logistic regression. Patients with vitamin D deficiency exhibited significantly higher levels of fasting glucose and glycated hemoglobin, with P values of 0.015 and 0.013, respectively. A negative correlation was observed between vitamin D and the TyG index ($r = -0.237$; $P = 0.015$). Vitamin D > 20 ng/mL was associated with a lower risk of elevated TyG index ($OR = 0.246$; 95% CI: 0.080–0.752; $P = 0.014$). Low vitamin D levels were significantly associated with higher TyG index values in T2D patients, suggesting a potential link between vitamin D deficiency and IR in this population.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, vitamin D, index triglyceride–glucose, insulin resistance, Algeria

Introduction

Vitamin D, also known as the D-hormone, plays a crucial role in calcium metabolism and affects several physiological systems. Low vitamin D levels have been associated with an increased risk of insulin resistance (IR) in individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome [1]. This hormone exerts its biological effects by binding to the vitamin D receptor (VDR), a nuclear receptor expressed in various tissues, including pancreatic β -cells. Upon activation, VDR regulates gene expression involved in glucose transport and insulin secretion. This process is indirect-

ly regulated through the modulation of intracellular calcium concentrations, which, in turn, affect the expression of voltage-gated calcium channels, thereby facilitating the mobilization and exocytosis of insulin vesicles [2, 3].

Insulin resistance is most commonly assessed using the Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index [4]. A study conducted in patients with type 2 diabetes mellitus reported an inverse association between vitamin D deficiency and the HOMA-IR values, suggesting a potential link between vitamin D status and insulin sensitivity [5]. Most recently, the triglyceride-glucose (TyG) index has emerged as a novel



© 2025 The Authors. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases published by Sanatatea Press Group on behalf of the Romanian Society of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License ([CC-BY-NC-ND 3.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/)).

surrogate marker for evaluating IR in diabetic populations [6, 7]. Compared to the HOMA-IR index, the TyG index has demonstrated a stronger ability to predict the prevalence and incidence of T2DM [8]. Interestingly, a high TyG index has also been identified as a potential risk factor for VDD, particularly among men [9].

The association between the TyG index and vitamin D has been studied in diverse populations, including cohorts from China, India and Europe [10]. However, this relationship has yet to be studied in North African populations, where ethnicity, dietary habits, sun exposure, and cultural clothing practices may influence vitamin D status [11]. In Algeria, a large proportion of adults have either developed the disease or are at high risk, due in part to high rates of obesity and sedentary lifestyles [12]. In this context, the present study aims to explore, for the first time, the association between vitamin D levels and the TyG index in individuals with type 2 diabetes mellitus (T2DM) from the Tlemcen region in northwest Algeria.

Material and methods

Study design and patients

This observational cross-sectional study included 105 adult patients with confirmed type 2 diabetes (T2DM), recruited between January and June 2024 from Dr. Tidjani Damerdji University Hospital in Tlemcen, Algeria. A healthcare provider made the diagnosis of T2DM according to the American Diabetes Association criteria [13].

Patients were excluded if they had major comorbidities, type 1 diabetes mellitus or other types of diabetes mellitus, pregnancy, malignant tumor, autoimmune disease, a body mass index (BMI) $>35 \text{ kg/m}^2$, or advanced diabetes-related complications. Ethical approval was obtained from the scientific council of the faculty and the university ethics and deontology committee. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and all participants provided written informed consent.

Sociodemographic and clinical data were obtained from standardized questionnaires and medical records. These included age, sex, weight, height, medical history, and current antidiabetic treatment history of patients receiving oral agents (metformin), insulin or a combination of insulin and metformin (mixed). However, detailed information on drug dosage, treatment duration, and adherence was not available.

BMI was subsequently calculated as weight (kg) divided by the square of height (m^2) and classified into normal ($\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$), overweight ($25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$), and obesity ($30 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 35 \text{ kg/m}^2$) categories.

Blood Samples

Fasting blood samples were drawn in the morning after 12-hour overnight fast. Serum separation was performed within 30 minutes of collection to minimize glycolysis, although the tubes used did not contain glycolysis inhibitors. The serum collected in plain tubes was used to measure fasting blood glucose (FBG), urea, creatinine, cholesterol, High-Density Lipoproteins Cholesterol (HDL-C), Low-Density Lipoproteins Cholesterol (LDL-C), and triglycerides (TG) using standard enzymatic assays (Roche Cobas 6000 c 501, Mannheim, Germany).

Vitamin D levels were measured in plasma obtained from heparinized blood, which was then centrifuged at 3000 rpm for 5 to 10 minutes. A radioimmunoassay using monoclonal antibodies specific to $25(\text{OH})\text{D}_2/\text{D}_3$ was performed (Wizard 2480 Gamma Counter). VDD was defined as plasma $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$, while values $\geq 20 \text{ ng/mL}$ were considered non-deficient [14]. HbA1c was measured in whole blood collected in EDTA tubes using the Tosoh HLC-723GX automated glycohemoglobin analyzer.

The TyG index was calculated using the following formula [7]:

$$\text{TyG index} = \ln \left[\text{fasting TG (mg/dL)} \times \text{FBG (mg/dL)} / 2 \right]$$

TG – Triglyceride; FBG – fasting Blood Glucose.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS software (Statistical Package for the Social Sciences) version 26 (IBM Corporation, USA) and GraphPad Prism 8 (CA, USA). For continuous variables, normality of the data was assessed using the Kolmogorov-Smirnov test. Data following a normal distribution were expressed as mean $\pm$ Standard Deviation (SD) ($\bar{X} \pm \sigma$), and non-normally distributed data were presented as median (Q1–Q3). Categorical variables were expressed as percentages. Student's t-test or the Mann-Whitney U test was used for comparing two continuous variables, and the chi-square test was applied for categorical data.

As there is no universally accepted threshold for the TyG index to define IR [15], the TyG index values

were categorized into quartiles. Q1 was defined as the reference category. Analysis of variance (ANOVA) was used to compare mean vitamin D levels across TyG quartiles, followed by Tukey's post hoc test for pairwise comparisons. Correlations between variables were assessed using Spearman's rank correlation for non-normally distributed data, and Pearson's correlation for normally distributed variables. To identify independent predictors of a high TyG index, binary logistic regression analysis was performed. The TyG index was dichotomized into two groups: <Q1 (reference group) and ≥Q1. Variables with a p-value <0.2 in univariate analysis were included in the multivariate model [15]. Results were presented as odds ratios (OR)

with 95% confidence intervals (CI). Model adequacy was assessed using a goodness-of-fit test.

A p-value<0.05 was considered statistically significant. Significance levels were reported as follows: * – P<0.05; ** – P<0.01; *** – P<0.001.

Results

Sociodemographic and clinical characteristics

The study included 105 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) from northwest Algeria. The mean

Table 1: Anthropometric, clinical and biochemical characteristics of the study population based on vitamin D levels.

Variables	All (n=105)	No VDD (n=62)	VDD (n=43)	P-value
Age (years) ^a	58.50±14.25	60.35±15.23	55.81±12.39	0.096
Gender female, n (%)	71 (67.61)	42 (67.7)	29 (67.4)	0.974
BMI (kg/m ²) ^a	25.26±4.44	25.47±4.30	24.95±4.66	0.561
BMI groups n (%)				
Normal	51 (48.60)	30 (48.40)	21 (48.80)	0.856
Overweight	38 (36.20)	22 (35.50)	16 (37.20)	
Obesity	16 (15.20)	10 (16.10)	6 (14)	
Treatment n (%)				
Metformin	52 (49.5)	31 (50)	21 (48.8)	0.993
Insulin	17 (16.2)	10 (16.1)	7 (16.3)	
Mixed	36 (34.3)	21 (33.9)	15 (34.9)	
VitD (ng/mL) ^b	23.24 (12.15–34.70)	32.07 (25.87–39.57)	10.90 (8.43–15.40)	0.0001
FBG (g/L) ^b	1.48 (1.07–2.43)	1.37 (1.04–1.90)	1.89 (1.16–2.78)	0.015
HbA1c (%) ^b	6.60 (6.02–7.28)	6.30 (5.97–7.02)	6.9 (6.3–7.5)	0.013
Hypertension, n (%)	30 (28.6)	14 (22.6)	16 (37.2)	0.103
Index TyG ^a	9.22±0.70	9.14±0.69	9.34±0.69	0.149
Cholesterol (g/L) ^b	1.86 (1.65–2.13)	1.88±0.43	1.98±0.50	0.284
TG (g/L) ^b	1.23 (0.93–1.76)	1.26 (0.95–1.75)	1.26 (0.95–1.75)	0.779
HDL-C (g/L) ^b	0.52 (0.40–0.70)	0.52 (0.43–0.80)	0.49 (0.35–0.61)	0.131
LDL-C (g/L) ^b	0.82 (0.50–1.07)	0.89 (0.48–1.09)	0.73 (0.50–1.02)	0.388
Urea (g/L) ^b	0.30 (0.22–0.37)	0.28 (0.22–0.36)	0.31 (0.22–0.39)	0.836
Creatinine (mg/L) ^a	8.70±2.49	8.79±2.51	8.64±2.49	0.689

Note: VDD – hypovitaminosis D; VitD – vitamin D; FBG – fasting blood glucose. ^a – Values following a normal distribution were expressed as mean±standard deviation; ^b – The non-parametric values were expressed as median (Q1–Q3). Comparisons of quantitative variables between the VitD<20 ng/ml and ≥20 ng/ml groups were analysed using the Student (t) test or the Mann-Whitney test for a non-normal distribution. Qualitative variables were analyzed using the Chi-square test.

Table 2: Distribution of vitamin D levels according to TyG Index quartiles.

Index TyG quartile	Q1 (≤ 8.74)	Q2 [8.75–9.26]	Q3 [9.27–9.72]	Q4 (≥ 9.73)	P-value
Vit D (ng/mL)	31.52 $\pm$ 12.80	21.70 $\pm$ 12.40	21.67 $\pm$ 10.46	22.74 $\pm$ 12.38	0.007

between vitamin D and other lipid parameters (HDL-C, LDL-C, and TG).

Gender-stratified correlation between vitamin D and TyG index

Among female participants, vitamin D levels were significantly and inversely correlated with the TyG index ($r=-0.281$; $P=0.013$). No significant association was observed in male participants ($r=-0.147$; $P=0.408$) (Figure 2).

Multivariate analysis

Table 4 presents the results of the binary logistic regression, using Q1 (the lowest TyG quartile) as the reference category. The unadjusted results showed that patients with vitamin D levels <20 ng/mL had a higher risk of having a TyG index $\geq Q1$, with an OR=3.159; 95% CI (1.150 – 8.675; $P=0.026$). This association remained significant after adjusting for potential confounders, including gender, cholesterol, creatinine, and BMI, with an OR of 4.065 (95% CI, 1.329–12.520; $P=0.014$).

Table 3: Correlation matrix between clinical and biochemical variables.

Variables		Age	Cholesterol	HDL-C	LDL-C	TG	FBG	HbA1C	TyG index	Vit D
Age	r									
	P									
Cholesterol	r	-0.147								
	P	0.139								
HDL-C	r	-0.150	-0.050							
	P	0.137	0.624							
LDL-C	r	-0.137	0.319**	-0.107						
	P	0.177	0.001	0.290						
TG	r	0.147	0.312**	-0.044	0.022					
	P	0.135	0.001	0.664	0.829					
FBG	r	0.013	0.261**	-0.225	0.073	0.147				
	P	0.893	0.008	0.024*	0.473	0.133				
HbA1C	r	0.145	0.069	-0.110	-0.107	0.157	0.494***			
	P	0.139	0.493	0.277	0.293	0.111	<0.001			
TyG index	r	0.095	0.369***	-0.181	0.065	0.730***	0.747***	0.422***		
	P	0.335	<0.001	0.071	0.523	<0.001	<0.001	<0.001		
VitD	r	0.109	-0.134	0.176	-0.017	-0.052	-0.327	-0.260**	-0.237*	
	P	0.267	0.180	0.080	0.865	0.595	0.001**	0.007	0.015	
BMI	r	-0.056	0.127	-0.143	0.280**	0.195*	0.166	0.019	0.255**	-0.104
	P	0.569	0.203	0.156	0.005	0.047	0.091	0.848	0.009	0.293

Note: The Spearman correlation test was used to assess the relationship between Vit D and HbA1C, glycemia, TG, LDL-C, HDL-C, and cholesterol. The Pearson correlation test was applied to examine the relationship between the TyG index and age and BMI. (* – $P<0.05$; ** – $P<0.01$; *** – $P<0.001$).

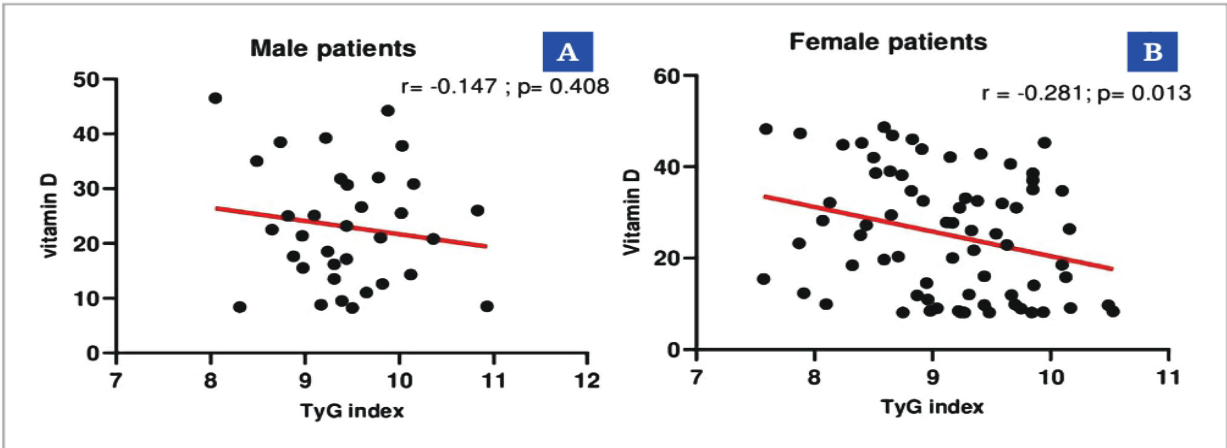


Figure 2: Correlation between vitamin D and TyG index in men (a) using Pearson correlation and in women (b) using Spearman correlation.

Table 5 supports the adequacy of the logistic regression model. The goodness-of-fit was confirmed by multiple tests, including Pearson’s chi-square, the sum of squared residuals, the Hosmer-Lemeshow test, and both of Brown’s methods (general and symmetric alternatives), all of which yielded non-significant results ($P > 0.05$).

Discussion

The variability in reported vitamin D levels across studies may partly be attributed to differences in threshold definitions, as there is currently no universally accepted cut-off for vitamin D deficiency or insufficiency [16].

Most studies, however, adopt a threshold of < 20 ng/mL to define vitamin D deficiency [17]. In our study, 41% of patients with T2DM had vitamin D levels below 20 ng/ml. This finding is particularly striking, given that Algeria is a sun-rich country, suggesting that other contributing factors, such as limited sun exposure, clothing style, dietary habits, age, and gender, may significantly influence vitamin D status [18]. A recent meta-analysis conducted in the MENA (Middle East and North Africa) region reported an alarming prevalence of hypovitaminosis D (< 20 –25 ng/mL) among T2DM patients, ranging from 37% to 96% across countries. For instance, in Bahrain, adults had the lowest mean vitamin D level of only 13 ng/mL, while in Morocco, 69% patients had vitamin D levels below 20 ng/mL. Similarly,

Table 4: Binary logistic regression models: factors associated with a low TyG Index ($< Q1$).

	Predictive Variable	Unadjusted		Adjusted model	
		OR (95% IC)	P-value	OR (95% IC)	P-value
Vitamin D	< 20 ng/mL	3.159 (1.150–8.675)	0.026	4.065 (1.329–12.520)	0.014
	≥ 20 ng/mL	Reference		Reference	
Gender	Female	-	-	3.825 (1.048–13.958)	0.042
	Male	-	-	Reference	
	Cholesterol	-	-	3.023 (0.863–10.591)	0.084
	Creatinine	-	-	0.741 (0.574–0.958)	0.022
	BMI	-	-	1.158 (1.012–1.325)	0.033

Note: Adjusted model: adjustment for VitD ($<$ and ≥ 20 ng/ml), gender, cholesterol, creatinine, and BMI.

Table 5: Adjustment adequacy tests.

Method	k-squire	DF	P-value
Pearson	116.340	99	0.112
Sum of the difference squares	98.059	99	0.508
Hosmer-Lemeshow	5.520	8	0.701
Brown:			
General alternative	3.240	2	0.198
Symmetrical alternative	2.618	1	0.106

Note: DF – degree of freedom.

a study in Egypt demonstrated that 76.2% of diabetic patients without metabolic syndrome were vitamin D deficient (<20 ng/mL) [17].

The association between VDD and T2DM has received growing attention in recent years, although the underlying mechanisms remain incompletely understood. A recent systematic review highlighted an inverse correlation between vitamin D levels and glycemic control, as well as a positive association between VDD and the pathogenesis of T2DM [19]. This may be explained by the vitamin D's effect on improving insulin sensitivity, which involves enhancing GLUT-4 expression and reducing the production of pro-inflammatory cytokines. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by a chronic inflammatory state, which plays a crucial role in the onset and progression of insulin resistance (IR). This low-grade inflammation is driven by the overactivation of the innate immune system, resulting in an increased production of cytokines, such as TNF- α and IL-6. These mediators disrupt insulin signaling by interfering with insulin receptor substrate-1 (IRS-1) pathways and inducing oxidative stress in key metabolic tissues, including the liver, skeletal muscle, and adipose tissue [20].

Several studies have demonstrated that elevated TyG index levels are positively associated with the risk of type 2 diabetes mellitus (T2DM), cardiovascular disease, and metabolic syndrome [21, 22]. Du et al. reported a strong correlation between the TyG index and HOMA-IR, suggesting that the TyG index may serve as a more relevant marker of IR than traditional lipid-based indices such as the visceral adiposity index [23]. Furthermore, due to its superior sensitivity compared to HOMA-IR, the TyG index offers a simple and accessible alternative in developing countries compared to the euglycemic-hyperinsulinemic clamp test, which remains the “gold standard” but is both complex and costly [8, 24]. In our study, vitamin D levels

were negatively correlated with FBG, HbA1c, and the TyG index. These findings suggest a potential role for vitamin D in modulating metabolic imbalances, particularly those related to IR. Additionally, post-hoc Tukey analysis revealed that the first quartile of the TyG index was associated with the highest vitamin D concentrations. These results reinforce the association between VDD and the TyG index, consistent with previous studies [9].

Interestingly, we observed that the TyG index was significantly higher in women compared to men, suggesting a possible sex related difference in IR. This finding aligns with previous work by Zhao et al., who demonstrated more pronounced insulin resistance in women [25]. However, another study found the opposite pattern, with the association observed only in men [9]. This discrepancy could be partially explained by hormonal differences, particularly the role of estrogens such as estradiol (E2), which enhances insulin sensitivity by increasing glucose uptake in muscle via GLUT-4 and suppressing hepatic gluconeogenesis [26–28].

Another important factor associated with the TyG index in our study was BMI. Patients with a BMI above normal levels had significantly higher TyG index values ($P=0.020$). This may reflect the effect of increased circulating free fatty acids in individuals with excess adiposity, which promote hepatic gluconeogenesis and interfere with insulin signaling, ultimately contributing to impaired glucose metabolism [29].

VDD is also known to impair pancreatic β -cell function, thereby enhancing the risk of IR and metabolic syndrome [1]. Our findings (Table 4) support this hypothesis, as vitamin D levels <20 ng/mL were associated with significantly higher TyG index levels ($OR=3.159$; 95% CI (1.150 – 8.675; $P=0.026$). This suggests that vitamin D sufficiency may play a protective role against IR, as reflected by index TyG values. At the same time, several large-scale observational studies in

the U.S. have shown that even modest increases in vitamin D levels are correlated with improvements in IR and inflammatory markers [30]. Interventional studies have yielded mixed results. For example, high-dose vitamin D3 supplementation did not significantly improve insulin sensitivity or secretion in T2DM patients with baseline VDD [31, 32]. However, emerging evidence suggests that combining vitamin D supplementation with L-cysteine may offer better outcomes. This combination may enhance glutathione production and modulate genes involved in vitamin D metabolism, potentially improving IR more effectively than vitamin D alone [33].

One important limitation of our study is the absence of detailed data on antidiabetic therapies. Although most patients received oral agents such as metformin, sulfonylureas, or DPP-4 inhibitors, we did not assess dosage, duration, or adherence. These factors may influence glucose and lipid parameters, potentially confounding the observed associations between vitamin D and the TyG index. Additionally, a small proportion of patients were treated with insulin, either alone or in combination with oral agents. Future studies should consider stratified analyses or exclusion criteria to address this issue more robustly.

Conclusion

This cross-sectional study demonstrates a significant inverse association between vitamin D levels and insulin resistance, as measured by the TyG index, in Algerian adults with type 2 diabetes mellitus. These results reinforce the potential value of integrating vitamin D status assessment and the TyG index calculation into clinical practice for the metabolic management of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Addressing hypovitaminosis D may represent a complementary, modifiable factor in the broader strategy to reduce the burden of insulin resistance and its associated complications.

Further research is needed to evaluate whether vitamin D supplementation, in combination with other agents, could offer clinical benefits in improving insulin sensitivity and overall metabolic control in this population.

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge the participation of all patient volunteers who contributed to

this study. Special thanks are extended to the health-care professionals at Dr. Tidjani Damerdjil University Hospital in Tlemcen for their essential contributions.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Ethics approval

The approval for this study was obtained from the scientific council of the faculty as well as the Ethics and Deontology Committee of the University of Tlemcen (Approval ID: CESUT: 13/10/2022).

Consent to participate

Written informed consent was obtained from all the participants.

References

1. Chiu KC, Chu A, Go VL, et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 820-825.
2. Wu J, Atkins A, Downes M, et al. Vitamin D in Diabetes: Uncovering the Sunshine Hormone's Role in Glucose Metabolism and Beyond. *Nutrients.* 2023; 15:
3. Kjalarsdottir L, Tersey SA, Vishwanath M, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) enhances glucose-stimulated insulin secretion in mouse and human islets: a role for transcriptional regulation of voltage-gated calcium channels by the vitamin D receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019; 185: 17-26.
4. Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, et al. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61: 533-540.
5. Tepper S, Shahar DR, Geva D, et al. Differences in homeostatic model assessment (HOMA) values and insulin levels after vitamin D supplementation in healthy men: a double-blind randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18: 633-637.
6. Guo W, Zhao L, Mo F, et al. The prognostic value of the triglyceride glucose index in patients with chronic heart failure and type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 177: 108786.
7. Ma X, Dong L, Shao Q, et al. Triglyceride glucose index for predicting cardiovascular outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19: 31.
8. Park HM, Lee HS, Lee YJ, et al. The triglyceride-glucose index is a more powerful surrogate marker for predicting the prevalence and incidence of type 2 diabetes mellitus than the homeostatic

- model assessment of insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 180: 109042.
9. Jia Y, Song T, Li Z, et al. The Relationship Between Triglyceride Glucose Index and Vitamin D in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2022; 15: 511-525.
10. Li Z, Liu S, Li X, et al. The association between the triglyceride-glucose index and vitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2024; 24: 222.
11. El Maataoui A, Ouzzif Z. Vitamin D status in the North African population: a review. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism.* 2018; 16: 67-73.
12. Khater S, Aouar A, Bensmain N, et al. Very High Incidence of Type 1 Diabetes Among Children Aged Under 15 Years in Tlemcen, Northwest Algeria (2015-2018). *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2021; 13: 44-51.
13. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019; 42: S13-S28.
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96: 1911-1930.
15. Mustafa A, Shekhar C. Association between serum 25-hydroxyvitamin-D and Triglycerides-Glucose index among Indian adolescents. *BMC Nutr.* 2022; 8: 69.
16. Karau PB, Kirna B, Amayo E, et al. The prevalence of vitamin D deficiency among patients with type 2 diabetes seen at a referral hospital in Kenya. *Pan Afr Med J.* 2019; 34: 38.
17. Chakhtoura M, Rahme M, Chamoun N, et al. Vitamin D in the Middle East and North Africa. *Bone Rep.* 2018; 8: 135-146.
18. Zakaria WNA, Mohd Yunus N, Yaacob NM, et al. Association between Vitamin D Receptor Polymorphisms (BsmI and FokI) and Glycemic Control among Patients with Type 2 Diabetes. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021; 18: 1595.
19. Lips P, Eekhoff M, van Schoor N, et al. Vitamin D and type 2 diabetes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017; 173: 280-285.
20. Szymczak-Pajor I, Sliwiska A. Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients.* 2019; 11: 794.
21. Zhang M, Wang B, Liu Y, et al. Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16: 30.
22. Pan Y, Zhong S, Zhou K, et al. Association between Diabetes Complications and the Triglyceride-Glucose Index in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2021; 2021: 8757996.
23. Du T, Yuan G, Zhang M, et al. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13: 146.
24. Knowles JW, Assimes TL, Tsao PS, et al. Measurement of insulin-mediated glucose uptake: direct comparison of the modified insulin suppression test and the euglycemic, hyperinsulinemic clamp. *Metabolism.* 2013; 62: 548-553.
25. Zhao X, An X, Yang C, et al. The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1149239.
26. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gend Med.* 2009; 6 Suppl 1: 60-75.
27. Barros RP, Gabbi C, Morani A, et al. Participation of ER α and ER β in glucose homeostasis in skeletal muscle and white adipose tissue. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism.* 2009; 297: E124-E133.
28. Heine P, Taylor J, Iwamoto G, et al. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor- α knockout mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2000; 97: 12729-12734.
29. Hocking S, Samocha-Bonet D, Milner KL, et al. Adiposity and insulin resistance in humans: the role of the different tissue and cellular lipid depots. *Endocr Rev.* 2013; 34: 463-500.
30. Pittas AG, Nelson J, Mitri J, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and progression to diabetes in patients at risk for diabetes: an ancillary analysis in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care.* 2012; 35: 565-573.
31. Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes.* 2015; 6: 1057-1064.
32. Gulseth HL, Wium C, Angel K, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes and Vitamin D Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2017; 40: 872-878.
33. Contreras-Bolivar V, Garcia-Fontana B, Garcia-Fontana C, et al. Mechanisms Involved in the Relationship between Vitamin D and Insulin Resistance: Impact on Clinical Practice. *Nutrients.* 2021; 13: 3491.

CHAPITRE III :
Variabilité génétique du récepteur de
la vitamine D et susceptibilité au
cancer du sein : rôle des
polymorphismes FokI et BsmI

1 Introduction :

Le cancer du sein, est le cancer le plus fréquent au monde et chez la femme en Algérie (OMS, 2022). Son étiologie multifactorielle met en jeu des éléments hormonaux tels qu'une ménarchie précoce, la ménopause tardive, l'obésité et des facteurs génétiques. Parmi ces derniers, les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 sont reconnues pour accroître significativement la prédisposition individuelle au cancer du sein (Sancho-Garnier *et al.* 2019; Zanti *et al.* 2023; Mehrgou *et al.* 2016).

Plusieurs études ont démontré les effets délétères de l'hypovitaminose D sur la susceptibilité au cancer, notamment une association entre le faible taux sérique de la 25(OH)D₃ et l'augmentation du risque du cancer du sein (Bilinski *et al.* 2013). De plus, une méta-analyse récente a mis en évidence une relation protectrice entre des concentrations élevées de 25(OH)D₃ et la réduction du risque au cancer du sein chez les femmes en préménopause (Estebanez *et al.* 2018). Ce risque a été observé chez les femmes afro-américaines lorsque le taux de la 25(OH)D₃ est inférieur à 20 ng/mL (Wu *et al.* 2017). Une étude a montré que les femmes présentant une concentration de 25(OH)D $\geq$ 60 ng/ml présentaient un risque significativement plus faible de cancer du sein (~ 80 %) que celles présentant une concentration < 20 ng/ml. Le risque de cancer du sein diminuait avec l'augmentation de la concentration de 25(OH)D suggérant un effet protecteur (McDonnell *et al.* 2018).

Par ailleurs, des variations génétiques du gène du récepteur de la vitamine D (VDR) ont été associées à la susceptibilité au cancer du sein, suggérant un rôle conjoint du statut de la vitamine D et du profil génétique dans la carcinogenèse mammaire (Rai *et al.* 2017; Gandini *et al.* 2014; Vaughan-Shaw *et al.* 2017). La forme active de la vitamine D [1,25(OH)₂D₃] exerce ses effets par l'intermédiaire du VDR exprimé dans la plupart des tissus humains y compris le tissu mammaire (Townsend *et al.* 2005; Nezbedova *et al.* 2004). Une étude portant sur les cellules cancéreuses mammaires a rapporté qu'une forte expression du VDR était associée à un meilleur pronostic clinique, suggérant un effet protecteur du VDR dans la carcinogenèse mammaire (Kato 2000). En effet, l'activation du VDR induit un effet antiprolifératif et pro-apoptotique, en provoquant un arrêt du cycle des mécanismes similaires à ceux des protéines de la famille p53 (Colston 2008; Lin *et al.* 2004).

Sur le plan génétique, le gène VDR est localisé sur le chromosome 12q12–q14, constitué de 11 exons et 11 introns (Mandelcorn-Monson *et al.* 2011; Hou *et al.* 2015). Les principaux polymorphismes (SNP) étudiés dans le cancer du sein ont concerné les variants rs1544410

(T > C, BsmI) et rs2228570 (T > C, FokI) (**Raimondi *et al.* 2009**). Le polymorphisme BsmI localisé sur l'intron 8 correspond à une séquence non codante et non traduite, bien qu'il n'affecte pas directement la structure de la protéine. Il pourrait exercer un effet régulateur indirect sur l'expression du gène, notamment en influençant la stabilité ou la traduction de l'ARN messager à travers son déséquilibre de liaison avec la région 3' non traduite (3'UTR). Pour le SNP FokI localisé sur l'exon 2 à proximité de la région promotrice 5' est le site d'initiation de la traduction. Une mutation par substitution de la cytosine (C) par la thymine (T) donne une protéine plus longue de trois acides aminés supplémentaires à l'extrémité N-terminale. Cette variation structurale influence la capacité de liaison du VDR à des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) en réduisant son activité transcriptionnelle. En conséquence, le variant f est associé à une réponse cellulaire diminuée à la 1,25-dihydroxyvitamine D₃, pouvant altérer la régulation des gènes impliqués dans la prolifération, la différenciation et l'apoptose cellulaire (**Mandelcorn-Monson *et al.* 2011; Hou *et al.* 2015; Uitterlinden *et al.* 2004; Guy *et al.* 2004**).

Compte tenu du rôle potentiel des polymorphismes du gène VDR dans la survenue du cancer du sein, la présente étude vise à analyser la distribution des variants FokI et BsmI chez des femmes algériennes atteintes de cancer du sein, comparées à celles d'un groupe témoin sain.

2 Matériel et méthode :

2.1 Population d'étude :

Cette étude cas-témoin a porté sur 54 femmes atteintes d'un cancer du sein et 56 femmes témoins sains de la région de la wilaya de Tlemcen (Algérie). Les participantes ont été recrutées au Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen entre janvier et avril 2024. L'âge moyen des participantes était de $49,26 \pm 14,10$ ans. Toutes les participantes ont fourni un consentement éclairé écrit avant leur inclusion dans l'étude.

Le groupe des cas comprenait des patientes présentant un cancer du sein aux stades I à IV soit dans le cadre du suivi évolutif de leur maladie ou récemment diagnostiquées. Le recrutement concernait les malades en cure de chimiothérapie ou en traitement néoadjuvant. Le groupe témoin était constitué de femmes recrutées dans des structures de santé publique lors d'un bilan médical de routine sans aucun antécédent personnel de cancer.

Les critères d'exclusion concernant les deux groupes, comprenaient la prise de supplémentation en vitamine D, une grossesse en cours, l'allaitement, ainsi qu'un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 35 kg/m². Les échantillons biologiques pour lesquels l'extraction de l'ADN n'a pas pu être effectuée ont été exclus de l'étude.

Le protocole de l'étude a été approuvé par le Conseil scientifique de la Faculté et par le comité d'éthique et de déontologie de l'Université de Tlemcen, conformément aux principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki.

2.2 Collecte des données :

Les échantillons sanguins ont été prélevés chez l'ensemble des participantes. Les tubes contenant de l'EDTA ont été utilisés pour l'analyse génétique, tandis que les tubes héparinés ont servi au dosage de la vitamine D. Le plasma a été séparé par centrifugation à 3000 tr/min pendant 5 à 10 minutes. Les concentrations plasmatiques de la vitamine D ont été quantifiées par radio-immunologique utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques de la 25(OH)D₂/D₃ (Wizard 2480 Gamma Counter). Une hypovitaminose D (VDD) a été définie par une concentration de 25(OH)D < 20 ng/mL, tandis que les valeurs ≥ 20 ng/mL étaient considérées comme non déficientes (**Holick et al. 2011**).

L'indice de masse corporelle (IMC) a été classé en trois catégories : normal (< 25 kg/m²), surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30$ kg/m²) et obésité modérée ($30 \leq \text{IMC} < 35$ kg/m²).

Les données sociodémographiques et cliniques ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire standardisé, comprenant l'âge, l'IMC, le statut ménopausique, la situation matrimoniale, les antécédents gynécologiques et les antécédents familiaux de cancer. Les données relatives au cancer du sein concernant le type, le stade et le traitement ont été collectées à partir des dossiers médicaux des patientes.

2.3 Extraction d'ADN :

L'ADN génomique a été extrait à l'aide du kit FlexiGene® DNA (QIAGEN), conformément au protocole du fabricant. La concentration et la pureté de l'ADN ont été évaluées à l'aide d'un spectrophotomètre NanoDrop, aux longueurs d'onde de 260 et 280 nm. Les échantillons présentant un rapport A260/A280 entre 1,7 à 2 ont été retenus pour les analyses ultérieures. L'ADN extrait a été conservé à -20 °C jusqu'à son utilisation.

Les amorces pour la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ont été conçues à l'aide du logiciel Primer3 (<https://primer3.ut.ee/>) et validées in silico par amplification virtuelle à l'aide de l'outil UCSC Genome Browser (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr>). Les amorces utilisées pour l'amplification PCR sont présentées dans le **Tableau 9**.

Tableau 9 : Séquence des amorces et caractéristiques d'amplification PCR-RFLP

SNP	Séquence	Longueur du produit PCR (pb)	Fragments après digestion (pb)
FokI For FokI Rev	CTGGCACTGACTCTGGCTCT GGGCTCACCTGAAGAAGCCT	204	62 et 142
BsmI For BsmI Rev	CCTCACTGCCCTTAGCTCTG TCTCACCTCTAACCAGCGGA	290	104 et 186

Abréviations : For : Forward (amorce sens), Rev : Reverse (amorce antisens), bp : base pairs (paires de bases), RFLP : Restriction Fragment Length Polymorphism (polymorphisme de longueur des fragments de restriction).

La réaction de la PCR a été réalisée dans un volume final de 25 µL, contenant 2 µL d'ADN génomique. L'amplification a été effectuée selon les conditions thermiques suivantes : une dénaturation initiale à 95 °C pendant 5 minutes, suivie de 35 cycles comprenant une dénaturation à 95 °C pendant 30 secondes, une hybridation pour le polymorphisme BsmI/FokI à 57° C /60 °C pendant 30 secondes et une élongation à 72 °C pendant 30 secondes. Une étape d'élongation finale a ensuite été réalisée à 72 °C pendant 5 minutes.

Les produits d'amplification PCR ont été purifiés à l'aide du kit QIAquick® PCR Purification (QIAGEN), afin d'éliminer les sels résiduels et les protéines avant la digestion enzymatique. L'intégrité de l'ADN a été vérifiée par électrophorèse sur gel d'agarose.

2.4 Polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) :

Les produits d'amplification de la PCR ont été digérés en utilisant le kit d'enzymes de restriction FokI et BsmI (*New England Biolabs®*), conformément au protocole du fabricant. La présence ou l'absence des sites de restriction a été vérifiée par électrophorèse sur gel d'agarose à 2 %, puis les fragments ont été visualisés sous lumière UV après coloration au bromure d'éthidium. Chaque réaction de digestion a été réalisée deux fois afin d'assurer la reproductibilité des résultats. (Figure 8)

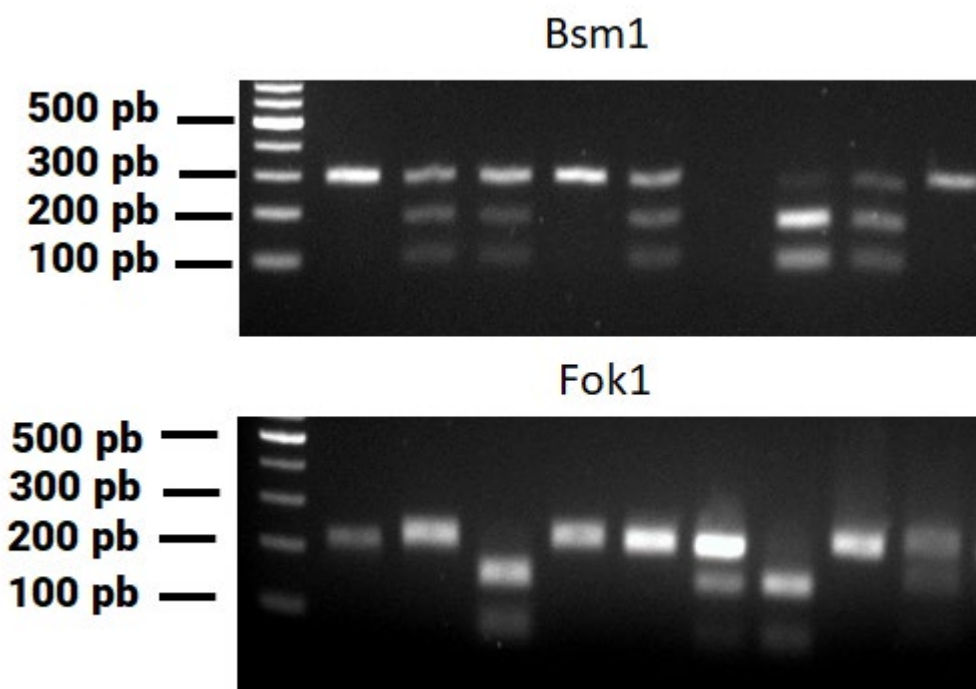


Figure 8 : Profils de digestion PCR-RFLP des polymorphismes BsmI et FokI.

2.5 Analyse statistique :

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS version 26 (*IBM Corporation, USA*). Pour les variables continues, la normalité de la distribution a été évaluée à l'aide du test de Kolmogorov–Smirnov. Les données suivant une distribution normale ont été exprimées sous forme de moyenne $\pm$ écart-type ($\bar{X} \pm \sigma$), tandis que les données non paramétriques ont été présentées sous forme de médiane (Q1–Q3).

Les comparaisons entre deux groupes ont été effectuées à l'aide du test de Student (t) pour les données normales ou du test de Mann–Whitney pour les données non paramétriques. Les variables qualitatives ont été comparées par le test du khi carré (χ^2) et exprimées en effectifs et pourcentages. Le test du khi carré d'adéquation a également été utilisé pour vérifier l'équilibre de Hardy–Weinberg (HWE) et d'évaluer la distribution des génotypes et des fréquences alléliques.

Une régression logistique binaire a été réalisée afin d'examiner l'association entre les polymorphismes FokI/BsmI et le risque du cancer du sein. Les résultats ont été exprimés sous forme d'Odds ratios (OR) accompagnés de leur intervalle de confiance (IC) à 95 %. Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

4 Discussion :

Bien que la vitamine D exerce un rôle protecteur, son efficacité dépend de la fonctionnalité de son récepteur (**Huet *et al.* 2015**). Malgré des décennies de recherche, les mécanismes sous-jacents au développement du cancer du sein restent encore partiellement élucidés.

Dans notre cohorte, une insuffisance en vitamine D a été constatée chez environ 75 % des participantes. Cette prévalence est largement observée dans diverses populations notamment dans les pays ensoleillés (**Feldman *et al.* 2014**). Cependant, aucune association significative n'a été observée entre le taux de la vitamine D et le risque de cancer du sein chez nos patientes. Ces résultats concordent avec les données de littérature (**Gandini *et al.* 2011; Chen *et al.* 2010; Bertrand *et al.* 2015**). Un faible taux de vitamine D a été associé à une diminution de l'expression du gène p21, ce qui entraîne une réduction de l'efficacité de ce mécanisme anticancéreux (**Ellis *et al.* 1997**). La vitamine D intervient également dans la régulation des cellules souches cancéreuses (CSC) en inhibant la voie de signalisation Notch, entraînant une diminution de leur nombre (**So *et al.* 2015**). Cet effet protecteur a été rapporté dans plusieurs études (**Abbas *et al.* 2009; Wang *et al.* 2013**), dont une supplémentation en vitamine D renforce l'efficacité protectrice et thérapeutique (**Light *et al.* 1997; Hershberger *et al.* 2001**).

Il a été par ailleurs noté dans notre étude une association entre l'obésité et le cancer du sein. Ce lien peut être expliqué par plusieurs mécanismes biologiques. En effet, l'excès de tissu adipeux entraîne une augmentation de la production d'œstrogènes. L'hyperœstrogénie stimule les récepteurs hormonaux exprimés par les cellules mammaires, favorisant leur prolifération en augmentant le risque de transformation maligne (**Woodall *et al.* 2020**). Par ailleurs, la leptine connue par ces effets pro-inflammatoires et anti-apoptotiques, la surexpression de cette hormone a été observée chez les personnes obèses entraînant un déséquilibre qui favorise l'angiogenèse et la croissance tumorale mammaire (**Park *et al.* 2011**).

Le récepteur de la vitamine D (VDR) suscite un intérêt croissant dans l'étude de la carcinogenèse mammaire. Le complexe VDR–RXR se lie aux éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) présents dans les régions promotrices, modulant ainsi l'expression de gènes cibles clés impliqués dans la régulation tumorale, tels que BRCA1, p21 et p53 (**Campbell *et al.* 2000; Saramaki *et al.* 2009; Maruyama *et al.* 2006; Bikle 2011**). Des études récentes suggèrent que le VDR peut également exercer une activité transcriptionnelle indépendante de son ligand, contribuant ainsi à la régulation des gènes cibles (**Prufer *et al.* 2000; Huet *et al.* 2015; Pike *et al.* 2016; Sanchez-Martinez *et al.* 2008**).

De plus, *Y Zheng et al (2017)* a démontré que le VDR non lié à son ligand possède des fonctions intrinsèques qui contrôlent la croissance des cellules cancéreuses de manière indépendante du ligand, via une interférence avec la voie de signalisation Wnt/ β -caténine (**Y. et al. 2017**). Une altération de cette voie de signalisation est associée à des phénotypes plus agressifs (**Khramtsov et al. 2010; Geyer et al. 2011**). Ces observations suggèrent que même en situation d'hypovitaminose D, le VDR conserve une fonction régulatrice protectrice, ce qui pourrait expliquer qu'un simple statut plasmatique en vitamine D ne reflète pas le risque tumoral. En effet, une étude expérimentale récente menée sur des lignées cellulaires mammaires a mis en évidence une réponse antitumorale plus marquée dans les cellules exprimant un VDR normal, comparativement à celles où l'expression du VDR a été inhibée. Ce qui peut constituer que le VDR est un biomarqueur de pronostic plus pertinent que le taux sérique de la vitamine D (**Xu et al. 2020**).

Dans notre étude, l'analyse de régression logistique binaire pour les polymorphismes FokI rs2228570 et BsmI rs1544410 du gène VDR a révélé que les femmes porteuses d'au moins un allèle mineur *b* ou *f* présentaient un risque accru de cancer du sein (tableau 14). Ces observations rejoignent plusieurs études similaires faites sur différentes populations notamment au Moyen-Orient, en Amérique, au Canada et en Europe (**Gnagnarella et al. 2020; Kazemi et al. 2022; Chen et al. 2005; Sinotte et al. 2008; Aristarco et al. 2021**). Les études menées chez des femmes iraniennes et égyptiennes ont constaté également une augmentation significative du risque du cancer du sein chez les femmes porteuses du génotype Bb ou bb du polymorphisme BsmI, tandis qu'aucune association n'a été observée pour le polymorphisme FokI (**Shahbazi et al. 2013; Elzehery et al. 2017**). Par ailleurs, certaines études n'ont pas trouvé de lien significatif pour les deux polymorphismes (**McCullough et al. 2007; Patel et al. 2023**).

Cependant, les données publiées à ce jour restent incohérentes et parfois contradictoires. Cette diversité pourrait s'expliquer par les différences ethniques (**Colombini et al. 2016; Yin et al. 2017; McCullough et al. 2007**). Par ailleurs, une méta-analyse regroupant 39 études a montré que le génotype FokI ff est étroitement associé au risque du cancer du sein, tandis qu'aucune association significative n'a été identifiée pour les polymorphismes BsmI (**Zhang et al. 2014**).

Le mécanisme exact par lequel le polymorphisme mutant FokI est associé au risque du cancer du sein n'est pas encore connu. La mutation FokI affecte à la fois la structure et la fonction du VDR. L'allèle sauvage "C" produit une protéine VDR de 424 acides aminés, tandis que l'allèle

muté “T” traduit une protéine plus longue de 427 acides aminés (**Jurutka *et al.* 2001**). Cette mutation peut entraver l'activation de divers facteurs de transcriptions cruciaux à la réponse anti-tumorale (**Jurutka *et al.* 2000; Aslani *et al.* 2011**). Pour le polymorphisme BsmI, bien que localisé dans la région intronique, pourrait influencer la stabilité de l'ARNm ou induire un déséquilibre de liaison dans la région 3'UTR du gène VDR, ce qui peut affecter la régulation de la transcription et de la traduction du VDR (**Whitfield *et al.* 2001; Hou *et al.* 2002**).

5 Conclusion :

Notre étude a noté une association entre les polymorphismes FokI et BsmI du gène du récepteur de la vitamine D et le risque de cancer du sein chez les femmes de la région de Tlemcen (Algérie). En revanche, aucune corrélation significative n'a été observée entre les concentrations plasmatiques de la vitamine D et le cancer du sein.

Références bibliographiques chapitre III

Abbas, Sascha, Jenny Chang-Claude, and Jakob Linseisen. 2009. 'Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study', *International journal of cancer*, 124: 250-55

Aristarco, V., H. Johansson, S. Gandini, D. Macis, C. Zanzottera, G. Tolva, I. Feroce, C. Accornero, B. Bonanni, A. Guerrieri-Gonzaga, and D. Serrano. 2021. 'Association of Vitamin D Receptor and Vitamin D-Binding Protein Polymorphisms with Familial Breast Cancer Prognosis in a Mono-Institutional Cohort', *Nutrients*, 13: 1208,10.3390/nu13041208.

Aslani, Shilan, Arash Hossein-Nezhad, Khadijeh Mirzaei, Zhila Maghbooli, Azam Najm Afshar, and Farzaneh Karimi. 2011. 'VDR FokI polymorphism and its potential role in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus and its complications', *Gynecological Endocrinology*, 27: 1055-60

Bertrand, K. A., B. Rosner, A. H. Eliassen, S. E. Hankinson, K. M. Rexrode, W. Willett, and R. M. Tamimi. 2015. 'Premenopausal plasma 25-hydroxyvitamin D, mammographic density, and risk of breast cancer', *Breast Cancer Res Treat*, 149: 479-87,10.1007/s10549-014-3247-5.

Bikle, D. D. 2011. 'Vitamin D: an ancient hormone', *Exp Dermatol*, 20: 7-13,10.1111/j.1600-0625.2010.01202.x.

Campbell, M. J., A. F. Gombart, S. H. Kwok, S. Park, and H. P. Koeffler. 2000. 'The anti-proliferative effects of 1alpha,25(OH)2D3 on breast and prostate cancer cells are associated with induction of BRCA1 gene expression', *Oncogene*, 19: 5091-7,10.1038/sj.onc.1203888.

Chen, Peizhan, Pingting Hu, Dong Xie, Ying Qin, Fudi Wang, and Hui Wang. 2010. 'Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer', *Breast cancer research and treatment*, 121: 469-77

Chen, Wendy Y, Elizabeth R Bertone-Johnson, David J Hunter, Walter C Willett, and Susan E Hankinson. 2005. 'Associations between polymorphisms in the vitamin D receptor and breast cancer risk', *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 14: 2335-39

Colombini, A., M. Brayda-Bruno, G. Lombardi, S. J. Croiset, C. Ceriani, C. Buligan, M. Barbina, G. Banfi, and S. Cauci. 2016. 'BsmI, ApaI and TaqI Polymorphisms in the Vitamin D Receptor Gene (VDR) and Association with Lumbar Spine Pathologies: An Italian Case-Control Study', *PLoS One*, 11: e0155004,10.1371/journal.pone.0155004.

- Colston, K. W. 2008. 'Vitamin D and breast cancer risk', *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 22: 587-99,10.1016/j.beem.2008.08.002.
- Ellis, PA, PE Lonning, A Borresen-Dale, T Aas, S Geisler, LA Akslen, I Salter, IE Smith, and M Dowsett. 1997. 'Absence of p21 expression is associated with abnormal p53 in human breast carcinomas', *British journal of cancer*, 76: 480-85
- Elzeheery, Rasha Rizk, Azza A Baiomy, Mohamed AbdEl-Fattah Hegazy, Rami Fares, Abdel-Hady El-Gilany, and Refaat Hegazi. 2017. 'Vitamin D status, receptor gene BsmI (A/G) polymorphism and breast cancer in a group of Egyptian females', *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*, 18: 269-73
- Feldman, D., A. V. Krishnan, S. Swami, E. Giovannucci, and B. J. Feldman. 2014. 'The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression', *Nat Rev Cancer*, 14: 342-57,10.1038/nrc3691.
- Gandini, Sara, Mathieu Boniol, Jari Haukka, Graham Byrnes, Brian Cox, Mary Jane Sneyd, Patrick Mullie, and Philippe Autier. 2011. 'Meta-analysis of observational studies of serum 25-hydroxyvitamin D levels and colorectal, breast and prostate cancer and colorectal adenoma', *International journal of cancer*, 128: 1414-24
- Geyer, Felipe C, Magali Lacroix-Triki, Kay Savage, Monica Arnedos, Maryou B Lambros, Alan MacKay, Rachael Natrajan, and Jorge S Reis-Filho. 2011. ' β -Catenin pathway activation in breast cancer is associated with triple-negative phenotype but not with CTNNB1 mutation', *Modern pathology*, 24: 209-31
- Gnagnarella, Patrizia, Sara Raimondi, Valentina Aristarco, Harriet Ann Johansson, Federica Bellerba, Federica Corso, and Sara Gandini. 2020. 'Vitamin D Receptor Polymorphisms and Cancer.' in Jörg Reichrath (ed.), *Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer* (Springer International Publishing: Cham).
- Grant, W. B. 2018. 'A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017', *Anticancer Res*, 38: 1121-36,10.21873/anticancer.12331.
- Guy, M., L. C. Lowe, D. Bretherton-Watt, J. L. Mansi, C. Peckitt, J. Bliss, R. G. Wilson, V. Thomas, and K. W. Colston. 2004. 'Vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk', *Clin Cancer Res*, 10: 5472-81,10.1158/1078-0432.CCR-04-0206.

- Hershberger, Pamela A, Wei-Dong Yu, Ruth A Modzelewski, Robert M Rueger, Candace S Johnson, and Donald L Trump. 2001. 'Calcitriol (1, 25-dihydroxycholecalciferol) enhances paclitaxel antitumor activity in vitro and in vivo and accelerates paclitaxel-induced apoptosis', *Clinical Cancer Research*, 7: 1043-51
- Holick, M. F., N. C. Binkley, H. A. Bischoff-Ferrari, C. M. Gordon, D. A. Hanley, R. P. Heaney, M. H. Murad, C. M. Weaver, and Society Endocrine. 2011. 'Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline', *J Clin Endocrinol Metab*, 96: 1911-30,10.1210/jc.2011-0385.
- Hou, M. F., Y. C. Tien, G. T. Lin, C. J. Chen, C. S. Liu, S. Y. Lin, and T. J. Huang. 2002. 'Association of vitamin D receptor gene polymorphism with sporadic breast cancer in Taiwanese patients', *Breast Cancer Res Treat*, 74: 1-7,10.1023/a:1016048900049.
- Hou, Wei, Xuefeng Wan, and Junwei Fan. 2015. 'Variants Fok1 and Bsm1 on VDR are associated with the melanoma risk: evidence from the published epidemiological studies', *BMC genetics*, 16: 1-10
- Huet, T., G. Laverny, F. Ciesielski, F. Molnar, T. G. Ramamoorthy, A. Y. Belorusova, P. Antony, N. Potier, D. Metzger, D. Moras, and N. Rochel. 2015. 'A vitamin D receptor selectively activated by gemini analogs reveals ligand dependent and independent effects', *Cell Rep*, 10: 516-26,10.1016/j.celrep.2014.12.045.
- Jurutka, Peter W, Lenore S Remus, G Kerr Whitfield, Paul D Thompson, J-C Hsieh, Heike Zitzer, Poupak Tavakkoli, Michael A Galligan, Hope TL Dang, and Carol A Haussler. 2000. 'The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB', *Molecular endocrinology*, 14: 401-20
- Jurutka, Peter W, G Kerr Whitfield, Jui-Cheng Hsieh, Paul D Thompson, Carol A Haussler, and Mark R Haussler. 2001. 'Molecular nature of the vitamin D receptor and its role in regulation of gene expression', *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 2: 203-16
- Kato, S. 2000. 'The function of vitamin D receptor in vitamin D action', *J Biochem*, 127: 717-22,10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022662.
- Kazemi, Seyedeh Maryam, Aghil Esmaili-bandboni, Ziba Veisi Malekshahi, Mohammad Shahbaz Sardood, Mehrdad Hashemi, Keivan Majidzadeh, Maryam Kadkhodazadeh, Rezvan

- Esmaili, and Babak Negahdari. 2022. VDR gene polymorphisms and risk of breast cancer in Iranian women', *Annals of Medicine and Surgery*, 73,10.1016/j.amsu.2021.103150.
- Khramtsov, Andrey I, Galina F Khramtsova, Maria Tretiakova, Dezheng Huo, Olufunmilayo I Olopade, and Kathleen H Goss. 2010. 'Wnt/ β -catenin pathway activation is enriched in basal-like BC and predicts poor outcome', *The American journal of pathology*, 176: 2911-20
- Light, Benjamin W, Wei-Dong Yu, Mariann C McElwain, Derrick M Russell, Donald L Trump, and Candace S Johnson. 1997. 'Potentiation of cisplatin antitumor activity using a vitamin D analogue in a murine squamous cell carcinoma model system', *Cancer research*, 57: 3759-64
- Lin, R., and J. H. White. 2004. 'The pleiotropic actions of vitamin D', *Bioessays*, 26: 21-8,10.1002/bies.10368.
- Mandelcorn-Monson, Rochelle, Loraine Marrett, Anne Kricker, Bruce K Armstrong, Irene Orlow, Chris Goumas, Susan Paine, Stefano Rosso, Nancy Thomas, and Robert C Millikan. 2011. 'Sun exposure, vitamin D receptor polymorphisms FokI and BsmI and risk of multiple primary melanoma', *Cancer epidemiology*, 35: e105-e10
- Maruyama, Reo, Fumio Aoki, Minoru Toyota, Yasushi Sasaki, Hirofumi Akashi, Hiroaki Mita, Hiromu Suzuki, Kimishige Akino, Mutsumi Ohe-Toyota, and Yumiko Maruyama. 2006. 'Comparative genome analysis identifies the vitamin D receptor gene as a direct target of p53-mediated transcriptional activation', *Cancer research*, 66: 4574-83
- McCullough, M. L., V. L. Stevens, W. R. Diver, H. S. Feigelson, C. Rodriguez, R. M. Bostick, M. J. Thun, and E. E. Calle. 2007. 'Vitamin D gene polymorphisms, diet, and risk of postmenopausal BC a nested case-control study', *Breast Cancer Res*, 9: R9,10.1186/bcr1642.
- Mehrgou, A., and M. Akouchekian. 2016. 'The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development', *Med J Islam Repub Iran*, 30: 369
- Nezbedova, P., and J. Brtko. 2004. '1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 inducible transcription factor and its role in the vitamin D action', *Endocr Regul*, 38: 29-38
- Patel, S. R., K. D. Patel, J. B. Patel, P. S. Patel, and F. D. Shah. 2023. 'Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with breast cancer risk', *J Cancer Res Ther*, 19: S677-S81,10.4103/jcrt.jcrt_60_22.

- Pike, J. W., M. B. Meyer, N. A. Benkusky, S. M. Lee, H. St John, A. Carlson, M. Onal, and S. Shamsuzzaman. 2016. 'Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression', *Vitam Horm*, 100: 21-44,10.1016/bs.vh.2015.10.011.
- Prüfer, K., A. Racz, G. C. Lin, and J. Barsony. 2000. 'Dimerization with retinoid X receptors promotes nuclear localization and subnuclear targeting of vitamin D receptors', *J Biol Chem*, 275: 41114-23,10.1074/jbc.M003791200.
- Raimondi, S., H. Johansson, P. Maisonneuve, and S. Gandini. 2009. 'Review and meta-analysis on VDR polymorphisms and cancer risk', *Carcinogenesis*, 30: 1170-80,10.1093/carcin/bgp103.
- Sanchez-Martinez, R., A. Zambrano, A. I. Castillo, and A. Aranda. 2008. 'Vitamin D-dependent recruitment of corepressors to vitamin D/retinoid X receptor heterodimers', *Mol Cell Biol*, 28: 3817-29,10.1128/MCB.01909-07.
- Sancho-Garnier, Hélène, and Marc Colonna. 2019. 'Épidémiologie des cancers du sein', *La Presse Médicale*, 48: 1076-84
- Saramaki, A., S. Diermeier, R. Kellner, H. Laitinen, S. Vaisanen, and C. Carlberg. 2009. 'Cyclical chromatin looping and transcription factor association on the regulatory regions of the p21 (CDKN1A) gene in response to 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃', *J Biol Chem*, 284: 8073-82,10.1074/jbc.M808090200.
- Shahbazi, Shirin, Sara Alavi, Keivan Majidzadeh-a, Massoud GhaffarPour, Azam Soleimani, and Reza Mahdian. 2013. 'BsmI but not FokI polymorphism of VDR gene is contributed in breast cancer', *Medical Oncology*, 30: 393
- Sinotte, Marc, François Rousseau, Pierre Ayotte, Eric Dewailly, Caroline Diorio, Yves Giguere, Sylvie Berube, and Jacques Brisson. 2008. 'Vitamin D receptor polymorphisms (FokI, BsmI) and breast cancer risk: association replication in two case-control studies within French Canadian population', *Endocrine-related cancer*, 15: 975-83
- So, J. Y., and N. Suh. 2015. 'Targeting cancer stem cells in solid tumors by vitamin D', *J Steroid Biochem Mol Biol*, 148: 79-85,10.1016/j.jsbmb.2014.10.007.
- Townsend, K., C. M. Banwell, M. Guy, K. W. Colston, J. L. Mansi, P. M. Stewart, M. J. Campbell, and M. Hewison. 2005. 'Autocrine metabolism of vitamin D in normal and malignant breast tissue', *Clin Cancer Res*, 11: 3579-86,10.1158/1078-0432.CCR-04-2359.

- Uitterlinden, A. G., Y. Fang, J. B. Van Meurs, H. A. Pols, and J. P. Van Leeuwen. 2004. Genetics and biology of VDR polymorphisms, *Gene*, 338: 143-56,10.1016/j.gene.2004.05.014.
- Wang, D., O. I. Velez de-la-Paz, J. X. Zhai, and D. W. Liu. 2013. 'Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk: a meta-analysis of prospective studies', *Tumour Biol*, 34: 3509-17,10.1007/s13277-013-0929-2.
- Welsh, J. 2007. 'Targets of vitamin D receptor signaling in the mammary gland', *J Bone Miner Res*, 22 Suppl 2: V86-90,10.1359/jbmr.07s204.
- Whitfield, G. K., L. S. Remus, P. W. Jurutka, H. Zitzer, A. K. Oza, H. T. Dang, C. A. Haussler, M. A. Galligan, M. L. Thatcher, C. Encinas Dominguez, and M. R. Haussler. 2001. 'Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene', *Mol Cell Endocrinol*, 177: 145-59,10.1016/s0303-7207(01)00406-3.
- Woodall, Matthew J, Silke Neumann, Katrin Campbell, Sharon T Pattison, and Sarah L Young. 2020. 'The effects of obesity on anti-cancer immunity and cancer immunotherapy', *Cancers*, 12: 1230
- Xu, H., Z. Liu, H. Shi, and C. Wang. 2020. 'Prognostic role of VDR in breast cancer: a systematic review and meta-analysis', *BMC Cancer*, 20: 1051,10.1186/s12885-020-07559-w.
- Yin, J., H. Pan, T. Long, L. Lv, P. Zhai, C. Liu, A. Shao, Y. Shi, Y. Sun, J. Zhu, L. Wang, G. Ding, S. Chen, W. Tang, C. Qian, L. Tan, and H. Gu. 2017. 'Polymorphisms of VDR gene and risk of gastric cardiac adenocarcinoma in Chinese population', *Oncotarget*, 8: 45531-43,10.18632/oncotarget.17270.
- Zanti, M., M. A. Loizidou, D. G. O'Mahony, L. Dorling, J. Dennis, P. Devilee, D. F. Easton, M. I. Panayiotidis, A. Hadjisavvas, and K. Michailidou. 2023. 'Multi-gene panel testing and association analysis in Cypriot breast cancer cases and controls', *Front Genet*, 14: 1248492,10.3389/fgene.2023.1248492.
- Zhang, Kai, and Lihua Song. 2014. 'Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis of 39 studies', *PLoS One*, 9: e96125
- Zheng, Y., T. Trivedi, R. C. Lin, C. Fong-Yee, R. Nolte, J. Manibo, Y. Chen, M. Hossain, K. Horas, C. Dunstan, H. Zhou, and M. J. Seibel. 2017. 'Loss of the vitamin D receptor in human breast and prostate cancers strongly induces cell apoptosis through downregulation of Wnt/beta-catenin signaling', *Bone Res*, 5: 17023,10.1038/boneres.2017.23.

DISCUSSION GENERALE

Discussion générale

Les trois chapitres de cette thèse s'inscrivent dans une problématique centrée sur la vitamine D chez les adultes de la wilaya de Tlemcen. Le premier chapitre établit la prévalence de l'hypovitaminose D et les principaux facteurs qui la déterminent au sein d'une population en bonne santé. Le deuxième chapitre explore la relation entre le statut en vitamine D et l'insulinorésistance chez les patients atteints de diabète de type 2, évaluée à l'aide de l'indice triglycéride-glucose (TyG) et le troisième chapitre s'intéresse à l'association entre les polymorphismes du gène du récepteur de la vitamine D (VDR) et le risque lié au cancer du sein.

Le premier chapitre a mis en évidence une prévalence élevée de l'hypovitaminose D, atteignant 66,1 % (25OHD < 20 ng/mL), au sein d'une population adulte saine de la wilaya de Tlemcen, avec une concentration médiane de 15,65 ng/mL. Ces résultats corroborent avec les données d'une méta-analyse africaine, selon laquelle près d'un adulte africain sur cinq présente une carence sévère en vitamine D (25OHD < 12 ng/mL) dont les pays d'Afrique du Nord figurent parmi les plus touchés malgré un ensoleillement favorable (**Machuron et al. 2025**). De plus, une revue de la région du Moyen-Orient et d'Afrique du Nord (MENA) incluant 129 études, note une carence massive en vitamine D. Cette carence s'explique principalement par une faible exposition solaire, par des pratiques vestimentaires restrictives et par l'absence de supplémentation affectant surtout les femmes et les populations urbaines. (**Mogire et al. 2020**).

L'analyse bivariée a révélé que les femmes ont 4,2 fois plus de risque d'être en hypovitaminose D comparée aux hommes (IC95 % : 2,1-8,4) ($p < 0,001$). Tandis que l'âge, l'IMC et la couleur de peau n'apparaissent pas comme facteurs de risque. Ces résultats rejoignent une cohorte saoudienne montrant une prévalence de 82% chez les femmes et 45% chez les hommes. Cette étude souligne la nécessité de l'implication de la santé publique locale visant à améliorer la santé nutritionnelle de la population. (**Madkhali et al. 2025**).

Il est vrai que l'hypovitaminose D apparaît comme un véritable enjeu de santé publique en Algérie compte tenu de sa forte prévalence. L'étude de *Djerdjar et al* en 2022 auprès de jeunes adultes sains de la région de Blida a mis en évidence une prévalence de 65 % d'hypovitaminose D, confirmant l'ampleur de ce problème. À cet égard, les auteurs préconisent un rôle central des médecins généralistes des centres de santé à la prévention et la prise en charge de l'hypovitaminose D en recommandant l'intégration systématique du dosage de la vitamine D dans les bilans sanguins de routine (**Djerdjar et al. 2022**).

Le deuxième chapitre, portant sur 105 patients atteints de diabète de type 2 (DT2), a mis en évidence une corrélation négative significative entre la vitamine D et l'indice TyG ($r = -0,42$ chez les hommes, $r = -0,38$ chez les femmes ; $p < 0,01$). Les concentrations de 25OHD décroissent selon les quartiles de l'indice TyG (Q1 : 28,7 ng/mL ; Q4 : 12,4 ng/mL ; ANOVA $p < 0,001$). Par ailleurs, la régression logistique multivariée a identifié l'hypovitaminose D comme prédicteur indépendant d'un indice TyG élevé (OR = 3,8 ; IC95 % : 1,9-7,6 ; $p = 0,002$), ajusté par l'âge, le sexe et l'IMC.

L'association entre la vitamine D et l'indice TyG repose sur des mécanismes physiologiques de 1,25-dihydroxyvitamine D qui intervient dans la régulation de la sécrétion d'insuline par le biais de l'activation du récepteur de la vitamine D (VDR) exprimé au niveau des cellules β -pancréatiques et aussi par la modulation des canaux calciques (Kjalarsdottir *et al.* 2019). À l'inverse, la carence en vitamine D favorise l'inflammation systémique, caractérisée par une augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6 et le TNF- α (Mitri *et al.* 2011).

Le choix d'intégrer l'indice TyG dans notre travail de thèse repose sur sa facilité d'utilisation, son faible coût et sa simplicité méthodologique. Ce dernier est calculé à partir des paramètres biologiques à savoir la glycémie et les triglycérides à jeun. Il reste un outil accessible pour l'évaluation de l'insulinorésistance dans les pays à moyen et faible revenu.

Plusieurs travaux ont démontré la fiabilité de cet indice. Du *et al.* ont montré que l'indice TyG présentait une forte association avec le modèle homéostatique de la résistance à l'insuline (HOMA-IR) que d'autres indicateurs métaboliques, tels que l'indice d'adiposité viscérale (Du *et al.* 2014). De manière concordante, Huang *et al.* ont mis en évidence une corrélation positive entre l'indice TyG et le HOMA-IR, confirmant sa précision et son utilisation pour le dépistage de l'insulinorésistance (Huang *et al.* 2022). Par ailleurs, un nombre croissant d'études suggèrent que l'indice TyG est positivement associé au risque de diabète de type 2 ainsi qu'au développement de complications métaboliques liées au diabète, renforçant ainsi son intérêt en tant que biomarqueur simple, reproductible et cliniquement pertinent dans les études épidémiologiques et en pratique clinique (Zhang *et al.* 2017, Pan *et al.* 2021).

Il convient toutefois de souligner une controverse méthodologique concernant la formule de calcul de l'indice TyG. Initialement proposée par Simental-Mendía *et al* la formule a fait l'objet d'une correction ultérieure, la version actuellement recommandée étant : Indice TyG = $\ln [\text{triglycérides à jeun (mg/dL)} \times \text{glycémie à jeun (mg/dL)}] / 2$ (Mahat and Rathore 2023). Cette différence peut s'expliquer par des notations différentes des logarithmes.

En pratique, le logarithme népérien est noté *ln* (lettre « l » minuscule), tandis que, dans certains contextes, notamment nord-américains, la notation *Ln* (lettre « L » majuscule) est parfois employée de manière ambiguë et peut être confondue avec le logarithme décimal, classiquement noté *log* dans la nomenclature européenne.

Cette divergence des formules utilisées au fil des études peut constituer une source de biais lors des comparaisons inter-études, notamment en ce qui concerne les valeurs du seuil et l'interprétation des associations observées. Néanmoins, des analyses récentes suggèrent que malgré des différences de cut-off, la performance prédictive globale de l'indice TyG demeure comparable entre les deux approches, ce qui conforte la validité de son utilisation dans les études épidémiologiques (**Xiang et al. 2023**). Bien qu'aucune valeur seuil universelle ne soit actuellement établie pour l'indice TyG dans l'évaluation de la résistance à l'insuline, le consensus demeure que des valeurs plus élevées de cet indice sont associées à un risque accru de la résistance à l'insuline.

Au-delà des perturbations métaboliques associées à l'hypovitaminose D, l'impact biologique de cette carence peut être modulé par des facteurs génétiques, notamment ceux impliquant la signalisation médiée par le VDR. Plusieurs travaux ont montré que les variations génétiques du gène *VDR* influencent l'activité transcriptionnelle du récepteur, la régulation de la prolifération cellulaire, l'apoptose et la différenciation indépendamment des concentrations circulantes de la 25-hydroxyvitamine D (**Uitterlinden et al. 2004, Bagheri et al. 2013, Niu et al. 2015, Kılıç et al. 2016**).

C'est dans cette perspective que s'inscrit le troisième chapitre, consacré à l'analyse de l'association entre les polymorphismes du gène *VDR* et le risque de cancer du sein. L'étude cas-témoin (54 cas / 56 témoins) a mis en évidence un risque accru de cancer du sein chez les femmes homozygotes *ff* pour le polymorphisme FokI du gène *VDR* (OR = 2,4 ; IC95 % : 1,3–4,5), ainsi que chez les femmes homozygotes *bb* pour le polymorphisme *BsmI* (OR = 2,9 ; IC95 % : 1,5–5,6). Par ailleurs, la combinaison des deux allèles mutés *f/b* a été associée à un risque encore plus élevé, avec un odds ratio OR = 4,1 ; IC95 % : 1,8–9,3. En revanche, aucune différence significative des concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D n'a été observée entre les cas cancer et les témoins.

L'implication des polymorphismes du gène *VDR* dans la carcinogenèse mammaire repose sur des bases biologiques bien établies. Le VDR agit comme un facteur de transcription nucléaire capable de réguler l'expression de nombreux gènes impliqués dans la prolifération cellulaire,

la différenciation et l'apoptose, notamment dans le tissu mammaire (**Colston 2002**). Des variations génétiques affectant la structure ou l'activité transcriptionnelle du VDR, telles que les polymorphismes *FokI* et *BsmI*, peuvent ainsi modifier la réponse cellulaire à la signalisation vitaminique D et influencer sur le risque de cancer du sein, indépendamment des concentrations circulantes de 25-hydroxyvitamine D (**Colston 2002, Shahbazi et al. 2013, Zhang and Song 2014**).

Au-delà de son rôle transcriptionnel, le VDR intervient dans la modulation de voies de signalisation impliquées dans la tumorigénèse mammaire, notamment les voies Wnt/ β -caténine et Notch1, qui jouent un rôle central dans la régulation de la prolifération cellulaire et de la différenciation. La dérégulation de la voie Wnt/ β -caténine est fréquemment associée à une prolifération accrue et à des phénotypes tumoraux plus agressifs (**Khramtsov et al. 2010, Geyer et al. 2011**).

Des données récentes indiquent que le VDR peut interagir avec la voie Wnt/ β -caténine indépendamment de son ligand. En effet, le VDR non lié à la vitamine D conserve une activité transcriptionnelle résiduelle, ce qui lui permet de réguler des cibles génomiques (**Prufer et al. 2000, Sanchez-Martinez et al. 2008, Huet et al. 2015, Pike et al. 2016**). L'étude de Zheng *et al.* a révélé que le VDR pouvait moduler intrinsèquement la croissance des cellules cancéreuses en interférant avec la voie Wnt/ β -caténine, mettant en évidence un mécanisme de régulation indépendant du ligand, susceptible de contribuer à la suppression tumorale (**Y. et al. 2017**).

En l'absence de différence significative du statut vitaminique D entre les cas cancer et les témoins, ces résultats suggèrent que la susceptibilité tumorale est davantage modulée par la variabilité génétique du VDR que par les concentrations circulantes de 25-hydroxyvitamine D. Ces données confirment le rôle central du VDR dans la carcinogenèse mammaire et s'inscrivent en cohérence avec les mécanismes biologiques décrits dans la littérature.

Références de la discussion générale

Bagheri, M., I. A. Rad, N. H. Jazani and F. Nanbakhsh (2013). "Vitamin D receptor TaqI gene variant in exon 9 and polycystic ovary syndrome risk." International Journal of Fertility & Sterility **7**(2): 116.

Colston, K. (2002). "Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer." Endocrine-related cancer **9**(1): 45–59.

Djerdjar, L., S. Ramdane and L. Oussadou (2022). "Épidémiologie de l'hypovitaminose D chez une population jeune adulte en bonne santé apparente en Algérie." Rev Med Brux **43**: 12–19.

Du, T., G. Yuan, M. Zhang, X. Zhou, X. Sun and X. Yu (2014). "Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance." Cardiovascular diabetology **13**: 1–10.

Geyer, F. C., M. Lacroix-Triki, K. Savage, M. Arnedos, M. B. Lambros, A. MacKay, R. Natrajan and J. S. Reis-Filho (2011). "β-Catenin pathway activation in breast cancer is associated with triple-negative phenotype but not with CTNNB1 mutation." Modern pathology **24**(2): 209–231.

Huang, R., Z. Cheng, X. Jin, X. Yu, J. Yu, Y. Guo, L. Zong, J. Sheng, X. Liu and S. Wang (2022). "Usefulness of four surrogate indexes of insulin resistance in middle-aged population in Hefei, China." Annals of medicine **54**(1): 622–632.

Huet, T., G. Laverny, F. Ciesielski, F. Molnar, T. G. Ramamoorthy, A. Y. Belorusova, P. Antony, N. Potier, D. Metzger, D. Moras and N. Rochel (2015). "A vitamin D receptor selectively activated by gemini analogs reveals ligand dependent and independent effects." Cell Rep **10**(4): 516–526.

Khramtsov, A. I., G. F. Khramtsova, M. Tretiakova, D. Huo, O. I. Olopade and K. H. Goss (2010). "Wnt/β-catenin pathway activation is enriched in basal-like breast cancers and predicts poor outcome." The American journal of pathology **176**(6): 2911–2920.

Kılıç, S., F. Silan, M. Hız, S. Işık, Z. Öğretmen and Ö. Özdemir (2016). "Vitamin D receptor gene BSMT, FOKI, APAI, and TAQI polymorphisms and the risk of atopic dermatitis." Journal of investigational allergology & clinical immunology **26**(2): 106–110.

Kjalarsdottir, L., S. A. Tersey, M. Vishwanath, J.-C. Chuang, B. A. Posner, R. G. Mirmira and J. J. Repa (2019). "1, 25-Dihydroxyvitamin D3 enhances glucose-stimulated insulin secretion

in mouse and human islets: a role for transcriptional regulation of voltage-gated calcium channels by the vitamin D receptor." The Journal of steroid biochemistry and molecular biology **185**: 17–26.

Machuron, F., R. Dessalles, L. Ribet, H. Bentouhami, J. Escutnaire, N. Brusselaers and M. Durand-Dubief (2025). "Vitamin D Nutritional Status in the Middle East and North Africa Region: A Systematic Review and Meta-analysis." Curr Dev Nutr **9**(11): 107577.

Madkhali, Y., B. Janakiraman, F. Alsubaie, O. Albalawi, S. Alrashidy, M. Alturki, M. Ahmed, M. D. Manzar and F. Kashoo (2025). "Prevalence and trends of vitamin D deficiency in a Saudi Arabian population: a five-years retrospective study from 2017 to 2021." Frontiers in Public Health **13**: 1535980.

Mahat, R. K. and V. Rathore (2023). "Comment on Xiang et al. Association between the Triglyceride-Glucose Index and Vitamin D Status in Type 2 Diabetes Mellitus. *Nutrients* 2023, 15, 639." Nutrients **15**(18).

Mitri, J., M. Muraru and A. Pittas (2011). "Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review." European journal of clinical nutrition **65**(9): 1005–1015.

Mogire, R. M., A. Mutua, W. Kimita, A. Kamau, P. Bejon, J. M. Pettifor, A. Adeyemo, T. N. Williams and S. H. Atkinson (2020). "Prevalence of vitamin D deficiency in Africa: a systematic review and meta-analysis." Lancet Glob Health **8**(1): e134–e142.

Niu, M.-Y., L. Wang and A.-M. Xie (2015). "ApaI, BsmI, FokI, and TaqI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and Parkinson's disease." Chinese medical journal **128**(13): 1809–1814.

Pan, Y., S. Zhong, K. Zhou, Z. Tian, F. Chen, Z. Liu, Z. Geng, S. Li, R. Huang and H. Wang (2021). "Association between Diabetes Complications and the Triglyceride-Glucose Index in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes." Journal of diabetes research **2021**(1): 8757996.

Pike, J. W., M. B. Meyer, N. A. Benkusky, S. M. Lee, H. St John, A. Carlson, M. Onal and S. Shamsuzzaman (2016). "Genomic Determinants of Vitamin D-Regulated Gene Expression." Vitam Horm **100**: 21–44.

Prufer, K., A. Racz, G. C. Lin and J. Barsony (2000). "Dimerization with retinoid X receptors promotes nuclear localization and subnuclear targeting of vitamin D receptors." J Biol Chem **275**(52): 41114–41123.

Sanchez-Martinez, R., A. Zambrano, A. I. Castillo and A. Aranda (2008). "Vitamin D-dependent recruitment of corepressors to vitamin D/retinoid X receptor heterodimers." Mol Cell Biol **28**(11): 3817–3829.

Shahbazi, S., S. Alavi, K. Majidzadeh-a, M. GhaffarPour, A. Soleimani and R. Mahdian (2013). "BsmI but not FokI polymorphism of VDR gene is contributed in breast cancer." Medical Oncology **30**(1): 393.

Uitterlinden, A. G., Y. Fang, J. B. Van Meurs, H. A. Pols and J. P. Van Leeuwen (2004). "Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms." Gene **338**(2): 143–156.

Xiang, Q., H. Xu, J. Zhan, S. Lu, S. Li, Y. Wang, Y. Wang, J. He, Y. Ni, L. Li, Y. Liu and Y. Liu (2023). "Reply to Mahat, R.K.; Rathore, V. Comment on "Xiang et al. Association between the Triglyceride-Glucose Index and Vitamin D Status in Type 2 Diabetes Mellitus. Nutrients 2023, 15, 639"." Nutrients **15**(18).

Y., Z., T. T., L. R. C., F.-Y. C., R. Nolte, J. Manibo, Y. Chen, M. Hossain, K. Horas, C. Dunstan, H. Zhou and M. J. Seibel (2017). "Loss of the vitamin D receptor in human breast and prostate cancers strongly induces cell apoptosis through downregulation of Wnt/beta-catenin signaling." Bone Res **5**: 17023.

Zhang, K. and L. Song (2014). "Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and breast cancer risk: a meta-analysis of 39 studies." PLoS One **9**(4): e96125.

Zhang, M., B. Wang, Y. Liu, X. Sun, X. Luo, C. Wang, L. Li, L. Zhang, Y. Ren and Y. Zhao (2017). "Cumulative increased risk of incident type 2 diabetes mellitus with increasing triglyceride glucose index in normal-weight people: The Rural Chinese Cohort Study." Cardiovascular diabetology **16**: 1–11.

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Ce travail de thèse a permis d'apporter une contribution à la connaissance de la vitamine D et son statut dans la population adulte de la wilaya de Tlemcen et son implication dans des diverses pathologies notamment le diabète de type 2 et le cancer du sein. Ce travail a mis en évidence la complexité du métabolisme de la vitamine D et la diversité des facteurs qui en modulent l'expression et les effets biologiques.

Nos résultats ont révélé une prévalence élevée de l'hypovitaminose D, touchant près de deux tiers des participants sains, malgré un contexte géographique à fort ensoleillement. Cette observation, déjà rapportée dans plusieurs régions du Maghreb et du Moyen-Orient, confirme que l'exposition solaire, bien qu'essentielle, ne garantit pas un statut en vitamine D suffisant. Le déficit en statut de la vitamine D a été observé chez les femmes soulignant l'impact des facteurs socioculturels, vestimentaires et comportementaux dans la synthèse cutanée de la vitamine D. Ces données suggèrent que l'hypovitaminose D constitue un problème de santé publique en Algérie, nécessitant une sensibilisation à l'échelle nationale.

Dans une seconde approche, l'étude menée chez des patients diabétiques de type 2 a mis en évidence une association inverse entre le taux plasmatique de 25(OH)D et l'indice triglycéride-glucose qui est un nouveau biomarqueur émergent "Low Cost" de la résistance à l'insuline. Cette corrélation confirme le rôle métabolique essentiel de la vitamine D dans la régulation de la sensibilité à l'insuline.

Dans le cancer du sein, notre étude a révélé que les polymorphismes FokI (rs2228570) et BsmI (rs1544410) du gène du récepteur de la vitamine D (VDR) étaient significativement associés au risque du cancer du sein chez les femmes, alors qu'aucune corrélation n'a été observée avec les taux circulants de vitamine D. Cette dissociation entre le statut plasmatique et la susceptibilité génétique suggère que la variabilité fonctionnelle du VDR joue un rôle indépendant et déterminant dans la carcinogenèse mammaire. Ces résultats s'inscrivent dans la continuité des travaux internationaux mettant en évidence le rôle pléiotropique de la voie du VDR dans l'apoptose, la prolifération et la différenciation cellulaire.

Conclusion générale et perspective

Ces travaux ouvrent la voie à de nouvelles approches de recherche visant à établir une compréhension plus large sur la vitamine D. Les perspectives de ce travail consistent à :

- Standardiser les méthodes analytiques du dosage de la vitamine D et de déterminer les seuils de l'hypovitaminose D et la carence en vitamine D.
- Étendre l'étude à une population plus large et à d'autres régions du pays pour établir une carte nationale du statut vitaminique.
- Réaliser des études longitudinales et randomisées pour évaluer les effets de la supplémentation en vitamine D.
- Explorer d'autres polymorphismes du gène VDR et des enzymes de la voie métabolique de la vitamine D.
- Intégrer les données génétiques et cliniques dans des modèles prédictifs grâce à la bio-informatique.

Annexes

Questionnaire

Code (Perso) : KS.....

Date :...../06/2021

Groupe sanguin :

Commune :

-LE CAS INDEX : Genre : 1. Masculin 2. Féminin

Date de naissance : et lieu Age :ans

Niveau d'instruction ou profession : 1. Oui..... 2. Non

➤ Type de pathologie (s'il y'a) :**Pathologies associées:** 1. Diabète (1/2) 2. Thyroïde (-/+) 3. Maladie Cardio (Tension)4. Covid-19 (date.....) **Forme :** légère modérée aigue **Perte Gout /odorat Taux sèche**
Diarrhée modérée aigue **Remarque...**❖ **Type de traitement et doses :**❖ **Pendant combien de temps exposez-vous au soleil ?** 5min 10min 15min 20min 25min 30min❖ **Pratiquez-vous une activité sportive ?** 1.Oui 2.Non❖ **Ressentez vous la fatigue ?** 1. Oui (inhabituelle depuis.....) 2. Non❖ **Crampes musculaire** 1. Fréquemment 2. Rarement 3. Non (en dehors d'activité physique)❖ **Peau sèche** 1. Oui (R)..... 2. Non**Paramètres de la santé :**

Poids :

Taille :

IMC (Poids / Taille²) : **Surpoids** 1.oui 2.non**Pigmentation cutanée :**

1. Peau blanche Très sensible

4. Peau mate (Très peu sensible au soleil)

2. Peau blanche Sensible Parfois

5. Peau noire

3. Peau mate Modérément

Paramètres biologiques :

Glycémie :

Taux calcique.....

Hémoglobine glyquée :

Phosphore.....

Créatinine :

Autre :

Urée:

Bilan lipidique :

Cholestérol :

Triglycéride :

Autre :

HDL:.....

LDL:.....

Bilan hormonal :

TSH :

IGF1 :

Autre :

Code (Perso) : CS.....

Questionnaire C.S

Date :/...../2024

Nom et prénom :

Age :ans

Taille :

Poids :

*Groupe sanguin : ...

Wilaya : ...

Commune : ...

Profession : 1. Oui..... 2. Non

Pathologies associées: 1. Diabète (1/2) 2. Thyroïde (-/+) 3. Maladie Cardio (HTA)**Autres :**❖ **Type de traitement et doses :**❖ **Exposition au soleil ?** 5min 10min 15min 20min 25min 30min❖ **Ressentez vous une fatigue ?** 1. Oui (inhabituelle depuis.....) 2. Non❖ **Crampes musculaires** 1. Fréquemment 2. Rarement 3. Non❖ **Peau sèche** 1. Oui 2. Non❖ **Pigmentation cutanée :**1. Peau blanche Très sensible 2. Peau blanche Sensible Parfois 3. Peau mate Modérément
4. Peau mate (Très peu sensible au soleil) 5. Peau noire**ATCD Personnel :*****État civil :** 1. mariée 2. Célibataire ***Ménarchie**.....ans ***Cycle Régulier :** 1. Oui 2. Non***Ménopause** 1. Oui.....ans 2. Non ***Contraception orale** 1. Oui..... 2. Non***Age de la 1ère grossesse**.....ans ***Nbr enfants**.....***Pathologie gynécologique antérieur*****ATCD Familiaux de pathologie mammaire maligne** 1. Oui 2. Non**Paramètres biologiques :**

Glycémie : Hba1C : Ca2+..... Phosphore : Créatinine :

Urée : Cholestérol : Triglycéride : HDL : LDL :

TSH: PTH : **Autre :**

Vitamine D Taux ancien : Date : / / Taux Dosé : (Qui sera dosé)

Diagnostic ANAPATHLocalisation du sein : 1. Droit 2. Gauche ***Date du diagnostique :**Taille Tumeur : ***Type histologique :** 1. Canalaire 2. Lobulaire 3. Autre.....Grade SBR : 1 2 3 ***Nombre de ganglion :****Récepteurs hormonaux :** (+ ou -) RE RP..... HER2..... Ki67.....**Métastase :** si oui, la localisation et la date de révélation.....

.....

Stade du cancer PTnm :

Questionnaire C.S Témoins

Date :/...../2024

❖ Prenez-vous des suppléments en vitamine D (supérieur à 6 mois) 1.oui 2.Non

Code (Perso) : CS.....

Nom et prénom :

Age :ans

Taille :

Poids :

*Groupe sanguin : ...

Wilaya : ...

Commune : ...

Profession : 1. Oui..... 2. Non

Pathologies associées: 1. Diabète (1/2) 2. Thyroïde (-/+) 3. Maladie Cardio (Tension)**Autres :**

❖ Type de traitement et doses :

❖ Exposition au soleil ? 5min 10min 15min 20min 25min 30min

❖ Ressentez vous une fatigue ? 1. Oui (inhabituelle depuis.....) 2. Non

❖ Crampes musculaires 1. Fréquemment 2. Rarement 3. Non

❖ Peau sèche 1. Oui 2. Non

❖ **Pigmentation cutanée :**

1. Peau blanche Très sensible

2. Peau blanche Sensible Parfois

3. Peau mate Modérément

4. Peau mate (Très peu sensible au soleil)

5. Peau noire

ATCD Personnel :

*État civil : 1. mariée

2. Célibataire

*Ménarchie.....ans

*Cycle Régulier : 1. Oui 2. Non

*Ménopause 1. Oui.....ans 2. Non

*Contraception orale 1. Oui..... 2. Non

*Age de la 1ère grossesse.....ans

*Nbr enfants.....

*Pathologie gynécologique antérieur

***ATCD Familiaux de pathologie CANCER mammaire maligne**

1. Oui 2. Non

Paramètres biologiques :

Glycémie : Hémoglobine glyquée : Taux calcique.....

Phosphore : Créatinine : Urée:**Autre :****Bilan lipidique :**

Cholestérol : Triglycéride : HDL: LDL:

Dosage de la Vitamine D :

Taux ancien : Date : / /

Taux Dosé : (Qui sera dosé)

Remarque :

.....

Protocole d'extraction d'ADN par le kit QIAgen :

Equipements et réactifs à fournir par l'utilisateur :

- QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen)
- Ethanol absolu (96-100%)
- Seringue 2.5 ml avec aiguille de 21 Gx25 mm (Terumo) (VWR_613-3877)
- Micropipettes et pointes stériles avec filtre
- Microcentrifugeuse avec rotor pour microtubes de 1,5-2 ml
- Vortex
- Bain-marie ou bloc chauffant (56°C)
- Tampon PBS 1X (Phosphate-buffered saline), sans Mg & Ca (conservé à 4°C)

Préparation des solutions :

Préparation des solutions de lavage (flacons Wash Buffer- AW1 et AW2). Additionner le volume d'éthanol comme indiqué sur le flacon. Les solutions AW1 et AW2 sont stables pendant 12 mois à température du laboratoire (15-25°C).

Préparation de la solution de lyse cellulaire

1. Introduire 220 μ l de tampon PBS 1X et 22 μ l de Protéinase K dans un microtube de 1,5 ml.
2. Mélanger au vortex pendant 1 seconde et centrifuger brièvement le tube pendant 2 secondes.
3. Additionner 220 μ l du tampon Buffer AL. Mélanger au vortex pendant 2-5 secondes et centrifuger brièvement le tube pendant 2 secondes.

Procédure

1. Pipettez 20 μ l de QIAGEN Protease (QP) dans un tube de lyse (LT).
2. Ajoutez 200 μ l d'un échantillon de sang au tube de lyse (LT).
3. Ajoutez 200 μ l de tampon de lyse (AL) au tube de lyse (LT), fermez le couvercle, et mélangez au vortex par petites impulsions pendant ≥ 15 s.
4. Incubez à 56 °C pendant 10 min.
5. Centrifugez le tube de lyse (LT) pendant ≥ 5 s à la vitesse maximale pour retirer les gouttes présentes sur l'intérieur du couvercle.
6. Ajoutez 200 μ l d'éthanol (96-100 %) au tube de lyse (LT), fermez le couvercle et mélangez au vortex par petites impulsions pendant ≥ 15 s.
7. Centrifugez le tube de lyse (LT) pendant ≥ 5 s à la vitesse maximale pour retirer les gouttes présentes sur l'intérieur du couvercle.
8. Insérez la colonne de centrifugation QIAamp Mini dans le VacConnector (VC) sur le système de dépression. Vérifiez que la principale vanne de dépression (entre le système de dépression et le collecteur à vide) et la vanne du capuchon à vis (sur le collecteur à vide) sont fermées. Mettez en marche la pompe à vide.

Mettez au rebut le tube de lavage (WT) (2 ml) dans lequel la colonne de centrifugation QIAamp Mini est placée dans le blister.

La dépression est appliquée uniquement au système de connexion (le cas échéant), et non au collecteur à vide.

9. Déposez avec précaution la totalité du lysat récupéré à l'étape 7 dans la colonne de centrifugation QIAamp Mini sans mouiller le bord. Évitez de toucher la membrane de la colonne de centrifugation QIAamp Mini avec l'embout de pipette

10. Ouvrez la principale vanne de dépression. Une fois le lysat passé à travers la colonne de centrifugation QIAamp Mini, fermez la principale vanne de dépression et ouvrez la vanne du capuchon à vis du collecteur à vide afin de permettre l'évacuation du collecteur. Fermez la vanne du capuchon à vis une fois le vide du collecteur évacué.

Une fois la principale vanne de dépression fermée, la dépression est appliquée uniquement au système de connexion (le cas échéant), et non au collecteur à vide.

11. Introduisez 750 μ l de tampon de lavage 1 (AW1) dans la colonne de centrifugation QIAamp Mini sans mouiller le bord. Évitez de toucher la membrane de la colonne de centrifugation QIAamp Mini avec l'embout de pipette. Laissez le couvercle de la colonne ouvert et fermez la principale vanne de dépression. Une fois le tampon de lavage 1 (AW1) passé à travers la colonne de centrifugation QIAamp Mini, fermez la principale vanne de dépression et ouvrez la vanne du capuchon à vis afin de permettre l'évacuation du collecteur. Fermez la vanne du capuchon à vis une fois le vide du collecteur évacué.

12. Introduisez 750 μ l de tampon de lavage 2 (AW2) dans la colonne de centrifugation QIAamp Mini sans mouiller le bord. Évitez de toucher la membrane de la colonne de centrifugation QIAamp Mini avec l'embout de pipette. Laissez le couvercle de la colonne ouvert et fermez la principale vanne de dépression. Une fois le tampon de lavage 2 (AW2) passé à travers la colonne de centrifugation QIAamp Mini, fermez la principale vanne de dépression et ouvrez la vanne du capuchon à vis afin de permettre l'évacuation du collecteur. Fermez la vanne du capuchon à vis une fois le vide du collecteur évacué.

13. Fermez le couvercle de la colonne de centrifugation QIAamp Mini, retirez-la du système de dépression et jetez le VacConnector (VC). Placez la colonne de centrifugation QIAamp Mini dans le tube de lavage (WT) et centrifugez à la vitesse maximale (environ 20 000 x g ou 14 000 tr/min) pendant 3 min pour sécher la membrane complètement.

14. Placez la colonne de centrifugation QIAamp Mini dans un nouveau tube d'élution (ET) et jetez le tube de lavage (WT) contenant le filtrat. Ouvrez avec précaution le couvercle de la colonne de centrifugation QIAamp Mini et appliquez 50 à 200 μ l de tampon d'élution (AE) au centre de la membrane.

15. Fermez le couvercle et incubez à température ambiante pendant 1 min. Centrifugez à 6000 x g (8000 tr/min) pendant 1 min afin d'éluer l'ADN.

Protocole de la PCR

Le mélange réactionnel :

12,5 µl de Mix

1 µl d'amorce R

1 µl d'amorce F

9,5 µl d' H₂O

Soit un volume Total de 23µl pour un échantillon puis ajouter 2µl d'ADN pour chaque puits.
Soit au final **25µl** dans un puits à PCR.

Placer les tubes dans le thermocycleur.

Programme pour la PCR :

à modifier la T_m 60° => 57° Bsm1 et 60 Fok1

Dénaturation initial 95 ° C pendant 4 minutes,

30 à 35 cycles de : 95 ° C pendant 30 s, 57/60 ° C pendant 30 s, 72 ° C pendant 30 s.

Étape d'extension à 72 ° C pendant 5-7 minutes.

Étape de dessalage avec le kit QIAgene PCR purification Kit 28106

QIAquick PCR Purification Kit / QIAquick PCR & Gel Cleanup Kit

Cette étape est **primordiale** avant de passer à la digestion enzymatique (RFLP). On l'utilise pour éliminer tous les sels et protéines issus de la PCR.

Pour chaque tube :

- On ajoute 5x le volume du **Buffer PB** dans les tubes à PCR directement. (Tube PCR 25µl => on ajoute 125µl) 5* volume de la PCR
- Verser tout le volume dans le spine à filtre (soit l'équivalent de 150µl), puis centrifugation à 1 min 13.000rpm.
- Le liquide obtenu dans le tube après la centrifugation on le jette (l'ADN est piégé dans la colonne à silice du spine).
- Ajouter 750µl de **Buffer PE** dans le spine, centrifugation 1 min 13.000rpm.
- Centrifugation à vide pour s'assurer d'avoir éliminé **PE**.
- On passe le spine sur des tubes à eppendorf (1,5ml), on précipite l'ADN avec **l'eau H₂O** (**ou le tampon d'élution**) à 50µl puis centrifugation 1 min 13.000rpm.
- Étape finale, on rajoute 20-40µl H₂O (**ou le tampon d'élution**).
- Échantillon prêt pour la digestion enzymatique.

Digestion enzymatique

Les produits du PCR sont soumis à une digestion enzymatique par une enzyme de restriction.

Dans notre étude nous avons utilisé l'enzyme **FokI** et **BsmI**

Le kit utilisé ceux de NebCutter :

<https://www.neb.com/en/products/r0706-nbbsmi#Product%20Information%20Notes>

Enzyme BsmI : 290pb (181+109) Kit : endonuclease Nb.BsmI (Digestion : 104 – 186)

Enzyme FokI : 204pb (50 et 154 pb) Kit : endonuclease Nb.FokI (Digestion 62 – 142)

Préparation du mixte : (× le nbr d'échantillons)

-1ul de l'enzyme BsmI (FokI on le dilue 1/5 après la dilution on prend 1ul)

-5ul solution tampon (10×NEBuffer) **Soit un $V_f = 30\text{ul}$ pour 1 échantillon**

-24ul H₂O

Étape de digestion:

- Prendre 20ul d'ADN obtenu après le dessalage.

- Mettre dans un eppendorf le mélange ADN 20ul + 30ul du mixte

Le temps d'incubation pour la digestion :

FokI : 60 minutes à 37C°

BsmI : 15-30 minute à 65C° à 37C pendant 1h

Révélation de la digestion

Préparation du gel 2%

- Peser 1g d'agarose et mettre dans 50 ml de TBE 1X (Tris 0,089M + Borate 0,089M + EDTA-Na2 0,25M).

- chauffer le mélange au micro-onde jusqu'à qu'il devient clair.

- Rajouter une goutte BET (agent cancérigène) sur le mélange à une température proche des 55-60° et s'assurer de bien mélanger le tout.

- Couler le gel dans un moule d'électrophorèse horizontale et monter les peignes à chaud.

- Laisser refroidir jusqu'à durcissement du gel (environ 15-20min)

Électrophorèse après la digestion

- Après la digestion on prélève **25ul** du volume D'ADN digéré.
- Rajouter **5ul** de Loading dye 6X [DNA Gel Loading Dye (6X) Thermo Scientific™]
- Total du tube **30ul** prêt à être versé dans les puits du gel soit un volume de **15-20ul** à mettre dans les puits (2% d'agarose préalablement préparé).
- Dans le 1er puits on met le marqueur de taille (100-10.000 Pb) **4-5ul** (pour que la petite bande soit bien déterminée sur l'UV, on augmente le volume).