



Santé publique

Corrélation entre le déficit en vitamine D et la fréquence des infections respiratoires basses chez l'enfant

Correlation between vitamin D deficiency and lower respiratory infections occurrence in children

Ouardia DRALI¹, Madina ARAB², Hassina BERRAH¹

¹Service Pédiatrie B .CHU Hussein Dey (Ex Parnet). Alger. ²Unité de Biochimie. Laboratoire Central. CHU Hussein Dey (Ex Parnet). Alger, Algérie

Auteur correspondant : drali_w@hotmail.com

Reçu le 23 juin 2020, Révisé le 03 décembre 2020, Accepté le 07 décembre 2020

Résumé Introduction. La vitamine D (Vit.D) possède des propriétés immunosuppressives ou immunomodulatrices, entraînant une baisse de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines ainsi qu'une activation des systèmes non spécifiques et spécifiques de défense immunitaire. **Objectif.** Rechercher une association entre la fréquence des infections respiratoires basses et le statut déficitaire en Vit.D chez de jeunes enfants algériens. **Population et Méthodes.** Il s'agit d'une étude prospective, longitudinale, descriptive et analytique, de type cohorte. La durée de suivi était de 2 ans (2017-2019). Un dosage de la 25 OHD totale (D2+D3) a été réalisé chez 397 enfants âgés de 9 à 24 mois vivant dans un milieu urbain (Alger) entre 2014 et 2016. **Résultats.** Le diagnostic d'infection respiratoire basse était rapporté chez 94 enfants, soit un taux de 27,1% dans la population étudiée. La fréquence des infections respiratoires basses était significativement plus élevée chez les enfants qui présentaient un déficit en Vit.D par rapport à ceux qui n'avaient pas de déficit (93,3% vs 6,7%) ($p=0,001$). **Conclusion.** Si le lien entre la carence en Vit.D et les risques de maladies chroniques venait à être confirmé par de nouvelles études, les indications de supplémentation seraient probablement étendues.

Mots clés : Vitamine D, Enfant, Infection respiratoire basse, Hormone, Algérie

Abstract Introduction. Vitamin D (Vit.D) has immunosuppressive or immunomodulatory properties that cause a decrease in lymphocyte proliferation, and production of cytokines, as well as, activation of non-specific, and specific immune defense systems. **Objective.** Search for an association between the frequency of lower respiratory infections, and Vit.D deficiency, in young Algerian children. **Population and methods.** This was a prospective, longitudinal, descriptive, and analytical study of cohort type. The duration of follow-up was 2 years (2017-2019). Total 25 OHD (D2 + D3) assay was

performed on 397 children, aged 9 to 24 months living in urban environment (Algiers), between 2014 and 2016. **Results.** The diagnosis of Lower respiratory infection was reported in 94 children, a rate of 27.1% in the study population. The frequency of lower respiratory infections was significantly higher in children with Vit.D deficiency, compared to those without deficiency (93.3% vs 6.7%) ($p = 0.001$). **Conclusion.** If the link between Vit.D deficiency and the risk of chronic diseases was to be confirmed by new studies, the indications for supplementation would probably be extended.

Keywords: *Vitamin D, Children, Lower respiratory infections, Hormone, Algeria*

Introduction

L'étude de la répartition ubiquitaire des récepteurs à la vitamine D ainsi que de l'enzyme 1 α -hydroxylase dans l'organisme (tissu osseux, intestin, rein, cartilage, thyroïde, parathyroïde, hypophyse, surrénales, testicule, ovaire, pancréas, cellules immunitaires (lymphocytes, macrophages et cellules dendritiques), muscle, tissu cardiaque, glande mammaire, cerveau), et la capacité de synthèse de 1-25(OH) $_2$ D par de nombreux tissus de l'organisme à l'état sain ou cancéreux a permis de démontrer que la Vit.D exerce, également, un grand nombre d'effets pluritissulaires à haut potentiel thérapeutique [1,2].

La Vit.D possède des propriétés immunosuppressives ou immunomodulatrices qui entraînent une baisse de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines ainsi qu'une activation des systèmes non spécifiques et spécifiques de défense immunitaire. Le calcitriol inhibe l'expression d'Interleukine 2 (IL-2) et d'interféron-gamma par les cellules T et atténue la prolifération des lymphocytes T CD4 et CD8, ainsi que la cytotoxicité de ces cellules [3].

Le calcitriol inhibe, également, la différenciation plasmocytaire, la prolifération des lymphocytes B, la production d'immunoglobulines, ainsi que la différenciation, la maturation et les capacités de stimulation immunitaire des cellules dendritiques. De plus, le calcitriol diminue la synthèse d'IL-12 et stimule, en parallèle, la synthèse d'IL-10. Tous ces effets induisent une diminution de la réponse cellulaire (lymphocytes T helper 1) et oriente la réponse lymphocytaire vers la voie (lymphocytes T helper 2) [3-6].

Une infection respiratoire basse est définie par une atteinte infectieuse du bas appareil respiratoire d'origine virale ou bactérienne (bronchite, bronchiolite, pneumonie) [2]. En Algérie, aucune étude n'a été réalisée afin d'infirmier ou confirmer la corrélation entre le déficit en Vit.D et la fréquence des infections respiratoires basses chez l'enfant.

L'objectif de cette étude est de rechercher une association entre l'incidence des infections respiratoires basses et le statut insuffisant en Vit.D dans une population de jeunes enfants en milieu urbain de la ville d'Alger (Algérie).

Population et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective, longitudinale, descriptive et analytique de type cohorte. La durée de suivi était de 2 ans (2017-2019). Un questionnaire a été établi pour répondre à l'objectif de l'étude.

Dans le cadre d'un premier travail dont l'objectif était de faire un état des lieux du statut vitaminique D, chez le jeune enfant algérien, un dosage de la 25OHD totale (D $_2$ +D $_3$) a été réalisé chez 397 enfants, âgés de 9 à 24 mois vivant dans un milieu urbain (Alger), entre 2014 et 2016. Ces enfants ont été suivis durant 2 ans, afin de préciser l'incidence des infections respiratoires basses, selon le statut de la Vit.D. Le recrutement des enfants était réalisé pendant les 4 saisons afin d'apprécier la variation saisonnière de la concentration en Vit.D. L'évaluation des apports alimentaires en Vit.D a été réalisée à partir d'une enquête alimentaire auprès des parents, à l'aide d'un questionnaire adapté à notre alimentation. Une table de référence (Table Ciquel 2014) de composition des aliments a été utilisée pour évaluer la teneur de ces aliments en Vit.D.

Les normes de la Vit.D retenues pour l'évaluation de nos résultats sont celles admises par la majorité des auteurs. Le dosage de la 25OHD totale a été effectué sur du sérum, après centrifugation par la technique ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*), en associant une phase immunoenzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence (fluorimètre Vidas Biomérieux) à une longueur d'onde de 450 nm.. Cette technique permet de mesurer les deux formes 25OHD $_3$ et 25OH D $_2$, exprimée en ng/mL, conformément aux recommandations internationales [1].

Le dosage de la PTH a été effectué par l'analyseur Co-

bas e411 Roche diagnostic. Il s'agit d'une mesure basée sur le principe d'électrochimiluminescence.

Critères d'inclusion : Ont été inclus après obtention du consentement éclairé des parents, les enfants âgés de 9 mois à 5 ans révolus, résidant dans la commune d'Hussein Dey, ayant reçu de la Vit.D à 1 et 6 mois selon le schéma national (après vérification du carnet de santé), indemnes de toute pathologie chronique ou aigue pouvant interférer avec le métabolisme de la Vit.D (pathologie cutanée, digestive, hépatique, parathyroïdienne et rénale), ne recevant aucun traitement à base de Vit.D ou de calcium dans les 3 mois précédent l'inclusion et ne recevant aucun traitement pouvant interférer avec le métabolisme de la Vit.D ou le métabolisme phosphocalcique (anticonvulsivants, corticoïdes, rifampicine).

Analyse statistique

L'exploitation des données recueillies à partir de la fiche de renseignement a permis de réaliser, dans un premier temps, une analyse descriptive de la population étudiée. Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes \pm écart type et leur comparaison a été réalisée par le test 't' de Student, l'égalité des variances étant vérifiée par le test de Levene. Les variables qualitatives sont exprimées en fréquence et pourcentage et leur comparaison a été réalisée par le test du Khi2. Les résultats sont considérés comme significatifs à 5%. Dans un deuxième temps, une analyse univariée a été réalisée afin de déterminer si l'hypovitaminose D pouvait être un facteur de risque de survenue des infections respiratoires basses, chez l'enfant, en recherchant une association entre le déficit en Vit.D et la survenue des infections respiratoires basses. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SPSS 22.

Résultats

Trois-cents-quatre-vingt-dix-sept enfants, issus de l'étude initiale, étaient éligibles pour cette étude.

Quarante-neuf enfants ont été perdus de vue (8,8%). L'âge moyen des enfants de notre série était de $5,00 \pm 0,74$ ans, avec un sex-ratio de 1,01 (175 garçons/173 filles). L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de $0,15 \pm 1,5$ DS. L'IMC médian était de 0,52 DS avec des extrêmes de -1 + 2,25 DS. La majorité des enfants (85%) (175 avaient une durée d'exposition solaire moyenne inférieure à 30 minutes (min), dont 51% ne dépassaient pas 15 min d'exposition solaire. La ration calcique moyenne quotidienne de notre série, déterminée par le questionnaire de Fardellone est estimée à 395 ± 23 mg/jour, avec une ration médiane de 394 mg/j (152-1536 mg/j). L'apport alimentaire moyen quotidien en Vit.D est estimé à 164 UI/j ($4,1 \mu\text{g/j}$), avec une médiane de 150 UI/j ($3,75 \mu\text{g/j}$) et des extrêmes entre 70 et 230 UI/j ($1,75$ - $5,75 \mu\text{g/j}$).

La concentration sérique moyenne de Vit.D totale de notre série était de $19,3 \pm 12,1$ ng/mL, nettement inférieure aux recommandations actuelles pour bénéficier des effets extra squelettiques de la Vit.D (25 OHD > 30 ng/mL), avec un taux moyen de parathormone (PTH) à $30,3 \pm 13,2$ pg/mL.

Les valeurs de Vit.D les plus élevées étaient retrouvées en été, avec une moyenne de $30,3 \pm 11,6$ ng/mL par rapport à l'hiver où la concentration moyenne était de $15,9 \pm 8,7$ ng/mL, cette différence était hautement significative ($p=0,0001$) (Tableau I).

Tableau I. Concentrations en vitamine D par rapport aux saisons

Saison	Printemps	Eté	Automne	Hiver	P
M \pm ET	25 \pm	30,3	19,7	15,9	0.0001
ng/mL	11,5	$\pm 11,6$	$\pm 10,8$	$\pm 8,7$	

N=397 enfants

Le diagnostic d'infection respiratoire basse était rapporté chez 94 enfants, soit un taux de 27,1% dans la population étudiée. La fréquence des infections respiratoires basses était significativement plus élevée, chez les enfants présentant un déficit en Vit. D, par rapport à ceux qui n'avaient pas de déficit (93,3 % vs 6,7%) ($p=0,001$).

Tableau II. Corrélation entre le déficit en vitamine D et la survenue des infections respiratoires basses

Statut en vitamine D	Déficit	Pas de déficit	P
Infections respiratoires basses (%)	93,3	6,7	0,001
Vitamine D sérique (ng/mL)	11 \pm 10,7	23,5 \pm 12,1	0,004

N= 94 enfants. Les variables quantitatives sont exprimées en moyennes \pm écart type. La comparaison des variables quantitatives a été réalisée par le test 't' de Student, l'égalité des variances étant vérifiée par le test de Levene. Les variables qualitatives sont exprimées en fréquence et pourcentage. La comparaison entre les variables qualitatives a été réalisée par le test du Khi2. Les résultats sont considérés comme significatifs à 5%.

La concentration moyenne en Vit.D était significativement plus élevée, chez les enfants n'ayant pas eu d'infections respiratoires basses, comparés à ceux qui ont présenté des infections respiratoires basses ($23,5 \pm 12,1$ vs $11 \pm 10,7$) ($p=0,004$) (Tableau II).

Discussion

L'objectif de cette étude était de rechercher une association entre l'incidence des infections respiratoires basses et le statut insuffisant en Vit.D dans une population de jeunes enfants en milieu urbain.

La fréquence des infections respiratoires basses varie de manière significative selon le statut en Vit. D dans notre population de jeunes enfants en milieu urbain. Les concentrations moyennes en Vit.D étaient plus faibles chez les enfants qui ont développé cette pathologie. De ce fait, le déficit en Vit.D exposerait au risque d'apparition des infections respiratoires basses dans notre population, confirmant les résultats de la majorité des études publiées sur le sujet. En effet, un essai randomisé en 2007 a examiné l'association entre les niveaux de 25(OH) D et des infections récentes des voies respiratoires supérieures, chez 18 883 sujets, âgés d'au moins 12 ans, participant à la 3^{ème} enquête nationale américaine d'examen de la nutrition et de la santé (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*). Les résultats ont indiqué que par rapport aux sujets ayant des niveaux de 25(OH) D > 30 ng/mL, ceux dont les niveaux étaient < 10 ng/mL avaient un risque 36% plus élevé d'infection récente des voies respiratoires supérieures et entre 10 et 30 ng/mL, le risque de développer une infection était 24% plus important qu'avec les niveaux les plus élevés [7,8].

Par ailleurs, lors de la récente épidémie de grippe A H1N1, il a été constaté, au Canada et aux USA, que les personnes, ayant un bon statut vitaminique D, résistaient mieux à l'infection grippale. Les auteurs ont conclu que la Vit.D pourrait être un traitement préventif de choix des infections respiratoires virales hivernales. Ainsi, les autorités sanitaires ont recommandé de donner de la Vit.D lors des périodes d'épidémies grippales [9].

Mitsuyoshi *et al.*, [10] ont mené une étude de décembre 2008 à mars 2009 sur 334 enfants à Tokyo et ont montré que le groupe d'enfants recevant un supplément de 1 200 UI de vitamine D3, comparé au groupe recevant un placebo, avait un risque diminué de 42% d'attraper l'influenza A (ce qui se compare bien à l'efficacité du vaccin contre la grippe saisonnière estimée entre 25 et 60%). De même qu'au

Bengladesh, des enfants âgés de 18 mois ou moins, hospitalisés pour une infection broncho-pulmonaire, présentaient des taux de Vit.D inférieurs à ceux des enfants qui étaient indemnes [11].

Enfin, au Canada, une équipe a observé que les enfants, admis en unité de soins intensifs, pour une bronchiolite ou une pneumonie, présentaient les taux de Vit.D les plus bas [12].

In vitro, des études expérimentales ont rapporté que les monocytes et les macrophages, exposés à *Mycobacterium tuberculosis* augmentent leur transcription des gènes codant pour le *Vitamin D receptor* (VDR) et la 1,α,hydroxylase [13,14]. Ainsi, la production de 1,25(OH)2D augmente, ce qui engendre la production de cathélicidine, peptide capable de stimuler l'immunité et de détruire *Mycobacterium tuberculosis* ainsi que d'autres agents infectieux. Ces peptides sont présents dans le tractus pulmonaire et jouent un rôle primordial dans la défense contre les infections respiratoires. Les monocytes ne déclenchent plus cette réaction quand la valeur de 25(OH)D baisse en dessous de 20 ng/mL [14,15].

Dans une étude observationnelle, réalisée auprès de sujets originaires d'Afrique sub-saharienne et résidant en Australie, le taux sérique moyen de 25(OH)D des patients, ayant une maladie tuberculeuse latente ou un antécédent de tuberculose, était significativement plus faible que celui des sujets indemnes d'infection tuberculeuse [16]. Des données similaires ont été observées dans d'autres études menées au Pakistan ou en Afrique du Sud [17]. Il n'y a pas, à ce jour, d'essais interventionnels de supplémentation en Vit.D ayant pour objectif de prévenir le développement d'une maladie tuberculeuse.

Notre étude comporte des limites. C'est une étude observationnelle, avec un échantillon hétérogène (9 mois - 5 ans). L'enquête réalisée par un questionnaire souffre de son caractère déclaratif, et donc, subjectif.

Conclusion

La fréquence des infections respiratoires basses varie de manière significative selon le statut en Vit.D dans notre population de jeunes enfants en milieu urbain. Les concentrations moyennes en Vit.D sont plus faibles chez les enfants ayant développé cette pathologie. De ce fait, le déficit en Vit.D exposerait au risque d'apparition des infections respiratoires basses dans notre population, confirmant les résultats de la majorité des études publiées sur le sujet.

L'immense champ d'action de la Vit.D et son rôle potentiel dans la physiopathologie de différentes affections, la fait hisser au rôle d'hormone, par

l'intermédiaire de son récepteur VDR et fait l'objet de nombreuses recherches, tant sur ses effets « classiques » que « non classiques ». Des essais contrôlés randomisés, à grande échelle, sont nécessaires pour mieux comprendre l'efficacité de la Vit.D chez les enfants présentant cette pathologie. Si la liaison entre la carence en Vit.D et les risques de maladies chroniques venait à être confirmé par de nouvelles études interventionnelles, les indications de supplémentation seraient probablement étendues.

Conflit d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts.

Références

1. Yuk JM., Shin DM. Vitamin D3 induces autophagy in human monocytes/macrophages via cathelicidin. *Cell Host Microbe* 2009;;6(3): 231-43.
2. Lang PO., Samaras N., Samaras D., Aspinall R. How important is Vitamin D in preventing infections? *Osteoporos Int* 2013;24(5): 1537-53.
3. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin Endocrinol* 2012 ;76(3): 315-25.
4. Wang TT., Nestel FP. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004; 173(5) : 2909-12.
5. Van Etten E., Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005, 97: 93-101.
6. Adams JS., Hewison M. Unexected actions of vitamin D: new perspectives on the regulation of innate and adaptative immunity. *Clin Pract Endocrinol Metab* 2008;4(2): 80-90.
7. Yamshcikov AV., Desai NS., Blumberg HM., Ziegler TR., Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract* 2009;15(5): 438-49.
8. Ginde AA., Mansbach JM., Camargo CA.Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Int Med* 2009 ;169(4): 384-90.
9. Jolliffe DA., Griffiths CJ., Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;136(1): 321-9.
10. Mitsuyoshi U. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2010;91(5): 1255-60.
11. Roth DE., Shah R., Black RE., Baqui AH. Vitamin D status and acute lower respiratory infection in early childhood in Sylhet Bangladesh. *Acta Paediatr* 2010;99(3) :389-93.
12. McNally JD., Leis K., Matheson LA., Karuananyake C., Sankaran K., Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with severe acute lower respiratory infection. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(10):981-8.
13. Li-Ng M., Aloia JF., Pollack S., Cunha BA., Mikhail M., Yeh J. et al. A randomized controlled trial of vitamin D3 supplementation for the prevention of symptomatic upper respiratory tract infections. *Epidemiol Infect* 2009; 137(10): 1396-404.
14. Martineau AR., Honecker FU. Wilkinson RJ., Griffiths CJ. Vitamin D in the treatment of pulmonary tuberculosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103(3-5): 793-8.
15. Martineau AR., Timms PM., Bothamley GH., Hanifa Y., Islam K., Claxton AP. et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase anti-microbial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9761): 242-50.
16. Gibney KB., MacGregor L., Leder K., Torresi J., Marshall C., Ebeling PR., Biggs BA. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. *Clin Infect Dis* 2008;46(3): 443-6.
17. Nnoaham KE., Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37(1): 113-9.