



UNIVERSITÉ  
DE BISKRA

Université Mohamed Khider de Biskra  
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie  
Département des sciences de la nature et de la vie  
Filière : Sciences biologiques

Référence ..... / 2024

# MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

---

Présenté et soutenu par :  
**HEMEIR Akila et MERZOUGUI Noura**

Le : 10/06/2024

## Synthèse: Impact de la vitamine D sur les maladies auto-immunes

---

### Jury :

Dr. ATHAMENA Ahmed	MCB	Université de Biskra	Président
Dr. KHERROUR Warda	MAB	Université de Biskra	Rapporteur
Dr. DEGHIMA Amirouche	MCA	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2023/2024

### Remerciements

Louange à Dieu, le tout puissant de nous avoir donné le courage, la patience et la force de réaliser ce travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

Nous adressons nos profondes reconnaissances et nos chaleureux remerciements à notre encadrante **Dr. KHERROUR WARDA** pour les connaissances qu'elle n'a cessé de nous prodiguer, de la confiance qu'elle nous a témoigné et pour nous avoir guidés et orientés tout au long de notre projet.

Nos remerciements vont également au **Dr. ATHAMENA AHMED** d'avoir accepté de présider le jury. Ainsi qu'aux **Dr. DEGHIMA AMIROUCHE** de nous avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Nous souhaitons exprimer nos sincères gratitudes au chef de département et à tous les professeurs qui nous avons enseigné durant nos études à la faculté des Sciences de la Nature et de la vie de l'université de Biskra.

### Dédicaces

Louange à Dieu, le Seigneur des mondes, et que la prière ainsi que la paix soient sur le plus noble des créatures et des messagers, notre maître Mohammed, ainsi que sur sa famille et tous ses compagnons.

Je remercie Dieu le Tout-Puissant et Le loue pour m'avoir guidé et aidé à accomplir ce modeste travail, car les bonnes actions ne peuvent être menées à bien que par Sa grâce.

À ma chère famille, Votre amour et votre soutien indéfectibles ont été mon ancre durant ce parcours. Je vous serai éternellement reconnaissante pour votre présence à mes côtés

À ma chère mère, que Dieu la protège, Tu es vraiment une bénédiction de Dieu pour moi. Ton amour et tes prières n'ont jamais cessé de m'accompagner. Combien de sacrifices as-tu faits pour moi sans rien m'épargner. Je demande à Dieu qu'Il te garde en bonne santé et te récompense généreusement.

À l'âme pure de mon défunt père, que Dieu l'accueille dans Sa miséricorde, Je ne t'oublierai jamais, toi qui m'as appris la patience, la volonté et le dévouement au travail.

À mes chers enfants. « Aya , Achouak , Dhiaa , Kinan » Vous êtes la source de ma motivation et de ma détermination. J'espère que ce travail vous inspirera à poursuivre vos rêves avec persévérance et dévouement.

À ma chère et unique sœur « Naima », à mes chers frères « Makhlof, Mahmoud, L'aid, Ismail », Vous avez été des piliers solides sur lesquels je pouvais m'appuyer. Votre protection et votre dévouement fraternel m'ont donné la force d'avancer.

À mon cher mari « Adel », Merci d'avoir été mon roc, mon soutien inconditionnel. Ta patience et tes encouragements constants m'ont permis d'atteindre ce but. Cette réussite est aussi la tienne.

Nous souhaitons adresser nos remerciements également à tous les étudiants de « Master II Biochimie Appliquée » surtout à ma binôme Noura.

Finalement, je remercie tous ceux qui ont contribué, ne serait-ce que par un petit geste, à l'accomplissement de ce mémoire.

**Dédicaces**

*Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU*

*De m'avoir donné la force et le courage de mener*

*À bien ce modeste travail.*

*Je dédie cet événement marquant de ma vie à la mémoire de mon père disparu trop tôt.*

*Je demande à Dieu, le Tout-Puissant, de lui accorder Sa vaste miséricorde.*

*À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre...*

*À cette source de tendresse, de patience et de générosité...*

*À ma mère !*

*À mes précieuses filles, Majda et Rania, vous êtes ma lumière et le secret de mon bonheur, et je vous dédie ce travail pour qu'il soit un exemple de force de volonté et de persévérance.*

*À mes frères et sœurs, mes piliers dans cette vie*

*À ma binôme : Akila*

*À tous mes collègues de travail.*

*À tous les étudiants de la promotion 2023/2024.*

*Je dédie ce travail à tous ceux qui m'ont soutenu et encouragé, et à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette réussite*

## Table de matières

Remerciements	
Dédicaces	
Liste des tableaux .....	I
Liste des figures .....	II
Liste des abréviations.....	III
Introduction .....	1

## premiere partie : Synthèse bibliographique

## Chapitre 1: Généralités sur la vitamine D

<b>1.1. Origines de vitamines D .....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Origine exogène de la vitamine D.....	3
1.1.2. Origine endogène de la vitamine D.....	4
<b>1.2. Métabolisme de la vitamine D .....</b>	<b>4</b>
1.2.1. Biosynthèse de la vitamine D3.....	4
1.2.2. Catabolisme de la vitamine D3 .....	5
1.2.3. Régulation du métabolisme de la vitamine D .....	5
<b>1.3. Mécanisme d'action de la vitamine D.....</b>	<b>5</b>
1.3.1. Mécanisme génomique.....	5
1.3.2. Mécanisme non génomique.....	6
<b>1.4. Rôle biologique de la forme active de la vitamine D .....</b>	<b>6</b>
1.4.1. Effets sur l'immunité innée.....	7
1.4.2. Effets sur l'immunité adaptative.....	7

## Chapitre 2: Maladies Auto-immunes

<b>2.1. Classification des maladies auto-immunes.....</b>	<b>7</b>
<b>2.2. Facteurs favorisant les maladies auto-immunes .....</b>	<b>8</b>
<b>2.3. Mécanismes des maladies auto-immunes.....</b>	<b>8</b>
2.3.1. Rupture de la tolérance.....	9
2.3.2. Activation des lymphocytes T auto-réactifs .....	9
2.3.3. Effecteurs auto-immuns et les lésions.....	10
<b>2.5. Implications de la vitamine D dans les maladies auto-immunes.....</b>	<b>11</b>

## Deuxieme partie : Partie de synthèse sur les travaux scientifiques choisis

## Chapitre 3: Méthodologie suivie dans les travaux choisis

<b>3.1. Objectifs de l'étude.....</b>	<b>13</b>
<b>3.2. Questions de recherche traitée .....</b>	<b>13</b>
<b>3.3. Présentation de l'étude.....</b>	<b>13</b>

<b>3.4. Sélection d'étude.....</b>	<b>13</b>
3.4.1. Question 1 .....	13
3.4.1.1. Critères d'inclusions basé sur PICO .....	13
3.4.1.2. Critères d'exclusion basé sur PICO .....	14
3.4.2. Question 2 .....	14
3.4.2.1. Critères d'inclusions basé sur PICO .....	14
3.4.2.2. Critères d'exclusion basé sur PICO .....	15
<b>3.5. Processus de sélection des études .....</b>	<b>15</b>
3.5.1. Identification et suppression des doublons .....	16
3.5.2. Sélection par titres et résumés.....	16
3.5.3. Sélection par lecture complète .....	16
<b>3.6. Stratégie de recherche.....</b>	<b>17</b>
3.6.1. Mots clés utilisé pour répondre à la première question de recherche .....	17
A. Paragraphe de recherche sur Scopus .....	17
B. Paragraphe de recherche sur PubMed .....	17
3.6.2. Mots clés utilisé pour répondre à la deuxième question de recherche.....	17
A. Paragraphe de recherche sur Scopus .....	18
B. Paragraphe de recherche sur PubMed .....	18
<b>3.7. Extraction des données .....</b>	<b>18</b>

## Chapitre 4: Résultats et Discussions

<b>4.1. Résultats et discussion de la première question de recherche (Question 1 : la vitamine D augmente-t-elle le risque de développer des maladies auto-immunes?).....</b>	<b>19</b>
4.1.1. Résultats des articles sélectionnés.....	19
4.1.2. Caractéristiques des participants .....	24
4.1.2.1. Hétérogénéité des populations .....	24
4.1.2.2. Hétérogénéité des Résultats .....	35
<b>4.1.3. Limites Méthodologiques.....</b>	<b>35</b>
<b>4.1.4. Importance des Facteurs Génétiques .....</b>	<b>36</b>
<b>4.2. Résultats et discussion de la deuxième question de recherche .....</b>	<b>37</b>
4.2.1. Caractéristiques des participants inclus dans la présente étude (2eme question de recherche).....	42
4.2.1.1. Sévérité de la maladie .....	42
4.2.1.2. Comorbidités.....	42
4.2.2. Détails des interventions avec la vitamine D .....	49
4.2.2.1. Dosage et fréquence .....	49
4.2.2.2. Durée de l'étude.....	50
4.2.2.3. Groupes Témoins .....	51

4.2.3. Résultats de supplémentation.....	52
4.2.3.1. Polyarthrite rhumatoïde (PR).....	52
4.2.3.2. Sclérose en plaques (SEP) .....	52
4.2.3.3. Thyroïdite de Hashimoto .....	53
4.2.3.4. Diabète de type 1 .....	54
4.2.4. Limitations des études.....	54
<b>Conclusion.....</b>	<b>64</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>65</b>

**Liste des tableaux**

**Tableau 1.** Aliments contenant naturellement de la vitamine D3 (Martin, 2001)..... 4

**Tableau 2.** Classification des maladies auto-immunes (Nilsson et al., 2006). ..... 7

**Tableau 3.** Différents études inclus dans la présente étude systématique pour la première question de recherche ..... 20

**Tableau 4.** Caractéristiques des participants inclus dans la présente étude systématique (1<sup>er</sup> question de recherche)..... 25

**Tableau 5.** Aperçu des Méthodes d'Analyse et des Unités de Mesure Utilisées pour la Vitamine D des études inclus du présent travail ..... 31

**Tableau 6.** Différents études inclus dans la présente étude systématique pour la deuxième question de recherche ..... 38

**Tableau 7.** Caractéristiques des participants inclus dans la présente étude (2<sup>eme</sup> question de recherche)..... 44

**Tableau 8.** Détails des interventions avec la vitamine D..... 56



**Liste des figures**

**Figure 1.** Voie métabolique de la vitamine D (Christakos et al., 2016)..... 5

**Figure 2.** Mode d'action de la vitamine D (Campbell et al., 2010)..... 6

**Figure 3.** Impact de la vitamine D sur les différentes cellules immunitaires (Mora et al., 2008).  
..... 8

**Figure 4.** La relation entre la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux et l'auto-immunité (Jörg et al., 2016). ..... 8

**Figure 5.** La pathogenèse des maladies auto-immunes (Rojas et al., 2018)..... 10

**Figure 6.**Diagrammes PRISMA pour la première question de recherche.**Erreur ! Signet non défini.**

**Figure 7.** Diagrammes PRISMA pour la deuxième question de recherche.**Erreur ! Signet non défini.**

**Liste des abréviations**

- CD4** : Cluster de Différenciation 4.
- CD8** : Cluster de Différenciation 8.
- CDC** : Cytotoxicité dépendante du complément.
- CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité.
- FoxP3+** : Facteur de transcription Forkhead box P3.
- CD28** : Cluster de Différenciation 28.
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène.
- HLA** : Antigène Leucocytaire Humain (Human Leukocyte Antigen).
- IFN $\gamma$**  : Interféron  $\gamma$  (gamma).
- IgE** : Immunoglobuline Epsilon.
- IL-1** : Interleukine 1.
- IL-12** : Interleukine 12.
- IL-6** : Interleukine 6.
- LB** : Lymphocytes B.
- LES** : Lupus Érythémateux Systémique.
- LTc** : Lymphocytes T Cytotoxiques.
- MAI** : Maladie Auto-Immune.
- SEP** : Sclérose En Plaques.
- T1DM** : Diabète de Type 1.
- Th1/Th2/Th17** : Cellules T Helper 1/2/17.
- TNF $\alpha$**  : Facteur de Nécrose Tumorale  $\alpha$  (alpha).
- Treg** : Lymphocytes T Régulateurs.
- VDR** : Récepteur de la Vitamine D.
- INCA** : Étude Individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires.
- 25(OH)D** : 25-hydroxyvitamine D.
- UV** : Rayons ultraviolets.
- CYP24A1** : Cytochrome P450 Famille 24 Sous-famille A Membre 1.
- PTH** : Hormone Parathyroïdienne.
- RXR** : Récepteur Rétinoïde X.
- VDRE**: Éléments de Réponse à la Vitamine D.

# **Introduction**

### Introduction

Le système immunitaire représente l'ensemble des mécanismes biologiques orchestrés par l'organisme afin de maintenir la cohérence des cellules et des tissus qui le constituent et d'assurer son intégrité. Lorsqu'il dysfonctionne, le système immunitaire attaque par erreur les cellules, les tissus et les organes sains. Appelées maladies auto-immunes, ces attaques peuvent impacter n'importe quelle partie du corps, affaiblissant ses fonctions et pouvant même devenir mortelles(Nicholson, 2016).

Il s'agit de maladies touchant 5 à 10% de la population mondiale. Dans 80% des cas, ce sont des pathologies à prédominance féminine. Elles représentent la troisième cause de morbidité des pays développés, après les maladies cardiovasculaires et cancéreuses(Fairweather et Rose, 2004; Rojas *et al.*, 2018).

Les études indiquent environ 80 maladies auto-immunes multifactorielles (terrain génétique prédisposant, facteurs environnementaux) sont largement regroupés en deux catégories - le terme « spécifique à un organe » signifie qu'un organe est affecté, tandis que dans les maladies « non spécifiques à un organe », plusieurs organes ou systèmes corporels peuvent être affectés(Davidson et Diamond, 2001; Kochi, 2016).

Malgré ce taux de prévalence relativement élevé, l'étiologie et la pathogenèse de la plupart des maladies auto-immunes restent obscures et un certain nombre de facteurs ont été impliqués dans leur pathogenèse. L'un des agents les plus récents trouvés associés à l'auto-immunité est la vitamine D(Arnson *et al.*, 2007).

La vitamine D est une prohormone largement connue pour assurer l'homéostasie extracellulaire du phosphore et du calcium afin de garantir un squelette minéralisé hygienique. Actuellement, les activités immunomodulatrices de la vitamine D sont de plus en plus reconnues. La forme active de la vitamine D, le 1,25-dihydroxyvitamine D, agit en tant que récepteur de la vitamine D (VDR) présent dans presque toutes les cellules immunitaires. Des études expérimentales ont exposé que le calcitriol renforce la réponse immunitaire innée tout en exerçant une action inhibitrice sur le système immunitaire adaptatif(Arnson *et al.*, 2007; Esterle *et al.*, 2014a).

Une corrélation entre la carence de 25-hydroxyvitamine D sérique et un risque accru de développer diverses maladies et troubles immunitaires, telle que le diabète de type 1, la sclérose en plaques, le psoriasis, l'arthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux systémique (LES), a été observée. En conséquence, des études expérimentales ont fourni des preuves que la

supplémentation en vitamine D peut prévenir ou améliorer les maladies auto-immunes (Arnson *et al.*, 2007; Fletcher *et al.*, 2022).

Pour mettre en lumière les récents développements dans notre compréhension de la relation entre la vitamine D et les maladies auto-immunes, les questions de recherche suivantes orienteront notre étude : a) La vitamine D augmente-t-elle le risque de développer des maladies auto-immunes ? b) Comment la supplémentation en vitamine D affecte-t-elle l'évolution clinique et la gravité des maladies auto-immunes ?

Pour obtenir des réponses précises et fiables, nous avons réalisé une révision systématique de la littérature, dans le but d'évaluer les données prospectives liant les niveaux de vitamine D au risque de développer de futures maladies auto-immunes, et d'évaluer l'effet de la supplémentation en vitamine D sur l'évolution clinique et la gravité de ces maladies chez les adultes affectés.

Cette synthèse est structurée en deux parties principales :

La première partie est la synthèse bibliographique, divisée en deux chapitres. Le premier chapitre porte sur la vitamine D, tandis que, le deuxième chapitre est consacré aux maladies auto-immunes.

La deuxième partie concerne l'analyse des travaux scientifiques sélectionnés, également divisée en deux chapitres. Le troisième chapitre est dédié aux matériels et méthodes utilisés. Il présente la problématique, les objectifs de l'étude et la méthodologie employée. Le quatrième chapitre expose les résultats obtenus de cette synthèse, accompagnés de leur discussion et analyse.

# **Partie 1**

## **Synthèse bibliographique**

**Chapitre 1**  
**Généralités sur**  
**la vitamine D**

La vitamine D est une substance stéroïdique liposoluble essentielle, reconnue pour son activité anti-rachitique. Elle se divise en deux principales formes : la vitamine D<sub>2</sub>, ou ergocalciférol, dérivée du stérol végétal ergostérol, et la vitamine D<sub>3</sub>, ou cholécalciférol, naturelle chez les mammifères. La synthèse de la vitamine D<sub>3</sub> se produit dans les couches profondes de la peau sous l'impact des rayonnements ultraviolets (UV) solaires, où le 7-déhydrocholestérol est converti en prévitamine D, qui se transforme ensuite en vitamine D<sub>3</sub> (Jäpelt et Jakobsen, 2013; Ložnjak Švarc et al., 2022)

La production de vitamine D<sub>3</sub> est influencée par divers facteurs environnementaux tels que la latitude, la saison, la pollution atmosphérique, la pigmentation cutanée et l'exposition solaire. Ces éléments peuvent limiter l'efficacité de l'exposition au soleil, ce qui rend nécessaire l'enrichissement alimentaire en vitamine D et/ou la supplémentation chez les nourrissons et les jeunes enfants pour prévenir les carences (Wacker et Holick, 2013; Cui *et al.*, 2023)

Les concentrations sanguines de 25-(OH)D, la forme circulante de la vitamine D, sont directement influencées par l'apport alimentaire en vitamine D et l'exposition solaire, mais sont relativement peu affectées par l'âge (Isaia *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2008; Mazahery et von Hurst, 2015)

### 1.1. Origines de vitamines D

La principale source de vitamine D est la synthèse endogène de vitamine D<sub>3</sub> (cholécalciférol) au niveau de la peau, l'apport alimentaire étant une source mineure par les poissons gras essentiellement). La 2<sup>em</sup> isoforme est la vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol) qui est, elle, contenue dans les végétaux (levure et champignons).

#### 1.1.1. Origine exogène de la vitamine D

L'apport exogène en vitamine D provient principalement de l'alimentation, bien que les sources alimentaires de vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> soient limitées, ne représentant que 10 à 20% de l'apport total. Selon l'étude INCA 2 (Etude individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires) l'apport alimentaire moyen est seulement de 2,6 µg/j chez l'adulte et 1,9 µg/j chez l'enfant, ce qui est insuffisant par rapport aux apports nutritionnels recommandés (Jäpelt et Jakobsen, 2013)

Les sources de vitamine D<sub>2</sub> sont les champignons Shitake séchés, les céréales et certaines levures. Pour la vitamine D<sub>3</sub>, on la trouve principalement dans l'huile de foie de morue, les poissons gras marins, les œufs et quelques produits laitiers (Cardwell *et al.*, 2018) (**Tableau1**).



**Tableau 1.** Aliments contenant naturellement de la vitamine D3 (Martin, 2001).

Aliment	Teneur en vitamine D (en UI par 100g)
Sardine	300
Saumon	650
Thon	200
Beurre	50
Margarine	300
Foie de veau/ Foie de volaille	130/ 50
Lait entier	1
Fromage	De 10 à 20
Œuf	70
Jaune d'œuf	220

Aujourd'hui, des aliments enrichis en vitamine D comme les produits laitiers et les suppléments vitaminiques contribuent à augmenter l'apport en vitamine D (Pilz *et al.*, 2019; Polzonetti *et al.*, 2020).

### 1.1.2. Origine endogène de la vitamine D

La principale source de vitamine D dans l'organisme est la synthèse endogène qui se produit dans la peau sous l'effet des rayons ultraviolets (UV) solaires. Environ 80 à 90% de la vitamine D circulante provient de cette synthèse cutanée, à partir du 7-déhydrocholestérol, un métabolite du cholestérol présent dans les cellules de l'épiderme (Wacker et Holick, 2013)

## 1.2. Métabolisme de la vitamine D

Le terme "vitamine D" recouvre deux composés : l'ergocalciférol (vitamine D2) et le cholécalciférol (vitamine D3).

### 1.2.1. Biosynthèse de la vitamine D3

Cette biosynthèse est principalement initiée dans la peau où les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol pour produire la prévitamine D3, qui est isomérisée en cholécalciférol (vitamine D3), puis hydroxylée dans le foie pour former la 25(OH)D3, la forme de réserve de la vitamine D (Young *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2024). Cette 25(OH)D subit une autre hydroxylation au niveau des reins pour donner la forme active, la 1,25(OH)2D3, où cette dernière diffuse dans les organes cibles tels que l'intestin, les os, les reins et les glandes parathyroïdes, ainsi que dans d'autres sites comme l'épiderme et le système nerveux central (Young *et al.*, 2021; Sun *et al.*, 2024).

**1.2.2. Catabolisme de la vitamine D3**

L'enzyme CYP24A1 catalyse la conversion de la 1,25(OH)2D3 en 1,24,25(OH)3D3 pour aboutir à une forme inactive, l'acide calcitroïque. Cette enzyme joue un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie de la vitamine D3 dans l'organisme (Christakos *et al.*, 2016; Norlin et Wikvall, 2023).

**1.2.3. Régulation du métabolisme de la vitamine D**

La régulation du métabolisme de la vitamine D3 dépend de plusieurs facteurs, principalement des minéraux tels que le calcium et le phosphate, des hormones comme le PTH, ainsi que des récepteurs nucléaires, en fait, ces éléments ont une influence sur les enzymes impliquées dans la synthèse et le catabolisme de la vitamine D (Bikle, 2000; Acar *et al.*, 2021) (Figure 1).

Selon Tissandié *et al.* (2006) et Esterle *et al.* (2014) la 1,25(OH)2D3 peut exercer un contrôle sur son propre métabolisme pour maintenir l'équilibre de cette vitamine dans le corps.

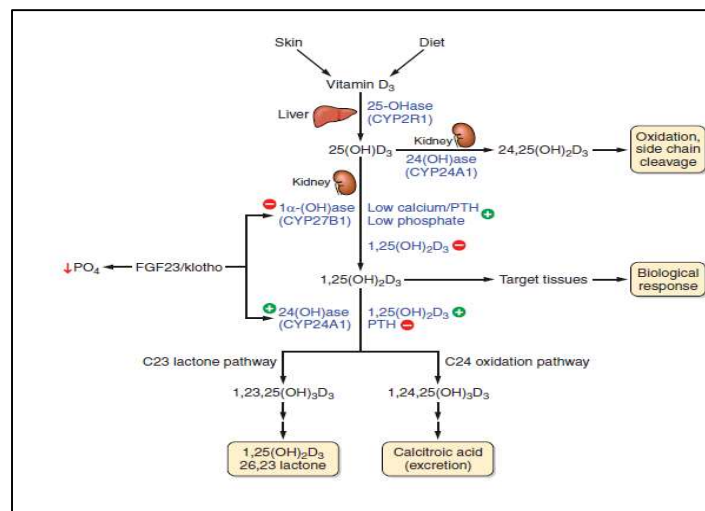


Figure 1. Voie métabolique de la vitamine D (Christakos *et al.*, 2016).

**1.3. Mécanisme d'action de la vitamine D**

La vitamine D activée agit de deux façons, soit par mécanisme génomique ou non génomique.

**1.3.1. Mécanisme génomique**

Les actions génomiques de la forme active de la vitamine D, le calcitriol, impliquent la liaison au récepteur de la vitamine D (VDR), un récepteur nucléaire qui agit comme facteur de transcription (Dominguez *et al.*, 2021). Lors de la liaison au calcitriol, le VDR forme un hétérodimère avec le récepteur rétinoïde X (RXR), et ce complexe se lie ensuite à des séquences

d'ADN spécifiques appelées éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) situées dans les régions promotrices des gènes cibles (Dominguez *et al.*, 2021).

Cette liaison, ainsi que le recrutement de divers cofacteurs, peuvent entraîner l'activation transcriptionnelle ou la répression de ces gènes où ce mécanisme génomique permet à la vitamine D de réguler l'expression de gènes impliqués dans l'homéostasie du calcium et du phosphate, ainsi que dans d'autres processus cellulaires (Dominguez *et al.*, 2021) (Figure 2).

**1.3.2. Mécanisme non génomique**

La vitamine D agit également par une voie non génomique, dont l'action est plus rapide. Ce mécanisme non génomique implique un VDR lié à la membrane qui peut activer des cascades de transduction de signaux, telles que la voie de la protéine kinase C (Rosen *et al.*, 2012; Landrier, 2014). Cela conduit à la modulation de processus cellulaires tels que le métabolisme du phosphoinositide et la distribution intracellulaire du calcium, indépendamment de la régulation transcriptionnelle (Ryan *et al.*, 2015; Hii et Ferrante, 2016).

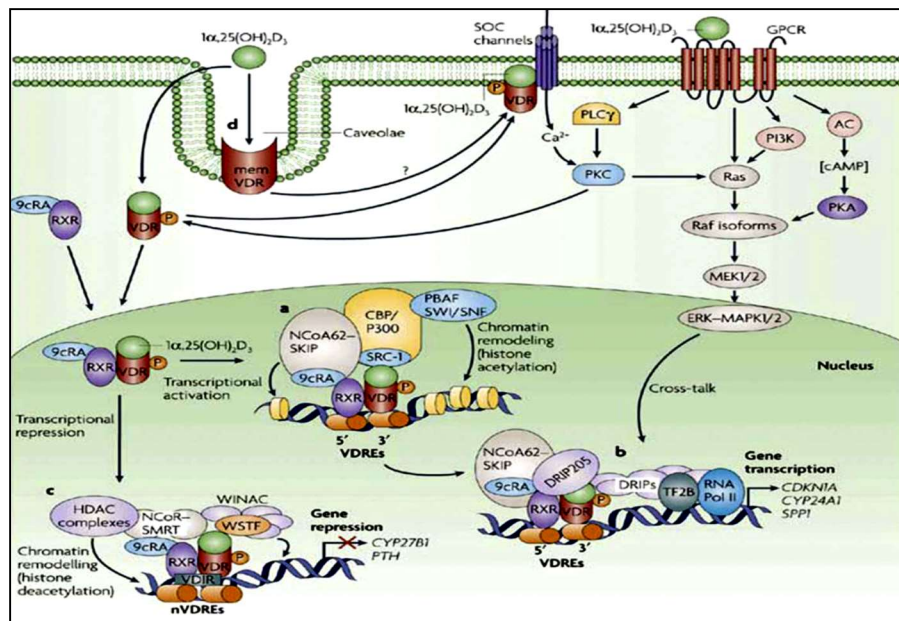


Figure 2. Mode d'action de la vitamine D (Campbell *et al.*, 2010).

**1.4. Rôle biologique de la forme active de la vitamine D**

Le rôle biologique principal de la forme active de la vitamine D est l'homéostasie du calcium et du phosphore, les organes cibles du 1,25(OH)2D sont l'intestin, les reins, les os et la glande parathyroïde (Fleet, 2017 ; Fleet, 2022). Des niveaux circulants adéquats de 25-hydroxyvitamine D [25(OH)D] sont essentiels au maintien de la santé et du fonctionnement des systèmes immunitaire, reproducteur, musculaire, squelettique et tégumentaire (Pludowski *et al.*, 2013; Khammissa *et al.*, 2018).

La vitamine D est désormais reconnue comme un agent pléiotrope, agissant diverse processus physiologiques tels que le système immunitaire adaptatif, le système immunitaire inné(Aranow, 2011; Chirumbolo *et al.*, 2017).

#### 1.4.1. Effets sur l'immunité innée

- Stimulation des monocytes et macrophages

La vitamine D stimule la différenciation des monocytes en macrophages, augmentant leur capacité à phagocyter les pathogènes et à produire des peptides antimicrobiens comme les cathélicidines et la  $\beta$ 2-défensine(Wang *et al.*, 2004 ; Wang *et al.*, 2010; Wu *et al.*, 2015; Dimitrov et White, 2017; Ghaseminejad-Raeini *et al.*, 2023) (**Figure 3**).

- Régulation de l'inflammation

La vitamine D diminue la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-12, IFN $\gamma$  et TNF $\alpha$ ) et de radicaux libres H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par les macrophages, contribuant ainsi à limiter l'inflammation excessive(Adams *et al.*, 2009; Ghaseminejad-Raeini *et al.*, 2023).

#### 1.4.2. Effets sur l'immunité adaptative

- **Induction de la tolérance**

La vitamine D favorise un profil tolérogène des cellules dendritiques, réduisant leur capacité à stimuler les lymphocytes T et favorisant la différenciation de cellules T régulatrices (Treg) qui suppriment les réponses auto-immunes (Adorini *et al.*, 2003; Ghaseminejad-Raeini *et al.*, 2023).

- **Polarisation des lymphocytes T**

La vitamine D oriente la réponse des lymphocytes T vers les cellules Th2 et Treg qui favorisent la tolérance immunitaire, tout en inhibant la différenciation des cellules Th1 et Th17 pro-inflammatoires (Baeke *et al.*, 2010 ; Wei et Christakos, 2015; Džopalić *et al.*, 2021) (**Figure 3**).

- **Régulation de la production d'anticorps**

La vitamine D freine la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes, réduisant ainsi la production d'anticorps, notamment les IgE responsables des allergies (Heine *et al.*, 2002; James *et al.*, 2017; Briceno et Savelkoul, 2021).

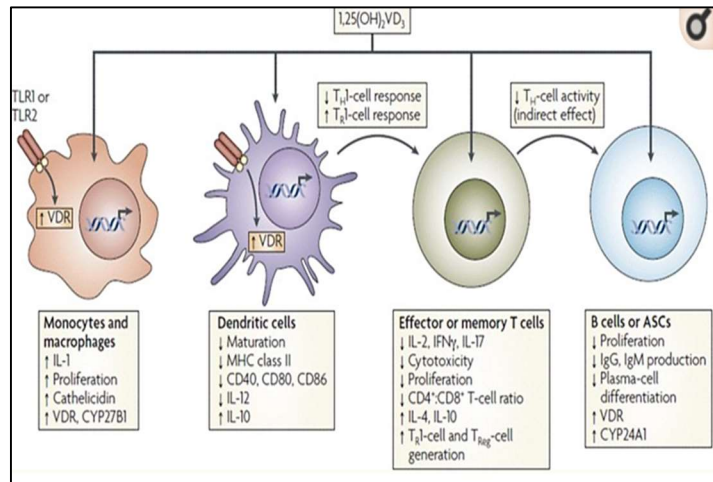


Figure 3. Impact de la vitamine D sur les différentes cellules immunitaires (Mora *et al.*, 2008).

# **Chapitre 2**

## **Maladies Auto-immunes**

Les maladies auto-immunes résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire entraînant une rupture de la tolérance du soi. Il s'ensuit en général, une production d'auto-anticorps à l'origine de lésions d'organes. Celles-ci peuvent être confinées spécifiquement à un organe ou être diffuses. On parle alors de maladies auto-immunes systémiques (Ka *et al.*, 2017).

### 2.1. Classification des maladies auto-immunes

Le terme maladie auto-immune englobe un ensemble hétérogène de pathologies qui peuvent être classées selon qu'elles sont spécifiques à un organe particulier ou non spécifiques et systémiques (Davidson et Diamond, 2001; Castiblanco *et al.*, 2013) (**Tableau 2**). Les maladies auto-immunes spécifiques à un organe résultent d'une réponse immunitaire dirigée contre un antigène localisé exclusivement dans un organe particulier (Rose, 2014; Cauvi *et al.*, 2015).

Les cellules de l'organe cible peuvent être endommagées directement par des auto-anticorps ou par des lymphocytes T autoréactifs, en effet, de nombreuses maladies comme le diabète de type 1, la myasthénie grave, la thyroïdite et le pemphigus entrent dans cette catégorie spécifique à un organe (Elkon et Casali, 2008; Narayanappa et Guruprasad, 2024).

**Tableau 2.** Classification des maladies auto-immunes (Nilsson *et al.*, 2006).

Maladies auto-immunes spécifiques d'organe	Maladies auto-immunes systémiques ou non spécifiques d'organe
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabète de type 1</li> <li>- Thyroïdite auto-immune</li> <li>- Myasthénie</li> <li>- Maladies bulleuses auto-immunes</li> <li>- Vitiligo</li> <li>- Rétinite auto-immune</li> <li>- Cytopénies auto-immunes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lupus systémique</li> <li>- Syndrome de Sjögren</li> <li>- Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>- Sclérodémie</li> <li>- Connectivite mixte</li> <li>- Vasculite primitive</li> <li>- Poly chondrite atrophiant</li> </ul>

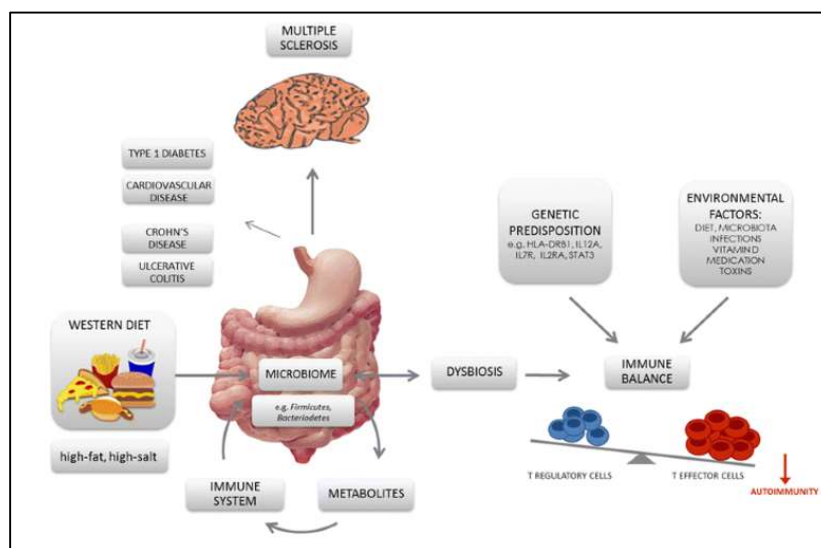
En revanche, les maladies auto-immunes non spécifiques d'organe ou systémiques proviennent d'une réponse immunitaire contre des anticorps répartis dans tout l'organisme (Pisetsky, 2023; Chasov *et al.*, 2024). Ces maladies reflètent un déficit général de régulation immunitaire conduisant à des lymphocytes T et B hyperactifs (Dejaco *et al.*, 2006). Un exemple est le lupus érythémateux systémique résultant d'une production excessive de complexes antigène-anticorps se déposant dans les parois des vaisseaux sanguins de divers organes (Aranow *et al.*, 2019; Leone *et al.*, 2021).

## 2.2. Facteurs favorisant les maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont multifactorielles, résultant d'une interaction complexe entre prédisposition génétique et facteurs environnementaux propices à leur développement (Goris et Liston, 2012; Ceccarelli *et al.*, 2017) (Figure 4).

La prédisposition génétique joue un rôle important, en fait, l'existence de formes familiales et de taux de concordance plus élevés chez les jumeaux monozygotes par rapport aux jumeaux dizygotes et dans la population générale conforte une base génétique (Cooper *et al.*, 1999; Ceccarelli *et al.*, 2017; Jan *et al.*, 2022). Dans la plupart des cas, les maladies auto-immunes sont polygéniques, le terrain génétique étant déterminé par les polymorphismes de nombreux gènes tels que HLA, les gènes du complément, les récepteurs d'immunoglobuline, les gènes d'activation des lymphocytes et les voies de l'apoptose, chacun conférant un risque légèrement à modérément accru (Jan *et al.*, 2022).

De nombreux facteurs environnementaux pourraient également jouer un rôle, souvent identifiés grâce à des études cas-témoins, même si la causalité ne peut être établie de manière définitive (Jörg *et al.*, 2016).



**Figure 4.** La relation entre la prédisposition génétique et les facteurs environnementaux et l'auto-immunité (Jörg *et al.*, 2016).

## 2.3. Mécanismes des maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes naissent d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui l'amène à attaquer les constituants de l'organisme, appelés "auto-antigènes". En temps normal, le système immunitaire protège l'organisme en reconnaissant et en s'attaquant aux pathogènes (microbes, parasites, virus...) sans réagir aux antigènes du soi. Cette absence de réaction est appelée "tolérance immunitaire" (Narayanappa et Guruprasad, 2024).



Plusieurs hypothèses ont été présentées pour développer les mécanismes des maladies auto-immunes :

### 2.3.1. Rupture de la tolérance

La tolérance immunitaire est le résultat d'une "éducation" des lymphocytes B et T au cours de leur maturation. Cependant, cette tolérance peut se rompre, aboutissant à l'autodestruction des constituants du soi et au développement de maladies auto-immunes (Romagnani, 2006; Rayner et Isaacs, 2018; Pircalabioru *et al.*, 2022).

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour tenter d'expliquer les mécanismes à l'origine de la rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis du soi, permettant le déclenchement d'une réaction auto-immune (Charles *et al.*, 2001).

L'une d'entre elles suggère qu'une réaction croisée, par mimétisme moléculaire entre des antigènes microbiens et des antigènes du soi, pourrait induire une activation inappropriée du système immunitaire contre les composants de l'organisme (Ercolini et Miller, 2009; Suliman, 2024). Une autre hypothèse évoque l'ignorance immunitaire, où l'exposition à des antigènes normalement isolés du système immunitaire comme ceux du cristallin ou des spermatozoïdes, activerait des lymphocytes T auto-réactifs (Charles *et al.*, 2001; Salaman, 2003).

Un contexte inflammatoire d'origine infectieuse, chimique ou toxique pourrait également fournir les signaux pro-inflammatoires nécessaires à l'activation de ces lymphocytes. Enfin, un défaut des cellules régulatrices CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>, en charge du contrôle des réponses auto-immunes, représenterait une autre piste pour expliquer cette rupture de tolérance (Sakaguchi *et al.*, 2006).

### 2.3.2. Activation des lymphocytes T auto-réactifs

L'activation des lymphocytes T auto-réactifs, qui jouent un rôle clé dans le déclenchement des maladies auto-immunes, requiert une combinaison de trois signaux distincts (Kapsenberg, 2003) (**Figure 5**).

Premièrement, un signal provenant de la présentation d'un antigène peptidique par une molécule HLA, permettant la reconnaissance de cet antigène du soi comme étranger (Cantrell, 2015; Huang *et al.*, 2019). Deuxièmement, l'expression de molécules de co-stimulation comme CD28 et B7 est nécessaire pour amplifier la réponse immunitaire et réguler la survie de ces lymphocytes T auto-réactifs (Esensten *et al.*, 2016 ; Zhang et Vignali, 2016). Enfin, la présence de messagers solubles tels que les cytokines constitue le troisième signal indispensable à leur

activation complète (Cantrell, 2015). Cependant, en l'absence d'un contexte inflammatoire fournissant le deuxième signal de co-stimulation, les lymphocytes T auto-réactifs demeurent inactivés, prévenant ainsi le déclenchement d'une réaction auto-immune incontrôlée (Charles *et al.*, 2001; Valdor et Macian, 2010; Maleki *et al.*, 2022).

### 2.3.3. Effecteurs auto-immuns et les lésions

Une fois activés, les lymphocytes T et B auto-réactifs prolifèrent et se différencient en cellules effectrices capables d'induire des lésions tissulaires par divers mécanismes (Jäger et Kuchroo, 2010; Yoshitomi et Ueno, 2021; Pisetsky, 2023). Un des principaux mécanismes repose sur la production d'auto-anticorps par les lymphocytes B, qui peuvent s'attaquer directement aux cellules et tissus cibles (Hampe, 2012; Cano et Lopera, 2013). L'activation du complément, une cascade de réactions chimiques, représente un autre mécanisme lésionnel pouvant mener à la lyse des cellules (Shen *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2019).

Enfin, les lésions peuvent également résulter d'une réaction d'hypersensibilité de type IV, au cours de laquelle les macrophages et les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques sont activés pour détruire les cellules reconnues comme cibles par le système immunitaire dérégulé (Kadam et Abhang, 2016; Aichele *et al.*, 2022).

Ces différents effecteurs de la réponse auto-immune contribuent ainsi, par des voies distinctes mais complémentaires, au développement des dommages tissulaires caractéristiques des maladies auto-immunes (Huijbers *et al.*, 2014; Theofilopoulos *et al.*, 2017; Thurman et Yapa, 2019).

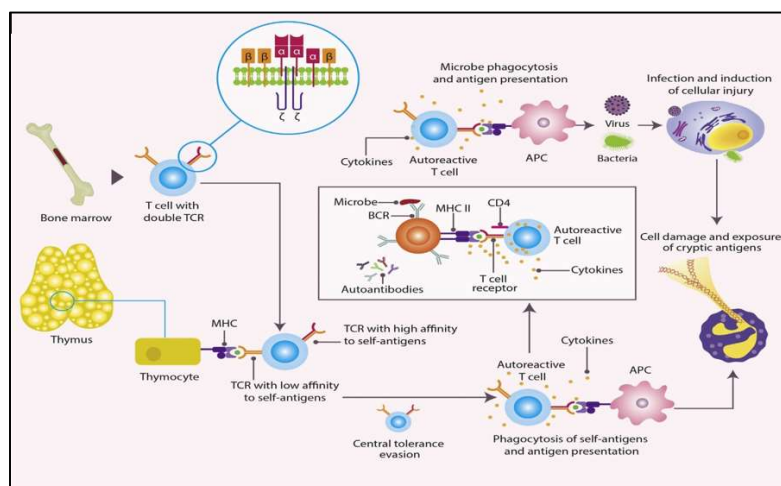


Figure 5. La pathogenèse des maladies auto-immunes (Rojas *et al.*, 2018).

### 2.5. Implications de la vitamine D dans les maladies auto-immunes

Les implications de la vitamine D dans les maladies auto-immunes sont significatives. Des études ont confirmé que la carence en vitamine D est associée à un risque accru de développer des MAI telle que la sclérose en plaques (SEP), le diabète sucré de type 1 (T1DM) et le lupus érythémateux systémique (LES) (Holick, 2007; Prietl *et al.*, 2013; Yang *et al.*, 2013).

Les études ont également évalué le métabolisme de la vitamine D et l'influence des polymorphismes du VDR (FokI, BsmI, TaqI et ApaI) dans les MAI. Par exemple, les porteurs de la forme BsmI ou TaqI ont un risque accru de maladie LES (Yang *et al.*, 2013).

Les récentes recherches ont montrés que la supplémentation en vitamine D peut avoir des effets thérapeutiques sur la gravité et le développement des MAI grâce à leurs actions immunosuppressives (Yang *et al.*, 2013).

**Partie 2**  
**Synthèse sur les travaux**  
**scientifiques choisis**

# **Chapitre 3**

## **Méthodologie suivie dans les travaux choisis**

### 3.1. Objectifs de l'étude

Les objectifs principaux ont été d'évaluer les données prospectives liant les niveaux de vitamine D au risque de développer de futures maladies auto-immunes, et d'évaluer l'effet de la supplémentation en vitamine D sur l'évolution clinique et la gravité de ces maladies chez les adultes affectés.

### 3.2. Questions de recherche traitée

Les questions d'études pour cette révision systématique ont été formulées et inspirées d'autre révision de recommandation de groupe EPOC de la collaboration Cochrane et la méthode PICOT (Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study Type) (Higgins *et al.*, 2023):

**Question 1 :** la vitamine D augmente-t-elle le risque de développer des maladies auto-immunes?

**Question 2 :** comment la supplémentation en vitamine D affecte-t-elle l'évolution clinique et la gravité des maladies auto-immunes?

### 3.3. Présentation de l'étude

Pour atteindre les objectifs de la présente étude, et répondre sur les questions de recherche ciblé, nous avons suivi les recommandations du guide PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) pour conduire cette étude de manière rigoureuse et transparente (Moher *et al.*, 2009).

### 3.4. Sélection d'étude

Les études sont considérées comme admissibles à l'inclusion si elles remplissent les critères d'inclusions et d'exclusions suivants :

#### 3.4.1. Question 1

La vitamine D augmente-t-elle le risque de développer des maladies auto-immunes ?

##### 3.4.1.1. Critères d'inclusions basé sur PICO

- **Population:** Toutes les personnes, sans distinction d'âge, de sexe ou d'origine ethnique.
- **Intervention:** Niveaux de vitamine D mesurés par des analyses de sang ou d'autres biomarqueurs.

- **Comparateur:** Niveaux de vitamine D inférieurs ou dans la plage de référence.
- **Résultats:** Cas incidents de maladies auto-immunes (Sclérose en plaques, Polyarthrite rhumatoïde, Diabète de type 1, Lupus érythémateux disséminé, Maladie inflammatoire de l'intestin, Thyroïdite de Hashimoto, Maladie de Basedow) diagnostiqués au cours du suivi (minimum 6 mois).
- **Type d'étude:** Études de cohortes prospectives, études longitudinales, études transversales ou cas-témoins.

#### 3.4.1.2. Critères d'exclusion basé sur PICO

- **Population:** Études incluant des participants souffrant déjà d'autre maladies que les maladies auto-immunes.
- **Intervention:** Études examinant la supplémentation ou l'intervention en vitamine D.
- **Comparateur:** Études qui ne définissent pas clairement le groupe de comparaison avec des niveaux de vitamine D inférieurs ou dans la plage de référence.
- **Résultats :** Études qui utilisent des critères de diagnostic peu fiables ou non validés pour les maladies auto-immunes.
- Etudes avec une période de suivi inférieure à 6 mois.

#### 3.4.2. Question 2

Comment la supplémentation en vitamine D affecte-t-elle l'évolution clinique et la gravité des maladies auto-immunes ?

##### 3.4.2.1. Critères d'inclusions basé sur PICO

- **Population :** Adultes âgé ( $\geq 18$  ans) atteints de maladies auto-immunes atteints de maladies auto-immunes (par exemple sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, lupus, etc.)
- **Intervention :** Supplémentation en vitamine D (vitamine D2 ou D3 par voie orale, toute posologie et toute durée)
- **Comparateur :** Placebo ou pas de supplémentation en vitamine D

- **Résultat :** Gravité de la maladie auto-immune (mesurée par des échelles spécifiques à la maladie, par exemple l'échelle élargie d'état d'invalidité pour la SEP, le score d'activité de la maladie pour la PR, etc.).
- Type d'étude :
- Essais contrôlés randomisés
- Études observationnelles : Les études de cohorte et les études cas-témoins qui examinent l'association entre les niveaux de vitamine D ou la supplémentation en vitamine D et l'évolution clinique ou la gravité des maladies auto-immunes peuvent fournir des informations supplémentaires.

#### 3.4.2.2. Critères d'exclusion basé sur PICO

##### Population:

- Études portant sur les populations pédiatriques ou adolescentes ( $\leq 18$  ans)
- Études incluant des individus en bonne santé sans maladies auto-immunes
- Études examinant la carence ou l'insuffisance en vitamine D sans supplémentation

##### Intervention:

- Études investiguant les analogues ou les analogues de la vitamine D
- Études examinant les thérapies combinées où la vitamine D n'est pas l'intervention principale

##### Type de l'étude:

- Rapports de cas, séries de cas et études transversales
- Revues, éditoriaux et pièces d'opinion
- Études avec une conception non comparative (par ex. essais à un seul bras)

##### Autres critères d'exclusion commun entre les deux questions de recherche

- Études publiées dans d'autres langues que l'anglais.
- Études avec des données incomplètes ou manquantes.
- Revues, éditoriaux, commentaires et résumés de conférences.

#### 3.5. Processus de sélection des études



La sélection des études pertinentes pour cette étude systématique a suivi un processus rigoureux et transparent en plusieurs étapes, guidé par les recommandations PRISMA (Moher et al., 2009).

### 3.5.1. Identification et suppression des doublons

De Mars 2024 au Avril 2024, une recherche initiale dans les bases de données PubMed et Scopus a permis d'identifier un ensemble d'études potentielles. L'outil de gestion bibliographique Zotero a ensuite été utilisé pour éliminer les doublons de cette liste initiale.

### 3.5.2. Sélection par titres et résumés

Les titres et résumés des études restantes ont été examinés de manière indépendante par les chercheurs à l'aide des outils Rayyan et Systematic Review Accelerator. Cette étape a permis de sélectionner les articles potentiellement pertinents pour l'étude systématique en se basant sur leur concordance avec les questions de recherche.

### 3.5.3. Sélection par lecture complète

Les articles complets sélectionnés à l'étape précédente ont été lus et analysés en profondeur afin d'identifier ceux qui répondaient pleinement aux critères d'inclusion de la revue et qui contenaient suffisamment de données pour répondre aux questions de recherche.

Ce processus de sélection rigoureux, illustré par les diagrammes PRISMA (Figure 6 et Figure 7), a permis de constituer un corpus d'études pertinent et de haute qualité pour l'étude systématique.

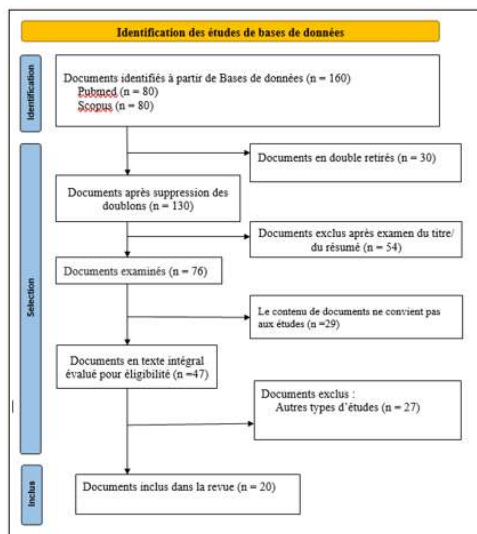


Figure 6. Diagrammes PRISMA pour la première question de recherche.

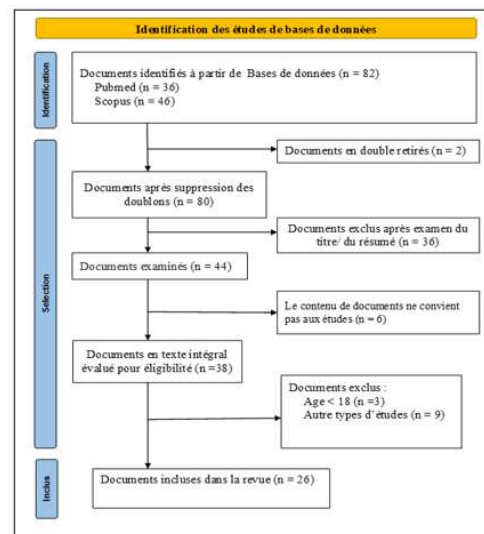


Figure 7. Diagrammes PRISMA pour la deuxième question de recherche.

### 3.6. Stratégie de recherche

Les stratégies de recherches basées sur les mots clés et les opérateurs Booléen :

#### 3.6.1. Mots clés utilisé pour répondre à la première question de recherche

- Vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D
- Autoimmunediseases, Autoimmunedisorders, Autoimmunity
- Risk, Association, Relationship, Development, Incidence
- Cohort study, Prospective study, Longitudinal study, Nested case-control study

Les paragraphes de recherche pour Scopus et PubMed basés sur le modèle fourni sont :

##### A. Paragraphe de recherche sur Scopus

TITLE-ABS-KEY ( ( "vitamin D" OR "25-hydroxyvitamin D" OR "25(OH)D" ) AND ( "autoimmune diseases" OR "autoimmune disorders" OR "autoimmunity" ) AND ( "risk" OR "association" OR "relationship" OR "development" OR "incidence" ) AND ( "cohort study" OR "prospective study" OR "longitudinal study" OR "nested case-control study" ) ) AND ( DOCTYPE ( "ar" ) OR DOCTYPE ( "re" ) ) AND ( LIMIT-TO ( OA , "all" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ).

##### B. Paragraphe de recherche sur PubMed

((("vitamin D"[MeSH Term] OR "25-hydroxyvitamin D"[Supplementary Concept] OR "25(OH)D"[All Fields]) AND ("autoimmune diseases"[MeSH Term] OR "autoimmune disorders"[All Fields] OR "autoimmunity"[All Fields]) AND ("risk"[MeSH Term] OR "association"[MeSH Term] OR "relationship"[MeSH Term] OR "development"[MeSH Term] OR "incidence"[MeSH Term]) AND (("cohort studies"[MeSH Term] OR "prospective studies"[MeSH Term] OR "longitudinal studies"[MeSH Term] OR "nested case-control studies"[All Fields]))).

#### 3.6.2. Mots clés utilisé pour répondre à la deuxième question de recherche

- Autoimmunediseases, Rheumatoidarthritis, Multiple sclerosis, Inflammatoryboweldisease, Systemic lupus erythematosus, Autoimmune conditions , Autoimmunedisorders.
- Vitamin D, Cholecalciferol, Ergocalciferol, Calcitriol, Vitamin D supplementation, Vitamin D therapy
- Placebo, Control

Les paragraphes de recherche pour Scopus et PubMed basés sur le modèle fourni sont :

### A. Paragraphe de recherche sur Scopus

( TITLE-ABS-KEY ( "autoimmune diseases" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "rheumatoid arthritis" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "multiple sclerosis" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Hashimoto's disease" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "systemic lupus erythematosus" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Graves' disease" ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( "cholecalciferol" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "ergocalciferol" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "calcitriol" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "vitamin D supplementation" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "vitamin D therapy" ) ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) OR LIMIT-TO ( DOCTYPE , "re" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) ) AND ( LIMIT-TO ( EXACTKEYWORD , "Article" ) ) AND ( LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2019 ) OR ( PUBYEAR , 2020 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2021 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2022 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2023 ) OR LIMIT-TO ( PUBYEAR , 2024 ) ) AND ( LIMIT-TO ( SUBJAREA , "IMMU" ) ) AND ( LIMIT-TO ( OA , "all" ) )

### B. Paragraphe de recherche sur PubMed

((("autoimmune diseases"[MeSH Terms] OR "Arthritis, Rheumatoid"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR "Hashimoto's Disease"[MeSH Terms] OR "lupus erythematosus, systemic"[MeSH Terms] OR "Graves' Disease"[MeSH Terms]) AND (cholecalciferol[Title/Abstract] OR ergocalciferol[Title/Abstract] OR calcitriol[Title/Abstract] OR ("vitamin D supplementation"[Title/Abstract] OR "vitamin D therapy"[Title/Abstract]))) AND (Clinical Trial[Publication Type] OR Observational Study[Publication Type]))

### 3.7. Extraction des données

Les données ont été extraites de manière indépendante par nous-mêmes et un réviseur qui est notre promotrice à l'aide d'un formulaire d'extraction de données standardisé (Sam bunjak *et al.*, 2017) et conforme aux directives de guide PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (Moher *et al.*, 2009). Les désaccords ont été résolus par discussion ou par l'implication.

Les données générales sont mentionnées en dessous, alors que les données spécifiques pour chaque question de recherche sont détaillées dans le chapitre Résultats et Discussion.

**Caractéristiques de l'étude :** Auteur, Année de publication, Pays, Conception de l'étude, Durée de l'étude

**Participants :** Population étudiée, Taille de l'échantillon, Tranche d'âge, Sexe

**Interventions :** Description de l'intervention , Posologie et durée

**Résultats :** Mesure(s) du critère d'évaluation principal, Mesure(s) des critères d'évaluation secondaires

# **Chapitre 4**

## **Résultats et Discussions**

## 4.1. Résultats et discussion de la première question de recherche (Question 1 : la vitamine D augmente-t-elle le risque de développer des maladies auto-immunes?)

### 4.1.1. Résultats des articles sélectionnés

D'après la première question de recherche, un nombre de 20 articles ont été inclus dans la présente étude systématique.

Le tableau ci-dessous (**Tableau 3**) répertorie les principales caractéristiques des études incluses dans l'étude systématique sur la relation entre le statut en vitamine D et le risque de développer des maladies auto-immunes. Pour chaque étude, le tableau contient les informations suivantes :

- Numéro : Numéro d'identification de l'étude dans le journal.
- Titre : Le titre complet de l'étude.
- Auteur : Le nom de l'auteur principal de l'étude.
- Date de publication : Année de publication de l'étude : Type de conception de l'étude (par exemple, étude cas-témoins, étude de cohorte, étude transversale).
- Maladie auto-immune étudiée : maladie auto-immune spécifique examinée dans l'étude.
- Pays/Région : Le pays/la région où l'étude a été menée.
- Nom de la revue : Le nom de la revue scientifique dans laquelle l'étude a été publiée

**Tableau 3.** Différents études inclus dans la présente étude systématique pour la première question de recherche

N°	Le titre	Auteurs	Date de publication	Conception de l'étude	La maladie auto-immune étudiée	pays	Nom de journal
1	No association of vitamin D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)	Simpson et al	2011	L'étude a utilisé un plan longitudinal	l'auto-immunité des îlots (IA),	États-Unis, plus précisément à Denver, dans le Colorado	Diabetologia
2	Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity	Effraimidis et al	2012	Deux études cas-témoins : étude transversale A et étude longitudinale B.	la maladie thyroïdienne auto-immune (AITD)	Amsterdam	European Journal of Endocrinology
3	Dietary Intake of Vitamin D during Adolescence and Risk of Adult onset Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis	Hiraki et al	2012	Étude de cohorte prospective avec des données longitudinales couvrant une période allant jusqu'à 30 ans.	la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le lupus érythémateux disséminé (LED)	États-Unis	Arthritis Care Research (Hoboken)
4	Hospital admissions for vitamin D related conditions and subsequent immune-mediated disease: record-linkage studies	Ramagopalan et al	2013	Conception d'une étude de cohorte rétrospective analysant les maladies à médiation immunitaire après une admission à l'hôpital.	Toutes les maladies auto-immunes	Angleterre	BMC Medicine
5	Polymorphisms in genetics of Vitamin D metabolism confer susceptibility to ocular Behçet disease in a Chinese Han population	Fang et al	2013	Étude cas-témoins prospective en deux étapes et analyse indépendante. Génotypage par PCR-RFLP et séquençage direct pour vérification	La maladie oculaire de Behçet	Chine	American Journal of Ophthalmology

6	Association Between Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms and Risk of Islet Autoimmunity and Progression to Type 1 Diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY)	Frederiksen et al	2013	Étude observationnelle longitudinale sur des enfants présentant un risque accru de diabète de type 1.	l'auto-immunité (IA) des îlots et de l'évolution vers le diabète de type 1	Denver, dans le Colorado	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
7	Vitamin D Deficiency Is Associated With Inflammation in Older Irish Adults	Laird et al	2014	Enquête observationnelle auprès de 957 adultes irlandais âgés de 60 ans et plus.	l'inflammation chez les personnes âgées	Irlande du Nord, à 55° de latitude nord.	The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism
8	Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up	Schoindre et al	June 10, 2014	Essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.	Le lupus érythémateux disséminé	France	Lupus Science & Medicine
9	Vitamin D and autoimmunity: what happens in autoimmune polyendocrine syndromes?	Bellastella et al	2015	Étude comparative sur les taux de vitamine D dans les syndromes polyendocriniens auto-immuns.	Syndromes polyendocriniens auto-immuns (APS) et diabète de type 1 (DT1) étudiés	Italie	J Endocrinol Invest
10	Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases	Ma et al.,	2015	Étude cas-témoins transversale portant sur des patients atteints de GD ou d'HT récemment diagnostiqués. Étude cas-témoins imbriquée portant sur des femmes euthyroïdiennes développant une PPT après l'accouchement	la maladie de Graves (GD), la thyroïdite de Hashimoto (HT) et la thyroïdite post-partum (PPT)	Chine	Medical Journal of Medicine, ISSN: 0025-7974, DOI: 10.1097MD.0000000000001639
11	Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Children Progressing to Autoimmunity and Clinical Type 1 Diabetes	Mäkinen et al	2016	Étude prospective portant sur 3702 échantillons de sérum provenant de 252 enfants.	Le diabète de type 1 (DT1)	Finlande	The Endocrine Society. Downloaded from press.endocrine.org .

12	Perinatal vitamin D levels are not associated with later risk of developing pediatric-onset inflammatory bowel disease: a Danish case-cohort study.	Thorsen et al	2016	L'étude a utilisé un plan cas-cohorte	la maladie inflammatoire de l'intestin (MII),	au Danemark, en particulier dans la région de Zélande et la région de la capitale du Danemark	Scandinavian Journal of Gastroenterology
13	Association of vitamin D status and clinical and radiological outcomes in a treated MS population in Poland	Wawrzyniak et al	2017	Étude prospective avant-après avec des échantillons prélevés au début et à la fin de l'étude.	La sclérose en plaques (SEP)	Pologne	Brain and Behavior published by Wiley Periodicals, Inc
14	Association between vitamin D deficiency and antinuclear antibodies in middle age and older U.S. adults	Meier et al	2016	Analyse transversale utilisant les données NHANES 2001-2004 sur des adultes américains.	la présence d'anticorps antinucléaires (ANA), qui sont des biomarqueurs de dysfonctionnement immunitaire.	États-Unis	Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention
15	Maternal and neonatal vitamin D status, genotype and childhood celiac disease	Mårild et al	2017	Étude cas-témoins intégrée à l'étude de cohorte norvégienne sur la mère et l'enfant. Étude prospective de cohorte de grossesses basée sur la population menée par l'Institut norvégien	La maladie cœliaque infantile	Norvège	PLOS ONE
16	Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and risk of islet autoimmunity	Norris et al	2017	Étude prospective sur des enfants présentant un risque de diabète de type 1. Étude cas-témoins imbriquée avec échantillonnage des ensembles de risques	l'auto-immunité (IA) des îlots	États-Unis et en Europe,	Diabetes Publish Ahead of Print
17	Vitamin D in individuals before onset of rheumatoid arthritis - relation to vitamin D binding protein and its associated genetic variants	Brink et al	2018	Conception d'une étude cas-témoins imbriquée au sein de la biobanque médicale du nord de la Suède. [1] La plus grande cohorte de sujets présymptomatiques atteints de polyarthrite rhumatoïde étudiée à ce jour	La polyarthrite rhumatoïde	le nord de la Suède	BMC Rheumatology



18	Relationship Between Vitamin D Status and Thyroid Disease in Adults Aged 18-45 Years	Rukiye Nar Esen Avci.	2020	Le document de recherche a utilisé un plan d'étude rétrospectif pour étudier la relation entre le taux de vitamine D et les maladies thyroïdiennes chez les adultes âgés de 18 à 45 ans	es maladies thyroïdiennes, en particulier les maladies thyroïdiennes auto-immunes (AITD) telles que la thyroïdite de Hashimoto et la maladie de Graves	Turquie	International Journal of Medical Biochemistry
19	25(OH)D Levels in Infancy Is Associated With Celiac Disease Autoimmunity in At-Risk Children: A Case-Control Study	Andrén Aronsson et al	2021	Des cohortes cas-témoins imbriquées se sont concentrées sur l'auto-immunité des îlots et le diabète de type 1. Cas et témoins appariés par centre clinique, sexe et antécédents familiaux.	a maladie cœliaque (ACD)	Europe (Finlande, Allemagne, Suède) et aux États-Unis (Colorado, Washington, Géorgie/Floride)	Frontiers in Nutrition
20	Relationship Between a Vitamin D Genetic Risk Score and Autoantibodies Among First-Degree Relatives of Proband With Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus	Vanderlinden et al	2022	Conception d'étude transversale avec des individus positifs et négatifs pour les autoanticorps.	La polyarthrite rhumatoïde (PR) et le lupus érythémateux disséminé (LED)	États-Unis	Frontiers in Immunology

## 4.1.2. Caractéristiques des participants

### 4.1.2.1. Hétérogénéité des populations

#### A. Age

Les études examinées dans le tableau ci-dessous donnent une représentation étendue des plusieurs groupes d'âge, englobant des nourrissons jusqu'aux participants âgées. Par exemple, l'étude (Simpson *et al.*, 2011) suit des enfants depuis 1993, l'étude (Frederiksen *et al.*, 2013) inclut des enfants avec un âge moyen au diagnostic de diabète de type 1 de 8,6 ans, et l'étude (Mäkinen *et al.*, 2016) porte sur des enfants avec un âge médian à la séroconversion de 1,51 an. D'autres études se basent sur des adultes et des personnes âgées, avec des âges moyens/médians allant de 23 ans l'étude (Bellastella *et al.*, 2015) à 60 ans l'étude (Laird *et al.*, 2014). L'étude (Meier *et al.*, 2016) inclut spécialement des adultes âgés de 50 ans et plus. Certaines études couvrent un large éventail d'âges, comme l'étude (Ramagopalan *et al.*, 2013) qui contient des personnes de 15 à 74 ans, et l'étude (Effraimidis *et al.*, 2012) avec des personnes de 18 à 65 ans (**Tableau 4**).

Cette diversité d'âge est importante pour comprendre l'effet de la vitamine D sur les maladies auto-immunes, étant donné que les besoins en vitamine D peuvent varier selon les différentes étapes de la vie. En subdivisant l'analyse en trois catégories essentielles, à savoir les enfants et les nourrissons, les adultes et les personnes âgées, nous pouvons mieux cerner les tendances spécifiques à chaque groupe d'âge. Par exemple, l'effet de la vitamine D sur le risque de maladies auto-immunes peut être distinct chez les enfants et les nourrissons par rapport aux adultes ou aux personnes âgées. Nous veillerons à souligner les limites et les manques de données pour certains groupes d'âge.

**Tableau 4.** Caractéristiques des participants inclus dans la présente étude systématique (1<sup>er</sup> question de recherche)

N°	Taille de l'échantillon	Âge (moyenne/plage)	Sexe (ratio homme/femme)	Durée de suivi
1	L'étude a inclus 2 644 enfants de la cohorte DAISY	Des enfants	/	enfants suivis depuis 1993
2	L'étude a été menée auprès de 803 sujets de la cohorte AITD d'Amsterdam, dont 67 sujets ont développé un anticorps contre la peroxydase thyroïdienne (TPO-Ab)	L'âge moyen au départ des personnes était de 35,5 ans, avec un écart type de 11,5 ans . La cohorte était composée de femmes âgées de 18 à 65 ans	L'étude s'est principalement concentrée sur les femmes	La durée du suivi de l'étude était de 5 ans
3	L'étude a inclus 73 629 participants de l'étude sur la santé des infirmières (NHS) et 45 544 participants de l'étude sur la santé des infirmières II (NHSII).	Âge moyen : 43 ans pour le NHS, 35 ans pour le NHSII. Échelle : le plus âgé avait 65 ans en 1986, le plus jeune avait 40 ans en 1986.	La population étudiée ne comprenait que des femmes du NHS et du NHSII	La durée du suivi a été prolongée jusqu'à près de 30 ans pour les deux cohortes.
4	La cohorte de référence était composée de plus de 8,6 millions	La répartition par âge variait selon les conditions d'exposition, les personnes âgées de 15 à 74 ans étant représentées dans des proportions variables	Le pourcentage de femmes dans les cohortes exposées variait de 48,9 % à 73,1 % selon les différents groupes d'âge	la durée du suivi était de 1999 à 2011
5	Premier stade : 400 patients atteints de la maladie oculaire de Behçet, 600 sujets sains. Deuxième stade : 427 patients atteints de la maladie oculaire de Behçet, 1000 sujets sains	Âge moyen au début de l'uvéïte pédiatrique : 14,08 ans	/	/
6	Au total, 1708 enfants ont participé à l'étude	Âge moyen lors de la première visite positive à l'IA : 3,9 ans. Âge moyen au moment du diagnostic de diabète de type 1 : 8,6 ans. Âge moyen lors de la dernière visite de suivi pour les enfants non diabétiques atteints d'AI : 14,0 ans.	Le ratio femmes/hommes était de 46,8 % à 53,5 %.	suivi prospectif depuis 1993.
7	957 personnes	Age moyen : 60 ans. Tranche d'âge : 60 ans et plus	Le ratio hommes/femmes était de 1:1 dans l'échantillon de l'étude	/

8	L'étude a inclus 170 patients atteints de LED.	Age moyen : 40 ans. Tranche d'âge : 0,5 à 30,9 ans.	Prédominance du sexe féminin avec un ratio de 148:24	La durée du suivi était de 7 mois pour les patients randomisés.
9	Le nombre de patients requis pour chaque groupe est de 23	Âge moyen : 23,2 à 24,0 ans	Rapport hommes/femmes : 51 % d'hommes dans les groupes APS et T1DM	/
10	L'étude inclus :70 personnes atteints de GD et 70 atteints de HT avec 70 cas de contrôles	40.04_15.24(GD) ; 40.11_14.60(HT) ; 41.99_13.31 cas/contrôles	Sexe (femme/homme) 48/22(GD) ; 51/19(HT) ; 49/21(cas/contrôles)	/
11	252 enfants ont participé à l'étude.(126cas/126 contrôles)	Âge médian au moment de la séroconversion 1.51 (0.34 –9.55)Âge médian au moment du diagnostic 4.53 (0.87–14.23)	L'étude a porté sur 64garçons et 62 filles atteints de vitiligo. Les groupes témoins étaient composés de 64garçons et 62filles	La durée du suivi variait de 4.43 (2.96 – 7.73) pour les cas et 6.05 (4.02– 8.14) pour les cas de contrôle.
12	L'étude comprenait un total de 384 paires appariées pour des analyses statistiques inférentielles	Âge au début de la maladie : âge médian de 14 à 15 ans pour la maladie coeliaque, de 11 à 17 ans pour la colite ulcéreuse. Âge de la mère à la naissance de l'enfant : médian de 27 à 32 ans. Âge du père à la naissance de l'enfant : médian de 28 à 36 ans	Le ratio hommes/femmes dans la population étudiée était d'environ 49 % d'hommes et 51 % de femmes. Rapport femmes/hommes : 69:31	/
13	83 patients	Âge moyen : 38,6 ans. Tranche d'âge : 20-61 ans	Le ratio femmes/hommes variait de 1, 25:1 à 2, 31:1.	La période d'étude s'étendait de 2009 à 2014
14	1 012 adultes	L'étude a inclus des adultes âgés de 50 ans et plus.	/	/
15	13 053 enfants participant à l'étude	Âge moyen des enfants participant à l'étude : 5,5 à 9,0 ans	/	La durée du suivi était d'environ cinq ans
16	8 676 enfants présentant un risque génétique accru de diabète de type 1. 376 cas d'auto-immunité chez les îlots et jusqu'à 3 témoins par cas	Âge médian au moment de la séroconversion dans les cas : 21 mois (min2, Q112, Q331, max72) Dans ce cas précis, il est indiqué que dans l'ensemble des cas étudiés, l'âge médian au moment de la séroconversion était de 21 mois. De plus, on sait que l'âge minimum observé était de 2 mois, que le premier quartile était à 11	/	La durée du suivi était d'environ cinq ans

		mois, que le troisième quartile était à 31 mois, et que l'âge maximum observé était de 72 mois. Cela fournit une vue d'ensemble de la distribution des âges au moment de la séroconversion.		
17	Personnes présymptomatiques : 515 Contrôles correspondants : 267	L'âge moyen au moment d'échantillonnage était de 53,3 ans	(150 hommes/365 femmes) personnes présymptomatiques ; (79 hommes/188 femmes) les cas de contrôles	La durée du suivi était de 6,2 ans avant l'apparition des symptômes.
18	L'étude a inclus 1 197 adultes Divisé en groupes euthyroïdien, hypothyroïdie et hyperthyroïdie	Âge moyen : 33,5 ans. Tranche d'âge : 18 à 45 ans.	L'étude a porté sur 77 femmes et 23 hommes	/
19	Au total, 281 ensembles cas-témoins identifiés dans l'étude	Âge médian du premier tTGA positif : 2,8 ans Le CDA s'est développé chez des enfants âgés en moyenne de 2,8 ans	La sex-ratio des femmes était de 51,2 % et la sex-ratio des hommes de 48,8 %.	La durée du suivi était 15 ans
20	189 personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde AaB+ et 181 personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde AaB- de la cohorte SERA. 157 personnes SLE AaB+ et 185 personnes SLE AaB- de la cohorte LFRR.	Age: mean $\pm$ SD : RA aAb+ FDR(51.7 $\pm$ 16.2) RA aAb- FDR(47.4 $\pm$ 15.5) SLE aAb+ FDR(59.2 $\pm$ 15.3) SLE aAb- FDR (55.7 $\pm$ 14.6)	Sex: % femmes : RA aAb+ FDR( 75.7) RA aAb- FDR(86.2) SLE aAb+ FDR(73.9) SLE aAb- FDR(83.8)	/

**DAISY** : Étude sur l'auto-immunité du diabète chez les jeunes. **IA** : Auto-immunité des îlots. **TPO-Ab** : anticorps contre la peroxydase thyroïdienne . **APS** : Syndromes polyendocriniens auto-immuns. **NHS** : Étude sur la santé des infirmières. **T1DM** : type 1 diabetes mellitus. **LED** : Lupus Érythémateux Disséminé, **GD** : Maladie de Basedow., **HT** : Thyroïdite de Hashimoto, **CDA** : Anticorps de la maladie cœliaque. **PR** : polyarthrite rhumatoïde. **SLE** : Systemic Lupus Erythematosus. **SERA** : Études des étiologies de la polyarthrite rhumatoïde, **LFRR** : Registre et Répertoire des Familles Lupus.

## B. Sexe

Les données qui se trouvent dans le tableau (**Tableau 4**) a révélé une prédominance féminine très élevée dans plusieurs études comme par exemple les études (Effraimidis *et al.*, 2012; Hiraki *et al.*, 2012; Meier *et al.*, 2016). D'autres ont une majorité de participantes féminines comme l'étude (Schoindre *et al.*, 2014) avec un ratio de 148:24, ou l'étude (Vanderlinden *et al.*, 2022) où les échantillants de femmes représentent 75,7% à 86,2% des participants selon les sous-groupes. Tandis que d'autres ont des échantillons équilibrés comme l'étude (Laird *et al.*, 2014) avec un ratio 1:1, ou l'étude (Andrén Aronsson *et al.*, 2021) avec 51,2% de femmes et 48,8% d'hommes, ou avec une majorité d'hommes comme l'étude (Bellastella *et al.*, 2015) avec 51% d'hommes dans certaines catégories.

Cette observation met le point sur l'importance d'analyser séparément les données selon le sexe lorsque les effectifs le permettent, surtout dans les études où l'un des sexes est largement dominant. Il est important de savoir les biais potentiels liés à cette surreprésentation des femmes, spécifiquement dans le contexte des maladies auto-immunes qui touchent plus souvent ce groupe.

Notre étude systématique montre une prédominance des femmes atteintes de maladies auto-immunes, ce qui est cohérent avec les informations épidémiologiques. Nombreuses études proposent une relation entre des niveaux bas de vitamine D et un risque croissant de maladies auto-immunes chez les femmes. Bien que moins nombreuses, quelques études indiquent aussi des statuts plus bas de vitamine D chez les hommes atteints de maladies auto-immunes, ce qui pourrait signaler un rôle des hormones sexuelles dans le lien entre vitamine D et auto-immunité (Vasile *et al.*, 2017; Dupuis *et al.*, 2021)

Les études actuelles ne permettent pas de faire une conclusion si les réponses à la vitamine D varient entre les sexes. et d'indiquer la nécessité d'études plus équilibrées pour atteindre une compréhension plus complète de ce lien. Des recherches complémentaires sont obligatoires pour comprendre pleinement le rôle de la vitamine D chez les hommes et les différences potentielles entre les sexes.

## C. Types de maladies auto-immunes

D'après le tableau (**Tableau 4**) nous avons observé une grande diversité de maladies auto-immunes étudiées dans les différentes recherches. Afin d'analyser les résultats de façon approfondie, il est recommandé de regrouper les études par type de maladie, ce qui faciliterait de repérer des associations spécifiques entre la vitamine D et chaque pathologie.

Par exemple dans cette étude systématique nous avons pu classer les études comme suit : Diabète de type 1(Frederiksen et al., 2013; Norris et al., 2018; Simpson et al., 2011) ; Maladies thyroïdiennes auto-immune(Effraimidis et al., 2012) ; Maladie cœliaque(Thorsen et al., 2016) ; Lupus érythémateux disséminé (LED)(Schoindre *et al.*, 2014; Vanderlinden *et al.*, 2022) ; Polyarthrite rhumatoïde(Vanderlinden *et al.*, 2022) ; Vitiligo(Mäkinen *et al.*, 2016) ; Colite ulcéreuse(Thorsen *et al.*, 2016).

Cette classification permettrait l'identification de tendances spécifiques à chaque maladie, révélant ainsi des mécanismes physiopathologiques différents et un rôle potentiellement variable de la vitamine D. Toutefois, il convient de marquer les limites éventuelles, telles que le manque d'informations pour certaines maladies ou la difficulté de reconnaître les différents types de maladies dans les études plus générales.

En regroupant les études par type de maladie auto-immune, notre étude permet d'identifier des relations spécifiques entre la vitamine D et chaque condition auto-immune (Dankers *et al.*, 2017; Daryabor *et al.*, 2023; Sanlier et Guney-Coskun, 2022). Cela permet la formulation de recommandations précisées pour la recherche future et la pratique clinique, mettant en lumière les exigences de supplémentation en vitamine D pour la prévention et les soins des maladies auto-immunes.

#### **D. Durée du suivi**

La durée de suivi des études diffère de 6 mois à 30 ans, ce qui reflète significativement sur les résultats et conclusions. Voici un résumé de l'effet de cette variabilité :

##### Études à Suivi Court (6-12 mois)

- Exemples : Étude(Schoindre *et al.*, 2014) (6 mois)
- Impact :Ne notent pas le développement de maladies auto-immunes à long terme.
- Risquent de manque d'estimation de l'association entre vitamine D et maladies auto-immunes.

##### Études à Suivi moyen (1-5 ans)

- Exemples : Étude (Effraimidis *et al.*, 2012) (5 ans), Études (Mårild *et al.*, 2017) et (Norris *et al.*, 2018) (5 ans), Étude (Brink *et al.*, 2018) (6,2 ans)
- Impact :notent mieux certaines maladies auto-immunes.
- Peuvent encore négliger certaines maladies avec une longue période de latence.

## Études à Suivi Prolongé (&gt;10 ans)

- Exemples : Étude (Hiraki *et al.*, 2012) (30 ans), Étude (Andrén Aronsson *et al.*, 2021) (15 ans), Étude (Simpson *et al.*, 2011) et (Frederiksen *et al.*, 2013) (20+ ans)
- Impact : des remarques suffisantes pour estimer les impacts à long terme de la vitamine D.
- Résultats effectivement plus fiables.

Il est également important de noter que la durée du suivi peut varier en fonction de la maladie auto-immune étudiée. Certaines maladies auto-immunes peuvent se développer plus rapidement que d'autres, ce qui peut influencer la durée du suivi nécessaire pour capturer le développement de la maladie (Miller, 2023).

Le changement de la durée du suivi dans les études incluses dans l'étude systématique est essentiel allant de 6 mois à 30 ans. Cette variabilité peut avoir un effet sur le pouvoir des études à capturer le développement de maladies auto-immunes qui peuvent s'apparaître plusieurs années après l'exposition à la vitamine D.

Les études avec un suivi court pourraient sous-estimer la relation entre la vitamine D et le développement de maladies auto-immunes, car l'influence à long terme de l'exposition à la vitamine D pourraient ne pas être pris en considération (Kriegel *et al.*, 2011).



**Tableau 5.** Aperçu des Méthodes d'Analyse et des Unités de Mesure Utilisées pour la Vitamine D des études inclus du présent travail

N°	Type de dosage	Type d'échantillon sanguin	Unités de mesure	Distribution des niveaux de vitamine D
1	Des essais radio-immunologiques ont été utilisés pour mesurer les auto-anticorps sériques	Plasma	/	/
2	Test immuno-fluoré à résolution temporelle utilisé pour mesurer la TSH sérique et la fT4. Test TRAK utilisé pour mesurer les immunoglobulines inhibitrices de liaison à la thyrotropine (TBII)	Échantillons de plasma et de sérum stockés à -20°C jusqu'à l'analyse, avec des mesures de 25(OH)D et 1,25(OH)2D effectuées à l'aide de la RIA(I125 RIA IA Kit; DiaSorin, Stillwater, MN, USA)	Les niveaux de 25(OH)D sérique ont été mesurés en ng/ml. La carence a été définie comme des niveaux inférieurs à 20 ng/ml et la carence/insuffisance comme des niveaux inférieurs à 30 ng/ml.	La distribution des taux de vitamine D variait entre les cas et les témoins dans l'étude A, les cas ayant des niveaux plus élevés et une prévalence plus faible de déficience, tandis que dans l'étude B, il n'y avait pas de différences significatives dans les taux de vitamine D entre les cas et les témoins.
3	/.	/	UI (Unités Internationales)	La majorité des femmes ont signalé une consommation insuffisante de vitamine D pendant leurs années de lycée, avec seulement un faible pourcentage respectant l'apport quotidien recommandé.
4	Enregistrez les études de couplage à l'aide d'un ensemble de données national anglais couplé sur les statistiques des épisodes hospitaliers	/	/	/
5	Génotypage par réaction en chaîne par polymérase et polymorphisme de restriction de la longueur des fragments (PCR-RFLP) Vérification des génotypes par séquençage direct	Sang total	Échantillons d'ADN génomique	Le document ne fournit pas de données spécifiques sur la répartition des niveaux de vitamine D dans la population étudiée, mais il mentionne que les niveaux sériques de 1,25(OH) 2 D3 étaient trouvés être diminués chez les patients d'uvéite atteints de la maladie de Behçet, du syndrome de VKH et de l'AAU+ spondylarthrite ankylosante+.
6	Des essais radio-immunologiques ont été utilisés pour mesurer les auto-anticorps sériques	Plasma	(ng/mL).	La distribution des niveaux de vitamine D dans la population étudiée variait de 6,7 à 72,0 ng/mL, avec une moyenne de 29,5 ng/mL, et 10,9% des visites avaient des niveaux insuffisants (≤20 ng/mL).

7	Des kits ELISA à haute sensibilité ont été utilisés pour l'analyse des marqueurs inflammatoires. La spectrométrie de masse en tandem par chromatographie liquide a été utilisée pour l'analyse de la vitamine D	Échantillon de sang non jeûné prélevé par ponction veineuse dans un tube de coagulation évacué	Les unités de mesure était nmol/L	La distribution des niveaux de vitamine D dans la population étudiée a montré que les individus avec des niveaux de 25(OH)D sériques déficients avaient des concentrations plus élevées de marqueurs inflammatoires par rapport à ceux avec des niveaux suffisants.
8	Les taux sériques de 25 (OH) D ont été mesurés chez 170 patients atteints de LED. Des analyses univariées et multivariées ont été menées pour évaluer les taux de vitamine D.	Le type d'échantillon sanguin dans l'étude est le sérum.	ng/mL	15,9 % présentaient une carence, 65,9 % une insuffisance et 18,2 % avaient des niveaux optimaux de vitamine D. Le taux sérique moyen de 25(OH)D était de $20,6 \pm 9,8$ ng/mL.
9	La mesure du taux sérique de 25-OHD circulante a été utilisée comme critère de jugement principal	Sérum	Les unités de mesure des niveaux de vitamine D dans l'étude étaient en ng/ml.	Les patients atteints de SAP et de DT1 avaient des niveaux de 25-OHD significativement plus bas par rapport aux témoins en bonne santé, avec la prévalence la plus élevée de carence en vitamine D observée dans le sous-groupe de type 3 du SAP.
10	Taux sériques de 25 (OH) D mesurés par l'ECLA à l'aide de kits commerciaux	Échantillons de sang veineux	Les unités de mesure des niveaux de vitamine D dans l'étude sont en nmol/L..	Les patients atteints de la maladie de Basedow avaient des niveaux de 25(OH)D significativement plus bas par rapport aux témoins. Les patients atteints d'hypothyroïdie avaient également des niveaux de 25(OH)D significativement plus bas par rapport aux témoins. La carence en vitamine D était répandue chez les patients atteints de la maladie de Basedow, de l'hypothyroïdie et de la thyroïdite post-partum par rapport aux témoins.
11	Les concentrations de 25 (OH) D ont été mesurées à l'aide d'un dosage immunoenzymatique. Un kit d'immunoessai commercial a été utilisé pour les analyses du 25 (OH) D	Échantillons de sérum	nanomoles par litre (nmol/L)	La distribution des niveaux de vitamine D dans l'étude n'a pas montré de différences significatives entre les enfants qui ont évolué vers le diabète de type 1 et ceux qui sont restés non affectés.
12	La chromatographie liquide et la spectrométrie de masse en tandem ont été utilisées pour le test. L'extraction en ligne a été réalisée à l'aide d'une colonne à flux turbo Cyclone P 0,5 A de 50 mm.	Le type d'échantillon sanguin utilisé dans l'étude est des échantillons de sang séché néonatal .	Les unités de mesure pour les niveaux de 25(OH)D dans cette étude sont des nmol/L.	La distribution des niveaux de vitamine D variait significativement selon la saison et l'année, avec des niveaux médians de 27,1 nmol/L chez les cas et de 25,7 nmol/L chez les témoins.

	La limite inférieure de quantification était de 4 nmol/L pour le 25 (OH) D3			
13	Un test radio-immuno a été utilisé pour déterminer les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D. Le test Fisher's Exact a été utilisé pour l'analyse statistique des tableaux de contingence. Les taux sériques de 25-hydroxyvitamine D ont été déterminés à l'aide d'un test radio-immunologique (RIA)	Le "Type d'échantillon sanguin"	Les unités de mesure pour les niveaux de vitamine D dans l'étude sont les ng/mL et les nmol/L.	La répartition des niveaux de vitamine D dans le groupe d'étude était la suivante : 63,8 % présentaient une déficience significative en vitamine D (<20 ng/ml), 21,7 % avaient un niveau suboptimal de vitamine D (20-30 ng/ml) et 14,5 % avaient un niveau normal de vitamine D (>30 ng/ml).
14	Le 25 (OH) D sérique mesuré à l'aide d'un kit de radio-immunodosage. ANA mesurée par immunofluorescence à l'aide de cellules HeP-2	Sérum	ng/mL	La répartition des niveaux de vitamine D dans la population étudiée a été catégorisée en tant que carence sévère, carence, insuffisance et normalité en fonction des niveaux de 25(OH)D dans le sérum.
15	Test radio-immunologique compétitif avec un anticorps polyclonal pour la concentration de DBP	Échantillons de sang maternel, échantillons de sang postpartum, échantillons de sang du cordon ombilical	nmol/L	/
16	Essai immunologique chimiluminescent à microparticules (CMIA) ARCHITECT 25-OH sur la vitamine D	Plasma	"nmol/L"	La distribution des niveaux de vitamine D a été mesurée à l'aide de la méthode d'immunoanalyse sur microparticules chimiluminescentes (CMIA) ARCHITECT 25-OH Vitamin D, qui a montré une excellente reproductibilité et concordance avec LC-MS/MS dans la concentration pertinente
17	Concentrations de DBP analysées à l'aide du kit Quantikine ELISA Human Vitamin D BP. ADN génomique extrait pour le génotypage à l'aide des tests TaqMan disponibles dans le commerce	/	Les concentrations de DBP ont été mesurées en mg/L	Il n'y avait aucune différence significative dans les niveaux de vitamine D entre les individus pré-symptomatiques et les témoins.
18	Étude rétrospective sur la vitamine D sérique, les hormones thyroïdiennes et les taux de TSH.	sérum	ng/mL (nanogrammes par millilitre).	La répartition des niveaux de vitamine D variait parmi les différents groupes de statut thyroïdien, l'hyperthyroïdie présentant le niveau moyen le

	Analyse de corrélation entre les taux de vitamine D et les taux sériques d'hormones thyroïdiennes			plus élevé, suivi de l'hypothyroïdie et de l'euthyroïdie.
19	Un test immunologique par microparticules chimiluminescentes a été utilisé pour le type de test	Le type d'échantillon sanguin dans l'étude était du plasma collecté dans des tubes protégés de la lumière. Le total de 25(OH)D dans le plasma ou le sérum a été utilisé comme indicateur du statut en vitamine D.	Unités de mesure : <30 nmol/L, 30-50 nmol/L, 50-75 nmol/L et >75 nmol/L.	Le document ne fournit pas de répartition détaillée des niveaux de vitamine D, mais mentionne que 13,7 % des enfants ont été classés comme déficients dans la petite enfance et 5,3 % dans l'enfance, avec des variations observées entre les pays et les centres cliniques.
20	Tests de génotypage utilisés : Puce à microbilles MEGAEX d'Illumina. et Puce ImmunoChip v1.0.	Le type d'échantillon sanguin dans l'article est des échantillons d'ADN provenant de parents du premier degré (FDR) atteints de polyarthrite rhumatoïde (RA) et de lupus érythémateux disséminé (SLE)..	/	La répartition des niveaux de vitamine D n'est pas explicitement fournie dans l'article, mais l'étude se concentre sur l'influence génétique sur les niveaux de vitamine D et son association avec les maladies auto-immunes..

**TSH** : Hormone Thyroïdienne Stimulante , **CMIA** : immunologique chimiluminescent à microparticules, **TaqMan** ; Une technique d'amplification et de détection d'acides nucléiques utilisée en biologie moléculaire , **DBP** : Protéine de Liaison à la Vitamine D , **25(OH) D** : 25-Hydroxyvitamine D, **PR** : Polyarthrite Rhumatoïde , **ANA** : Anticorps Antinucléaires, **LES** : Lupus Systémique Érythémateux ,**RIA** :radio-immunologique, **HLA** :Antigène leucocytaire humain, **FDR** : Parent au premier degré.,**RA** : **Polyarthrite rhumatoïde.**,**TRAK** :TSH ReceptorAutoantibody, **SLE** :Systemic Lupus Erythematosus, **LED** : Lupus Érythémateux Disséminé, **ELISA** : Dosage immuno-enzymatique, **ECLA** :Dosage immunologique par électrochimiluminescence.

#### 4.1.2.2. Hétérogénéité des Résultats

L'interprétation des résultats de l'étude systématique montre une hétérogénéité importante dans les relations entre les niveaux de vitamine D et le risque de développer des maladies auto-immunes ; Ils diffèrent en fonction du type de maladie auto-immune étudiée ; par exemple dans les études (Ramagopalan *et al.*, 2013; Schoindre *et al.*, 2014; Ma *et al.*, 2015) proposent une association positive entre une carence en vitamine D et un risque croissant de quelques maladies auto-immunes cependant d'autres études (Simpson *et al.*, 2011; Hiraki *et al.*, 2012; Thorsen *et al.*, 2016) n'ont révélé aucune association significative et des différences méthodologiques entre les études concernent la taille, la conception de l'étude, les groupes d'âge ciblés et la diversité de l'échantillon, et les approches de mesure du statut en vitamine D. Des recherches supplémentaires sont essentielles pour clarifier cette relation et mieux comprendre l'effet de la vitamine D dans le développement des maladies auto-immunes.

#### 4.1.3. Limites Méthodologiques

Les études incluses dans la présente étude systématique ont montré plusieurs limites méthodologiques qui touchent la capacité à établir une association causale entre les niveaux de vitamine D et les maladies auto-immunes.

La plupart des études sont transversales, ce qui ne facilite pas de déterminer si la carence en vitamine D est un paramètre causal ou une conséquence de la maladie (Bellastella *et al.*, 2015; Meier *et al.*, 2016). De plus, les facteurs de confusion potentiels tels que l'ethnicité, l'exposition solaire, l'alimentation et l'IMC ne sont pas toujours pris en compte, ce qui peut biaiser les résultats (Ramagopalan *et al.*, 2013; Mårild *et al.*, 2017). Enfin, les méthodes de mesure du statut en vitamine D varient entre les études, avec quelques une utilisant une mesure ponctuelle des niveaux de 25(OH)D et d'autres utilisant des mesures répétées à différents stades.

Le manque de mesure directe de la forme active 1,25(OH)<sub>2</sub>D est aussi une limite importante (Simpson *et al.*, 2011; Schoindre *et al.*, 2014). Ces limites méthodologiques soulignent l'importance de mener des études prospectives et contrôlées pour mieux comprendre l'effet de la vitamine D dans les maladies auto-immunes.

les processus biologiques potentiels par lesquels la vitamine D pourrait influencer le risque de développer des maladies auto-immunes incluent l'immunomodulation (Ramagopalan *et al.*, 2013) et des mécanismes ciblées à chaque maladie. La vitamine D peut diminuer l'inflammation (Wawrzyniak *et al.*, 2017), faciliter la tolérance immunitaire (Frederiksen *et al.*, 2013) et ajuster la réponse immunitaire (Fang *et al.*, 2014), ce qui peut aider à la prévention ou

au ralentissement du développement de maladies auto-immunes. Cependant, des recherches complémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes spécifiques à chaque maladie et pour savoir les niveaux optimaux de vitamine D pour prévenir ou traiter ces maladies.

#### 4.1.4. Importance des Facteurs Génétiques

L'analyse des différentes études mentionnées met en évidence l'importance des facteurs génétiques dans la relation entre la vitamine D et les maladies auto-immunes. Voici une interprétation des facteurs génétiques selon les tableaux (**Tableau 4 et Tableau 5**) :

Les polymorphismes du récepteur de la vitamine D (VDR) peuvent posséder un impact significatif sur la réponse du corps à la vitamine D. Certaines variantes génétiques du VDR peuvent demander un apport plus élevé en vitamine D pour atteindre un statut optimal. Les études (Frederiksen *et al.*, 2013; Fang *et al.*, 2014; Brink *et al.*, 2018) ont révélé que les polymorphismes du VDR étaient liées à des niveaux plus bas de vitamine D chez les patients. Ces résultats proposent que la génétique du VDR peut jouer un rôle crucial dans la régulation du statut en vitamine D et pourrait expliquer pourquoi certaines personnes sont plus susceptibles de développer un manque en vitamine D malgré une exposition adéquate au soleil ou une supplémentation. Ces informations soulignent l'importance de prendre en compte la génétique individuelle du VDR pendant de l'évaluation du statut en vitamine D et de la planification de la supplémentation.

Les gènes de susceptibilité aux maladies auto-immunes peuvent interagir avec le statut en vitamine D pour influencer le risque de développer ces maladies. Des études ont montré que certaines variantes génétiques spécifiques, comme celles du gène DHCR7, sont liées à une susceptibilité croissante à certaines maladies auto-immunes, comme la maladie oculaire de Behçet (Ma *et al.*, 2015). Ces résultats proposent que l'interaction entre les gènes de susceptibilité et le statut en vitamine D peut jouer un effet crucial dans le développement des maladies auto-immunes (Chirumbolo *et al.*, 2017b; Vanderlinden *et al.*, 2022). Ces informations soulignent l'importance de futures recherches pour mieux comprendre les interactions complexes entre la génétique, le statut en vitamine D et le développement des maladies auto-immunes.

#### 4.2. Résultats et discussion de la deuxième question de recherche

(Question 2 comment la supplémentation en vitamine D affecte-t-elle l'évolution clinique et la gravité des maladies auto-immunes ?

D'après la deuxième question de recherche, un nombre de 26 articles ont été inclus dans la présente étude systématique.

Le tableau ci-dessous (**Tableau 6**) répertorie les principales caractéristiques des études incluses dans l'étude systématique sur la relation entre la supplémentation en vitamine D et les maladies auto-immunes. Pour chaque étude, le tableau contient les informations suivantes :

- Numéro : Numéro d'identification de l'étude dans le journal.
- Titre : Le titre complet de l'étude.
- Auteur : Le nom de l'auteur principal de l'étude.
- Date de publication : Année de publication de l'étude
- Maladie auto-immune étudiée : maladie auto-immune spécifique examinée dans l'étude.
- Pays/Région : Le pays/la région où l'étude a été menée.
- Nom de la revue : Le nom de la revue scientifique dans laquelle l'étude a été publiée

Tableau 6. Différents études inclus dans la présente étude systématique pour la deuxième question de recherche

	Titre	Auteur	Date	Type d'étude	Type de MAI	pays	Nom de journal
1	Vitamin D Receptor Gene Polymorphism: An Important Predictor of Arthritis Development	Mukhtar <i>et al</i>	2019	étude observationnelle cas-témoins	rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis (OA)	Pakistan	BioMedResearch International
2	1,25-Dihydroxyvitamin D3 Restrains CD4+ T Cell Priming Ability of CD11c+ Dendritic Cells by Upregulating Expression of CD31	Saul et al., 2019	2019	Étude expérimentale	/	United Kingdom	Frontiers in Immunology
3	MAP7 and MUCL1 Are Biomarkers of Vitamin D3-Induced Tolerogenic Dendritic Cells in Multiple Sclerosis Patients	Navarro-Barriuso <i>et al</i>	2019	Étude observationnelle prospective	multiple sclerosis (MS)	Spain	Frontiers in Immunology
4	Effect of vitamin D on serum markers of bone turnover in SLE in a randomized controlled trial	Tedeschi <i>et al</i>	2019	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	lupus érythémateux systémique	South Carolina	Lupus Science & Medicine
5	Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE)	Camu <i>et al</i>	2019	Étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo,	relapsing-remitting MS (RRMS)	France	Neuroimmunology Neuroinflammation
6	Vitamin D rise enhances blood perfusion in patients with Multiple sclerosis	Müller <i>et al</i>	2019	Observational	multiple sclerosis (MS)	Germany	Journal of Neural Transmission
7	Effects of vitamin D supplements on frequency of CD4+ T-cell subsets in women with Hashimoto's thyroiditis: a double-blind placebo-controlled study	Nodehi <i>et al</i>	2019	Essai contrôlé randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo	Hashimoto's thyroiditis (HT)	Iran	European Journal of Clinical Nutrition Springer nature



8	Can Supplementation with Vitamin D Modify Thyroid Autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and Thyroid Profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's Thyroiditis? A Double Blind, Randomized Clinical Trial	Chahardoli et al	2019	Essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo	Hashimoto's thyroiditis (HT)	Tehran, Iran	HormMetabRes
9	Vitamin D supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis	Holmøy et al	2019	Essai contrôlé randomisé, en double aveugle, conception parallèle, prospectif, contrôlé	multiple sclerosis (MS)	Norway	wiley
10	Selenomethionine potentiates the impact of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid women with Hashimoto's thyroiditis and low vitamin D status	Krysiak et al	2019	Étude interventionnelle prospective	Hashimoto's thyroiditis	Poland	Pharmacological Reports
11	Correlation of different cellular assays to analyze T cell-related cytokine profiles in vitamin D3-supplemented patients with multiple sclerosis	Rolf et al	2019	Etude monocentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, d'un essai multicentrique	multiple sclerosis (MS)	the Netherlands	Molecular Immunology journal
12	Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon $\beta$ -1a	Hupperts et al	2019	Randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, multicentrique	Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (RRMS)	Denmark, Estonia, Finland, Germany, Italy, Latvia, Lithuania, the Netherlands, Norway, Portugal, and Switzerland	Journal Neurology and CBMRT
13	Vitamin D supplementation and serum neurofilament light chain in interferon-beta-1b-treated MS patients	Hänninen et al	2020	Essai contrôlé randomisé en double aveugle	RRMS	Finland	Wiley Periodicals

14	Effects of supplemental vitamin D on muscle performance and quality of life in Graves' disease: A Randomized Clinical Trial	Grove-Laugesen <i>et al</i>	2020	Essai clinique randomisé, en double aveugle	Graves' disease	Denmark	Thyroid
15	Effect of vitamin D supplementation on N-glycanbranching and cellular immunophenotypes in MS	Bäcker-Koduah <i>et al</i>	2020	Étude pilote de phase II randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, multi-sites,	relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS)	Germany	Annals of Clinical and Translational Neurology
16	Vitamin D: does it help Tregs in active rheumatoid arthritis patients.	El-Banna et Gado	2020	Essai contrôlé randomisé avec deux groupes d'intervention et un groupe témoin	Polyarthrite rhumatoïde (PR)	Tanta Egypt	Expert Review of Clinical Immunology
17	Vitamin D/CD46 Crosstalk in Human T Cells in Multiple Sclerosis	Killick <i>et al</i>	2020	Etude <i>in vitro</i>	Multiple Sclerosis (MS)	United Kingdom	Frontiers in Immunology
18	Vitamin D and IFN- $\beta$ Modulate the Inflammatory Gene Expression Program of Primary Human T Lymphocytes	Bianchi <i>et al</i>	2020	Étude expérimentale	Multiple Sclerosis (MS)	Switzerland	Frontiers in Immunology
19	Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol	Lemke et al., 2021	2021	Observational	multiple sclerosis (MS)	Germany	Frontiers in Immunology
20	1,25-dihydroxyvitamin D <sub>3</sub> induces stable and reproducible therapeutic tolerogenic dendritic cells with specific epigenetic modifications	van Megen <i>et al</i>	2021	Essai clinique	Type 1 Diabetes (T1D)	California USA	journal "Cytotherapy"
21	Add-On Effect of Selenium and Vitamin D Combined Supplementation in Early	Gallo <i>et al</i>	2022	Essai d'intervention randomisé, en simple aveugle et contrôlé	Graves' disease and hyperthyroidism	The study was conducted in an area where the upper limit of	Frontiers in Endocrinol

	Control of Graves' Disease Hyperthyroidism During Methimazole Treatment					the normal thyroid volume range is 18 ml in men and 14 ml in women	
22	Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial	Hahn <i>et al</i>	2022	Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo avec un plan factoriel deux par deux.	Rheumatoidarthritis Poly myalgiarheumatica Autoimmunethyroiddisease Psoriasis Otherautoimmunediseases	USA	Journal BMJ
23	Vitamin D3 Priming of Dendritic Cells Shifts Human Neutrophil-Dependent Th17 Cell Development to Regulatory T Cells.	Hafkamp <i>et al</i>	2022	Etude experimentale	autoimmune diseases associated with excessive and pathogenic neutrophil infiltration	Netherlands	Frontiers in Immunology.
24	Randomized phase I trial of antigen-specific tolerizing immunotherapy with peptide/calcitriol liposomes in ACPA+rheumatoid arthritis	Sonigra <i>et al</i>	2022	Essai prospectif de phase I randomisé, monocentrique, en double aveugle contrôlé par placebo, avec trois cohortes	rheumatoidarthritis (RA)	Brisbane Australa	JCI Insight Clinicalmedicine
25	Radiological Benefits of Vitamin D Status and Supplementation in Patients with MS—A Two-Year Prospective Observational Cohort Study	Galus <i>et al</i>	2023	Étude de cohorte observationnelle prospective	multiple sclerosis (MS)	Poland	journal "Nutrients"
26	A Mendelian randomization study of the effect of serum 25-hydroxyvitamin D levels on autoimmune thyroid disease	Yu <i>et al</i>	2023	Étude de randomisation mendélienne	Autoimmunethyroiditis (AIT), autoimmehyperthyroidis m (AIH)	United Kingdom and Finland	Frontiers in Immunology

### 4.2.1. Caractéristiques des participants inclus dans la présente étude (2eme question de recherche)

#### 4.2.1.1. Sévérité de la maladie

Les études utilisent diverses mesures pour déterminer la sévérité de la maladie chez les participants, allant des mesures plus larges comme les niveaux d'anticorps pour la thyroïdite de Hashimoto (Chahardoli *et al.*, 2019) à des indices spécifiques comme le SLEDAI pour le lupus (Tedeschi *et al.*, 2019). Cette variabilité rend difficile la comparaison, par exemple, dans le cas de la sclérose en plaques, certaines études s'appuient sur les taux de rechute ou les lésions IRM, d'autres sur le score EDSS (Expanded Disability Status Scale) étude (Camu *et al.*, 2019), en revanche, l'études (Grove-Laugesen *et al.*, 2020; Hahn *et al.*, 2022), utilisent des résultats rapportés par les malades tels que faiblesse musculaire, échelle de douleur.

Ces différences dans les mesures adoptées rendent difficile la comparaison directe des résultats entre les études, même pour une même maladie. Il est également difficile d'estimer l'impact de la supplémentation en vitamine D sur la sévérité de la maladie, car les valeurs utilisées dans les diverses études peuvent ne pas être comparables. Par exemple, si une étude révèle une diminution de 5 points dans un indice donné, tandis qu'une autre étude révèle une diminution de 20% dans une échelle analogique visuelle pour la douleur, il est difficile de décider quelle étude offre les résultats les plus significatifs cliniquement (**Tableau 7**).

Plusieurs recommandations sont formulées pour surmonter les défis liés à l'évaluation de la sévérité des maladies dans les recherches sur la supplémentation en vitamine D et les maladies auto-immunes. Tout d'abord, il est conseillé d'employer des outils spécifiques à chaque maladie, mais qui sont reconnus et largement acceptés dans le domaine (Guérin *et al.*, 2022). De plus, il est important de privilégier les mesures de résultats largement acceptées et de s'assurer qu'elles soient validées et adaptées au changement.

#### 4.2.1.2. Comorbidités

Les comorbidités sont des facteurs cachés qui peuvent influencer considérablement l'évolution clinique et la gravité des maladies auto-immunes, et donc les résultats des études portant sur la supplémentation en vitamine D. Cependant, certaines études présentent des détails sur les comorbidités chez leurs participants, tandis que d'autres ne les mentionnent pas du tout (Müller *et al.*, 2019; Navarro-Barriuso *et al.*, 2019; Saul *et al.*, 2019). Parmi celles qui les mentionnent, il existe une différenciation dans les types de comorbidités indiquées, certaines se concentrant sur les conditions métaboliques comme l'obésité (Mukhtar *et al.*, 2019) ou le

diabète (Gallo *et al.*, 2022), d'autres sur les problèmes cardiovasculaires (Gallo *et al.*, 2022; Hahn *et al.*, 2022), immunitaires (El-Banna *et al.*, 2020; Grove-Laugesen *et al.*, 2020; Gallo *et al.*, 2022; Hahn *et al.*, 2022 ; Camu *et al.*, 2019) ou rénaux (Grove-Laugesen *et al.*, 2020; Gallo *et al.*, 2022; Hahn *et al.*, 2022). Les rapports incohérents sur les comorbidités compliquent la synthèse des résultats (**Tableau 7**).

Les études suggèrent que les comorbidités peuvent affecter la réponse au traitement par la vitamine D de différentes manières. Certaines conditions peuvent altérer les récepteurs de la vitamine D (VDR) ou le métabolisme de la vitamine D, tandis que d'autres peuvent influencer la réponse globale au traitement (Bochud *et al.*, 2012; Tournadre *et al.*, 2019), masquant ainsi les effets spécifiques de la vitamine D (Mishra *et al.*, 2022). Pour mieux comprendre l'impact des comorbidités, les études futures devraient adopter des rapports standardisés détaillant la gravité, le type et la durée de ces comorbidités. Il serait également nécessaire de mener des études mécanistiques pour examiner l'interaction biologique des comorbidités spécifiques avec la vitamine D (Tournadre *et al.*, 2019).

En fin de compte, étant donné que de nombreux patients atteints de MAI présentent également des comorbidités, ne pas en tenir compte restreint l'application des conclusions des études aux situations réelles. Une étude approfondie des comorbidités est cruciale pour personnaliser les recommandations de supplémentation en vitamine D dans cette population (Abukhalil *et al.*, 2022).

Tableau 7. Caractéristiques des participants inclus dans la présente étude (2eme question de recherche)

N°	Taille de l'échantillon	Âge (moyenne/plage)	Sexe (ratio homme/femme)	Sévérité/stade de la maladie	Comorbidités
1	300 patients (RA) et 316 patient (OA)	RA : âge moyen 38,62 ans, intervalle 35,94 - 41,30. OA : âge moyen 38,98 ans, intervalle 37,42 - 40,55	/	/	L'obésité est liée à l'apparition de l'arthrite et à la progression de la maladie. La carence en vitamine D et le polymorphisme du gène VDR sont associés à l'arthrite.
2	Nombre variable de lymphocytes T CD4 BMDC et Tg4 de souris	Age : 8 semaines à 12 semaines.	100% femelles	L'article aborde l'utilisation potentielle de cellules dendritiques tolérogéniques dans les maladies auto-immunes et inflammatoires chroniques.	/
3	24 donneurs sains et 10 patients atteints de sclérose en plaques (total de 34 échantillons).	/	/	n'est pas explicitement mentionnée dans l'article, car l'accent est mis sur la génération et la caractérisation des cellules dendritiques tolérogéniques induites par la vitamine D3 pour une utilisation potentielle dans le traitement de la sclérose en plaques.	/
4	43 sujets : 28 dans le groupe de vitamine D et 15 dans le groupe placebo.	L'âge moyen était de 39 ans.	/	La gravité/le stade de la maladie dans l'étude a été évaluée en fonction du score de l'indice d'activité de la maladie du lupus érythémateux disséminé (SLEDAI), les sujets présentant un lupus érythémateux disséminé (SLE) inactif (SLEDAI $\leq$ 4) au début de l'étude.	L'inflammation systémique, l'utilisation de glucocorticoïdes, la néphrite lupique, la ménopause précoce et la carence en vitamine D sont des comorbidités potentielles chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé qui affectent la santé osseuse.
5	181 patients	Âge moyen : 36,73 ans. Tranche d'âge : 18 à 65 ans	Femmes : 63,3 %, Hommes : 36,7 %	Patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente présentant une faible concentration sérique de 25OHD. Patients atteints de SEP RR traités par interféron bêta-1a et rechute documentée.	Les comorbidités mentionnées dans l'article incluent l'utilisation de médicaments affectant le métabolisme de la vitamine D, l'hypercalcémie antérieure ou en cours et une fonction rénale anormale.

6	97 patients	Âge : 48,20 ± 12,30 ans	Homme : 26, femme : 71	La sévérité de la maladie chez les patients atteints de sclérose en plaques s'est améliorée grâce à la supplémentation en vitamine D. Les paramètres sanguins ont montré des modifications indiquant une meilleure oxygénation des tissus	/
7	48 patients (HT)	Les participants étaient âgés de 20 à 45 ans	Homme : 0, femme : 48	La supplémentation en vitamine D a amélioré les sous-ensembles de lymphocytes T CD4+ dans la thyroïdite de Hashimoto. Les taux sériques de vitamine D sont liés à la gravité clinique de la maladie HT.	L'étude a pris en compte les comorbidités en excluant les patients atteints de maladies et de conditions spécifiques et en recommandant l'évaluation des niveaux de PTH.
8	42 patients (HT)	Âgemoyen : 36,4 ans	Homme : 0, Femme : 42	La gravité/étape de la maladie dans la thyroïdite de Hashimoto (HT) s'est améliorée, comme l'indique la réduction significative des taux d'anticorps anti-Tg et de TSH avec la supplémentation en vitamine D. Cependant, il n'y a pas eu de réduction significative des taux d'anticorps anti-TPO.	Incluent les maladies auto-immunes, les anomalies de la fonction des enzymes hépatiques, la malnutrition et des plages spécifiques de l'IMC.
9	71 patients (SEP-RR)	Tranche d'âge : 18-50 ans	/	/	Les niveaux de la chaîne légère de neurofilaments en tant que marqueur de dommages axonaux et de dégradation dans la sclérose en plaques.
10	L'étude a inclus 47 femmes euthyroïdiennes atteintes de thyroïdite de Hashimoto	Tranche d'âge : 20 - 45 ans	Femme : 47, homme : 0	La thyroïdite de Hashimoto chez les femmes euthyroïdiennes présentant un faible taux de vitamine D. Les groupes d'étude présentaient des niveaux de gravité similaires pour la thyroïdite de Hashimoto.	/
11	La taille de l'échantillon est N = 27 patients placebo : N = 15.	Âge moyen : groupe vitamine D3 - 39,7 ans, groupe placebo - 35,1 ans	une population exclusivement féminine (n= 27)	La sévérité et le stade de la maladie des participants à l'étude ont été spécifiés comme étant la sclérose en plaques récurrente-rémittente (RMS) selon les critères de McDonald.	/
12	229 patients (116 dans le groupe placebo et 113 dans le groupe à	Âge moyen : 37.4 ans les critères d'éligibilité en	/	/	/

	haute dose de vitamine D3).	termes d'âge pour l'inclusion étaient de 18 à 55 ans.			
13	32 patients (SEP-RR)	Tranche d'âge des patients : 18 à 55 ans	/	Aucune corrélation entre les valeurs EDSS et les concentrations sériques de NfL. La DBO et l'invalidité à l'IRM n'étaient pas corrélées avec la NfL sérique. Activité subclinique de la maladie en IRM associée à des taux plus élevés de SnFL.	/
14	86 participants.	Tranche d'âge : 18-80 ans.	/	La gravité de la maladie dans cette étude est l'hyperthyroïdie, avec des critères spécifiques mentionnés pour sa définition. La faiblesse musculaire et la douleur étaient des plaintes courantes dans la population étudiée, sans différences significatives entre les groupes.	La maladie granulomateuse chronique, l'hypercalcémie, la fonction rénale altérée et la maladie maligne
15	38 patients atteints de (SEP-RR)	Âge moyen : 41,2 ans. Tranche d'âge : 18 à 65 ans.	/	Les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente (SEP-RR).	L'étude portait sur l'effet de la supplémentation en vitamine D chez les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) sous traitement stable par IFN $\beta$ -1b et sans autres maladies auto-immunes ou thérapie immunomodulatrice supplémentaire.
16	La taille de l'échantillon est de 40 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et de 30 volontaires en bonne santé.	Âge (moyenne/plage) : Patients atteints de polyarthrite rhumatoïde - 45,43 ans (33-60) ; Groupe témoin - 43,97 ans (30-58).	Homme : 9, femme : 31	Activité de la polyarthrite rhumatoïde mesurée par le score DAS-28. La gravité de la maladie est évaluée en fonction du pourcentage de Tregs dans le sang périphérique..	Les comorbidités prises en compte dans l'étude comprenaient les maladies allergiques et infectieuses, l'hypercalcémie, l'hypercalciurie, les lithiases rénales, les maladies néoplasiques et l'utilisation antérieure de médicaments spécifiques.
17	La taille de l'échantillon dans l'étude était de 360 000 cellules pour les PBMC (cellules mononucléaires du sang périphérique) <i>ex vivo</i> , avec 140 000	/	/	La gravité de la maladie chez les patients atteints de SEP varie en fonction de l'activation des lymphocytes T. Le stade de la maladie de la SEP peut être influencé par les effets de costimulation du CD46.	/



	cellules par échantillon pour les cellules activées.				
18	/	Tranche d'âge : 32 à 43 ans .	.	La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire chronique du système nerveux central. Les traitements à l'IFN-B et à la vitamine D modulent la plasticité des lymphocytes T et l'expression des gènes.	Une carence en vitamine D est liée à un risque accru de sclérose en plaques. Traitement à l'IFN-b courant pour la sclérose en plaques récurrente-rémittente
19	71 personnes âgées prédiabétiques	/	/	La gravité et le stade de la maladie déterminent le succès du traitement à haute dose de vitamine D.	Résistance à la vitamine D liée aux maladies auto-immunes. Les glucocorticoïdes affectent la régulation de la VDR et la santé des os.
20	Au total, 11 donneurs ont été utilisés pour les études avec trois donneurs de cellules dendritiques de COH, trois d'une étude précédente à LUMC, et cinq de l'essai clinique D-Sense mené à LUMC.	Tranche d'âge : non spécifiée dans le document de recherche	/	/	/
21	42 patients	Âge moyen : 45,8 ans. Tranche d'âge : 21 à 42 ans.	Male: 5, Female: 37	La gravité/le stade de la maladie chez les participants atteints de la maladie de Basedow variait de sévère à légère, avec 44 % classés comme sévères, 36,5 % comme modérés et 19,5 % comme légers. Le groupe d'intervention présentait une maladie plus sévère au début de l'étude.	Les comorbidités mentionnées dans l'article comprennent l'ostéoporose, le diabète, les troubles immunitaires, l'insuffisance rénale, les maladies cardiaques ou pulmonaires, les néoplasies et la malnutrition.
22	25 871 participants ont participé à l'essai.	Âge moyen : 67,1 ans. Tranche d'âge : les participants étaient des hommes de 50 ans et plus et des	Femmes:13 085, hommes: 12 786	Indice de masse corporelle plus bas	Les comorbidités dans l'étude comprennent des facteurs liés à l'âge et des conditions médicales telles que l'insuffisance rénale, la cirrhose, le cancer et les maladies cardiovasculaires.

		femmes de 55 ans ou plus			
23	/	La tranche d'âge n'a pas été spécifiée dans le document de recherche	/	La vitamine D3 est un adjuvant potentiel pour induire la tolérance dans le traitement des troubles auto-immuns, y compris ceux associés à une activité accrue des cellules Th17.	/
24	17 patients	Tranche d'âge des patients : 20 – 64 ans	Femme: 83 %, hommes: 17 %	La gravité de la polyarthrite rhumatoïde est évaluée par les scores DAS28CRP. Les scores DAS28CRP indiquent les niveaux de rémission ou d'activité de la maladie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde.	/
25	L'étude a inclus 133 patients atteints de sclérose en plaques	Âge médian : 40,47 ans	Hommes : 37, femmes : 96.	Sclérose en plaques classée en stades récurrent-rémittente ou progressif primaire.	/
26	AIT : 321 192 personnes d'origine européenne. AIH : 281 683 personnes européennes. GD : 377 277 personnes d'origine européenne.	/	L'article mentionne une prévalence plus élevée de l'AITD chez les femmes mais ne fournit pas de ratio spécifique entre hommes et femmes pour les auteurs.	/	/

**TPO** : Peroxydase thyroïdienne, **RA** : Polyarthrite rhumatoïde, **OA** : Arthrose, **VDR** : récepteur de vitamine D, **SLEDAI** : l'indice d'activité de la maladie du lupus érythémateux disséminé, **HT** : Thyroïdite de Hashimoto, **PTH** : Hormone parathyroïdienne, **anti-Tg** : Anticorps anti-thyroglobuline, **TSH** : Hormone stimulant la thyroïde, **anti-TPO** : Anticorps anti-thyroperoxydase, **EDSS** : Échelle Élargie de l'État de Handicap, **IMC** : Indice de Masse Corporelle, **RMS** : Sclérose en plaques récurrente-rémittente, **McDonald** : critères diagnostiques utilisés pour diagnostiquer la sclérose en plaques (SEP), **IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique, **SnFL**, **NFL** : Chaînes légères de neurofilaments, **IFNβ-1b** : Interféron bêta-1b, **DAS-28** : Score d'activité de la maladie 28, **SEP** : Sclérose En Plaques, **IFN-β** : Interféron bêta, **Th17** : Lymphocytes T auxiliaires de type 17, **CRP** : Protéine C-réactive.

## 4.2.2. Détails des interventions avec la vitamine D

### 4.2.2.1. Dosage et fréquence

Les dosages de la supplémentation en vitamine D dans les études incluses dans notre étude systématique varient considérablement, allant d'une faible dose de 1000 UI/jour (Gallo *et al.*, 2022) à une dose très élevée de 100 000 UI toutes les deux semaines (Camu *et al.*, 2019). Les études (Holmøy *et al.*, 2019; Müller *et al.*, 2019; Hänninen *et al.*, 2020) utilisent des doses hebdomadaires de 20 000 UI de vitamine D3, et d'autres études ont utilisé un schéma posologique de 50 000 UI par semaine (Chahardoli *et al.*, 2019; Nodehi *et al.*, 2019; El-Banna et Gado, 2020; Yu *et al.*, 2023), cela indique que c'est une pratique répandue, alors que le reste des études différait en termes de dose utilisée, qui variait entre 2000 UI et 4000 UI, ainsi que de sa fréquence quotidienne ou hebdomadaire. La plupart des études ont administré la vitamine D quotidiennement ou hebdomadairement, à l'exception de l'étude (Camu *et al.*, 2019) qui a choisi un schéma bimensuel avec une dose de 100 000 UI toutes les 2 semaines (**Tableau 8**).

La forme inactive de la vitamine D3 a été adoptée dans la plupart des études, sauf l'étude (Sonigra *et al.*, 2022) qui a opté pour le calcitriol (**Tableau 8**).

Dans la majorité des études, les doses et les fréquences de la vitamine D utilisées étaient justifiées par des considérations physiologiques, des recommandations cliniques ou des résultats d'études antérieures, par exemple l'étude (Mukhtar *et al.*, 2019) a adopté des doses de vitamine D3 allant de 2000 UI à 4000 UI par jour reposant sur les recommandations de l'Institut de médecine pour les niveaux optimaux de vitamine D (Holick *et al.*, 2011) mais il existe des angles morts sur les dosages et des limites à l'applicabilité dans la vie réelle. La supplémentation en vitamine D s'est avérée plus efficace chez les patients ayant des niveaux initiaux bas de vitamine D dans le sang lorsqu'elle était effectuée avec des doses quotidiennes ou hebdomadaires plus faibles (Martineau *et al.*, 2017) (**Tableau 8**).

Des doses répétées plus faibles aideront également à éviter les effets secondaires potentiels des doses plus élevées de vitamine D, notamment le risque accru de chute signalé chez les patients âgés recevant une seule dose élevée de vitamine D (Sanders *et al.*, 2010), par exemple les risques potentiels d'hypercalcémie dans l'étude (Camu *et al.*, 2019), ont souligné l'importance d'une évaluation minutieuse des avantages et des risques de la supplémentation en vitamine D. Ils ont rapporté que l'hypercalcémie, résultant d'un excès de vit D chez les adultes généralement en bonne santé n'a été constatée que lorsque l'apport quotidien était > 100 000 UI (Souberbielle *et al.*, 2010). De plus, presque toutes les études ont utilisé l'administration

hebdomadaire ou quotidienne du métabolite inactif cholecalciférol (D3) ce qui est associée à une augmentation significativement plus rapide et plus élevée des niveaux sériques de 25(OH) vitamine D par rapport à une administration moins fréquente ou à une dose unique (Corrado *et al.*, 2021) (**Tableau 8**).

#### 4.2.2.2. Durée de l'étude

Les études incluses présentent une variété de durées de supplémentation en vitamine D, allant de quelques semaines à plusieurs années. Les études à court terme ( $\leq 6$  mois), telles que les études (Tedeschi *et al.*, 2019) et (Chahardoli *et al.*, 2019), sont souvent utilisées pour évaluer les premiers effets de la vitamine D sur les fonctions immunitaires et les marqueurs inflammatoires mais présentent des limites importantes. En revanche, les études à long terme, telles que les études (Camu *et al.*, 2019) et (Holmøy *et al.*, 2019) (96 semaines) et l'étude (Hahn *et al.*, 2022), sont essentielles pour évaluer les effets potentiels à long terme de la supplémentation en vitamine D sur l'évolution clinique et la sévérité des maladies auto-immunes (**Tableau 8**).

Les durées des études incluses dans cette étude systématique divergent en fonction du type et du stade des MAI analysés ainsi que de la pertinence des mesures de résultats spécifiques étudiées. Par exemple, l'étude (Tedeschi *et al.*, 2019) sur la SLE, une maladie à progression rapide, nécessite une durée de supplémentation plus courte (12 semaines) pour évaluer les effets immédiats de la vitamine D sur l'activité de la maladie (Magro *et al.*, 2021), tandis que l'étude (Camu *et al.*, 2019) sur la SEP-RR a évalué l'effet de la vitamine D sur l'évolution de l'invalidité à long terme (96 semaines) (**Tableau 8**).

Les effets potentiels de la vitamine D sur le système immunitaire pourraient nécessiter plus de temps pour se manifester complètement. Les études de courte durée risquent donc de manquer ces effets retardés. Même en cas d'observation initiale d'un effet positif, un suivi prolongé est nécessaire pour être sûr que ce n'est pas temporaire (Brennan Laing *et al.*, 2020), et il est difficile de découvrir d'éventuels effets intrus retardés liés à une supplémentation à long terme (Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018).

À l'inverse, les études à long terme sont plus efficaces pour détecter les effets à long terme, qu'ils soient bénéfiques ou néfastes. Cependant, l'une des principales difficultés méthodologiques rencontrées dans les études longitudinales est l'attrition des participants au fil du temps, ce qui peut influencer les résultats (Gustavson *et al.*, 2012). Malgré tout, il a été constaté un manque flagrant d'études de longue durée ( $\geq 5$  ans) pour évaluer les effets

de la supplémentation en vitamine D sur les MAI, ce manque constitue une lacune majeure de la littérature actuelle à souligner lors de cette systématique.

#### 4.2.2.3. Groupes Témoins

Le groupe témoin de l'étude (Mukhtar *et al.*, 2019) est constitué d'individus en bonne santé, sans antécédents familiaux d'arthrite, ce qui ne permet pas de conclure quant à l'efficacité de la vitamine D dans le traitement. De plus, l'étude (Saul *et al.*, 2019) est une expérience *in vitro* utilisant des modèles animaux, tels que des souris femelles, sans groupe témoin humain, fournissant des informations mécanistiques mais ne permettant pas d'évaluer les effets cliniques de la supplémentation en vitD sur les maladies auto-immunes. L'étude (Navarro-Barriuso *et al.*, 2019) utilise des échantillons sanguins de donneurs sains comme groupe témoin, autorisant une comparaison, mais ne traduisant pas l'état physiologique des patients. D'autres études, telles que les études (Holmøy *et al.*, 2019; Tedeschi *et al.*, 2019; Grove-Laugesen *et al.*, 2020) comparent à un groupe placebo de patients atteints de la même maladie auto-immune, avec ou sans traitement, dans le but respectif d'évaluer si la supplémentation en vitD apporte des avantages supplémentaires par rapport au traitement ou d'isoler les effets spécifiques de la vitamine D à haute dose (**Tableau 8**).

Le choix approprié du groupe témoin est l'un des principaux défis pour évaluer l'impact de la supplémentation en vitamine D sur la progression des MAI. L'utilisation d'expérimentations purement *in vitro* ou de groupes témoins sains ne permet pas de tirer des conclusions fiables sur les bénéfices cliniques chez les patients. Plusieurs études soulignent les limites de l'utilisation de groupes témoins sains, telles que la (Marchesini *et al.*, 2017), qui met en évidence que cela pourrait fausser les résultats en raison des variations dans les caractéristiques fondamentales.

En revanche, les essais cliniques contrôlés randomisés par placebo, comme les études (Holmøy *et al.*, 2019; Tedeschi *et al.*, 2019; Grove-Laugesen *et al.*, 2020) représentent le moyen le plus efficace et le plus sûr de fournir des résultats fiables pour évaluer l'efficacité des interventions (vitamine D). Cependant, les essais contrôlés par placebo ont des limites, la mise en aveugle n'est pas toujours efficace car le traitement pourrait avoir des effets secondaires qui le distinguent du placebo, de sorte que l'effet du traitement n'est pas toujours précis (Jaillon, 2007).

Pour les futures recherches, il est essentiel de réaliser d'autres méthodologies, comme les essais tête-à-tête comparant directement la vitamine D à d'autres traitements actifs, car elles

peuvent également fournir des informations précieuses sur l'utilité de la vitamine D dans la vie réelle (Guan *et al.*, 2020).

### 4.2.3. Résultats de supplémentation

#### 4.2.3.1. Polyarthrite rhumatoïde (PR)

L'étude (El-Banna et Gado, 2020) suggère que la supplémentation en vitamine D à 50 000 UI pendant 3 mois augmentait significativement le pourcentage de lymphocytes T régulateurs (Tregs) qui aident à contrôler la réponse immunitaire, et pouvait réduire les scores d'activité de la maladie (DAS-28) (**Tableau 8**).

Ces résultats sont cohérents avec les études précédentes qui ont montré que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentent souvent des niveaux sériques de vitamine D insuffisants (Rossini *et al.*, 2010), et que la supplémentation en vitamine D peut moduler la réponse immunitaire en augmentant les taux de Tregs (Srichomchey *et al.*, 2023). Les Tregs jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'auto-immunité en inhibant les lymphocytes T auto-réactifs (Oparaugo *et al.*, 2023). Une augmentation des Tregs suite à la supplémentation en vitamine D pourrait donc aider à atténuer la réponse auto-immune excessive caractéristique de la PR (Ghaseminejad-Raeini *et al.*, 2023).

#### 4.2.3.2. Sclérose en plaques (SEP)

Plusieurs études (Camu *et al.*, 2019; Hupperts *et al.*, 2019; Galus *et al.*, 2023) ont montré que la supplémentation en vitamine D à forte dose réduisait le nombre de nouvelles lésions cérébrales et améliorait certains paramètres cliniques comme le score EDSS (Camu *et al.*, 2019; Hupperts *et al.*, 2019). L'étude (Killick *et al.*, 2020) a également indiqué que la vitamine D favorisait la différenciation des lymphocytes T régulateurs de type 1 (Tr1), contribuant à la modulation immunitaire. De plus, l'étude (Müller *et al.*, 2019) a confirmé qu'une supplémentation en vitamine D améliorait la perfusion sanguine chez les patients atteints de sclérose en plaques (**Tableau 8**).

Des recherches antérieures indiquent que l'insuffisance en vitamine D a été liée au développement de la sclérose en plaques (Jagannath *et al.*, 2018; Breuer *et al.*, 2019). L'étude (Killick *et al.*, 2020) a présenté des preuves supplémentaires sur les mécanismes potentiels par lesquels la vitamine D pourrait exercer des effets bénéfiques dans la SEP. Cette recherche a démontré que la vitamine D favorisait la différenciation des lymphocytes T régulateurs de type 1 (Tr1), qui jouent un rôle crucial dans la modulation de la réponse immunitaire et la

suppression de l'auto-immunité (Yeh *et al.*, 2020; Gallo *et al.*, 2023). L'augmentation des Tr1 pourrait aider à atténuer la réponse auto-immune excessive qui caractérise la SEP.

La supplémentation en vitamine D améliorerait la perfusion sanguine chez les patients atteints de SEP. Cette amélioration pourrait aider à diminuer les dommages tissulaires et à favoriser la réparation des lésions, ce qui pourrait en partie expliquer les résultats positifs observés sur les paramètres radiologiques et cliniques dans d'autres études. De plus, les études précédentes ont confirmé que la vitamine D possède des propriétés neuroprotectrices, immunomodulatrices et anti-inflammatoires (Sangha *et al.*, 2023; Tripathi et Mishra, 2023), ce qui pourrait être utile dans le traitement de la SEP, une maladie auto-immune affectant le système nerveux central.

Pour confirmer ces résultats prometteurs et déterminer les doses optimales de supplémentation en vitamine D pour le traitement de la SEP, des essais cliniques randomisés contrôlés de plus longue durée et de plus grande envergure sont nécessaires.

#### 4.2.3.3. Thyroïdite de Hashimoto

Les études (Chahardoli *et al.*, 2019; Krysiak *et al.*, 2019; Nodehi *et al.*, 2019) ont évalué l'effet de la supplémentation en vitamine D sur la thyroïdite de Hashimoto. L'étude (Chahardoli *et al.*, 2019) a montré que la supplémentation en vitamine D à 50 000 UI par semaine pendant 3 mois réduisait de manière significative les taux de TSH et d'anticorps anti-TG. L'étude (Nodehi *et al.*, 2019) a révélé qu'une dose similaire améliorait les sous-ensembles de lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et augmentait l'expression de l'IL-10. Enfin, l'étude (Krysiak *et al.*, 2019) a montré que la vitamine D à 4 000 UI/jour pendant au moins 6 mois diminuait les taux d'anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG Ab) et augmentait l'indice SPINA-GT, et que la sélénométhionine renforçait ces effets (**Tableau 8**).

Ces résultats sont cohérents avec les données précédentes qui proposent un rôle de la carence en vitamine D dans les maladies auto-immunes thyroïdiennes (Kivity *et al.*, 2011). Les études mentionnées suggèrent que des doses élevées de vitamine D (50 000 UI/semaine ou 4 000 UI/jour) peuvent être avantageuses pour réduire les taux d'anticorps anti-thyroïdiens et améliorer certains paramètres immunologiques chez les patients souffrant de thyroïdite de Hashimoto.

L'étude de Wang *et al.* (2015) a fait une observation très importante dans leur examen systématique et méta-analyse, suggérant que la supplémentation en vitamine D semble réduire sensiblement les taux d'anti-TPO sans aucun effet secondaire. Cependant, la dose optimale de

25(OH)D (forme circulante de la vitamine D) reste à définir précisément. Plus récemment, autre étude a conclu que les niveaux sériques de 25(OH)D devraient être maintenus au-dessus de 30 ng/ml (75 nmol/l) chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto (Koehler *et al.*, 2019).

Il existe une variabilité dans la réponse à la supplémentation en vitamine D, potentiellement attribuable à des facteurs génétiques. Certains polymorphismes du gène du récepteur de la vitamine D pourraient influencer les niveaux circulants et l'activité de la vitamine D (Xenos *et al.*, 2022). Des études supplémentaires sont nécessaires pour étudier cette variabilité interindividuelle.

#### 4.2.3.4. Diabète de type 1

L'étude de van Megen *et al.* (2021) utilise la vitamine D en association avec la dexaméthasone pour créer des cellules dendritiques tolérantes stables (tolDCs), qui pourraient potentiellement influencer la réponse immunitaire dans le diabète de type 1 (**Tableau 8**).

Les tolDCs sont capables de promouvoir la différenciation des lymphocytes T régulateurs et d'induire une tolérance immunitaire, modulant ainsi la réponse immunitaire dans le diabète de type 1 (DT1) (Fucikova *et al.*, 2019). Bien que prometteuse, la thérapie par tolDCs rencontre des défis translationnels majeurs pour son utilisation clinique. La production de tolDCs stables et leur administration systémique soulèvent des questions de sécurité, d'efficacité et de reproductibilité. En outre, les mécanismes précis d'induction de la tolérance immunitaire par les tolDCs ne sont pas encore entièrement élucidés (Fucikova *et al.*, 2019).

Cependant, certaines études (Rolf *et al.*, 2019; Hänninen *et al.*, 2020) n'ont enregistré aucun effet significatif de la supplémentation en vitamine D, rappelant que les résultats peuvent varier selon les doses utilisées, la durée du traitement et les types de maladies (**Tableau 8**).

En conclusion, bien que les résultats varient, plusieurs études citées dans le tableau indiquent qu'une supplémentation en vitamine D à doses élevées pourrait avoir un impact positif sur l'évolution clinique et la sévérité de certaines MAI, en modulant les réponses immunitaires et en réduisant l'auto-immunité. Néanmoins, des recherches supplémentaires avec des échantillons plus importants et des protocoles standardisés sont nécessaires afin de confirmer ces résultats et de déterminer les doses optimales.

#### 4.2.4. Limitations des études

Les diverses études sur l'effet de la supplémentation en vitamine D sur l'évolution clinique et la gravité des MAI chez les adultes présentent de nombreuses limitations, telles que la petite



taille des échantillons, ce qui affecte la puissance statistique et la généralisation des résultats (Nodehi *et al.*, 2019; Tedeschi *et al.*, 2019). Cela peut être causé par des contraintes de recrutement ou par la disponibilité limitée d'échantillons appropriés. Les échantillons de petite taille réduisent la capacité à repérer des différences significatives et peuvent entraîner des estimations imprécises des effets réels (Tipton *et al.*, 2017; Barch, 2023). De plus, cela limite la généralisation des résultats à la population générale.

D'autres études expriment des limitations liées à la conception de l'étude, telles que l'évaluation d'une dose unique plutôt qu'un essai multidosé ou la courte durée, ce qui peut également entraver l'interprétation des résultats (Hafkamp *et al.*, 2022; Sonigra *et al.*, 2022). Les effets à long terme de la supplémentation en vitamine D peuvent être masqués par une durée d'étude courte. De même, l'analyse d'une seule dose ne permet pas d'explorer les effets de doses variables.

Il a également été signalé comme une limitation les preuves contradictoires ou le manque de preuves sur l'effet des niveaux de 25(OH)D sur les résultats cliniques (Hupperts *et al.*, 2019; Hahn *et al.*, 2022). Des résultats mitigés ou incohérents rendent difficile la compréhension de l'effet réel de la supplémentation en vitamine D (Scragg, 2018). Les défis techniques, comme la disponibilité restreinte d'échantillons ou l'analyse incomplète de certains marqueurs, limitent également la qualité des résultats. L'incapacité d'analyser complètement certains indicateurs clés peut conduire à des conclusions partielles (Taube *et al.*, 2009).

Enfin, la limitation des recherches à des populations particulières, telles que les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de sclérose en plaques, peut restreindre la généralisation des résultats à d'autres maladies auto-immunes.

Tableau 8. Détails des interventions avec la vitamine D

N°	Forme de vitamine D	Dosage/ Durée de la supplémentation	Fréquence d'administration	Voie d'administration	Résultats de supplémentation	Détails du groupe de contrôle
1	Vitamine D3	/	/	/	<p>Le surpoids et l'obésité sont liés de manière significative à l'apparition de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose.</p> <p>Des antécédents familiaux positifs d'arthrite constituent un facteur de risque important.</p> <p>Le polymorphisme du gène VDR est un facteur de risque de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose.</p> <p>Les taux sériques de vitamine D étaient suffisants chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, d'arthrose et de groupe témoin.</p>	Le groupe témoin était composé de 412 individus en bonne santé sans antécédents familiaux d'arthrite négatifs.
2	/	/ 9 jours avec un supplément de 18 heures avant de poursuivre les expérimentations	/	les expériences ont été réalisées en dehors de l'organisme vivant, généralement dans un environnement contrôlé tel qu'une boîte de culture cellulaire ou un tube à essai en laboratoire.	<p>L'expression réduite de CD31 a augmenté la production d'IL-2 dans les lymphocytes T CD4.</p> <p>Diminution de la production accrue de cytokines CD31 dans les lymphocytes T CD4 amorcés.</p>	Utilisation de souris femelles pour les expériences afin d'assurer la standardisation des groupes expérimentaux et le logement des souris issues de différentes portées ensemble.
3	Vitamine D3	/ 6 jours	La fréquence d'administration de la vitamine D3 pour l'induction de vitD3-toIDC était deux fois, les jours 0 et 4.	/	<p>Validation de MAP7 et MUCL1 en tant que biomarqueurs de la VitD3-ToIDC chez les patients atteints de sclérose en plaques.</p> <p>Le profil transcriptomique de la DC chez les patients atteints de sclérose en plaques diffère avant le traitement par VitD3.</p> <p>Les gènes MUCL1 et MAP7 montrent une forte induction dans VitD3-ToIDC.</p>	Le groupe témoin était composé d'échantillons de 24 donneurs sains randomisés obtenus à partir d'une banque de sang à Barcelone, en Espagne, avec des procédures spécifiques de déplétion cellulaire et d'isolement suivies. L'ADN complémentaire des toIDC induites par l'IL-10 et des

						échantillons de mDC de 5 donneurs sains a été obtenu à partir d'une banque de sang à Amsterdam, aux Pays-Bas. Haut du formulaire
4	Vitamine D3	2000 à 4000 UI. Pendant 12 semaines	Quotidiennement	Orale	La vitamine D n'a pas affecté les marqueurs du remodelage osseux chez les sujets atteints de LED. Aucune modification significative du PINP ou du CTX avec la vitamine D. Marqueurs du remodelage osseux similaires dans les groupes recevant de la vitamine D et dans le groupe placebo.	Le groupe témoin de l'étude était composé de 15 sujets atteints de LES qui ont été randomisés pour recevoir un placebo dans l'essai contrôlé randomisé de 12 semaines.
5	Cholecalciferol	100 000 UI administrées toutes les deux semaines, ce qui équivaut à une dosequotidienne de 7143 UI. Pendant 96 semaines.	Le cholécalciférol a été administré toutes les deux semaines pendant 96 semaines sous forme d'une solution buvable contenant 100 000 UI par ampoule. Des visites d'étude ont été réalisées au début, à la semaine 24, à la semaine 48, à la semaine 72 et à la semaine 96.	orale	La réduction du taux de rechute annuel a été favorisée par le cholécalciférol. Le cholécalciférol a montré moins de nouvelles lésions pondérées en T1 et une progression de l'EDSS. Un bon profil de sécurité a été observé avec des effets indésirables équilibrés entre les groupes. Les abandons liés au médicament étaient significativement plus faibles dans le groupe cholécalciférol.	Les détails du groupe témoin dans cette étude impliquaient des patients atteints de SEP-RR qui recevaient un placebo toutes les deux semaines pendant 96 semaines.

6	vitamine D3	Vitamine D3 20 000 I.E. Depot® ou Decrystol® 20000. Pendant 6 mois	/	Orale	Amélioration de la perfusion sanguine due à une élévation de la vitamine D chez les patients atteints de sclérose en plaques. Nombre d'érythrocytes stable et hémoglobine corpusculaire moyenne chez les patients. Diminution des taux d'hématocrite observée après une supplémentation en vitamine D.	le groupe témoin était peut-être composé de patients présentant des caractéristiques similaires à celles du groupe de traitement mais n'ayant pas reçu de supplémentation en vitamine D, à titre de comparaison pour les effets observés d'une élévation de la vitamine D sur les paramètres de perfusion sanguine chez les patients atteints de SEP.
7	Cholecalci ferol (vitamin D3)	La posologie était de 50 000 UI. Pendant 3 mois	Hebdomadaire.	Orale	La supplémentation en vitamine D a amélioré les sous-ensembles de lymphocytes T CD4+ dans la thyroïdite de Hashimoto. Aucun changement significatif dans les cellules Th1, Th2, Tr1 et Th17. L'expression de l'IL-10 a augmenté dans les deux groupes, plus élevée dans le groupe de vitamine D.	Le groupe témoin était composé de 17 patientes atteintes de thyroïdite de Hashimoto qui ont été traitées avec un placebo pendant 3 mois.
8	Cholécalci férol, également connu sous le nom de 1,25-dihydroxy vitamine D3	50 000 UI. Pendant 3 mois	Hebdomadaire.	Orale	La supplémentation en vitamine D a réduit de manière significative les taux de TSH et d'anti-TG Ab. Le groupe placebo a montré une diminution significative des taux de T4	Le groupe témoin de l'étude a reçu un placebo (de l'huile de paraffine comestible) par semaine pendant 3 mois et n'a reçu aucune supplémentation active en vitamine D.
9	Vitamine D3	20 000 UI. Pendant 96 semaines	Hebdomadaire	Orale	La supplémentation en vitamine D n'a pas affecté les niveaux de la chaîne légère des neurofilaments.	Le groupe témoin dans l'étude concernait des patients atteints de sclérose en plaques

						à rechutes-rémittentes qui n'utilisaient pas de traitement immunomodulateur au début de l'étude.
10	Cholécalci férol	4000 UI. Pendant Au moins 6 mois.	Quotidiennement	Orale	La vitamine D a réduit les titres d'anticorps et augmenté l'indice SPINA-GT. La sélénométhionine a renforcé les effets de la vitamine D sur l'auto-immunité thyroïdienne. L'apport en sélénium a amélioré l'impact de la vitamine D sur l'auto-immunité thyroïdienne. Aucune différence significative dans les taux d'hormones entre les groupes d'étude	Le groupe témoin comprennent des femmes euthyroïdiennes atteintes de thyroïdite de Hashimoto et présentant un faible taux de vitamine D, qui n'ont pas reçu de sélénométhionine mais ont été traitées avec des préparations de vitamine D pendant l'étude.
11	Vitamine D3 (cholécalsci férol)	4000UI/Jour. Pendant environ 16 semaines	Quotidiennement	Orale	Le résultat de l'étude était l'absence d'effet significatif des suppléments de vitamine D3 sur la plupart des cytokines mesurées, à l'exception d'une diminution de la concentration de TNF- $\alpha$ dans les surnageants de culture.	Les participants ont été répartis en un groupe vitamine D3 et un groupe placebo, le groupe vitamine D3 recevant 4000 UI/jour de gouttes de vitamine D3.
12	Vitamine D3 (cholécalsci férol)	14,007 UI. Pendant La durée de la supplémentation dans l'étude était du 15 février 2011 au 11 mai 2015, avec des visites prévues aux semaines 4, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84 et 96.	Quotidiennement	Orale	La supplémentation en vitamine D3 à haute dose n'a pas montré de différence statistiquement significative dans l'état de NEDA-3 par rapport au placebo à 48 semaines, mais elle était associée à de meilleurs résultats IRM et à une réduction du nombre de lésions de CUA.	Le groupe témoin de l'étude était composé de patients atteints de SEP-RR traités avec de l'IFN- $\beta$ -1a SC plus un placebo.
13	Vitamine D3 (cholécalsci férol)	20000 UI. Pendant 52 semaines.	Hebdomadaire	Orale	Les taux de SNFL sont similaires dans les groupes recevant de la vitamine D et ceux recevant le placebo. SnFL plus élevé chez les patients présentant des lésions augmentant le gadolinium.	15 participants qui ont reçu un placebo dans l'essai randomisé finlandais sur la vitamine D.

					Le SnFL était en corrélation avec l'augmentation du volume de la lésion au départ. Aucune corrélation entre le SNFL et l'IRM, la DBO ou le handicap.	
14	Cholécalci férol	70 mg/jour (2 800 UI) decholécalférol. Pendant 9 mois.	Quotidiennement	Orale	Aucune différence significative de masse maigre n'a été observée. L'activité physique n'était pas statistiquement différente au départ, à trois et à neuf mois	Le groupe témoin comprennent l'administration d'un placebo en plus du traitement ATD standard, avec une randomisation assurant une répartition équilibrée des participants et aucune différence significative dans les caractéristiques initiales entre le groupe de supplémentation en vitamine D et le groupe placebo.
15	Vitamine D3	Cholécalciférol à haute dose (20 400 UI) et à faible dose (400 UI). Pendant 18mois.	Tous les deux jours	Orale	Une dose élevée de vitamine D a réduit la ramification des N-glycanes sur les lymphocytes T et NK. La vitamine D à faible dose n'a pas affecté la ramification des N-glycanes. La vitamine D n'a pas modifié de manière significative les fréquences des cellules immunitaires.	Les détails du groupe témoin impliquaient des patients atteints de SEP-RR qui ont été randomisés dans des groupes de supplémentation en cholécalférol à dose élevée ou faible en fonction du sexe et des taux sériques de 25(OH)D.
16	Vitamin D3	50000 UI. Pendant 3 mois.	/	Orale	La supplémentation en vitamine D a augmenté de manière significative le pourcentage de Tregs chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde active. L'élévation des Tregs est liée à une réduction significative du score DAS-28	Dans l'étude, il y avait 30 volontaires en bonne santé, dont 20 étaient des femmes et 10 étaient des hommes.
17	1,25-dihydroxy vitamin D3 (1,25(OH) 2D3)	La dose de 1,25(OH)2D3 utilisée dans l'étude était de $10^{-7}$ M.	/	L'incubation in vitro avec les cellules dendritiques.	La vitamine D favorise les cellules Tr1 grâce à la diaphonie des CD46, améliorant ainsi la modulation immunitaire. La supplémentation en vitamine D est en corrélation avec les niveaux	Les détails du groupe témoin comprennent des patients au stade de la rechute-rémission (RRMS) ainsi que des donneurs sains appariés en termes d'âge et de sexe.

					d'expression du CD46 chez les patients atteints de sclérose en plaques. Le 1,25 (OH) 2D3 favorise la différenciation de Tr1 et module les réponses des lymphocytes T.	
18	Vitamine D3 (1 $\alpha$ ,25-dihydroxy vitamine D3)	100 nM.	Les traitements à la vitamine D a été administrés une fois au début de l'expérience le jour 0 et n'ont pas été répétés tout au long de la période de culture.	/	Les traitements ont modulé la plasticité des lymphocytes T mémoires et influencé la production de cytokines. L'IFN-b et la vitamine D ont eu un impact sur l'expression des gènes et la prolifération des lymphocytes T.	Les détails du groupe témoin comprennent du sang périphérique de donneurs sains et des sous-ensembles de cellules T de mémoire de patients atteints de sclérose en plaques à rechutes-rémittentes.
19	Vitamin D 3 (cholecalci ferol)	Les dosages varient, avec les doses thérapeutiques de vitamine D les plus élevées pouvant atteindre jusqu'à 1000 UI	Quotidiennement	Orale	Un traitement à haute dose de vitamine D est bénéfique pour les maladies auto-immunes comme la sclérose en plaques. L'hypothèse de résistance à la vitamine D est confirmée par des preuves cliniques.	Les détails du groupe témoins impliquent des individus qui ont été supplémentés avec différentes doses de vitamine D
20	1,25-dihydroxy vitamin D3 (VD3)	10 <sup>-8</sup> M	/	/	Cellules dendritiques tolérogènes thérapeutiques stables et reproductibles présentant des modifications épigénétiques. TolDC non affectés par le statut du DT1, présentant un phénotype stable et semi-mature. Les modifications épigénétiques contribuent à la stabilité et au fonctionnement des TolDC.	/
21	Vitamine D3	7000 UI. Pendant 6 mois	Hebdomadaire	Orale.	La supplémentation en sélénium et en vitamine D a entraîné une réduction plus importante du FT4. Les scores de qualité de vie se sont améliorés grâce à la polythérapie.	Le groupe témoin était composé de patients qui ont reçu une monothérapie par MMI sans supplémentation supplémentaire en sélénium et en vitamine D.

22	Cholécalci férol (vitamine D3)	2000 UI. Pendant La durée de la supplémentation était de médiane de 5,3 ans.	Quotidiennement	Orale	La vitamine D a réduit les maladies auto-immunes de 22 % en cinq ans. Les acides gras oméga 3 ont réduit le taux de maladies auto-immunes de 15 %. Les deux traitements ont montré des effets plus importants que le groupe de référence.	Les détails du groupe témoin impliquaient des participants recevant des placebos pour à la fois la vitamine D et les acides gras oméga-3, appariés au groupe de traitement en fonction du sexe, de la race et des groupes d'âge quinquennaux. Les participants du groupe témoin devaient limiter l'utilisation de vitamine D provenant de sources extérieures et renoncer aux suppléments d'huile de poisson.
23	Vitamine D3	/ La durée de la supplémentation en VD3 dans l'étude était de 2 heures les jours 5 à 7 de la génération des cellules dendritiques (DCs).	/	L'incubation in vitro avec les cellules dendritiques.	L'amorçage VD3 améliore le développement des Treg et limite la différenciation des cellules Th17.  Augmentation de l'expression des CD69 et CD39, favorisant l'activation et la fonction des Treg. Les CD amorcées par VD3 réduisent l'expression du CD83 et de l'IDO tout en améliorant la production d'IL-10.	Le groupe témoin était constitué de cellules dendritiques dérivées de monocytes (DCs) générées à partir de la fraction de monocytes de prélèvements sanguins de donneurs sains, qui n'avaient pas été préalablement exposées à la VD3.
24	Calcitriol	Dosage dans l'étude : Volume de 1 mL : 42 µg de CII et 0,6 µg de calcitriol Volume de 0,3 mL : 12,6 µg de CII et 0,18 µg de calcitriol Volume de 3 mL : 126 µg de CII et 1,8 µg de calcitriol. La durée de la supplémentation dans l'étude s'est étalée entre le 9	La fréquence d'administration dans l'étude était une fois par voie sous-cutanée dans 3 cohortes avec une dose sentinelle : placebo, 1 mL, 0,3 mL ou 3 mL.	Injection sous-cutanée	DEN-181 bien toléré, réduction du nombre de lymphocytes T spécifiques du CIT-VIM, augmentation du nombre de lymphocytes T spécifiques du CII Effets immunomodulateurs observés, modifications des sous-ensembles de lymphocytes T et activité de la maladie Réduction de l'ACPA VDG, modifications des cytokines, pas de modification significative du nombre de cellules	Le groupe témoin dans l'étude a reçu un traitement placebo et a présenté quelques événements indésirables, notamment une élévation des enzymes hépatiques, des ecchymoses au site d'injection et une synovite articulaire.



		novembre 2017 et le 31 mars 2019.				
25	Vitamine D3	de 1000 à 4000 UI	Quotidiennement	Orale	Aucune corrélation significative entre les taux de vitamine D et le statut d'invalidité. La vitamine D est associée à une diminution du nombre de nouvelles lésions T2-w en IRM.	/
26	Vitamine D3	50 000 UI et 2 800 UI	d'une supplémentation hebdomadaire de 50 000 UI de vitamine D et d'une supplémentation de 2 800 UI par jour	/	Réduction du risque d'AIT avec augmentation des taux sériques de 25 (OH) D. Aucune association causale avec l'AIH et la GD.	/

**VDR** : Récepteur de la vitamine D, **IL-2** Interleukine-2, **MAP7**: Microtubule Associated Protein 7, **MUCL1** (Mucin Like 1) : Une protéine de type mucine, **ToLDC** : Cellules dendritiques tolérantes, **DC**: Cellules dendritiques, **ADN** : Acide Désoxyribonucléique, **mDC**: Cellules dendritiques myéloïdes, **LED** : Lupus Érythémateux Disséminé, **EDSS** : ExpandedDisabilityStatusScale, **SEP-RR** : Sclérose en Plaques Récurrente-Rémittente, **Th1, Th17** : T Helper Type 1, type 17, **TSH** (ThyroidStimulating Hormone) : L'hormone thyrotrope, **anti-TG** : Anticorps anti-Thyroglobuline, **SPINA-GT**:StructureParameterInferenceApproach - Thyroid'sGeneralizedTrophic Factor, **NEDA-3** (No Evidence of Disease Activity-3) : Aucune preuve d'activité de la maladie-3, **IRM**: Imagerie par Résonance Magnétique, **CUA**: Clinical Utility Assessment, **SNFL** : Neurofilaments légers dans le sérum, **IFN-B-1** : Interféron bêta-1, **SC** : Cellules souches, **ATD** : Maladies auto-immunes de la thyroïde, **NK** : Cellules tueuses naturelles, **Tregs** : Lymphocytes T régulateurs, **DAS-28** : Score d'activité de la maladie pour 28 articulations, **Tr1** : Lymphocytes T régulateurs de type 1, **DT1** : Diabète de type 1, **FT4** : Thyroxine libre, **ACPA** : Anticorps anti-peptides citrullinés, **VDG** : Gène du récepteur de la vitamine, **GD** : Maladie de Graves, **AIH** : Hépatite auto-immune, **AIT** : Thyroïdite auto-immune.

# **Conclusion**

### Conclusion

En résumé, notre étude systématique a permis d'estimer les données prospectives liant les niveaux de vitamine D au risque de développer de futures maladies auto-immunes, ainsi que l'impact de la supplémentation en vitamine D sur l'évolution clinique et la sévérité de ces maladies chez les adultes atteints.

Concernant la première question de recherche, les études analysées n'ont pas permis d'établir un lien clair entre des niveaux bas de vitamine D et une augmentation du risque de maladies auto-immunes. Quelques tendances suggèrent même un effet protecteur potentiel, mais les résultats restent mitigés et peu concluants.

Pour la deuxième question, les essais cliniques examinant la supplémentation en vitamine D chez les personnes atteints de maladies auto-immunes donnent des effets variables selon les pathologies. Globalement, un apport supplémentaire semble bénéfique pour diminuer certains symptômes et ralentir la progression de la maladie, cependant les preuves demeurent insuffisantes pour former des conclusions définitives.

Cette étude met en évidence nombreuses limites, spécifiquement l'hétérogénéité des études, les faibles échantillons et la difficulté à contrôler tous les paramètres confondants. Des recherches supplémentaires rigoureuses, avec des cohortes plus importantes et sur le long durée, sont nécessaires pour expliquer les relations complexes entre vitamine D et maladies auto-immunes.

Dans les perspectives futures, il serait pertinent d'investiguer les mécanismes immunomodulateurs précis de la vitamine D et d'explorer son interaction avec d'autres paramètres génétiques et environnementaux. Une meilleure compréhension de ces processus pourrait ouvrir la voie à de nouvelles pistes thérapeutiques prometteuses pour la prévention et la prise en charge des maladies auto-immunes.

# **Références bibliographiques**

## Références bibliographiques

- Acar, S., Özkan, B., Acar, S., & Özkan, B. (2021). Vitamin D Metabolism. In *Vitamin D*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.97180>
- Adams, J. S., Ren, S., Liu, P. T., Chun, R. F., Lagishetty, V., Gombart, A. F., Borregaard, N., Modlin, R. L., & Hewison, M. (2009). Vitamin D-Directed Rheostatic Regulation of Monocyte Antibacterial Responses. *The Journal of Immunology*, *182*(7), 4289-4295. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803736>
- Adorini, L., Penna, G., Giarratana, N., & Uskokovic, M. (2003). Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases. *Journal of Cellular Biochemistry*, *88*(2), 227-233. <https://doi.org/10.1002/jcb.10340>
- Aichele, P., Neumann-Haefelin, C., Ehl, S., Thimme, R., Cathomen, T., Boerries, M., & Hofmann, M. (2022). Immunopathology caused by impaired CD8+ T-cell responses. *European Journal of Immunology*, *52*(9), 1390-1395. <https://doi.org/10.1002/eji.202149528>
- Andrén Aronsson, C., Liu, X., Norris, J. M., Uusitalo, U., Butterworth, M. D., Koletzko, S., Virtanen, S. M., Erlund, I., Kurppa, K., Hagopian, W. A., Rewers, M. J., She, J.-X., Toppari, J., Ziegler, A.-G., Akolkar, B., Krischer, J. P., & Agardh, D. (2021). 25(OH)D Levels in Infancy Is Associated With Celiac Disease Autoimmunity in At-Risk Children : A Case–Control Study. *Frontiers in Nutrition*, *8*, 720041. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.720041>
- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the Immune System. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*, *59*(6), 881-886. <https://doi.org/10.231/JIM.0b013e31821b8755>
- Aranow, C., Diamond, B., & Mackay, M. (2019). Systemic Lupus Erythematosus. In *Clinical Immunology* (p. 685-704.e1). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00051-X>
- Arnson, Y., Amital, H., & Shoenfeld, Y. (2007). Vitamin D and autoimmunity : New aetiological and therapeutic considerations. *Annals of the Rheumatic Diseases*, *66*(9), 1137-1142. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.069831>
- Autoimmune Diseases. (2014). In *Primer to the Immune Response* (p. 517-552). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385245-8.00019-4>
- Bäcker-Koduah, P., Infante-Duarte, C., Ivaldi, F., Uccelli, A., Bellmann-Strobl, J., Wernecke, K.-D., Sy, M., Demetriou, M., Dörr, J., Paul, F., Ulrich Br, t, A., & er. (2020). Effect of vitamin {D} supplementation on {N}-glycan branching and cellular immunophenotypes in {MS}. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *7*(9), 1628--1641. <https://doi.org/10.1002/acn3.51148>
- Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D : Modulator of the immune system. *Current Opinion in Pharmacology*, *10*(4), 482-496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>
- Bellastella, G., Maiorino, M. I., Petrizzo, M., De Bellis, A., Capuano, A., Esposito, K., & Giugliano, D. (2015). Vitamin D and autoimmunity : What happens in autoimmune polyendocrine syndromes? *Journal of Endocrinological Investigation*, *38*(6), 629-633. <https://doi.org/10.1007/s40618-014-0233-z>
- Bianchi, N., Emming, S., Zecca, C., & Monticelli, S. (2020). Vitamin {D} and {IFN}- $\beta$  {Modulate} the {Inflammatory} {Gene} {Expression} {Program} of {Primary} {Human} {T} {Lymphocytes}. *Frontiers in Immunology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.566781>
- Bikle, D. D. (2000). Vitamin D : Production, Metabolism and Mechanisms of Action. In K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, ... D. P. Wilson (Éds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
- Briceno Noriega, D., & Savelkoul, H. F. J. (2021). Vitamin D and Allergy Susceptibility during Gestation and Early Life. *Nutrients*, *13*(3), 1015. <https://doi.org/10.3390/nu13031015>
- Brink, M., Johansson, L., Nygren, E., Ärlestig, L., Hultdin, J., & Rantapää-Dahlqvist, S. (2018). Vitamin D in individuals before onset of rheumatoid arthritis—Relation to vitamin D binding protein and its associated genetic variants. *BMC Rheumatology*, *2*(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s41927-018-0033-8>

- Calcium, I. of M. (US) C. to R. D. R. I. for V. D. and, Ross, A. C., Taylor, C. L., Yaktine, A. L., & Valle, H. B. D. (2011). Overview of Vitamin D. In *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. National Academies Press (US). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56061/>
- Campbell, F. C., Xu, H., El-Tanani, M., Crowe, P., & Bingham, V. (2010). The Yin and Yang of vitamin D receptor (VDR) signaling in neoplastic progression : Operational networks and tissue-specific growth control. *Biochemical Pharmacology*, 79(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.09.005>
- Camu, W., Leheret, P., Pierrot-Deseilligny, C., Hauteceur, P., Besserve, A., Jean Deleglise, A.-S., Payet, M., Thouvenot, E., & Souberbielle, J. C. (2019). Cholecalciferol in relapsing-remitting {MS} : {A} randomized clinical trial ({CHOLINE}). *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 6(5). <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000597>
- Cano, R. L. E., & Lopera, H. D. E. (2013). Introduction to T and B lymphocytes. In *Autoimmunity : From Bench to Bedside [Internet]*. El Rosario University Press. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459471/>
- Cantrell, D. (2015). Signaling in Lymphocyte Activation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(6), a018788. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a018788>
- Cardwell, G., Bornman, J. F., James, A. P., & Black, L. J. (2018). A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D. *Nutrients*, 10(10), 1498. <https://doi.org/10.3390/nu10101498>
- Castiblanco, J., Arcos-Burgos, M., & Anaya, J.-M. (2013). Introduction to Genetics of Autoimmune Diseases. In *Autoimmunity : From Bench to Bedside [Internet]*. El Rosario University Press. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459433/>
- Cauvi, D. M., Hultman, P., & Pollard, K. M. (2015). Autoimmune Models☆. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.02004-3>
- Ceccarelli, F., Agmon-Levin, N., & Perricone, C. (2017). Genetic Factors of Autoimmune Diseases 2017. *Journal of Immunology Research*, 2017, 1-2. <https://doi.org/10.1155/2017/2789242>
- Chahardoli, R., Saboor-Yaraghi, A.-A., Amouzegar, A., Khalili, D., Vakili, A. Z., & Azizi, F. (2019). Can {Supplementation} with {Vitamin} {D} {Modify} {Thyroid} {Autoantibodies} ({Anti}- {TPO} {Ab}, {Anti}-{Tg} {Ab}) and {Thyroid} {Profile} ({T3}, {T4}, {TSH}) in {Hashimoto}'s {Thyroiditis} ? {A} {Double} {Blind}, {Randomized} {Clinical} {Trial}. *Hormone and Metabolic Research = Hormon- Und Stoffwechselforschung = Hormones et Metabolisme*, 51(5), 296--301. <https://doi.org/10.1055/a-0856-1044>
- Charles A Janeway, J., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001a). Autoimmune responses are directed against self antigens. In *Immunobiology : The Immune System in Health and Disease. 5th edition*. Garland Science. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27155/>
- Charles A Janeway, J., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001b). Self-tolerance and its loss. In *Immunobiology : The Immune System in Health and Disease. 5th edition*. Garland Science. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27174/>
- Chasov, V., Zmievskaia, E., Ganeeva, I., Gilyazova, E., Davletshin, D., Khaliulin, M., Kabwe, E., Davidyuk, Y. N., Valiullina, A., Rizvanov, A., & Bulatov, E. (2024). Immunotherapy Strategy for Systemic Autoimmune Diseases : Betting on CAR-T Cells and Antibodies. *Antibodies*, 13(1), Article 1. <https://doi.org/10.3390/antib13010010>
- Chen, J. S., Sambrook, P. N., March, L., Cameron, I. D., Cumming, R. G., Simpson, J. M., & Seibel, M. J. (2008). Hypovitaminosis D and parathyroid hormone response in the elderly : Effects on bone turnover and mortality. *Clinical Endocrinology*, 68(2), 290-298. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.03040.x>
- Chirumbolo, S., Bjørklund, G., Sboarina, A., & Vella, A. (2017a). The Role of Vitamin D in the Immune System as a Pro-survival Molecule. *Clinical Therapeutics*, 39(5), 894-916. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.021>
- Chirumbolo, S., Bjørklund, G., Sboarina, A., & Vella, A. (2017b). The Role of Vitamin D in the Immune System as a Pro-survival Molecule. *Clinical Therapeutics*, 39(5), 894-916. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.021>
- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016a). Vitamin D : Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological Reviews*, 96(1), 365-408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>

- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016b). Vitamin D : Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological Reviews*, *96*(1), 365-408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
- Cooper, G. S., Miller, F. W., & Pandey, J. P. (1999). The Role of Genetic Factors in Autoimmune Disease : Implications for Environmental Research. *Environmental Health Perspectives*, *107*, 693. <https://doi.org/10.2307/3434329>
- Cui, A., Zhang, T., Xiao, P., Fan, Z., Wang, H., & Zhuang, Y. (2023). Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022 : A pooled analysis of 7.9 million participants. *Frontiers in Nutrition*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1070808>
- Dankers, W., Colin, E. M., van Hamburg, J. P., & Lubberts, E. (2017). Vitamin D in Autoimmunity : Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. *Frontiers in Immunology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00697>
- Daryabor, G., Gholijani, N., & Kahmini, F. R. (2023). A review of the critical role of vitamin D axis on the immune system. *Experimental and Molecular Pathology*, *132-133*, 104866. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2023.104866>
- Davidson, A., & Diamond, B. (2001). Autoimmune Diseases. *New England Journal of Medicine*, *345*(5), 340-350. <https://doi.org/10.1056/NEJM200108023450506>
- Dejaco, C., Duftner, C., Grubeck-Loebenstien, B., & Schirmer, M. (2006). Imbalance of regulatory T cells in human autoimmune diseases. *Immunology*, *117*(3), 289-300. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02317.x>
- Dimitrov, V., & White, J. H. (2017). Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *453*, 68-78. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.04.010>
- Dominguez, L. J., Farruggia, M., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2021). Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency : Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*, *11*(4), 255. <https://doi.org/10.3390/metabo11040255>
- Dupuis, M. L., Pagano, M. T., Pierdominici, M., & Ortona, E. (2021). The role of vitamin D in autoimmune diseases : Could sex make the difference? *Biology of Sex Differences*, *12*(1), 12. <https://doi.org/10.1186/s13293-021-00358-3>
- Džopalić, T., Božić-Nedeljković, B., & Jurišić, V. (2021). The role of vitamin A and vitamin D in modulation of the immune response with a focus on innate lymphoid cells. *Central-European Journal of Immunology*, *46*(2), 264-269. <https://doi.org/10.5114/ceji.2021.103540>
- Effraimidis, G., Badenhoop, K., Tijssen, J. G. P., & Wiersinga, W. M. (2012). Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *European Journal of Endocrinology*, *167*(1), 43-48. <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0048>
- El-Banna, H. S., & Gado, S. E. (2020). Vitamin {D} : Does it help {Tregs} in active rheumatoid arthritis patients. *Expert Review of Clinical Immunology*, *16*(8), 847--853. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1805317>
- Elkon, K., & Casali, P. (2008). Nature and functions of autoantibodies. *Nature clinical practice. Rheumatology*, *4*(9), 491-498. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0895>
- Ercolini, A. M., & Miller, S. D. (2009). The role of infections in autoimmune disease. *Clinical & Experimental Immunology*, *155*(1), 1-15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2008.03834.x>
- Esensten, J. H., Helou, Y. A., Chopra, G., Weiss, A., & Bluestone, J. A. (2016). CD28 Costimulation : From Mechanism to Therapy. *Immunity*, *44*(5), 973-988. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.020>
- Esterle, L., Rothenbuhler, A., & Linglart, A. (2014a). Rôle de la vitamine D et risque de maladies auto-immunes/cancers. *OCL*, *21*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1051/ocl/2013056>
- Esterle, L., Rothenbuhler, A., & Linglart, A. (2014b). Rôle de la vitamine D et risque de maladies auto-immunes/cancers. *OCL*, *21*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1051/ocl/2013056>
- Fairweather, D., & Rose, N. R. (2004). Women and Autoimmune Diseases1. *Emerging Infectious Diseases*, *10*(11), 2005-2011. <https://doi.org/10.3201/eid1011.040367>
- Fang, J., Hou, S., Xiang, Q., Qi, J., Yu, H., Shi, Y., Zhou, Y., Kijlstra, A., & Yang, P. (2014). Polymorphisms in Genetics of Vitamin D Metabolism Confer Susceptibility to Ocular Behçet Disease in a Chinese Han Population. *American Journal of Ophthalmology*, *157*(2), 488-494.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.10.010>

- Fleet, J. C. (2017). The Role of Vitamin D in the Endocrinology Controlling Calcium Homeostasis. *Molecular and cellular endocrinology*, 453, 36-45. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.04.008>
- Fleet, J. C. (2022). Vitamin D-Mediated Regulation of Intestinal Calcium Absorption. *Nutrients*, 14(16), 3351. <https://doi.org/10.3390/nu14163351>
- Fletcher, J., Bishop, E. L., Harrison, S. R., Swift, A., Cooper, S. C., Dimeloe, S. K., Raza, K., & Hewison, M. (2022). Autoimmune disease and interconnections with vitamin D. *Endocrine Connections*, 11(3), e210554. <https://doi.org/10.1530/EC-21-0554>
- Frederiksen, B. N., Kroehl, M., Fingerlin, T. E., Wong, R., Steck, A. K., Rewers, M., & Norris, J. M. (2013). Association Between Vitamin D Metabolism Gene Polymorphisms and Risk of Islet Autoimmunity and Progression to Type 1 Diabetes : The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(11), E1845-E1851. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2256>
- Gallo, D., Mortara, L., Veronesi, G., Cattaneo, S. A., Genoni, A., Gallazzi, M., Peruzzo, C., Lasalvia, P., Moretto, P., Bruno, A., Passi, A., Pini, A., Nauti, A., Lavizzari, M. A., Marinò, M., Lanzolla, G., T, a, M. L., Bartalena, L., & Piantanida, E. (2022). Add- {On} {Effect} of {Selenium} and {Vitamin} {D} {Combined} {Supplementation} in {Early} {Control} of {Graves}' {Disease} {Hyperthyroidism} {During} {Methimazole} {Treatment}. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 886451. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.886451>
- Galus, W., Chmiela, T., Walawska-Hrycek, A., & Krzystanek, E. (2023). Radiological {Benefits} of {Vitamin} {D} {Status} and {Supplementation} in {Patients} with {MS}- {A} {Two}- {Year} {Prospective} {Observational} {Cohort} {Study}. *Nutrients*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/nu15061465>
- Ghaseminejad-Raeini, A., Ghaderi, A., Sharafi, A., Nematollahi-Sani, B., Moossavi, M., Derakhshani, A., & Sarab, G. A. (2023). Immunomodulatory actions of vitamin D in various immune-related disorders : A comprehensive review. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.950465>
- Goris, A., & Liston, A. (2012). The Immunogenetic Architecture of Autoimmune Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 4(3), a007260. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007260>
- Grove-Laugesen, D., Cramon, P. K., Malmstroem, S., Ebbehoj, E., Watt, T., Hansen, K. W., & Rejnmark, L. (2020). Effects of {Supplemental} {Vitamin} {D} on {Muscle} {Performance} and {Quality} of {Life} in {Graves}' {Disease} : {A} {Randomized} {Clinical} {Trial}. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 30(5), 661-671. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0634>
- Hafkamp, F. M. J., Taanman-Kueter, E. W. M., van Capel, T. M. M., Kormelink, T. G., & de Jong, E. C. (2022). Vitamin {D3} {Priming} of {Dendritic} {Cells} {Shifts} {Human} {Neutrophil}- {Dependent} {Th17} {Cell} {Development} to {Regulatory} {T} {Cells}. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.872665>
- Hahn, J., Cook, N. R., Alex, er, E. K., Friedman, S., Walter, J., Bubes, V., Kotler, G., Lee, I.-M., Manson, J. E., & Costenbader, K. H. (2022). Vitamin {D} and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease : {VITAL} randomized controlled trial. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 376, e066452. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-066452>
- Hampe, C. S. (2012). B Cells in Autoimmune Diseases. *Scientifica*, 2012, 1-18. <https://doi.org/10.6064/2012/215308>
- Hänninen, K., Jääskeläinen, O., Herukka, S.-K., & Soilu-Hänninen, M. (2020). Vitamin {D} supplementation and serum neurofilament light chain in interferon-beta-1b-treated {MS} patients. *Brain and Behavior*, 10(9), e01772. <https://doi.org/10.1002/brb3.1772>
- Heine, G., Anton, K., & Worm, M. (2002). 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits anti-CD40 plus IL4-mediated IgE production in vitro. *European Journal of Immunology - EUR J IMMUNOL*, 32, 3395-3404. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(2002012\)32:123.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/1521-4141(2002012)32:123.0.CO;2-I)
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, & Page MJ. (2023, août). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4*. <https://training.cochrane.org/handbook>
- Hii, C. S., & Ferrante, A. (2016). The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients*, 8(3), Article 3. <https://doi.org/10.3390/nu8030135>



- Hiraki, L. T., Munger, K. L., Costenbader, K. H., & Karlson, E. W. (2012). Dietary intake of vitamin D during adolescence and risk of adult-onset systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*, *64*(12), 1829-1836. <https://doi.org/10.1002/acr.21776>
- Holick, M. F. (2007). Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, *357*(3), 266-281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- Holmøy, T., Røsjo, E., Zetterberg, H., Blennow, K., Lindstrøm, J. C., Steffensen, L. H., & Kampman, M. T. (2019). Vitamin {D} supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*, *139*(2), 172--176. <https://doi.org/10.1111/ane.13037>
- Huang, C., Zhu, H.-X., Yao, Y., Bian, Z.-H., Zheng, Y.-J., Li, L., Moutsopoulos, H. M., Gershwin, M. E., & Lian, Z.-X. (2019). Immune checkpoint molecules. Possible future therapeutic implications in autoimmune diseases. *Journal of Autoimmunity*, *104*, 102333. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102333>
- Huijbers, M. G., Lipka, A. F., Plomp, J. J., Niks, E. H., Van Der Maarel, S. M., & Verschuuren, J. J. (2014). Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse : The role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *Journal of Internal Medicine*, *275*(1), 12-26. <https://doi.org/10.1111/joim.12163>
- Hupperts, R., Smolders, J., Vieth, R., Holmøy, T., Marhardt, K., Schlupe, M., Killestein, J., Barkhof, F., Beelke, M., & Grimaldi, L. M. E. (2019). Randomized trial of daily high-dose vitamin {D}(3) in patients with {RRMS} receiving subcutaneous interferon  $\beta$ -1a. *Neurology*, *93*(20), e1906--e1916. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008445>
- Isaia, G., Giorgino, R., Rini, G. B., Bevilacqua, M., Maugeri, D., & Adami, S. (2003). Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy : Clinical consequences and risk factors. *Osteoporosis International*, *14*(7), 577-582. <https://doi.org/10.1007/s00198-003-1390-7>
- Jäger, A., & Kuchroo, V. K. (2010). Effector and Regulatory T-cell Subsets in Autoimmunity and Tissue Inflammation. *Scandinavian Journal of Immunology*, *72*(3), 173-184. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02432.x>
- James, J., Weaver, V., & Cantorna, M. T. (2017). Control of circulating IgE by the vitamin D receptor in vivo involves B cell intrinsic and extrinsic mechanisms. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, *198*(3), 1164-1171. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601213>
- Jan, H., Arafah, A., Alsuwayni, B., Hussein, I., Alhossan, A., Ali, S., & Rehman, M. (2022). *Gene polymorphisms and their role in autoimmunity* (p. 143-168). <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-90053-9.00009-9>
- Jäpelt, R. B., & Jakobsen, J. (2013a). Vitamin D in plants : A review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in Plant Science*, *4*, 136. <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00136>
- Jäpelt, R. B., & Jakobsen, J. (2013b). Vitamin D in plants : A review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in Plant Science*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00136>
- Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2012). 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1) : Its important role in the degradation of vitamin D. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *523*(1), 9-18. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.003>
- Jörg, S., Grohme, D. A., Erzler, M., Binsfeld, M., Haghikia, A., Müller, D. N., Linker, R. A., & Kleinewietfeld, M. (2016). Environmental factors in autoimmune diseases and their role in multiple sclerosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, *73*(24), 4611-4622. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2311-1>
- Ka, M. M., Diop, M. M., Leye, A., Leye, Y., Toure, P. S., Berthe, A., Dia, D. G., Dioussé, P., & Diop, B. M. (2017). La problématique des Maladies Auto-immunes en Afrique. *Revue Africaine de Médecine Interne*, *4*(1-1), Article 1-1.
- Kadam, C. Y., & Abhang, S. A. (2016). Apoptosis Markers in Breast Cancer Therapy. In *Advances in Clinical Chemistry* (Vol. 74, p. 143-193). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2015.12.003>
- Kapsenberg, M. L. (2003). Dendritic-cell control of pathogen-driven T-cell polarization. *Nature Reviews Immunology*, *3*(12), 984-993. <https://doi.org/10.1038/nri1246>
- Khammissa, R. a. G., Fourie, J., Motswaledi, M. H., Ballyram, R., Lemmer, J., & Feller, L. (2018). The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. *BioMed Research International*, *2018*, e9276380. <https://doi.org/10.1155/2018/9276380>

- Killick, J., Hay, J., Mor, i, E., Vermeren, S., Kari, S., Angles, T., Williams, A., Damoiseaux, J., & Astier, A. L. (2020). Vitamin {D}/{CD46} {Crosstalk} in {Human} {T} {Cells} in {Multiple} {Sclerosis}. *Frontiers in Immunology*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.598727>
- Kochi, Y. (2016). Genetics of autoimmune diseases : Perspectives from genome-wide association studies. *International Immunology*, *28*(4), 155-161. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxw002>
- Kriegel, M. A., Manson, J. E., & Costenbader, K. H. (2011). Does Vitamin D Affect Risk of Developing Autoimmune Disease? : A Systematic Review. *Seminars in arthritis and rheumatism*, *40*(6), 512-531.e8. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2010.07.009>
- Krysiak, R., Kowalczke, K., & Okopień, B. (2019). Selenomethionine potentiates the impact of vitamin {D} on thyroid autoimmunity in euthyroid women with {Hashimoto}'s thyroiditis and low vitamin {D} status. *Pharmacological Reports : PR*, *71*(2), 367--373. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.12.006>
- Laird, E., McNulty, H., Ward, M., Hoey, L., McSorley, E., Wallace, J. M. W., Carson, E., Molloy, A. M., Healy, M., Casey, M. C., Cunningham, C., & Strain, J. J. (2014). Vitamin D Deficiency Is Associated With Inflammation in Older Irish Adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *99*(5), 1807-1815. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3507>
- Landrier, J.-F. (2014). Vitamine D : Sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL*, *21*(3), Article 3. <https://doi.org/10.1051/ocl/2014001>
- Lemke, D., Klement, R. J., Schweiger, F., Schweiger, B., & Spitz, J. (2021). Vitamin {D} {Resistance} as a {Possible} {Cause} of {Autoimmune} {Diseases} : {A} {Hypothesis} {Confirmed} by a {Therapeutic} {High}-{Dose} {Vitamin} {D} {Protocol}. *Frontiers in Immunology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.655739>
- Leone, P., Prete, M., Malerba, E., Bray, A., Susca, N., Ingravallo, G., & Racanelli, V. (2021). Lupus Vasculitis : An Overview. *Biomedicines*, *9*(11), 1626. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111626>
- Li, Y., Zhao, Q., Liu, B., Dixon, A., Cancio, L., Dubick, M., & Dalle Lucca, J. (2019). Early complementopathy predicts the outcomes of patients with trauma. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, *4*(1), e000217. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2018-000217>
- Ložnjak Švarc, P., Rahimi, M., Tønnesen, J., Corell, D. D., Petersen, P. M., Hyldig, G., & Jakobsen, J. (2022). Bio-Fortified Pork Cracklings with UVB LED Tailored Content of Vitamin D3. *Foods*, *11*(5), 726. <https://doi.org/10.3390/foods11050726>
- Ma, J., Wu, D., Li, C., Fan, C., Chao, N., Liu, J., Li, Y., Wang, R., Miao, W., Guan, H., Shan, Z., & Teng, W. (2015). Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid Diseases. *Medicine*, *94*(39), e1639. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001639>
- Mäkinen, M., Mykkänen, J., Koskinen, M., Simell, V., Veijola, R., Hyöty, H., Ilonen, J., Knip, M., Simell, O., & Toppari, J. (2016). Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in Children Progressing to Autoimmunity and Clinical Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *101*(2), 723-729. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3504>
- Maleki, A., Manhapra, A., Mousa, H. M., & Foster, C. S. (2022). Regulation of Immune Responses. In D. M. Albert, J. W. Miller, D. T. Azar, & L. H. Young (Éds.), *Albert and Jakobiec's Principles and Practice of Ophthalmology* (p. 819-835). Springer International Publishing. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-42634-7\\_332](https://doi.org/10.1007/978-3-030-42634-7_332)
- Mårild, K., Tapia, G., Haugen, M., Dahl, S. R., Cohen, A. S., Lundqvist, M., Lie, B. A., Stene, L. C., & Størdal, K. (2017). Maternal and neonatal vitamin D status, genotype and childhood celiac disease. *PLOS ONE*, *12*(7), e0179080. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179080>
- Martin, A. (2001). The "apports nutritionnels conseillés (ANC)" for the French population. *Reproduction Nutrition Development*, *41*(2), 119-128. <https://doi.org/10.1051/rnd:2001100>
- Mazahery, H., & von Hurst, P. R. (2015). Factors Affecting 25-Hydroxyvitamin D Concentration in Response to Vitamin D Supplementation. *Nutrients*, *7*(7), 5111-5142. <https://doi.org/10.3390/nu7075111>
- Meier, H. C. S., Sandler, D. P., Simonsick, E. M., & Parks, C. G. (2016). Association between Vitamin D Deficiency and Antinuclear Antibodies in Middle-Aged and Older U.S. Adults. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, *25*(12), 1559-1563. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0339>

- Miller, F. W. (2023). The Increasing Prevalence of Autoimmunity and Autoimmune Diseases : An Urgent Call to Action for Improved Understanding, Diagnosis, Treatment and Prevention. *Current opinion in immunology*, 80, 102266. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2022.102266>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses : The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Mora, J. R., Iwata, M., & Von Andrian, U. H. (2008). Vitamin effects on the immune system : Vitamins A and D take centre stage. *Nature Reviews Immunology*, 8(9), 685-698. <https://doi.org/10.1038/nri2378>
- Mukhtar, M., Sheikh, N., Suqaina, S. K., Batool, A., Fatima, N., Mehmood, R., & Nazir, S. (2019). Vitamin {D} {Receptor} {Gene} {Polymorphism} : {An} {Important} {Predictor} of {Arthritis} {Development}. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8326246>
- Müller, T., Lohse, L., Blodau, A., & Frommholz, K. (2019). Vitamin {D} rise enhances blood perfusion in patients with multiple sclerosis. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)*, 126(12), 1631--1636. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-02093-x>
- Narayanappa Koppala, S., & Guruprasad, V. (2024). Overview of Autoimmunity : Classification, Disease Mechanisms, and Etiology. *Turkish Journal of Immunology*, 93-105. <https://doi.org/10.4274/tji.galenos.2024.13008>
- Navarro-Barriuso, J., Mansilla, M. J., Quirant-Sánchez, B., Ardiaca-Martínez, A., Teniente-Serra, A., Presas-Rodríguez, S., Ten Brinke, A., Ramo-Tello, C., & Martínez-Cáceres, E. M. (2019). {MAP7} and {MUCL1} are biomarkers of {Vitamin} {D3}-induced tolerogenic dendritic cells in multiple sclerosis patients. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01251>
- Nicholson, L. B. (2016). The immune system. *Essays in Biochemistry*, 60(3), 275-301. <https://doi.org/10.1042/EBC20160017>
- Nilsson, B.-O., Skogh, T., Ernerudh, J., Johansson, B., Löfgren, S., Wikby, A., & Dahle, C. (2006). Antinuclear antibodies in the oldest-old women and men. *Journal of Autoimmunity*, 27(4), 281-288. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2006.10.002>
- Nodehi, M., Ajami, A., Izad, M., Asgarian Omran, H., Chahardoli, R., Amouzegar, A., Yekaninejad, S., Hemmatabadi, M., Azizi, F., Esfahanian, F., Mansouri, F., Mazaheri Nezhad Fard, R., & Saboor-Yaraghi, A. A. (2019). Effects of vitamin {D} supplements on frequency of {CD4}{+} {T}-cell subsets in women with {Hashimoto}'s thyroiditis : A double-blind placebo-controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 73(9), 1236--1243. <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0395-z>
- Norlin, M., & Wikvall, K. (2023). Enzymatic activation in vitamin D signaling – Past, present and future. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 742, 109639. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2023.109639>
- Norris, J. M., Lee, H.-S., Frederiksen, B., Erlund, I., Uusitalo, U., Yang, J., Lernmark, Å., Simell, O., Toppari, J., Rewers, M., Ziegler, A.-G., She, J.-X., Onengut-Gumuscu, S., Chen, W.-M., Rich, S. S., Sundvall, J., Akolkar, B., Krischer, J., Virtanen, S. M., ... Campolieto, P. (2018). Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Islet Autoimmunity. *Diabetes*, 67(1), 146-154. <https://doi.org/10.2337/db17-0802>
- Pilz, S., Zittermann, A., Trummer, C., Theiler-Schwetz, V., Lerchbaum, E., Keppel, M. H., Gröbler, M. R., März, W., & Pandis, M. (2019). Vitamin D testing and treatment : A narrative review of current evidence. *Endocrine Connections*, 8(2), R27-R43. <https://doi.org/10.1530/EC-18-0432>
- Pircalabioru, G. G., Savu, O., Mihaescu, G., Vrancianu, C. O., Chifiriuc, M.-C., Pircalabioru, G. G., Savu, O., Mihaescu, G., Vrancianu, C. O., & Chifiriuc, M.-C. (2022). Dysbiosis, Tolerance, and Development of Autoimmune Diseases. In *Immunology of the GI Tract—Recent Advances*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.104221>
- Pisetsky, D. S. (2023). Pathogenesis of autoimmune disease. *Nature Reviews Nephrology*, 19(8), 509-524. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>
- Pludowski, P., Holick, M. F., Pilz, S., Wagner, C. L., Hollis, B. W., Grant, W. B., Shoenfeld, Y., Lerchbaum, E., Llewellyn, D. J., Kienreich, K., & Soni, M. (2013). Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility,

- pregnancy, dementia and mortality—A review of recent evidence. *Autoimmunity Reviews*, 12(10), 976-989. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.02.004>
- Polzonetti, V., Pucciarelli, S., Vincenzetti, S., & Polidori, P. (2020). Dietary Intake of Vitamin D from Dairy Products Reduces the Risk of Osteoporosis. *Nutrients*, 12(6), 1743. <https://doi.org/10.3390/nu12061743>
- Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and Immune Function. *Nutrients*, 5(7), Article 7. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>
- Ramagopalan, S. V., Goldacre, R., Disanto, G., Giovannoni, G., & Goldacre, M. J. (2013). Hospital admissions for vitamin D related conditions and subsequent immune-mediated disease : Record-linkage studies. *BMC Medicine*, 11(1), 171. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-171>
- Rayner, F., & Isaacs, J. D. (2018). Therapeutic tolerance in autoimmune disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(3), 558-562. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.09.008>
- Rojas, M., Restrepo-Jiménez, P., Monsalve, D. M., Pacheco, Y., Acosta-Ampudia, Y., Ramírez-Santana, C., Leung, P. S. C., Ansari, A. A., Gershwin, M. E., & Anaya, J.-M. (2018). Molecular mimicry and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 95, 100-123. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.10.012>
- Rolf, L., Smolders, J., van den Ouwel, J., Hupperts, R., & Damoiseaux, J. (2019). Correlation of different cellular assays to analyze T cell-related cytokine profiles in vitamin D<sub>3</sub>-supplemented patients with multiple sclerosis. *Molecular Immunology*, 105, 198--204. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2018.12.001>
- Romagnani, S. (2006). Immunological tolerance and autoimmunity. *Internal and Emergency Medicine*, 1(3), 187-196. <https://doi.org/10.1007/BF02934736>
- Rose, N. R. (2014). Human Organ-Specific Autoimmune Disease. In *Reference Module in Biomedical Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00124-0>
- Rosen, C. J., Adams, J. S., Bikle, D. D., Black, D. M., Demay, M. B., Manson, J. E., Murad, M. H., & Kovacs, C. S. (2012). The Nonskeletal Effects of Vitamin D : An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 33(3), 456-492. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1000>
- Rukiye Nar Esen Avci.pdf*. (s. d.).
- Ryan, J. W., Anderson, P. H., & Morris, H. A. (2015). Pleiotropic Activities of Vitamin D Receptors – Adequate Activation for Multiple Health Outcomes. *The Clinical Biochemist Reviews*, 36(2), 53-61.
- Sakaguchi, S., Ono, M., Setoguchi, R., Yagi, H., Hori, S., Fehervari, Z., Shimizu, J., Takahashi, T., & Nomura, T. (2006). Foxp3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> natural regulatory T cells in dominant self-tolerance and autoimmune disease. *Immunological Reviews*, 212(1), 8-27. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2006.00427.x>
- Salaman, M. R. (2003). A Two-step Hypothesis for the Appearance of Autoimmune Disease. *Autoimmunity*, 36(2), 57-61. <https://doi.org/10.1080/0891693031000068637>
- Sanlier, N., & Guney-Coskun, M. (2022). Vitamin D, the immune system, and its relationship with diseases. *Egyptian Pediatric Association Gazette*, 70(1), 39. <https://doi.org/10.1186/s43054-022-00135-w>
- Saul, L., Mair, I., Ivens, A., Brown, P., Samuel, K., Campbell, J. D. M., Soong, D. Y., Kamenjarin, N., & Mellanby, R. J. (2019). 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> restrains CD4<sup>+</sup> T cell priming ability of CD11c<sup>+</sup> dendritic cells by upregulating expression of CD31. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00600>
- Schoindre, Y., Jallouli, M., Tanguy, M.-L., Ghillani, P., Galicier, L., Aumaitre, O., Francès, C., Le Guern, V., Lioté, F., Smail, A., Limal, N., Perard, L., Desmurs-Clavel, H., Thi Huong, D. L., Asli, B., Kahn, J.-E., Sailler, L., Ackermann, F., Papo, T., ... Costedoat-Chalumeau, N. (2014). Lower vitamin D levels are associated with higher systemic lupus erythematosus activity, but not predictive of disease flare-up. *Lupus Science & Medicine*, 1(1), e000027. <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000027>
- Shen, Y., Yang, L., & Li, R. (2013). What does complement do in Alzheimer's disease? Old molecules with new insights. *Translational Neurodegeneration*, 2(1), 21. <https://doi.org/10.1186/2047-9158-2-21>
- Simpson, M., Brady, H., Yin, X., Seifert, J., Barriga, K., Hoffman, M., Bugawan, T., Barón, A. E., Sokol, R. J., Eisenbarth, G., Erlich, H., Rewers, M., & Norris, J. M. (2011). No association of vitamin

- D intake or 25-hydroxyvitamin D levels in childhood with risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes : The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *Diabetologia*, 54(11), 2779-2788. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2278-2>
- Sonigra, A., Nel, H. J., Wehr, P., Ramnорuth, N., Patel, S., van Schie, K. A., Bladen, M. W., Mehdi, A. M., Tesiram, J., Talekar, M., Rossjohn, J., Reid, H. H., Stuurman, F. E., Roberts, H., Vecchio, P., Gourley, I., Rigby, M., Becart, S., Toes, R. E., ... Thomas, R. (2022). Randomized phase I trial of antigen-specific tolerizing immunotherapy with peptide/calcitriol liposomes in {ACPA}+ rheumatoid arthritis. *JCI Insight*, 7(20). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.160964>
- Suliman, B. A. (2024). Potential clinical implications of molecular mimicry-induced autoimmunity. *Immunity, Inflammation and Disease*, 12(2), e1178. <https://doi.org/10.1002/iid3.1178>
- Sun, Y., Alessandrini, L., Angeloni, S., Del Bianco, E., & Sagratini, G. (2024). From 7-dehydrocholesterol to vitamin D3 : Optimization of UV conversion procedures toward the valorization of fish waste matrices. *Food Chemistry: X*, 22, 101373. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2024.101373>
- Tedeschi, S. K., Aranow, C., Kamen, D. L., Leboff, M., Diamond, B., & Costenbader, K. H. (2019). Effect of {Vitamin} {D} on serum markers of bone turnover in {SLE} in a randomised controlled trial. *Lupus Science and Medicine*, 6(1). <https://doi.org/10.1136/lupus-2019-000352>
- Theofilopoulos, A. N., Kono, D. H., & Baccala, R. (2017). The Multiple Pathways to Autoimmunity. *Nature immunology*, 18(7), 716-724. <https://doi.org/10.1038/ni.3731>
- Thorsen, S. U., Jakobsen, C., Cohen, A., Lundqvist, M., Thygesen, L. C., Pipper, C., Ascherio, A., & Svensson, J. (2016). Perinatal vitamin D levels are not associated with later risk of developing pediatric-onset inflammatory bowel disease : A Danish case-cohort study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 51(8), 927-933. <https://doi.org/10.3109/00365521.2016.1144218>
- Thurman, J. M., & Yapa, R. (2019). Complement Therapeutics in Autoimmune Disease. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00672>
- Tissandié, E., Guéguen, Y., A.Lobaccaro, J.-M., Aigueperse, J., & Souidi, M. (2006). Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences*, 22(12), Article 12. <https://doi.org/10.1051/medsci/200622121095>
- Valdor, R., & Macian, F. (2010). Mechanisms of self-inactivation in anergic T cells. *Inmunología*, 29(1), 20-33. [https://doi.org/10.1016/S0213-9626\(10\)70008-1](https://doi.org/10.1016/S0213-9626(10)70008-1)
- Vanderlinden, L. A., Bemis, E. A., Seifert, J., Guthridge, J. M., Young, K. A., Demoruelle, M. K., Feser, M., DeJager, W., Macwana, S., Mikuls, T. R., O'Dell, J. R., Weisman, M. H., Buckner, J., Keating, R. M., Gaffney, P. M., Kelly, J. A., Langefeld, C. D., Deane, K. D., James, J. A., ... Norris, J. M. (2022). Relationship Between a Vitamin D Genetic Risk Score and Autoantibodies Among First-Degree Relatives of Proband With Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Frontiers in Immunology*, 13, 881332. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.881332>
- van Megen, K. M., Chen, Z., Joosten, A. M., Laban, S., Zwaginga, J.-J., Natarajan, R., Nikolic, T., & Roep, B. O. (2021). 1,25-dihydroxyvitamin {D3} induces stable and reproducible therapeutic tolerogenic dendritic cells with specific epigenetic modifications. *Cytotherapy*, 23(3), 242--255. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2020.12.003>
- Vasile, M., Corinaldesi, C., Antinozzi, C., & Crescioli, C. (2017). Vitamin D in autoimmune rheumatic diseases : A view inside gender differences. *Pharmacological Research*, 117, 228-241. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.12.038>
- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013a). Sunlight and Vitamin D. *Dermato-endocrinology*, 5(1), 51-108. <https://doi.org/10.4161/derm.24494>
- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013b). Sunlight and Vitamin D. *Dermato-endocrinology*, 5(1), 51-108. <https://doi.org/10.4161/derm.24494>
- Wali, R. K., Baum, C. L., Bolt, M. J., Brasitus, T. A., & Sitrin, M. D. (1992). 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits Na(+)-H+ exchange by stimulating membrane phosphoinositide turnover and increasing cytosolic calcium in CaCo-2 cells. *Endocrinology*, 131(3), 1125-1133. <https://doi.org/10.1210/endo.131.3.1324151>
- Wang, T.-T., Dabbas, B., Laperriere, D., Bitton, A. J., Soualhine, H., Tavera-Mendoza, L. E., Dionne, S., Servant, M. J., Bitton, A., Seidman, E. G., Mader, S., Behr, M. A., & White, J. H. (2010). Direct and Indirect Induction by 1,25-Dihydroxyvitamin D3 of the NOD2/CARD15-Defensin

- $\beta$ 2 Innate Immune Pathway Defective in Crohn Disease\*. *Journal of Biological Chemistry*, 285(4), 2227-2231. <https://doi.org/10.1074/jbc.C109.071225>
- Wang, T.-T., Nestel, F. P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., Tavera-Mendoza, L., Lin, R., Hanrahan, J. W., Mader, S., & White, J. H. (2004). Cutting Edge : 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Is a Direct Inducer of Antimicrobial Peptide Gene Expression1. *The Journal of Immunology*, 173(5), 2909-2912. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.5.2909>
- Wawrzyniak, S., Mikołajewska, E., Kuczko-Piekarska, E., Niezgodzińska-Maciejek, A., & Goch, A. (2017). Association of vitamin D status and clinical and radiological outcomes in a treated MS population in Poland. *Brain and Behavior*, 7(2), e00609. <https://doi.org/10.1002/brb3.609>
- Wei, R., & Christakos, S. (2015). Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. *Nutrients*, 7(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/nu7105392>
- Wu, S., Zhang, Y., Lu, R., Xia, Y., Zhou, D., Petrof, E. O., Claud, E. C., Chen, D., Chang, E. B., Carmeliet, G., & Sun, J. (2015). Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. *Gut*, 64(7), 1082-1094. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307436>
- Yang, C.-Y., Leung, P. S. C., Adamopoulos, I. E., & Gershwin, M. E. (2013). The Implication of Vitamin D and Autoimmunity : A Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 45(2), 217-226. <https://doi.org/10.1007/s12016-013-8361-3>
- Yoshitomi, H., & Ueno, H. (2021). Shared and distinct roles of T peripheral helper and T follicular helper cells in human diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 18(3), 523-527. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00529-z>
- Young, A. R., Morgan, K. A., Harrison, G. I., Lawrence, K. P., Petersen, B., Wulf, H. C., & Philipsen, P. A. (2021). A revised action spectrum for vitamin D synthesis by suberythemal UV radiation exposure in humans in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(40), e2015867118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2015867118>
- Yu, Y., Yang, X., Wu, J., Shanguan, X., Bai, S., & Yu, R. (2023). A {Mendelian} randomization study of the effect of serum 25-hydroxyvitamin {D} levels on autoimmune thyroid disease. *Frontiers in Immunology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1298708>
- Zhang, Q., & Vignali, D. A. A. (2016). Co-stimulatory and Co-inhibitory Pathways in Autoimmunity. *Immunity*, 44(5), 1034-1051. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.04.017>

**المقدمة:** يلعب الفيتامين د دوراً رئيسياً في تنظيم الجهاز المناعي، ويمكن أن يؤدي نقص هذا الفيتامين إلى زيادة خطر أمراض المناعة الذاتية. تظهر الدراسات حول مكملات فيتامين د نتائج متباينة فيما يتعلق بقدرته على الوقاية من هذه الأمراض أو علاجها. هناك حاجة لفهم أعمق لآليات عمل فيتامين د لإثبات إمكاناتها العلاجية. **الهدف:** كانت الأهداف الرئيسية تقييم البيانات المستقبلية التي تربط مستويات فيتامين د بخطر تطوير أمراض المناعة الذاتية المستقبلية وتقييم تأثير مكملات فيتامين د على التطور السريري وشدة هذه الأمراض لدى البالغين المصابين. **الطرق:** تم إجراء دراسة نوعية على شكل مراجعة منهجية. تم اختيار المقالات من قواعد البيانات PUBMED و SCOPUS باستخدام كلمات مفتاحية دقيقة، تبعتها خطوات صارمة للحصول على إجابات لأسئلتنا البحثية. **النتائج:** وفقاً لتحليل المقالات التي تناولناها في دراستنا، يؤثر فيتامين د على المناعة الفطرية والمكتسبة، وقد ارتبط تعدد الأشكال لمستقبلات فيتامين د بمختلف الأمراض المناعية الذاتية. في النماذج الحيوانية التجريبية، يمكن أن تمنع مكملات فيتامين د أو تؤخر أمراض المناعة الذاتية. وجدنا دراسات قارنت مستويات فيتامين د بين مرضى يعانون من أمراض المناعة الذاتية وأشخاص أصحاء. بعض الدراسات التدخلية أو الرصدية قدّرت تأثير مكملات فيتامين د كعلاج لمختلف الأمراض المناعية الذاتية بطرق ونتائج متنوعة. كانت الدراسات المستقبلية البشرية القليلة المتاحة متناقضة فيما إذا كان مستوى فيتامين د أو تناوله مرتبطاً بخطر الأمراض المناعية الذاتية. لم تثبت أي تجربة تدخلية ما إذا كان فيتامين د يؤثر على احتمال وقوع خطر أمراض المناعة الذاتية لدى الإنسان. الخلاصة: يظهر تحليل الدراسات المختلفة أن فيتامين د يتمتع بقدرات محتملة لتعديل المناعة وتقليل الالتهابات، مما يشير إلى دور وقائي محتمل ضد الأمراض المناعية الذاتية، ولكن الأدلة البشرية غير كافية لتأكيد هذه الفرضية. تستند البيانات الحالية بشكل رئيسي على الدراسات المخبرية والحيوانية والوبائية، مع وجود أدلة بشرية وبائية وتدخلية ضعيفة.

**الكلمات المفتاحية:** 25(OH) D، مكملات فيتامين د، دراسة منهجية، أمراض المناعة الذاتية، فيتامين د.

## Résumé

**Introduction :** La vitamine D joue un rôle clé dans la modulation du système immunitaire, et une carence en cette vitamine pourrait amplifier le risque de maladies auto-immunes. Les études sur la supplémentation en vitamine D montrent des résultats mitigés quant à sa capacité à prévenir ou traiter ces maladies. Une compréhension plus approfondie des mécanismes d'action de la vitamine D est nécessaire pour démontrer son potentiel thérapeutique. **But :** Les objectifs principaux étaient d'évaluer les données prospectives liant les niveaux de vitamine D au risque de développer de futures maladies auto-immunes et d'évaluer l'effet de la supplémentation en vitamine D sur l'évolution clinique et la gravité de ces maladies chez les adultes affectés. **Méthodes :** Une étude qualitative sous forme d'une étude systématique a été réalisée. Les articles ont été sélectionnés dans les bases de données PUBMED et SCOPUS à l'aide de mots clés précis, suivie par des étapes rigoureuses pour obtenir des réponses à nos questions de recherche. **Résultats :** d'après l'analyse des articles inclus dans notre étude la vitamine D influence l'immunité innée et acquise, et les polymorphismes du récepteur de la vitamine D ont été liés à diverses maladies auto-immunes. Dans des modèles animaux expérimentaux, la supplémentation en vitamine D peut prévenir ou retarder les maladies auto-immunes. Nous avons trouvé des études où les niveaux de vitamine D chez des patients atteints de maladies auto-immunes ont été comparés à des témoins. Certaines études interventionnelles ou observationnelles ont estimé l'effet de la supplémentation en vitamine D comme thérapie pour diverses maladies auto-immunes avec une gamme d'approches et de résultats variés. Les quelques études prospectives humaines réalisées sont contradictoires quant à savoir si le niveau ou l'apport en vitamine D est associé au risque de maladies auto-immunes. Aucun essai interventionnel n'a étudié si la vitamine D affecte le risque de maladies auto-immunes chez l'homme. **Conclusion :** L'analyse des différentes études mentionnées montre que la vitamine D présente des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires potentiels, suggérant un rôle protecteur contre les maladies auto-immunes, mais les preuves humaines restent insuffisantes pour confirmer cette hypothèse. Les données actuelles proviennent principalement d'études in vitro, animales et épidémiologiques, avec des preuves épidémiologiques et interventionnelles humaines faibles.

**Mots clés :** 25(OH) D, supplémentation de vitamine D, étude systématique, maladies auto-immunes, la vitamine D.

## Abstract

**Introduction :** Vitamin D plays a key role in modulating the immune system, and a deficiency in this vitamin could increase the risk of autoimmune diseases. Studies on vitamin D supplementation show mixed results regarding its ability to prevent or treat these diseases. A deeper understanding of the mechanisms of action of vitamin D is necessary to demonstrate its therapeutic potential. **Aim :** The main objectives were to evaluate prospective data linking vitamin D levels to the risk of developing future autoimmune diseases and to assess the effect of vitamin D supplementation on the clinical course and severity of these diseases in affected adults. **Methods :** A qualitative study in the form of a systematic study was conducted. Articles were selected from the PUBMED and SCOPUS databases using precise keywords, followed by rigorous steps to obtain answers to our research questions. **Results :** According to the analysis of the articles included in our study, vitamin D influences innate and adaptive immunity, and polymorphisms in the vitamin D receptor have been linked to various autoimmune diseases. In experimental animal models, vitamin D supplementation can prevent or delay autoimmune diseases. We found studies where vitamin D levels in patients with autoimmune diseases were compared to those in healthy controls. Some interventional or observational studies estimated the effect of vitamin D supplementation as a therapy for various autoimmune diseases with a range of approaches and varied outcomes. The few prospective human studies conducted are contradictory as to whether vitamin D levels or intake are associated with the risk of autoimmune diseases. No interventional trials have investigated whether vitamin D affects the risk of autoimmune diseases in humans. **Conclusion :** The analysis of the different studies mentioned shows that vitamin D has potential immunomodulatory and anti-inflammatory effects, suggesting a protective role against autoimmune diseases. However, human evidence remains insufficient to confirm this hypothesis. Current data mainly come from in vitro, animal, and epidemiological studies, with weak epidemiological and interventional human evidence.

**Keywords :** 25(OH) D, vitamin D supplementation, systematic study, autoimmune diseases, vitamin D.