

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة الجيلالي بونعامة خميس مليانة
Université Djillali Bounaama Khemiss Miliana



Mémoire de fin d'étude
Pour l'obtention du diplôme de Master
En sciences biologiques
Régulations Endocriniennes et Physiopathologies

Evaluation du taux de vitamine D dans une population diabétique dans la région de Miliana

Présenté Par :

M^{elle} Choual Selma

M^{elle} Bousoufi Habiba

Devant le Jury

Président du jury: Mme BENKHEROUF Amina

Promoteur : Mr AMROUCHE Zoheir

Examineur : Mr BOUSSOUBEL Abdelkader

Examineur : Mr CHAOUAD Billel

Année universitaire : 2016/2017

Remerciement

Nous tenons à présenter nos vifs remerciement à tous ceux qui nous ont accordé leurs orientation, leurs conseils et qui ont veillé au bon déroulement de notre travail de fin d'étud, plus particulièrement à notre encadreur Mr AMROUCHE Zouheir pour ses conseils et ses directions du début à la fin de ce mémoire.

*Par ailleurs, Nos profonds remerciements s'adressent à **Dr : Naamani Sofiane Diabétologue à EPH Faress Yahya de MILLIANA**, et aux patients qui ont accepté de participer à ce travail et sans lesquels ce travail n'aurait pas pu aboutir.*

*Avec tous nos respects nous tenons remercier **Mme BENKHEROUF Amina**, d'avoir accepté de présider le jury.*

*Nos sincères remerciements à **Mr Boussoubel AEK** et **Mr Chaouad Billel** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous tenons à remercier également tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce modeste travail de près ou de loin et surtout aux membres du laboratoire d'analyse médicale **MERIBAI** de la wilaya de Ain defla.*

*Nous remercions l'ensemble des employés de département de biologie d'université de Blida. Ainsi que l'ensemble des enseignants de l'université de **KHEMIS MELIANA** qui ont contribué à notre formation.*

Enfin, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos familles qui nous ont toujours soutenues. Et à tous ceux qui ont participé à la réalisation de ce mémoire.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à

Mon Père et à ma Mère à qui je dois tout et à qui j'adresse tous mes respects et affections en témoignage de leur soutien, sacrifice et patience, ainsi que pour leurs précieux conseils et orientation dans ma vie. Vous avez été pour moi l'exemple du courage et de l'optimisme.

Ma très chère sœur Ahlem et ma chère amie imaneet à mes très chers frères, Sid Ahmed, Hicham et Islam et pour leur soutien et leur affection.

A toute ma famille chacun par son nom Choual.

A mes amies, Mes oncles, tantes, cousins et cousines.

A ma très chère amie et ma binôme, Habiba et sa famille.

A mes amis de promotion de master régulation endocrinienne et physiopathologie.

A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

Selma

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à

Mes chers parents pour la patience et l'encouragement qu'ils ont constamment montré, que ce travail soit la récompense de tous leurs sacrifices, que dieu les protège et les garde. Je ne dirais jamais assez pour exprimer mon amour et mes remerciements :

Merci ma très chère mère et mon très cher père.

Mes très chères frères et sœurs.

A tout ma famille chacun par son nom Bosoufi, A 'ma très chères amie et ma binôme, Selma et tous sa familles.

Mes très chères et meilleures amies : Hiba, Amel, Sakina, Rahma, Bassma, Farida, qui restent toujours gardent une grande place dans mon cœur, qu'avec eux j'ai passé des meilleurs moments inoubliables.

Ainsi qu'à toute la promotion 2017. A tous ceux que j'aime, ceux qui m'aiment et me respectent de près ou de loin.

Enfin mon plus profond respect va tout droit à mes aimables professeurs dans tous les cycles de ma scolarité qui mon éclairé la voie du savoir.

Habila

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....01

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralité Sur La vitamine D

I.1.Historique.....02

I.2.Définition.....02

I.3.la vitamine D une hormone.....02

I.4.les formes de la vitamine D.....03

1.4.1. vitamine D2.....03

1.4.2. vitamine D3.....03

1.4.3. Origine endogène.....03

1.4.4. Origine exogène.....03

I.5.la synthèse.....04

I.6.le métabolisme.....04

I.7.le stockage.....06

I.8.Mécanisme de régulation.....07

I.9.le catabolisme.....07

I.10.Rôle biologique.....07

I.10.1.Effet génomique.....08

I.10.2.Effet non génomique.....08

I.10.3.Effet classique.....08

I.10.4.Effet non classique.....	09
I.11.les facteurs influençant la synthèse de la vitamine D	10
I.12.la génétique de la vitamine D	11
I.13.la supplémentation médicamenteuse.....	11
I.14.hypovitaminose D.....	11
I.14.1.Etiologie.....	13
I.14.2.Diagnostic.....	14
I.14.3.Dépistage.....	14
I.14.4. Examens para cliniques	14
I.14.5.Traitement.....	15
I.14.6.le risque de surdose.....	16

Chapitre II : Le diabète

II.1.Définition.....	17
II.2.Classification.....	17
II.3.Diabète de type I.....	18
II.3.1.La prédisposition génétique.....	18
II.3.2.La physiopathologie	19
II.3.2.2.1.Les facteurs environnementaux.....	19
II.3.2.1.1.Processus auto-immune.....	19
II.3.2.1.2.Virus.....	19
II.3.2.1.3.Autre facteur.....	19
II.3.2.2.Les symptômes.....	19
II.3.2.3.Le dépistage.....	20

II.4.Le diabète type II.....	20
II.4.1.La physiopathologie	21
II.4.1.1.Trouble de l'insulino-sécrétion.....	21
II.4.1.2.Trouble de l'insulino -résistance	21
II.4.1.3.La glucotoxicité.....	21
II.4.1.4.La lipotoxicité.....	22
II.4.1.5.Les facteurs de risque	22
II.4.3.Les tests de statut glycémique.....	23
II.4.4.les complications.....	23
II.4.4.1.Complication micro-angiopathique.....	23
II.4.4.2.Complication macro-angiopathique.....	24
II.4.5.le traitement.....	24
II.5.6.la surveillance glycémique.....	25
II.6.Diabète et nutrition.....	25
II.6.1.La nutrithérapie.....	25
II.6.2.le régime paléolithique.....	26
III. La relation entre la vitamine D et diabète.....	26
III.1.la relation entre la vitamine D et sécrétion d'insuline	27
III.1.1Effets directs.....	27
III.1.2.Effets indirects.....	27
III.2.Rôle de la vitamine D sur l'insulinosécrétion.....	29

Partie pratique

I. Matériel et méthode

I. Matériel.....	30
------------------	----

I.1 matériel biologique	30
➤ Critères d'inclusion.....	30
➤ Critères d'exclusion.....	30
I.4.Appareillage.....	30
I.5. les réactifs.....	30
➤ prélèvement de sang.....	31
II. Méthode.....	31
II.1.Méthode de dosage de la vitamine D	31
➤ VIDAS (OH) vitamine D	31
➤ Principe.....	31
➤ La lecture.....	32
II.2.Méthode de dosage d'HBA1c.....	32
➤ Principe.....	32
➤ Mode opératoire.....	32
➤ Calcul.....	33
➤ La lecture.....	33
➤ II. Résultats et discussion	
II.1. la répartition des patients selon le type de diabète.....	34
II.2. la répartition des patients selon l'âge et sexe	35
II.3. Analyse d'HBA1c des patients diabétiques de type 1 et 2	36
➤ Diabète de type 1	36
➤ Diabète de type 2.....	37
II.4.Analyse de la vitamine D chez les patients diabétiques	
➤ Diabète de type 1	38
➤ Diabète de type 2.....	39
II.5.Maladies associées au diabète de type 2	41
Discussion générale.....	42

Conclusion.....**44**

Références bibliographiques.....**45**

Annexes

Résumé

Notre travail est une étude prospective sur la relation entre le diabète et la vitamine D à travers les paramètres biologiques.

Nous avons réalisé un bilan biologique comprenant le dosage d'hémoglobine glyquée (HBA1c) chez 63 patients diabétiques âgés entre 36 et 90 ans. Seulement 33 patients ont dosé la vitamine D « 25(OH) D3 ». Le classement a été effectué selon l'âge, le sexe, le type de diabète et les maladies associées.

Les résultats obtenus montrent que 93,94% des patients ont une carence, déficit et /ou insuffisance en vitamine D dont la majorité sont des hommes et présentent un diabète très déséquilibré avec des taux d'hémoglobine glyquée supérieure à 8.5.

La mise en évidence d'une prévalence élevée du déficit en vitamine D chez les sujets diabétiques car il y a une association étroite entre le diabète et la vitamine D.

Mots clés : diabète type 1 et 2, vitamine D, HBA1c, hypovitaminose D, carence.

Liste des tableaux

Tableau 1 : les facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D.....	10
Tableau 2 : les valeurs limites de la vitamine D et retombées cliniques correspondants.....	12
Tableau3 : le risque de survenue d'un diabète insulino dépendant.....	18
Tableau 4 : les valeurs de références de la vitamine D.....	32
Tableau 5 :la distribution des patients selon type de diabète en pourcentage.....	34
Tableau 6 : la distribution des diabétiques selon l'âge et sexe.....	35
Tableau 7 : la distribution des diabétiques de type 1 selon résultat d'analyse HBA1c.....	36
Tableau 8 : la distribution des diabétiques de type 2 selon résultat d'analyse HBA1c.....	37
Tableau 09: la distribution des diabétiques de type 1 selon résultat d'analyse de la vitamine D	38
Tableau 10 :distribution des diabétiques de type 2 selon Résultat d'analyse de la vitamine D.....	39
Tableau 11 : la répartition des maladies associées au diabète de type 2.....	41

Liste des figures

Figure 1 : structure de la vitamine D	03
Figure 2 : métabolisme de la vitamine D.....	06
Figure 3 : Colocalisation dans les ilots pancréatiques humains.....	27
Figure 4 : résultat d'analyse de HBA1c.....	33
Figure 5 : la répartition des patients selon type de diabète en pourcentage.....	34
Figure 6 : la répartition des diabétiques selon l'âge et sexe	35
Figure 7 : la répartition des diabétiques de type 1 selon résultat d'analyse HBA1c.....	36
Figure 8 : la répartition des diabétiques de type 2 selon résultat d'analyse HBA1c.....	37
Figure 9 : résultat d'analyse de la vitamine D chez patients diabétiques de type 2.....	39
Figure 10 : la répartition des maladies associées au diabète de type 2.....	41

Liste des abréviations

µg : microgramme.

25(OH) D: 25hydroxyi cholécalciférol ou calciférol

ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

Anti GAD: anti décarboxylase de l'acide glutamique

ARMm : acide ribonucléique messenger

CAT1 : Calcium transport Channel

CH3 : Méthyle

CYP24: Cytochrome P450 famille 24

CYP24A1: Cytochrome P450 famille 24, sous famille A, polypeptide 1

CYP27B1:cytochrome P450 family 27 subfamily B member 1

D2 : Ergocalciférol

D3 : Cholécalciférol

DBP : la vitamine D binding protein.

DID: diabetes insulino dependent

DR4:Antigène D Related 4

DT1 : Diabète de type 1

DT2 : Diabète de type 2

ECAC: Canal epithelial calcique

EDTA : Ethylène Diamine Tétra-Acétique

ELFA : Enzyme LinkdFluorecente Assay

FGF 23: Fibroblast Growth Factor 23.

FID : Fédération Internationale de Diabète.

GC:GranulateCyclase

GLUT4: Transport glucosique 4

GMPc:Guanosinemonophosphate cyclique

HAS : haute autorité de santé

HBA1C: Hémoglobine A1c, principale fraction glyquée

HDL : High DensityLipoproteins

HGPO : hyperglycémie provoqué par voie orale

HLA: Human Leukocyte Antigens

HLADR3: Human Leukocyte Antigens D Related 3

IA: Anticorps anti phosphatase

IAA: Anticorps anti-insulin

ICA: Islet cell antibodies

IDBP1:Intracellular vitamin D binding protein 1

IDBP3: Intracellular vitamin D binding protein 3

IGF: Insulin-like growth factor

IMC: Indice de masse corporelle

MAP: Mitogenactivated protein.

MARRS: Membrane AssociatedRapidResponseSteroid.

ng/ ml : nano gramme par millilitre.

nmol/l: nano mole par litre.

OMS:organization Mondiale de santé.

P450 CYP2R1: Cytochrome P450 famille 2, sous famille R, polypeptide 1

PKC: protein kinase C.

PKD: protein kinase D.

PTH: parathormone.

RXR: Retinoid X receptor

UI : unité internationale.

UVB : Rayons ultra-violet type B

Vit D : vitamine D

VDR : Récepteur de la Vitamine D

VDRE : Élément de réponse de la vitamine D

WHI: women's health initiative

Introduction

Introduction

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (OMS., 2013). L'OMS prévoit une croissance mondiale de la prévalence du diabète, qui pourrait atteindre 300 millions de malades en 2025. Cette évolution est plus nette dans les pays en développement, et particulièrement en Afrique, cette expansion s'inscrit dans une véritable transition épidémiologique des maladies transmissibles Vers les maladies non transmissibles (Gning et *al.*, 2007).

La vitamine D est considérée comme un bon marqueur de l'état de santé. Pourtant, la carence en vitamine D semble de plus en plus fréquente dans la population générale (Schlienger *et al.*, 2010). Sa principale fonction biologique est de maintenir les niveaux de calcium et de phosphore dans le sang, en facilitant l'absorption de calcium et en favorisant la formation et la préservation d'os solides. Les recherches récentes laissent prouver que la vitamine D pourrait également offrir une protection contre l'ostéoporose, l'hypertension, certains cancers et le diabète ainsi que plusieurs maladies auto-immunes (Femkebaeke et *al.*, 2009).

La vitamine D agit comme une hormone liposoluble et a fait l'objet de nombreux travaux récents sur son association avec l'apparition, l'amélioration ou l'aggravation de nombreuses maladies (Vivien, 2013).

Notre travail est basé sur la consultation d'une population diabétique à l'EPH de Miliana, avec un classement des patients diabétiques selon les différents paramètres biologiques : âge, sexe, type de diabète (DT1 et DT2) et maladies associées. Une étude de marqueur biochimique par une analyse de l'hémoglobine glyquée est nécessaire pour suivre le diabète et de voir la relation entre le diabète et la carence en vitamine D évaluées chez nos patients.

Partie Bibliographique

Chapitre I

généralité sur la vitamine D

Chapitre I : généralité sur la vitamine D

I.1. Historique

Whistler (1645) et Glisson (1650) sont les premiers à décrire des cas de rachitisme. Dès 1972, Percival démontre l'efficacité thérapeutique de l'huile de foie de morue. 1865, date à laquelle Armand Trousseau recommande dans son manuel de médecine clinique la consommation d'huile de foie de morue car elle possède un rôle préventif et curatif.

En 1922, Mc Collum découvre une propriété "dépositaire de calcium" pour cette vitamine. Il faudra attendre 1952 pour que le docteur Woodward réalise la première synthèse de vitamine D₃, ce qui lui valu le prix Nobel de chimie en 1965.

En 1971, il est mis en évidence que la forme la plus active de vitamine D se comporte comme une hormone. Depuis 1980, des récepteurs dérivés de la vitamine D ont été découverts dans les cellules de nombreux organes. Ainsi, en ce début XXI^e siècle, on sait que la vitamine D peut agir au niveau cellulaire avec des actions très variées et loin d'être négligeable (Fanny, 2013).

I.2. La définition de la vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble, qui doit être considérée comme une pro hormone. (Goaziou, 2014). Le terme «vitamine D» inclut la vit D₂ ou ergocalciférol d'origine végétale et la vit D₃ ou cholécalciférol d'origine animale (Schoindrea et *al.*, 2012). Pour devenir pleinement active, elle subit des hydroxylations aux endroits différents (Courbebaisse et *al.*, 2011).

Son unité de mesure est exprimée en (UI) ou en (μ g) dans les médicaments ou l'alimentation en (nmol/L) ou (ng/mL) dans les résultats sanguins.

Les équivalences entre les différentes mesures sont : $100 \text{ UI} = 2,5 \mu\text{g}$ et $1 \text{ nmol/L} = 0,4 \text{ ng/ml}$ (Djennane, 2013).

I.3. La Vitamine D une hormone

La vitamine D est considérée comme une hormone stéroïde. Premièrement, cette considération provient de sa structure ayant un noyau commun avec les hormones stéroïdes (Holick, 2007).

La 25 (OH) vitamine D agit au niveau des tissus cibles en se liant à un récepteur spécifique, le récepteur à la vitamine D (VDR) qui présente les caractéristiques de récepteurs nucléaires aux hormones stéroïdes. Une fois lié à son récepteur, ce complexe pénètre dans le noyau et induit la synthèse d'un ARNm (Norman, 2008).

I.4. Les formes de la vitamine D

La vitamine D ou calciférol existe sous deux formes :

- **la vitamine D2** : dérivant d'un stérol végétal nommé ergostérol d'où son nom d'ergocalciférol .Elle peut être apportée par les médicaments lors d'une supplémentation en vitamine D;
- **la vitamine D3** ou cholécalciférol : synthétisée au niveau de la peau après irradiation solaire du 7-déhydrocholestérol ou apportée par voie orale (alimentation ou médicaments) (Vivien, 2013).

La vitamine D3 a deux origines :

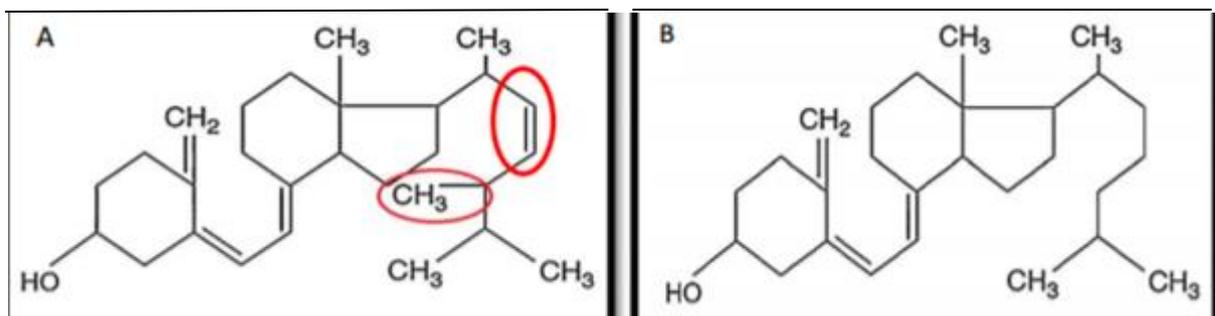
- **Origine endogène**

Elle est synthétisée par la peau (couche profonde de l'épiderme) sous l'effet des rayonnements UVB de longueur d'onde comprise entre 290 et 315 nm.

- **Origine exogène**

Elle est retrouvée dans les rares sources alimentaires telles que les poissons gras (hareng, saumon, sardine, anchois) et les œufs essentiellement. Parmi les spécialités médicamenteuses, on retrouve la vitamine D2 ou la D3 (Lucie., 2012). voir annexe 1 et 2.

La vitamine D2 ou ergocalciférol diffère de la D3 par de petites différences dans la chaîne latérale (un CH₃ et une double liaison supplémentaires) (Mallet, 2014).



A. la vitamine D2 ou ergocalciférol.

B. la vitamine D3 ou cholécalciférol

Les deux cercles signifient la différence entre les deux molécules.

Figure 1 : structure de la vitamine D (Mallet, 2014).

I.5. la synthèse de la vitamine D

Au niveau de la peau, les rayons (UVB) permettent la formation de vitamine D₃ à partir du 7-déhydrocholestérol, dérivé du cholestérol normalement présent dans l'organisme. Grâce à l'action des ultraviolets de la lumière (UVB), un des cycles du 7-déhydro-cholestérol est cassé. La molécule s'isomérisie spontanément en cholécalférol encore inactif. Il est alors métabolisé par le foie en 25-hydroxy-vitamine D, forme qui est dosable communément dans le sang. Cette dernière est transformée par le rein en 1-25-dihydroxy-vitamine D, la forme active de la vitamine (Hector, 2004).

Cette source est très variable selon la latitude, ensoleillement (saison, brouillard, pays, habillement), l'épaisseur et la pigmentation de la peau. Une exposition de 15 à 30 minutes deux fois par semaine au soleil garantit, chez la plupart des personnes, une bonne réserve en vitamine D. Une exposition de 12 minutes par jour au soleil à une latitude de 38° .sur 50 % de la surface cutanée équivaldrait à un apport de 3 000 UI par jour (Garland *et al.*, 2007).

I.6. Le métabolisme de la vitamine D

La vitamine D est absorbée lentement (environ 3 jours) dans tout l'intestin grêle, associée à des sels biliaires et des acides gras libres .Une partie de la vitamine D synthétisée ou ingérée va être stockée dans le tissu adipeux et une partie relarguée dans la circulation sanguine.

La vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine porteuse la DBP, jusqu' au foie pour y subir une première transformation.

La DBP, principale protéine de transport de la vitamine D dans le plasma, est capable de réguler la libération de calcidiol au niveau des tissus cibles et augmenter sa demi-vie.

Dans le foie, la vitamine D est hydroxylée sur le carbone 25 par l'enzyme 25 hydroxylase pour former la 25(OH) D.

La nature exacte de cette 25-hydroxylase n'est pas totalement claire, mais le cytochrome P450 CYP2R1 semble être le meilleur candidat.

Cette hydroxylation n'est pas régulée, plus la quantité de la vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25(OH) D formée est grande. Ceci permet son utilisation en pratique courante pour évaluer les réserves d'un sujet en vitamine D.

La vitamine D est liposoluble et une partie est stockée dans le tissu adipeux. Ainsi, le stockage sera plus important chez les sujets obèses que chez les maigres, et la production hépatique de 25(OH) D en sera diminuée (Holick, 2007).

La 25(OH) D circule dans le sang transporté par la DPB, avec une demi-vie de l'ordre de trois à quatre semaines (Souberbeille et *al.*, 2008).

Le complexe 25(OH) D –DBP est filtré par le glomérule rénal et subit une endocytose dans la bordure en brosse des cellules du tubule proximal.

Une fois le complexe DBP-25(OH) D entre dans la cellule, la DBP est dégradée et la 25(OH) D est prise en charge par des protéines de liaison intracellulaires, les mieux connues sont IDBP1 et IDBP3.

C'est probablement cette dernière qui transporte la 25(OH) D jusqu'aux mitochondries ou elle est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 25(OH) D₂ ou calcitriol.

Cette hydroxylation est catalysée par une autre enzyme à cytochrome P450, la 1 alpha -hydroxylase (CYP27B1), présente sur la membrane interne de mitochondries.

Une seconde hydroxylation a ensuite lieu au niveau rénal sous l'action de l'enzyme 1-alpha hydroxylase, pour donner la forme active de la vitamine D : la 1,25 (OH) D₂ (1,25 dihydroxy-cholécalciférol ou calcitriol) .

Cette hydroxylation est étroitement régulée et stimulée par la parathormone (PTH), par une hypophosphorémie ou de faibles apports alimentaires en calcium ou en phosphate, et par l'IGF. Elle est inhibée par le FGF-23 et une hyperphosphatémie (Holick, 2007) et par la 1,25(OH) D₂ elle-même.

La 1,25 (OH) D₂ est le métabolisme d'actif de la vitamine D, sa demi-vie dans le sérum est de quatre heures.

Des sites de production de 1,25(OH) D₂ ont été identifiés dans le cerveau. Les kératinocytes, le placenta, la prostate, les macrophages et les ostéoblastes qui expriment CYP27B1

Cette production extra-rénale permet d'assurer localement un apport suffisant de 1,25 (OH) D₂ à des cellules cibles (Garabedian, 2000).

La formation de la 1,25(OH) D₂ est strictement régulée contrairement à la 25(OH) D. Sa concentration est 500 à 1000 fois plus faible et est relativement stable. (figure 1)

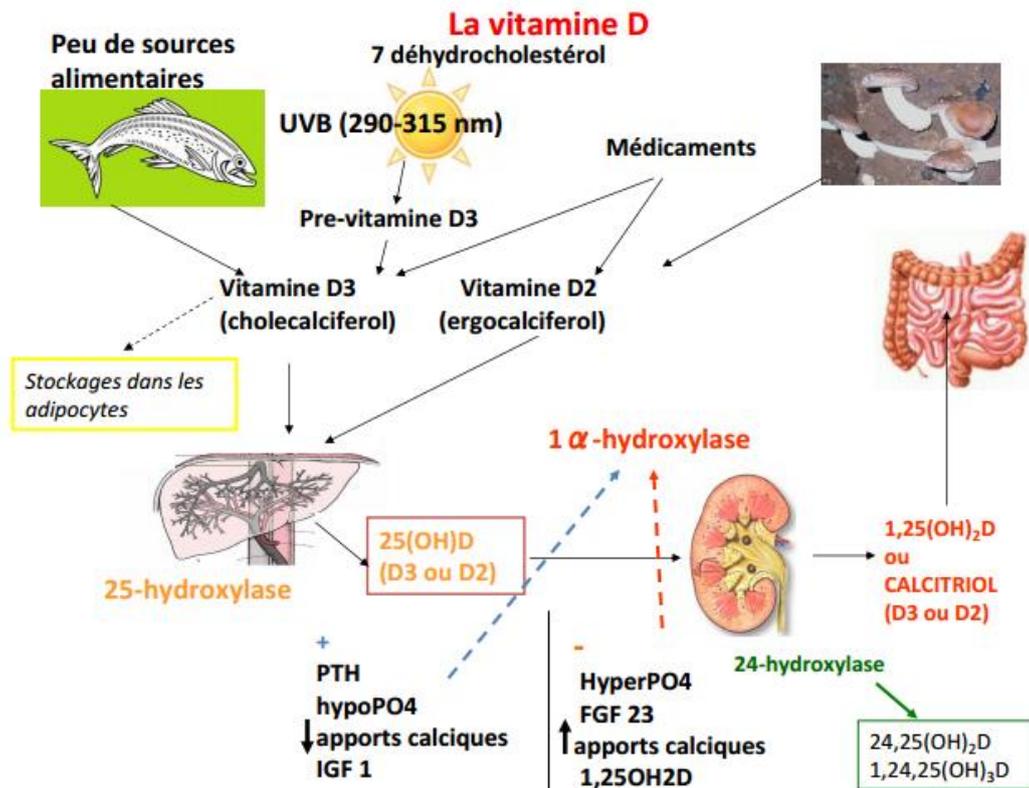


Figure 2 : le métabolisme de la vitamine D (Duhamel et *al.*, 2012).

I.7. Stockage de la vitamine D

Contrairement aux autres vitamines liposolubles, la vitamine D n'est pas stockée dans le foie mais majoritairement dans le tissu adipeux et dans les muscles sous forme de 25 (OH)D. Elle est donc mobilisable en cas de diminution des apports qu'ils soient alimentaires ou issus de la synthèse cutanée (période hivernale par exemple).

La distribution de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule. Le cholecalciférol D3 qui représente 65 % de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme est principalement stocké dans le tissu graisseux à 75 % tandis que la 25 (OH) D qui représente 35 % de la vitamine D de l'organisme, possède une distribution plus ubiquitaire 20 % dans les muscles, 30 % dans le sérum, 35 % dans le tissu graisseux et 15 % dans les autres tissus. C'est la 25(OH) D qui représente le stock de vitamine D de l'organisme et qui doit donc être dosée pour estimer le statut vitaminique D de l'organisme. cette question de stockage pose d'ailleurs le problème de la prise unique de fortes doses de cette vitamine dans sa version de synthèse, qui va prendre la place de la naturelle dans ces organes et bloquer son absorption intestinale et sa transformation en forme active (Heaney et *al.*, 2009).

I.8.Mécanismes de régulation

C'est au niveau de l'enzyme 1α -hydroxylase rénale que s'effectue le contrôle de la concentration en vitamine D active. L'hydroxylation rénale est régulée par différents systèmes selon les besoins de l'organisme (Briot *et al.*, 2009).

-La PTH (parathormone ou hormone parathyroïdienne) stimule l'expression de la 1α -hydroxylase et donc la conversion de la 25 (OH) D en 1,25 (OH) D₂. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH en inhibant la synthèse par les glandes parathyroïdes.

-la calcitonine stimule l'expression de la 1α -hydroxylase et celle de PTH.

-l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie stimulent l'expression de la 1α -hydroxylase. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibe.

-le FGF23 qui est un facteur libéré par l'os en croissance, témoin d'un climat phosphocalcique satisfaisant, effectue un rétrocontrôle négatif sur la 1α -hydroxylase et stimule la synthèse de la 24-hydroxylase. De plus, il diminue directement l'absorption phosphocalcique intestinale et la réabsorption rénale. Ceci entraîne une diminution de concentration de 1,25 (OH) D₂. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle positif sur la synthèse de FGF 23 par l'ostéocyte.

- le taux de 1,25 (OH) D₂ circulant s'autorégule lui-même : un excès inhibe la production et l'activité de la 1α -hydroxylase et stimule la 24, hydroxylase ce qui permet de réduire sa propre concentration. .

- d'autres hormones stimulent la production de 1,25OH₂D (insuline, prolactine, hormone de croissance) (Elsa, 2011).

I.9.Catabolisme de la vitamine D

Le catabolisme de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)D₂ s'effectue grâce à une enzyme à cytochrome P-450 (CYP24), la 24-hydroxylase dont l'activité aboutit à des produits biologiquement inactifs de la vitamine D : 24,25(OH)D₂ et 1,24,25(OH)D₃ (Marine, 2013).

I.10.Rôles biologiques de la vitamine D

Le rôle biologique de la vitamine D est assuré par la forme active 1,25(OH) D₃ ou calcitriol qui possède des effets génomiques et non génomiques.

I.10.1. Effets génomiques

Après liaison du calcitriol à son récepteur VDR. Celui-ci est phosphorylé puis recrute le récepteur RXR avec lequel il forme un complexe protéique. Le complexe RXR-VDR-1,25(OH) D₂ se lie à des séquences génomiques spécifiques dans la région promotrice du gène appelée éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) (VelayoudomCephise, 2012). Le VDR peut ainsi réguler directement la transcription de certains gènes (exemple du CYP24A1) mais aussi inhiber directement la transcription d'autres gènes comme ceux de la parathormone (PTH) ou de la PTH (parathyroïde hormone-related peptides) (Holick et *al.*, 2007).

I.10.2. Effets non génomiques

Le calcitriol active une variété de systèmes de transduction du signal comme les influx de calcium, la libération du calcium à partir des réserves intracellulaires, la modulation de l'adénylatecyclase ou de la phospholipase C, l'activation des protéines kinases C et D (PKC, PKD), des protéines MAP et des RAF Kinases

Les effets non génomiques incluent ainsi la régulation du métabolisme des seconds messagers intracellulaires (phosphoinositide, cyclicguanosinemonophosphate ou cGMP). Ils ont été décrits dans de nombreuses cellules comme les kératinocytes, les entérocytes, les cellules musculaires, les ostéoblastes et les chondrocytes. Ces effets impliquent des récepteurs membranaires comme la protéine MARRS (VelayoudomCephise, 2012).

I.10.3. Effets classiques de la vitamine D

Le rôle biologique le mieux connu de la 1,25(OH) D₃ est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique via son action au niveau de 3 tissus cibles principaux:

- **Intestin** : elle permet une absorption intestinale accrue du calcium alimentaire et secondairement celle des phosphates. Deux sites d'action sont reconnus. Sur la bordure en brosse des cellules intestinales, cette hormone augmente la synthèse du transporteur de calcium (CaT1) qui est le mode d'action majeur pour l'absorption intestinale du calcium. Dans les cellules intestinales, elle augmente la synthèse de la protéine calbindine qui favorise le transport du calcium contre un gradient de concentration entre les cellules intestinales et le plasma, entraînant ainsi la diffusion passive des ions phosphates.

- **Os** : en réponse à une hypocalcémie, la vitamine D active de façon directe la résorption osseuse en favorisant la différenciation et l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes.
- **Rein** : l'hormone augmente la réabsorption tubulaire du calcium par action directe sur le canal épithélial calcique (ECaC). Son effet stimulant sur la réabsorption tubulaire des phosphates est secondaire à l'inhibition de la sécrétion de PTH produite par l'hypercalcémie associée à l'administration de vitamine D. Elle accélère également le transport du calcium et des phosphates par un mécanisme dépendant de la PTH. L'action de la 1,25(OH) D₃ s'exerce via deux voies différentes. La plus connue implique la liaison de 1,25(OH) D₃ à VDR qui induit une activation ou une répression de la transcription de gènes cibles, comme décrit ci-dessus. Des études plus récentes suggèrent l'existence d'une voie dite « non génomique », plus rapide, faisant intervenir un VDR membranaire capable d'activer la voie de transduction impliquant la protéine kinase C et capable de modifier le métabolisme des phospho-inositides et la distribution intracellulaire du calcium (Tissandier, 2006).

I.10.4.Effets non classiques de la vitamine D

À côté de son rôle bien établi dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D possède d'autres fonctions physiologiques. telles que des effets immunomodulateurs ainsi qu'une implication dans le contrôle de la différenciation de nombreux types cellulaires et l'inhibition de leur prolifération. La mise en évidence de ces nouvelles propriétés a initié de nombreuses études concernant l'utilisation de cette hormone et de ses analogues moins hypercalcémiantes dans le traitement des maladies hyperprolifératives (cancers) et dans celui des maladies auto-immunes (diabète de type 1) Parmi les analogues de la vitamine D, on peut citer, par exemple, le calcipotriène utilisé dans le traitement du psoriasis. Enfin, il faut également noter que la 24,25(OH) 2D₃, un métabolite, aurait un rôle dans la croissance, le développement et la réparation des os (Visser et *al.*, 2003) .

I.11.Facteurs influençant la synthèse de la vitamine D

La synthèse de la vitamine D sous l'effet des UVB peut être diminuée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée (habillement, pigmentation, utilisation d'écran solaire, latitude, pollution de l'air). La prévalence de l'insuffisance en vitamine D est paradoxalement élevée dans les pays où l'ensoleillement peut être important du fait d'un excès de protection d'origine culturelle ou non (Gannage, 2000).

La concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge (Holick, 2006). Le pigment de la peau (mélanine) est un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de la vitamine D sous l'effet des UVB aussi efficacement qu'un écran solaire de protection. Pour assurer des apports en vitamine D corrects, on peut s'exposer 5 à 10 minutes bras et jambes tous les jours entre 10 h 00 et 15 h 00 au printemps, été et automne. Le poids, à travers l'indice de masse corporelle et la quantité de masse grasse, diminue également la biodisponibilité de la vitamine D par un effet de séquestration dans les comparaisons de masse grasse (Bolland et al., 2007).

Tableau 1: Facteurs environnementaux influençant le statut vitaminique D (Souberbielle, 2014).

	Les études épidémiologiques montrent que la concentration sérique en 25(OH) D est en général plus basse.
Age	Chez les sujets âgés que chez les jeunes
Pigmentation	Chez les sujets à la peau foncée que chez les sujets à la peau claire
Sexe	Chez les femmes que chez les hommes
Masse grasse	Chez les obèses ou les sujets en surpoids que chez les maigres
Habitudes Vestimentaires	Chez les sujets qui portent des vêtements couvrants
Temps passé en Extérieur	chez les sujets qui ont très peu d'activité en extérieur
Politiques De supplémentation	Dans les pays où l'alimentation n'est pas supplémentée
Saison	En hiver
Latitude	Dans les pays situés loin de l'Equateur

I.12.La Génétique de la vitamine D

Le statut vitaminique D est héréditaire dans 28.8% (Shea et *al.*, 2009). Une étude suédoise récente portant sur une population de jumeaux, montre que presque la moitié des variations sériques de la vitamine D durant la saison d'été sont liées aux facteurs génétiques (Snellman et *al.*, 2009). Quatre gènes contribuent à la variabilité des concentrations sériques en 25(OH)D. Ils sont impliqués dans le codage d'enzymes clés : la 7-DHC réductase (responsable de la disponibilité du 7-DHC dans la peau), la 25-hydroxylase hépatique CYP2R1 (impliquée dans la conversion de la vitamine D en 25(OH) D), la CYP24A1 (enzyme clé de dégradation), et le gène de polymorphisme GC codant pour la VDBP (Ahn et *al.*,2010).

I.13.Suppléments nécessaires pour obtenir des niveaux suffisants de vitamine D

Des données probantes de plus haut niveau donnent une certaine indication quant à l'apport nécessaire en vitamine D pour maintenir une bonne santé:

400UI par jour sont suffisants pour prévenir le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez l'adulte, mais pas assez pour atteindre des niveaux sériques adéquats de 25(OH) D.

-700 à 1000UI par jour représentent le minimum nécessaire pour réduire le risque de chute.

- 400 à 800 UI par jour sont le minimum requis pour réduire le risque de fractures.

- 500 à 1500UI par jour réduisent la mortalité due au cancer et toutes causes confondues selon diverses études.

- 2000UI par jour ont réduit l'incidence de diabète de type 1 chez les jeunes enfants.

- 1000UI par jour sont nécessaires pour que 50% des adultes atteignent des niveaux 25(OH) D au-dessus de 75 nmol/L (considérés comme suffisants).

-2000UI par jour sont nécessaires pour que les taux de 25(OH) D se situent au-dessus de 75nmol/L chez 85% à 90% de la population adulte (Bosomworth, 2011).voir annexe 3.

I.14.Hypovitaminose D

Le déficit en vitamine D est fréquent et sous diagnostiqué. Au niveau mondial, on estime qu'un milliard de personne auraient un tel déficit. Dans les pays occidentaux, plus de 40 % de la population de plus de 50ans présenterait un déficit. En France, 80 % de la population a un taux de 25(OH) D inférieur à 30 ng/ml.

La vitamine D est en quelque sorte un marqueur de bonne santé (Bosomworth ; Amstutz et *al.*, 2011).

Les notions d'insuffisance et de carence découlent de l'existence d'une valeur dite seuil (HAS, 2013).

Le stock en vitamine D de l'organisme est reflété par le taux sanguin de 25(OH) D qui est considéré au niveau international comme le meilleur marqueur du statut de l'organisme en vitamine D. L'insuffisance en vitamine D a été définie comme étant un taux de vitamine D au-dessous duquel il existe des effets délétères pour la santé, et en particulier pour l'os (Goaziou, 2012)

La cause majeure de ce déficit est le manque d'exposition solaire. Très peu d'aliments contiennent naturellement de la vitamine D et ne peuvent pas satisfaire les besoins en vitamine D de l'organisme (Holick, 2007).

Tableau 2 : Valeurs limites de vitamine D et retombées cliniques correspondantes (Bischoff et al., 2014)

Classification	25(OH) D en nmol/l	25(OH) D en ng/ml	cas cliniques
Carence grave en vitamine D	< 25 nmol/L	<10 ng/ mL	Risque accru de rachitisme, d'ostéomalacie, d'hyperparathyroïdies secondaire, de myopathie liée à une carence en vitamine D, de chutes et de fractures.
Carence en vitamine D	25 à 50 nmol / L	10 à 20 ng / mL	Risque accru de résorption osseuse, d'hyperparathyroïdies secondaire, de chutes et de fractures
Taux de vitamine D adéquat	>50nmol/L	>20 ng/mL	Faible risque de résorption osseuse, effet neutre sur les chutes et les fractures
Taux cible souhaité pour une prévention optimale des fractures	75 nmol /L	30ng/mL	Réduction optimale de la résorption osseuse, suppression de la parathormone, diminution du risque de chutes et de fractures

I.14.1. Etiologies d'hypovitaminose D

➤ Diminution de la synthèse de cholécalciférol (la cause la plus fréquente)

- Faible exposition solaire : latitude, saison, vêtements (femmes voilées)
- Utilisation de crèmes de protection solaire
- Phototype foncé
- Age avancé (réduction du 7-dehydrocholesterol dans la peau)

➤ Diminution de l'hydroxylation

- défaut d'hydroxylation en position 25 : insuffisance hépatique, traitement par isoniazide, anomalie génétique.
- défaut d'hydroxylation en position 1 : insuffisance rénale (si filtration glomérulaire < 50 ml/min, traitement par kétoconazole.

➤ Apports alimentaires insuffisants

➤ Augmentation de catabolisme

- métabolisme accéléré par des médicaments : antiépileptiques, phénobarbital, glucocorticoïdes, rifampicines, antirétroviraux, millepertuis, entre autres.
- Certains maladies (hyperthyroïdie, sarcoïdose, tuberculose, certains lymphomes.)

➤ Diminution de la biodisponibilité

- Diminution de l'absorption des graisses, maladie cœliaque, crohn, mucoviscidose, by-pass gastrique, traitement par ezétimibe.
- Obésité (séquestration par les graisses)

➤ Pertes rénales

- Syndrome néphrotique
- La prévalence d'un déficit en vitamine D augmente avec l'aggravation de la fonction rénale de manière indépendante de l'âge, du sexe, du poids et de l'origine ethnique. On observe une diminution de la 25(OH) D₂, indépendamment du stade de l'insuffisance rénale. Les causes évoquées sont une exposition au soleil plus courte d'une population malade, un régime alimentaire appauvri en vitamine D, ou encore une production de vitamine D₃ par la peau moins efficace à l'instar des personnes âgées de plus de 70 ans (Bosomworth ; Amstutz *et al.*, 2011).

Il est recommandé de dépister un déficit en vitamine D chez ces patients, indépendamment de leur ingestion de vitamine D ou de leur exposition au soleil (Holick, 2011).

I.14.2.Diagnostic

- les manifestations cliniques d'un déficit en vitamine D sont essentiellement musculo-squelettiques : l'ostéoporose , l'ostéomalacie et le rachitisme sont des pathologies osseuses bien connues .
- une carence peut également aboutir à une faiblesse musculaire proximale et peut engendrer une démarche avec des mouvements de bascule latérale , de type " démarche de pingouin " , "démarche dandinée ou wadding gate" . la marche peut être ralentie , tout comme le passage de la position assise à la position debout .

I.14.3.Dépistage

Il n'est actuellement pas recommandé de faire un dépistage systématique dans la population adulte . en plus des situations à risque mentionnées, on peut cependant considérer comme à risque de présenter un déficit tout adulte qui ne consomme pas au minimum 1000 UI de vitamine D par jour ou ne s'expose pas suffisamment au soleil durant le printemps , l'été et l'automne(Holick, 2011).

I.14.4.Examens paracliniques

La 25 (OH) vitamine D a une longue demi-vie (deux à trois semaines) et représente la forme circulante principale de la vitamine D . son dosage est ainsi le meilleur reflet du stock vitaminiq ue de l'organisme . la 25 (OH) D , est la forme activée de la vitamine D , responsable des effets biologiques de la vitamine D . elle a en revanche une demi-vie plus courte de quatre à six heures .

Des examens peuvent parfois révéler d'autres perturbations sanguines lors de carence en vitamine D . les plus fréquentes sont :

- hypocalcémie.
- hypophosphorémie .
- PTH augmentée (la production de la PTH est stimulée à partir de (30ng/ml) ou (75nmol/L) .
- phosphatase alcaline augmentée (Holick, 2011).

I.14.5.Traitement de carence en vitamine D

Le traitement permet de corriger le déficit en vitamine D afin de faire monter le taux sérique au-dessus de la valeur seuil de (30 ng/ml).

Les sujets à traiter sont les plus de 65 ans et les sujets en carence lorsqu'un dosage est pratiqué. Le traitement est alors à adapter selon le taux sérique de 25(OH) D (Benhamou et *al.*, 2011).

- si la 25(OH) D (<25 nmol/L) : 4 ampoules de 100 000 UI tous les 15 jours pendant 2 mois
- si la 25(OH) D est compris entre (25 et 50 nmol/L): 3 ampoules de 100 000 UI tous les 15 jours
- si la 25(OH) D est compris entre (50 et 75 nmol/L) : 2 ampoules de 100 000 UI à 15 jours d'intervalle.

Il est conseillé d'effectuer un deuxième dosage trois mois après la fin du traitement afin de s'assurer que le déficit en vitamine D a été corrigé. Ce dosage permettra de définir le traitement qui suivra.

Le traitement d'entretien permet de maintenir un taux sérique de vitamine D satisfaisant à long terme. Il peut faire suite à un traitement et être prescrit à différentes fréquences (HAS, 2013).

- soit des doses espacées de l'ordre de 100 000 UI tous les 3 mois
- soit des doses hebdomadaires de 5600 à 7000 UI.
- soit des doses quotidiennes de l'ordre de 800 à 1200 UI, soit à un apport tous les 1, 2 ou 3 mois de 100 000.

Une exposition des bras et des jambes de 5 à 30 minutes entre 10 heures et 15 heures deux fois par semaine est souvent suffisante, mais beaucoup d'auteurs critiquent cette proposition notamment chez les sujets âgés (Holick, 2007).

I.14.6. Le risque de surdose

La vitamine D est potentiellement toxique :

Des apports très élevés sont susceptibles d'entraîner une élévation de la calciurie, un risque de lithiases urinaires, voire une néphrocalcinose ou une hypercalcémie. Néanmoins, cette situation est très rare et n'apparaît jamais pour des concentrations de 25(OH) D inférieures à (150 ng/ml) (375 nmol/l) (Vieth, 2000).

Chapitre II

Diabète

Chapitre II : Diabète

II.1. Définition du diabète

Le diabète est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie). C'est une maladie endocrine qui survient lorsque le pancréas ne sécrète pas assez d'insuline ou que l'organisme ne peut pas utiliser de manière efficace l'insuline qui est produite. L'insuline est en effet la seule hormone hypoglycémisante son principal rôle est de faire entrer le glucose dans les cellules et le convertir en glycogène, l'une des réserves d'énergie de l'organisme (OMS, 2002).

➤ Diabète en Algérie

Estimation des cas diabétiques en Algérie pour 2014 :

- Cas de diabète (20-79 ans) : 164 907 personnes ;
- Cas de diabète non diagnostiqués (20-79 ans) : 82454 personnes ;
- Prévalence nationale du diabète : 6,54 % ;
- Prévalence comparative du diabète : 7,29 % ;
- Décès liés au diabète (20-79 ans) depuis 1994 : 14 014 3 57 personnes ;
- Coût/personne atteinte de diabète: 422,87 \$ pour l'état (FID, 2014).

➤ Diagnostic

Le diabète est diagnostiqué par la présence d'au moins un des critères suivants :

- hémoglobine glyquée HbA1c ($\geq 6,5\%$) ;
- glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) ;
- glycémie mesurée à 2 h lors d'une Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) avec 75 g de glucose ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- symptômes d'hyperglycémie associés à une glycémie à toute heure ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) (ADA, 2010).

Le diagnostic doit être confirmé à distance par le même ou un autre de ces critères sauf s'il existe des signes cliniques évidents (polyurie, polydipsie, amaigrissement). Dans ce cas, la seule mesure anormale suffit pour porter le diagnostic de diabète (Grimaldi, 2009).

II.2. Classification du diabète

Il existe en fait deux principales formes de diabète dans les causes sont très différentes :

- diabète de type 1.
- diabète de type 2.

II.3. Diabète de type 1 ou diabète insulino-dépendant

Appelé également diabète juvénile ou insulino-dépendant (Anolica, 2013).

Le DID est une carence absolue en insuline par destruction des cellules bêta- pancréatiques par les lymphocytes cytotoxiques quand la destruction des ilots de Langerhans atteints plus de 80 % des cellules le diabète apparait (lesven, 2013).

II.3.1. La prédisposition génétique

Il s'agit d'une susceptibilité pluri génique avec au moins 10 gènes en cause :

- Le 1er est le principal se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes ou du système HLA de classe II avec un risque relatif de 3% à 5%, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4. Le risque relatif atteint 20% à 40% lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés, ce qui veut dire que l'association DR3- DR4 est fréquente dans la population diabétique alors qu'elle est exceptionnelle dans la population non-diabétique. Ainsi, le risque pour des frères et sœurs peut être précisé en fonction de l'identité HLA avec le diabétique. Le risque est de 15 % lorsque les frères ou sœurs présentent les deux haplo types HLA en commun avec le diabétique. Il n'est que de 7 % lorsqu'ils n'ont qu'un seul haplo type en commun et il est inférieur à 1 % lorsque les deux haplo types sont différents.
- Le 2ème gène repéré se situe dans la région du gène de l'insuline mais d'autres régions du génome sont impliquées.

Il est important de connaître le risque de survenue d'un diabète insulino-dépendant dans la fratrie d'un enfant diabétique ou lorsque l'un des deux parents est diabétique (Grimaldi, 2000).

-Les différents risques sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : Risque de survenue d'un diabète insulino-dépendant (Grimaldi, 2000).

Population générale	0,2%
Personne DR3 DR4 (1% de la population générale)	7%
Enfant de mère DID	2-3%
Enfant de père DID	4-5%
Frère ou sœur d'un DID	5%
Frère ou sœur d'un DID, HLA différent	<1%
Frère ou sœur d'un DID, HLA identique	15%
Frère ou sœur d'un DID, HLA semi identique	7%
Jumeau homozygote d'un DID	30-40%

II.3.2.La physiopathologie du diabète de type 1

II.3.2.1.Facteurs environnementaux

II.3.2.1.1.Processus auto-immun

Les auto anticorps anti cellules des îlots (ICA) et d'autres auto-anticorps reconnaissent des antigènes insulaires identifiés peuvent être détectés dans la majorité des cas à la phase de début de diabète mais ils disparaissent généralement assez vite au cours de la maladie, ils ne sont qu'exceptionnellement observés dans la population générale. Les (ICA), mis en évidence par technique d'immunofluorescence indirecte et dirigés contre divers constituants antigéniques des cellules bêta sont présents à des fréquences variables selon les séries de (60 à 90%) des cas.

Parmi les auto-anticorps spécifiques, mesurés par radio-immunologie, qui sont dirigés contre des antigènes cibles localisés sur la membrane ou dans le cytoplasme des cellules bêta, les anticorps (anti GAD) ou anti-64 Kd sont les plus importants (80- 90%), suivis des Anticorps anti-tyrosine phosphatase (IA- 2) (50- 65%) et anti-insuline (IAA) (20- 30%). Ces auto-anticorps, dont la séquence d'apparition varie d'un malade à l'autre, sont les marqueurs les plus accessibles du phénomène auto-immunitaire.

La présence d'un seul auto-anticorps permet la confirmation du caractère auto-immun du DT1 (Hachicha et *al.*, 2011).

II.3.2.1.2.Virus

Un nombre important de virus ont été associés au DT1, y compris les entérovirus, les rota virus, le virus des oreillons et aussi le Cytomégalovirus (Filippi, 2008).

L'infection virale pourrait être responsable de la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron γ , favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique (Grimaldi, 2000).

II.3.2.1.3.Autres facteurs de Diabète de type 1

L'obésité comme facteur indépendant supplémentaire, mais également certaines formes de stress chronique et, dans une moindre mesure, la prise de glucocorticoïdes, la consommation de tabac, les excès d'alcool (HAS, 2014).

II.3.2.2.Les symptômes de diabète de type 1

-Il apparait habituellement de manière soudaine chez des individus jeunes

-Le patient présente des symptômes caractéristiques ou cardinaux de hyperglycémie polyurie (augmentation du volume des urines) polydipsie (soit excessive, polyphagie extrême) et perte de poids

- La maladie peut débuter par une acidocétose diabétique.
- Une acidose métabolique et la présence de corps cétoniques dans l'urine (les corps cétoniques sont les produits de l'utilisation des graisses comme source d'énergie. et les symptômes d'hyperglycémie suivis de déshydratation et d'hypertension artérielle, en l'absence de traitement, la maladie évolue vers l'obnubilation et le coma (Desiris, 2007).

II.3.2.3. Dépistage de diabète de type 1

L'utilisation de l'hémoglobine glyquée comme méthode de dépistage, initialement non recommandée en 2006.

Selon OMS 2011 HbA1c peut être utilisée, du fait de la fiabilité et de la standardisation de sa mesure. Une HbA1c ($\geq 6,5\%$) permet de poser le diagnostic de diabète. Cependant, des valeurs ($< 6,5\%$) n'excluent pas un diabète.

II.4. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 occupe la quatrième place parmi les maladies non transmissibles (Aissa, 2008). Auparavant appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète gras du sujet de plus de 50 ans. Ce type de diabète est le plus fréquent, il est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de sécrétion d'insuline.

Le diabète survient lorsque l'organisme ne fabrique plus suffisamment d'insuline alors qu'il a simultanément des difficultés à l'utiliser. L'insuline est une hormone produite par le pancréas. C'est la seule hormone de l'organisme qui permet de faire baisser le taux de sucre dans le sang. Grâce à l'insuline, le sucre (glucose) pénètre dans le muscle où il est consommé. En absence d'insuline, le sucre entre mal dans le muscle et s'accumule dans le sang.

Le diabète de type 1 touche les sujets jeunes alors que le diabète de type 2 touche les personnes âgées de plus de 50 ans, en surpoids ou obèses, et sédentaires. (Moulin et al., 2000).

II.4.1. Physiopathologie du diabète de type 2

II.4.1.1. Trouble de l'insulino-sécrétion

- qualitativement, diminution du pic de réponse précoce aux aliments, en particulier au glucose,
- quantitativement, diminution des capacités insulino-sécrétoires qui se majorent progressivement dans le temps pour aboutir de façon plus ou moins tardive à une insulino-pénie profonde.

II.4.1.2. Trouble de la sensibilité à l'insuline ou insulino-résistance

Diminution des effets de l'insuline sur les tissus insulino-sensibles (tissus musculaires, tissus adipeux, foie). Pour ce dernier le trouble est caractérisé par une hyperproduction de glucose par le foie, expliquant l'hyperglycémie à jeun et une partie des hyperglycémies interprandiales. L'insulino-résistance est donc caractérisable au niveau des tissus périphériques, en particulier, du transport du glucose dans le muscle, dans le tissu adipeux et de la production hépatique de glucose. Cette insulino-résistance est aggravée par l'hyperglycémie et l'excès d'acide gras libre circulants ou de triglycérides stockés en excès dans le muscle. L'excès de la production hépatique de glucose est aussi majoré par les taux élevés d'acides gras circulants

Les troubles de l'insulino-sécrétion et l'insulino-résistance sont présents d'une façon plus ou moins marqués mais toujours associés chez l'ensemble des diabétiques de type 2, toutefois, les troubles de l'insulino-sécrétion semblent être les premiers à apparaître dans le temps (Halimi, 2005).

II.4.1.3. Glucotoxicité

Hyperglycémie chronique est toxique sur les cellules β , entraînant une diminution de l'insulino-sécrétion, vient se rajouter l'insulino-résistance qui s'aggrave avec le temps. Au début de l'évolution de la maladie, l'élévation de la glycémie est compensée par une augmentation de l'insulinosécrétion. Le stade d'insulino déficience s'installe lorsque la glycémie à jeun dépasse 2 g/l (James et *al.*, 2015 ; Hassali, 2015).

II.4.1.4. Lipotoxicité

L'augmentation de la masse grasse a de nombreux effets néfastes qui s'entretiennent dans le diabète de type 2. Il en résulte une élévation des acides gras libres issus d'une augmentation de la lipolyse. Ceci engendre par compétition une diminution du transport du glucose et de sa production au niveau hépatique, une diminution de la captation du glucose par le muscle et une altération de l'action de l'insuline sur le tissu adipeux (Clerk et *al.*, 2002).

II.4.1.5. Les facteurs de risque

II.4.1.5.1. Facteurs environnementaux

II.4.1.5.2. Hérité

Elle est fortement présente dans cette affection, l'absence d'hérité chez un patient suspecté de diabète de type 2, devant faire discuter une autre cause de diabète. Il existe ainsi une concordance supérieure à 90 % chez les jumeaux monozygotes (Halimi, 2005).

II.4.1.5.3. Autres facteurs

L'environnement joue un rôle important expliquant la forte augmentation de prévalence de cette affection.

L'excès pondéral, l'excès d'apport calorique et principalement d'origine lipidique, la sédentarité jouent des rôles déterminants dans l'émergence de cette affection. De plus, parmi les obèses, ceux dans la répartition des graisses est centrale ou androïde sont ceux qui deviennent diabétiques de type 2 (Halimi, 2005).

II.4.2. Dépistage de diabète de type 2

Le diabète de type 2, qui est le plus courant est largement dépisté par les médecins traitants (HAS, 2014).

L'Anaes recommande de dépister les personnes de plus de 45 ans ayant au moins un des marqueurs de risque de diabète énoncés ci-dessous :

- marqueurs du syndrome métabolique ;
- excès pondéral mesuré à partir de l'IMC, défini comme ($> 28 \text{ kg/m}^2$);
- hypertension artérielle (pression artérielle systolique ($> 140 \text{ mmHg}$) et/ou pression artérielle diastolique ($> 90 \text{ mmHg}$) et/ou hypertension artérielle traitée) ;
- HDL-cholestérol ($< 0,35 \text{ g/L}$) ($0,9 \text{ mmol/l}$) et/ou triglycérides ($> 2 \text{ g/L}$) ($2,3 \text{ mmol/l}$) et/ou dyslipidémie traitée ;
- antécédents :

-diabète familial (du premier degré) ;

-diabète gestationnel ou enfants de poids de naissance de plus de 4 kg ;

-diabète temporairement induit (consensus d'experts) (Anaes, 2003).

II.4.3. Les tests de statut glycémique

Différents tests ont été analysés, afin de déterminer au mieux le statut glycémique des patients:

- La glycémie à jeun plasmatique reste à l'heure actuelle le gold standard.
- La glycémie post charge (2h après l'absorption de 75 g de glucose), ne doit pas être rejetée, car elle permet de diagnostiquer 30% de diabétiques non établis par la glycémie à jeun. C'est aussi un moyen de repérer l'intolérance au glucose (OMS, 2006).
- L'utilisation de l'hémoglobine glyquée comme méthode de dépistage, initialement non recommandée en 2006, du fait de son manque de disponibilité dans les pays en voie

de développement et de l'influence de certains facteurs (anémie, hémoglobinopathies, urémie, grossesse) sur son dosage.

II.4.4. Complications

La gravité du diabète est liée aux complications générées :

- Les altérations micro et macro-angiopathiques secondaires au diabète touchent les organes cibles suivants : le rein, l'œil, le pied, le système nerveux périphérique, l'appareil cardiovasculaire, les Dents et leur tissu de soutien.

Leur survenue est fonction du degré d'hyperglycémie et de la durée d'exposition à l'hyperglycémie (Durée d'évolution du diabète).

II.4.4.1. Les complications microangiopathiques associées au diabète

- Rétinopathie diabétique qui évolue en 15 à 20 ans vers une diminution de l'acuité visuelle voire une Cécité ;
- Néphropathie diabétique qui évolue vers une protéinurie persistante puis une insuffisance rénale à Stade terminal. Le risque d'insuffisance rénale est d'autant plus élevé que le sujet diabétique est âgé ou qu'il a une hypertension artérielle ;
- Neuropathie périphérique qui est au début infra clinique puis donne lieu à une symptomatologie distale Prédominant aux membres inférieurs (troubles sensitivomoteurs) ;
- Neuropathie autonome qui a une expression clinique variable et souvent latente, Petites fibres amyéliniques des systèmes sympathique et parasympathique. Elle peut toucher le système Cardiovasculaire, le tractus digestif, le système urogénital, le système sudoral et la motricité pupillaire.

II.4.4.2. Les complications macroangiopathiques

Associées au diabète sont cardiovasculaires (insuffisance coronarienne, artériopathie oblitérante des membres inférieurs) et cérébro-vasculaires (accident vasculaire cérébral).

-Le risque cardiovasculaire global des sujets diabétiques est multiplié par un facteur 2 à 3 par rapport à la population générale.

- Les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux sont responsables de plus de 50 %.

Des décès des personnes diabétiques.

Les autres types de complication :

-Le diabète est un facteur de risque indépendant de gingivite et de parodontite, responsables d'une perte précoce de dents. L'infection parodontale influe sur l'équilibre glycémique en induisant.

Une insulino-résistance. Les facteurs aggravants sont une mauvaise hygiène bucco-dentaire, la consommation régulière de sucres, un manque de suivi dentaire.

-Les lésions des pieds du sujet diabétique sont à type de mal perforant plantaire avec ulcération et altération de la capacité de cicatrisation qui peuvent aller jusqu'à l'amputation. Les facteurs aggravants sont des chaussures inadaptées, une hygiène insuffisante, des soins de pédicurie mal faits, des blessures liées à la non perception de sources de chaleur ou des traumatismes (Druet et al., 2010).

II.4.5. Traitement de diabète

Le traitement de diabète repose sur une éducation thérapeutique ayant pour objet de mettre en place des règles hygiéno-diététiques et d'améliorer l'observance thérapeutique, un suivi régulier des sujets diabétiques et le traitement médicamenteux. Les mesures hygiéno-diététiques (équilibre alimentaire, activité physique régulière) sont mises en œuvre en première intention, le traitement médicamenteux étant institué en seconde intention (HAS, 2014).

D'après les dernières recommandations européennes et américaines la prise en charge des patients diabétiques de type 2 doit être centrée sur le patient. Les objectifs de glycémie et de traitement doivent être individualisés et tenir compte des comorbidités, des effets secondaires possibles (LESVEN, 2013).

➤ **Insulinothérapie**

- Par injections répétées d'insuline
- Par perfusion continue d'insuline en sous-cutanée (pompe à insuline)

➤ **Antidiabétiques Oraux**

Les inhibiteurs de l'alpha glucosidase, les sulfonylurées, les biguanides et les thiazolidinediones (Serradas, 2006). voir annexe 4 et 5.

II.5.6. La surveillance glycémique :

HbA1c : fraction de l'hémoglobine susceptible de se glyquer de façon stable ; Elle permet d'estimer l'équilibre glycémique de 2 à 3 mois précédant le prélèvement. Ce n'est pas une moyenne des glycémies. Le sucre collé à l'HbA1c se décolle pas. En cas d'hypoglycémie

- Dosage à faire tous les 3 à 4 mois
- Objectif d'HbA1c défini pour chaque patient, dont le patient doit être informé
- L'absence d'hypoglycémie est également un critère d'équilibre de diabète (Ashcroft, 2015).

II.6.Diabète et nutrition

II.6.1.La nutrithérapie

La nutrithérapie ne doit pas être confondue avec la diététique ou avec la nutrition. Les nutrithérapeutes que nous formons sont des conseillers en alimentation naturelle qui s'intéressent à la nutriprévention, suggèrent une utilisation individualisée des aliments. Ils montrent les liens existant entre l'agriculture, l'alimentation et la santé par un retour aux sources hippocratiques de l'alimentation humaine et un éclairage holistique de la science moderne. La nutrithérapie peut se définir par l'art et la science de choisir les aliments selon tous les facteurs d'individualisation d'une personne : son âge, son activité, son niveau de stress, son groupe sanguin, son type constitutionnel, mais aussi la saison de l'année, le climat, l'environnement,... et l'utilisation intelligente des propriétés et vertus thérapeutiques des aliments recommandés (Rodet et *al.*, 2010).

Voici des nutriments-clés, en raison de leur action sur l'insuline, la tolérance au glucose, la glycémie :

- Minéraux et oligo-éléments
- Vitamines :D, B
- Acides gras

Autres nutriments importants dans la prise en charge du diabète et de ses complications:

- Oligo-éléments
- Vitamines : A, B, C, E
- Phyto-composés : flavonoïdes (Didier, 2011).

II.6.2.Le régime paléolithique au quotidien

L'alimentation riche en protéines, en fibres, pauvre en sucres et en certaines graisses, qui repose sur un strict contrôle de la quantité et de la qualité des glucides ingérés quotidiennement.

L'éradication des aliments auxquels notre physiologie digestive et immunitaire n'est pas fondamentalement préparée.

La consommation suffisante des protéines varie entre 0,8 et 1 gramme (pour les femmes) et 1 gramme à 1,2 grammes (pour les hommes) par kilogramme de poids corporel de forme et par jour (Rueff, 2000).

III.la relation entre le Diabète et vitamine D

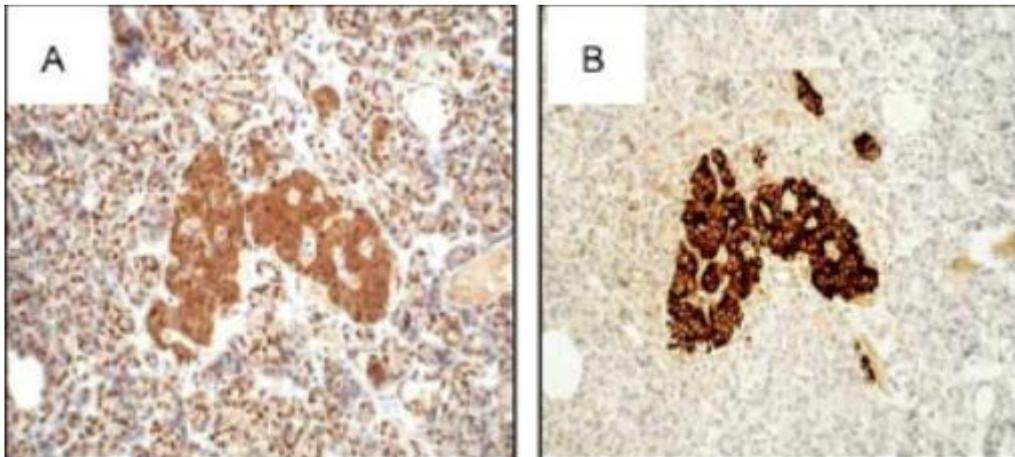
Divers travaux de recherche montrent que les activités du tissu pancréatique pourraient être régulées par la vitamine D. Cette observation s'appuie sur la mise en évidence du

récepteur à la vitamine D, de la protéine de transport de la vitamine D et d'une activité 1α -hydroxylase au niveau des cellules sécrétrices de l'insuline, les cellules β de Langerhans (Bland, 2004).

Le rôle de la vitamine D se fait par l'intermédiaire du VDR mais aussi de la 1α -hydroxylase, tous deux exprimés au niveau des cellules bêta du pancréas. Les cellules β -pancréatiques possèdent une activité 1α -hydroxylase, qui permet l'hydroxylation de la $25(\text{OH})\text{D}$ en $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D_3 ou calcitriol ; ou elle interviendrait dans la croissance des cellules β , dans la synthèse d'insuline par activation de la transcription de son gène (Palomer et *al.*, 2008). De façon indirecte, la vitamine D a une action sur la sécrétion d'insuline via la voie de régulation du taux de calcium extracellulaire et des flux calciques transmembranaires au niveau des cellules β . Les cellules β possèdent des canaux calciques voltage-dépendant permettant l'entrée de calcium dans les cellules. Ce calcium sera utile aux endopeptidases calcium-dépendantes qui assurent la conversion de la pro-insuline en insuline. Ainsi, la moindre modification du flux transmembranaire de calcium aura des répercussions sur l'insulinosécrétion (Chiu et *al.*, 2004).

III.1.Relation entre vitamine D et sécrétion d'insuline

➤ Effets directs



A. Analyse immunohistochimique de la 1α -hydroxylase ($\times 200$). **B.** Analyse immunohistochimique d'insuline ($\times 200$).

Figure 3 : localisation dans les ilots pancréatiques humains.

- Expression de la 1α -hydroxylase dans les cellules β du pancréas humain (Bland et *al.*, 2004)
- Expression du VDR dans les cellules β du pancréas humain (Maestro et *al.*, 2003).

• Expression de VDRE dans le promoteur du gène humain de l'insuline (Johnson et *al.*, 1994).
Activation de la transcription du gène humain de l'insuline par le calcitriol (Maestro et *al.*, 2002).

➤ **Effets indirects**

-La sécrétion d'insuline est dépendante du calcium (Milner, 1967)

- Modifications du flux de calcium extra/intra cellulaire (altération de la sécrétion d'insuline)

-Apports insuffisants en calcium ou insuffisance en vitamine D (modification de la balance calcique extra/intra cellulaire dans les cellules β)

- Les effets indirects de la vitamine D pourraient être dus à son rôle dans la régulation de la calcémie extra cellulaire et du flux calcique à travers les cellules β .

L'incidence de diabète de type 1 est réduite de façon significative avec des suppléments de vitamine D, soit chez les nourrissons à risque ou leurs mères pendant la grossesse (Bener et *al.*, 2008).

Il existerait des liens entre déficit en vitamine D et augmentation des risques de diabète de type 1, Une étude réalisée en Suède a montré qu'une complémentation en vitamine D chez des enfants diminuait le risque de diabète.

Une complémentation en vitamine D chez des patients diabétiques de type 2 améliore la sensibilité à l'insuline et contribue à une meilleure gestion de la maladie (Rencurel, 2016).

Chez les diabétiques de type 2, des études épidémiologiques et cliniques ont

Rapporté une fréquence élevée d'hypovitaminose D ; chez les diabétiques de type 2 avec une moyenne de plus de 75% (Tissandie et *al.*, 2006) .

La concentration sérique de la vitamine D serait inversement corrélée à la prévalence du diabète de type 2, (Scragg et *al.*, 2004).

Cette enquête réalisée sur la population américaine de 23 258 personnes a constaté que les sujets présents dans le quartile le plus élevé de 25(OH) D auraient un risque significativement plus faible de devenir diabétiques par rapport aux sujets dont les taux sont les plus bas. Cependant, les résultats de cette étude ne peuvent être étendus à l'ensemble de la population américaine puisqu'elle portait essentiellement sur des individus blancs non hispaniques et des individus d'origine mexicaine. Cette corrélation n'aurait pas été retrouvée dans la population noire américaine (Scragg et *al.*, 2004).

Deux études prospectives cas-témoins effectuées en 2008 parmi la population finlandaise sont venues confirmer qu'une concentration sérique élevée en vitamine D assurait

une protection contre le diabète de type 2. Mais ce résultat obtenu à partir de 7 503 patients, âgés de 40 à 74 ans et suivis pendant 22 ans, n'a véritablement été significatif que dans la population masculine (Kneki et *al.*, 2008).

une autre étude cohorte observationnelle sur 83 779 femmes suivies pendant 20 ans, le risque de diabète de type 2 a diminué de (33%), moyennant une augmentation des apports en vitamine D à 800 UI/j et de Ca supérieurs à 1200 mg/j versus des apports en vitamine D à 400 UI/j et en Ca inférieurs à 600 mg/j (Pittas et *al.*, 2006).

Une étude américaine, parue dans l'édition de janvier 2012 de la revue Journal of Clinical Endocrinology et Metabolism, montre que les enfants obèses, disposant de faibles taux de vitamine D, voient leur résistance à l'insuline augmenter, signe annonciateur du diabète sucré (Micah et *al.*, 2012).

Selon women'shealth initiative(WHI), l'absence d'effet du traitement combiné sur les marqueurs d'insulinorésistance et la prévention du diabète de type 2 après 7 ans pourrait s'expliquer par le niveau modeste de la dose de vitamine D (400 UI/j) « traitement » et par la prise spontanée et fréquente de vitamine D dans le bras contrôle. Toutefois, dans le sous-groupe des participants ayant une anomalie de la glycémie à jeun, l'administration combinée de vitamine D (500 UI/j) et de carbonate de calcium [500 mg/j] limite l'augmentation attendue de la glycémie au fil du temps(Anastassios et *al.*, 2014).

L'administration quotidienne de 800 UI de vitamine D associée à 1 200 mg de calcium diminuerait le risque de diabète de type 2 de 33%, comparée à la demi-dose. Ces observations suggèrent une possible relation entre le statut vitaminique D de l'individu et le risque de diabète de type 2.

III.2.Rôles de la vitamine D Sur l'insulino-sécrétion

l'étude de Kayaniyil S, en 2010, après ajustement, une corrélation positive significative a non seulement été constatée entre la concentration sérique en 25(OH) D et la sécrétion d'insuline, mais également avec la sensibilité à l'insuline (Kayaniyil *etal.*, 2010).

Sur les effets périphériques de l'insuline La vitamine D joue un rôle direct au niveau de la sensibilité des tissus à l'insuline ou elle exerce une action sur les cellules périphériques cibles de l'insuline. Elle favorise l'expression du récepteur à l'insuline et elle complète l'action de l'insuline en stimulant le transport intracellulaire du glucose par une externalisation plus importante des transporteurs du glucose insulino-dépendants ou (GLUT4) (Maestro et *al.*, 2000)

Partie Pratique

I. Matériel et méthode

Notre travail est une étude prospective descriptive, réalisé durant 3 mois (Mars à Mai) dans la région de Miliana à l'hôpital Faress Yahia et polyclinique NadhirBouzar de la wilaya de Ain defla, qui reçoit des sujets de toute la région.

Notre travail a été réalisé au niveau trois services à savoir :

- service de médecine interne .
- la polyclinique Nadhirbouzar.
- laboratoire d'analyse médicale Meribai.

I. Matériel**I.1 Matériel biologique**

Notre travail a porté de 63 patients diabétiques de (type 2 et 1), âgés entre 36-90 ans. Parmi ces sujets, nous avons compté 42 femmes et 21 hommes.

➤ Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette étude des patients des deux sexes résidents à Miliana présentant diabète de type 1 et 2, même s'ils présentant des maladies associées au diabète (HTA, goitre, insuffisance rénale chronique, hyperparathyroïdie, rétinopathie).

➤ Critères d'exclusion

Nous avons exclus de l'étude des patients ayant un diabète gestationnel.

➤ Prélèvement de sang

La prise du sang est effectuée sur un sujet à jeun. On pose un garrot autour de l'avant-bras pour faire saillir la veine, puis, on nettoie la peau avec un coton imbibé d'alcool avant de piquer à l'aide d'une seringue stérile. Le sang est prélevé dans des tubes secs (vitamine D) ou sur EDTA (HBA1c) et laissé à température du laboratoire. Après décollement, le sang coagulé est centrifugé à 4500trs / min pendant 5 minutes. Le sérum est ensuite récupéré pour les différents dosages.

II. Méthode**II.1. Méthode de dosage de la vitamine D****➤ VIDAS 25 OH vitamine D total**

C'est la technique VIDAS 25 OH vitamine D total (vit D) est un test quantitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS, permettant la détermination immunoenzymatique de la 25 hydroxyvitamine D totale dans le sérum et le plasma humain par technique ELFA

(enzyme linkdfloenrecenteAssay) le test VIDAS 25 OH vitamine D total est une aide dans l'évaluation de l'autosuffisance en vitamine D.

➤ Principe

Le principe du dosage associé la méthode immunoenzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence(ELFA).

Le cône (SPR ®) à usage unique sert à la fois de phase solide et de système de pipetage .les autres réactifs de la réaction immunologique sont prêtes à l'emploi et pré-repartis dans la cartouche.

Toutes les étapes du test sont réalisées automatiquement par l'appareil. Elles sont constituées d'une succession de cycle d'inspiration /refoulement du milieu réactionnel.

L'échantillon et le réactif de prétraitement sont mise en présence pour séparer la vitamine D de sa protéine de liaison. l'échantillon prétraité est prélevé puis transféré dans le puis contenant un anticorps anti vitamine D marqué à la phosphatase alcaline (conjugué).il s'effectue une compétition entre l'antigène présent dans l'échantillon et l'antigène vitamine D fixé sur le cône vis-à-vis des sites de l'anticorps spécifique anti vitamine D conjugué lors de l'étape finale de révélation , le substrat (4- méthyle -ombelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ;l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en n produit

(4- méthyle –ombelliferol) dont la fluorescence émise est mesuré à 450 nm .la valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration de l'antigène présent dans l'échantillon .

➤ La lecture

Les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par apport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimé.

N.B. Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence qui seront unique pour la population concernée.

Tableau 4: les valeurs de références de la vitamine D (Holick, 2011)

Statut	25-(OH) vitamine D
Carence	<10ng /ml
Déficit	10-20ng/ml
Insuffisant	20-30ng/ml

Norme	30-75ng/ml
Toxicité potentiel	>100ng/ml

II.2. Méthode de dosage de l'HbA1c

➤ Principe

Mesure photométrique du trouble amené par la réaction antigène-anticorps en méthode point final à 600 nm pour déterminer directement la concentration en HbA1c dans le sang total. L'hémoglobine normale et l'HbA1c ont les même taux d'adsorption non spécifique sur les particules de latex. En présence d'anticorps monoclonal des souris anti HbA1c humaine, un complexe latex/HbA1c/anticorps anti HbA1c se forme.

Mode opératoire

- Ramener les réactifs et spécimens à température ambiants.
- Avant emploi, remettre en suspension par retournements le réactif latex.
- Reconstituer les calibrant et contrôles comme indiqué dans la notice
- Préparation de l'hémolysât.

➤ Calcul

$$\% \text{ HBA1c} = (\text{HBA1c} / \text{Hb}) \times 100.$$

➤ Lecture

Les résultats sont corrigés par rapport à une courbe d'étalonnage mémorisées qui a été titrées en HBA1c par HPLC.

Les résultats corrigés exprimés en pourcentage d' HBA1c.

II.1.Résultat de la répartition des patients selon le type de diabète

Tableau 5 : la distribution des patients selon type de diabète en pourcentage

Type de diabète	Nombres de patients	Pourcentage (%)
Type 1	6	9,52
Type 2	57	90,47
Total	63	100

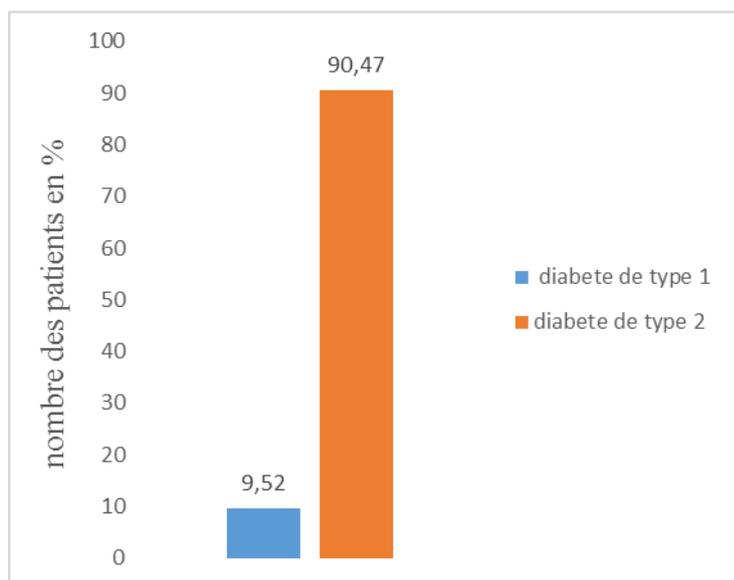


Figure 5: la répartition des patients selon type de diabète en pourcentage

90,47% de la population étudiée est diabétique de type 2.

9,52% des patients présentant un diabète de type 1.

II.2.Résultat de la répartition des patients selon l'âge et le sexe

Tableau 6 : la distribution des diabétiques selon l'âge et sexe

Age(ans) Sexe	36-54		54-72		72-90	
	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	Nombre	Pourcentage
Homme	5	7,93 %	10	15,87 %	6	9,52 %
Femme	12	19,04 %	22	34,92 %	8	12,69 %

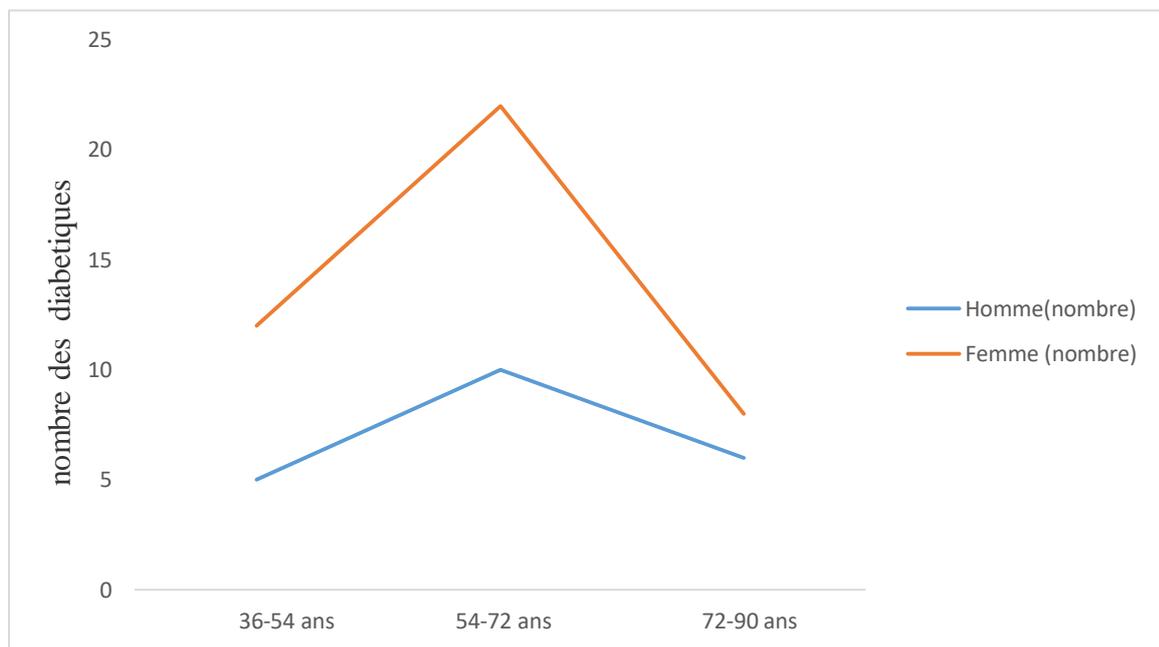


Figure 6: la répartition des diabétiques selon l'âge et sexe

La population étudiée répartie en 21 hommes, et 42 femmes sont respectivement 66,66% et 33,33%. On remarque que la majorité des patients de notre population sont de sexe féminin à raison de 66,66%.

II.3.Résultat d'analyse de l'HBA1c des patients diabétique type 1 et 2

➤ Diabète de type 1

Tableau 7: la distribution des diabétiques de type 1 selon résultat d'analyse HBA1c

HBA1c \ Sexe	< 7 %	≥ 7 - 8,5%		> 8,5 %	
			nombre	pourcentage	Nombre
Homme	/	2	33,33 %	1	16,66 %
Femme	/	2	33,33 %	1	16,66 %
Population générale (patients)	/	4	66,66 %	2	33,32 %

NB : Norme recommandé d'HBA1c 4-6 %.

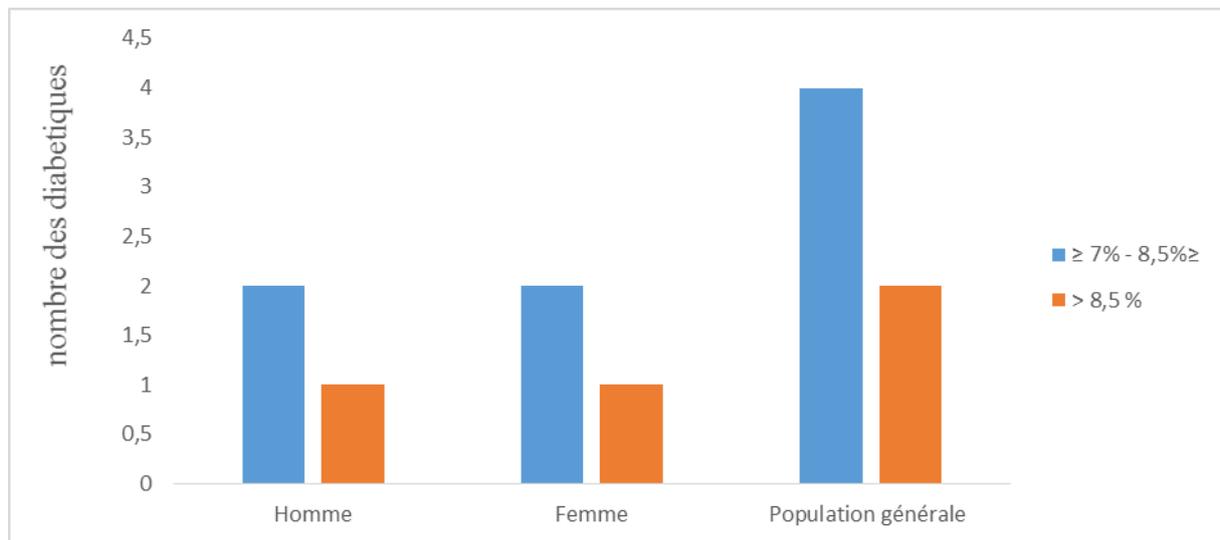


Figure 7 : la répartition des diabétiques de type 1 selon résultat d'analyse HBA1c.

La norme recommandée d'HBA1c entre (4 et 6 %) même pour les patients insulino-dépendant, car on remarque qu'il y a 33,33% des hommes et des femmes dont leur HBA1c est (≥ 7 - 8,5%). Par contre les patients représentent dans leur analyse d'HBA1c (> 8,5%) est de 16,66% soit pour patient homme ou femme issu de diabète type 1.

Dans notre population des diabétiques de type 1, on note qu'il y a une équivalence du taux de HBA1c par rapport les deux sexes, dans le cas où HBA1c supérieur à (8,5%).

Dans le cas de diabète de type 1, les maladies associées à savoir la maladie d'HTA et le goitre n'influent pas sur le taux HBA1c.

➤ Diabète de type 2

Tableau 8 : la distribution des diabétiques de type 2 selon résultat d’analyse HBA1c

HBA1c \ Sexe	< 7 %		≥ 7%- 8,5 %≥		> 8,5 %	
	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	nombre	Pourcentage
Homme	6	10,52 %	7	12,28 %	5	8,77 %
Femme	21	36,84 %	13	22,8 %	5	8,77 %
Population générale (patients)	27	47,36 %	20	35,08 %	10	17,54 %

NB : Norme recommandé d’HBA1c 4-6 %.

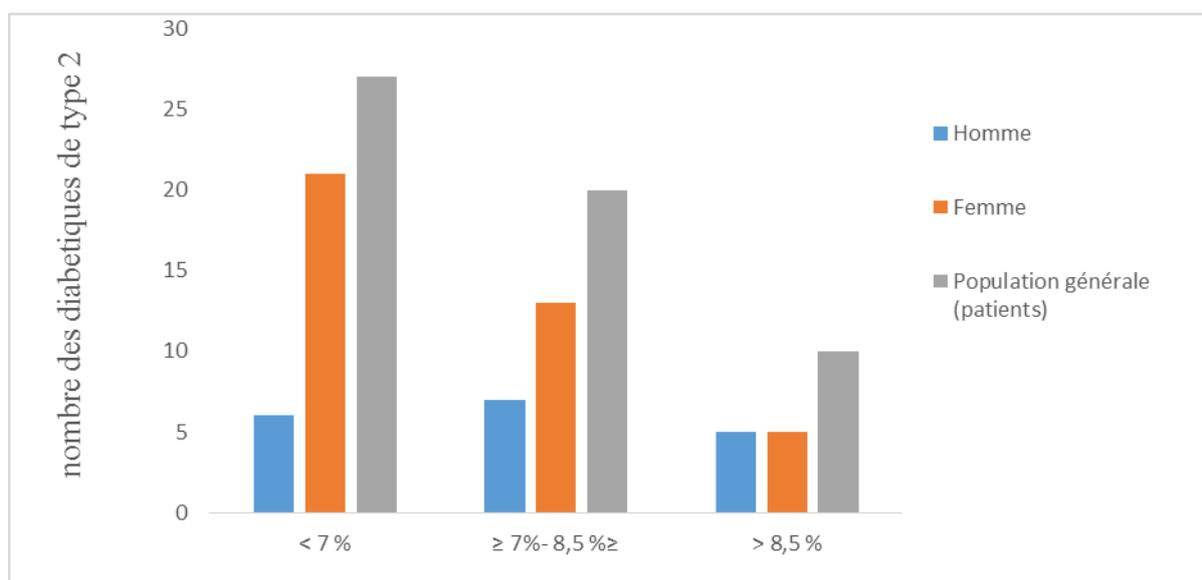


Figure 8: la répartition des diabétiques de type 2 selon résultat d’analyse d’ HBA1c

Les patients diabétiques de type 2 présentent une catégorie de 47,36% dont leur taux d’HBA1c < 7% à savoir 36,84% pour les femmes et 10,52% pour les hommes, sachant que la norme est de 4-6% .

Il y a 12,28% d’hommes et 22,8% de femmes dont leur taux HBA1c est entre 7 - 8,5% qui présentent un diabète déséquilibré. Par contre il y a 17,54 % de patient qui présente un diabète très déséquilibré dont 8,77 % homme ainsi que pour les femmes.

II.4.Résultat d'analyse de la vitamine D chez les patients diabétiques :

➤ Diabète de type 1 :

Tableau 09: classification des patients diabétiques de type 1 selon leur dosage en vitamine D

Vit D (ng/ml) Sexe	< 10 Carence		10 - 20 Déficit		20 - 30 Insuffisance		Norme* ≥30	
	nombre	%	Nombre	%	nombre	%	Nombre	%
Homme	1	3,03%	1	3,03%	/	/	/	/
Femme	/	/	1	3,03%	1	3,03%	/	/
Population générale (patients)	1	3,03%	2	6,06%	1	3,03%	/	/

Dans ce cas tous les patients diabétiques de type 1 ont une hypovitaminose D soit une carence, déficit ou insuffisance.

➤ Diabète de type 2 :

Tableau 10: classement des patients diabétiques de type 2 selon leur dosage en vitamineD.

VitD(ng/ml) Sexe	< 10 Carence		10 - 20 Déficit		20 - 30 Insuffisance		Norme* ≥30	
	Nombre	%	nombre	%	nombre	%	Nombre	%
Homme	6	18,18%	2	6,06%	1	3,03%	/	/
Femme	14	42,42%	3	9,09%	1	3,03%	2	6,06%
Population générale (patients)	20	60,6 %	5	15,15%	2	6,06%	2	6,06%

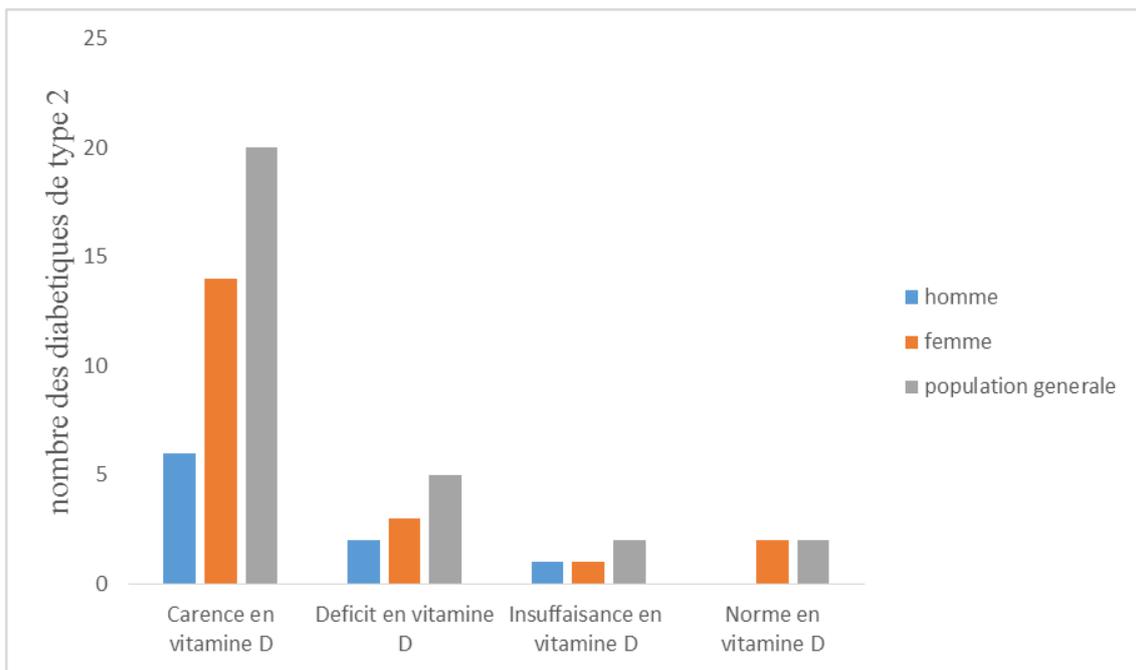


Figure 9 : Résultat d’analyse de la vitamineD chez les patients diabétiques de type 2

La population des diabétiques effectués dans notre cas, il y a 60,60% de la population des diabétiques atteints d'une carence sévère en vitamine D or qu'il ya 15,15% de ces diabétiques qui ont un déficit remarquable en vitamine D

Les résultats dans notre cas d'étude que 6,06 % des diabétiques de type 2 sont à la norme du taux de la 25 (OH) vit D. or qu'il y a 60,60% des patients ont une carence sévère en Vitamine D. 15,15% ont un déficit qui est répartie 9,09% femme et 6,06% homme.

II.5.Maladies associées au diabète de type 2 :

Tableau 11 : la répartition des maladies associées au diabète de type 2

Maladies	Goitre	HTA	Rétinopathie	Insuffisance rénale	Hyperparathyroïdie
Les patients	2	6	1	2	2

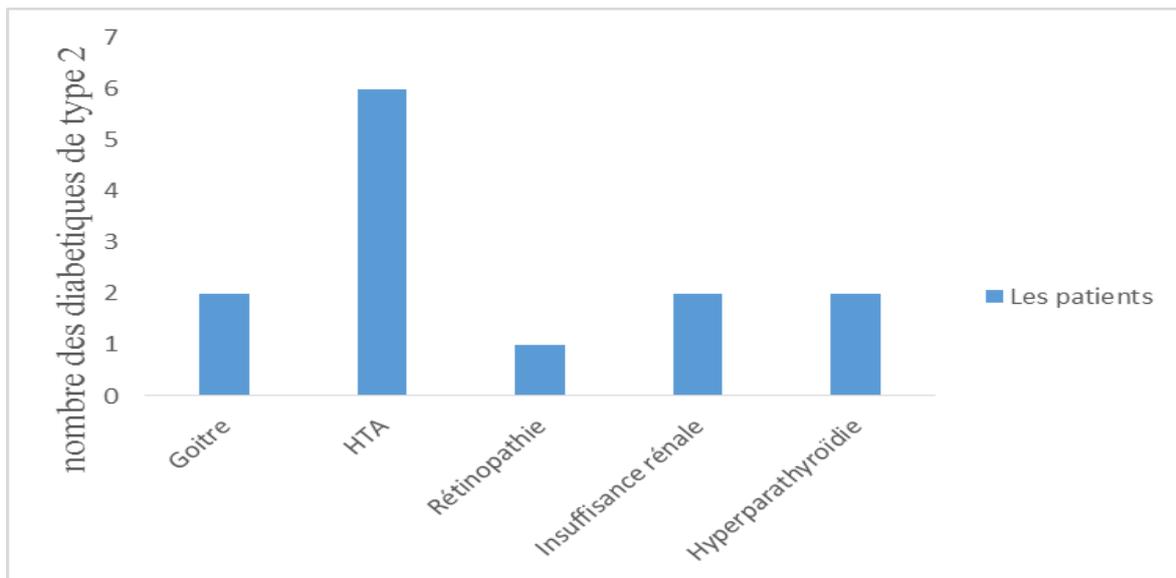


Figure 10: la répartition des maladies associées au diabète de type 2

Les maladies associées les plus fréquentes retrouvées est l’hypertension artérielle (HTA) évaluée par 10,52% par rapport au nombre d’une population des DT2.

Insuffisance rénale chronique de 3,5% est observée chez deux patients, ainsi que d’autres maladies associées à savoir la rétinopathie, goitre hyperparathyroïdie.

Discussion générale

Notre étude a porté sur une population diabétique de 63 patients dont l'objectif était d'étudier le diabète et de voir sa relation avec la carence en vitamine D. nos patients ont été classés selon leur âge : [36-54 ans], [54-72 ans] et [72-90 ans] avec le pourcentage de diabète de 26,98 %, 50,79 % et 22,22 % respectivement.

Les consultations de nos patients avec un médecin endocrinologue sont basées sur leur dosage de vitamine D. Parmi nos 63 patients initialement inclus, 33 ont effectué le dosage sanguin de vitamine D ce qui équivaut à un taux de participation de 52,38%. La majorité des patients représentés par 90,47% de diabète type 2, avec 9,52% des patients présentant un diabète de type 1.

Nos résultats montrent que le diabète touche les deux sexes 66,66 % des femmes et 33,33 % d'hommes, ces résultats concordent avec l'enquête nationale de TAHINA en (2005), qui a montré que la fréquence du diabète n'est pas similaire dans les deux sexes. Il semblerait d'après ces résultats que le diabète est plus rencontré chez les femmes que chez les hommes.

Par contre, l'étude de Zaoui et *al.*, en (2007) rapporte que les hommes étant plus touchés que les femmes (20,4% vs 10,7%) et cela peut s'expliquer par le fait que les hommes sont quelquefois des fumeurs ou bien des anciens tabagiques dont le support physiopathologique est l'insulino-résistance favorisée par le tabagisme (Grimaldi, 2005).

Par ailleurs, le diabète de type 1 survient chez une population de plus en plus jeune. Tandis que le diabète de type 2 survient chez une population plus âgée. Sa fréquence augmente avec l'âge qui présente un pic après la cinquantaine pour les deux sexes 40 %. Par conséquent, l'âge avancé reste un facteur de risque classique du diabète de type 2 (Grimaldi, 2005).

Nos résultats sont confirmés aux données nationales présentées par Malek et *al.*, en (2001), ainsi qu'aux données internationales présentées par Verny en (2005) que le diabète de type 2 est plus fréquent chez les sujets âgés contrairement au diabète de type 1. D'autres études ont montré que l'âge avancé représente un facteur favorisant l'apparition du diabète (Stengel et *al.*, 2003).

La plupart des publications réalisées à ce jour rapportent une nette prédominance féminine de l'hypovitaminose D, retrouvée également chez nos patients, avec un taux plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes (64,51% et 35,48 %) respectivement. Nous avons évalué aussi par analyse d'hémoglobine glyquée (analyse de HbA1c). Nos résultats concernant l'HbA1c montrent que 42,85% des sujets ont une HbA1c inférieure à 7% tandis que les

diabétiques avec une HbA1c qui varie entre [7%-8,5%] sont de l'ordre de 38,09%, avec 19,04% qui ont une HbA1c supérieur à 8,5%.

La prévalence de carence en vitamine 25(OH)D (<10ng/ml), du déficit en 25(OH)D (10-20ng/ml) et d'une insuffisance en 25(OH)D(20-30ng/ml) ont été évaluée respectivement de l'ordre de 63,63 %, 21,21 % et de 9,09 %.

Les résultats obtenus sont confirmés au résultat de Ait Abderrahmane en (2015) dont la relation entre DT2 et l'hypo-vitaminose D, dont il a travaillé sur 290 patients avec une forte prévalence d'hypovitaminose D à 87,2 %, chez les diabétiques de type 2 âgés de plus de 40 ans durant la période de 6 mois , en considérant le seuil minimal de 25(OH)D3 (< 30ng/ml), a confirmé cette causalité. D'après nos résultats obtenus on montre aussi la nécessité de prendre en compte certains paramètres métaboliques tels que le diabète au cours de la prise en charge thérapeutique d'hypovitaminose D, car 53,32 % présentant une hypovitaminose D et une HbA1c déséquilibrée.

D'autres arguments physiopathologiques en faveur d'une stimulation de la sécrétion d'insuline et d'une action périphérique de l'insuline par les agonistes du VDR, donc par la 25(OH)D qui peut être convertie localement en calcitriol dans le pancréas Effets en partie indirects liés au maintien de l'homéostasie calcique (Ait Abderrahmane, 2015).

La concentration sérique de la vitamine D serait inversement corrélée à la prévalence du diabète de type 2, d'après des analyses de données de la NHANES (Scragg et *al.*, 2004). D'après les travaux Tissandie et *al.*, en (2006) une études épidémiologiques et cliniques ont rapporté une fréquence élevée d'hypovitaminose D chez les diabétiques de type 2 avec une moyenne de plus de 75% qui est conformément à nos résultats ~81%. Une complémentation en vitamine D chez des patients diabétiques de type 2 améliore la sensibilité à l'insuline et contribue à une meilleure gestion de la maladie (Rencurel, 2016).

Conclusion

Conclusion

De nos jours La carence en vitamine D qui cause un problème majeur de santé chez la population algérienne (maladies cardiovasculaires, ostéoporose, maladies auto-immunes telles que le diabète, certain cancers, et le rachitisme ...etc.).

Dans le cadre de notre travail d'enrichir les connaissances scientifiques sur le lien existants entre le diabète et l'hypovitaminose D et à la lumière de nos résultats qu'ont montrés que la majorité des patients diabétiques ont une hypovitaminose D par apports aux normes, sachant qu'il ya une relation entre la vitamine D et diabète. Une carence en vitamine D augmente la glycémie à long terme .Donc la vitamine D aide le corps à produire d'utiliser l'insuline plus efficacement

Le diabète est un trouble endocrinien chronique caractérisé par la présence d'une hyperglycémie avec une insuffisance d'insuline dans le sang. Les causes du diabète sont nombreuses. A la lumière des connaissances actuelles, il apparaît que la vitamine D possède de multiples effets en dehors de son rôle classique sur l'os. La vitamine D joue un rôle global sur la santé en évitant l'apparition de certaines maladies telles que le diabète, avec la mise en évidence de ses récepteurs dans les tissus pancréatiques, car on montre dans notre étude qu'il y a 60,60% de la population des diabétique atteint d'une carence sévère en vitamine D.

Les résultats obtenus nous montre que 93,94% des patients ont une carence, déficit et /ou insuffisance en vitamine D

Le diabète c'est une maladie non guérissable, pour cela un régime alimentaire et l'activité physique reste nécessaire, or que la vitamine D doit être prise par alimentation, exposition solaire ou comme un supplément vitaminique.

Références Bibliographiques

A

Ahn -J, Yu K et Stolzenberg-Solomon K, (2010).Genome-wide association study of circulating vitamin D levels; 19:2739-45.

Aïssa S., (2008) In Vitro Antihydatic Action of Gamma Interferon (IFN) is Dependent of Nitric Oxide (NO) pathway. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 27(9): 781 :787

Ait Abderrahmane S, (2015).Prévalence de l'hypovitaminose D chez les Patients diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans.

Amstutz.V. cornuzkrieg MA et Favrai B, (2011).vitamin D:update and recommandation.

ANAES ., (2003).Principes de dépistage du diabète de type 2.

AnastassiosG,Pittas,Rosen,JamesH,Ware,WilliamC,Knowler et Myrlene A, (2014).Research Group* effets sur la prevention du diabete Rationale and Design of the Vitamin D and Type 2 Diabetes,(D2d) Study:ADiabetes Prevention Trial Diabetes Care;37:3227R3234 | DOI: 10.2337/dc14-1005.

Anoica I, (2013).Place et impact des incrétones dans la prise en charge du diabète de type 2.

Ashcroft M, Cantley J et Frances, (2015). insulin secretion and type 2 diabetes: why do β -cells fail? Cantley and Ashcroft *BMC Biology* .

B

BenhamouC L, SouberbielleJ C, (2011). La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO.; 40: 673- 682.

Bischoff F H A, Rosemann T et Grob D, (2014).Supplémentation en vitamine D dans la pratique.

Références Bibliographiques

Bland R, Markovic D et Hills C-E, (2004). Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alphahydroxylase in pancreatic islets. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.* 89-90 : 121-125.

Bolland MJ, Grey AB , Ames RW , Mason BH , Horne AM, Gamble GD et Reid IR, (2007). The effects of seasonal variation of 25-hydroxyvitamin D and fat mass on a diagnosis of vitamin D sufficiency :86:959-64.

Bosomworth N.J. MD CCFP FCFP, (2011). Atténuer la carence épidémique en vitamine D La tourmente des données scientifiques. Vol 57 .Le Médecin de famille canadien .

Bosomworth NJ, (2011). atténuer la carence épidémiologique en vitamin D .CAN famphysician , 57 :1-6 .

Boucher BJ, (1998). Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome.

Boudiba A et Mimouni-Zerguini S, (2008) .Améliorer la prévention et les soins du diabète en Algérie. Page 21.

Briot K, Adran M, Cortet B et Fardellone P, (2009). Vitamine D : effets osseux et extra osseux ; recommandations de bon usage; 38 : 43-54.

C

Chiu KC, Chu A et Go VLW, (2004). Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *The American journal of clinical nutrition.* 79 : 820-825 .

Christakos S, Barletta F et Huening M, (2003). Vitamin D target proteins: function and regulation. *Journal of cellular biochemistry.* 88: 238-244.

Clerk LH, Rattigan S et Clark MG, (2002). Lipid infusion impairs physiologic insulin-mediated capillary recruitment and muscle glucose uptake in vivo. *Diabète,* 51: 1138-1145.

Références Bibliographiques

CollumMc Simmonds, E.V., Becker., N. et Shipley, J.E. (1922).Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. J. Biol. Chem. 53:293-312

Courbebaisse M, Souberbielle J-C, Prié D(2010).Non phosphocalcic actions of vitamin D. Médecine Sciences. 26: 417-421.

D

Deluca HF, (2004). Overview of general physiologic features and functions of vitamin D .

Desiris P, (2007).Dictionnaire d'anatomie et pathologie Page : 358.

Didier le bail et Rebelle – sant, (2011).Votre mensuel de santé naturelle.

Djennane M, (2013).statut de la vitamine D chez les enfants scolarisés âgés entre 5-15 ans dans la daïra de Tizi-Ouzou.

Druet C, Ndong JR, Romon I, Prévot L et Hubert-Brierre R, (2010).Le dépistage des *complications* liées au *diabète*.

Duhamel J C, Bernard S et Souberbielle J C, (2012).Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D Rapport, conclusions et recommandations, académie nationale de médecine 16, rue bonaparte – 75272 PARIS CEDEX 06.

Dunlop TW, VaisanenS et Frank C, (2005).The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor. Journal of molecular biology, 349 : 248-260.

E

EFSA, (2012).journal. Scientific opinion on the tolérable Upper intake level of vitamin D;10(7):2813 P45.

Elsa M, (2011).HAL archives ouvertes Actualités sur la vitamine D et nouvelles perspectives thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. P 26.

Références Bibliographiques

F

Fanny F, (2013).Influence de la presse medicale sur les prescriptions de vitamine d par les medecinsgeneralistes.

FemkeBaeke, Conny G et Chantal M, (2009). Le diabète et la promesse d'un rôle préventif et thérapeutique pour la vitamine D.

FID, (2014). Fédération internationale du diabète. Atlas du diabète de la FID 6e édition.

Franck rencurel, (2016).diabète et vitamine D.

G

GannageYaredMH,Chemali R ,Yaacoub N et Halaly G, (2000).Hypovitaminosis D in a sunny country . Relation to lifestyle and bone markers. 15: 1856-1862

Garabedian M, (2000).La 1,25 dihydroxyvitamine D et son recepteur.Rev Rhum , 67(suppl 2) :39-41.

Garland CF, Gorham ED et Mohr SB, (2007).Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis , The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, vol. 103, n° 3,.711P—708 .

Gning S B,ThiamM,Fall F ,Ba-Fall K , Mbaye P S, et Fourcade L., (2007).Le diabète sucré en Afrique subsaharienne aspects épidémiologiques, difficultés de prise en charge .67 : p : 607-611.

Goaziou M F, (2014).hypovitaminose D dans les populations adultes jeunes qui consultent le Médecin généraliste : lien avec les douleurs musculo-squelettiques diffuses et chroniques.

Grimaldi A, (2000). Université Pierre et Marie Curie Diabétologie Questions d'internat. P: 17/18.

Grimaldi A, (2005).Diabète de type 2, Paris : Elsevier Sas, P : 48 -50-51 (504).

Grimaldi A, (2009). Traité de diabétologie. Flammarion médecine-sciences, p : 1044.

Glisson F,(1660).Un traité de rachitisme est une maladie commune aux enfants. Cambridge, Cambridge University, 1660.

Références Bibliographiques

H

Hachicha M, Aloulou H, Kammoun T, Ben Ayed M et Masmoudi H, (2008). Association diabète de type 1 et maladie coeliaque chez l'enfant. Journal de pédiatrie et de puériculture .

Halimi S, (2003).Le diabète de type 2 ou diabète non insulino-dépendant (DNID) .

HAS, (2014). Guide Parcours de Soins diabète de type 2.

HAS, (2014). Haute autorité de santé .Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète.

Hassali A M, (2015). Literature Review: Pharmacists' Interventions to Improve Control and Management in Type 2 Diabetes Mellitus. Alternative therapies, VOL. 21, 1.

Haute Autorité de Santé, (2013) .Utilité clinique du dosage de la vitamine D.

Heaney RP, Horst RL, Cullen DM et Armas, (2009).LA Vitamin D3 distribution and status in the body.28 :252-6.

Herrath V, (2008). Auto-immundisease : type 1 diabetes.

Holick MF, (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health . Mayo ClinProc , 81: 353-73.

Holick MF, (2007). Vitamin D deficiency.19;357(3):266-81.

HOLICK MF, (2011).Endocrins society. Evaluation treatment, and prevention of vitamin D deficiency.

Holick, M F, Tai C. Chen, Zhiren Lu et Sauter E,(2007).Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research 22 Suppl 2: V28–33.

Références Bibliographiques

Hossain P, Kavar B et Nahas me, (2007)-Obesity and Diabetes in the human promonocytic cells. Endocrine journal. 47: 383-391.

K

Kayaniyl S, Vieth R et Retnakaran R, (2010). Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. Diabetes care. 33: 1379-1381.

Knekt P, Laaksonen M et Mattila C, (2008). Serum Vitamin D and Subsequent Occurrence of Type 2 Diabetes. Epidemiology, 19 : 666- 671.

L

Lagger M, Chambouleyron J. C, Correia F, Sittarame G, Miganne A et Lasserre Moutet A, (2015). Guérison du diabète de type 2 et éducation thérapeutique. Rev Med suisse ;11 :715-9.

Lesven S, (2013). Diabétologie endocrinologie nutrition . P :141.

Lucie p Th, (2012) ; Etat des lieux de l'hypovitaminose D en Indre et Loire en à partir des données de trois laboratoires : analyse des prescriptions et des résultats.

M

Maestro B, Campión J et Dávila N, (2000). Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocrine journal. 47: 383-391.

Mallet E, (2014). vitamine D article, journal de pédiatrie et de puériculture ,27-29-38.

Malek R, belateche F, laouamri S, hamidi-cherif M, touabti A, Hanat S (2001). prévalence du diabète de type 2 et l'intolérance aux glucose dans la région de settif (Algérie).

Micah L. Olson, Naim M. Maalouf, Jon D. Oden, Perrin C. White et Michele R, (2012). Hutchison Vitamin D, Deficiency in Obese Children and Its Relationship to Glucose Homeostasis JCEM 97: 279-285.

Moulin P et Delahaye F, (2000). Diabète un ennemi du cœur et des artères. La Fédération Française de Cardiologie finance : prévention, recherche, réadaptation et gestes qui sauvent grâce à la générosité de ses donateurs. PP3/4.

Références Bibliographiques

N

Norman AW, (2008). From vitamin D to hormone D: fundamentals of vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J clin Nutr*; 88(2): 491S-499S.

O

OMS, (2002). Organisation mondiale de santé.

OMS, (2011). Organisation mondiale de santé.

P

Palomer X, González-Clemente JM et Blanco-Vaca F, (2008). Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2, diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity & Metabolism*.10 : 185-197.

Pittas AG, Dawson-Hughes B et Li T, (2006). Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes care*, 29 :P:650- 656.

Pittas AG, Lau J et Hu FB, (2007). The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.92 : 2017-2029

R

Rodet J C, (2010). Nutrithérapeute Certifié(e).

Rueff D, (2000). Nutranews, Science, Nutrition, Prévention et Santé.

S

Schliengers J L, Luca F et Griffon C, (2010). Déficit en vitamine D et risque de diabète.

Schoindre Y, Terrier B, Kahn J-E, Saadoun D, Souberbielle J-C, Benveniste O, Amoura Z, Piette J-C, Cacoub P et Costedoat-Chalumeau N, (2012). Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. *La Revue de médecine interne* ,33 ,80–86.

Scragg R, Sowers M et Bell C, (2004). Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 27: 2813-2818.

Références Bibliographiques

Serradas P, (2006).Préparation à l'agrégation interne ,Université - pierre et marie curie –la science à paris .

Shea MK, Benjamin EJ et Dupuis J, (2009).Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D; 63: 458-464.

Snellman G, Melhus H et Gedeberg R, (2009).Seasonal Genetic Influence on Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels: A Twin Study; 4: 1-6.

Souberbielle JC , Prié D , Courbebaisse M , Friedlander G , Houillier P , Maeuani G , cavalier E et Cormier C, (2008).Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status .Ann Endocrinol (paris),69:501-10.

Souberbielle JC, Maury E, Friedlander G et Cormier C, (2010).Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 121: 199–203.

Souberbielle JC, (2014). Epidémiologie du déficit en vitamine D.49, 252-259.

Stengel B, Billon S, Dijk P et Jager KJ, (2003).Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe.1990-1999. Nephrol. Dial. Transplant. 18 (9): 1824-33.

T

TAHINA, (2005) .Transition épidémiologique et système de santé Contrat n° ICA3-CT-2005-10011.

Tissandié E, Guéguen Y, (2006).Vitamin D: métabolisme, régulation et maladies associées ;22 :1095-100.

Toure AI, (1998).Suivi des diabétiques Epidémiologies ; Traitement ; Evolution Thèse, Med, Bamako; N°30.

V

Velayoudom-Cephise F L, (2011).profil métabolique associé au statut en vitamine D et polymorphismes des gènes codant son récepteur et son transporteur spécifique dans une

Références Bibliographiques

population caribéenne. paramètres associés a la « sex hormone binding globulin » dans une population dysmétabolique caucasienne.

Verny C, (2005). Diabète et grand âge unité de gériatrie aigue Bicêtre

VIDAL, (2011).

Vieth R, (2000). Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety; 69: 842-56.

VisserM, Deeg DJ, Lips P et Low, (2003). vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam.

Vivien ,M, (2013). Le diabète de type 2 et le déficit en vitamine D.P19/20.

W

Whistler (1645). La maladie de l'enfance en anglais et leur langue maternelle, que les indigènes appellent rachitisme. Leiden out. Off. W. Boxit

Z

Zaoui S, Biement C et Meguenni K, (2007). Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (ouest algérien), santé : 17, 15- 21.

Annexes

Annexes

Annexe 1 : Sources alimentaires de la vitamine D (Holick, 2011)

	µg de vitamine D pour 100 g
Huile de foie de morue	250-750
Poisson gras	2,6-25
Jaune d'œuf	2-12
Foie	0,2-2,5
Lait entier	0,01-0,12
Beurre	0,3-2,5
Fromages	0,2-0,5

Annexe 2 : Apports quotidiens conseillés (Bedbossa, (2007)

	µg / jour
Nourrisson	10
Enfants	
1 à 3 ans	10
4 à 12 ans	5
13 à 19 ans	5
Adultes	5
Personnes âgées	10
Grossesse / allaitement	10

Annexe 3 : Formes pharmaceutiques : (Vidal 2011)

1. **Cholécalciférol ou vitamine D naturelle (vitamine D3)**
2. ZYMAD (gouttes de 150 ou 300 UI, ampoules de 80 000 ou 200 000 UI)
3. ZYMADUO (gouttes de 300 UI)
4. FLUOSTEROL (doses de 800 UI)
5. VITAMINE D3 B.O.N (ampoules de 200 000 UI)
6. UVEDOSE (ampoules de 100 000 UI)
7. **Ergocalciférol (holécalciférol ou vitamine D naturelle (vitamine D3))**

Ergocalciférol (vitamine D2)

- STEROGYL (gouttes de 400 UI, ampoules de 600 000 UI)
- UVESTEROL (doses de 1500 UI)
- UVESTEROL ADEC (pipette de 1ml)

Dérivés hydroxylés en C25 de la vitamine D3

CALCIFEDIOL (25(OH) D3): DEDROGYL (gouttes de 5µg)

CALCIFEDIOL (25(OH) D3): DEDROGYL (gouttes de 5µg)

Dérivés di hydroxylés de la vitamine D3

CALCITRIOL : ROCALTROL (capsules de 0,25µg)

Dérivés hydrol C1 de la vitamine D3

Dérivés hydrolés en C1 de la vitamine D

ALFACALCIDOL: UN ALF

Dérivés dihydroxylés de la vitamine D3

CALCITRIOL : ROCALTROL (capsules de 0,25µg)

Il existe aussi des formes pharmaceutiques associant 400 à 880 unités de Cholécalciférol et 500 à 1200 mg de calcium.

Annexe 4 : Les différentes insulines (Lesven , 2013)

			Délai	Pic sérique	Durée d'acti on	Adaptation des doses	A quel moment L'injecter ?
Analogues LENTS	Glargine	LANTUS	1.5H	Pas de pic	24h	Glycémie du matin	A heure fixe. Le plus souvent le soir
	Detemir	LEVEMIR	1.5H	Pas de pic	18-24h		Selon la dose 2 injections sont possible
Analogue rapides	Lispro	HUMALOGUE	10 a20 min	30 a 70 min	2-5h	Selon la glycémie post prandiale	Au moment du repas
		APIDRA					
	Aspart	NOVORAPID					
Insuline rapide		HUMILINE RAPIDE	30min	1-3h	5-7h	Selon la glycémie pré-du repas suivant	Au moment du repas
		ACTRAPID					
		INSUMAN RAPID					
Insuline intermédiaire	NPH	UMILINE NPH	UNE HEURE	2-8h	18-20h	Sur glycémie 12h avant injection	½ h avant repas
		INSULATARD					
		INSUMAN BASAL					
Mélange NPH +analogue rapide	NPH+ HUMALOGU	HUMALOGU MIX 25 HUMALOGUE MIX 50	15min	30-70min	15h	Sur glycémie 12h avant injection risque hypoglycémie en post-prandial lié à l'insuline rapide	Au moment du repas
	NPH+ NOVORAPID	NOVORAPID 30 NOVORAPID 50 NOVORAPID 70	15 min				
Mélange NPH+ insuline		UMILINE PROFIL30	30 min	1-8h	18-20h	Sur glycémie 12 h avant	Au moment repas
		INSUMAN					

rapide		COMB 15 INSUMAN COMB25 INSUMAN COMB 50				injection	
--------	--	--	--	--	--	-----------	--

Conservation des insulines :

- stylo utilise à garder à température ambiante et insuline de réserve à conserver au réfrigérateur.

-matériel nécessaire à une insulino thérapie.

-matériel d'autocontrôle :

Lecteur glycémique + les bandelettes pour le lecteur.

-auto piqueur + lancette pour l'auto piqueur .

-matériel pour injection.

- stylo à insuline + aiguille pour le stylo.

- alcool + coton hydrophile.

- container.

- méthode d'injection.

- site d'injection.

- tissu sous cutané (rotation des sites +++).

Fixer aiguille sur le stylo.

- remettre les insulines laiteuses en suspension.

- respecter le temps d'injection.

- éliminer le matériel utilisés.

Annexe 5 : Les antidiabétiques oraux (Québec., 2017)

Classes	Nom générique (nom commercial)	Mode d'action	Moment optimal de la prise	Effets secondaires possibles
Sulfonylurées	Gliclazide (Diamicon®) Gliclazide (Diamicon® MR) Glimépiride (Amaryl®) Glyburide (Diaβeta®)	Stimulent la production d'insuline par le pancréas	Avant le repas (□30 minutes); ne pas prendre au coucher Pour le Diamicon® MR seulement :	Hypoglycémie

			Prendre au déjeuner	
Méglitinides	Natéglinide (Starlix®) Hypoglycémie Répaglinide (GlucNorm®)	Stimulent la production d'insuline par le pancréas	Avant le repas (□ 15 minutes); ne pas prendre au coucher	Hypoglycémie
Biguanides	Metformine (Glucophage®)	Diminuent la production de glucose par le foie	Pendant les repas	Diarrhée, goût de métal, nausées
	Metformine à libération prolongée (Glumetza®)		Au souper	
Thiazolidinediones (TZD)	Pioglitazone (Actos®) Rosiglitazone (Avandia®)	Améliorent la sensibilité des cellules de l'organisme à l'insuline et diminuent la production de glucose par le foie	Avec ou sans aliments, au même moment de la journée	Rétention d'eau, gain de poids Pioglitazone : risque potentiellement accru de cancer de la vessie (Restriction de Santé Canada) Rosiglitazone : risque accru d'événements cardiovasculaires (Restriction de Santé Canada)
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	Acarbose (Glucobay®)	Retardent l'absorption de certains glucides (sucres)	Avec la première bouchée du repas	Flatulences (gaz), selles molles
Inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4)	Linagliptine (Trajenta®) Pharyngite, mal de tête Saxagliptine (OnglyzaMC) Sitagliptine (Januvia®) Alogliptine (Nesina®)	Augmentent l'effet de certaines hormones intestinales (incrétines) impliquées dans le contrôle de la glycémie	Avec ou sans aliments, au même moment de la journée	Pharyngite, mal de tête
Analogues du	Exénatide (Byetta®)	Miment l'effet de certaines hormones	Injection 0 à 60 minutes avant les repas du	

glucagon-like peptide-1 (GLP-1)	Exénatide à libération prolongée (Bydureon®)	intestinales (incrétines) impliquées dans le contrôle de la glycémie	matin et du soir	Nausées, diarrhées, vomissements
	Liraglutide (Victoza®)		Injection une fois par semaine, le même jour, à n'importe quelle heure, avec ou sans aliments.	
	Dulaglutide (Trulicity®)		Injection avec ou sans aliments, au même moment de la journée	
Inhibiteurs du cotransporteursodium mglucose de type 2 (SGLT2)	Canagliflozine (Invokana®)	Favorisent l'élimination du glucose dans l'urine	Avant le premier repas de la Journée	Infections génitales à levures, infections urinaires, besoin plus fréquent d'uriner
	Dapagliflozine (Forxiga®) Empaglifozine (Jardiance®)		À n'importe quel moment de la journée, avec ou sans aliments	

Il existe également des comprimés qui renferment deux classes de médicaments antidiabétiques :

- Thiazolidinedione + biguanide (Avandamet®)
- Inhibiteur de la DPP-4 + biguanide (Janumet®, Janumet®XR, JentaduetoMC, KazanoMC, KomboglyzeMC)
- Inhibiteur du SGLT2 + biguanide (Xigduo®, Invokamet®, Synjardy®)
- Inhibiteur de la DPP-4 + inhibiteur du SGLT2 (GlyxambiMC)

Annexe 6

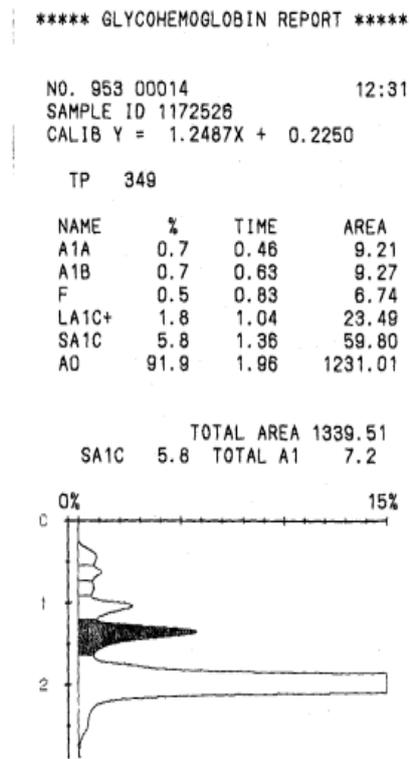
Appareillage

- Tosohautomatedglycohemoglobinalyzer HLC-723®GX.
- VIDAS PTC: 25-OH vitamin D total.

Les réactifs

- anticorps anti vitamine D marqué à la phosphatase alcaline (conjuguée) ;
- Substrat 4-methyle –ombillferyl;
- 4-methyle-ombilliferol;
- anticorps anti HBA1c;
- anticorps polyclonaux;
- Anticorps monoclonaux;

Annexe 7 : résultat de dosage d'HBA1c.



Annexe 8 : tableau des résultats

patients	Sexe	Age en ans	HBA1C en %	Type de diabète	Type de traitement	Vitamine D en (ng/ml)	Maladie associées
1	Femme	66	8	Type 2	Orale + insuline	8,1	Insuffisance rénale chronique
2	Femme	57	8,1	Type 2	Orale	9	
3	Femme	77	6	Type 2	Orale	37,1	
4	Femme	79	6,2	Type 2	Orale	31,3	HTA
5	Homme	57	6,4	Type 2	Orale	27,98	
6	Femme	79	4,8	Type 2	Orale + insuline	9,3	
7	Homme	90	6	Type 2	orale	8,1	Trouble rénale Créatinine élevée (39 mg/L)
8	Homme	87	7,9	Type 2	Insuline	8,1	
9	Femme	44	7	Type 1	Insuline	24,3	goitre
10	Femme	65	6,7	Type 2	Orale	8,1	
11	Homme	83	7,4	Type 1	Insuline	10,3	
12	Femme	49	6	Type 2	Orale	<8	PTH élevée
13	Femme	65	4,9	Type 2	Orale	<8	
14	Homme	80	7,8	Type 2	Orale +insuline	14	
15	Femme	67	8	Type 2	Orale	<8	
16	Homme	73	6,4	Type 2	Orale + insuline	<8	
17	Femme	68	7,7	Type 2	Orale	<8	
18	Femme	36	7,3	Type 1	Insuline	14	
19	Femme	60	8,6	Type 2	Orale + insuline	11 ,3	Rétinopathie
20	Femme	57	6,4	Type 2	Orale	<8	PTH élevée Goitre opéré
21	Homme	69	7,8	Type 1	Insuline	8,1	HTA
22	Femme	68	6,1	Type 2	Orale	12	
23	Femme	49	6,4	Type 2	Orale	8,1	
24	Femme	51	7,2	Type 2	Orale	8,1	
25	Femme	75	6,4	Type 2	Orale	8,1	
26	Homme	63	7,8	Type 2	Orale	17,1	
27	Femme	55	7,6	Type 2	Orale	8,1	
28	Femme	43	7,4	Type 2	Orale	18,6	Goitre
29	Femme	92	10,7	Type 2	Orale +insuline	<8,1	
30	Homme	77	6,3	Type 2	Orale	9,7	HTA
31	Homme	70	6,8	Type 2	Orale	8,1	
32	Homme	52	7	Type 2	Orale	8,5	

33	Femme	44	6,8	Type 2	Orale	21	
34	Femme	51	8,8	Type 2	Orale	/	
35	Homme	62	9,7	Type 2	Orale	/	
36	Femme	74	6,2	Type 2	Orale	/	
37	Femme	56	6,6	Type 2	Orale	/	
38	Femme	53	7,2	Type 2	Orale	/	
39	Femme	63	12	Type 2	Insuline	/	
40	Homme	58	8,3	Type 2	Insuline	/	HTA
41	Femme	66	7,2	Type 2	Orale	/	
42	Femme	65	6,8	Type 2	Orale	/	
43	Femme	57	8,3	Type 2	Orale	/	
44	Femme	67	7,2	Type 2	Orale	/	HTA
45	Femme	55	7,1	Type 2	Orale	/	
46	Femme	72	4,4	Type 2	Orale	/	
47	Femme	60	10	Type 2	Orale	/	
48	Femme	79	6,8	Type 2	Orale	/	HTA
49	Femme	65	5,5	type 2	Orale	/	
50	Femme	67	5,5	Type 2	Orale	/	
51	Femme	42	8,3	Type 2	Orale	/	
52	Homme	40	9	Type 1	Insuline	/	
53	Femme	41	9	Type 1	Insuline	/	
54	Femme	48	6,5	Type 2	Orale	/	
55	Homme	60	9,4	Type 2	Orale	/	
56	Homme	52	9,8	Type 2	Orale	/	
57	Femme	60	5,8	Type 2	Orale	/	
58	Homme	69	7,9	Type 2	Orale + insuline	/	HTA
59	Homme	48	12,3	Type 2 orale		/	
60	Homme	49	5,5	Type 2	Orale	/	
61	Homme	60	9,3	Type 2	Orale	/	
62	Homme	61	7,2	Type 2	Orale	/	HTA
63	Homme	62	7,5	Type 2	Insuline	/	

Abstract:

Our work consists of carrying out a prospective study on diabetes with the relation in vitamin D, thus see the biological and physiopathological parameters.

The first part of the work is based on the consultation of 63 diabetic patients between the ages of 36 and 90, including 33 patients who agreed to take the vitamin D assay. The ranking was based on age, sex, Type of diabetes and related diseases.

In the second part of the study, we carried out a biological check-up including glycated hemoglobin (HBA1c) and vitamin D (25) (OH) D3.

The results obtained show that 93.94% of the patients have a deficiency, deficiency and / or insufficiency in vitamin D. The majority of the male patients whose HBA1c > 8,5% rate have very unbalanced diabetes, , 14% have a balanced diabetes between 7-8.5%. Given that 53.32% with hypovitaminosis D and unbalanced HBA1c

Demonstration of a high prevalence of vitamin D deficiency in diabetics because there is a close association between diabetes and vitamin D.

Keys words: diabete type 1 and 2,vitamin D, HBA1c,hypovitaminosis D,deficiency.

المخلص

قمنا بإجراء دراسة استطلاعية على مرض السكري مع العلاقة بين فيتامين D ومعاينة المعايير البيولوجية والفيزيولوجية المرضية.

ويستند هذا الجزء الأول من العمل على متابعة 63 من مرضى السكري الذين تتراوح أعمارهم بين 36-90 عاما، بما في ذلك 33 مريضا الذين وافقوا على إجراء تحاليل الفيتامين D. واستند التصنيف على العمر والجنس ونوع مرض السكري والأمراض ذات الصلة.

في الجزء الثاني من الدراسة، أجرينا الاختبارات البيولوجية التي تضم الهيموجلوبين السكري (نسبة HbA1c) وفيتامين D3 (OH) (25) D.

وأظهرت النتائج أن 93.94% من المرضى تعاني من نقص وعدم كفاية و / أو غير كافية في فيتامين D. معظم المرضى الذكور الذين لديهم مرض السكري غير متوازن للغاية مستويات نسبة $HbA1c < 8.5$ ، و 14% لديهم مرض السكري متوازن بين 7-8،5، إضافة إلى 53.32% يعانون من نقص فيتامين D ونسبة HbA1c غير متوازن.

زيادة انتشار نقص فيتامين D عند مرضى السكري بسبب وجود ارتباط وثيق بين مرض السكري وفيتامين D.

كلمات البحث: مرض السكري النوع 1 و 2، فيتامين D، نقص فيتامين D، HbA1c.