

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

et de la Recherche Scientifique

Université Mouloud MAAMERI

Faculté de Médecine

Tizi-Ouzou



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴰⵎⵔⵉⵜ

جامعة مولود معمري

كلية الطب

تيزي وزو

Département de Pharmacie

N° d'ordre :

Mémoire de fin d'études

Présenté et soutenu publiquement

Le 15 octobre 2020

En vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Thème

Vitamine D et diabète de type 2

Réalisé par :

Melle BOULTACHE Laetitia

Melle CHEKROUN Tassadit

Encadrées par :

Dr DAHMANI D

Composition du jury

Mme BELKAID N	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Présidente du jury
Mme DAHMANI D	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Promotrice
Mr MEHNI M.E.H	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Co-promoteur
Mme AMIRAT K	MAHU	Faculté de médecine	UMMTO	Examinatrice

Année universitaire : 2019-2020

Remerciements

Ce travail est l'aboutissement d'un dur labeur et de beaucoup de sacrifices ; nos remerciements vont d'abord au Créateur de l'univers qui nous a doté d'intelligence, et nous a maintenu en santé pour mener à bien cette année d'étude.

A notre promotrice

Dr DEHMANI D. Maître Assistante Hospitalo-Universitaire en biochimie à l'UMMTO et chef de service du laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed.

Nous vous remercions pour la gentillesse et le sérieux avec lesquels vous nous avez dirigé tout au long de ce travail, pour votre accueil au sein de votre laboratoire, votre patience, votre disponibilité ainsi que vos judicieux conseils, votre soutien nous a grandement stimulé, ce fut un énorme plaisir de travailler avec vous, veuillez trouver, chère maître, le témoignage de notre grande reconnaissance et notre profond respect.

A notre Co-promoteur

Dr MEHNI M.E.H Maître Assistant Hospitalo-Universitaire en Biochimie

Nous vous remercions pour l'aide précieuse que vous nous avez apportée, pour votre grande rigueur et votre bienveillance, ainsi que votre patience à notre égard, veuillez trouver ici l'expression de nos profonds respect et reconnaissance.

A Dr BELKAID N. Maître Assistante Hospitalo-Universitaire en Biochimie.

Nous sommes très sensibles à l'honneur et au privilège que vous nous accordez en acceptant aimablement de présider le jury de ce mémoire. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et notre profond respect.

A Dr AMIRAT K. Maître Assistante Hospitalo-Universitaire en Biologie clinique.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement lumineux durant nos années d'études, votre gentillesse et votre spontanéité nous ont marqué Nous sommes profondément reconnaissantes de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'accorder de votre précieux temps pour lire et juger ce travail.

Nous ne manquons pas de remercier Dr CHERRAD R. Assistant en épidémiologie pour son aide et ses précieux conseils.

Nous adressons également nos sincères remerciement à Dr KACHTEL L., Dr DEHMANI Z. et Dr MENSOURI K. ainsi qu'à tout le personnel du laboratoire de biochimie, maîtres assistants, assistants, résidents, surveillantes médicales et techniciens.

Nous tenons également à remercier le corps médical de la polyclinique nouvelle ville, médecins, infirmiers et laborantins pour nous avoir accueillis au sein de leur établissement et pour nous avoir facilité la réalisation de ce travail. Ainsi qu'aux patients ayant accepté de faire part de notre étude.

Enfin, merci à toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'accomplissement de ce mémoire de fin d'étude. Puisse Dieu vous accorder santé, bonheur et amour.

Dédicace

Au nom d'Allah le tout puissant et miséricordieux.

C'est avec un énorme plaisir que je dédie ce modeste travail en signe de remerciement et de reconnaissance ;

A mes très chers parents ;

Rien ne peut égaler tous les efforts que vous avez fournis et tous les sacrifices que vous avez fait pour mon éducation et mon bien être, vous m'avez toujours rempli d'amour et de tendresse, vos encouragements m'ont poussé à persévérer et vos prières m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études ; que ce travail soit l'accomplissement de vos souhaits et le fruit de votre soutien, puisse dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher frère Nazim, pour m'avoir soutenu et encouragé, les mots ne me suffisent pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi.

A mes grands-parents, que Dieu puisse vous apporter santé et longue vie.

A ma très chère tante Salima, je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de gratitude et de reconnaissance pour ton soutien et encouragement.

A mes adorables cousines Lisa et Alycia, pour vos encouragements et votre soutien moral et en témoignage de l'attachement, et de l'affection que je porte pour vous.

A ma chère amie Tassadit avec qui j'ai partagé ce travail,

A tous mes enseignants,

A mes chères amies Yasmine et Mina

A toute la promotion 2020,

Ainsi qu'à toute personne ayant contribué de près ou de loin.

Laetitia

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Au nom du Dieu le clément et le miséricordieux louange à ALLAH le tout puissant.

A la mémoire de mes chers et regrettables grand-père et oncle : j'aurai aimé que vous soyez présents parmi nous pour partager la joie de cette réussite. Que Dieu vous accueille dans son vaste paradis.

Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement :

A mes chers parents : Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour et ma gratitude pour les sacrifices que vous avez consentis pour faire de moi la personne que je suis. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.

Mes chères sœurs et mon frère Je vous remercie pour votre soutien, votre amour, vos conseils et votre aide.

A toute ma famille, en particulier mes cousines Anies et Chanez et ma tante je vous dis mille mercis

A ma chère amie et binôme Laetitia

A mes chers amis et amies : Nessrine, Yasmine, Lily, Mina, Myassa, Youyou et Yacine. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi.

A mes camarades de la promotion 2020

Mon plus profond respect va tout droit à mes aimables professeurs dans tous les cycles de ma scolarité.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail

Tassadit

Table des matières

Liste des abréviations.....	viii
Liste des tableaux	xii
Listes des figures.....	xiii
Liste des graphes	xiv
Introduction	1
Objectifs	2
1. Historique	3
2. Définition	3
3. Les sources de la vitamine D	4
4. Le métabolisme.....	4
4.1 La synthèse.....	4
4.2 Les facteurs influençant la synthèse	5
4.3 Le métabolisme	5
4.4 La régulation du métabolisme.....	6
4.5 Stockage.....	8
4.6 Catabolisme.....	8
4.7 Régulation du catabolisme.....	9
5. Mécanisme d'action	9
6. Le récepteur de la vitamine D	10
7. Les effets de la vitamine D.....	11
7.1. Les effets classiques.....	11
7.2. Les effets non classiques de la vitamine D.....	12
8. Génétique de la vitamine D	15
9. Besoins nutritionnels et recommandations	15
10. L'hypovitaminose D	15
10.1 Définition.....	15
10.2 Epidémiologie de l'hypovitaminose D	16
10.3 Les facteurs de risque de l'hypovitaminose D	16
10.4 Dépistage/ Diagnostic	18
10.5 Traitement et supplémentation	18
10.6 Les spécialités pharmaceutiques	19
10.7 La toxicité de la vitamine D	20

1. Généralités	21
1.1. Définition.....	21
1.2. Epidémiologie	21
1.3. Critères diagnostic.....	22
1.4. Classification des différents types de diabète	22
2. Diabète de type 2	24
2.1. Physiopathologie.....	24
2.2. Facteurs de risque	25
2.3. Les complications du diabète de type 2	28
2.4. L'exploration du diabète	33
2.5. La prise en charge du diabète de type 2	34
1. Vitamine D et diabète de type 1	39
2. Vitamine D et diabète de type 2	39
3. La relation entre la vitamine D et le diabète de type 2	40
3.1. La vitamine D et l'insulino-sécrétion.....	40
3.2. La vitamine D et l'insulinorésistance	41
3.3. Vitamine D et composante inflammatoire du diabète de type 2	41
3.4. La vitamine D et le syndrome métabolique	42
3.5. La composante génétique de la vitamine D et diabète	43
3.6. La vitamine D et les complications macrovasculaires du diabète de type 2	44
3.7. La vitamine D et les complications microvasculaires du diabète de type 2	45
1. Type, contexte et période de l'étude	49
2. Population d'étude	49
2.2. Les critères de non inclusion	49
2.3. Les critères d'exclusion.....	49
3. Les étapes pré-analytiques	50
3.1. Fiche d'enquête individuelle.....	50
3.2. Moyens humains et matériels	50
3.3. Le déroulement de l'études.....	57
4. L'étape analytique	57
4.1. Méthodes de dosage.....	58
4.2. Analyse statistique.....	65
1. Volet descriptif	66
1.1. Description de la population.....	66
1.2. Histoire du diabète	72

1.3.	Les données biologiques	74
1.4.	Répartition selon les facteurs de risque et le risque cardiovasculaires selon l'ESC 2019	79
1.	Volet analytique	80
2.1.	Statut vitaminique D des patients diabétiques par rapport à la population témoin	80
2.2.	Statut vitaminique D des patients diabétiques de type 2 et sexe	81
2.3.	Statut vitaminique D et âge	82
2.4.	Statut vitaminique D et corpulence	82
2.5.	Statut vitaminique D et durée d'évolution du diabète	83
2.6.	Statut vitaminique D et port de vêtements couvrants.....	83
2.7.	Statut vitaminique D et complications chroniques.....	84
2.8.	Statut vitaminique D et l'équilibre glycémique	85
2.9.	Vitamine D et risque cardiovasculaire	86
2.10.	Taux de la vitamine D et paramètres biologiques	87
2.11.	Hypovitaminose D et différents paramètres biologiques.....	88
	Discussion.....	89
1.	Limites de l'étude	89
2.	Discussion des résultats	89
2.1.	Description de la population.....	89
2.2.	Diabète de type 2 et sexe	89
2.3.	Diabète de type 2 et âge.....	90
2.4.	Diabète de type 2 et corpulence.....	91
2.5.	Etude de l'hypovitaminose D chez le diabétique de type 2.....	92
	Conclusion.....	103
	Bibliographie.....	103
	Annexes	122

Liste des abréviations

µg : microgramme

1,24,25(OH)₃D : 1,24,25-trihydroxyvitamine D

1,25D3-MARRS : **M**embrane **A**ssociated **R**apid **R**esponse **S**teroid binding

1,25-dihydroxyvitamine D : 1,25(OH)₂D.

24,25(OH)₂D : 24,25-dihydroxyvitamine D

25OHD : 25-hydroxyvitamine D

4-AAP : 4-Aminophénazone

7-DHC : 7-déhydrocholestérol

Ac : anticorps

ACD : acidocétose diabétique

ADA : American Diabetes Association

ADN : acide désoxyribonucléique

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ANC : apports nutritionnels conseillés

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

ARA II : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

ARNm : acide ribonucléique messager

AVC : accident vasculaire cérébral

BMI : Body masse index

C : carbone

Ca-ATPase : Adénosine triphosphatase calcium dépendante

CaBPs : calcium binding protéines

CaSR : récepteurs sensibles au calcium

CD4 : cluster of differentiation 4

CD8 : cluster of differentiation 8

CE : cholestérol-estérase

CGM : continuous glucose monitoring

CRP : protéine C réactive

CYP 450 : cytochrome P450

CYP27A1 : cytochrome 27A1

CYP27B1 : cytochrome 27B1

CYP2R1 : cytochrome 2R1

Ddp-4 : Dipeptidyl Peptidase-4
DFG : débit de filtration glomérulaire
DG : diabète gestationnel
DT 1 : diabète de type 1
DT2 : diabète de type 2
EPSPDBK : Etablissement public de santé de proximité de Draa Ben Khedda
ERp57 : endoplasmic reticulum protein 57
ESC : European Society of Cardiology
FGF23 : fibroblast growth factor 23
FID : Fédération Internationale du Diabète
g : gramme
GAD : Glutamate décarboxylase
GLP-1 : Glucagon-like Peptide 1
GLUT4 : transporteur de glucose-4
GOP : glycérol-phosphate-oxydase
GRP58 : glucose-regulated protein 58-kD
h : heure
HAS : Haute Autorité de Santé
HbA1c : hémoglobine glyquée
HDLc : high density lipoprotein cholesterol
HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale
HNF4 α : hepatic nuclear factor 4 α
HPLC : Chromatographie Liquide à haute performance
HTA : hypertension artérielle
IA2 : antiprotéine tyrosine phosphatase
IAPP : Islet Amyloid Polypeptide
IDM : Infarctus du myocarde
IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion
IGF-I : insulin-like growth factor I
IL : interleukine
IMC : indice de masse corporelle
IR : insuffisance rénale
j : jour
kg : kilogramme
L : litre

LCR : liquide céphalo-rachidien
LDL : Low density lipoprotein
m² : mètre carré
MAP kinases : Mitogen-activated protein kinases
MARRS : membrane associated, rapid response steroid
MCV : maladies cardiovasculaires
MEM : matrice extracellulaire du myocarde
mg : milligramme
mL : millilitre
mmol : millimole
MODY : maturity-onset diabetes of the young
mol : mole
mOsm : milliosmole
NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Réduit
ND : néphropathie diabétique
NF-kB : Facteur nucléaire kB
ng : nanogramme
NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey
nm : nanomètre
nmol : nanomole
NPT2b : type II sodium-dependent phosphate cotransporter
o-CPC : o-crésolphtaléine-complexon
OHTAC : Ontario Health Technology Advisory Committee
OMD : œdème maculaire diabétique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : pression artérielle
PAP : Phosphatic Acid Phosphatase
Pdia3 : protein disulfide isomerase family A member 3
PKA : protéine kinase A
PKc : protéine kinase C
PLA2 : phospholipases A2
PLC : phospholipases C
PPAR α : peroxisome proliferator-activated receptor α
PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ

PPR : photocoagulation **pan**rétinienne
PR : Polyarthrite **rhumatoïde**
PréD3 : prévitamine **D3**
PréD3 : prévitamine **D3**
PTH : **parathormone**
PXR : **pregnane X** receptor
RANKL : receptor **activator of nuclear factor kappa-B ligand**
RD : **rétinopathie diabétique**
RTH : **Rapport Taille Hanche**
RXR : récepteur du **rétinoïde X**
SEP : Sclérose en **plaques**
SGLT2 : cotransporteurs sodium glucose de type 2
SHP : small **heterodimer partner**
SOPK : syndrome des **ovaires polykystiques**
SPF : Sun **Protection Factor**
SRAA : système **rénine angiotensine aldostérone**
T3 : tri-iodothyronine
TG : triglycéride
TGFβ 1 : transforming **growth factors β**
Th : Lymphocyte **T helper**
TLR : toll **receptor**
TNF : facteur de **nécrose tumorale**
Treg : Lymphocyte **T régulateur**
TRPV6 : transient receptor potential
UI : Unité **internationale**
UV : **ultra-violet**
VDBP : Vitamine **D Binding Protein**
VDR : Vitamin **D Receptor**
VDRE : éléments de **réponse en vitamine D**
VEGF : Vascular endothelial **growth factor**
WHR : **Waist Hip Ratio**
ZnT-8 : transporteurs du **zinc 8**

Liste des tableaux

Tableau 1. Principales caractéristiques des diabètes type 1 et type 2 [62].	23
Tableau 2. Les valeurs références de l'IMC selon.	68
Tableau 3. Répartition des patients selon le type de complications microvasculaires et macrovasculaires qu'ils présentent.	74
Tableau 4. Répartition selon le bilan lipidique	75
Tableau 5. Variations des différents paramètres biologiques dans la population d'étude.	77
Tableau 6. Statut vitaminique D selon les taux sanguins en vitamine D.	77
Tableau 7. Comparaison des moyennes des différents paramètres biologiques entre les patients carencés et ceux non carencés en vitamine D.	88
Tableau 8. Répartition des patients selon le sexe dans différentes études.	90
Tableau 9. Répartitions des patients selon l'âge dans différentes études.	91
Tableau 10. Répartitions des patients selon l'IMC dans différentes études.	91
Tableau 11. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 dans différentes études.	92
Tableau 12. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon le sexe.	93
Tableau 13. Répartitions des patients diabétiques diabétique de type 2 hypovitaminiques D selon l'âge...	94
Tableau 14. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon l'IMC.	95
Tableau 15. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon la durée d'évolution du DT2.	96
Tableau 16. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon la glycémie à jeun.	97
Tableau 17. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon l'HbA1c.	98
Tableau 18. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon le profil lipidique.	99
Tableau 19. Répartition de l'hypovitaminose D chez le diabétique de type 2 selon la fonction rénale.	100
Tableau 20. Répartition de l'hypovitaminose D chez le patient diabétique de type 2 et le bilan phosphocalcique.	101

Listes des figures

Figure 1. Structure chimique de la vitamine D2 et la vitamine D3 et de leurs précurseurs [3].	4
Figure 2. Représentation schématique de la formation de la vitamine D3 dans la peau [3].	5
Figure 3. Principaux déterminants de la régulation de la parathormone (PTH) et principales actions de la PTH [16].	7
Figure 4. Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires [1].	8
Figure 5. Métabolisme et régulation du métabolisme de la vitamine D [23].	9
Figure 6. Mécanisme d'action de la 1,25(OH)2D3 [3].	10
Figure 7. La vitamine D et homéostasie phosphocalcique [29].	12
Figure 8. La prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde en 2014 [45].	16
Figure 9. Répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète en 2017 [8].	21
Figure 10. Interrelations entre le déficit de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance [73].	24
Figure 11. Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes [126].	36
Figure 12. Stratégie thérapeutique du diabète de type 2 [128].	37
Figure 13. Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l' 1α -hydroxylase (A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline (B) sur des sections de pancréas humain [140].	40
Figure 14. Polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D chez l'homme [150].	43
Figure 15. Effets néphroprotecteurs de la vitamine D [171].	48
Figure 16. Automate Cobas 6000 Roche® (originale 2020).	52
Figure 17. Automate Cobas Integra 400 plus Roche® (originale 2020).	53
Figure 18. Automate Architect ABOTT® ci 4100 (originale 2020).	54
Figure 19. Automate Bio-Rad® D-10 (originale 2020).	55
Figure 20. Principe de dosage par chimiluminescence.	64
Figure 21. Résultat du dosage de l'HbA1c par HPLC.	64

Liste des graphes

Graphe 1. Répartition des patients diabétiques selon le sexe.	66
Graphe 2. Répartition des patients selon les tranches d'âges.	67
Graphe 3. Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.	67
Graphe 4. Répartition des patients selon l'IMC.	68
Graphe 5. Répartition des patients selon l'IMC et le sexe.	69
Graphe 6. Répartition des femmes selon le RTH	70
Graphe 7. Répartition des hommes selon le RTH.	70
Graphe 8. Répartition des patients selon le port de vêtements couvrants et le sexe.	71
Graphe 9. Répartition des patients selon l'exposition au soleil et le port de vêtements couvrants.	71
Graphe 10. Répartition des patients selon le sexe et l'exposition au soleil.	72
Graphe 11. La répartition des sujets diabétiques selon la durée d'évolution du diabète et le sexe.	73
Graphe 12. Répartition des patients selon le traitement antidiabétique.	73
Graphe 13. Répartition des sujets diabétiques selon la présence ou l'absence de complications chroniques du DT2.	74
Graphe 14. Répartition des patients selon l'équilibre glycémique.	75
Graphe 15. Répartition des patients selon le bilan lipidique et le sexe.	76
Graphe 16. Répartition des patients selon le taux sanguin de la vitamine D.	78
Graphe 17. La répartition de la population témoin est représentée dans le graphe.	79
Graphe 18. Répartition des patients selon les facteurs de risque cardiovasculaires.	79
Graphe 19. Répartition des patients selon le risque cardiovasculaire.	80
Graphe 20. Répartition de la population selon les taux sériques en vitamine D et l'atteinte de DT2.	81
Graphe 21. Répartition des patients selon le statut vitaminique D et le sexe.	81
Graphe 22. Répartition des patients selon le statut vitaminique D et la tranche d'âge.	82
Graphe 23. Répartition des patients selon le statut vitaminique D et l'IMC.	82
Graphe 24. Répartition des patients selon leur statut vitaminique D et la durée d'évolution du DT2.	83
Graphe 25. Répartition des patients selon le statut en vitamine D et le port de vêtements couvrants.	84
Graphe 26. La répartition des patients selon le statut de la vitamine D et les complications dégénératives.	85

Grphe 27. Répartition des patients selon le statut vitaminique D et l'équilibre glycémique.	86
Grphe 28. Répartition des patients selon l'hypovitaminose D et le risque cardiovasculaire.	86
Grphe 29. Coefficients de corrélation des taux sériques en vitamine D et différents paramètres biologiques.	87
Grphe 30. Degré de significativité de la relation entre les taux sériques en vitamine D et différents paramètres biologiques.	87

Introduction

Introduction

La vitamine D a été longtemps connue pour son rôle primordial dans le contrôle de l'homéostasie phosphocalcique et donc, la minéralisation osseuse [1]. Au-delà d'un rôle bien démontré dans le métabolisme ostéo-musculaire, la vitamine D semble être un paramètre important de santé en général [2]. Depuis quelques années, elle occupe une place importante dans les thématiques de recherche et la littérature scientifique s'enrichit chaque jour de nouvelles données la concernant [3]. En effet, sa pléiotropie a été démontrée par sa régulation de plus de 200 gènes de différents tissus cibles [4], en plus de l'étude de son métabolisme et de son mécanisme d'action [1]. La faisant, ainsi, peu à peu passer du statut de vitamine à celui d'une hormone à part entière [3].

Bien que le niveau sérique en vitamine D apparaît comme un marqueur de santé global [2] il a été estimé que plus d'un milliard de personnes dans le monde souffrent d'une insuffisance ou d'une carence [5]. De ce fait, plusieurs études ont suggéré l'existence de relations entre ces faibles concentrations et l'augmentation des risques de diverses pathologies [6] telles que les cancers, les maladies auto-immunes, les maladies infectieuses, les maladies cardiovasculaires [5] ainsi que le diabète de type 2 qui n'a pas échappé à ces spéculations. En effet, de nombreuses données épidémiologiques corroborées par un rationnel théorique suggèrent qu'un déficit en vitamine D, pourrait constituer un facteur de risque du diabète de type 2 [2] et cette vitamine pourrait interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insulino-sécrétion, l'insulino-résistance et les paramètres de l'homéostasie glucidique et pourrait éventuellement intervenir sur ses complications [7].

Cette notion récente permet une ouverture vers de nouvelles stratégies dans le traitement du diabète de type 2 considérés comme un vrai fléau. En effet, en 2017 et d'après la Fédération du diabète, plus de 425 millions de personnes dans le monde sont atteintes du diabète et l'OMS prévoit 622 millions de diabétiques d'ici 2040 [8]. D'où il ressort un besoin urgent d'une approche innovante dans la prévention et le traitement de cette pathologie. Ainsi, notre travail consiste à évaluer le statut vitaminique D chez une population diabétique de type 2 de notre région.

Objectifs

Objectifs

Objectif principal :

- Evaluation et description du statut en vitamine D chez des patients diabétiques type 2 ;

Objectifs secondaires :

- Etude de la relation entre l'hypovitaminose D et l'équilibre glycémique ;
- Etude de la relation entre l'hypovitaminose D et les différents paramètres cliniques, métaboliques et biologiques.

Partie théorique

Chapitre I :

Vitamine D

1. Historique

La découverte de la vitamine D est associée à la prévention et à la guérison du rachitisme. En 1924, plusieurs chercheurs ont démontré que le rayonnement ultra-violet (UV) avait la capacité de convertir une substance présente dans certains aliments et dans la peau en une substance active curative contre le rachitisme. Celle-ci était de type vitaminique et ils l'ont dénommée vitamine D.

En 1936, Windaus et ses collaborateurs parvinrent à établir la structure exacte du principe actif et de son précurseur. Et c'est en 1952 que Woodward a réalisé la synthèse de la vitamine D3.

En 1967, Norman découvrit que la vitamine D était convertie par l'organisme en une véritable hormone stéroïde, le calcitriol ou 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D). En 1969, il découvrit un récepteur nucléaire spécifique de la vitamine D (Vitamin D Receptor (VDR)), présent dans la majorité des tissus et organes. Plus tard, furent décrits des récepteurs situés sur les membranes cellulaires.

A la fin du 20^e siècle, des études ont suggéré que la diminution des taux circulants de vitamine D était associés à des anomalies du métabolisme glucidique d'où est née l'hypothèse qu'une carence en vitamine D serait un facteur de risque de diabète [9].

2. Définition

La vitamine D est une vitamine liposoluble, considérée comme une pro-hormone stéroïde plutôt qu'une vitamine du groupe des sécostéroïdes (dérivé du noyau cyclophénantrénique) de par sa structure et ses fonctions.

Pour quantifier la vitamine D dans le médicament ou l'alimentation, on utilise l'unité internationale (UI) ou le microgramme (µg) mais en biologie la concentration sérique ou plasmatique est exprimée en nmol/L ou en (ng/mL).

Ces unités sont liées par la relation : 100 UI=2,5 µg ; 1 nmol/l=0,4 ng/ml [3].

La vitamine D existe sous différentes formes

3. Les sources de la vitamine D

On rencontre la vitamine D sous deux formes liposolubles relativement stables, notamment à la chaleur : La vitamine D3 ou le cholécalciférol, d'origine animale, et la vitamine D2 ou ergocalciférol, d'origine végétale (**Figure 1**) [10-11].

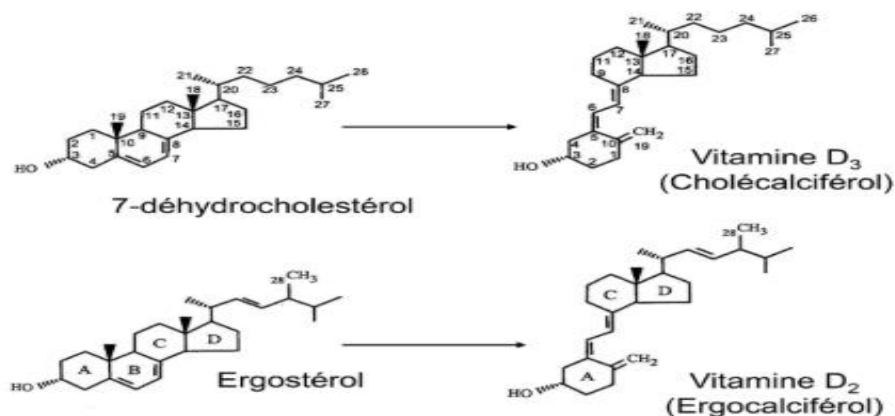


Figure 1. Structure chimique de la vitamine D2 et la vitamine D3 et de leurs précurseurs [3].

Les sources exogènes de la vitamines D3 sont peu nombreuses, les aliments qui en contiennent sont essentiellement : les poissons gras, les huiles de foie de poissons et les jaunes d'œufs. Elle est également présente naturellement en petite quantité dans le lait, le pain ou les céréales, et en plus grande quantité quand ils sont enrichis. On peut également trouver une quantité de 25-hydroxyvitamine D (25OHD) naturellement dans les aliments, cependant, elle n'est pas prise en compte dans le calcul des apports exogènes de vitamine D [10]. Quant à la vitamine D2, celle-ci n'est présente que dans un certain nombre d'aliments d'origine végétale, dont les champignons et les levures [3] (**Annexe I**).

4. Le métabolisme

4.1 La synthèse

La synthèse de la vitamine D est étroitement liée à l'exposition solaire et se déroule au niveau de l'épiderme. En effet, l'ensoleillement fournit des rayonnements UVB (290-315 nm) qui engendrent la photolyse du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) en prévitamine D3 (préD3). Celle-ci subit rapidement une isomérisation thermique en vitamine D3, libérée ensuite dans la circulation sanguine [10-11].

Ces étapes de la synthèse endogène de la vitamine D3 sont autorégulées par un système de rétrocontrôle négatif : la préD3 est inactivée par photo-isomérisation en lumistérol et

tachystérol et la vitamine D₃ est réversiblement dégradée en 5,6-transvitamine D₃ et suprastérols 1 et 2 (**Figure 2**) [3].

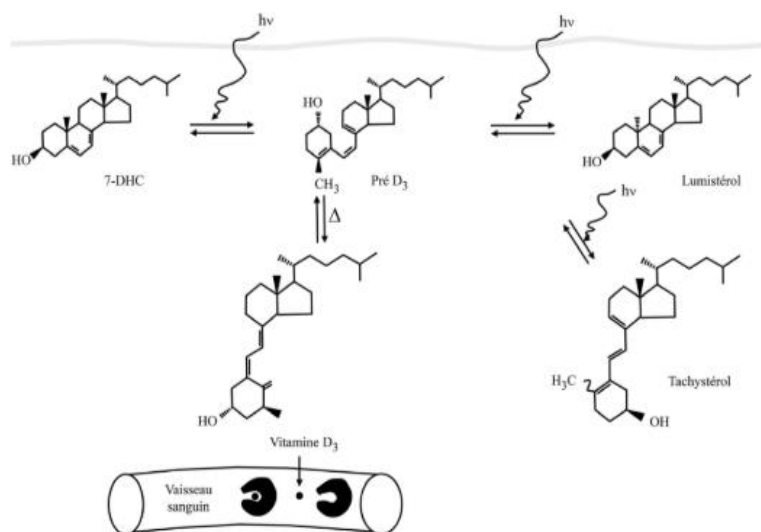


Figure 2. Représentation schématique de la formation de la vitamine D₃ dans la peau [3].

4.2 Les facteurs influençant la synthèse

La synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB peut être influencée par divers facteurs : la saison (les UVB ont une intensité suffisante entre le mois de juin et le mois d'octobre aux latitudes 40°-50° Nord), la latitude et l'heure d'exposition au soleil, la pollution, l'âge (les concentrations du 7-DHC dans les couches profondes de l'épiderme diminuent avec l'âge, de ce fait un sujet âgé produit 4 fois moins de vitamine D qu'un sujet jeune), le phototype cutané ou la pigmentation mélanique (selon la classification de Fitzpatrick, les phototypes foncés nécessitent un temps d'exposition prolongé par rapport aux phototypes clairs), ainsi que la surface exposée, la protection solaire et le poids (la masse grasse séquestre la vitamine D, de ce fait, diminue la biodisponibilité de celle-ci) [3, 12, 13].

4.3 Le métabolisme

Quand on parle de vitamine D, on considère indifféremment la vitamine D₃ et la vitamine D₂ [14]. Elle est considérée comme une pré-pro-hormone plutôt qu'une vitamine.

La vitamine D doit d'abord être transportée avant d'être captée au niveau hépatique. En effet, celle d'origine alimentaire est incorporée dans les micelles mixtes de chylomicrons ou des LDL et absorbée au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle impliquant des transporteurs du cholestérol. Quant à la vitamine D néo-synthétisée, celle-ci se lie à la Vitamine D Binding

Protein (VDBP), et à moindre degré à l'albumine et aux lipoprotéines sériques pour atteindre le foie.

Une fois au niveau hépatique, elle sera hydroxylée sur le carbone 25 (C-25) pour former la 25OHD, dont la demi-vie est relativement longue (3 à 4 semaines). Cette hydroxylation est assurée par plusieurs hydroxylases de la famille du cytochrome P450 dont les plus importantes : le CYP2R1 et CYP27A1. La 25OHD circule dans le sang liée majoritairement à la VDBP. Arrivée au niveau rénal et après filtration glomérulaire, le complexe VDBP-25OHD est endocyté au niveau des cellules du tubule proximal rénal par la mégaline, une protéine de surface. Une fois dans la cellule la VDBP est dégradée, et la 25OHD est soit ré-excrétée dans la circulation sanguine, soit transloquée dans la mitochondrie pour être hydroxylée sur le C-1 par le CYP27B1 (1- α -hydroxylase) pour aboutir 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) ou le calcitriol. Ce dernier est considéré comme la principale forme active de la vitamine D dont la demi-vie est très courte (environ 4h) [3, 10, 15].

4.4 La régulation du métabolisme

La concentration circulante de 25OHD est peu régulée. Néanmoins, au niveau hépatique, le CYP27A1 est modulé à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires dont l'expression est stimulée par le HNF4 α (*hepatic nuclear factor 4 α*) et PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor γ*) et inhibée par PPAR α et SHP (*small heterodimer partner*) [1].

C'est l'étape de l'hydroxylation rénale par la 1- α -hydroxylase qui est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phosphocalcique (**Figure 4**). En effet :

La parathormone (PTH) : dont la sécrétion est inhibée à plusieurs niveaux (augmentation de la calcémie ionisée, via la liaison du calcium aux récepteurs sensibles au calcium (CaSR) parathyroïdiens, par le calcitriol, par l'intermédiaire de son action sur les VDR parathyroïdiens, par la 25OHD convertie localement en calcitriol et par une diminution de la phosphatémie) agit à son tour sur trois organes cibles : sur l'os, le rein et le tube digestif. Mais, c'est au niveau du rein qu'elle exerce un contrôle sur la vitamine D, en effet, elle stimule au niveau du tube proximal la 1- α -hydroxylase, et inhibe la 24- α -hydroxylase (**Figure 3**) [16].

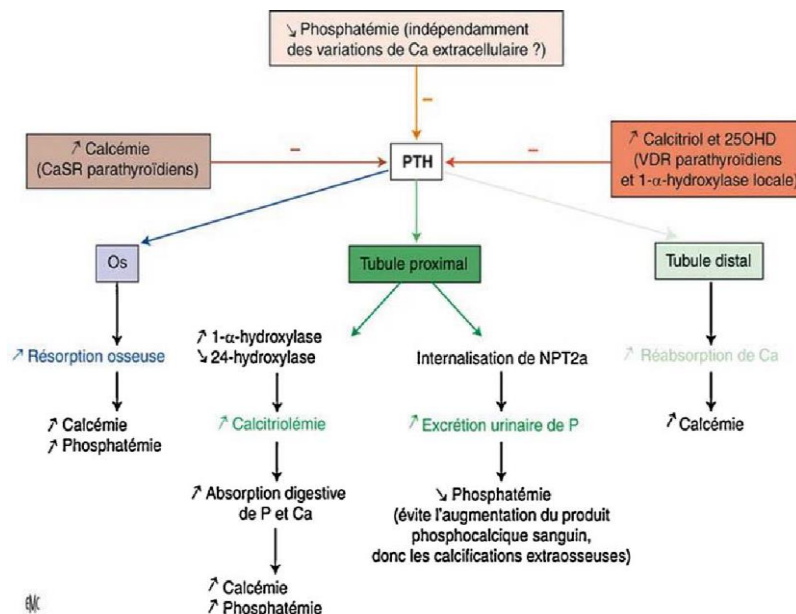


Figure 3. Principaux déterminants de la régulation de la parathormone (PTH) et principales actions de la PTH [16].

Le fibroblast growth factor 23 (FGF23) : contrairement à la PTH, il inhibe la production du calcitriol en inhibant la 1- α -hydroxylase tubulaire, et en stimulant sa dégradation par la 24- α -hydroxylase [17].

La 1,25(OH) $_2$ D : *via* son interaction avec le VDR, inhibe l'expression rénale de la CYP27B1 et stimule la transcription de la CYP24A1 rénale, responsable de l'inactivation de la vitamine D [18].

L'hypocalcémie et l'hypophosphatémie : stimulent directement l'expression de la 1- α -hydroxylase. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibent [1].

De plus, de nombreux autres facteurs comme l'IGF-I (insulin-like growth factor I), l'insuline et la calcitonine, interviennent également dans la régulation de la CYP27B1 [1].

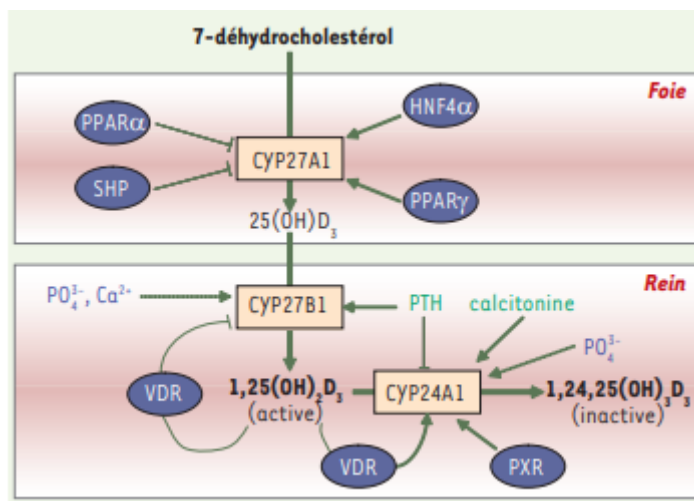


Figure 4. Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, les minéraux et les récepteurs nucléaires [1].

4.5 Stockage

Au cours de l'été, la forte synthèse endogène permet de mettre en réserve une quantité de vitamine D pour faire face aux saisons où la synthèse endogène est moindre voire nulle. Elle peut alors être stockée dans différents tissus dont le tissu adipeux (35%), le sérum (30%), le muscle (20%) ou encore dans les autres tissus (15%), sous forme native ou sous forme de 25OHD [19].

4.6 Catabolisme

Le contrôle de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sérique implique généralement un équilibre entre les taux de synthèse et de dégradation. Cette dernière est effectuée dans les cellules cibles et implique de nombreuses étapes. La principale enzyme catabolique est la 24- α -hydroxylase qui oxyde la chaîne latérale de 25OHD et $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sur le carbone C-24 suivi d'une oxydation du C-23 et d'un clivage oxydatif subséquent de la chaîne latérale. Chaque étape d'oxydation entraîne une perte progressive d'activité biologique. Ainsi, Le produit de clivage final le $1,24,25(\text{OH})_3\text{D}$ ou l'acide calcitroïque est biologiquement inerte [20]. Cependant, la $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, produit d'oxydation de la 25OHD, pourrait avoir un rôle physiologique dans la minéralisation du squelette [21].

4.7 Régulation du catabolisme

La dégradation de la vitamine D dépend, dans les reins, de la régulation du CYP24A1 et qui est l'inverse de celle du CYP27B1 [22]. Ainsi, la PTH module négativement l'expression du gène de la 24- α -hydroxylase en supprimant son ARNm par une voie de signalisation AMPc/PKA. Contrairement à la PTH, le FGF-23 induit l'expression de cet ARNm dans le rein, cependant, le mécanisme de régulation reste encore mal élucidé [23]. De plus, la calcitonine régulerait également son expression [22].

Néanmoins, le principal facteur de transcription impliqué dans la régulation du gène codant la 24- α -hydroxylase est le VDR. En effet, son promoteur contient deux éléments de réponse en vitamine D (VDRE) auquel se lie VDR/RXR (récepteur du rétinol X) (voir mécanisme d'action) [22]. De cette manière la 1,25(OH) $_2$ D stimule la transcription de CYP24A1. En outre, le PXR (pregnane X receptor), récepteur nucléaire impliqué dans la régulation du métabolisme des xénobiotiques et des médicaments, permettrait également l'induction du gène codant CYP24A1 [1].

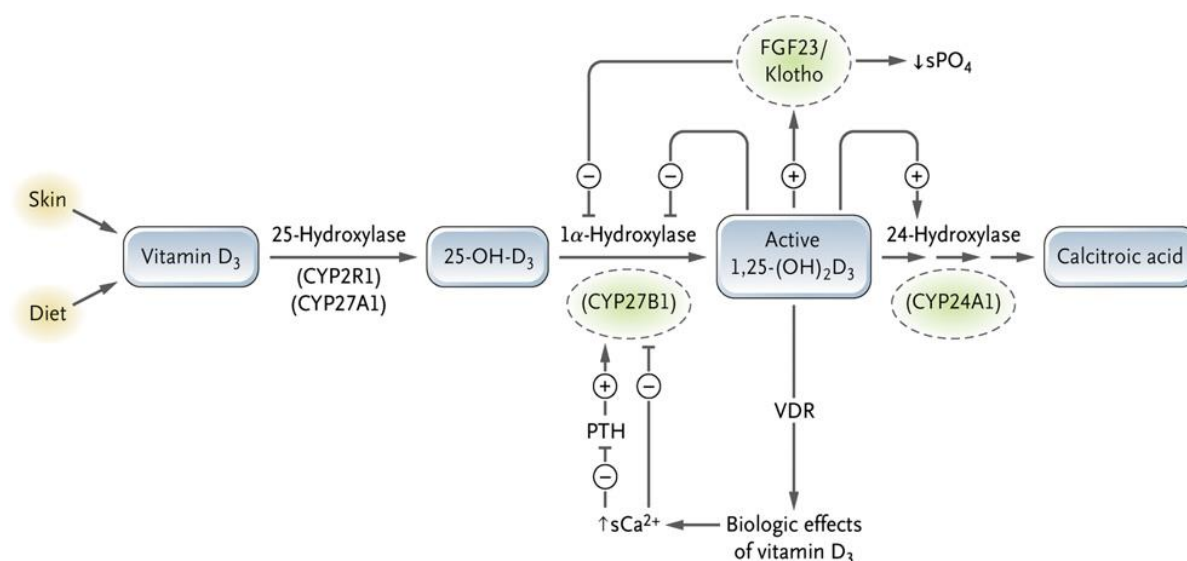


Figure 5. Métabolisme et régulation du métabolisme de la vitamine D [23].

5. Mécanisme d'action

La 1,25(OH) $_2$ D exerce son activité à la fois par des effets génomiques et non génomiques. Les effets génomiques, endocrines ou autocrines, sont bien connus et font intervenir le VDR, ubiquitaire, ce qui permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25(OH) $_2$ D. Celle-ci initie des réponses biologiques via

la liaison au VDR. En effet, lorsqu'il est occupé par $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ il interagit avec le RXR pour former un hétérodimère qui se lie aux VDRE, dans la région des gènes directement contrôlés par celle-ci (**Figure 6**) [24] telles que les régions promotrices des gènes codant la PTH, le CYP24A1 et les calcium binding proteines (CaBPs). Il s'ensuit une régulation de la transcription de ces gènes, à type d'activation ou de répression [21]. Enfin, le VDR a également la capacité de réguler l'expression génique indépendamment de la présence de ligand, en s'hétérodimérisant avec RXR sur des régions promotrices [10].

D'autre part, les effets non génomiques dépendent d'un récepteur membranaire, la protein disulfide isomerase family A member 3 (Pdia3), ou ERp57 [25], de la GRP58 et la $1,25\text{D}_3\text{-MARRS}$ qui, après fixation et activation par le calcitriol, activent de nombreuses voies de transduction du signal parmi lesquelles, les phospholipases C et A2 (PLC, PLA2), les MAP kinases, la protéine kinase C (PKc) ainsi que les canaux calciques [10].

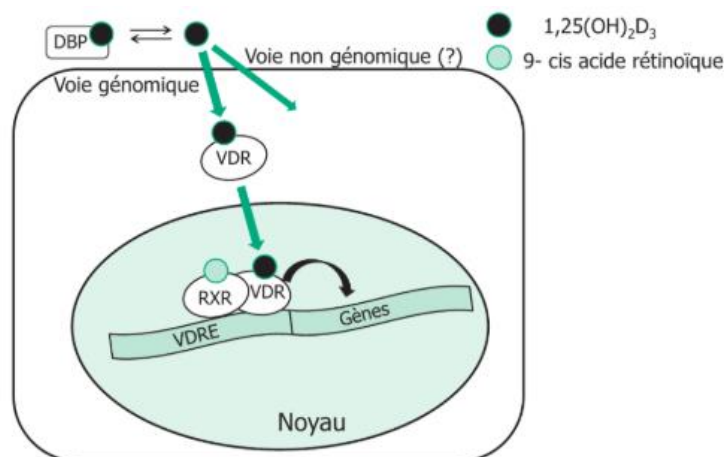


Figure 6. Mécanisme d'action de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [3].

6. Le récepteur de la vitamine D

Le VDR est exprimé dans quasiment toutes les cellules à l'exception des hématies et des cellules matures du muscle strié. Il appartient à la même famille que les récepteurs des stéroïdes sexuels, des glucocorticoïdes, de l'aldostérone, de l'hormone thyroïdienne T3, et de l'acide rétinoïque et agit alors comme un facteur de transcription. Son activité peut être modulée par des protéines nucléaires. Son expression est soumise à un contrôle encore mal connu, mais implique la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, le calcium et la PTH. De nombreuses mutations/délétions de son gène ont été trouvées chez des patients présentant un rachitisme sévère et résistant à la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [3] [21].

7. Les effets de la vitamine D

7.1. Les effets classiques

Le rôle le mieux connu de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique, par ses effets endocrines et paracrines.

Au niveau intestinal : l'absorption du calcium et des phosphates se fait par deux processus. L'un est passif paracellulaire, se fait en fonction du gradient de concentration et du gradient électrochimique entre la lumière intestinale et le plasma, et l'autre est actif transcellulaire, médié par la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Celle-ci stimule dans l'entérocyte différents gènes dont les produits participent à ce dernier type de transport : La TRPV6, une protéine qui crée un canal calcique dans l'entérocyte faisant enfermer le calcium à l'intérieur de vésicules et s'y lie à la calbindine 9K (un autre produit de ces gènes). Ensuite, le calcium est extrudé vers le plasma, via un échangeur sodium-calcium ou une Ca-ATPase, suite à la fusion des vésicules avec la membrane basolatérale des entérocytes. Enfin, la NPT2b qui est un co-transporteur sodium-phosphate [16] [26]. Ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies. . .) durant lesquelles la concentration plasmatique de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est élevée [27].

Un déficit profond en vitamine D induit des pathologies caractérisées par un défaut de minéralisation osseuse, le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. Un déficit moins profond n'entraîne pas de défaut de minéralisation mais favorise une ostéoporose [6].

Au niveau rénal : Le calcitriol stimulerait la réabsorption tubulaire du calcium. Lors d'un déficit en vitamine D celle-ci est diminuée, indépendamment du niveau de PTH [16].

Au niveau de l'os : Dans les ostéoblastes, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ stimule la production de RANKL, cytokine stimulant la résorption par les ostéoclastes. Il a, également, été démontré que des valeurs basses de densité osseuse sont associées à des valeurs basses de 25OHD . Toutefois, l'effet anti fracturaire n'est observé que pour des concentrations sériques normales (30ng/mL) et encore plus important lors d'une supplémentation en calcium [28].

Enfin, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ exerce un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH par les parathyroïdes, limitant ainsi l'hyperplasie des parathyroïdes en cas d'hyperparathyroïdies [16].

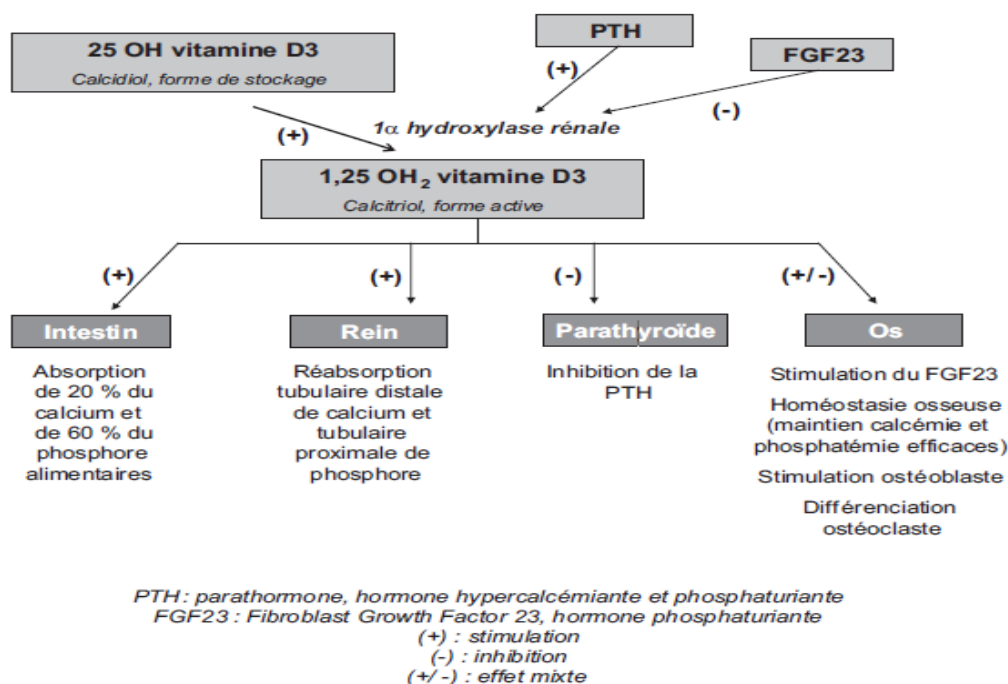


Figure 7. La vitamine D et homéostasie phosphocalcique [29].

7.2. Les effets non classiques de la vitamine D

7.2.1. Les effets cardiovasculaires

Plusieurs études observationnelles rapportent une association entre risque et mortalité cardiovasculaires et le déficit en 25OHD, sans qu'une relation de causalité ne soit définitivement établie.

En effet, la vitamine D agit via des mécanismes directs sur les cellules endothéliales et indirects sur plusieurs facteurs pouvant moduler le risque cardiovasculaire. La 1,25(OH)₂D aurait un effet anti-hypertrophique en inhibant la prolifération des cardiomyocytes, et en stimulant celle des cellules musculaires lisses des vaisseaux et l'expression du VEGF (Vascular endothelial growth factor). Elle aurait aussi des effets sur le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) en contrôlant l'expression du gène de la rénine. De plus, la 1,25(OH)₂D inhibe la sécrétion des peptides natriurétiques dans les myocytes ventriculaires. Enfin, le calcitriol influence le développement de l'insuffisance cardiaque en ayant des effets sur la matrice extracellulaire du myocarde (MEM) (par régulation de l'expression de certaines métalloprotéases, et des inhibiteurs des métalloprotéases) et améliore la contractilité du cœur en augmentant le calcium intracellulaire. D'autres part, la vitamine D a des effets indirects car elle contrôlerait la sécrétion de l'insuline et la sensibilité à l'insuline, diminuerait

l'inflammation, contrôlerait des protéines impliquées dans la formation de calcifications vasculaires et réduit la sécrétion de la PTH [27] [30].

7.2.2. Les effets musculaires

La vitamine D aurait des effets bénéfiques sur le myocyte par l'intermédiaire du VDR en ayant une action directe sur la taille des fibres musculaires de type 2 et en activant la PKC qui favorise l'augmentation du pool calcique intracellulaire nécessaire à la contraction musculaire.

Certaines études d'observation ont retrouvé une association significative entre une hypovitaminose D et une sarcopénie chez les sujets âgés dont la relation de causalité n'a pas été démontrée. Les hypovitaminoses D sévères peuvent être responsables de tableaux myopathiques parfois sévères régressifs après supplémentation. Le déficit en vitamine D pourrait favoriser par ailleurs les douleurs musculaires non spécifiques ou de fibromyalgie dans certaines populations, avec régression après traitement du déficit vitaminique. Le déficit en vitamine D pourrait également favoriser les myopathies des statines [31]. Il a également été mis en évidence une relation entre des taux sériques abaissés de 25OHD et une diminution des capacités musculaires des membres inférieurs ou une réduction des performances physiques induisant une augmentation du risque de chutes chez les sujets âgés, de ce fait, le traitement par vitamine D (800 UI/j au moins) associé à du calcium réduirait ce risque et donc la diminution du risque des fractures fémorales et autres fractures non vertébrales [31-32].

7.2.3. Les effets sur l'immunité

La vitamine D semble être un immunomodulateur et ce, est démontré par de nombreuses études qui sont en faveur d'une diminution de l'immunité acquise et une stimulation de l'immunité innée [27] du fait de la présence du VDR et de la CYP27B1 sur les cellules immunitaires à savoir : les Lymphocytes T et B (LT et LB), les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène. Le mécanisme de ces effets immunorégulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGF β 1 et d'Interleukine 4 (IL-4) et nécessite la présence de calcium [30]. Il est ainsi admis que la vitamine D diminue la différenciation et la prolifération des cellules dendritiques, favorise une réponse cytokinique de type Th2 plutôt que Th1, abaisse le rapport CD4/CD8, favorise la différenciation des cellules T régulatrices (Treg), défavorise la différenciation des cellules Th17 et diminue la différenciation des lymphocytes B et leur production d'anticorps [33]. Cette inhibition de l'immunité acquise par la 1,25(OH) $_2$ D semble bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes ou à composante auto-immune

comme la sclérose en plaques (SEP), le diabète de type 1 (DT1), la polyarthrite rhumatoïde ou encore le lupus [32].

Quant à l'immunité innée, la vitamine D induit l'autophagie des macrophages humains contre les pathogènes opportunistes, en augmentant l'expression des TLR (toll receptor), et de divers peptides antimicrobiens [4] tel que la cathélicidine active contre les infections dues aux bacilles de la tuberculose [33].

7.2.4. Les effets sur le cancer

La vitamine D, par l'intermédiaire du VDR, agit sur l'expression de nombreux gènes pouvant avoir un rôle essentiel dans la prolifération tumorale à savoir : les gènes agissant sur la production d'antioxydants et la réparation de l'ADN ; les gènes contrôlant le cycle, la différenciation et la prolifération cellulaires ; les gènes contrôlant l'apoptose et l'angiogénèse [31].

Des taux circulants de vitamine D bas (< 25 nmol/L) ont été associés à un risque accru de cancer colorectal et du cancer du sein [34]. Et les sujets qui avaient les plus forts apports en vitamine D et/ou les plus fortes concentrations de 25OHD, avaient un risque relatif de cancers de prostate, pancréas et de poumon significativement plus faible [35].

7.2.5. Vitamine D et système nerveux

Le VDR est largement exprimé dans le cerveau. La 1,25(OH)₂D agit de manière paracrine ou autocrine au niveau du système nerveux puisque sa synthèse locale est réalisée par les neurones et les cellules microgliales exprimant la 1- α -hydroxylase. De plus, elle est également présente dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les gènes codant pour sa biosynthèse et sa dégradation sont exprimés dans le cerveau. De ce fait, le calcitriol aurait plusieurs effets sur le système nerveux. D'abord, elle régule l'expression de facteurs neurotrophiques. Elle peut également agir sur des processus de la plasticité neuronale. Enfin, la vitamine D exerce des effets neuroprotecteurs directs, notamment en induisant la synthèse de protéines de liaison au calcium et en diminuant l'expression des canaux calciques voltage-dépendants de type L.

La vitamine D aurait un effet modulateur dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, mais jouerait aussi un rôle dans la survenue de la maladie de Parkinson, de la dépression et de SEP [36].

8. Génétique de la vitamine D

Le statut vitaminiq ue D est héréditaire dans 28.8% [37]. Quatre gènes contribuent à la variabilité des concentrations sériques en 25OHD. Ils sont impliqués dans le codage d'enzymes clés : la 7-DHC réductase, la 25-hydroxylase hépatique CYP2R1, la CYP24A1, et le gène de polymorphisme GC codant pour la VDBP [38].

9. Besoins nutritionnels et recommandations

En France, en 2001, l'ANSES a établi les valeurs d'apports nutritionnels conseillés (ANC) de 5µg/j (200 UI/j) pour les enfants de 4 ans, les adolescents et les adultes, à 10 µg/j (400UI/j) pour les enfants de moins de 3 ans, les femmes enceintes et allaitantes, et jusqu'à 15µg/j (600 UI/j), pour les personnes âgées [39].

En dehors de toute pathologie et selon les données de la littérature internationale, les apports quotidiens conseillés sont de 20 µg/j à 25 µg/j (800 à 1000 UI/j).

Bien qu'il y ait des produits enrichis en vitamine D, la recommandation est de négliger les apports de ces aliments pour le calcul de la posologie à prescrire, et de les considérer comme un apport additionnel minime [40].

De façon approximative, on peut considérer comme suffisante une exposition au soleil selon les critères suivants : exposition des jambes et des bras (avec protection solaire sur le visage), durant 5 à 30 minutes, deux fois par semaine entre dix et quinze heures [41]. Toutefois, si l'exposition solaire favorise la synthèse de vitamine D, avec un effet prouvé sur l'os et le muscle, il faut rester prudent dans les consignes d'exposition au soleil compte tenu du lien très fort existant entre l'exposition au soleil et le risque de mélanomes [12].

10. L'hypovitaminose D

10.1 Définition

Les experts considèrent tous qu'il faut plutôt déterminer les concentrations de 25OHD au-dessous et au-dessus desquelles il peut exister des effets délétères d'un manque ou d'un excès de vitamine D. On parlera alors de valeurs « souhaitables » ou « recommandées » plutôt que de valeurs « normales » ou « de référence » [42].

De nombreux experts considèrent que les valeurs souhaitables pour la 25OHD se situent entre 30 et 70 ng/mL (75 et 175 nmol/L) ; ces valeurs varient selon les auteurs. Un taux se trouvant

entre 10 et 30 ng/mL (25 et 75 nmol/L) reflète une insuffisance en vitamine D et un taux inférieur à 10 ng/mL (25 nmol/L) signe une grave carence [40].

10.2 Epidémiologie de l'hypovitaminose D

Le déficit en vitamine D est un problème fréquent et sous diagnostiqué, on estime qu'au niveau mondial un milliard de personnes seraient concernées [43].

L'hypovitaminose D touche quasiment toutes les tranches d'âge et sa prévalence varie selon les seuils retenus pour définir le statut de carence ou d'insuffisance. Néanmoins, quelque soit le seuil retenu cette prévalence est forte [44].

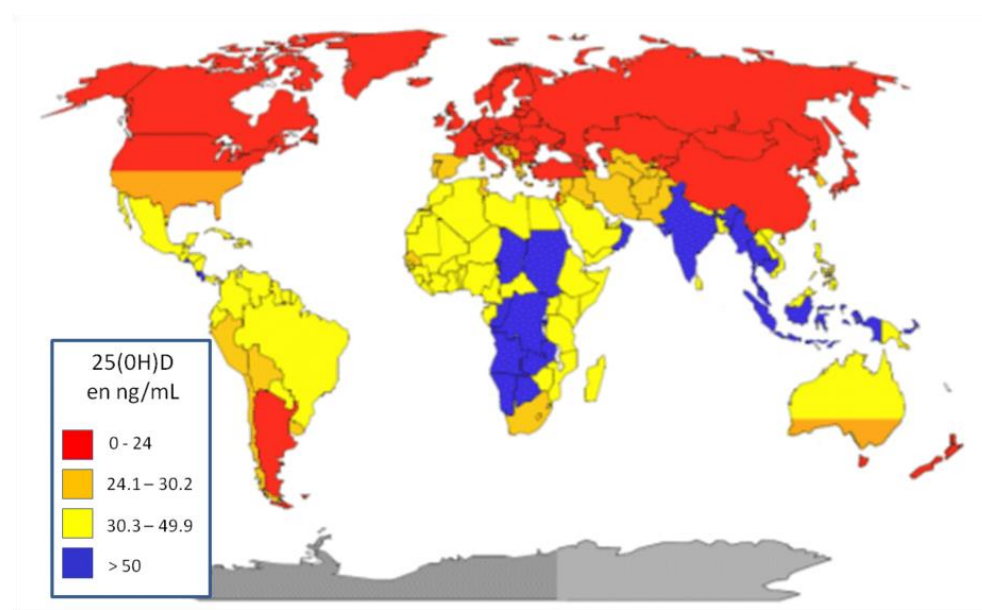


Figure 8. La prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde en 2014 [45].

En Algérie : peu d'études ont été menées dans ce contexte. Une hypovitaminose D a été retrouvée chez 85% des femmes ménopausées [46] et sa prévalence chez les enfants et adolescents scolarisés âgés de 5 à 15 ans est de 29,89% en été et de 41,42% en hiver au niveau de Tizi-Ouzou [47] et est de 74% chez les adolescents de Sidi M'hemed à Blida, dont 19% ont une carence (<10ng/mL) [48].

10.3 Les facteurs de risque de l'hypovitaminose D

10.3.1 Localisation géographique

De nombreuses études ont montré que la latitude du lieu de vie influence directement le taux sanguin de vitamine D : plus le lieu de vie est proche de l'équateur, plus l'exposition aux UVB

est élevée et donc plus la synthèse de cholécalciférol est importante [49]. L'altitude joue également un rôle positif sur la concentration de vitamine D, par le biais d'un ensoleillement de plus forte intensité en montagne qu'en plaine [50].

10.3.2 Saison

De nombreuses études retrouvent un lien entre la saison et la 25OHD. En hiver, le rayonnement solaire est moins important donc le taux sanguin diminue au cours de cette saison [49].

10.3.3 Type de peau

De nombreuses études suggèrent que plus la pigmentation de la peau est intense, moins le cholécalciférol est synthétisé [51], en raison de la mélanine qui absorbe les rayons UVB. Ainsi, les peaux noires nécessitent jusqu'à 5 fois plus de temps d'exposition solaire pour une même délivrance de vitamine D par rapport à une peau claire [49].

10.3.4 Âge

Chez les personnes âgées, la capacité à synthétiser de la vitamine D à partir des rayons du soleil est diminuée [43]. La puberté constitue également une période à risque de carence en vitamine D [52].

10.3.5 Pathologies chroniques

Les pathologies chroniques induisant une hypovitaminose D sont l'insuffisance rénale chronique, la malabsorption, l'insuffisance hépatique, les tumeurs osseuses sécrétant le FGF23 en excès, l'hyperparathyroïdie primaire, l'hyperthyroïdie et les maladies génétiques : défaut de production ou résistance à la 1,25(OH)₂D (rachitisme pseudo-carenciel de type I ou de type II par mutation/délétion récepteur VDR) [43].

10.3.6 Indice de Masse Corporelle (IMC)

Les concentrations de 25OHD les plus basses sont significativement associées à un IMC plus élevé [43].

10.3.7 Traitements médicamenteux

Certains médicaments, comme par exemple les corticoïdes au long cours ou les antirétroviraux entraînent le catabolisme de la 25OHD et du calcitriol. D'autres entrent en compétition avec

son métabolisme qui passe par le CYP450, c'est le cas de certains anticonvulsivants, la Rifampicine, le lithium ainsi que les immunosuppresseurs [43].

10.3.8 Mode de vie

Le port de vêtements couvrants empêche la synthèse de cholécalciférol [53]. De même, les mesures de protection vis-à-vis du soleil : éviter de sortir pendant les heures ensoleillées et utiliser systématiquement des écrans solaires, seraient des facteurs de risque de présenter une hypovitaminose D [43].

10.4 Dépistage/ Diagnostic

En 2010, la British Columbia et l'Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC) ne recommandent pas les dosages de 25OHD pour dépister une insuffisance, ou au cours d'une supplémentation en vitamine D à l'exception des patients souffrant d'ostéoporose, de rachitisme, d'ostéopénie, de douleurs osseuses inexplicables, de fractures inhabituelles, de syndrome de malabsorption, de maladies rénales ou traités avec des médicaments affectant le métabolisme de cette vitamine. En 2011, la Société américaine d'endocrinologie ajoute comme indication de dosage de la vitamine dans l'hyperparathyroïdie (I ou II), l'insuffisance hépatocellulaire, l'obésité (IMC > 30), certains lymphomes et les maladies granulomateuses. Le dosage est également recommandé chez les femmes enceintes et allaitantes, les populations migrantes issues de pays ensoleillés, les personnes âgées avec antécédents de chutes ou de fractures non traumatiques. Pour ceux considérés comme à faible risque de déficit en vitamine D, le dosage n'est pas recommandé. En 2012, Souberbielle et *al.* ajoutent les cas pour lesquels la symptomatologie est fortement évocatrice d'un déficit sévère (douleurs osseuses, chutes fréquentes du sujet âgé), ou d'une intoxication (calcifications extrasquelettiques, néphrocalcinose) sans explications retrouvées [44].

10.5 Traitement et supplémentation

Il est préférable de prescrire la vitamine D3 car la demi-vie de la 25OHD3 est nettement plus longue que celle de la 25OHD2 permettant de maintenir un statut vitaminique D satisfaisant plus longtemps. La réponse à la supplémentation en vitamine D dépend des concentrations initiales de 25OHD et de la quantité de masse grasse. Il faut utiliser des doses de vitamine D plus importantes chez les sujets obèses, âgés et les mélanodermes. Souberbielle et *al.* ont proposé de donner 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 2 mois si la

concentration de 25OHD est égale ou à inférieure à 10 ng/mL, pendant 6 semaines si la concentration est comprise entre 11 ng/mL et 20 ng/mL et pendant 4 semaine si elle est supérieure à 21 ng/mL [32].

Certaines indications quant à l'apport nécessaire en vitamine D pour maintenir une bonne santé ont été proposées, et on site :

400 UI/j sont suffisantes pour prévenir le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez l'adulte, mais pas assez pour atteindre les valeurs souhaitables de 25OHD.

700 à 1 000 UI/j représentent le minimum nécessaire pour réduire le risque de chutes chez les aînés et 400 à 800 UI par jour pour réduire le risque de fractures.

1 000 UI/j sont nécessaires pour que 50 % des adultes atteignent des niveaux 25OHD au-dessus de 75 nmol/L, et 2000 UI par jour pour que 85% à 90% des adultes atteignent ce seuil [54].

Bien qu'aucune supplémentation préventive n'est recommandée en dehors des Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) [55]. Les schémas de supplémentation en vitamine D chez l'enfant sont classiquement les suivants : apports journaliers entre 0 et 18 mois (dose entre 600 et 1000 UI/j, doublée en cas de facteurs de risque de carence), puis apports journaliers ou ponctuels chez les enfants de 18 mois à 5 ans (1000 UI/j ou 100 000 UI tous les 3 mois) et enfin apports ponctuels de 5 à 13 ans (100 000 UI par an, à l'entrée de l'hiver). Pour tous les enfants de plus de 3 ans et les adolescents, les apports conseillés en vitamine D sont de 200 UI/j [29].

10.6 Les spécialités pharmaceutiques

La vitamine D est disponible sous forme de substituts pharmaceutiques. Certains sont de la vitamine D3, d'autres de la vitamine D2 (**annexe II**).

Certains dérivés hydroxylés de la vitamine D ne sont réservés qu'aux traitements de certaines pathologies et cela sous strict contrôle médical.

Les gouttes de 25OHD3 sont à utiliser en cas d'insuffisance hépatique et s'il existe un certain degré de malabsorption.

Les dérivés 1-hydroxylés (alfacalcidol et calcitriol) sont à réserver à certaines pathologies comme l'hypo ou la pseudohypoparathyroïdie, l'insuffisance rénale chronique... [5]

10.7 La toxicité de la vitamine D

La vitamine D est potentiellement toxique. Les taux de toxicité se situent au-delà de 250 nmol/L. Il n'y a pas de risques de toxicité liés à la synthèse cutanée de vitamine D et l'intoxication est extrêmement rare. Elle engendre une hypercalcémie et une hyperphosphatémie, une hypercalciurie avec un risque de lithiase urinaire et de néphrocalcinose. Des cas d'hypersensibilité à la vitamine D ont été rapportés lors de l'administration de vitamine D chez des sujets souffrant de maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose et la tuberculose. Par ailleurs, les traitements par dérivé 1-hydroxylé de la vitamine D, échappant à la régulation physiologique, pourront avoir en cas de surdosage des conséquences, en particulier, rénales [31] [56-57].

Chapitre II :

Diabète

1. Généralités

1.1. Définition

Le diabète sucré est défini par un désordre métabolique d'étiologies diverses, caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de la sécrétion d'insuline, de son activité ou des deux associés [58].

L'hyperglycémie chronique est associée à long terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux [59].

1.2. Epidémiologie

En 2017, la Fédération internationale du diabète (FID) rapporte que plus de 425 millions de personnes sont atteintes du diabète dans le monde le qualifiant alors de véritable pandémie dont la progression reste considérable. Ainsi, l'OMS prévoit 622 millions de diabétiques d'ici 2040 [8].

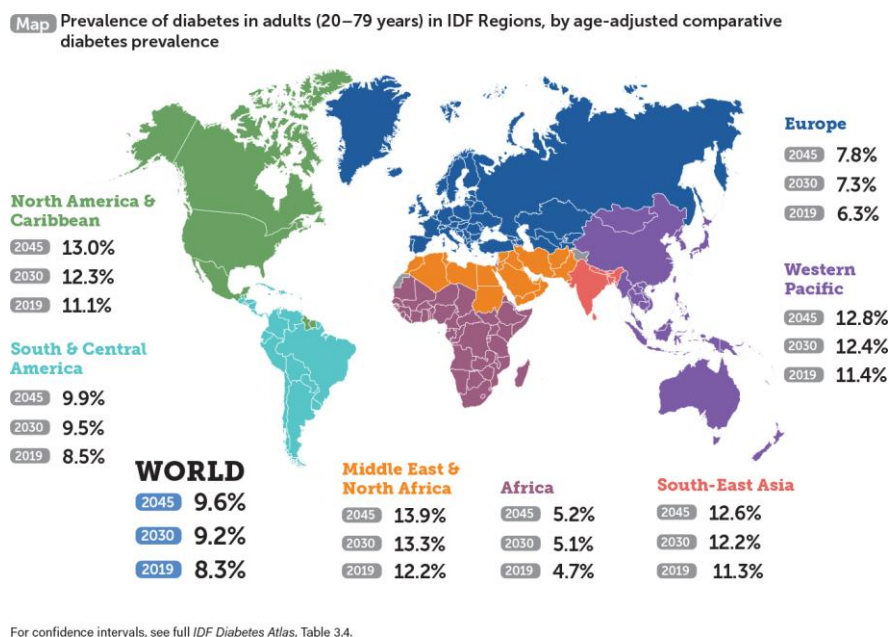


Figure 9. Répartition mondiale du diabète selon la Fédération Internationale du Diabète en 2017 [8].

En Algérie, la prévalence du diabète continue d'augmenter pour atteindre 14,4 % de la population entre 18 et 69 ans, soit environ 4 millions de personnes atteintes de diabète en Algérie en 2018 [60].

1.3. Critères diagnostique

Les critères de l'Association Américaine du Diabète (ADA) pour diagnostiquer le diabète sont les suivants :

- Une glycémie sur plasma veineux $\geq 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8h, vérifiée à deux reprises ;
- Ou symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence voire coma) et glycémie quelle que soit l'heure > 2 g/L (11,1 mmol/L) ;
- Ou glycémie 2h après une charge de 75g de glucose lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) > 2 g/L [61].

Toutefois, il existe des états frontières qu'on définit d'hyperglycémies modérées à jeun (glycémie comprise entre 1 g/L et 1,2 g/L) et d'intolérances au glucose avec au cours de l'HGPO : une glycémie à jeun inférieure à 1,26g/L et après 2 heures comprise entre 1,4 et 2 g/L [62].

A condition qu'une méthode de mesure standardisée soit utilisée et que les mises en garde soient prises en compte [63] la mesure de l'HbA1c a été proposée pour établir le diagnostic du diabète et la valeur seuil serait dans ce cas supérieure à 6,5 % mais ne fait pas encore partie des recommandations professionnelles françaises (HAS) [62].

D'autres mesures de la glycémie, comme le dosage de la fructosamine, de l'albumine glycosylée et du 1,5-anhydroglucitol n'ont pas été validées pour le diagnostic du diabète [64].

1.4. Classification des différents types de diabète

La classification nosologique du diabète publiée en 1997 par un groupe d'experts sous la responsabilité de l'ADA remplace celle élaborée en 1979 par le "National Diabetes Data group" et entérinée en 1980 par l'OMS. Celle-ci les classe selon leurs mécanismes physiopathologiques en plusieurs types.

1.4.1. Diabète de type 1

Autrefois appelé diabète insulino-dépendant, ou encore diabète juvénile, ce type représente 5 à 10% des cas de diabète. Il est défini comme une maladie auto-immune, à médiation cellulaire, qui s'attaque aux cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques responsables de la production de l'insuline. D'autres marqueurs auto-immuns tels que les auto anticorps anti-insuline et les anti-GAD (Glutamate décarboxylase) ont été mis en évidence, et la présence d'un ou de plusieurs auto anticorps définit le DT1 [65].

1.4.2. Diabète de type 2

Le diabète de Type 2 (DT2) est la forme la plus courante de la maladie et représente environ 90% de tous les cas. Son développement est généralement lent [8].

Ce type de diabète se manifeste le plus souvent après l'âge de 40 ans. Toutefois, on observe une forte augmentation de la maladie chez les plus jeunes, parfois même dès l'enfance ou l'adolescence [66].

Tableau 1. Principales caractéristiques des diabètes type 1 et type 2 [62].

Critères	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Âge	Plutôt jeune	Plutôt âgé
Poids	Normal ou maigre	Surpoids ou obésité
Début clinique	Brutal	Insidieux
Présence de corps cétoniques	Fréquente	Rare
Antécédents familiaux de diabète	Rares (0-15 %)	Fréquent (50-100 %)
Association des éléments du syndrome métabolique	Rare	Fréquente
Antécédents obstétricaux	0	Antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie
Sensibilité aux hypoglycémiantes oraux	Exceptionnelle et transitoire	Très fréquente
Ac anticellules β (GAD, IA2, insuline, ZnT-8)	+++	0

1.4.3. Le diabète gestationnel

Il est défini par l'OMS comme "un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum". La prévalence du diabète gestationnel (DG) a été estimée entre 2,2% et 8,8% des grossesses, selon les populations étudiées et les critères de dépistage utilisés [67].

Deux situations doivent ainsi être considérées : le diabète latent qui est révélé par la grossesse et persiste après l'accouchement, et une anomalie de la tolérance glucidique qui disparaît, au moins temporairement, en post-partum [68].

1.4.4. Les autres types de diabètes

Le diabète monogénique ou le diabète MODY est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante, qui cause une altération de la fonction des cellules β , touchant surtout les personnes jeunes. Il existe à l'heure actuelle sept formes de diabète MODY identifiées avec un déficit spécifique dont la confirmation passe par une étude génétique [64] [69].

Il peut aussi être secondaire à des affections pancréatiques (pancréatite aiguë, chronique ou alcoolique chronique) [70] mais aussi à diverses endocrinopathies (acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome, hyperaldostéronisme I, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie I...) [71] et éventuellement de causes médicamenteuses, chimiques ou toxiques [58].

2. Diabète de type 2

2.1. Physiopathologie

L'étiologie de la maladie est complexe, impliquant à la fois, des facteurs génétiques et environnementaux (**Figure 10**) [72].

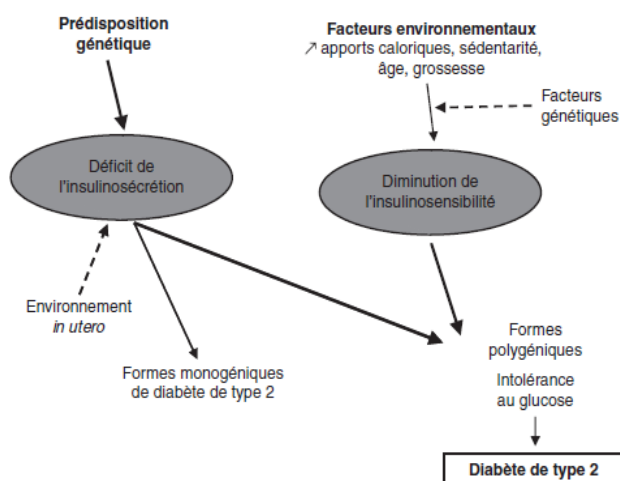


Figure 10. Interrelations entre le déficit de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance [73].

2.1.1. L'insulinorésistance

L'insulinorésistance est souvent une conséquence directe de l'obésité et se définit comme une réduction de la capacité de l'insuline à stimuler le métabolisme de ses tissus cibles à savoir : le foie et le muscle squelettique [74].

Les mécanismes responsables de l'insulinorésistance associée à l'obésité sont multiples. En effet, les acides gras dont les taux se trouvent élevés dans cette situation, s'accumulent dans les myocytes où ils interfèrent avec la signalisation de l'insuline. En outre, une série d'adipokines sécrétées par les adipocytes diminuent l'action de l'insuline tels que le TNF- α , la résistine et l'IL-6. Par contre, l'adiponectine, une autre adipocytokine favorisant la sensibilité à l'insuline, est diminuée. Un troisième facteur incriminé est celui d'un ralentissement du passage transcapillaire de l'insuline [73, 75].

2.1.2. Le déficit de l'insulinosécrétion

Au moment du diagnostic du diabète, la fonction insulinosécrétoire est déjà réduite d'environ 50% et continue à décroître par la suite, indépendamment du traitement [76].

Les altérations de l'insulinosécrétion se déclinent selon des mécanismes regroupés sous le terme de dysfonction insulaire. En effet, la pulsatilité spontanée de la sécrétion d'insuline est altérée, la réponse insulinique précoce est complètement abolie, l'hyperglycémie ambiante potentialisant l'action insulinosécrétoire des autres sécrétagogues est fortement diminuée dans le DT2. Il existe aussi une hypersécrétion anormale de pro-insuline et de peptides immatures. L'insulinosécrétion est enfin caractérisée par sa réduction progressive avec le temps qui est expliquée par plusieurs hypothèses, entre autres, la lipotoxicité, la glucotoxicité (l'hyperglycémie exerce un effet nocif sur la cellule β par des mécanismes complexes et multiples faisant intervenir un stress oxydatif, une augmentation de la production de cytokines et de l'expression d'IAPP(Islet Amyloid Polypeptide)) et les phénomènes d'apoptose des cellules β qui sont accélérés (multipliés par un facteur de 3 à 10) [75-76].

2.2. Facteurs de risque

Les origines de ce diabète sont encore mal connues, cependant, certains facteurs de risque ont pu être identifiés dont la hiérarchie n'a pas été établie. Si le lien entre ces facteurs de risque et le diabète a été établi, les risques relatifs ne sont pas clairement spécifiés [77].

2.2.1. Âge

Le diabète est une maladie du vieillissement, et l'augmentation significative de l'espérance de vie dans notre société explique l'augmentation de la prévalence du diabète chez les sujets adultes [78]. L'âge s'accompagne d'une insulino-résistance due à la diminution de la masse musculaire et l'augmentation de l'adiposité mais s'accompagne également d'altération des cellules de l'îlot de Langerhans se traduisant par des anomalies de la pulsativité de l'insulinosécrétion et une diminution de la sensibilité de la cellule β -langerhansienne aux stimuli non glucosés, en particulier aux hormones incrétines [79]. Le début tardif traduit aussi le retard diagnostique lié à son insidiosité, et son caractère progressif, longuement précédé d'une phase d'état « prédiabétique » [80].

2.2.2. Facteurs génétiques

La contribution génétique à l'étiologie du DT2 est très importante ainsi, un taux de 60-90% de concordance a été retrouvé chez les jumeaux homozygotes. En outre, le risque de développer un diabète est d'environ 30% si un parent est diabétique et approche les 70% si les deux parents le sont.

Il s'agirait très vraisemblablement d'une affection polygénique (nécessitant la présence conjointe de plusieurs gènes anormaux pour s'exprimer) et multigénique (pouvant résulter de différentes combinaisons d'anomalies génétiques), sans qu'un gène particulier intervenant de façon significative dans la forme commune de DT2 n'ait pu être identifié [76].

2.2.3. L'obésité

L'obésité se définit par le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC), définie pour des valeurs égales ou supérieures à 30 kg/m^2 : obésité modérée ($30\text{-}34,9 \text{ kg/m}^2$), sévère ($35\text{-}39,9 \text{ kg/m}^2$) et extrême ou massive ($\geq 40 \text{ kg/m}^2$). De plus, le type de répartition de la masse grasse corporelle joue un rôle important, en particulier, l'accumulation de la graisse au niveau intra-abdominal.

Ainsi, un IMC élevé (supérieur à 35 kg/m^2 , quelle que soit la distribution de la masse grasse), un tour de taille accru (en présence d'un simple excès pondéral ou d'une obésité modérée), une longue durée d'excès pondéral et/ou un gain de poids rapide sont parmi les facteurs principaux favorisant l'insulino-résistance, la décompensation de la cellule β et la détérioration de la

tolérance au glucose constituant, de ce fait, un des facteurs de risque les plus importants dans la survenue du diabète [81].

2.2.4. La sédentarité

L'urbanisation, la mécanisation du travail ainsi que celle des transports, le goût de loisirs « non physiques » conduisent à une sédentarité croissante. La réduction de l'activité physique est responsable d'une diminution du captage non insulino-dépendant du glucose par les muscles et d'une résistance à l'action de l'insuline [75].

2.2.5. Alimentation

Un déséquilibre nutritionnel avec consommation d'aliments à haute teneur énergétique : régime hypercalorique à base d'aliments raffinés, consommation excessive de sucres simples, de lipides et/ou une carence en fibres est l'une des principales causes [82].

2.2.6. Tabac

Il existe une association significative entre la consommation du tabac et la survenue d'un DT2. En effet, le risque de diabète augmente de façon linéaire avec le nombre de cigarettes consommées quotidiennement, alors qu'en cas de sevrage tabagique, le risque de diabète reste modérément augmenté durant les 2 premières années suite au gain pondéral après l'arrêt, mais il semble que ce risque redevienne égal à celui des sujets non-fumeurs après 10 ans de sevrage du fait d'une augmentation de l'insulinosensibilité [83].

2.2.7. Facteurs de risque liés à l'état métabolique

2.2.7.1. Le diabète gestationnel

Les études de suivi ont identifié une augmentation du risque de DT2 cinq à dix ans après un DG [84].

Le risque de diabète à distance de la grossesse chez les femmes ayant eu un DG varie entre 2% et 70%. Également, celles ayant donné naissance à un enfant de poids de naissance élevé sont classiquement identifiées comme ayant un risque élevé de développement de diabète [77].

Il existe un rôle prédisposant au DT2 lors d'une exposition fœtale au diabète in utero ainsi que d'un retard de croissance intra utérin, souvent couplé à un rattrapage de corpulence en période postnatale, privilégiant davantage le développement de la masse grasse et d'une insulino-résistance [82].

2.2.7.2. Le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique n'est pas synonyme de diabète, mais en constitue un facteur de risque majeur [82].

Il est défini comme une association de facteurs de risque cardiovasculaires (PA élevée et/ou HTA traitée) survenant en présence d'une surcharge graisseuse viscérale (tour de taille élevé, HDLc bas et la triglycéridémie élevée) et d'une insulino-résistance (glycémie à jeun $\geq 1,0$ g/L et/ou diabète traité) et affirmé si au moins trois de ces critères sont présents [85].

Pour les personnes atteintes du syndrome métabolique, le risque de développer le DT2 est de l'ordre de 3 [86].

2.2.7.3. Les autres facteurs

Beaucoup d'autres facteurs de risque peuvent être mentionnés entre autres, l'hémochromatose [87], le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) [88], la schizophrénie [89], mais également la prise de certains médicaments tels que les immunosuppresseurs (les corticoïdes...) [90], les antipsychotiques [89] et les traitements antirétroviraux (les antiprotéases) [91].

2.3. Les complications du diabète de type 2

2.3.1. Les complications aiguës

2.3.1.1. Les hypoglycémies

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple associant des symptômes compatibles avec une hypoglycémie, une glycémie inférieure à 0,5 g/L et une résolution rapide des symptômes avec la normalisation de la glycémie [92]. Les principales causes sont l'insuline, les sulfamides et l'alcool [93].

La plupart des patients diabétiques de type 2 présentent une résistance à l'insuline de ce fait le risque d'hypoglycémie chez eux est moins grave que chez les diabétiques de type 1 [61].

2.3.1.2. Le coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire constitue une forme grave de décompensation du diabète sucré. Il se caractérise par l'association d'une hyperglycémie (≥ 6 g/L (33 mmol/L)) et d'une déshydratation majeure (une osmolalité plasmatique $\geq 320 - 350$ mOsm/kg) avec troubles de la conscience sans cétose.

Les causes les plus fréquemment retrouvées sont les infections mais un certain nombre de médicaments peuvent en être la cause (les diurétiques, corticoïdes...) [94].

2.3.1.3. L'acidocétose

L'acidocétose diabétique résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline, combiné à une augmentation des hormones de contre-régulation : les catécholamines, le glucagon, le cortisol et l'hormone de croissance. Elle peut survenir chez un patient de manière inaugurale du diabète, ou chez un patient diabétique connu, sous-dosé en insuline. Elle est la conséquence d'une hyperglycémie, d'une hyperosmolalité, d'une lipolyse augmentée et d'une cétogenèse.

En l'absence d'administration d'insuline, de fluides et d'électrolytes, l'issue peut être fatale par acidose métabolique et déshydratation [95].

2.3.1.4. L'acidose lactique

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique due à une accumulation d'acide lactique. Elle est susceptible de se développer chez le patient traité par metformine soit à la faveur d'une intoxication par le produit (insuffisance rénale), soit à l'occasion d'une ischémie tissulaire. La mortalité causée par celle-ci reste élevée (supérieure à 30 %)

Elle est définie par la présence d'un trou anionique supérieur à 12 mmol/L, un pH artériel inférieur ou égal à 7,35 et une lactatémie supérieure à 5-6 mmol/L [92] [96-97].

2.3.2. Les complications chroniques

2.3.2.1. Les macroangiopathies

Les événements athérotrombotiques restent la première cause de décès chez les patients diabétiques. En effet, le DT2 en constitue un facteur de risque car il engendre des hyperglycémies, des dyslipidémies (des anomalies quantitatives comme l'augmentation de la concentration des TG et des LDLc et la diminution des HDLc et des anomalies qualitatives à caractère athérogène) une insuffisance rénale et une hypertension, en plus d'être une pathologie prothrombotique [98-99]. Enfin, la rigidification des parois vasculaires constitue également un facteur de survenue des complications vasculaires chez les sujets diabétiques [100].

2.3.2.1.1. Les complications cardiovasculaires

L'HTA, la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque aggravent le pronostic du DT2. La prévalence des événements cardiovasculaires s'élève à plus de 20% après 65 ans et le nombre d'infarctus paucisymptomatiques et de morts subites est multiplié par 3 chez les diabétiques.

La cardiopathie ischémique du patient diabétique présente un certain nombre de particularités. Les lésions coronaires sont plus sévères, plus diffuses et plus souvent silencieuses. Le pronostic est plus sévère avec une mortalité plus élevée quel que soit le type de syndrome coronarien aigu [101]. Le risque relatif d'insuffisance coronaire est de 2 à 4 chez les diabétiques et la mortalité coronaire serait aussi élevée chez les diabétiques sans antécédent d'IDM que chez les non-diabétiques ayant un antécédent d'infarctus [102].

La cardiomyopathie diabétique est une forme particulière d'insuffisance cardiaque non coronarienne à dysfonction diastolique et celle-ci serait liée entre autres à l'hyperinsulinisme, à l'accumulation d'acides gras non estérifiés et de TG et à l'hyperglycémie [101]. Elle peut se compliquer en insuffisance cardiaque dont la prévalence est multipliée par 2,5 chez les patients atteints de diabète [100] et sa mortalité est estimée en moyenne à 20% à 1 an et à 50% à 5 ans [103].

2.3.2.1.2. Les complications vasculaires cérébrales

Le risque relatif d'AVC chez les patients diabétiques est de 2 à 5 [102] davantage élevé chez la femme que chez l'homme. L'hémoglobine glyquée et l'hyperglycémie sont des facteurs de risque indépendants. Les AVC sont caractérisés par une origine ischémique plus fréquente, une mortalité plus élevée et un handicap résiduel plus important. Plusieurs études ont décrit une relation entre le diabète et les accidents lacunaires [101].

2.3.2.1.3. Les artériopathies des membres inférieurs

Le risque relatif d'artériopathie des membres inférieurs (AOMI) est de 5 à 10 chez les diabétiques type 2 [102].

Outre le déséquilibre glycémique, le tabagisme est un facteur de risque puissant pour cette affection. Les signes cliniques classiques de l'artériopathie ne sont pas spécifiques chez le patient diabétique, elle n'est que très rarement isolée et s'associe souvent à la neuropathie et à l'infection, pour aboutir à l'entité du « pied diabétique ». La prise en charge doit toujours commencer par apprécier la part de l'infection, et la traiter. Dans un deuxième temps, peuvent

s'envisager des moyens de restauration artérielle, par angioplastie ou par pontages, mais qui ne permettent pas toujours d'éviter des gestes d'amputation [104].

2.3.2.2. Les microangiopathies

2.3.2.2.1. La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique (RD) est une microangiopathie avec une atteinte privilégiée des vaisseaux capillaires rétiniens constituant la complication oculaire la plus grave due au diabète. Selon la gravité elle peut être non proliférative ou proliférative. En outre, on parle de maculopathie lorsque c'est la macula qui est atteinte. Cet ensemble de complications peut être favorisé par une mauvaise régulation du diabète, par l'hypertension et par l'insuffisance rénale (IR) [77] [82].

De nombreux facteurs influent sur l'apparition ou la vitesse de progression de ces complications, citons l'ancienneté du diabète, l'équilibre glycémique et la mémoire métabolique, l'HTA et le sommeil [105].

Environ 20% des patients ont une rétinopathie, au moment du diagnostic. Après 20 ans de diabète, 60% des patients diabétiques de type 2 développent une rétinopathie dont 10 à 20% une forme proliférante [106].

Cependant, d'autres affections ophtalmologiques comme le glaucome, la cataracte ou encore la dégénérescence maculaire peuvent s'y associer [107].

2.3.2.2.2. La néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique (ND) se caractérise par une albuminurie, une élévation progressive de la tension artérielle et une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG) [108].

La néphropathie est sans doute celle qui engendre le pronostic le plus défavorable, puisqu'en plus d'exposer à un risque d'IR terminale, elle s'associe à une hausse importante de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

La physiopathologie de la ND implique : la glucotoxicité (provoquée par l'hyperglycémie conduisant à la glycation non enzymatique des protéines, aboutissant aux produits de glycations avancés générés par les produits de la voie des polyols), le stress oxydatif (étroitement lié à la glucotoxicité puisqu'il est généré suite à l'auto-oxydation du glucose en conduisant à la production de radicaux libres dont l'équilibre avec leurs dégradation est rompu) et enfin,

L'hypertension intraglomérulaire joue un rôle important dans la genèse de la néphropathie diabétique, de plus, elle est présente aux différents stades d'évolution de la ND [109].

2.3.2.2.3. La neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique est un dysfonctionnement des activités normales des nerfs de l'organisme pouvant altérer les fonctions autonomes, motrices et sensorielles [8].

Sa prévalence serait d'environ 50% après 65 ans. L'hyperglycémie et la durée d'évolution du diabète sont les deux facteurs déterminants principaux de ce type de complications [101].

Trois facteurs principaux, associés et intriqués, sont impliqués dans la physiopathologie de la neuropathie diabétique : une agression axonale directe liée à l'hyperglycémie (par l'intermédiaire des produits terminaux de la glycation, le stress oxydatif et l'activation de la voie des polyols), une axonopathie ischémique secondaire à une micro-angiopathie des vasa nervorum et une agression autoimmune consécutive au développement d'anticorps anti-neurones [101] [110].

L'expression clinique est multiple car les lésions touchent aussi bien le système nerveux périphérique que le système nerveux autonome. On distingue les mono-neuropathies uniques ou multiples (signes moteurs déficitaires et des douleurs d'exacerbation nocturne citons les cruralgies), les polynévrites diabétiques (paresthésie et dysesthésie) et les neuropathies végétatives ou autonomes (la neuropathie autonome cardiaque) [101].

2.3.2.2.4. Le pied diabétique

15 à 20% des patients diabétiques présenteront au cours de leur vie une plaie des membres inférieurs et 5 à 10% subiront une amputation [111].

Les principaux mécanismes à l'origine des lésions tiennent à deux complications du diabète, la neuropathie périphérique et l'artériopathie. En outre, l'infection qui peut survenir sur ce terrain en présence d'une plaie, est un facteur majeur de gravité. En effet, l'artériopathie est à l'origine de retard de cicatrisation et d'évolution vers la nécrose ou la gangrène pouvant conduire à l'amputation. Quant à la neuropathie, elle joue un rôle aggravant de par l'indolence qu'elle cause retardant alors le diagnostic d'infection mais aussi la persistance des forces de pression sur l'ulcération, lors de la marche, pouvant faciliter sa diffusion [112].

2.4. L'exploration du diabète

2.4.1. Le dépistage

Pour être efficace, le dépistage en masse devrait toucher un grand nombre de personnes dont les personnes asymptomatiques, mais reste cependant peu probable. Le risque de diabète doit être évalué chaque année chez toutes les personnes, et le dépistage du diabète doit être fait tous les trois ans chez les personnes de 40 ans et plus ou chez celles présentant un risque élevé.

Les principales épreuves de dépistage sont les mêmes utilisées en diagnostic, à savoir, la mesure de la glycémie à jeun, le taux d'HbA1c et la glycémie deux heures après ingestion de 75g de glucose quand les deux premières épreuves sont en faveur d'un diabète (la glycémie à jeun est de 6,1 à 6,9 mmol/L ou que le taux d'HbA1c est de 6,0% à 6,4%) [113].

Les critères retenus par l'ADA pour cibler les personnes à haut risque, en plus d'être une personne en surpoids ou obèse ($IMC > 23 \text{ Kg/m}^2$ et 25 Kg/m^2 respectivement) sont :

- L'âge $>$ à 45 ans ;
- Un parent au premier degré atteint de diabète ;
- La race ou l'appartenance ethnique à haut risque ;
- Des antécédents de maladies cardiovasculaires ;
- Une hypertension artérielle traitée ou non ;
- Un HDLc bas et/ou un taux de TG élevé ;
- Une femme atteinte du SOPK ou ayant eu un DG ou ayant accouché d'un bébé dont le poids est $> 4 \text{ Kg}$;
- Une sédentarité ;
- D'autres conditions cliniques associées à la résistance à l'insuline (p. ex. obésité sévère, acanthosis nigricans...) [114-115].

2.4.2. La surveillance biologique

2.4.2.1. L'auto-surveillance glycémique

Chez le diabétique type 2, l'auto-surveillance glycémique n'est utile que si elle débouche sur des adaptations thérapeutiques réalisées par le patient [116].

L'auto contrôle glycémique par lecteur électronique assure un suivi et une autonomie correcte [117]. En outre, il existe un dispositif de contrôle glycémique continu ou le CGM (Continuous Glucose Monitoring) qui ne contraint pas le patient à se piquer le doigt et dont la lecture se fait à l'aide d'un smartphone. Il permet une analyse en continue de la glycémie interstitielle et dispose d'une mémoire de huit heures [118].

2.4.2.2. La mesure de l'hémoglobine glyquée HbA1c

L'hémoglobine glyquée regroupe toutes les formes d'hémoglobines qui ont été soumises au phénomène de glycation et l'HbA1c est caractérisée par la fixation d'une molécule de glucose à l'extrémité NH₂ du résidu valine de la chaîne β de l'hémoglobine.

La méthode de référence pour mesurer l'HbA1c est la chromatographie liquide de haute performance (HPLC) [119]. L'HbA1c constitue le gold standard du suivi des patients atteints de diabète. En effet, la glycation de l'hémoglobine est un processus spontané, cumulatif et irréversible survenant pendant toute la durée de vie des globules rouges (environ 120 j) et son intensité est directement liée à la concentration de glucose, de ce fait, le dosage de l'HbA1c représente un index rétrospectif de l'équilibre glycémique. Par ailleurs, une relation a été établie entre la concentration d'HbA1c et les complications dégénératives du diabète sucré [120]. Toutefois, il conviendrait, lors de l'interprétation des résultats, de prendre en compte les limites du dosage d'HbA1c en particulier toutes les causes d'anémie ou de modification du métabolisme de l'hémoglobine [121].

2.4.2.3. Le dosage des fructosamines

La fructosamine désigne l'ensemble des protéines glyquées présentes dans le sérum, en particulier l'albumine glyquée (80%). La concentration de ces protéines est proportionnelle à la glycémie, mais leur renouvellement est beaucoup plus rapide que celui de l'HbA1c. Ainsi la fructosamine est un témoin du niveau moyen du glucose sanguin sur une période de deux à trois semaines. Le dosage des fructosamines est indiqué en cas d'hémoglobinopathies, d'évaluation d'un changement thérapeutique antidiabétique, au cours de la grossesse [122], en cas d'hémolyse, de carence martiale, d'interférences thérapeutiques, de traitements stimulant l'érythropoïèse, de transfusions ou encore d'interférences analytiques [121].

2.5. La prise en charge du diabète de type 2

2.5.1. La prise en charge hygiéno-diététique

La prise en charge nutritionnelle du patient diabétique de type 2 constitue une étape essentielle de son traitement et s'inscrit de plus dans une prise en charge globale du risque vasculaire.

Une perte de 5% du poids initial est susceptible d'améliorer l'action de l'insuline ainsi que les facteurs de risque des MCV.

D'une manière générale, l'apport alimentaire doit respecter un certain équilibre entre glucides, lipides (60 à 70% de l'apport énergétique total doivent être répartis entre les glucides et les lipides monoinsaturés et l'apport en graisses saturées ne doit pas dépasser 10%) et protides (15% de la ration énergétique totale). Enfin, la consommation de fibres (30 à 50 g/j) doit être encouragée chez les sujets diabétiques car elle améliore l'équilibre glycémique [123].

L'activité physique joue un rôle majeur dans la prévention du DT2 chez les sujets à risque (diminution de 50% de l'incidence du DT2 chez ces sujets), ainsi que dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2. En effet, une activité physique régulière aide à obtenir un meilleur équilibre glycémique (amélioration du taux d'HbA1c de 0,7%, en moyenne), mais participe également à diminuer les comorbidités cardiovasculaires associées au DT2 (amélioration des chiffres tensionnels, du profil lipidique et une diminution de l'insulinorésistance) et donc diminution du risque de la mortalité tout en améliorant la qualité de vie [124]. L'objectif étant d'effectuer une activité d'intensité modérée (du type marche rapide) de façon répétée, au moins 5 fois par semaine (150 min par semaine), ou tous les jours (30 min/j) [125].

2.5.2. La prise en charge pharmacologique

2.5.2.1. Les antidiabétiques oraux

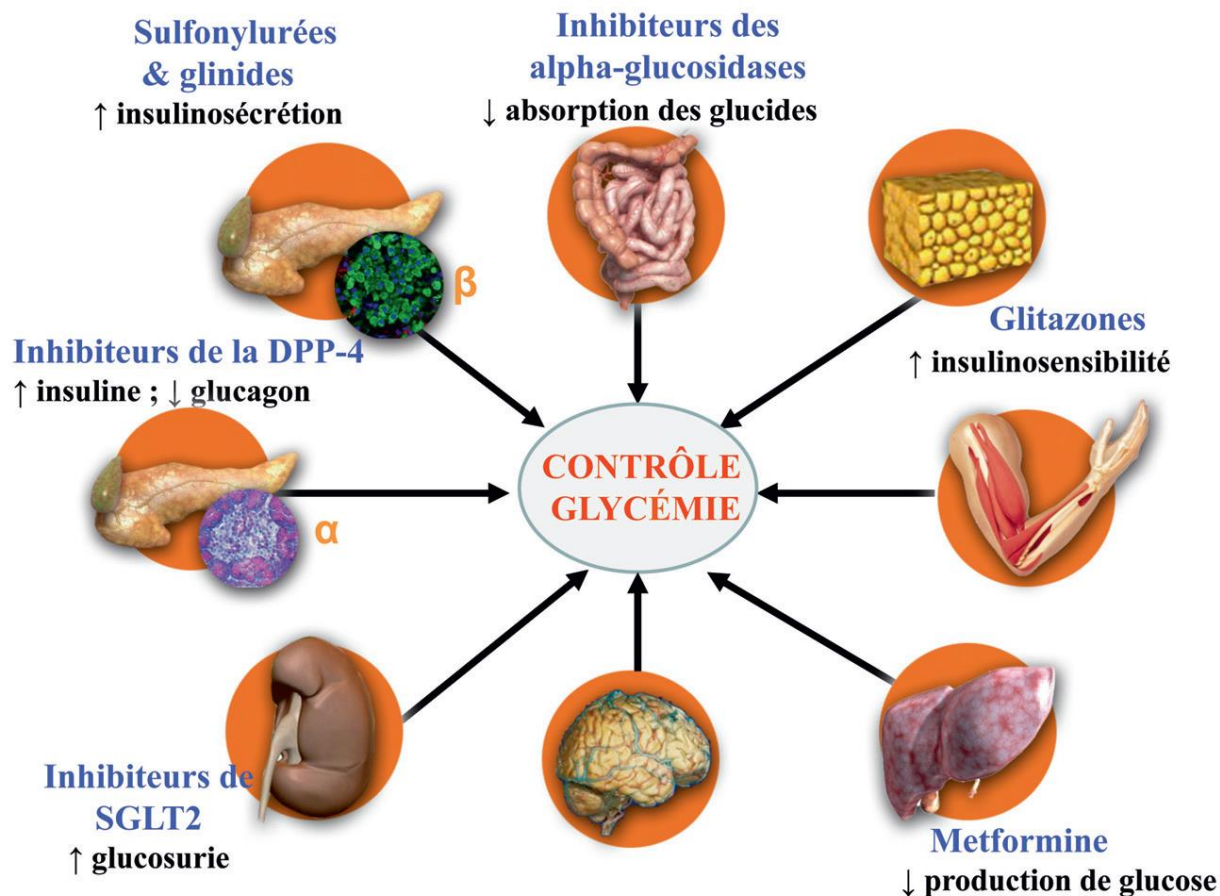


Figure 11. Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes [126].

2.5.2.2. L'insuline

On distingue deux grands types d'insulines selon leur durée d'action : les insulines de courte durée d'action comportent l'insuline humaine et les analogues de l'insuline rapides, et les insulines lentes regroupent, d'une part, les insulines humaines ou des analogues rapides dont l'activité est ralentie soit par l'adjonction de la protamine, soit par un excès de zinc ; d'autre part, les analogues lents [127].

2.5.2.3. La stratégie thérapeutique

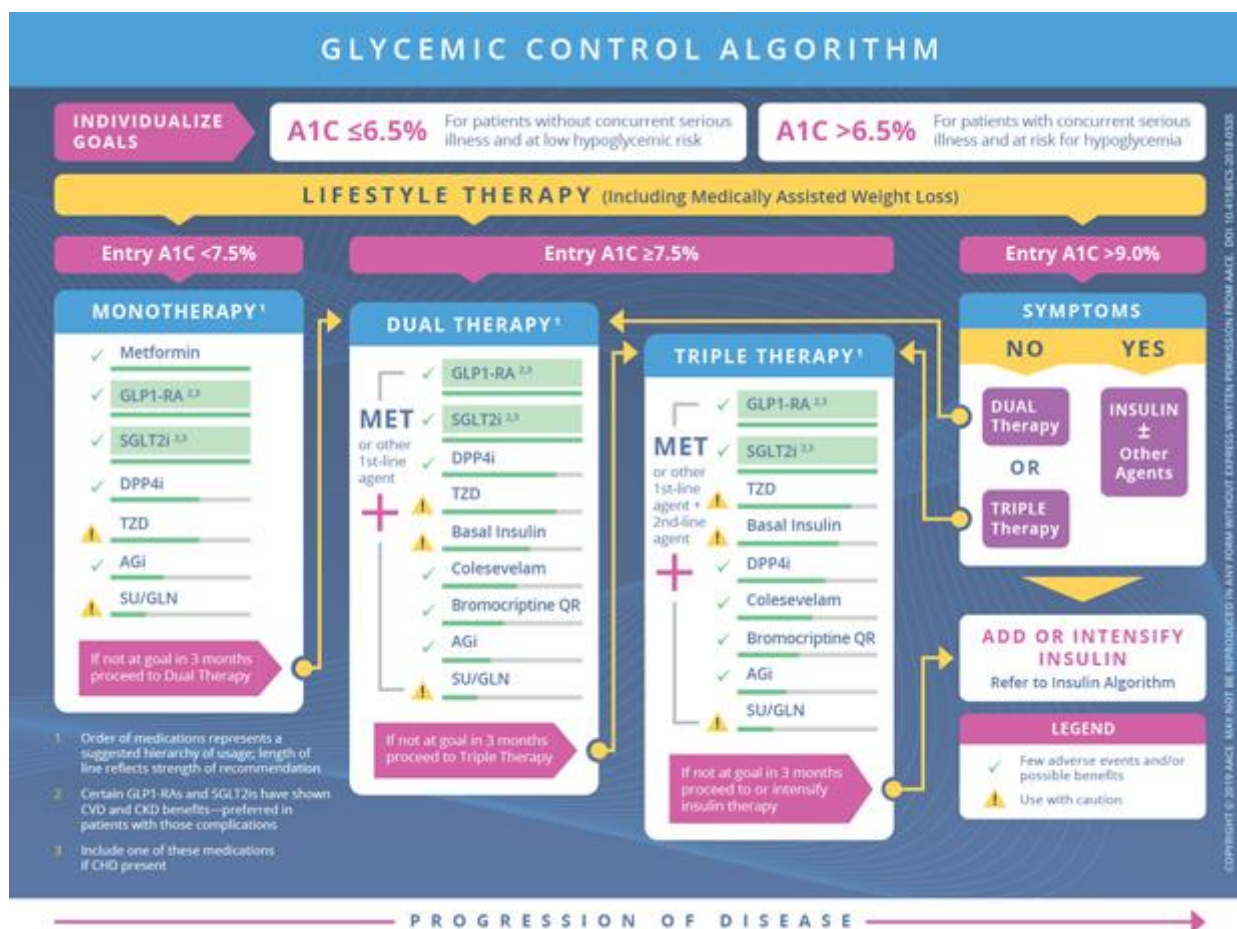


Figure 12. Stratégie thérapeutique du diabète de type 2 [128].

2.5.3. La prise en charge des complications

2.5.3.1. La prise en charge des complications cardiovasculaires

2.5.3.1.1. L'hypertension artérielle

Les recommandations actuelles, considèrent que le niveau optimal de pression artérielle chez le patient diabétique ne doit pas dépasser 130/80 mmHg (<120/80 mmHg en cas de néphropathie diabétique objectivée par la présence d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie) [129].

Toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être prescrites au patient diabétique de type 2 [130]. Mais il a été démontré qu'un traitement par le ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), réduit l'incidence d'IDM, d'AVC, de la mortalité d'origine cardio-vasculaire et des procédures de revascularisation chez le sujet diabétique avec ou sans antécédents cardiovasculaires [129]. Les bêta-bloquants peuvent être associés aux IEC pour prévenir la

survenue d'une insuffisance cardiaque chez les patients diabétiques à haut risque, et les diurétiques sont indiqués pour le traitement symptomatique de celle-ci [131].

2.5.3.1.2. Les anomalies lipidiques

Une thérapeutique hypolipémiante est recommandée chez le diabétique de type 2 qui présente des anomalies lipidiques après obtention du meilleur contrôle glycémique possible [130]. L'utilisation d'une statine constitue le premier choix chez un patient diabétique hypercholestérolémique. Toutefois, les fibrates pourraient être utilisés en première intention chez les patients dyslipidémiques avec une valeur de LDLc inférieure à 1 g/L [129].

2.5.3.1.3. Les états procoagulants

L'aspirine à dose modérée (une prise deux fois par jour étant plus efficace qu'une seule prise par jour) est recommandée en prévention primaire chez le diabétique de type 2 lorsque d'autres facteurs de risque vasculaire associés au diabète existent [99] [130].

2.5.3.2. La prise en charge des complications oculaires

En plus du contrôle des facteurs systématiques (contrôle glycémique et tensionnel), les recommandations de dépistage des complications ophtalmologiques préconisent, pour tout patient diabétique, la réalisation annuelle de photographies du fond d'œil à l'aide de rétinographes non mydriatiques [132]. Le traitement de référence de l'ischémie rétinienne reste la photocoagulation panrétinienne (PPR), communément appelé le traitement par laser, dont l'efficacité a été démontrée depuis plusieurs décennies. En effet, celle-ci permet de réduire de plus de 50% le risque de cécité lié à la RD proliférante sévère. En revanche, peu efficace contre l'œdème maculaire diabétique (OMD), des injections intravitréennes d'anti-VEGF peuvent être proposées. Et comme alternative à ce dernier traitement, les corticoïdes peuvent être administrés par la même voie [133].

2.5.3.3. La prise en charge de la néphropathie diabétique

Le premier signe indicatif d'une néphropathie est l'apparition d'une microalbuminurie qui doit être contrôlée annuellement. La mesure de celle-ci et de la créatinine se fait sur un échantillon d'urines du matin, elle est positive lorsque l'excrétion d'albumine est supérieure 30 mg/g de créatinine [61].

La signification d'une microalbuminurie chez un diabétique de type 2 n'est pas univoque : il s'agit autant d'un marqueur d'évolution de la néphropathie que d'un marqueur de mortalité cardiovasculaire. Un traitement préventif par IEC ou par un antagoniste du récepteur de type 1 de l'angiotensine II (ARA II) doit être mis en place.

Une fois la protéinurie (excrétion urinaire d'albumine > 200 mg/min) installée, on observe une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG) à des vitesses très variables d'un individu à l'autre, mais qui conduit, quasi inexorablement, à l'IR terminale et à une mortalité cardio-vasculaire précoce [134].

2.5.3.4. La prise en charge de la neuropathie diabétique

Le dépistage de la neuropathie diabétique se fait par une anamnèse ciblée des nerfs sensitifs, des nerfs moteurs et des nerfs autonomes ainsi qu'un examen visuel minutieux des pieds suivi d'un test de la sensibilité à l'aide d'un monofinalement.

Les analgésiques (paracétamol 1g 4x/j) peuvent soulager les symptômes, mais sont souvent insuffisants, une combinaison à l'Amytriptilline peut être envisagé pour soulager les douleurs. Un traitement par vitamine B n'est justifié que dans les rares cas de carence en celle-ci [61].

Depuis peu, de nouvelles stratégies thérapeutiques antalgiques ont été proposées en utilisant l'effet antalgique d'antiépileptiques (La prégabaline (Lyrica®)) qui peuvent réduire la symptomatologie des douleurs chroniques.

La normalisation glycémique prévient la neuropathie diabétique et est toujours recommandée lors de la prise en charge de la neuropathie avérée [135].

2.5.3.5. La prise en charge du pied diabétique

Le dépistage doit être réalisé au moins une fois par an chez le sujet diabétique par un médecin, un neurologue ou un pédicure-podologue.

Toute plaie doit être prise en charge, et le patient doit être informé qu'une solution type Betadine® ne doit pas être utilisée sans un avis médical.

Des règles de prévention simples doivent être rappelées par le pharmacien d'officine, au patient comme à son entourage [111]

Chapitre III :
Vitamine D et
diabète

1. Vitamine D et diabète de type 1

Plusieurs arguments aident à plaider en faveur de l'existence d'un lien entre la carence en vitamine D et la survenue d'un DT1. Il s'agit entre autres de l'existence d'un gradient Nord-Sud marqué, la saisonnalité de l'émergence des auto-anticorps (apparaissent le plus souvent en automne et en hiver), l'existence d'une corrélation inverse entre le nombre d'heures d'ensoleillement, la température moyenne et l'incidence du DT1 [136].

De plus, le risque de développer ce type de diabète pourrait être associé à des facteurs intervenant durant la grossesse ou la petite enfance. En effet, plusieurs études ont démontré que le risque chez l'enfant est d'autant plus élevé que l'hypovitaminose D chez la mère est plus marquée [2].

Toutefois, les causes exactes de la destruction des cellules β -pancréatiques restent inconnues, bien que certaines cytokines, les LT et les macrophages semblent être impliqués, la 1,25(OH)₂D agirait dans ce cas comme un agent immunosuppresseur en diminuant la réaction immunitaire tel qu'il a été mis en évidence au cours des études in vitro [137].

2. Vitamine D et diabète de type 2

L'hypovitaminose D est suspectée depuis longtemps comme facteur de risque d'intolérance au glucose. En effet, la mesure des concentrations de 25OHD dans une population a révélé que celles-ci étaient plus faibles chez les patients à risque de diabète que chez ceux qui n'étaient pas à risque de diabète et d'autant plus faibles chez les patients diabétiques [138].

Des analyses de données de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), une enquête nationale transversale représentative de la population américaine (plus de 23 000 personnes), ont montré une relation inverse entre les concentrations sériques de la vitamine D et la prévalence du DT2 chez les Blancs non hispaniques et les Américains d'origine mexicaine. Toutefois, les résultats de cette étude ne peuvent pas être généralisés sur toute la population américaine vu l'absence de cette corrélation chez les Noirs non hispaniques [139].

Toutes ces études suggèrent que la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse du DT2 [138].

3. La relation entre la vitamine D et le diabète de type 2

3.1. La vitamine D et l'insulino-sécrétion

Il existe de nombreuses preuves suggérant un rôle de la vitamine D au niveau des cellules β de Langerhans notamment dans la sécrétion d'insuline, qui comprennent la présence des récepteurs à la vitamine D, de la 1- α -hydroxylase [140], ainsi que des protéines de liaison au calcium dépendantes de la vitamine D [141].

De plus, des études ont démontré que l'hypovitaminose D altère la synthèse et la sécrétion de l'insuline pouvant ainsi prédisposer à l'intolérance au glucose, à la modification de la sécrétion d'insuline et au DT2. La réplétion en vitamine D améliore la glycémie et la sécrétion d'insuline chez les patients atteints de DT2 avec une hypovitaminose D établie, suggérant ainsi un rôle pour la vitamine D dans sa pathogenèse [141].

Le mécanisme d'action majeur de la vitamine D sur la sécrétion et la synthèse de l'insuline impliquerait son rôle important dans la régulation du calcium extracellulaire et du flux de calcium à travers la cellule nécessaire aux endopeptidases qui convertissent la proinsuline en insuline. De plus, le calcium est non seulement nécessaire à l'exocytose de l'insuline mais également à la glycolyse dans les cellules β , qui joue un rôle dans la régulation de la concentration de glucose circulant. La vitamine D affecte également la sécrétion d'insuline en stimulant sa synthèse par l'activation de la biosynthèse des protéines dans les îlots pancréatiques. Elle est aussi responsable de l'augmentation de la sécrétion d'insuline par d'autres mécanismes tels que la modulation directe de la croissance des cellules β [141-142].

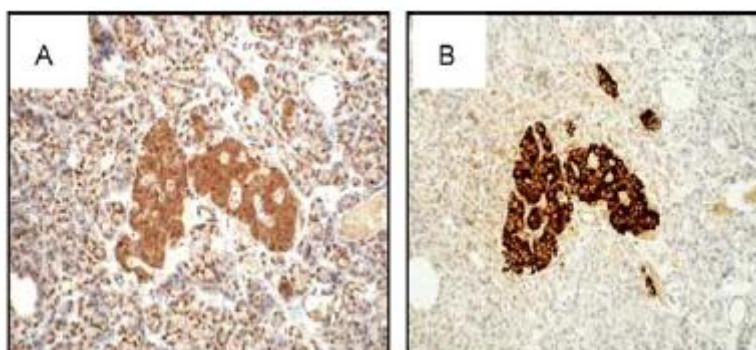


Figure 13. Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l'1 α -hydroxylase (A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline (B) sur des sections de pancréas humain [140].

3.2. La vitamine D et l'insulinorésistance

En plus d'un rôle vraisemblable sur l'insulinosécrétion, la vitamine D aurait un effet bénéfique sur l'action de l'insuline, soit directement en favorisant l'expression du récepteur de l'insuline, soit indirectement médié par le calcium [2]. En effet, celui-ci est étroitement régulé et ses concentrations intracellulaires doivent être maintenues dans une plage extrêmement étroite pour l'action optimale de l'insuline sur différents tissus cibles, tels que le muscle squelettique et le tissu adipeux. Les modifications des concentrations intracellulaires du Ca^{2+} peuvent entraîner une résistance périphérique à l'insuline par altération de la transduction de son signal, avec une diminution de l'activité et de l'externalisation du transporteur de glucose-4 (GLUT4) [7].

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline serait aussi médiée par la capacité de la vitamine D d'activer le PPAR γ , facteur de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux [2].

De plus, la supplémentation en vitamine D réduit les concentrations d'acides gras sériques libres chez les patients atteints de DT2, ce qui suggère en outre une amélioration de la sensibilité à l'insuline [138].

3.3. Vitamine D et composante inflammatoire du diabète de type 2

Dans le DT2, des anomalies dans de nombreux marqueurs systémiques de l'inflammation ont été trouvées, comme le facteur de nécrose tumorale TNF- α et TNF- β , l'IL-6 et son récepteur, la protéine C réactive (CRP) et l'activateur du plasminogène inhibiteur. Certains de ces médiateurs immunitaires, tels que le TNF- α et l'IL-6, peuvent interférer directement avec la signalisation de l'insuline, provoquant une résistance à l'insuline par le biais de plusieurs mécanismes.

L'existence de VDR au niveau de certaines cellules immunitaires a soulevé l'idée que la vitamine D pourrait fonctionner comme un immunomodulateur [141].

Cette régulation est médiée par une interférence avec des facteurs de transcription nucléaire ou par une interaction directe avec des éléments sensibles à la vitamine D dans les régions promotrices des gènes des cytokines [143].

Des études expérimentales sur des souris femelles diabétiques non obèses traitées avec la 1,25-(OH) $_2$ D $_3$ ont montré une diminution de l'expression des cytokines et des chimiokines des îlots

réduisant ainsi l'inflammation. Toutefois, il faut noter que l'intervention doit être courte et précoce car l'intervention tardive n'a pas réussi à prévenir la maladie [144].

En effet, certaines des actions immunitaires de la vitamine D peuvent lui indiquer un rôle dans la composante inflammatoire du DT2 puisqu'elle régulerait à la baisse la production de plusieurs cytokines : IL-2, IL-6 et IL-12, interférons, TNF- α et TNF- β [141].

De plus, La vitamine D pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et favoriser la survie des cellules β -pancréatiques en les protégeant de l'apoptose [2].

Riachy et *al.* ont montré une efficacité claire de 1,25(OH) $_2$ D $_3$ sur la machinerie apoptotique déclenchée par les cytokines dans les cellules [145].

3.4. La vitamine D et le syndrome métabolique

Dans l'étude NHANES III, les niveaux sériques de 25OHD étaient inversement associés au syndrome métabolique dans les deux sexes et dans les trois principaux groupes raciaux et ethniques (Blancs non hispaniques, Américains d'origine mexicaine et les autres groupes d'adultes américains) [139].

Dans une étude nationale prospective basée sur une population d'adultes australiens, les sujets avec des concentrations plasmatiques de vitamine D inférieures ou égales à 23 ng/mL ont vu leur risque de développer un syndrome métabolique augmenter significativement et jusqu'à 74% à 5 ans par rapport aux sujets présentant des concentrations plasmatiques de vitamine D supérieures ou égales à 34ng/ml. De faibles concentrations plasmatiques de vitamine D ont également été associées à d'autres facteurs contribuant à l'apparition du syndrome métabolique (un tour de taille, une glycémie à jeun et des taux sériques en triglycérides élevés, et une résistance à l'insuline) [146].

Chiu et *al.* ont constaté que les sujets normoglycémiques sains atteints d'hypovitaminose D avaient une prévalence du syndrome métabolique plus élevée que les sujets qui n'en présentent pas, suggérant que celle-ci pourrait en être un facteur de risque indépendant. Le rôle de la vitamine D dans le syndrome métabolique a également été suggéré dans l'étude prospective sur le développement du risque de la coronaropathie chez les jeunes adultes. Enfin, il a été prouvé dans cette étude que le traitement à la vitamine D était plus puissant que la troglitazone ou le traitement à la metformine pour améliorer la sensibilité à l'insuline [138].

3.5. La composante génétique de la vitamine D et diabète

En plus des niveaux sériques bas en vitamine D, des polymorphismes du VDR sont également associés à une sensibilité génétique chez les patients diabétiques de type 2. Celle-ci exercerait son effet par le biais de ce récepteur, et les variations génétiques du gène VDR conduisent à une signalisation dysfonctionnelle de la vitamine D [147].

Des études ont mis en évidence un VDR non fonctionnel chez des souris ce qui a eu pour conséquence une altération de la tolérance périphérique au glucose et une réduction de la sécrétion d'insuline au niveau pancréatique [148]. Chez l'Homme, l'analyse de l'organisation génomique du locus VDR a montré que le gène est assez grand ce qui laisse penser que plus de 100 polymorphismes puissent exister, parmi lesquels 25 ont été cartographiés dont quatre ont été identifiés et décrits : FokI, BsmI, ApaI et TaqI [149].

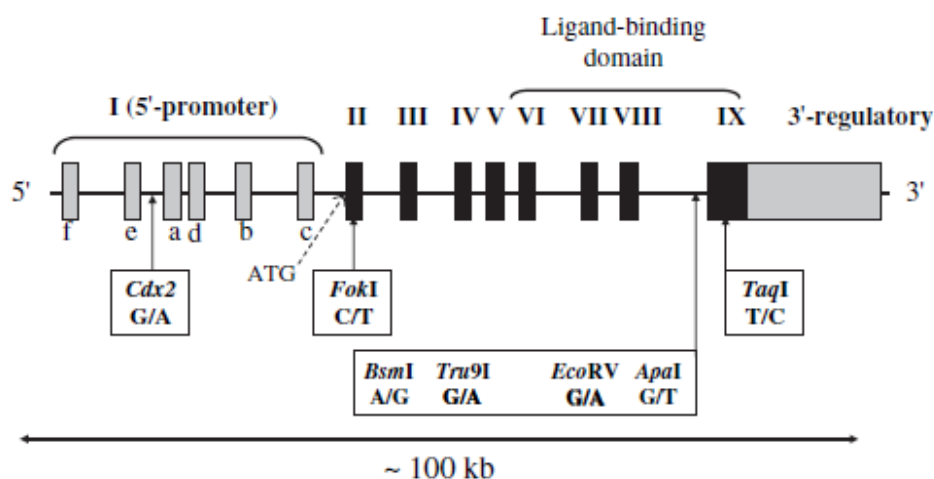


Figure 14. Polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D chez l'homme [150].

Ces polymorphismes pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse du diabète à plusieurs niveaux :

- Réduction de la sécrétion d'insuline (ApaI [151], BsmI et TaqI [152])
- Intolérance au glucose (ApaI) [153]
- Augmentation de l'insulinosensibilité (FokI) [154]
- Altération du métabolisme calcique et une modification du flux calcique dans les cellules pancréatiques β (BsmI) [141].

En outre, des polymorphismes des gènes de la DBP où certains variants affecteraient la sécrétion d'insuline en affectant la disponibilité des formes actives de vitamine D dans les cellules β ont été mis en évidence [155].

Enfin, le gène de la 1- α -hydroxylase ne serait pas majeur dans la survenue du DT2. Cependant, il pourrait être associé au DT2 chez les sujets obèses. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces données [156].

3.6. La vitamine D et les complications macrovasculaires du diabète de type 2

De nombreuses études suggèrent un rôle pathogénique possible de la carence en vitamine D dans la survenue et l'évolution des complications vasculaires du diabète [157-159].

En effet, la vitamine D s'oppose à au moins deux des phases majeures de l'évolution néfaste vers l'athérosclérose : l'inflammation et la calcification des artères [159].

Herrmann *et al.* ont enquêté sur la relation entre la concentration sanguine en 25OHD et le risque de maladies vasculaires dans le DT2. Au total, 50% des patients avaient une hypovitaminose D. Ces patients avaient une incidence cumulée plus élevée d'événements macrovasculaires. Une analyse multivariée, stratifiée par traitement et ajustée pour les facteurs de confusion pertinents, a identifié la concentration sanguine de 25OHD comme un prédicteur indépendant des événements macrovasculaires. Une différence de 50 nmol/L dans la concentration sanguine de 25OHD a été associée à une variation de 23% du risque de complications macrovasculaires au cours de l'étude. Cependant, un lien de causalité reste à démontrer [157].

Dans une autre étude, des patients diabétiques de types 2 ont été supplémentés en vitamine D et ceci dans le but de démontrer que de faibles concentrations en 25OHD pourraient prédire de futurs événements cardiovasculaires chez ce type de patients. On a alors conclu qu'une dose élevée de vitamine D3 pourrait améliorer la pression artérielle systolique et les taux de peptides natriurétiques de type B [158].

Cigolini *et al.* ont, eux aussi, trouvé une prévalence élevée d'hypovitaminose D et une forte association inverse entre les concentrations de 25OHD et les maladies cardiovasculaires prévalentes chez les patients diabétiques de type 2. Ainsi, leurs données suggèrent que le risque putatif élevé de MCV associé à l'hypovitaminose D est probablement médié par des élévations corrélées des marqueurs inflammatoires plasmatiques.

Fait intéressant, dans deux essais cliniques récents, la supplémentation en vitamine D a considérablement réduit les taux sériques de CRP, d'IL-6 et de métalloprotéinases de la matrice tissulaire. De plus, de faibles concentrations de vitamine D3 entraînent une augmentation de la

PTH, qui est liée à la résistance à l'insuline et à une augmentation significative des taux sériques de nombreuses protéines en phase aiguë.

Ces résultats concordent avec la proposition selon laquelle l'hypovitaminose D et l'hyperparathyroïdie secondaire subséquente peuvent favoriser la réponse de la phase aiguë et peuvent aider à expliquer comment l'hypovitaminose D pourrait agir comme facteur de risque de MCV.

Toutefois, une enquête plus approfondie est nécessaire pour évaluer si l'hypovitaminose D est associée à une MCV incidente chez les diabétiques de type 2 et pour déterminer les mécanismes possibles de tout effet préventif de la supplémentation en vitamine D contre ces pathologies [159].

3.7. La vitamine D et les complications microvasculaires du diabète de type 2

3.7.1. La vitamine D et la rétinopathie diabétique

La vitamine D est connue comme étant un inhibiteur de l'angiogenèse et le degré de la sévérité de la RD peut être lié à ses taux sériques.

Cependant de nombreuses études ont été réalisées pour étudier le taux de la vitamine D comme facteur prédictif de l'apparition et de la gravité de la RD [160].

He et *al.* ont mené une étude chez une population Chinoise dans le but d'étudier la relation entre la carence en vitamine D et cette complication, ils ont trouvé que les patients atteints de rétinopathie diabétique menaçant la vue avaient des concentrations sériques de 25OHD significativement plus faibles et une prévalence plus élevée de carence en vitamine D que les patients ne souffrant pas de RD et les patients présentant une RD ne menaçant pas la vue. Au terme de cette étude ils ont conclu que la carence en vitamine D est un facteur de risque indépendant de rétinopathie diabétique et de rétinopathie diabétique menaçant la vue. La prévalence de la rétinopathie diabétique menaçant la vue double lorsque le taux sérique de 25OHD est inférieur à 15,57 ng/mL [161].

Une étude réalisée en Tunisie, intéressant quatre-vingt patients diabétiques, montre que le taux de la vitamine D était significativement plus faible chez les sujets diabétiques avec RD que chez les sujets diabétiques n'en souffrant pas. Le taux de la vitamine D était significativement plus bas chez les patients atteints de RD proliférante par rapport aux patients atteints d'une forme préproliférante, ce qui implique l'existence d'une corrélation entre la valeur de la 25OHD et le

degré de la sévérité de la rétinopathie. On conclut alors de cette étude que le taux de vitamine D pourrait être un marqueur de risque de développement et de la progression de la RD [160].

Une méta-analyse incluant 17 664 sujets a montré que les patients diabétiques de type 2 présentant des taux sériques de 25OHD inférieur à 20 ng/mL ont connu un risque significativement accru de RD, et une diminution évidente de 1,7 ng/mL de la vitamine D sérique a été démontrée chez les patients atteints de rétinopathie diabétique. En conclusion, les preuves de cette méta-analyse indiquent une association entre une carence en vitamine D et un risque accru de rétinopathie diabétique chez ces patients [162].

Jee et *al.* suggèrent que les relations inverses des taux sanguins de 25OHD avec la survenue de la RD seraient dues à l'action anti-angiogénique et anti-fibrotique qu'aurait la vitamine D. Toutefois des études interventionnelles afin de démontrer ces résultats sont justifiées [163].

3.7.2. La vitamine D et la néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est caractérisée par l'activation, induite par l'hyperglycémie, d'un certain nombre de voies pathologiques dans le rein, notamment le SRAA et le NF-κB (Facteur nucléaire κB), qui entraînent des lésions rénales (fibrose rénale et glomérulosclérose) [163].

Il a été démontré que le VDR est directement impliqué dans la régulation de l'activation du NF-κB, confirmant le rôle anti inflammatoire de la vitamine D dans la survenue de la ND [164]. En effet, Zhang et *al.* ont rapporté que dans un état diabétique, les souris mutantes VDR nul ont développé des lésions rénales plus graves, une albuminurie plus précoce et plus sévère, accompagnée de dommages plus étendus de la barrière de filtration glomérulaire et des podocytes. Les enquêteurs ont démontré que le mécanisme sous-jacent de la lésion rénale plus grave est l'activation plus robuste du SRAA local dans le rein, avec une induction plus élevée de la rénine, suggérant que la vitamine D atténue la lésion rénale induite par l'hyperglycémie en supprimant le SRAA [165].

La première ligne de traitement de la néphropathie diabétique est l'inhibition du SRA (IEC, les antagonistes du récepteur de l'Angiotensine II (ARA II) et l'inhibiteur de la rénine) car ils réduisent la progression de la néphropathie diabétique ; cependant, le nombre croissant de patients atteints d'insuffisance rénale chronique attestent que ces thérapies sont insuffisantes et inefficaces pour stopper l'épidémie de maladie rénale [166].

En outre, un certain nombre d'études cliniques ont confirmé les puissants effets anti-protéinuriques de la vitamine D et ses analogues. Dans la NHANES III, une insuffisance en vitamine D s'est avérée être associée à une prévalence accrue de l'albuminurie, ce qui suggère que la vitamine D a un effet anti-protéinurique intrinsèque [167]. De plus, son utilisation et l'utilisation de ses analogues peut avoir un potentiel comme traitement adjuvant pour réduire l'albuminurie et ralentir la progression de la ND, mais d'autres études sont nécessaires [168]. Ainsi, l'activité anti-protéinurique des analogues de la vitamine D a été rapportée dans une analyse rétrospective menée par Agarwal et *al.* Dans cette étude, l'effet bénéfique du paricalcitol a été observé même chez des sujets déjà traités par IEC ou ARAII, ce qui indique que l'analogue de la vitamine D aurait des effets additifs ou synergiques avec ces derniers pour réduire la protéinurie [169]. Une autre étude montre que l'ajout de 2 µg/j de paricalcitol à l'inhibition du SRAA réduit en toute sécurité l'albuminurie résiduelle chez les patients atteints de néphropathie diabétique et pourrait être alors une nouvelle approche pour réduire le risque rénal résiduel dans le diabète [170].

Enfin, dans un récent essai pilote randomisé en double aveugle Alborzi et *al.* ont rapporté que le traitement au paricalcitol pendant un mois réduisait significativement l'albuminurie et le statut inflammatoire chez les sujets traités par le médicament, et ces effets étaient indépendants de ses effets sur l'hémodynamique et la suppression de la PTH [171].

Ces études ne permettent pas d'établir un lien de causalité, ou d'effet, mais soulèvent l'hypothèse que la carence en vitamine D est un marqueur de risque de développement ou de progression de la néphropathie. D'autres essais randomisés doivent être menés.

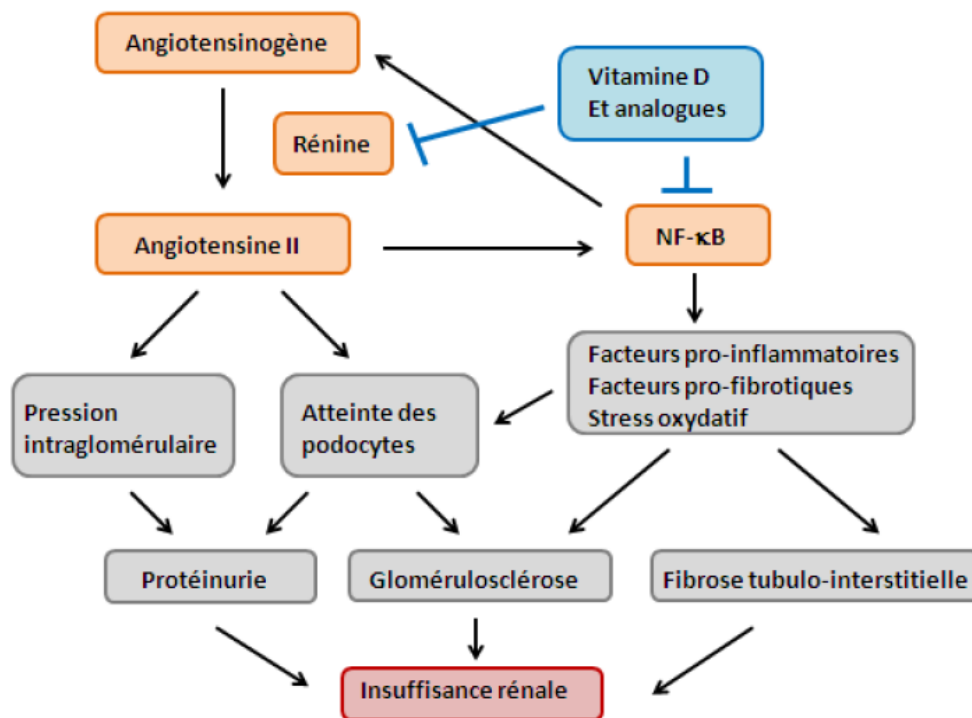


Figure 15. Effets néphroprotecteurs de la vitamine D [171].

3.7.3. La vitamine D et la neuropathie diabétique

Une étude, menée chez 111 patients diabétiques, a montré des concentrations sériques en vitamine D plus faibles chez les patients présentant une neuropathie, et l'analyse logistiqu montre une association significative entre celle-ci et le statut sérique en vitamine D [172].

Zhang *et al.* après avoir effectué une méta analyse sur 2814 patients ont conclu qu'une carence en vitamine D peut entraîner un risque accru de neuropathie diabétique périphérique. Cependant, une recherche de plus grande qualité est nécessaire [173].

Certains rapports indiquent que la carence en vitamine D est également associée à un ulcère du pied diabétique et/ou une infection. Connaissant l'effet bénéfique de la vitamine D sur la cicatrisation des plaies, il est probable que la reconnaissance et la supplémentation en vitamine D pourraient prévenir ou améliorer les résultats des complications du pied diabétique [174].

Partie pratique

Chapitre I :

Matériel et

méthodes

1. Type, contexte et période de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale de type descriptive, portant sur les taux de vitamine D chez des diabétiques de type 2 connus, qui s'est déroulée au sein du laboratoire de biochimie du CHU-NEDIR Mohamed de Tizi-Ouzou en collaboration avec les diabétologues de la polyclinique nouvelle ville (Etablissement public de santé de proximité de Draa Ben Khedda EPSPDBK), Tizi-Ouzou. Elle s'est étalée sur une période de 05 mois et 17 j (du 21 janvier au 08 juillet 2020).

2. Population d'étude

Notre étude a ciblé de 81 patients diabétiques de type 2 suivis au niveau :

- De la polyclinique nouvelle ville (EPSPDBK) ;
- Du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohamed.

Remarque :

On a comparé les taux de la vitamine D de la population diabétique de type 2 à une population tous sexes confondus et toutes pathologies confondues. Et ce, après recueil des données rétrospectives des taux de vitamines D chez cette dernière population ayant bénéficié de ce dosage au sein du Laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou durant le long de l'année 2019.

2.1. Les critères d'inclusion

- Diabétique type 2 ;
- Âge > 18 ans ;
- Tous sexes confondus ;
- Consentement des patients éligibles.

2.2. Les critères de non inclusion

- Refus de participation à l'étude ;
- DT1 ;
- Diabètes induits.

2.3. Les critères d'exclusion

- Grossesse ;
- Anémie ;
- Maladie intéressant le métabolisme phosphocalcique
- Maladie hépatique avancée ;
- Patients sous supplémentation en vitamine D ou ayant une maladie de système associée ;

- Insuffisance rénale.

3. Les étapes pré-analytiques

3.1. Fiche d'enquête individuelle

Cette étude est menée à l'aide d'une fiche d'enquête individuelle préétablie à partir des objectifs fixés concernant les patients diabétiques de type 2 ; les données sont recueillies par administration indirecte (l'enquêteur remplit la fiche par interrogatoire direct des patients) (**Annexe III**). Les variables d'intérêt ont été préalablement définies.

Cette fiche se décline sous forme de plusieurs volets, à savoir :

Volet 1 : Identification qui traite des données sociodémographiques :

- Nom, prénom ;
- Âge, sexe, lieu de résidence ;
- Couleur de la peau, port de vêtements couvrants ;
- Type d'alimentation.

Volet 2 : Données cliniques, antécédents médicaux du patient et traitements associés :

- Poids ;
- Taille ;
- IMC ;
- Tour de taille ;
- Tour de hanche ;
- RTH ;
- PA ;
- Supplémentation en vitamine D ;
- Durée d'évolution du diabète ;
- Type de traitement du diabète ;
- Maladies associées (HTA, dyslipidémie, cardiopathie, ostéoporose, dysparathyroïdie, MAI, insuffisance rénale) ;
- Complications macroangiopathiques du diabète (AOMI, AVC, coronaropathie) ;
- Complications microangiopathiques du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathies, pied diabétiques).

Volet 3 : Facteurs de risques

- En rapport avec l'hygiène de vie (consommation de tabac et d'alcool) ;
- Antécédents familiaux (Diabète, MAI, HTA, Dyslipidémie, AVC, IDM, décès précoce).

3.2. Moyens humains et matériels

3.2.1. Personnes ressources

- Deux étudiantes en 6^e année pharmacie ;
- Personnel du laboratoire central de la polyclinique nouvelle ville (EPSPDBK) ;

- Personnel du laboratoire de biochimie du CHU NEDIR Mohamed.

3.2.2. Matériel de prélèvement

- Épicrânienne 20G ;
- Gants ;
- Garrot ;
- Coton, alcool chirurgical à 90° et sparadraps ;
- Portoir ;
- 2 tubes EDTA par patient ;
- 1 tube héparinate de lithium par patient ;
- Pot à urine par patient ;
- Sac isothermique.

3.2.3. Matériel d'analyse

- Centrifugeuse ;
- Micropipette ;
- Eppendorf ;
- Congélateur -8° ;
- Automate de la marque Cobas integra 400 plus Roche® ;
- Automate de la marque Cobas 6000 Roche® ;
- Automate de la marque Biorad D-10 Roche® ;
- Automate de la marque ARCHITECT *ci4100* Abbott®.

3.2.3.1. Description des automates

3.2.3.1.1. Cobas 6000 Roche®

L'analyseur Cobas 6000 Roche® est un système contrôlé par logiciel et entièrement automatisé, destiné à la chimie clinique et aux analyses immunologiques. Il est conçu pour les déterminations quantitatives et qualitatives *in vitro* à l'aide de tests variés. Il comprend une unité de contrôle, un convoyeur de racks cu 150 et deux modules d'analyses c501 et e601. Le module concerné par notre étude est le c501.



Figure 16. Automate Cobas 6000 Roche® (originale 2020).

3.2.3.1.2. Cobas Integra 400 plus Roche®

Le COBAS INTEGRA 400 plus Roche® est un analyseur sélectif et continu, conçu pour fonctionner sur un plan de travail. Il existe trois systèmes de mesure séparés reconnaissant quatre principes de mesure différents : Photomètre FP, Photomètre d'absorbance, Module ISE. Le système de mesure concerné par notre étude est le Photomètre d'absorbance.



Figure 17. Automate Cobas Integra 400 plus Roche® (originale 2020).

3.2.3.1.3. Architect ci4100 Abbot®

C'est un système entièrement automatique d'analyses chimiques et immunologiques comprenant un analyseur *c* et un analyseur *i* qui constituent une seule station de travail. Le module concerné par notre étude est l'analyseur *i*.



Figure 18. Automate Architect ABOTT® ci 4100 (originale 2020).

3.2.3.1.4. Bio-Rad D-10

Le programme d'hémoglobine A1c de Bio-Rad® D-10 est destiné à la détermination du pourcentage d'hémoglobine A1c dans le sang total humain à l'aide de la chromatographie liquide haute performance à échange d'ions (HPLC). Toutefois, le Bio-Rad® D-10 peut être utilisé dans le diagnostics des hémoglobinopathies.

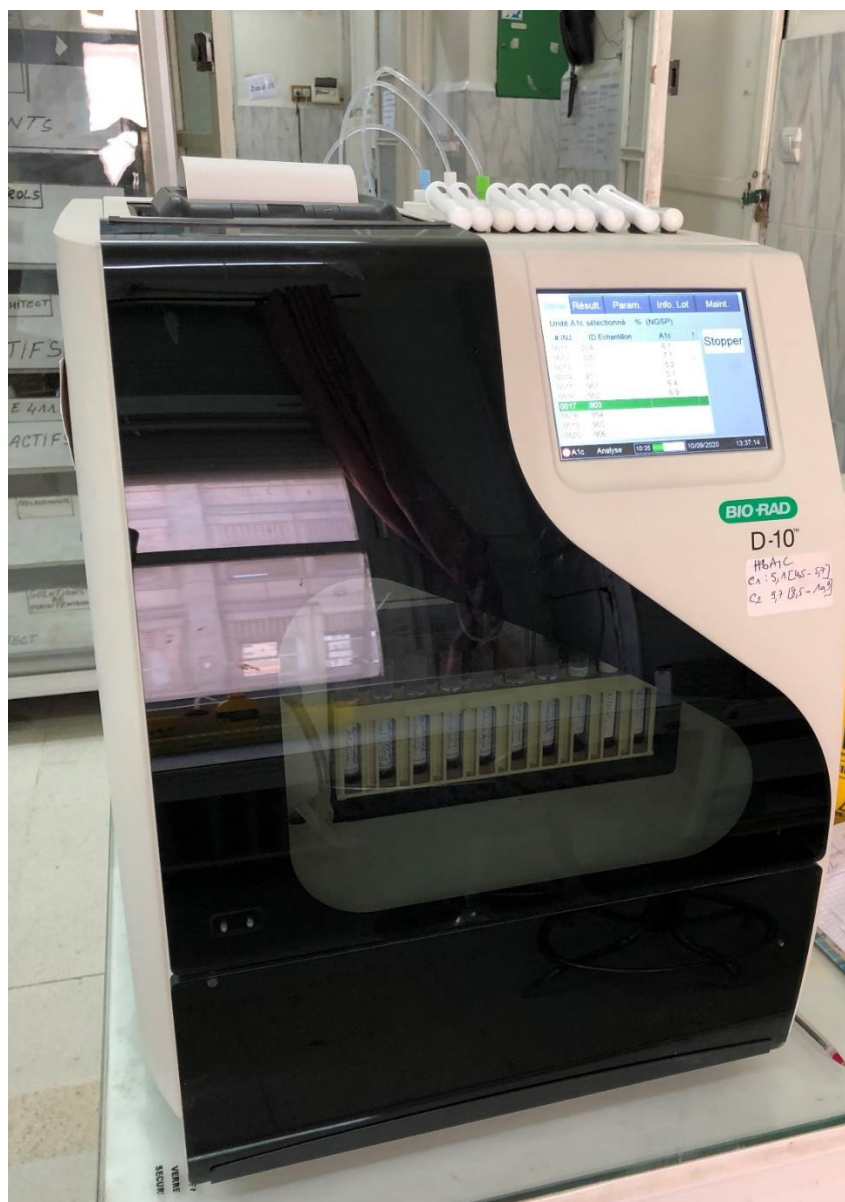


Figure 19. Automate Bio-Rad® D-10 (originale 2020).

3.2.3.2. Principes de fonctionnements des systèmes de mesures des différents automates

3.2.3.2.1. Photométrie

C'est le principe de dosage utilisé par les deux automates Cobas 6000 Roche® (module c501) et Cobas Intégra 400 plus Roche® (système photomètre par absorbance).

La photométrie est une méthode de mesure de la lumière absorbée par un échantillon. A cet effet, un faisceau lumineux traverse l'échantillon et le système mesure l'intensité lumineuse atteignant un détecteur. La loi de Beer-Lambert établit un rapport mathématique entre l'absorbance de la solution et la concentration de l'analyte. L'absorbance de la solution change avec le temps, à mesure que la réaction progresse. Les mesures sont effectuées soit lorsque le réactif est entièrement consommé et que la réaction atteint une stabilité (dosages en point final), soit lorsque le réactif atteint une cinétique stable (dosages cinétiques).

3.2.3.2.2. Analyseurs i de l'Architect ci4100 Abbot®

Le principe de dosage de l'analyseur *i* repose sur la technologie CMIA (dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence) permet de déterminer la présence d'antigènes, d'anticorps ou d'analytes dans les échantillons analysés. Le phénomène qui permet à certaines molécules, portées à un état excité lors d'une réaction chimique, de revenir à leur état fondamental en restituant tout ou partie de l'énergie sous forme d'émission de lumière.

3.2.3.2.3. Chromatographie liquide haute performance du Bio-Rad® D10

Le programme D-10 Hemoglobine A1c utilise les principes de la chromatographie liquide haute performance (HPLC) à échange d'ions. Les échantillons sont automatiquement dilués sur le D-10 et injectés dans la cartouche analytique. Le D-10 délivre un gradient de tampon programmé de force ionique croissante à la cartouche, où les hémoglobines sont séparées en fonction de leurs interactions ioniques avec le matériau de la cartouche. Les hémoglobines séparées passent ensuite à travers la cuve à circulation du photomètre à filtre, où les changements d'absorbance à 415 nm sont mesurés.

3.2.4. Matériels biologiques

- Plasma récupéré à partir de sang total veineux sur un tube d'héparinate de Lithium ;
- Plasma récupéré à partir de sang total veineux sur un tube EDTA ;
- Sang total veineux sur un tube EDTA.

3.2.5. Autres

- Papier blanc A4 ;
- Micro-ordinateur ;
- Office 2016 (word, excel) ;
- Logiciel Ikolab ;
- Logiciel IBM Spss ;
- Étiquettes pour tubes ;
- Imprimante.

3.3. Le déroulement de l'études

Après l'obtention des autorisations écrites déposées auprès du médecin-chef de service d'Endocrinologie du CHU NEDIR Mohamed unité Balloua, et du coordinateur de la polyclinique nouvelle ville de Tizi-Ouzou, les malades sont convoqués sur rendez-vous préétablis par la polyclinique ; la fiche de renseignements a été dûment remplie lors des consultations médicales par entretien direct avec le médecin traitant, les patients et consultation de leurs dossiers médicaux.

Les prélèvements ont eu lieu à partir du 10/02/2020 au niveau de la salle de prélèvements de la polyclinique de 8h00 à 11h du matin, tous les jours de la semaine ; tous les patients prélevés étaient à jeun.

L'étude a débuté le 21/01/2020 et a pris fin le 08/07/2020.

3.3.1. Transport

Le sang prélevé recueilli sur des tubes d'héparinate de Lithium et EDTA est directement acheminé au laboratoire de biochimie sur des portoirs (pour maintenir la position verticale des tubes) et en respectant les conditions de conservation des spécimens biologiques (4°C, assurée par une glacière).

3.3.2. Centrifugation et conservation

Au niveau du laboratoire une centrifugation a été réalisée à raison de 3000 tours/min pendant 5 min, pour récupérer le plasma des tubes héparinés et un des tubes EDTA. Le sérum récupéré de ces derniers est directement aliquoté dans des eppendorfs et mis sitôt au congélateur à une température de -8°C.

Les échantillons sont programmés à l'aide du logiciel Ikolab sur les différents automates susmentionnés pour un bilan sanguin complet qui comprend les paramètres détaillés dans l'étape analytique.

4. L'étape analytique

Comporte le :

- Dosage des paramètres sanguins sur tube hépariné par les automates Cobas 6000 Roche® (Glycémie, cholestérol total, phosphatémie, urémie et créatininémie) et Cobas Integra 400 plus Roche® (Calcémie, triglycéridémie et cholestérol HDL) ;
- Dosage de l'HbA1c sur tube EDTA par l'automate Bio-Rad® D10 ;
- Dosage la microalbuminurie sur les urines fraîches du matin par l'automate Cobas Integra 400 plus Roche® ;
- Dosage de la vitamine D sur tube EDTA par l'automate Architect Abbot® ci4100 (**Annexe IV**).

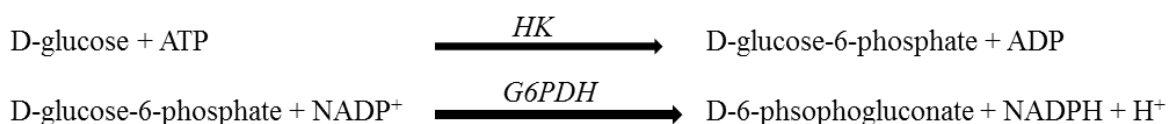
Les échantillons sont lancés sur les différents automates après vérification des niveaux de contrôle de chaque paramètre.

4.1.Méthodes de dosage

4.1.1. Dosage du glucose

Le glucose est dosé par spectrophotométrie UV-visible par la méthode enzymatique à l'hexokinase (HK).

Le glucose est phosphorylé en glucose-6-phosphate par l'action de l'ATP et de l'HK. Ensuite, une seconde enzyme, la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) catalyse l'oxydation du glucose-6-phosphate par le NADP⁺ pour former du NADPH. La concentration de NADPH formé est directement, proportionnelle à la concentration de glucose. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 340 nm.

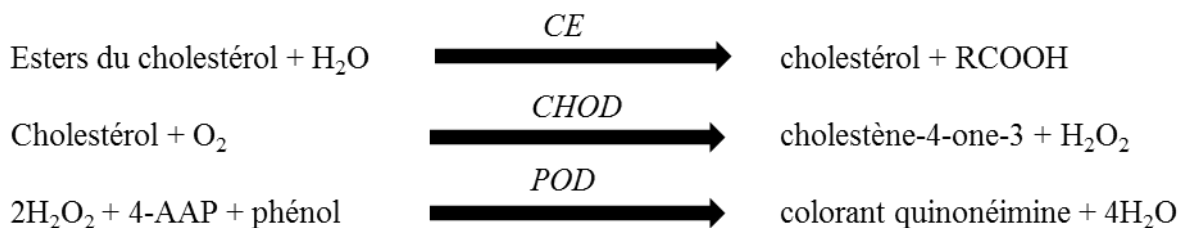


Valeurs normales : $0.7 \leq \text{Glycémie} \leq 1.15 \text{ g/L}$

4.1.2. Dosage du cholestérol total

Le cholestérol total est dosé par une méthode enzymatique colorimétrique. La cholestérol-estérase (CE) hydrolyse les esters du cholestérol pour former du cholestérol libre et des acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en cholestène-4-one-3 avec formation d'eau oxygénée : En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4 phénazone (4-AAP) et le phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge. L'intensité de la coloration développée est

directement proportionnelle à la concentration en cholestérol. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm.



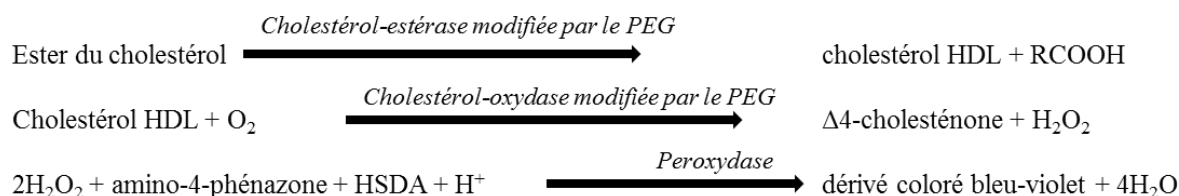
Valeurs normales : $1.5 \leq \text{CT (g/l)} \leq 2$

4.1.3. Dosage du HDLc

Test colorimétrique enzymatique en phase homogène.

En présence de sulfate de magnésium, le sulfate de dextran forme des complexes hydrosolubles avec les LDL, les VLDL et les chylomicrons ; ces complexes sont résistants vis-à-vis d'enzymes modifiées par du PEG. La concentration en cholestérol HDL est déterminée par voie enzymatique à l'aide de cholestérol-estérase et de cholestérol-oxydase modifiées par du PEG (env. 40% des groupes aminés de ces enzymes sont couplés à du PEG). Sous l'action de la cholestérol-estérase modifiée par le PEG, les esters du cholestérol des HDL sont scindés en cholestérol et en acides gras. Dans une réaction ultérieure catalysée par la cholestérol-oxydase modifiée par le PEG, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ^4 -cholesténone avec formation d'eau oxygénée. Cette méthode directe de dosage du cholestérol HDL répond aux objectifs de performance du NCEP (National Cholesterol Education Program, 1995) avec une erreur analytique globale de 13%.

L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol HDL. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 583 nm.

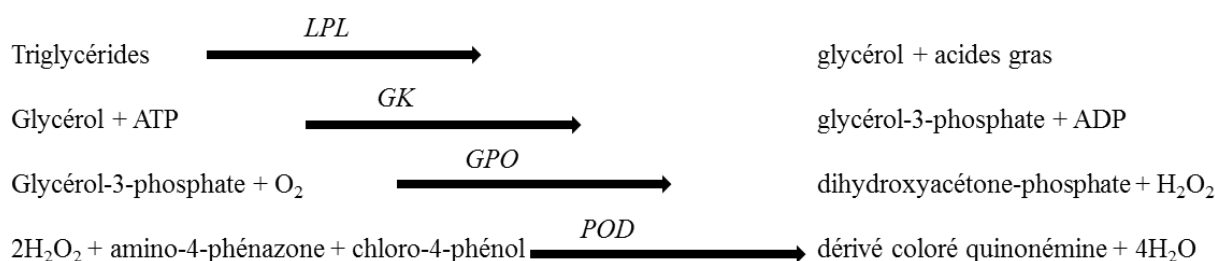


Les valeurs de références :

	Pas de risque	Risque modéré	Risque élevé
Femmes	>0.65 g/L	0.45 – 0.65 g/L	< 0.45 g/L
Hommes	>0.55 mg/L	0.35 – 0.55 g/L	< 0.35 g/L

4.1.4. Dosage des triglycérides

Méthode enzymatique, colorimétrique (GOP/PAP) utilisant la glycérol-phosphate-oxydase et l' amino-4 phénazone. Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine-lipase (LPL) en glycérol et acides gras. Le glycérol est alors phosphorylé en glycérol-3-phosphate par l'ATP lors d'une réaction catalysée par la glycérol-kinase (GK). L'oxydation du glycérol-3-phosphate est catalysée par la glycérol-phosphate-oxydase (GPO) pour former du dihydroxyacétone-phosphate et de l'eau oxygénée (H₂O₂). En présence de peroxydase (POD), l'eau oxygénée formée entraîne le couplage du chloro-4 phénol et de l' amino-4-phénazone pour former un dérivé coloré quinonéimine rouge qui est mesuré à 512 nm. L'augmentation d'absorbance est directement proportionnelle à la concentration en triglycérides de l'échantillon.



Valeurs normales :

Selon le NCEP : TG < 1.5 g/L

4.1.5. Calcul du LDL-c

Les valeurs du LDL-c sont calculées par la formule de FRIEDWALD :

$$\text{LDLc (mmol/L)} = \text{CT} - \text{HDL-C} - \text{TG}/2.2$$

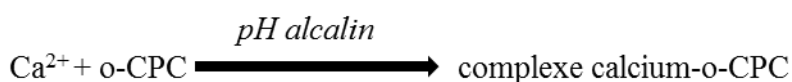
$$\text{LDLc (g/L)} = \text{CT} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$$

Cette formule n'est valable que pour des taux de TG < 4g/L.

4.1.6. Dosage du calcium

Le calcium est dosé par une méthode colorimétrique selon Schwarzenbach avec l'o-crésolphtaléine-complexon. Les ions calcium réagissent avec l'o-crésolphtaléine-complexon (o-CPC) en milieu alcalin pour former un complexe coloré violet. L'addition de 8-hydroxyquinoléine permet d'éviter les interférences du magnésium et du fer.

L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en calcium. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 552 nm.



Valeurs de références :

21 à 50 ans : 88-102 g/L

>50 ans : 84- 97 g/L

4.1.7. Dosage du phosphate

Méthode colorimétrique au point final.

La formation de phosphomolybdate d'ammonium, suivie d'une réduction avec formation de bleu de molybdène, est la méthode la plus utilisée pour le dosage du phosphate inorganique. Cette méthode est toutefois confrontée à des problèmes de stabilité des réactifs. La méthode décrite ci-après repose sur la réaction du phosphate avec le molybdate d'ammonium avec formation de phosphomolybdate d'ammonium, mais n'est pas suivie de réduction. L'addition d'un accélérateur augmente la cinétique de la réaction et, grâce à un témoin-essai, des résultats plus précis sont obtenus.

L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration du phosphate inorganique, et l'absorbance est mesurée à 340-659 nm.

Valeurs de référence

Adultes : 25-45 mg/L (0.81-1.45 mmol/L)

4.1.8. Dosage de l'albumine urinaire

Test par immunoturbidimétrie. L'albumine urinaire forme un précipité en présence d'un antisérum spécifique ; ce précipité est mesuré par turbidimétrie à 340 nm.

Valeurs de référence :

Première émission d'urine du matin en cours de miction < 29 mg/L

Urines de 24h < 30 mg/jour

Le rapport albumine/créatinine correspond à l'albumine urinaire (en g/l) divisée par la créatinine urinaire (en mol/l).

Rapport albumine/créatinine :

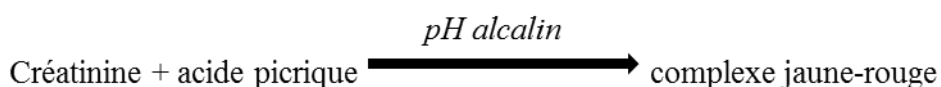
Femmes < 2.8 g/mol

Hommes < 2.3 g/mol

4.1.9. Dosage de la créatinine

Réaction de Jaffé cinétique tamponnée sans déprotéinisation.

Dans une solution alcaline, la créatinine réagit avec le picrate pour former un produit jaune-rouge. La vitesse de formation de colorant (intensité de la couleur) est directement proportionnelle à la concentration de créatinine de l'échantillon. Elle est déterminée par l'augmentation de l'absorbance à 512 nm. Les échantillons de sérum et de plasma contiennent des protéines qui réagissent de manière non spécifique dans la réaction de Jaffé. Une correction de -18 $\mu\text{mol/L}$ (-0,2 mg/dL) sur les résultats obtenus est automatiquement effectuée par l'analyseur.

**Valeur de références**

Femmes 44-80 $\mu\text{mol/L}$ (0,50-0,90 g/dL)

Hommes 62-106 $\mu\text{mol/L}$ (0,70-1,20 g/dL)

4.1.10. Estimation de la fonction rénale**Équation MDRD**

$$DFG = 175 \times (\text{Scr} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 (\text{si femme}) \times 1,212 (\text{si noir})$$

DFG (ml/min/1,73m²) ; Âge (année) ; Scr (crétinémie en mg/dL)

4.1.11. Dosage de l'acide urique

L'acide urique est dosé par une méthode enzymatique colorimétrique. L'uricase clive l'acide urique pour former l'allantoïne et le peroxyde d'hydrogène. L'intensité de la couleur de la quinone-diimine formée est mesurée par l'augmentation de l'absorbance, et elle est directement proportionnelle à la concentration de l'acide urique.



(a) N-éthyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3-méthylaniline

Normes :

Femme : 34-70 mg/L

Homme : 24-57 mg/L

4.1.12. Dosage de la vitamine D

Le dosage de la vitamine D se fait avec la méthode de chimiluminescence (CMIA) par compétition.

L'échantillon prétraité est combiné avec un diluant de dosage et des microparticules paramagnétiques recouvertes d'anti-vitamine D pour créer un mélange réactionnel. La vitamine D présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anti-vitamine D. Après incubation, un complexe conjugué biotinylé marqué à la vitamine D anti-Biotine acridinium est ajouté au mélange réactionnel et se lie aux sites de liaison inoccupés des microparticules revêtues d'anti-vitamine D. Après lavage, des solutions de pré-déclenchement et de déclenchement sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimioluminescente résultante est mesurée en unités de lumière relative.

La concentration de la vitamine D dans l'échantillon est indirectement proportionnelle à la quantité de lumière détectée.

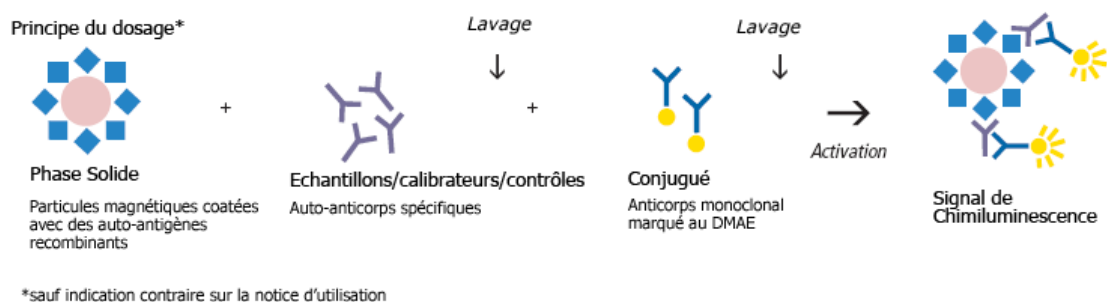


Figure 20. Principe de dosage par chimiluminescence.

Valeurs de références :

Vitamine D : 30 - 40 ng/mL.

4.1.13. Dosage de l'HbA_{1c}

Le logiciel D-10 effectue la réduction des données brutes collectées à partir de chaque analyse. L'étalonnage à deux niveaux est utilisé pour la quantification des valeurs d'HbA_{1c}. Un rapport d'échantillon et un chromatogramme sont générés pour chaque échantillon. Le pic A1c est calculé à l'aide d'un algorithme gaussien exponentiellement modifié (EMG) qui exclut les zones de pic labiles A1c et carbamylées de la zone de pic A1c (**Figure 21**).

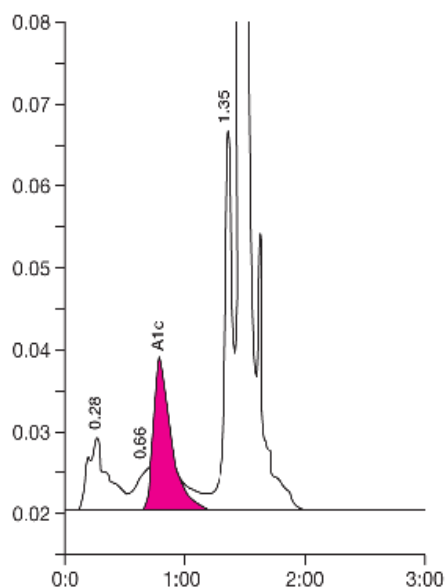


Figure 21. Résultat du dosage de l'HbA_{1c} par HPLC.

Normes :

Non diabétique : <6%

4.2. Analyse statistique

4.2.1. Définition des variables utilisées

Les variables utilisées sont :

4.2.1.1. Variables qualitatives : le sexe, les tranches d'âge, port de vêtements couvrants, les complications du DT2, le risque cardiovasculaire.

4.2.1.2. Variables quantitatives : âge, l'IMC, le RTH, la durée d'évolution du diabète, le taux des lipides (CT, TG, LDLc, HDLc), le taux de la glycémie à jeun, le taux de l'HbA_{1c}, le taux de la microalbuminurie, le taux de vitamine D.

Après contrôle des données, la saisie et l'analyse sont effectuées au moyen du logiciel SPSS – IBM version 25 et de l'excel version 2016.

4.2.2. Tests statistiques

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne suivies de leurs écarts type (moy ± ec). Les variables qualitatives ont été exprimées par leurs effectifs et fréquences (%). La comparaison de deux moyennes statistiques a été faite par le test t de Student, on a fixé le seuil de significativité **p = 0,05**.

La comparaison des pourcentages s'est appuyée sur le test du khi- deux et le test exact de Fisher.

Les corrélations sont obtenues par le calcul du coefficient de corrélation de Bravais-Pearson, qui permet de détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre deux variables quantitatives (**Annexe V**).

Chapitre II :

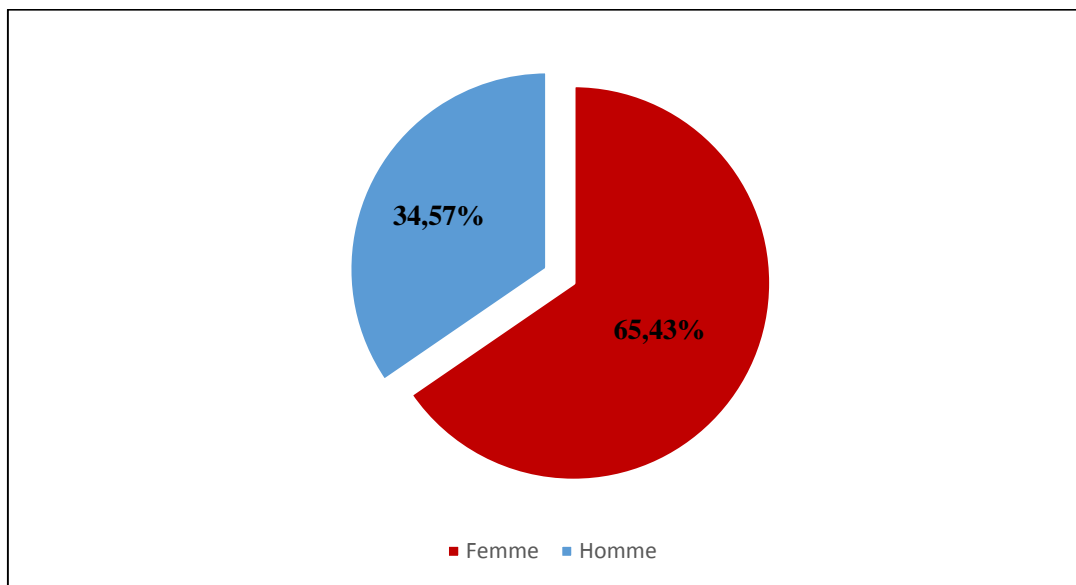
Résultats

1. Volet descriptif

1.1. Description de la population

1.1.1. Répartition selon le sexe

Au total 81 patients diabétiques de type 2, sont inclus dans notre étude ; 53 patients sont de sexe féminin (65,43%), avec un sex-ratio de 0,53, soit deux femmes pour un homme. (**Grappe 1**)

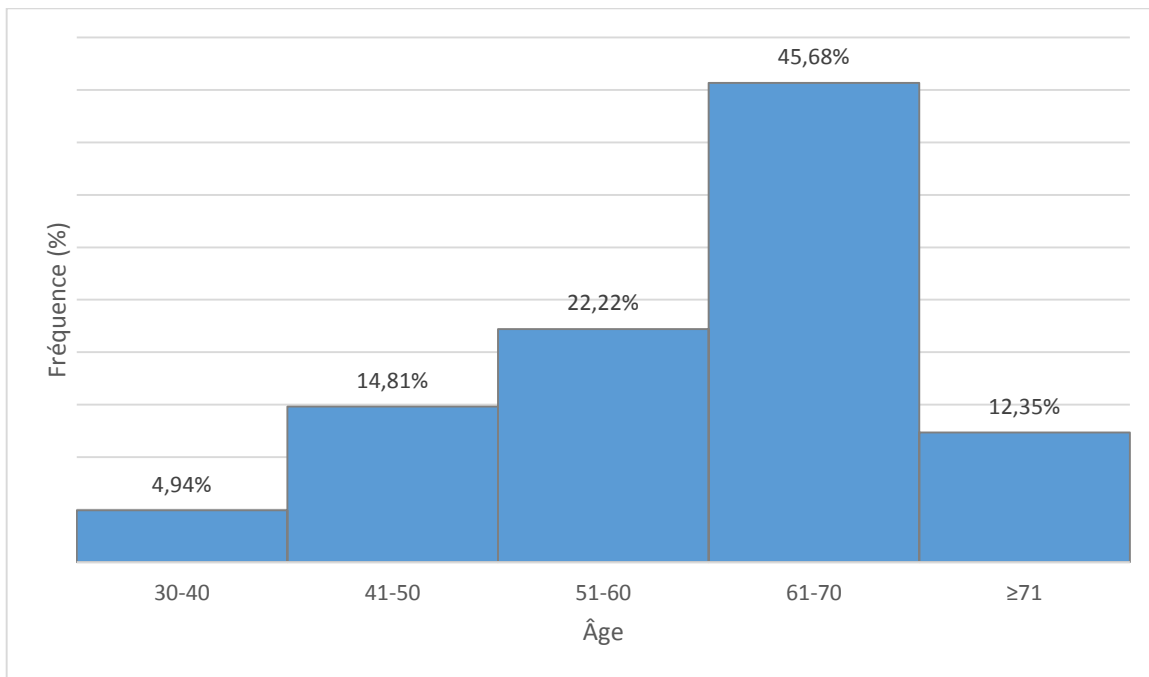


Grappe 1. Répartition des patients diabétiques selon le sexe.

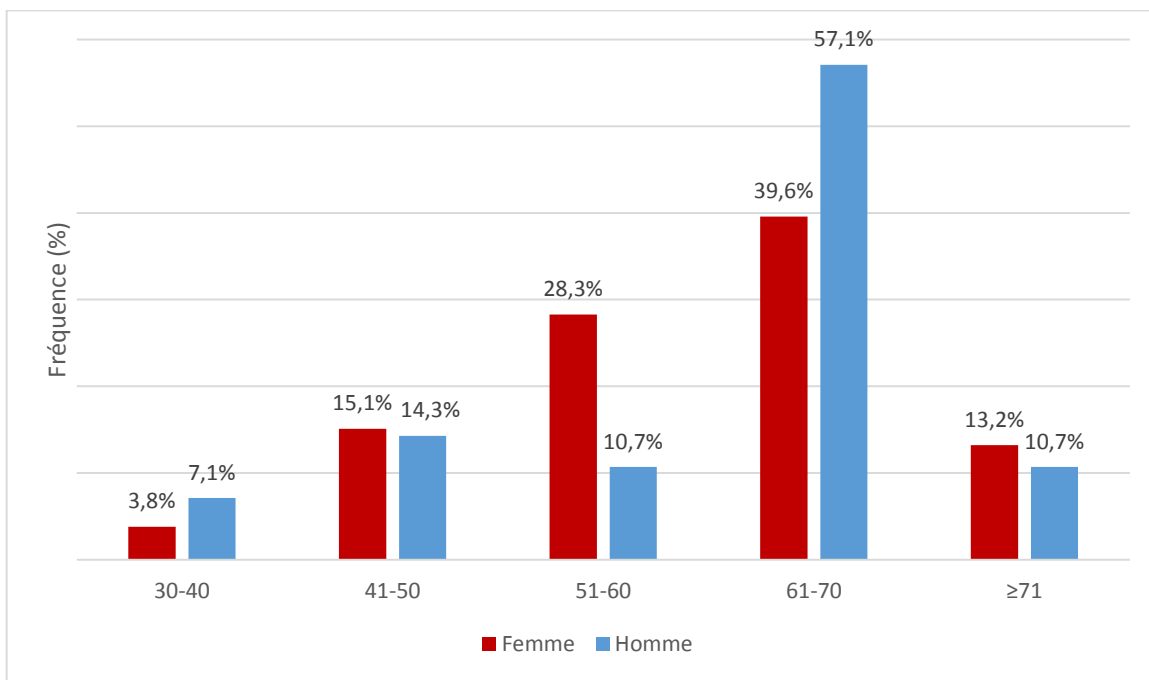
1.1.2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients est de $59,94 \pm 10,674$ ans, allant de 30 à 86 ans. La tranche d'âge la plus représentée dans notre série est comprise entre 61 et 70 ans.

La répartition des diabétiques selon les tranches d'âge est représentée dans le **grappe 2**. Et la répartition selon les tranches d'âges et le sexe est représentée dans le **grappe 3**.



Graphe 2. Répartition des patients selon les tranches d'âges



Graphe 3. Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.

1.1.3. Répartition selon l'IMC

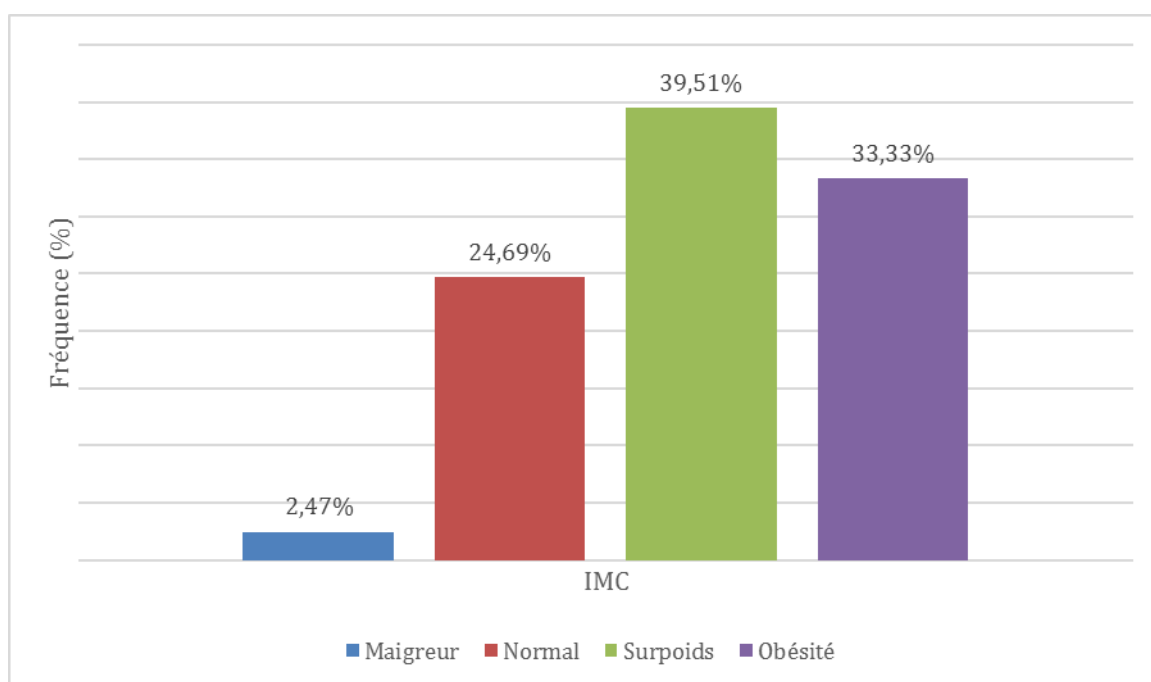
❖ **Rappel**

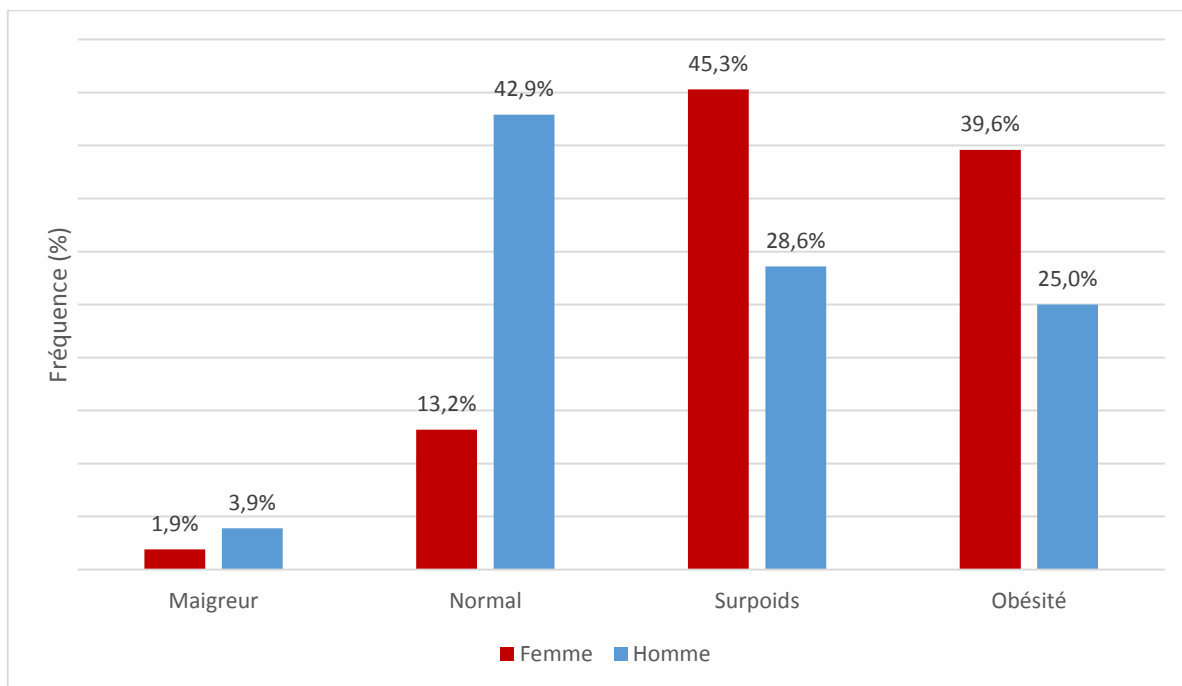
Tableau 2. Les valeurs références de l'IMC selon.

Valeur de l'IMC	
<18.5	Maigreur
18.5-24.9	Normal
25-29.9	Surpoids
30-40	Obésité
>40	Obésité massive

La répartition des diabétiques selon l'IMC est représentée dans le **graphe 4**. Et la répartition selon l'IMC et le sexe est représentée dans le **graphe 5**.

Sur l'ensemble de la population d'étude, 72,84% ont présenté une corpulence supérieure à la normale, avec un IMC moyen de $28,64 \pm 5,93 \text{Kg/m}^2$, allant de 17,5 à 48Kg/m^2 avec une prédominance de l'obésité et de surpoids chez les femmes par rapport aux hommes.

**Graphe 4.** Répartition des patients selon l'IMC.



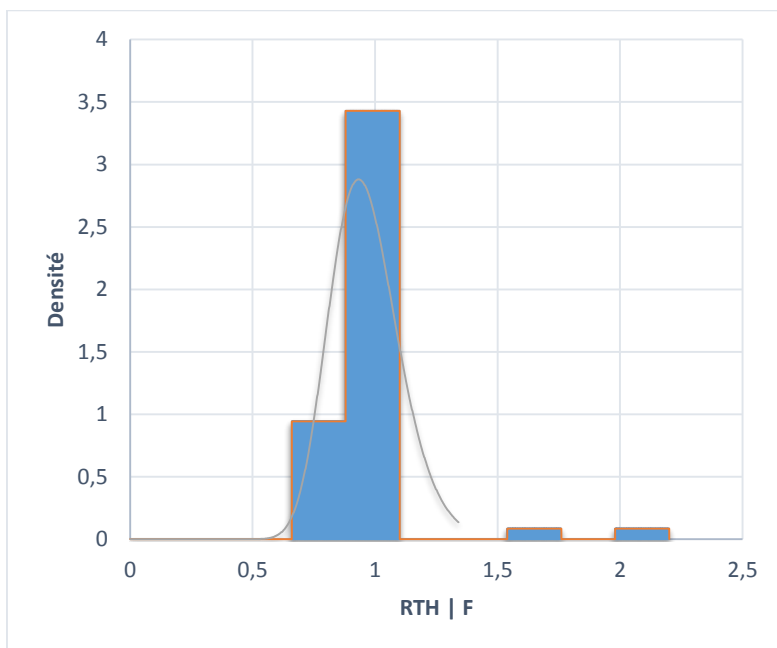
Graph 5. Répartition des patients selon l'IMC et le sexe.

1.1.4. Répartition selon le RTH

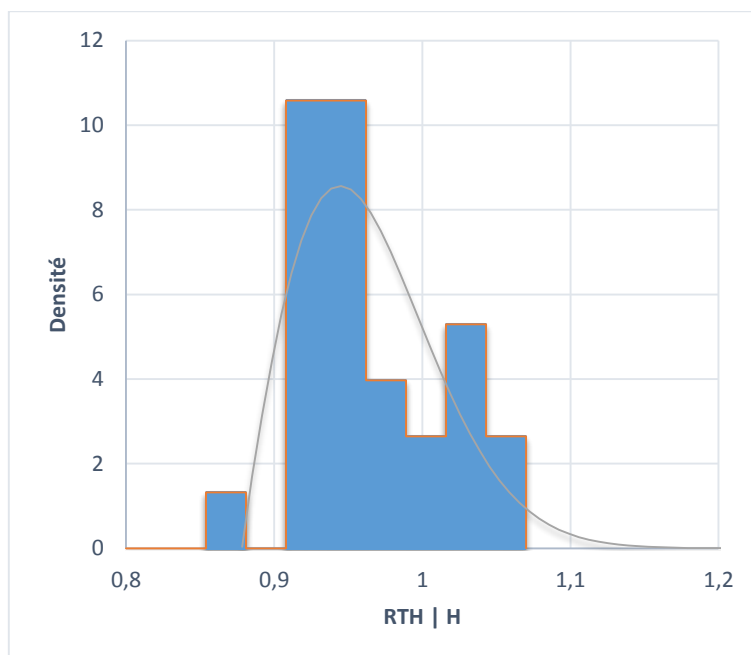
C'est la mesure de la circonférence de la taille divisée par la mesure de la circonférence de la hanche. En fonction du rapport obtenu, on peut ensuite déterminer le type de silhouette qui peut être soit androïde (RTH > 1 chez l'homme, et >0.8 chez la femme), ou gynoïde (RTH < 1 chez l'homme et <0.8 chez la femme). Tant pour les hommes que les femmes, un rapport de longueur taille-hanche de 1 ou plus est considéré comme dangereux pour ses conséquences indésirables en matière de santé.

Sur l'ensemble de notre cohorte, le RTH moyen est de $0,97 \pm 0,158$; avec allant de 0,82 et à 2,1 classant ainsi la population, tout sexe confondus, en obésité androïde.

La répartition des patients selon le RTH et le sexe est représentée dans les **graphes 6 et 7**.



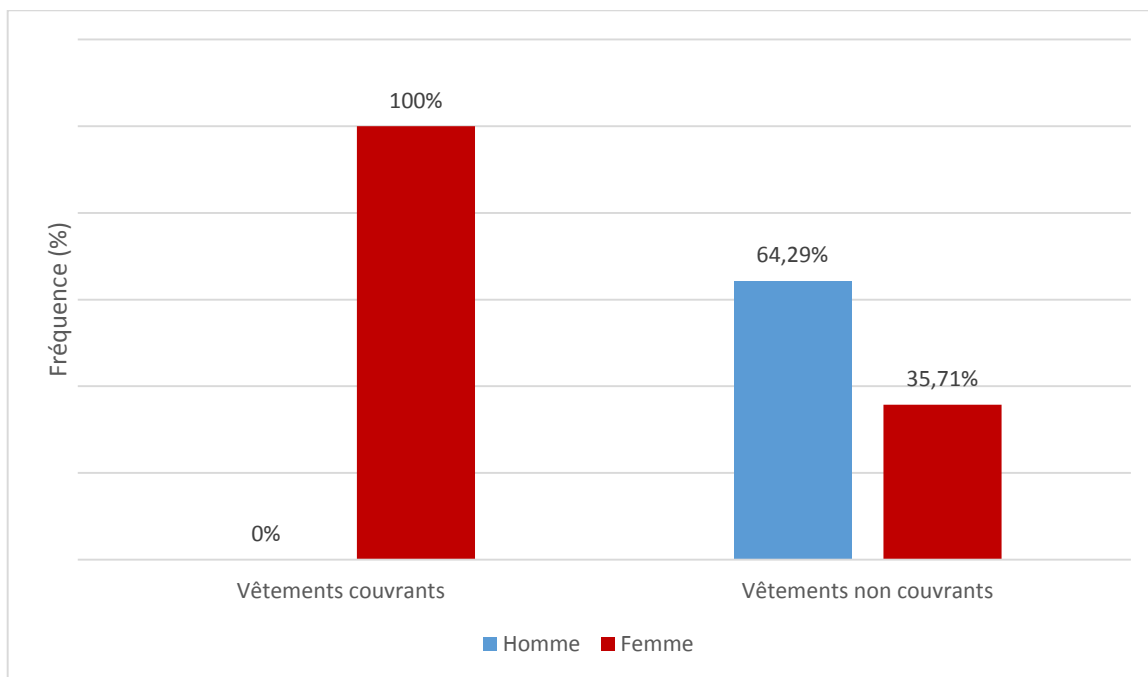
Graphe 6. Répartition des femmes selon le RTH



Graphe 7. Répartition des hommes selon le RTH.

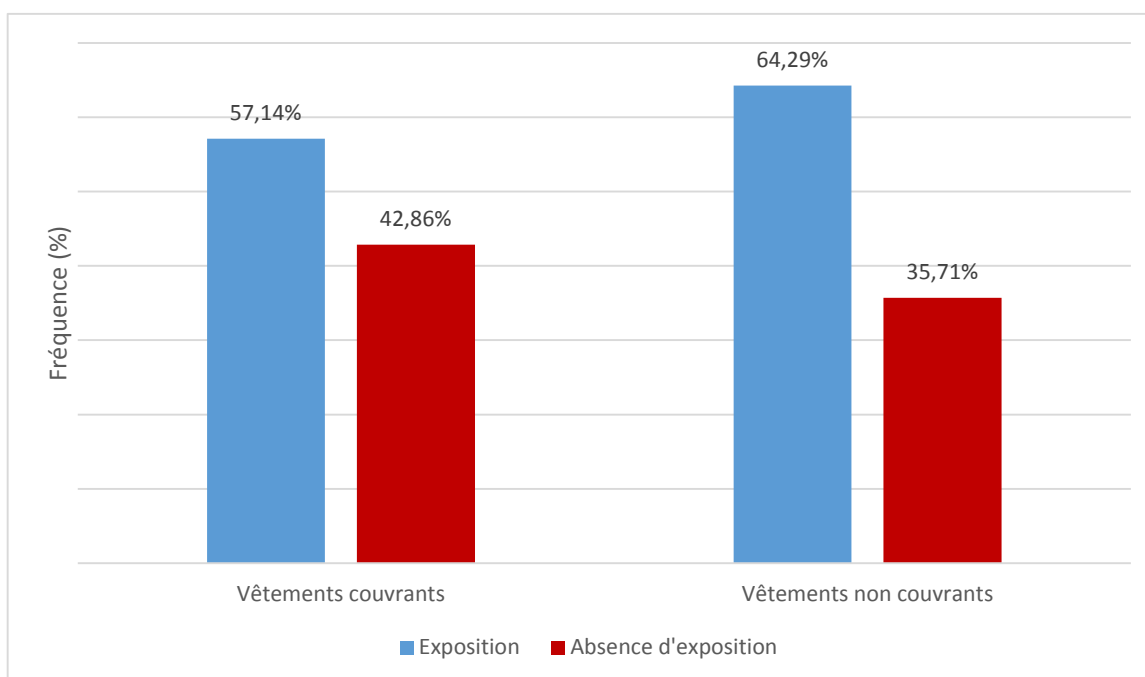
1.1.5. Répartition selon le port de vêtements couvrants

La répartition des patients selon le port de vêtements couvrants est représentée dans le **graphe 8**. La répartition des patients selon l'exposition au soleil et le port de vêtements couvrants est représentée dans le **graphe 9** et selon l'exposition au soleil et le sexe est représentée dans le **graphe 10**.



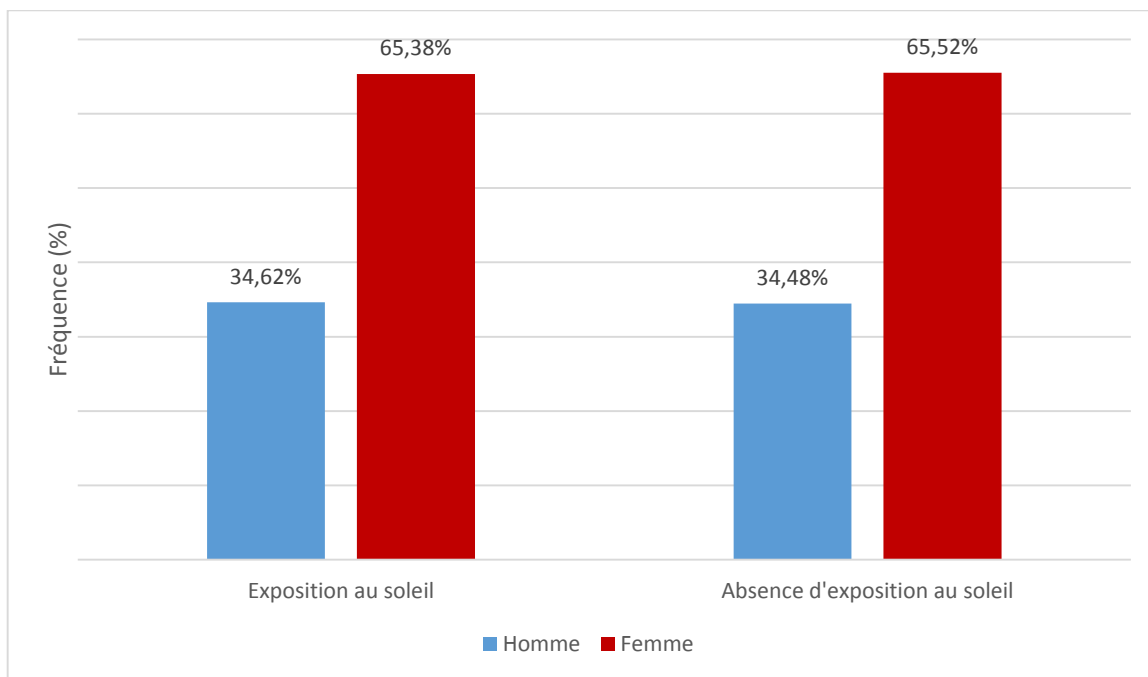
Graphe 8. Répartition des patients selon le port de vêtements couvrants et le sexe.

Dans la population d'étude, les femmes portent des vêtements couvrants contrairement aux hommes.



Graphe 9. Répartition des patients selon l'exposition au soleil et le port de vêtements couvrants.

Dans le groupe des patients qui portent des vêtements couvrants, plus de la moitié s'exposent au soleil, idem pour le groupe des patients qui portent des vêtements non couvrants.



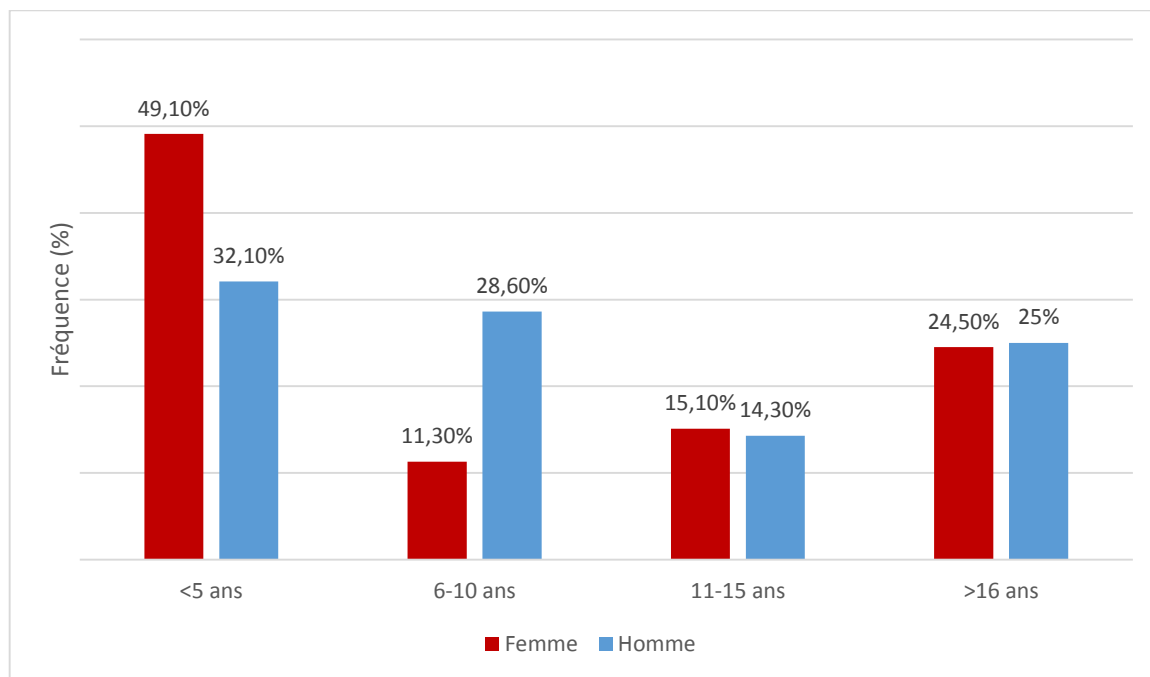
Graphe 10. Répartition des patients selon le sexe et l'exposition au soleil.

1.2. Histoire du diabète

1.2.1. Répartition selon la durée d'évolution du diabète

La répartition des sujets diabétiques selon la durée d'évolution du diabète et le sexe est représentée dans le **graphe 11**.

Le durée moyenne d'évolution du diabète est de 9,71 ans \pm 7,95 ans, allant de 06 mois à 34 ans.



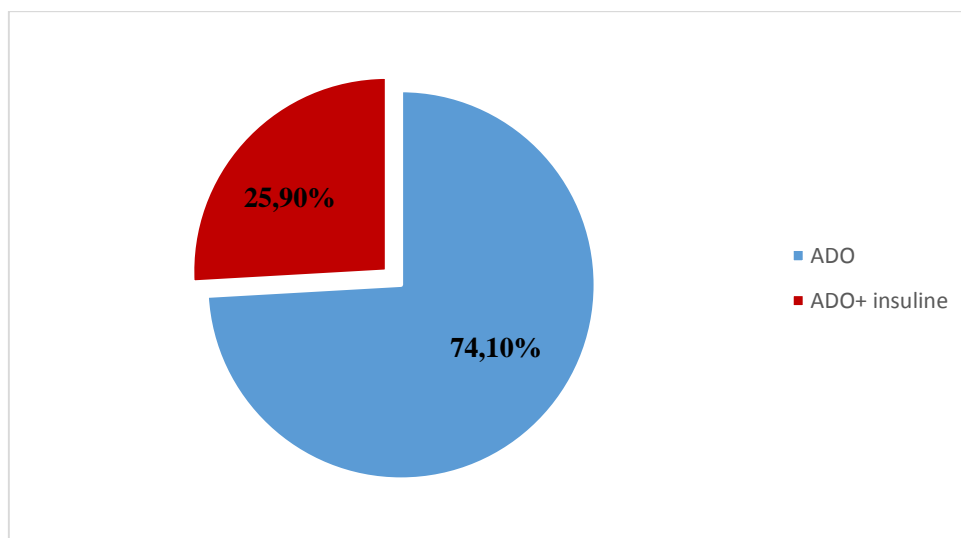
Graphe 11. La répartition des sujets diabétiques selon la durée d'évolution du diabète et le sexe.

Cette répartition montre une prédominance féminine pour une durée d'évolution <5 ans et une prédominance masculine pour une durée d'évolution de 6-10 ans.

1.2.2. Répartition selon le type de traitement

La répartition des sujets diabétiques selon leur type de traitement antidiabétique est représentée dans le **graphe 12**.

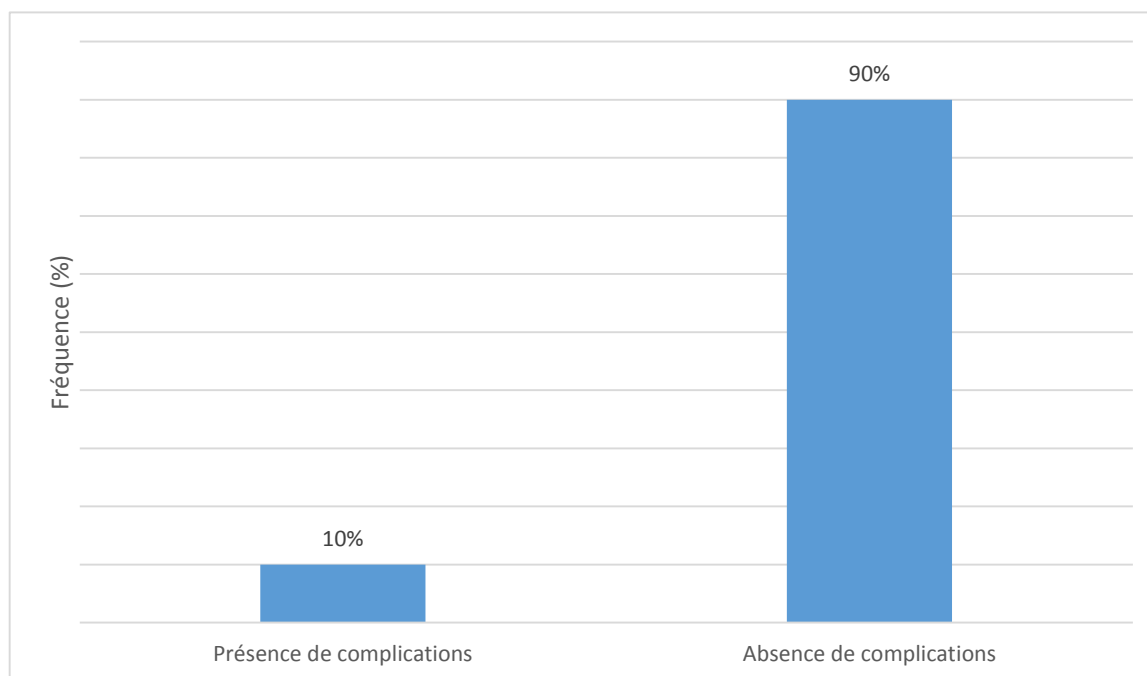
La majorité de nos patients sont mis sous antidiabétiques oraux, et le reste prend en plus, de l'insuline.



Graphe 12. Répartition des patients selon le traitement antidiabétique.

1.2.3. Répartition selon les complications micro et macrovasculaires du diabète

La répartition des sujets diabétiques selon la présence de complications dégénératives (micro et macrovasculaires) qu'ils présentent est représentée dans le **graphe 13**.



Grphe 13. Répartition des sujets diabétiques selon la présence ou l'absence de complications chroniques du DT2.

Le graphe montre que 10% de la population souffrent de complications chroniques dégénératives du DT2.

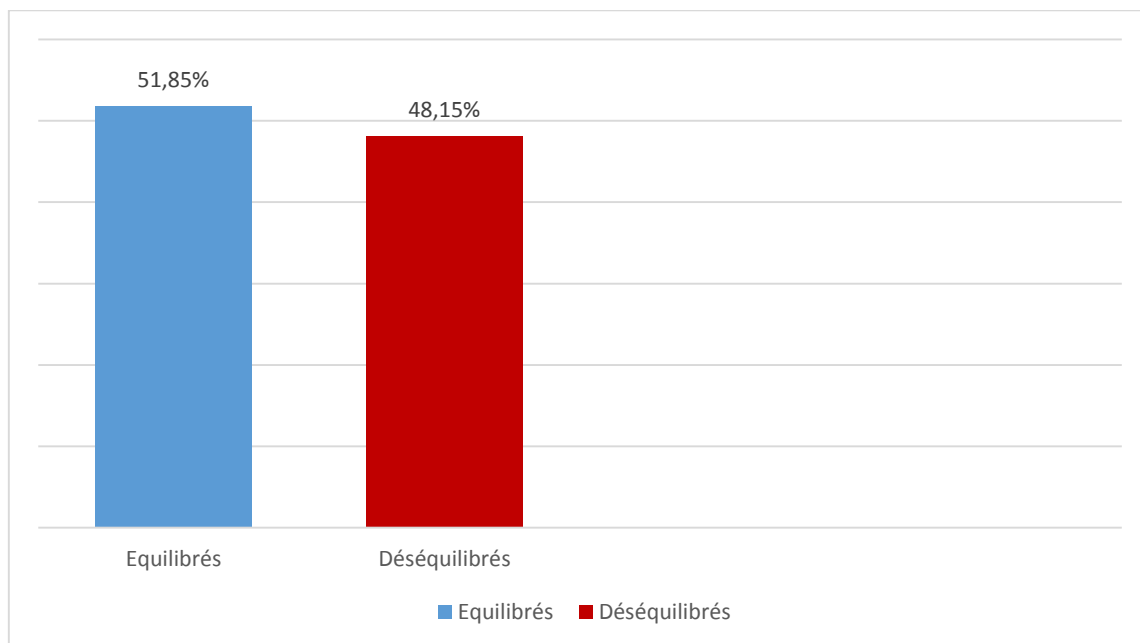
Tableau 3. Répartition des patients selon le type de complications microvasculaires et macrovasculaires qu'ils présentent.

La complication	Microangiopathies		Macroangiopathies	
	Rétinopathie	Neuropathie	AOMI	IDM
L'effectif	8	1	2	1
La fréquence (%)	9,9	1.2	2.5	1.2

1.3. Les données biologiques

1.3.1. Répartition selon l'équilibre glycémique

La répartition des sujets diabétiques selon leur équilibre glycémique est représentée dans le **graphe 16**.



Graphe 14. Répartition des patients selon l'équilibre glycémique.

Dans notre population la moyenne de l'HbA1c est de $7,49 \pm 1,5922\%$, allant de 4,9 à 13,1%.

En fonction des valeurs d'HbA1c mesurées, les patients sont répartis en deux groupes :

- Equilibrés : englobe les patients ayant une $HbA1c \leq 7\%$;
- Déséquilibrés : les patients dont l'HbA1c est $> 7\%$.

1.3.2. Répartition selon le bilan lipidique

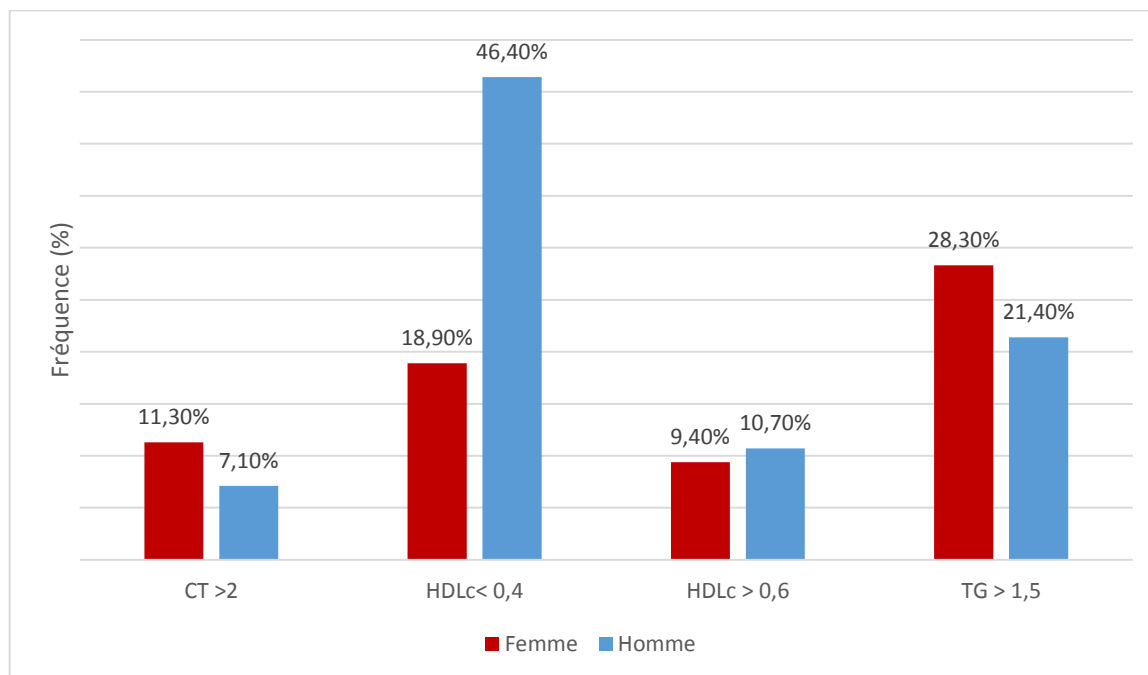
Nous retrouvons dans notre population que 9,9% des patients présentent un $CT > 2g/L$, 28,4% présentent des taux d' $HDLc < 0,4g/L$, 9,9% présentent un $HDLc > 0,6g/L$, quant au $LDLc$, 77,27% des patients présentant un risque cardiovasculaire très élevé ont un $LDLc > 0,55 g/L$, et 72,97% des patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ont un $LDLc > 0,7g/L$.

Tableau 4. Répartition selon le bilan lipidique

	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type
CT	0,19	2,61	1,54	0,4
HDLc	0,24	0,93	0,47	0,12

TG	0,33	3,29	1,22	0,54
LDLc	0,18	1,52	0,82	0,3
CT > 2	dans 9,9% des patients			
HDLc < 0,4	dans 28,4% des patients			
TG > 1,5	dans 74,1% des patients			
HDLc > 0,6	dans 9,9% des patients			
LDLc > 0,55	77,27% des patients à très haut risque cardiovasculaire			
LDLc > 0,7	72,97% des patients à haut risque cardiovasculaire			

Le pourcentage d'hommes ayant une hypo HDLémie (46,4%) est nettement supérieur à celui des femmes (18,9%) ; en revanche pour des taux d'HDL-c $\geq 0,6$, CT >2 et TG > 1,5 il n'y a pas de différence entre les deux sexes.



Graph 15. Répartition des patients selon le bilan lipidique et le sexe.

1.3.3. Variations des différents paramètres biologiques dans la population d'étude

Tableau 5. Variations des différents paramètres biologiques dans la population d'étude.

Paramètre		Nbre de patients	Moyenne
Glycémie à jeun (g/L)		81	1,43 ± 0,518
Fonction rénale	eDFG (ml/min/1,73m ²)	81	94,1 ± 24,57
	Microalbuminurie	33	14,24 ± 29,92
Métabolisme phosphocalcique	Calcium (mg/L)	79	92,08 ± 4,93
	Phosphate (mg/L)	81	31,49 ± 4,49
Uricémie (mg/L)		80	57,55 ± 14,1

1.3.4. Répartition selon les taux sanguins de la vitamine D

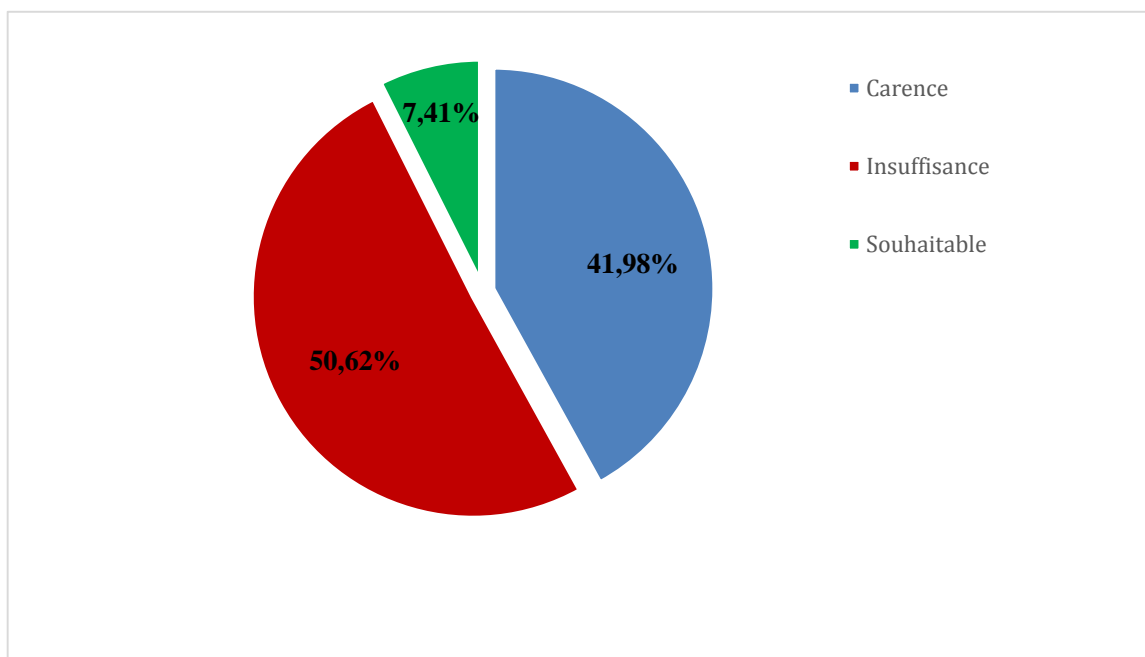
Rappel :

Tableau 6. Statut vitaminique D selon les taux sanguins en vitamine D.

Souhaitable	>30 ng/mL
Insuffisance	10-30 ng/mL
Carence	< 10 ng/mL

Notre population présente un taux moyen en vitamine D de $14,62 \pm 10,66$ ng/mL avec un taux maximum de 62,9 ng/mL et un minimum de 3,9 ng/mL.

Selon le **graphe 18** on constate que plus de 90% de notre population présente une hypovitaminose D.



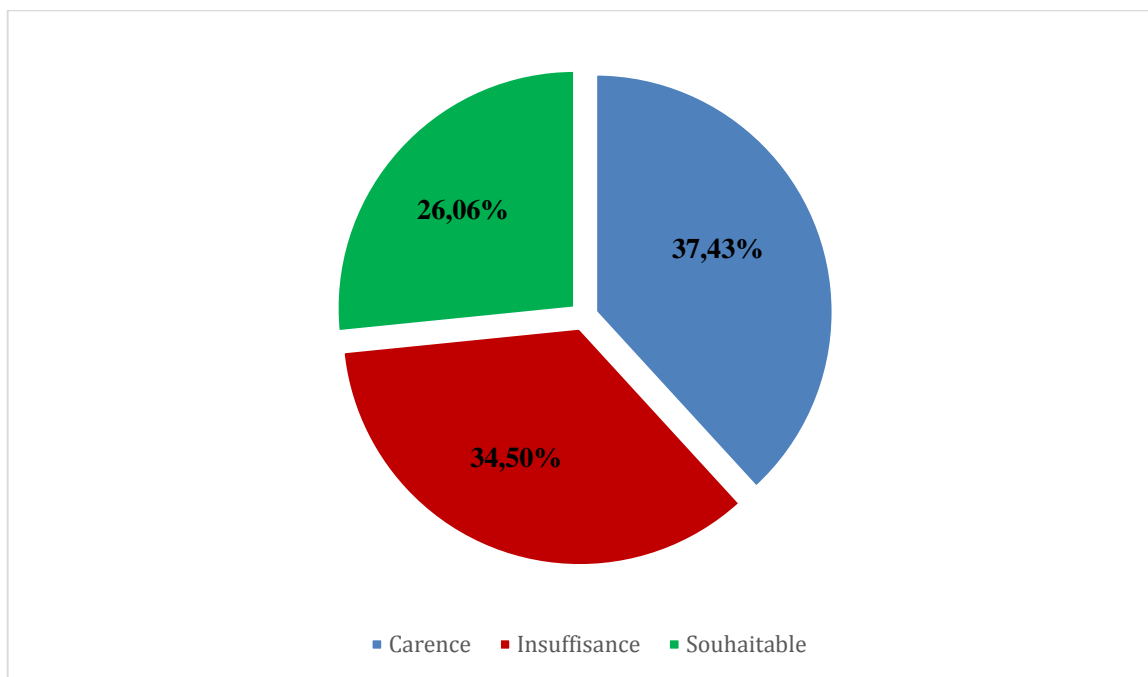
Grphe 16. Répartition des patients selon le taux sanguin de la vitamine D.

Selon le **graphe 18**, dans notre population 93% des patients sont en hypovitaminose D.

➤ **Répartition de la population témoin selon les taux de vitamine D**

Après recueil des données rétrospectives des taux de vitamines D chez une population ayant bénéficié de ce dosage au sein du Laboratoire de biochimie du CHU Nedir Mohamed de Tizi-Ouzou durant le long de l'année 2019, on a pu constater que la population témoin présente un taux moyen en vitamine D de $21,79 \pm 17,12$ ng/mL allant de 3 ng/mL à 72 ng/mL.

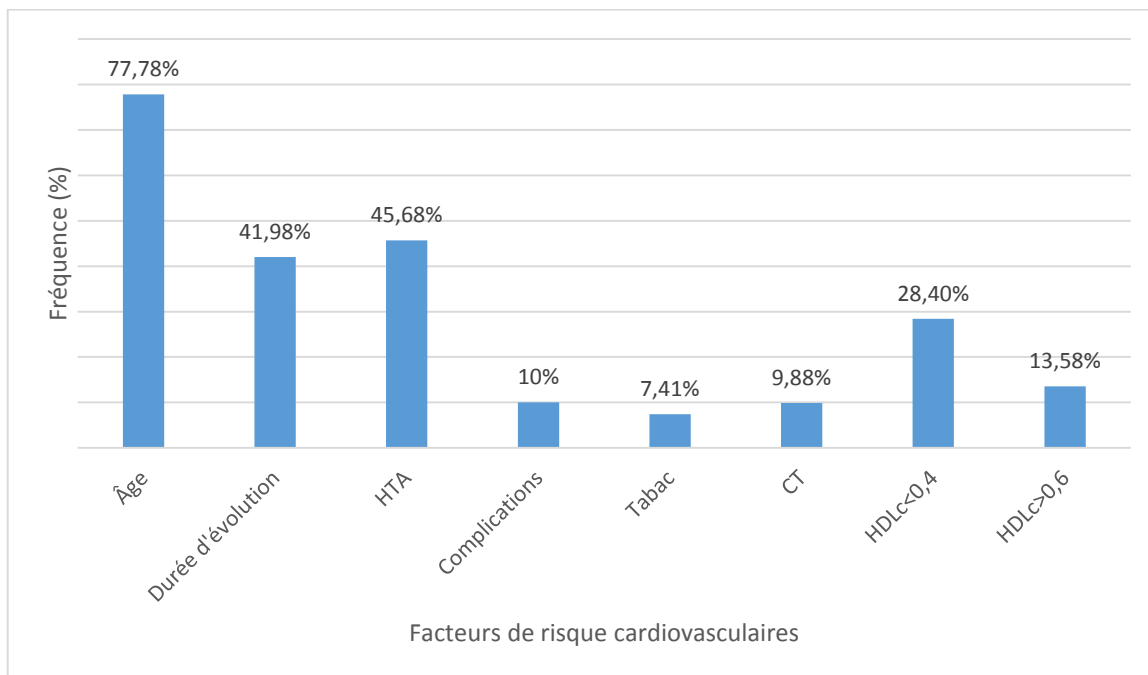
La répartition de cette population selon le statut vitaminique D est représentée dans le **graphe 19**.



Graphique 17. La répartition de la population témoin est représentée dans le graphe.

1.4. Répartition selon les facteurs de risque et le risque cardiovasculaires selon l'ESC 2019

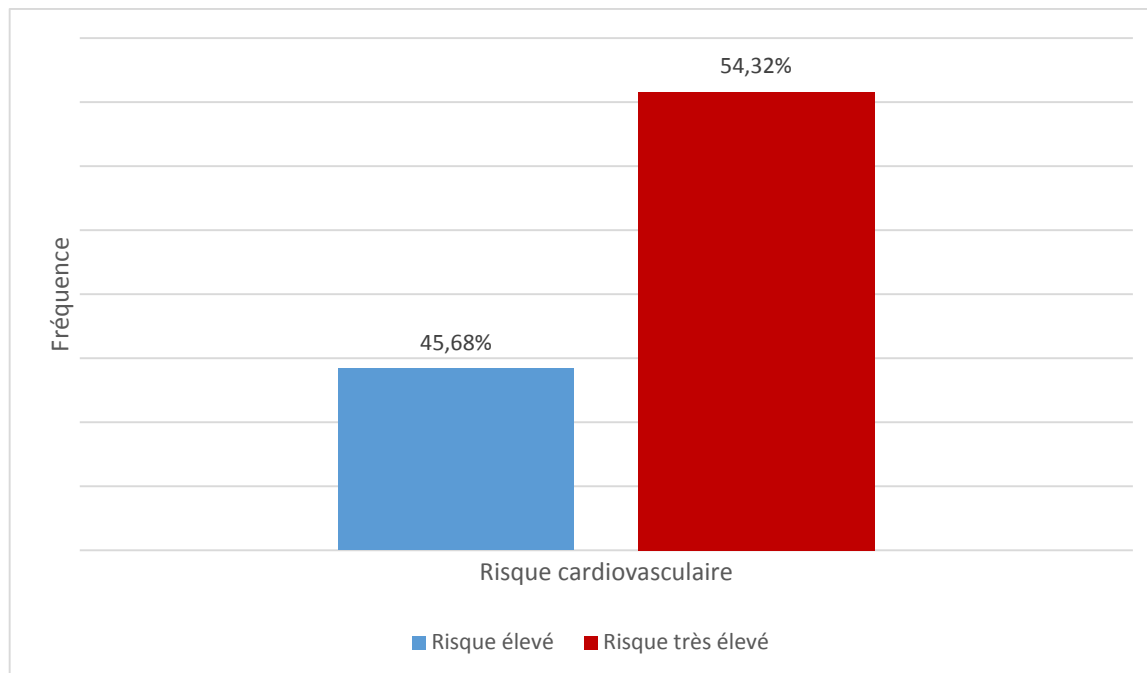
La répartition des patients selon les facteurs de risque cardiovasculaires est représentée dans le **graphe 14**.



Graphique 18. Répartition des patients selon les facteurs de risque cardiovasculaires.

Le risque cardiovasculaire a été estimé selon les recommandations ESC 2019 (**annexe VI**)

La répartition des patients selon le risque cardiovasculaire est représentée dans le **graphe 15**.

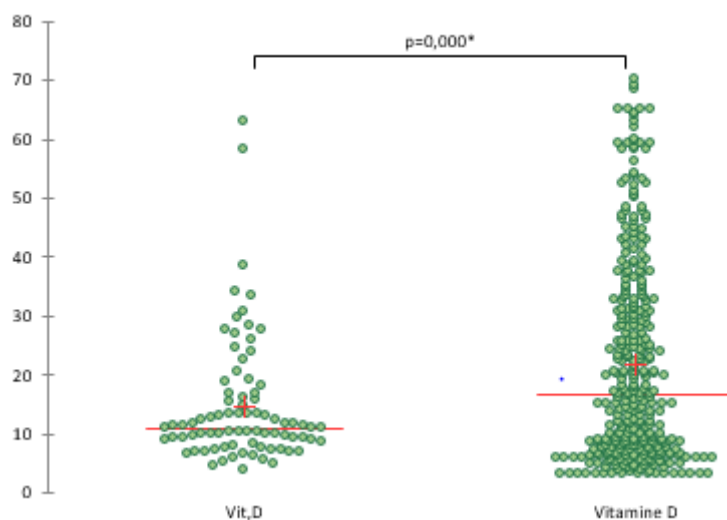


Graphe 19. Répartition des patients selon le risque cardiovasculaire.

1. Volet analytique

2.1. Statut vitaminique D des patients diabétiques par rapport à la population témoin

La répartition de la population selon les taux sériques en vitamine D et l'atteinte de DT2 est représentée dans le **graphe 20**.

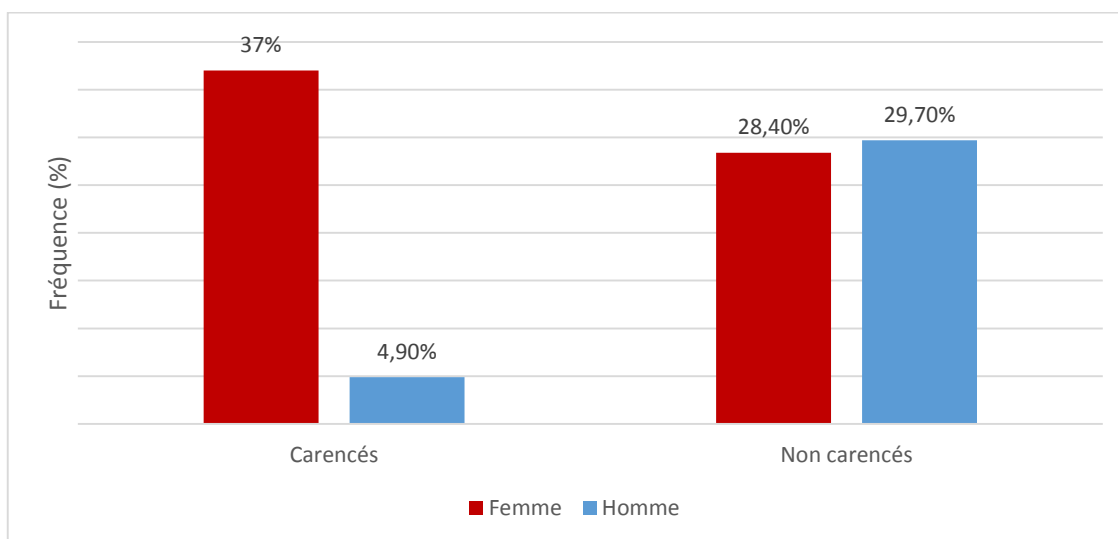


Graph 20. Répartition de la population selon les taux sériques en vitamine D et l'atteinte de DT2.

Les taux sériques de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 sont significativement ($p < 0,0001$) plus bas que chez la population témoin.

2.2. Statut vitaminique D des patients diabétiques de type 2 et sexe

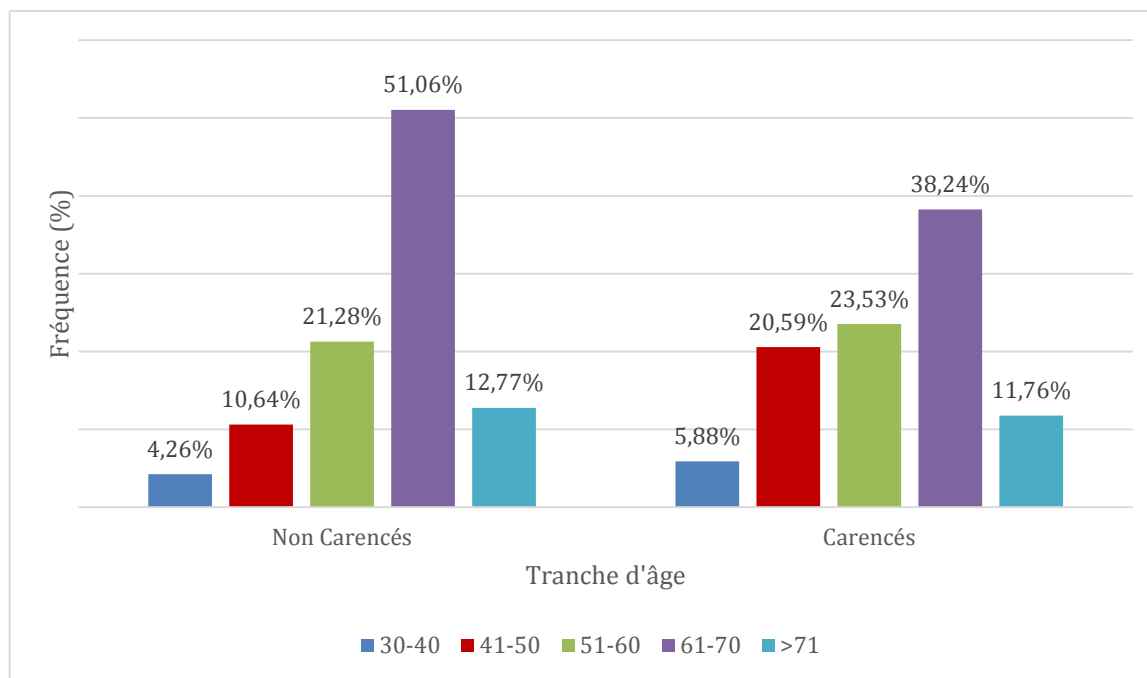
La répartition des patients selon le statut vitaminique D et le sexe est représentée dans le **graph 21**.



Graph 21. Répartition des patients selon le statut vitaminique D et le sexe.

L'étude du statut vitaminique D et le sexe chez la population diabétique a révélé que l'hypovitaminose D est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Il existe une relation statistiquement significative ($p < 0,001$) entre le statut de la vitamine D et le sexe.

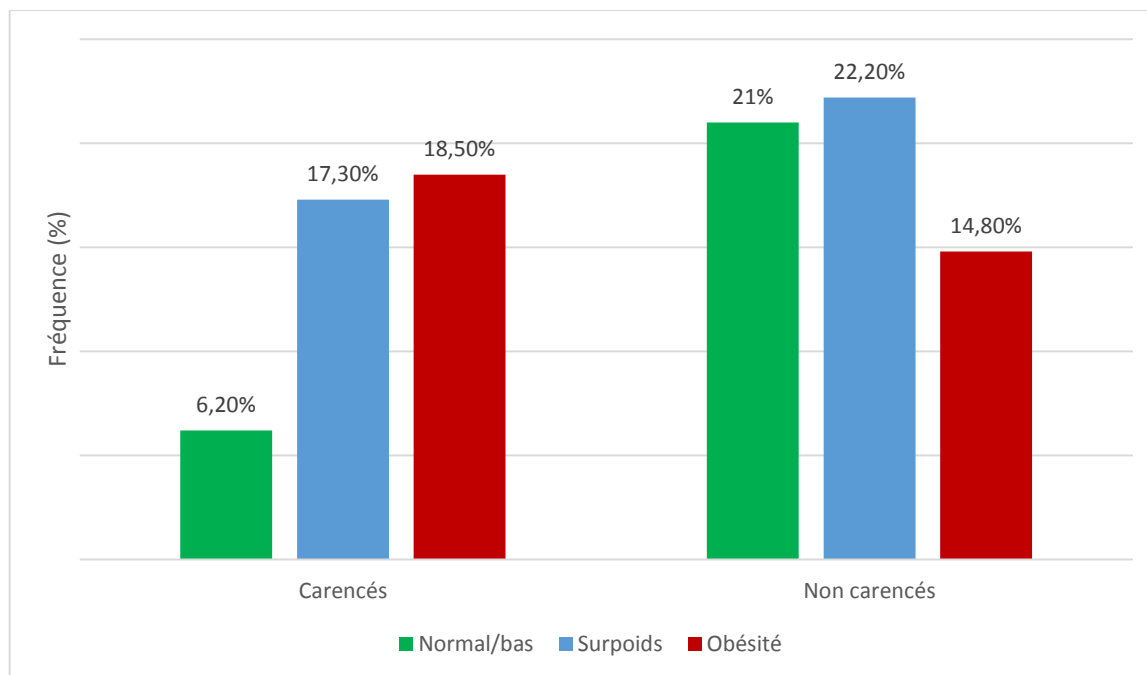
2.3. Statut vitaminique D et âge



Graphe 22. Répartition des patients selon le statut vitaminique D et la tranche d'âge.

La répartition des patients selon le statut vitaminique D et la tranche d'âge ne montre pas de différence statistiquement significative ($p=0.7$) entre ces deux variables.

2.4. Statut vitaminique D et corpulence



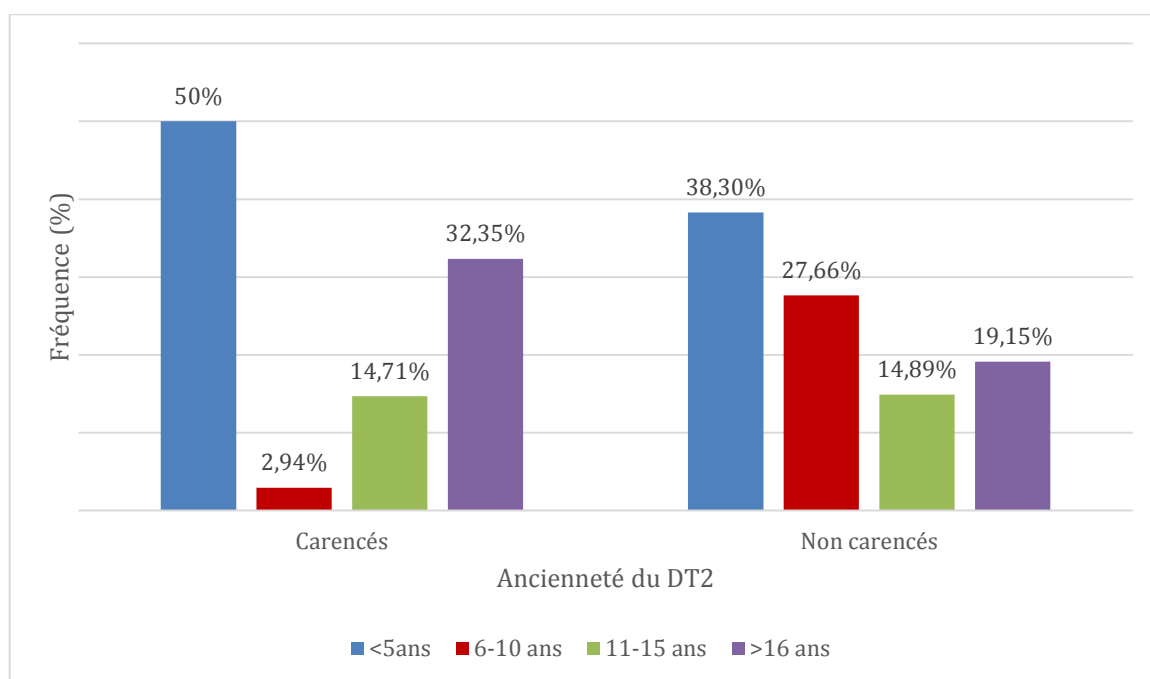
Graphe 23. Répartition des patients selon le statut vitaminique D et l'IMC.

L'étude du statut vitaminique D et l'IMC des patients diabétiques ne montre pas de différence statistiquement significative ($p=0.066$).

De même que le RTH qui ne semble pas avoir une relation statistiquement significative avec les taux sériques en vitamine D ($p= 0.921$)

2.5. Statut vitaminique D et durée d'évolution du diabète

La répartition des patients selon leur statut vitaminique D et la durée d'évolution du DT2 est représentée dans le **graphe 24**.

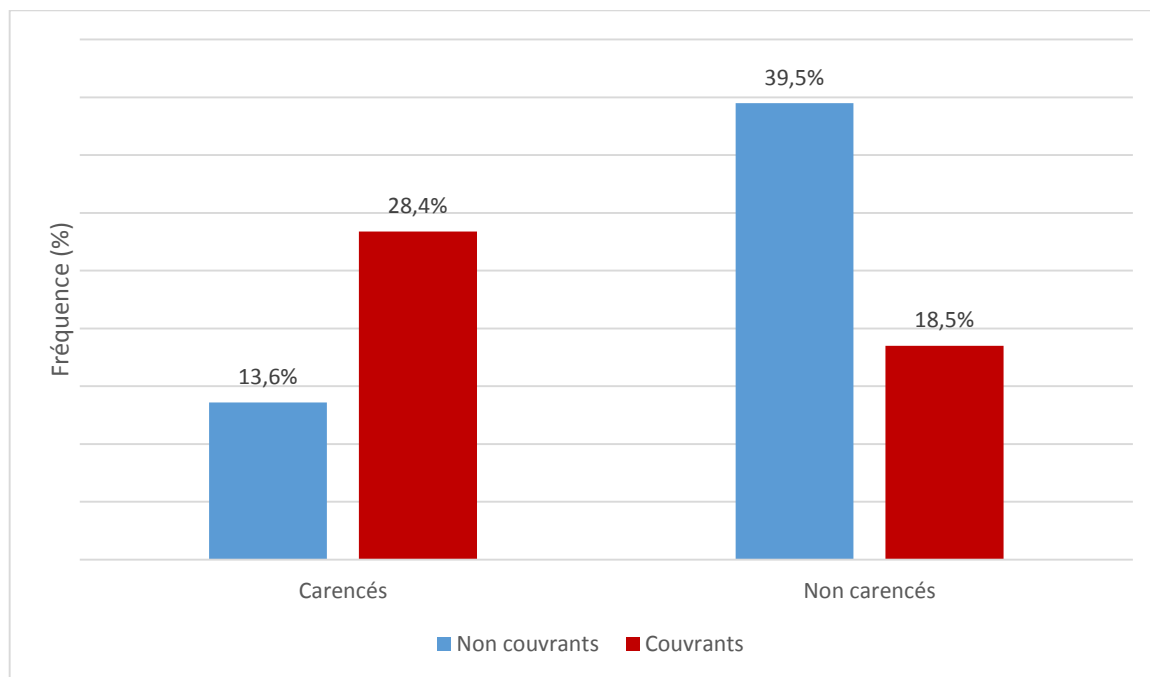


Grphe 24. Répartition des patients selon leur statut vitaminique D et la durée d'évolution du DT2.

L'analyse statistique par le test du Khi 2, montre une différence statistiquement significative ($p=0.026$) entre le statut de la vitamine D et l'ancienneté du diabète.

2.6. Statut vitaminique D et port de vêtements couvrants

La répartition des patients selon le statut en vitamine D et le port de vêtements couvrants est représentée dans le **graphe 25**.

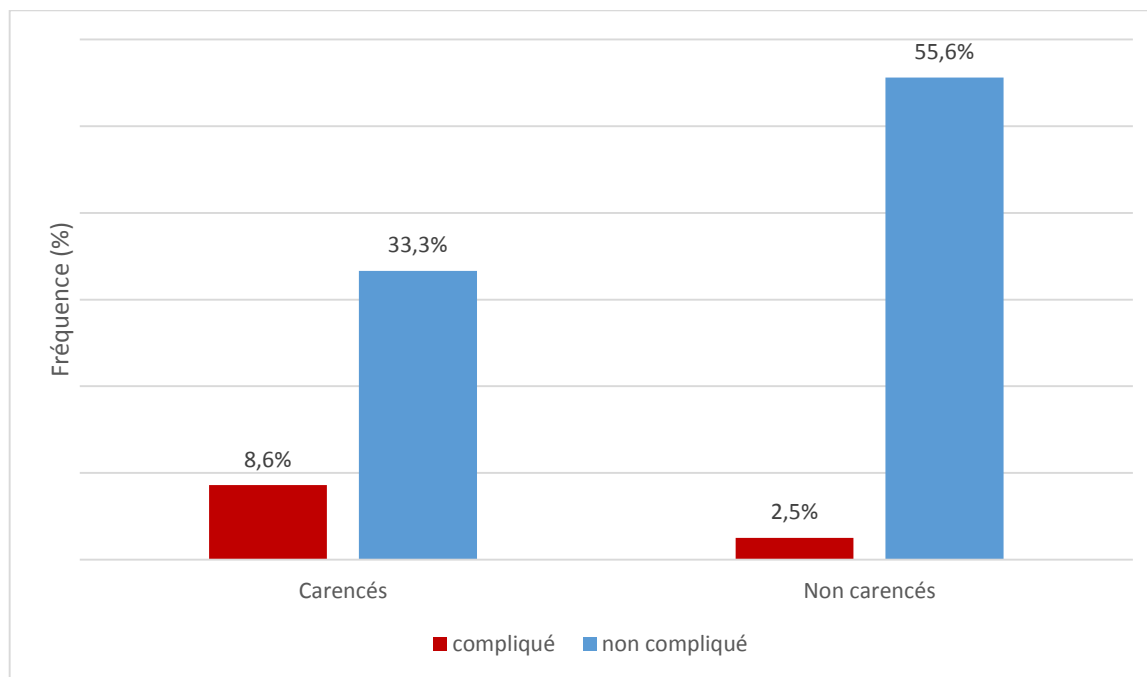


Graphe 25. Répartition des patients selon le statut en vitamine D et le port de vêtements couvrants.

L'étude de la différence entre statut vitaminique D et le port de vêtements couvrants chez la population diabétique a révélé que l'hypovitaminose D est plus fréquente chez les personnes portant des vêtements couvrants. Par conséquent, il existe une relation statistiquement significative ($p=0,002$), entre la vitamine D et le port de vêtements couvrants.

2.7. Statut vitaminique D et complications chroniques

La répartition des patients selon le statut de la vitamine D et les complications chroniques est représentée dans le **graphe 26**.

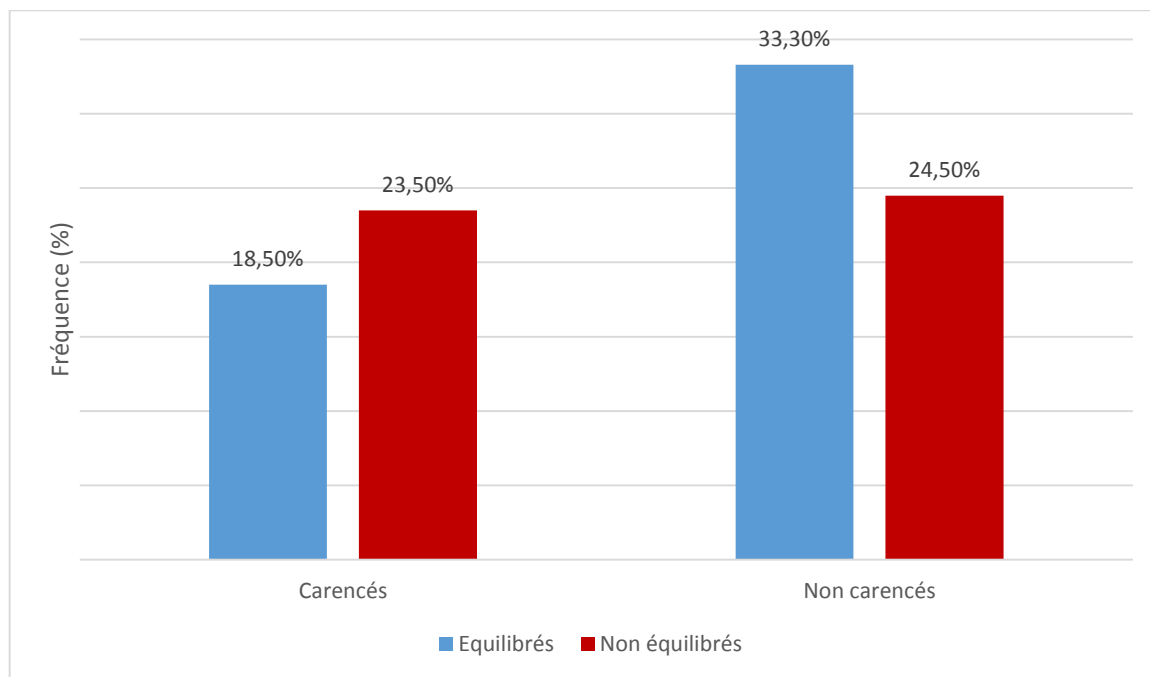


Graphe 26. La répartition des patients selon le statut de la vitamine D et les complications dégénératives.

La carence en vitamine D est plus importante chez les diabétiques présentant une ou plusieurs complications. En effet, la différence entre les taux de vitamine D et la présence de complications chez les diabétiques de type 2 est statistiquement significative ($p=0.031$).

2.8. Statut vitaminique D et l'équilibre glycémique

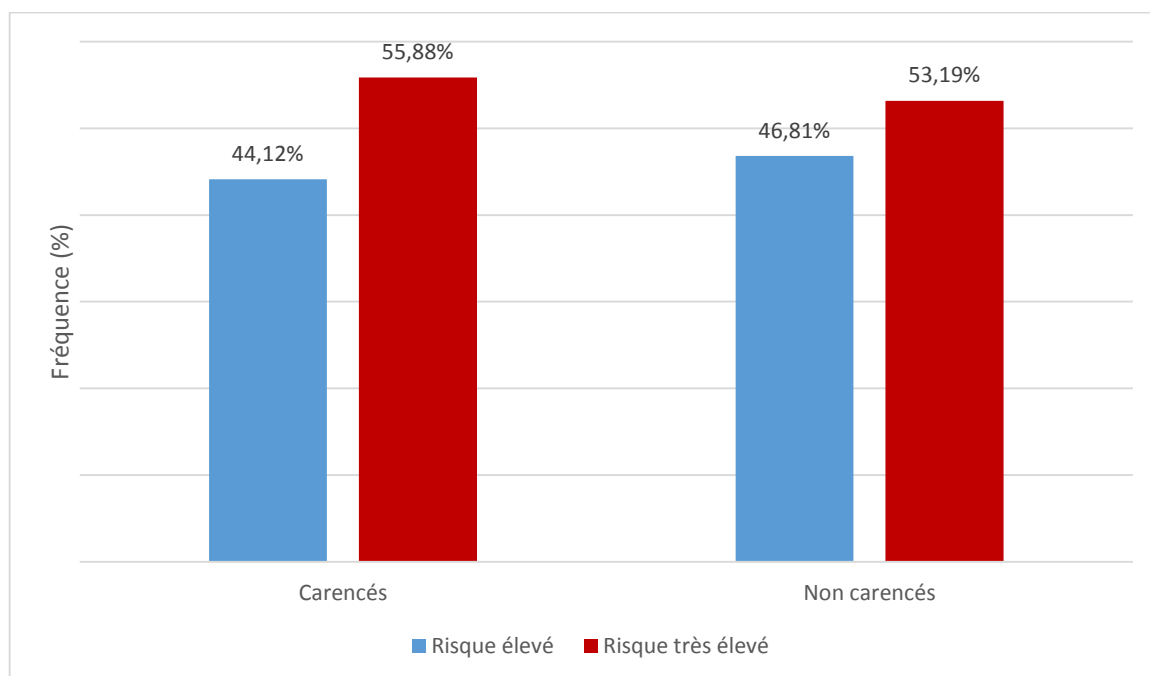
La répartition des patients selon le statut vitaminique D et l'équilibre glycémique est représentée dans le **graphe 27**.



Graphe 27. Répartition des patients selon le statut vitaminique D et l'équilibre glycémique.

On ne constate pas de différence significative ($p = 0,26$) entre les diabétiques équilibrés et non équilibrés quant à leur statut en vitamine D.

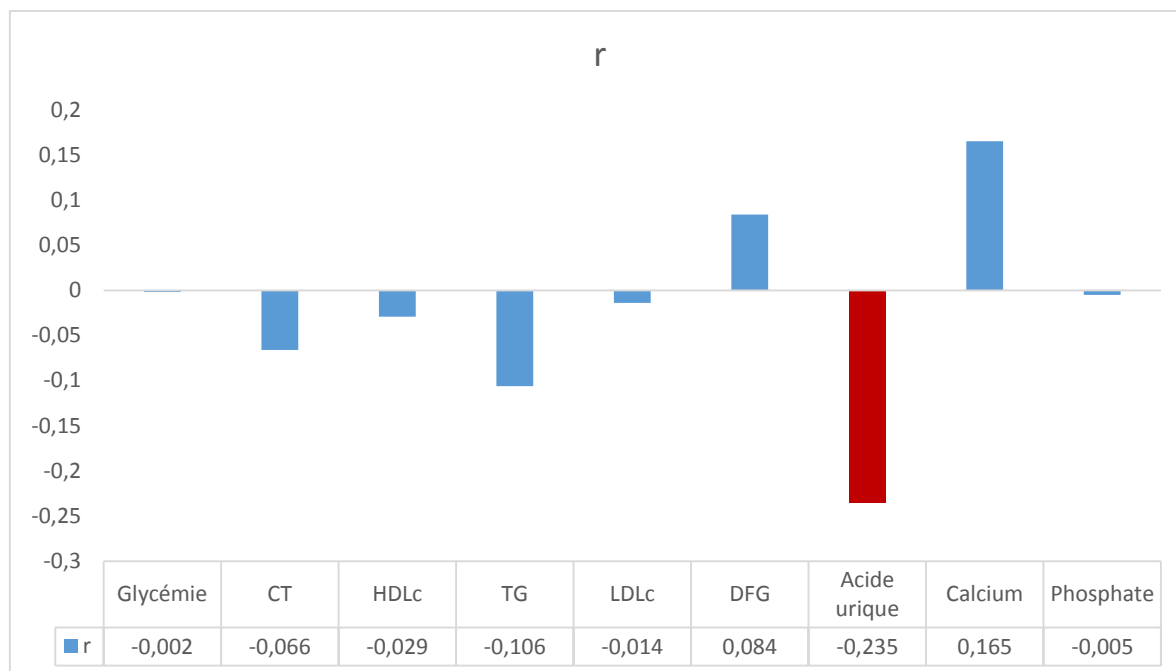
2.9. Vitamine D et risque cardiovasculaire



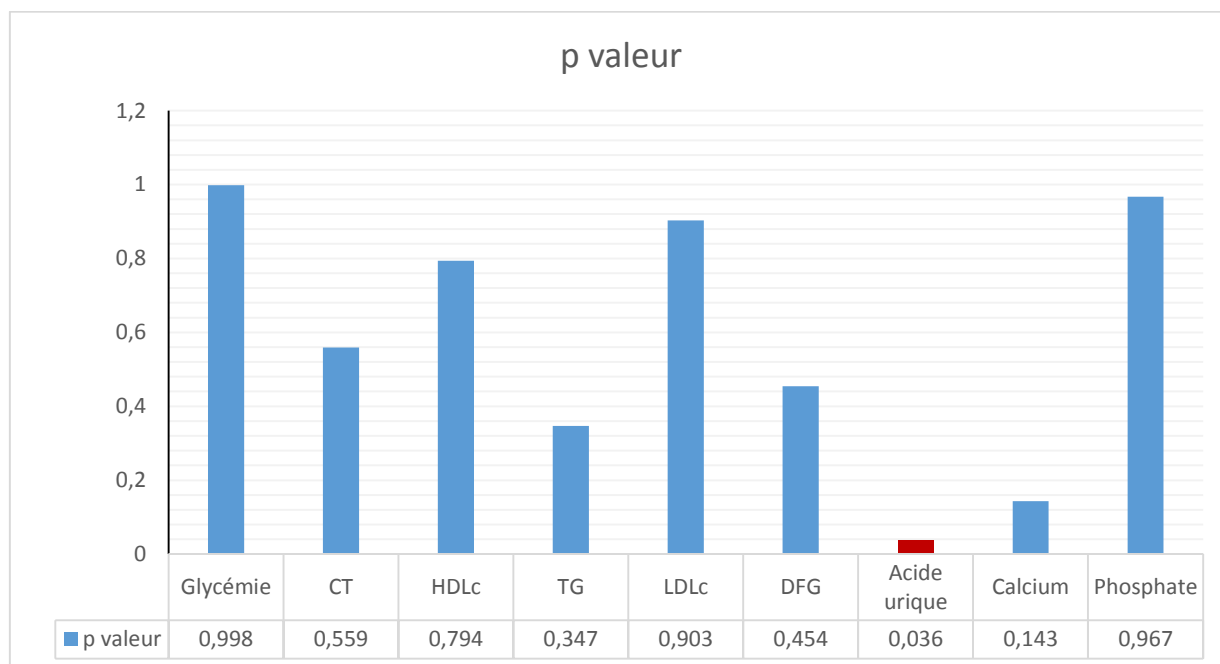
Graphe 28. Répartition des patients selon l'hypovitaminose D et le risque cardiovasculaire.

La comparaison entre le groupe des carencés et des non carencés et le risque cardiovasculaire ne montre pas de différence statistiquement significative ($p=0.825$).

2.10. Taux de la vitamine D et paramètres biologiques



Graphe 29. Coefficients de corrélation des taux sériques en vitamine D et différents paramètres biologiques.



Graphe 30. Degré de significativité de la relation entre les taux sériques en vitamine D et différents paramètres biologiques.

Comme le montre le **graphe 29** et le **graphe 30**, il n'y a pas de corrélation statistiquement significative entre les taux sériques en vitamine D et les différents paramètres biologiques ($p > 0,05$) à savoir la glycémie à jeun, le profil lipidique (CT, TG, HDLc, LDLc), la fonction

rénale et le métabolisme phosphocalcique. Toutefois, on note une faible corrélation négative ($r = -0.235$) et significative ($p = 0.036$) entre la vitamine D et l'uricémie.

2.11. Hypovitaminose D et différents paramètres biologiques

Tableau 7. Comparaison des moyennes des différents paramètres biologiques entre les patients carencés et ceux non carencés en vitamine D.

		Carencés (N=37)	Non carencés (N=47)	P
Glycémie		1,47 ± 0,62	1,4 ± 0,43	0.6
Profil lipidique	CT	1,56 ± 0,42	1,53 ± 0,4	0.708
	TG	1,28 ± ,60	1,19 ± 0,56	0.493
	HDLc	0,50 ± 0,12	0,46 ± 0,12	0.197
	LDLc	0,80 ± 0,32	0,83 ± 0,30	0.67
BPCa	Calcium	91,30 ± 4,80	92,51 ± 5,65	0.32
	Phosphate	32,38 ± 5,14	30,85 ± 3,88	0.149
DFG		91,74 ± 24,12	95,81 ± 25	0.466
Acide urique		57,85 ± 13,39	57,33 ± 14,75	0.868

Il n'y a pas de différence significative ($p > 0.05$) entre le statut en vitamine D et les autres paramètres cliniques et biologiques dans les deux groupes (carencés et non carencés) de notre population.

Chapitre III :

Discussion

Discussion

1. Limites de l'étude

La réalisation de cette présente étude a été confrontée à des limites, on cite essentiellement :

- ❖ Le nombre réduit des patients explique que plusieurs résultats étaient non significatifs, une étude sur une série plus grande serait d'un grand intérêt ;
- ❖ Biais de prévarication : mensonges et omissions volontaires quant à la consommation du tabac, de l'alcool et l'exposition au soleil ;
- ❖ Biais de mémorisation dû à l'âge avancé des patients : durée d'évolution du DT2 ;
- ❖ Les prélèvements sanguins ont été effectués en hiver, ce qui explique en partie la grande prévalence de l'hypovitaminose D, un dosage de la vitamine D chez cette population en été serait d'un grand intérêt ;
- ❖ Le dosage de la PTH, pouvant être influencée par la vitamine D, n'a pas pu être réalisé par cause du manque de réactif de dosage ;
- ❖ Les résultats du dosage de la microalbuminurie et la créatinurie n'ont pas pu être exploités dans la partie analytique de l'étude suite au manque de prélèvements d'urine dû à la situation sanitaire et au manque de la coopération des patients ;
- ❖ Le risque cardiovasculaire n'a pu être comparé à d'autres données de la littérature l'évaluant selon les recommandations de l'ESC par manque de données étudiant la relation de ce risque chez le diabétique de type 2 ayant une hypovitaminose D.

2. Discussion des résultats

2.1. Description de la population

A la lumière des données épidémiologiques concordantes qui rapportent une relation entre l'hypovitaminose D et le diabète de type 2, nous avons réalisé cette étude portant sur le statut en vitamine D chez une population de 81 diabétiques de type 2 connus et consultants à la polyclinique nouvelle-ville de Tizi-Ouzou.

2.2. Diabète de type 2 et sexe

Nos résultats montrent que le diabète touche les deux sexes avec une prédominance féminine (65,43% pour les femmes et 34,57% pour les hommes). Toutefois, ces résultats ne permettent pas d'affirmer qu'il y a un lien particulier entre le DT2 et le sexe féminin, certaines explications trouvées dans la littérature impliquent la longévité du sexe féminin par rapport au sexe masculin. Mais aussi faut-il ajouter que les critères de recrutement sont différents d'une étude à une autre. Cependant, les résultats de cette étude concordent avec l'étude DiabCare, étude de cohorte EpiDiaM, l'étude de Abdsaleem et *al.* en Tunisie et Diallo et *al.* en République de Guinée.

Tableau 8.Répartition des patients selon le sexe dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	Hommes	Femmes	Réf.
Notre étude (Algérie, 2020)	81	28	53	-
DiabCare (Algérie, 2018)	14 609	5 526 (37,83%)	9 083 (62,17%)	[60]
EpiDiaM (Maroc, 2015)	1196	26,3%	77,7 %	[175]
Abdesselem et al. (Tunisie, 2014)	100	44 (44%)	56 (56%)	[176]
Diallo et al. (République de Guinée, 2012)	272	84 (30,88)	188 (69,12%)	[177]

Par contre, l'étude de ZAOUI et *al.* rapportent que les hommes sont 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 ce qui pourrait favoriser une insulino-résistance impliquée dans la physiopathologie du DT2 (2).

2.3.Diabète de type 2 et âge

Le DT2 était souvent considéré, à tort, comme la maladie des personnes âgées. Cependant, une littérature bien documentée s'appuie sur les progrès de la recherche médicale de ces dernières années pour affirmer l'incidence du DT2 dans la population jeune [66]. Toutefois, il reste toujours vrai que le risque de développer un diabète augmente avec l'âge. Notre série est cohérente avec les autres études faites objectivant un âge moyen des patients autour de 60 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge entre 61 et 70 ans. Les travaux avec lesquels nos résultats concordent sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 9. Répartitions des patients selon l'âge dans différentes études.

Etude	Nombre de patients	Moy. d'âge (années)	Tranche d'âge	Ref.
Notre étude (Algérie, 2020)	81	59,94 ± 10,674	61-70	
DiabCare (Algérie, 2018)	14 609	60,3 ± 10,6	-	[60]
EpiDiaM (Maroc, 2015)	1196	57,5± 10,4	50-60	[175]
Abdesselem et al. (Tunisie, 2014)	100	56,4 ± 8,4	55-65	[176]
Diallo et al. (Guinée, 2012)	272	56,4 ± 11,1		[177]

2.4.Diabète de type 2 et corpulence

Dans notre cohorte 72,84% ont présenté une corpulence supérieure à la normale avec un IMC moyen de $28,64 \pm 5.93 \text{Kg /m}^2$. Ceci concorde avec plusieurs autres travaux (**Tableau 8**) mettant en évidence le surpoids chez le diabétique de type 2.

Tableau 10. Répartitions des patients selon l'IMC dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	Moy. IMC (Kg /m²)	Ref.
Notre étude (Algérie, 2020)	81	28,64 ± 5.93	
DiabCare (Algérie, 2018)	14 609	28,9 ± 4,9	[60]
Abdesselem (Tunisie, 2014)	100	30,5 ± 5,7	[176]
Zeghari et al. (Maroc, 2016)	1960	29,15 ± 3,2	[179]

2.5. Etude de l'hypovitaminose D chez le diabétique de type 2

La plupart des publications réalisées à ce jour rapportent la haute prévalence de l'hypovitaminose D chez le diabétique de type 2. Dans notre population, le taux moyen de la 25OHD est de $14,62 \pm 10,66$ ng/mL, 93% de nos patients présentent une carence ou une insuffisance en vitamine D ce qui rejoint d'autres études (**Tableau 9**).

En effet, Yu et *al.* [180] ont trouvé, dans une population coréenne comprenant 276 patients DT2, une concentration moyenne de 25OHD de $12,9 \pm 0,4$ ng/ml, avec une prévalence du déficit ou de la carence en Vitamine D de 98 %. De plus, la 25OHD est significativement plus basse chez les patients diabétiques comparativement au groupe contrôle (moyenne de la 25OHD de $15,4 \pm 0,5$ ng/ml ; $p < 0,01$). Dans l'étude japonaise de Suzuki et *al.* [181], la concentration moyenne de la 25OHD chez les patients diabétiques était de $17,0 \pm 7,1$ ng/ml, mais n'était pas statistiquement différente de la population générale ($17,5 \pm 3,6$ ng/ml), avec une prévalence de l'hypovitaminose D < 20 ng/ml de 70,6 %. Dans l'étude de Safi et *al.* [182], la valeur moyenne de la 25OHD est de $10,95 \pm 6,99$ ng/ml et 98,1 % des patients présentent un déficit ou une carence en vitamine D. Dans une étude tunisienne de Oueslati et *al.* [183] le taux moyen de vitamine D était de $9,31 \pm 7,7$ et 88% des patients présentaient une vitamine D basse. Nobécourt et *al.* [184] retrouvent également, dans une population diabétique française, une carence en vitamine D (< 30 ng/ml) dans 93 % des cas.

Tableau 11. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 dans différentes études.

Etude	Nbre de patients	Moy. vit D (ng/ml)	Prév. de l'hypovit. D.	Ref.
Notre étude (Algérie, 2020)	81	$14,62 \pm 10,66$	93%	
Abdsaleem et <i>al.</i> (Tunisie, 2014)	100	$17,5 \pm 9,8$	86%	[185]
Abainou (Maroc)	100	14,98	94%	[186]
Karrou (Maroc)	229	$14,27 \pm 7,30$	90%	[187]
Lee et <i>al.</i> (Corée, 2012)	305	$11,26 \pm 6,13$	85,9%	[188]
Oueslati et <i>al.</i> (Tunisie, 2011)	40	$9,31 \pm 7,7$	100%	[183]
Safi et <i>al.</i> (Maroc, 2014)	211	$10,95 \pm 6,99$	98,1%	[182]

Sipahi et al. (Turquie, 2016)	1,463	18.1 ± 15.5	77%	[189]
Song et al. (2013)	4,996	-	41.6%	[190]
Velayoudom-Cephise et al. (Guadeloupe,)	277		42,6 %.	[191]
Yilmaz et al. (Turquie, 2012)	171		81,3%	[192]
Nobecourt et al. (France, 2011)	638		93%	[184]

2.5.1. Hypovitaminose D et sexe

On a trouvé une relation statistiquement significative ($p < 0.001$) entre le statut de la vitamine D et le sexe féminin. Dans notre pays, l'Algérie, compte tenu des habitudes vestimentaires et culturelles, ainsi que l'utilisation de crèmes solaires, les femmes sont plus touchées par la carence et le déficit en vitamine D.

Nos résultats concordent avec les études menées par Safi et al. [182], Sipahi et al. [189] Chonchol et al. [193] Yiu et al. [194]

Tableau 12. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon le sexe.

Etude	Nbre de patients	p valeur	Ref.
Notre étude (Algerie, 2020)	81	< 0.0001	
Safi et al. (Maroc, 2015)	211	< 0.001	[182]
Sipahi et al. (Turquie, 2016)	1,463	0.003	[189]
Chonchol et al. (USA, 2007)	20 000	< 0.0001	[193]
Yu et al (Corée, 2012)	276	< 0.01	[180]
Yiu et al. (Chine)	282	< 0.0001	[194]
Isaia et al. (Italie, 2001)	799	0.008	[195]

Contrairement à l'étude de Yilmaz et al. qui n'ont pas mis en évidence une relation significative ($p > 0.05$) entre les taux en vitamine D et le sexe [192].

2.5.2. Hypovitaminose D et âge

La synthèse cutanée de la vitamine D sous l'effet des UVB diminue avec l'âge du fait de la diminution de la concentration de 7-DHC dans les couches profondes de l'épiderme. Toutefois, Dans le travail qu'on a mené, on n'a pas pu trouver une corrélation significative entre les taux bas en vitamine D et l'âge avancés des patients. Ces résultats concordent avec certaines études (Yu *et al.* [180], Chonchol *et al.* [193], Lee *et al.* [188], Velayoudom-Cephise *et al.* [191]) mais pas avec d'autres (Safi *et al.* [182]). Ce qui peut être expliqué par le nombre réduit de notre échantillon.

Tableau 13. Répartitions des patients diabétiques diabétique de type 2 hypovitaminiques D selon l'âge.

Etude	Nbre de patients	Moy. d'âge (années)	p value	Ref.
Notre étude (Algérie, 2020)	81	59,94 ± 10,674	0,936	
Yu <i>et al.</i> (Corée, 2012)	276	58.8±0.7	0,33	[180]
Chonchol <i>et al.</i> (USA, 2017)	14 679	-	<0.0001	[193]
Lee <i>et al.</i> (Corée, 2012)	305	54.36 ± 12.95	>0.05	[188]
Velayoudom-Cephise (Guadeloupe, 2011)	277	64	>0.05	[191]
Yilmaz <i>et al.</i> (Turquie, 2012)	171	56.52 ±10.51	0.622	[192]
Safi <i>et al.</i> (Maroc, 2015)	211	52,9 ± 1,3	0,05	[182]

2.5.3. Hypovitaminose D et corpulence

La surcharge pondérale est retrouvée chez plus des 2/3 de notre population. Dans la littérature, avoir un IMC supérieur à 25kg/m² apparait comme un facteur de risque d'hypovitaminose D. Celle-ci est interprétée comme la conséquence d'une moindre disponibilité de la vitamine D alimentaire ou issue de la photosynthèse en rapport avec une séquestration dans le tissu adipeux. Dans notre étude, on n'a pas trouvé de corrélation significative entre les taux de la vitamine D et les valeurs de l'IMC, comme l'ont montré Yilmaz *et al.* [192], et Yu *et al.* [180] dans leurs études. Ceci pourrait être expliqué par la taille réduite de notre cohorte. Cependant, une

corrélation négative et significative entre le taux de la 25OHD et l'IMC ont été retrouvés dans l'étude de Safi *et al.* [182] (**Tableau 12**).

Tableau 14. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon l'IMC.

Etude	Nbre de patients	Moy. IMC (Kg/m²)	p valeur	Ref.
Notre étude (Algérie, 2020)	81	28,64 ± 5.93	0.07	
Safi <i>et al.</i> (Maroc, 2015)	211	27,0 ± 5,2	0,01	[182]
Yilmaz <i>et al.</i> (Turquie, 2012)	171	28.3	0.167	[192]
Yu <i>et al.</i> (Corée, 2012)	276	25.2±0.2	0.14	[180]

2.5.4. Hypovitaminose D, exposition au soleil et port de vêtements couvrants

L'exposition solaire est la source principale de synthèse cutanée de vitamine D. En effet, une exposition des jambes et des bras (avec protection solaire sur le visage), durant 5 à 30 minutes, deux fois par semaine entre dix et quinze heures est recommandée. Et certaines conditions d'exposition (vêtements couvrants, crèmes solaires...) constituent la raison majeure de l'hypovitaminose D. Dans notre échantillon aucune relation entre l'exposition solaire et le statut vitaminique D n'a pu être mise en évidence. Ceci rejoint l'étude de Ait Abderramane, qui n'a pas trouvé de corrélation entre le statut vitaminique D et l'exposition solaire durant les journées de travail. Cependant, cette même étude a objectivé une corrélation significative entre la vitamine D et l'exposition au soleil durant les journées du week-end [196]. Nos résultats pourraient être expliqués par la taille réduite de l'échantillon, et l'absence d'exposition solaire aux heures recommandées, ainsi que le manque de précisions de nos données quant aux conditions et heures d'exposition au soleil.

En outre, le port de vêtement couvrants constitue un facteur de risque majeur d'hypovitaminose D, et une corrélation statistiquement très significative ($p < 0,05$) avec le statut vitaminique D de nos patients a été mise en évidence. Le taux moyen de 25OHD est significativement plus faible chez ceux qui portent des vêtements couvrants. Ces résultats concordent avec le travail de Ait Abderrehmane [196] chez une population algérienne. Ceci s'explique par la prédominance

féminine de notre population. En effet, le port de voile et les habitudes culturelles favorisent la diminution de l'exposition solaire.

2.5.5. Hypovitaminose D et durée d'évolution

Tableau 15. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon la durée d'évolution du DT2.

Etude	Nbre de patients	Moy. (année)	P valeur	Ref.
Notre (Algérie, 2020)	81	9,71 ± 7,95	0.026	-
Safi (Maroc, 2015)	211	10,8 ± 7,8	NS	[182]
Yilmaz (Turquie, 2012)	171	10.12 ± 7.96	0.014	[192]

Les résultats de notre travail ont objectivé une relation statistiquement significative ($p=0.026$) entre la durée d'évolution du diabète et les concentrations sériques en vitamine D, ceci concorde avec les résultats des études de Yilmaz *et al.* [192] et Yiu *et al.* [194] menées respectivement chez des populations turcs et chinoises. Contrairement à l'étude de Safi *et al.* [182] chez une population marocaine.

2.5.6. Hypovitaminose D et complications dégénératives

La fréquence des complications dégénératives du DT2 a une relation statistiquement significative avec la carence en vitamine D ($p=0.031$). Toutefois, l'analyse des données des complications microvasculaires et macrovasculaires isolées n'a pas révélé de relation significative ($p>0.05$), comme dans l'étude de Abainou *et al.* ($p=0.3$) [186]. Ce qui peut être expliqué par la taille réduite de notre échantillon et le manque de données précises sur l'ancienneté de l'hypovitaminose D. Cependant, les travaux de Safi *et al.* [182] Zoppini *et al.* [197], Bajaj *et al.* [198] ont montré une relation significative entre l'hypovitaminose D et les complications microvasculaires.

2.5.7. Hypovitaminose D et risque cardiovasculaire

De plus en plus de preuves suggèrent que des niveaux insuffisants de vitamine D peuvent prédisposer les diabétiques à développer des événements cardiovasculaires mettant en jeu leur pronostic vital. Ainsi Muscogiuri et *al.* démontrent dans leur étude que la vitamine D a un effet indirect sur le risque cardiovasculaire médié par les différents facteurs de risque (DT2, durée d'évolution, sexe, âge....) [199].

L'étude qu'on a menée n'a pas trouvé de relation entre ces taux bas et le risque cardiovasculaire. Ceci pourrait être expliqué par le manque de données, la courte durée de l'étude, la difficulté de l'estimation de ce risque, ainsi que la taille réduite de notre échantillon.

2.5.8. Hypovitaminose D et équilibre glycémique

Dans la littérature, l'hypovitaminose D était souvent associée au mauvais équilibre glycémique défini par les valeurs de la glycémie à jeun, et de l'HbA1c. Dans notre étude les résultats sont comme suit :

2.5.8.1. Hypovitaminose D et glycémie à jeun

La moyenne de la GAJ de nos patients est relativement élevée, ceci est probablement dû au mode de vie (sédentarité) et aux habitudes alimentaires de notre population. Cependant, on n'a pas mis en évidence une corrélation entre les taux de la vitamine D et la glycémie à jeun. Nos résultats concordent avec les études menées par Oueslati et *al.* [183] en Tunisie, Safi et *al.* [182] au Maroc. Contrairement à celle menée par Yu et *al.* [180] chez une population coréenne où ils ont eu une corrélation négative et significative.

Tableau 16. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon la glycémie à jeun.

Etude	Nbre de patients	Moy. Gly. (g/l)	p valeur	Ref.
Notre étude (Algérie, 2020)	81	1,43 ± 0,518	0,988	
Oueslati (Tunisie, 2011)	40	-	0,373	[183]

Safi (Maroc, 2014)	211	1,76 ± 0,74	0,47	[182]
Yu (Corée, 2012)	276	1,75±0.4	<0.01	[180]

2.5.8.2.Hypovitaminose D et HbA1c

Une relation significative entre le statut en vitamine D et les taux d'HbA1c n'a pas pu être mise en évidence dans notre cohorte. Ces résultats sont similaires à ceux de Oueslati *et al.* [183], Safi *et al.* [182] Minambres *et al.*, Yiu *et al.* [194] Zoppini *et al.* [197] mais pas avec les résultats de Yilmaz *et al.* [192], Yu *et al.* [180] Suzuki *et al.* [181] Aljabri *et al.* [200] qui ont pu démontrer une relation significative entre ces deux paramètres. L'absence de corrélation dans notre échantillon peut être expliquée par sa taille réduite.

Tableau 17. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon l'HbA1c.

Etude	Nbre de patients	Moy. HbA1c	p valeur	Ref.
Notre étude (Algérie,2020)	81	7,49 ± 1,5922	0,26	
Oueslati (Tunisie, 2011)	40	-	0,978	[183]
Safi (Maroc, 2014)	211	8,85 ± 1,96	0,8	[182]
Yilmaz (Turquie, 2012)	171	8.58 ± 1.85	0.026	[192]
Minambres (Espagne, 2014)	63	9.44 ± 2.15	0.660	[201]
Yiu et al (Chine,)	282	7.75 ±1.44	0.53	[194]
Zoppini (Italie, 2015)	715		0.114	[197]

Suzuki (Japon, 2006)	281	7.7 ± 1.4	0.013	[181]
Yu (Corée, 2012)	276	9.3±0.1	<0.01	[180]
Aljabri (Arabie Saoudite ,2019)	2440	7.7 ±1.9	<0.0001	[200]

2.5.9. Hypovitaminose D et profil lipidique

Dans notre travail, il n'y a pas de différence significative entre le statut en vitamine D et les paramètres du profil lipidiques (CT, TG, HDLc, LDLc) chez les diabétiques de type 2. Ces résultats concordent avec ceux rapportés dans l'étude marocaine de Safi *et al.* et celle de Yilmaz *et al.*, en Turquie. Cependant dans l'étude Émiratie de Sadiya *et al.*, les résultats indiquent qu'il existe une relation négative entre la vitamine D et le CT, les TG, le LDLc et une relation positive avec le HDLc contrairement à Abdessalem *et al.* en Tunisie qui ont trouvé une relation négative avec les taux du HDLc. D'autres associations avec les paramètres lipidiques ont été retrouvées avec les TG dans une étude faite en Iran par Saedisomeolia *et al.*

Tableau 18. Répartition de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 selon le profil lipidique.

Etude	Nbre de patients	p valeur				Ref
		CT	HDLc	LDLc	TG	
Notre étude (Algérie, 2020)	81	0,56	0,79	0,9	0,35	
Bashir et al. (Pakistan)	168	<0.001	0.69	0.019	0.005	[202]
Abdessalem (Tunisie)	171	NS	0.029	NS	NS	[185]
Saedisomeolia et al. (Iran)	108	0.44	0.85	0.71	0.01	[203]
Safi (Maroc, 2015)	211	0.9	0.4	0.26	0.07	[182]
Xie (Chine)	351	0.8	0.805	0.856	0.07	[204]

Sadiya (UAE)	309	<0.001	0.16	<0.001	<0.001	[205]
---------------------	------------	------------------	-------------	------------------	------------------	--------------

2.5.10. Hypovitaminose D et fonction rénale

On a observé l'absence de corrélation entre le DFG et les taux de la vitamine D dans notre échantillon, comme l'ont démontré Safi *et al.* [182] et Zoppini *et al.* [197] Toutefois, nos résultats s'opposent à l'étude de Xie *et al.* [203] et Yu *et al.* [180] qui ont pu mettre en évidence une corrélation significative.

Tableau 19. Répartition de l'hypovitaminose D chez le diabétique de type 2 selon la fonction rénale.

Étude	Nbre de patients	DFG moy. (ml/min/1,73m²)	p valeur	Ref
Notre étude (Algérie, 2020)	81	94,09 ± 24,57	0,45	
Xie <i>et al.</i> (China)	351	-	0.025	[204]
Safi <i>et al.</i> (Maroc, 2014)	211	109,97 ± 30,29	0,34	[182]
Yu <i>et al.</i> (Corée, 2012)	276	71.9±1.2	<0.05	[180]
Zoppini <i>et al.</i> (Italie, 2015)	715	-	0.220	[197]

2.5.11. Hypovitaminose D et acide urique

Dans le travail qu'on a mené, on a pu trouver une relation négative et significative entre les taux de vitamine D et l'acide urique. En effet, plus les taux de vitamine D étaient bas plus l'uricémie était élevée. Ceci est en accord avec les résultats de l'étude de Sipahi *et al.* et Yilmaz *et al.* [192] et Atalay *et al.* [206] en Turquie. Toutefois, Safi *et al.* [182] et Zoppini *et al.* [197] n'ont pas trouvé de relation significative entre les deux paramètres.

2.5.12. Hypovitaminose D et métabolisme phosphocalcique

Peu de travaux ont étudié la corrélation entre les taux de vitamine D et la calcémie et la phosphatémie. Dans le nôtre, on n'a pas trouvé de relation significative entre l'hypovitaminose

D et ces deux paramètres, nos résultats vont dans le même sens que l'étude de Yu et *al.* [180] ainsi que Lee et *al.* [188] et Saedisomeolia et *al.* [203] Contrairement à l'étude de Sadiya et *al.* [205] aux UAE, qui ont trouvé une corrélation positive et significative.

Cependant, plusieurs études ont étudié la relation entre la vitamine D et la PTH. Nobécourt et *al.* [184], Saedisomeolia et *al.* [203] rapportent une relation non significative. Contrairement à Suzuki et *al.* [181] qui ont trouvé une relation négative et significative entre ces deux paramètres.

Dans notre travail, l'absence du dosage de la PTH par manque du réactif de dosage ne nous a pas permis d'étudier la corrélation.

Tableau 20. Répartition de l'hypovitaminose D chez le patient diabétique de type 2 et le bilan phosphocalcique.

Etude	Nbre des patients	Moyenne		P valeur		Ref.
		Ca ²⁺	PO ₄ ³⁻	Ca ²⁺	PO ₄ ³⁻	
Notre étude (Algérie, 2020)	81	92,08 ± 4,93	31,49 ± 4,49	0.143	0.967	
Yu et al. (Corée, 2012)	276	9.0±0.04	-	0.94	-	[180]
Lee et al.	305	-	NS	-	NS	[188]
Saedisomeolia et al. (Iran)	108	-	-	0.07	0.39	[203]
Sadiya (UAE)	309			<0.001	0.04	[205]

Conclusion

Conclusion

La vitamine D peut être considérée comme une hormone dont les effets chez l'homme sont pléiotropes. Le seuil optimal en vitamine D, défini par un taux de 25OHD devant être supérieur à 30 ng/mL est rarement atteint sous nos latitudes. De ce fait, la carence ou subcarence en vitamine D semble de plus en plus fréquente. Des données épidémiologiques concordantes ont établi une relation entre le déficit en vitamine D et l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 et de ses complications dégénératives.

L'objectif de ce travail était d'évaluer le statut vitaminique D chez une population diabétique de type 2 puis de le décrire et enfin d'établir une corrélation entre la vitamine D et certains paramètres cliniques, métaboliques et biologiques.

L'analyse qui en découle a abouti au fait que la prévalence de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques type 2 est élevée et alarmante, et qu'elle prédomine essentiellement chez les femmes en raison des habitudes vestimentaires et l'excès de protection.

Malgré l'âge avancé et la prédominance de l'obésité chez nos patients, une relation significative n'a pu être mise en évidence avec les taux de vitamine D.

En ce qui concerne les paramètres biologiques, notamment, l'équilibre glycémique, le profil lipidique, le métabolisme phosphocalcique et la fonction rénale aucune corrélation significative avec les taux de la 25OHD n'a été retrouvée, cependant, une relation entre ces paramètres ne peut être écartée comme l'ont démontrée plusieurs autres études portant sur de plus grands échantillons. Toutefois, une corrélation négative et significative a été retrouvée avec les taux sanguins de l'acide urique.

Les résultats de cette étude ne peuvent pas être généralisés sur toute la population. Par conséquent, des études d'intervention randomisées de grande envergure restent à entreprendre pour démontrer avec certitude le rôle l'hypovitaminose D dans la survenue du diabète de type 2 et des mesures de sensibilisation et de prévention chez cette population devraient être menées. D'ores et déjà, une politique de supplémentation vitaminique D paraît légitime dans le but de maintenir un état de santé optimal chez tous les sujets présentant une subcarence.

Références bibliographiques

Bibliographie

1. **E. Tissandié, Y. Guéguen, J-M A. Lobaccaro, J. Aigueperse, M. Souidi.** Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. *MEDECINE/SCIENCES*. 2006;22(12) :1095-100.
2. **JL. Schlienger, F. Luca, C. Griffon.** Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*. oct 2010;4(5):558-62.
3. **JC. Guillard.** *La vitamine D*. Paris : Lavoisier, 2015:13-64.
4. **G Dutau, F. Lavaud.** Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. *Revue Française d'Allergologie*. oct 2012;52:S10-8.
5. **M F. Holick, R M. Biancuzzo, T C. Chen, E K. Klein, A. Young, D. Bibuld, et al.** Vitamin D2 Is as Effective as Vitamin D3 in Maintaining Circulating Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 mars 2008;93(3):677-81
6. **J-C. Souberbielle, G. Maruani, M. Courbebaisse.** Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale*. oct 2013;42(10):1343-50.
7. **E. Cavalier, P. Delanaye, J.-C. Souberbielle, R.-P. Radermecker.** Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand? *Diabetes & Metabolism*. sept 2011;37(4):265-72.
8. **Diabète, FID Fédération Internationale du.** *ATLAS DU DIABETE*. 2017.
9. **JL. Schlienger, L. Monnier.** Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine des Maladies Métaboliques*. juin 2019;13(4):375-83.
10. **JF Landrier.** Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. déc 2014;49(6):245-51.
11. **V.I. Mistretta, P. Delanaye, J.-P. Chapelle, J.-C. Souberbielle, É. Cavalier.** Vitamine D2 ou vitamine D3 ? *La Revue de Médecine Interne*. oct 2008;29(10):815-20.
12. **Briot, Katerine.** Vitamine D. *Réflexions Rhumatologiques*. 2010, Vol. 14, 128, pp. 7-15.
13. **A. Tonson la Tour, A. Wilhelm-Bals, E.Gonzalez Nguyen Tang, E. Girardin,.** Le point sur la vitamine D . *Paedtractica*. 2012;23(4).

14. **Souberbielle, J-C.** Actualités sur la vitamine D. Cahiers de Nutrition et de Diététique. avr 2013;48(2):63-74.
15. **J-C Souberbielle, G. Maruani, M. Courbebaisse.** Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. La Presse Médicale. oct 2013;42(10):1343-50.
16. **M. Courbebaisse, J-C. Souberbielle.** Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. Néphrologie & Thérapeutique. avr 2011;7(2):118-38.
17. **Prié D.** The couple fibroblast growth factor 23 (FGF23)/Klotho. Annales de biologie clinique. mai 2015;73(3):299-304.
18. **HL. Henry.** Regulation of vitamin D metabolism. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. août 2011;25(4):531-41.
19. **RP. Heaney, RL. Horst, DM. Cullen, LA. G. Armas,.** Vitamin D₃ Distribution and Status in the Body. Journal of the American College of Nutrition. juin 2009;28(3):252-6.
20. **Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E.** Vitamin D. Am J Physiology. 1999, pp. F157-75.
21. **Garabedian, M.** La 1,25-dihydroxyvitamine D et son récepteur. *Revue du rhumatisme.* 2000 ;67:39-45.
22. **DD. Bikle.** Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. Chemistry & Biology. mars 2014;21(3):319-29.
23. **J. Glenville, D E. Prosser, M. Kaufmann.** 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. Archives of Biochemistry and Biophysics. juill 2012;523(1):9-18.
24. **M R. Haussler, P W. Jurutka, M. Mizwicki, A W. Norman.** Vitamin D receptor (VDR)-mediated actions of 1 α ,25(OH)₂vitamin D₃: Genomic and non-genomic mechanisms. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. août 2011;25(4):543-59.
25. **C. Turano, E. Gaussi, C. Grillo, S. Chichiarelli.** ERp57/GRP58: A PROTEIN WITH MULTIPLE FUNCTIONS. Cellular & molecular biology letters. 2011 ;16 :539-63.
26. **S. Christakos, P. Dhawan, B. Benn, A. Porta, M. Hediger, GT. Oh, et al.** Vitamin D: Molecular Mechanism of Action. Annals of the New York Academy of Sciences. 1 nov 2007;1116(1):340-8.

27. **J.-C. Souberbielle, D. Prié, M. Courbebaisse, G. Friedlander, P. Houillier, G. Maruani, E. Cavalier, C. Cormier.** Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2008;69(6):501-10.
28. **K. Briot, M. Audran, B. Cortet, P. Fardellone, C. Marcelli, P. Orcel, al.** Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale*. janv 2009;38(1):43-54.
29. **J. Bacchetta, B. Ranchin, L. Dubourg, P. Cochat.** Vitamine D : un acteur majeur en santé ? *Archives de Pédiatrie*. déc 2010;17(12):1687-95.
30. **M. Courbebaisse, Cormier, C.** Vitamine D et santé cardiovasculaire. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. déc 2014;49(6):267-72.
31. **C. De Jaegera, P. Cherin.** Vitamine D : effets sur la santé . *Recommandations de bon usage. Médecine & Longévité*. déc 2010;2(4):182-99.
32. **Souberbielle, J-C.** Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. avr 2013;48(2):63-74.
33. **Viard, J.-P.** Vitamine D et pathologies infectieuses. *Médecine Nucléaire*. oct 2015;39(5):430-4.
34. **M. Espié, J. Wassermann, E. De Kermadec, M. Lalloum, F. Coussy.** Vitamine D et cancers. *La Presse Médicale*. oct 2013;42(10):1405-11.
35. **J-C. Souberbielle, D. Prié, M. Courbebaisse, G. Friedlandera, P. Houillier, G. Maruani, et al.** Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Annales d'Endocrinologie*. déc 2008;69(6):501-10.
36. **P. Millet, V. Landel, I. Virard, M. Morello, F. Féron.** Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. déc 2014;49(6):279-93.
37. **MK Shea, EJ Benjamin, J Dupuis, JM Massaro, PF Jacques, RB D'Agostino Sr et al.** Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr*. avr 2009;63(4):458-64.
38. **J. Ahn, K. Yu, R. Stolzenberg-Solomon, K C. Simon, M L. McCullough, L. Gallicchio et al.** Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. *Human Molecular Genetics*. 1 juill 2010;19(13):2739-45.

39. **Ambroise, M.** The « apports nutritionnels conseillés (ANC) » for the French population. *Reprod Nutr Dev.* mars 2001;41(2):119-28.
40. **Cl-L Benhamou, J-C Souberbielle, B. Cortet, Patrice Fardellone, J-B. Gauvain, T. Thomas et al.** Rapport de la HAS sur les dosages de vitamine D : ne passons pas d'une situation extrême à une autre situation tout aussi extrême. *La Presse Médicale.* janv 2014;43(1):5-8.
41. **Favrat, Amstutz J. Cornuz M.-A. Krieg B.** Vitamine D : actualité et recommandations. *Revue Medicale Suisse.* 2011.
42. **Souberbielle, J-C.** Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* déc 2014;49(6):252-9.
43. **Holick, M F.** Vitamin D Deficiency. *n engl j med.* 2007;16.
44. **V. Personne, H. Partouche, J-C. Souberbielle.** Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *La Presse Médicale.* oct 2013;42(10):1334-42.
45. Marie. Vitamine D: pourquoi nous en manquons tous et que faire ? (en ligne). 9 fev. 2014 [consulté mars 2020]. Disponible sur : https://www.hot-steppers.fr/wp-content/cache/page_enhanced/www.hot-steppers.fr/vitamine-d-en-manquons-faire/_index.html_gzip
46. **S. Lehtihet, C. Haouichat, F. Kerri, N. Hamoumraoui, H. Djoudi.** Statut de la vitamine D et ration calcique chez les femmes ménopausées dans la région Centre.[thèse] Alger, 2015.
47. **Djenane, M.** Staut de la vitamine D chez les enfants scolarisés âgés entre 5-15 ans dans la daïra de Tizi-Ouzou [thèse] UMMTO, 2013.
48. **Sokhal, S.** Prévalence et évaluation des facteurs de risque de l'hypovitaminose D chez les adolescents scolarisés dans la daïra de Sidi M'Hamed [thèse]. Alger , 2015.
49. **Webb, Ann R.** Who, what, where and when—influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Progress in Biophysics and Molecular Biology.* sept 2006;92(1):17-25.
50. **ML. Melamed, Erin D. Michos, W. Post, B. Astor.** 25-Hydroxyvitamin D Levels and the Risk of Mortality in the General Population. *ARCH INTERN MED.* 2008;168(15):9.
51. **A. Zadshir, N. Tareen, D. Pan, K. Norris, D. Martins.** The Prevalence of Hypovitaminosis D Among US Adults: Data From the NHANES III. 2015.

- 52. J.F. Duhamel, F. Zeghoud, M. Sempé, B. Boudailliez, M. Odièvre, M. Laurans, et al.** Prophylaxie de la carence en vitamine D chez l'adolescent et le préadolescent. Étude interventionnelle multicentrique sur les effets biologiques d'un apport répété de 100 000 UI de vitamine D3. *Archive pédiatrie*. 2000;6.
- 53. M-F Le Goazioua, C. Dupraz, A. Martin, N. Martinand, P. Quinault, A-M Schott, et al.** L'hypovitaminose D chez les femmes jeunes : une réalité sous-estimée. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. déc 2009;44(6):264-72.
- 54. Bosomworth, N.J.** Atténuer la carence épidémique en vitamine D. *Le Médecin de famille canadien*. 2011.
- 55. Cheikh, O.** LA VITAMINE D EST LA CLÉ DE TOUS LES MÉTABOLISMES. 2016.
- 56. J C. Souberbielle, G. Friedlander, A. Kahan, C. Cormier.** Actualité sur l'évaluation biologique du statut vitaminique D. Implications sur la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose et d'autres maladies chroniques. *Revue du Rhumatisme*. mai 2006;73(5):429-34.
- 57. F. Hmami, A.Oulmaati, A.Amarti, M.-L.Kottler, A.Bouharrou.** Surdosage ou hypersensibilité à la vitamine D ? *Archives de Pédiatrie*. oct 2014;21(10):1115-9.
- 58. World Health Organisation.** *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications*. [éd.] Département of noncommunicable World Health Organisation. Geneva : WHO publications, 1999 :59.
- 59. P. Drouin, J F. Blickle, B. Charbonnel, E. Eschwege, P J. Guillausseau, P F. Plouin et al.** DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DU DIABETE SUCRE LES NOUVEAUX CRITERES. *Diabetes & Metabolism*. 1999 ;5(1):72-83.
- 60. Belhadj M, Arbouche Z, Brouri M, Malek R, Semrouni M, Zekri S, et al.** BAROMÈTRE Algérie : enquête nationale sur la prise en charge des personnes diabétiques. *Médecine Mal Métaboliques*. mars 2019 ;13(02):188-94.
- 61. J. Wens, P. Sunaert, F. Nobels, L. Feyen, P V. Crombruggen. et al.** Recommandations de Bonne Pratique. *DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2*. Société Scientifique de Médecine Générale., 2007 ;2005(2)72.
- 62. L.Wémeau, J.** Le diabète, une pandémie à juguler : définition, épidémiologie, classification. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien*., 2014:209-13.

- 63. Henzen., C.** Mesures du HbA1c pour le diagnostic du diabète sucré - prise de position de la SGED/SSED. Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie, 2011.
- 64. Z. Punthakee, R. Goldenberg, P. Katz.** Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Canadian Journal of Diabetes.* avr 2018;42:S10-5.
- 65. American Diabetes Association.** Classification and Diagnosis of Diabetes. *Dia Care.* janv 2017;40(Supplement 1):S11-24.
- 66. Perin, C.** *Le diabète : les clefs pour le soigner.* 2011.
- 67. M V. Senat, P. Deruelle.** Le diabète gestationnel. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité.* avr 2016;44(4):244-7.
- 68. Fougere., E.** Le diabète gestationnel. *Actualités Pharmaceutiques.* mai 2019;58(586):57-9.
- 69. K. Gariani, I. Hagon-Traub, J. Philippe.** Diabète de type 1 ou 2? ou autre? *Rev Med Suisse.* 2009 ;5 :1248-53.
- 70. E. Larger, A.-Y. Lemoine.** Maladies du pancréas exocrine et diabète. *EMC - Endocrinologie-Nutrition.* juillet2013 ;10(3):1-9.
- 71. C. Baudry, C. Waintrop, H. Mosnier-Pudar.** Diabètes endocriniens. *EMC - Endocrinologie - Nutrition.* janv 2011;8(3):1-8.
- 72. M. Tenenbaum, A. Bonnefond, P. Froguel, A. Abderrahmani.** Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires.* mai 2018;2018(502):26-32.
- 73. Guillausseau, P J.** Physiopathologie du diabète de type 2. *Traité de diabétologie.* Tsunami, 2012 :54-64.
- 74. Girard., J.** Place de l'insulinorésistance dans la physiopathologie du diabète de type 2. *Médecine des maladies Métaboliques.* 2008 ; 2(S16-20)
- 75. P J. Guillausseau, M. Laloi-Michelin.** Physiopathologie du diabète de type 2. *La Revue de Médecine Interne.* nov 2003;24(11):730-7.
- 76. F. Féry, N. Paquot.** ETIOPATHOGÉNIE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE DE TYPE 2. *Rev Med Liege.* 2005;60 (5-6) :361-8.
- 77. Haute Autorité de Santé.** Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. *Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé.* Oct 2014 :1-8.

- 78. Reynaud, R.** Diabète aux âges extrêmes. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition*. 2014 :281-93.
- 79. J F. Blickle, J R. Attali, Z. Barrou, P. Brocker, N. De Rekeneire, C. Verny et al.** LE DIABÈTE DU SUJET ÂGÉ. *DIABETES & METABOLISM*. 1999 ;25(1) :84.
- 80. V. Rigalleau, J. Lang, H. Gin.** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. janv 2007;4(3):1-12.
- 81. M. Rorive, M.R. Letiexhe, A.J. Scheen, O. Ziegler** OBÉSITÉ ET DIABÈTE DE TYPE 2. *Rev Med Liege* 2005 ;60(5-6)374-82.
- 82. Busschaert, M.** *Diabétologie Clinique*. Bruxelles : De Boeck, 2006. 2-8041-5027-5.
- 83. D. Magis, I. Geronooz, A J. Scheen.** TABAGISME, INSULINORÉSISTANCE ET DIABÈTE DE TYPE 2. *Rev Med Liege*. 2002 ;57(9) : 575-81.
- 84. P. Deruelle, J.-C. Clay, M. Cazaubiel, D. Subtil, P. Fontaine, A. Vambergue.** Diabète gestationnel. *Traité de Diabéto*. 2009(39):625-34.
- 85. B. Hansel, J.-P. Bastard, E. Bruckert.** Syndrome métabolique. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. janv 2011;8(2):1-12.
- 86. D. Lameira, S. Lejeune, J J. Mourad.** Le syndrome métabolique : son épidémiologie et ses risques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. févr 2008;135:249-53.
- 87. Orphanet.** L'hémochromatose. *Encyclopédie Orphanet Grand Public*. 2006.
- 88. C. De Geyter, S. Strub, S. Steimann.** Syndrome des ovaires polykystiques. *Forum Med Suisse*. 2008 ; 8(34) : 609-12.
- 89. A J. Scheen, B. Gillain, M. De Hert.** Maladie cardiovasculaire et diabète chez les personnes atteintes d'une maladie mentale sévère. *Médecine des Maladies Métaboliques*. févr 2010;4(1):93-102.
- 90. A Penforis, S Kury-Paulin.** Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes & Metabolism*. déc 2006;32(5):539-46.
- 91. L. Du Pasquier.** Risque de survenue d'un diabète au cours des traitements antirétroviraux. *Actualités Pharmaceutiques*. oct 2008;47(478):9.
- 92. J C. Orban, C. Ichai.** Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation*. déc 2008;17(8):761-7.

93. Bertherat., J. Hypoglycémies de l'adulte. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*. 2006.
94. S. Borot, C. Kleinclauss , A. Penfornis. Coma hyperosmolaire. *EMC Endocrinologie-nutrition*, 2007.
95. S. Tenoutasse, T. Mouraux, H. Dorchy. L'acidocétose diabétique : diagnostic, prise en charge, prévention. *Rev Med Brux*. 2010;6.
96. Blicklé, JF. Complications métaboliques aiguës (comas chez le diabétique). *Diabetologie*. 2019 : 417-25.
97. Lalau., J D. Acidose lactique chez le sujet diabétique. *EMC Endocrinologie-Nutrition.*, 1998.
98. Vergès, B. Dyslipoprotéïnémie Et Diabète.. *Traité de Diabétologie*. 2012 : 463-71.
99. F. Picard, J. Adjedja, O. Varenne. Le diabète, une pathologie prothrombotique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. déc 2017;66(6):385-92.
100. Joubert., M. Cardiomyopathie du diabète : nouvelles données physiopathologiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. déc 2018;12(8):657-62.
101. Schlienger., JL. Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*. mai 2013;42(5):839-48.
102. E. Cosson, P. Valensi. Complications Cardiovasculaires Chez Le Diabétique. *Traité de Diabétologie*. 2012 : 491-03.
103. B. Bauduceau, L. Bordier ,X. Chanudet. Une complication mal connue du diabète : la cardiomyopathie diabétique. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 5;(6) :605-09.
104. A. Fredenrich, P J. Bouillanne, M. Batt. Artériopathie diabétique des membres inférieurs. *EMC-Endocrinologie*. 2004 ;1:117-32.
105. Orssaud., C. Les complications ophtalmologiques du diabète. *Revue Francophone d'Orthoptie*. avr 2019;12(2):77-84.
106. D, Raccah. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC-Endocrinologie*. 2003;1 :29-42.
107. B. Bauduceau, L. Bordier. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DIABETIQUES AGES. *Int J Med Surg*. 2017; 4 :28-35.
108. Préneuf, H. de. Néphropathies diabétiques. *Traité de Diabétologie*. 2012 : 373-88.

109. **L. Weekers, JM. Krzesinski.** LA NEPHROPATHIE DIABÉTIQUE. *Rev Med Liege.* 2005;60(5-6):479-86.
110. **D. Dive, I. Lievens, G. Moonen, FC. Wang.** LA NEUROPATHIE DIABÉTIQUE PÉRIPHÉRIQUE. *Rev Med Liege .* 2005;60(5-6):490-97.
111. **Fougère., E.** Le pied diabétique. *Actualités Pharmaceutiques.* sept 2019;58(588):57-9.
112. **Malgrange., D.** Physiopathologie du pied diabétique *Physiopathology of the diabetic foot.* La revue de médecine interne. 2008;7 :S231-37.
113. **JM. Ekoé, Z. Punthakee, T. Ransom, A P. H. Prebtani, R. Goldenberg.** Dépistage du diabète de type 1 et de type 2. *Canadian Journal of Diabetes.* oct 2013;37:S373-6.
114. **Association, American Diabetes.** Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2018.* *Dia Care.* janv 2018;41(Supplement 1):S13-27.
115. **Braillard., O. LE DIABÈTE DE TYPE 2. 2017.**
116. **A Grimaldi, C Sachon.** Autosurveillance glycémique au cours du diabète de type 2 : pour qui et pour quoi faire ? quelles preuves ? *Diabetes & Metabolism.* avr 2003;29(2):2S42-6.
117. **Grimaldi, A. *Traité de Diabétologie.* Paris : Medecine-Science Flammarion, 2012.**
118. **J, Sicard.** Avancées dans la prise en charge du diabète. *Actualités Pharmaceutiques.* oct 2017;56(569):39-43.
119. **La surveillance clinique et biologique sous insulinothérapie basale. *L'insulinothérapie dans le diabète de type 2.* Elsevier Masson SAS, 2014, pp. 51-65.**
120. **Gillerya., P. Dosage de l'HbA1c et des produits d'Amadori en biologie humaine. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* Elsevier Masson SAS, 2014, pp. 1-7.**
121. **Gillery., P.** Le dosage de l'hémoglobine A1c en 2013. *Médecine des Maladies Métaboliques.* Juin 2013;7(3):256-61.
122. **S. Marzouk, A. Deom, MF. Rossier.** Fructosamine, glucose, HbA1C et glucomètres. . *Fiche technique.* 2008.
123. **Paquot., N. LE RÉGIME ALIMENTAIRE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2. *Rev Med Liege.* 2005;60(5-6):391-94.**

- 124. M. Duclos, JM. Oppert, B. Vergès, V. Coliche, JF. Gautie, CY Guezennec et al.** Activité physique et diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. févr 2012;6(1):80-96.
- 125. Mollet., E.** Activité physique, diabète et autres facteurs de risque cardiovasculaire. EMC - Traité de médecine AKOS. janv 2006;1(4):1-6.
- 126. Scheen, A.-J.** Antidiabétiques oraux dans le traitement du diabète de type 2 : perspectives historique et médico-économique. *Médecine des Maladies Métaboliques*. mars 2015;9(2):186-97.
- 127. JL Wémeau, JL Schlienger, B Vialettes.** Thérapeutiques antidiabétiques. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition du praticien*. 2014 : 299-313.
- 128. AACE/ACE. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS. TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM. 2018.**
- 129. N. Paquot, A.J. Scheen.** PRÉVENTION CARDIO-VASCULAIRE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2. *Rev Med Liege*. 2003 ; 58(5) : 271-4.
- 130. ANAES.** Stratégie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications. *RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE*. ANAES, 2000 :1-21.
- 131. A. Ancion, P. Lancellotti, L.A. Piérard.** INSUFFISANCE CARDIAQUE ET DIABÈTE. *Rev Med Liege*. 2005 ; 60(5-6) :536-40.
- 132. Feldman-Billard., S.** Prise en charge du diabète et de ses complications oculaires. *Revue Francophone d'Orthoptie*. avr 2019;12(2):69-76.
- 133. Massin., P.** Traitements ophtalmologiques de la rétinopathie diabétique. *Médecine des Maladies Métaboliques*. nov 2018;12(7):584-8.
- 134. L. Weekers, AJ. Scheen, G. Rrorive.** PRÉVENTION DE LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE : DE LA MICROALBUMINURIE À L'INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE. *Rev Med Liege*. 2003;58(5):297-06.
- 135. R. Freeman, E. Durso-DeCruz, B. Emir.** Efficacy, Safety, and Tolerability of Pregabalin Treatment for Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetes Care*. American Diabetes Association, 2008 ;31(7):1448-54.

- 136. Y. Schoindre, B. Terrier, J.-E. Kahn, D. Saadoun, J.-C. Souberbielle, O. Benveniste et al.** Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques. *La Revue de Médecine Interne*. févr 2012;33(2):87-93.
- 137. E. Hyppönen, E. Läärä, A. Reunanen, M.-R. Järvelin, S M. Virtanen.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*. nov 2001;358(9292):1500-3.
- 138. K C. Chiu, A. Chu, V L. W Go, M F. Saad.** Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and b cell dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004 ;(79):820-25.
- 139. R. Scragg, M F. Sowers, C. Bell.** Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*. 1 déc 2004;27(12):2813-8.
- 140. R. Bland, D. Markovic, C E. Hills, S V. Hughes, S L.F. Chan, P E. Squires, et al.** Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. mai 2004;89-90:121-5.
- 141. X. Palomer, J. M. Gonzalez-Clemente, F. Blanco-Vaca and D. Mauricio.** Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. mars 2008;10(3):185-97.
- 142. A G. Pittas, J. Lau, F B. Hu, and B Dawson-Hughes.** The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2007;92(6):2017-29.
- 143. E. Etten, C. Mathieu.** Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: Basic concepts. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. oct 2005;97(1-2):93-101.
- 144. C A. Gysemans, A K. Cardozo, H. Callewaert, A. Giulietti, L. Hulshagen, R. Bouillon et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Modulates Expression of Chemokines and Cytokines in Pancreatic Islets: Implications for Prevention of Diabetes in Nonobese Diabetic Mice. *Endocrinology*. 1 avr 2005;146(4):1956-64.
- 145. R. Riachy, B. Vandewall, J. Kerr Conte, E. Moerman, P. Sacchetti, B. Lukowiak et al.** 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ Protects RINm5F and Human Islet Cells against Cytokine-Induced Apoptosis: Implication of the Antiapoptotic Protein A20. *Endocrinology*. déc 2002;143(12):4809-19.

- 146. C. Gagnon, Z X. Lu, D J. Magliano, D W. Dunstan, J E. Shaw, P Z. Zimmet et al.** Low Serum 25-Hydroxyvitamin D Is Associated with Increased Risk of the Development of the Metabolic Syndrome at Five Years: Results from a National, Population-Based Prospective Study (The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study: AusDiab). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2012;97(6):1953-61.
- 147. L. Ma, S. Wang, H. Chen, L. Cui, X. Liu, H. Yang et al.** Diminished 25-OH vitamin D₃ levels and vitamin D receptor variants are associated with susceptibility to type 2 diabetes with coronary artery diseases. *J Clin Lab Anal* [Internet]. avr 2020 [cité 27 sept 2020];34(4). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcla.23137>
- 148. U. Zeitz, K. Weber, D W. Soegiarto,†E. Wolf, R. Balling and R G. Erben.** Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB j*. mars 2003;17(3):1-14.
- 149. A G. Uitterlinden, Y. Fang, J B.J. van Meurs, H van Leeuwen, H A.P. Pols.** Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to Vitamin D related disease states. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. mai 2004;89-90:187-93.
- 150. André G. Uitterlinden, Yue Fang, Joyce B.J. van Meurs, Huibert A.P. Pols, Johannes P.T.M. van Leeuwen.** Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. *Gene*. sept 2004;338(2):143-56.
- 151. G A. Hitman, N. Mannan, M F. McDermott, E. Aganna, B W. Ogunkolade, C.N. Hales et al.** Vitamin D receptor gene polymorphisms influence insulin secretion in Bangladeshi Asians. *Diabetes*. 1 avr 1998;47(4):688-90.
- 152. B-W. Ogunkolade, B J. Boucher, J M. Prah, S A. Bustin, J M. Burrin, K. Noonan et al.** Vitamin D Receptor (VDR) mRNA and VDR Protein Levels in Relation to Vitamin D Status, Insulin Secretory Capacity, and VDR Genotype in Bangladeshi Asians. *Diabetes*. 1 juill 2002;51(7):2294-300.
- 153. J-Y Oh, E. Barrett-Connor.** Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: The Rancho Bernardo Study. *Metabolism*. mars 2002;51(3):356-9.
- 154. K C Chiu, L-M. Chuang and C. Yoon.** The vitamin D receptor polymorphism in the translation initiation codon is a risk factor for insulin resistance in glucose tolerant Caucasians. *BMC Med Genet*. déc 2001;2(1):2.

- 155. M T. Malecki, T. Klupa, K. Wanic, K. Cyganek, J. Frey, J. Sieradzki.** Vitamin D binding protein gene and genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes Research and Clinical Practice*. août 2002;57(2):99-104.
- 156. MT Malecki, T Klupa, P Wolkow, J Bochenski, K Wanic, J Sieradzki.** Association study of the Vitamin D: 1alpha-hydroxylase (CYP1alpha) gene and type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Diabetes & Metabolism*. avr 2003;29(2):119-24.
- 157. M. Herrmann, D R. Sullivan, A-S. Veillard, T. McCorquodale, I R. Straub, R. Scott, et al.** Serum 25-Hydroxyvitamin D: A Predictor of Macrovascular and Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes. *Dia Care*. mars 2015;38(3):521-8.
- 158. M. D. Witham, F. J. Dove, M. Dryburgh, J. A. Sugden, A. D. Morris, A. D. Struthers.** The effect of different doses of vitamin D3 on markers of vascular health in patients with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. oct 2010;53(10):2112-9.
- 159. M Cligolini, M P Iagulli, V Miconi, M Galiotto, S Lombardi,.** Serum 25-Hydroxyvitamin D3 Concentrations and Prevalence of Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 1 mars 2006;29(3):722-4.
- 160. N. Hebaili, A. Jaidane, C. Zouaoui, J. Bouselmi, H. Ouertani, B. Zidi.** Rétinopathie diabétique et déficit en vitamine D. *Annales d'Endocrinologie*. oct 2014;75(5-6):372-405.
- 161. R. He1, J. Shen, F. Liu, H. Zeng, L. Li, H. Yu and al.** Vitamin D deficiency increases the risk of retinopathy in Chinese patients with Type 2 diabetes. *Diabete Medicine*. *Diabetes UK*, 2014;(31):1657-64 .
- 162. B-A Luo, F Gao and L. Qin.** The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 20 mars 2017;9(3):307.
- 163. D. Jee, K d Han, E C. Kim.** Inverse Association between High Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Diabetic Retinopathy in a Representative Korean Population. *Vavvas D, éditeur. PLoS ONE*. 8 déc 2014;9(12):e115199.
- 164. J. Sun, J. Kong, Y. Duan, F L. Szeto, A. Liao, J L. Madara.** Increased NF-kB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Endocrinol Metab*. 2006;291:9.
- 165. Z Zhang, L Sun, Y Wang, G Ning, AW Minto, J Kong and al.** Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. *Kidney International*. janv 2008;73(2):163-71.

- 166. Li, Y C.** Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney International*. juill 2010;78(2):134-9.
- 167. I. de Boer, G N. Ioannou, B. Kestenbaum, J D. Brunzell, and N S. Weiss.** 25-Hydroxyvitamin D Levels and Albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *American Journal of Kidney Diseases*. juill 2007;50(1):69-77.
- 168. S. Gupta, P. Goyal, R. S. Feinn, and J. Mattana.** Role of Vitamin D and Its Analogues in Diabetic Nephropathy: A Meta-analysis. *The American Journal of the Medical Sciences*. mars 2019;357(3):223-9.
- 169. Agarwal, R.** Vitamin D, Proteinuria, Diabetic Nephropathy, and Progression of CKD: Table 1. *CJASN*. sept 2009;4(9):1523-8.
- 170. D. de Zeeuw, R. Agarwal, M. Amdahl, P. Audhya, D. Coyne, T. Garimella and al.** Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *The Lancet*. nov 2010;376(9752):1543-51.
- 171. P. Alborzi, N A. Patel, C. Peterson, J E. Bills, D M. Bekele, Z. Bunaye, and al.** Paricalcitol Reduces Albuminuria and Inflammation in Chronic Kidney Disease A Randomized Double-Blind Pilot Trial. *Hypertension*. 2008;52:249-55.
- 172. S. Skalli, M. Muller, S. Lablanche, S. Pradines, M. Baudrant-Boga, S. Halimi et al.** Prévalence du déficit en vitamine D chez des patients diabétiques de type 2 atteints de neuropathie périphérique. *Diabetes & Metabolism*. mars 2011;37(1):A26-7.
- 173. B Zhang, Zhao, J Tu, X Wang, Y Hao, H Wang, and al.** The relationship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and type 2 diabetic peripheral neuropathy: A systematic review and a meta-analysis. *Medicine*. nov 2019;98(48):1-8.
- 174. K. Yammine, F. Hayek, C. Assi.** Is there an association between vitamin D and diabetic foot disease? A meta-analysis. *Wound Rep Reg*. janv 2020;28(1):90-6.
- 175. Z. Selih, M. Berraho, K. El Rhazi, Y. El Achhab, B. Lyoussi et C. Nejari.** Fréquence, types et déterminants des complications dégénératives du diabète de type 2 au Maroc : données d'inclusion de la cohorte « EpiDiaM ». *EMHJ*. 2015;21(6):448-50.

- 176. Abdesselem H, Sebai I, Jemal M, Ounaissa K, Kandara H, Kammoun I, et al.** Étude de la corrélation entre la sensibilité à l'insuline et les paramètres anthropométriques et métaboliques dans le diabète de type 2. *Ann Cardiol Angéiologie*. juin 2018 ;67(3):167-73.
- 177. Diallo A-M, Diallo M-M, Baldé N-M, Diakité M, Baldé T-A, Bah A, et al.** Prévalence et association des différents critères du syndrome métabolique dans une population de diabétiques de type 2, en Guinée. *Médecine Mal Métaboliques*. déc 2012;(6):542-5.
- 178. Zaoui S, Biémont C, Meguenni K.** Approche épidémiologique du diabète en milieu urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien. *Cahiers Santé*. 2016;17(8):15-21.
- 179. Zeghari L, Aboussaleh Y, Sbaibi R, Achouri I, Benguedour R.** Le surpoids, l'obésité et le contrôle glycémique chez les diabétiques du centre de référence provincial de diabète (CRD), Kénitra, Maroc. *Pan Afr Med J*. 2017;27(189):1-7.
- 180. Yu JR, Lee SA, Lee J-G, Seong GM, Ko SJ, Koh G, et al.** Serum Vitamin D Status and Its Relationship to Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Chonnam Med J*. 2012 ;48(2): 108.
- 181. Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, et al.** Hypovitaminosis D in Type 2 Diabetes Mellitus: Association with Microvascular Complications and Type of Treatment. *Endocr J*. 2006 ;53(4):503-10.
- 182. Safi S, Ouleghzal H, Khaldouni I, Hassikou H, Ballouch L, Bamou Y, et al.** Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains. *Médecine Mal Métaboliques*. 2015;(1):67-72.
- 183. Oueslati I, Khessairi N, Khiari K, Mchirgui N, Ben Abdallah N. P228.** Statut vitaminique D et équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2. *Diabetes Metab*. mars 2015;41:A90-1.
- 184. Nobécourt E, Diedisheim M, Radu A, Rotariu M, Boitard C, Laromiguière M, et al.** Carence en vitamine D chez les diabétiques. Conséquences sur le métabolisme phosphocalcique. *Diabetes Metab*. mars 2010;36:A62.
- 185. Abdessalem H, Sebai I, Jmal M, Kandara H, Amrouche C, Salem LB.** Corrélation entre la 25 OH vitamine D et les paramètres lipidiques chez le diabétique de type 2. *Ann Endocrinol*. sept 2018;79(4):485.

- 186. Abainou L, Elhadri S, Eljadi H, Baizri H.** Étude du statut de la vitamine D chez les diabétiques type 2 en corrélation avec la présence ou l'absence de rétinopathie diabétique. *Ann Endocrinol.* sept 2018;79(4): 497.
- 187. Karrou M, Alla A, Latrech H.** Profil vitaminique D chez le patient diabétique de type II au CHU Mohammed VI Oujda. *Ann Endocrinol.* sept 2018;79(4):476.
- 188. Lee J-I, Oh S-J, Ha W-C, Kwon H-S, Sohn T-S, Son H-S, et al.** Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* janv 2012;95(1):42-7.
- 189. Sipahi S, Acikgoz SB, Genc AB, Yildirim M, Solak Y, Tamer A.** The Association of Vitamin D Status and Vitamin D Replacement Therapy with Glycemic Control, Serum Uric Acid Levels, and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Med Princ Pract.* 2017;26(2):146-51.
- 190. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al.** Blood 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Incident Type 2 Diabetes: A meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 1 mai 2013;36(5):1422-8.
- 191. Velayoudom-Cephise F-L, Larifla L, Donnet J-P, Maimaitiming S, Deloumeaux J, Blanchet A, et al. P223 - .** Prévalence du déficit en vitamine D dans une population caribéenne de diabétique de type 2 : Association aux facteurs de risque cardiovasculaire. *Diabetes Metab.* mars 2011;37(1):A86.
- 192. Yilmaz H, Kaya M, Sahin M, Delibasi T.** Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* janv 2012;6(1):28-31.
- 193. Chonchol M, Scragg R.** 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int.* janv 2007;(2):134-9.
- 194. Yiu Y-F, Chan Y-H, Yiu K-H, Siu C-W, Chan H-T, Li S-W, et al.** Vitamin D Deficiency is Associated with Depletion of Circulating Endothelial Progenitor Cells and Endothelial Dysfunction in Patients with Type II Diabetes ;1.
- 195. Isaia G, Giorgino R, Adami S.** High Prevalence of Hypovitaminosis D in Female Type 2 Diabetic Population. *Diabetes Care.* 1 août 2001;24(8):1496.

- 196. S. Ait Abderrahmane.** Prévalence de l'hypovitaminose D chez les Patients diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans (thèse). Alger : UNIVERSITE D'ALGER BENYOUCEF BENKHEDDA : s.n., 2016.
- 197. Zoppini G, Galletti A, Targher G, Brangani C, Pichiri I, Trombetta M, et al.** Lower levels of 25-hydroxyvitamin D 3 are associated with a higher prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* avr 2015;3(1):1-7.
- 198. Bajaj S, Singh R, Dwivedi N, Singh K, Gupta A, Mathur M.** Vitamin D levels and microvascular complications in type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 ;18(4):537.
- 199. Muscogiuri G, Sorice GP, Ajjan R, Mezza T, Pilz S, Prioletta A, et al.** Can vitamin D deficiency cause diabetes and cardiovascular diseases? Present evidence and future perspectives. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* févr 2012;22(2):81-7.
- 200. Aljabri KS, Bokhari SA, Song Q.,** Severe Vitamin D Deficiency in Saudi Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Obesity and Diabetes.* 19 août 2019;1(2):12-6.
- 201. Miñambres I, Sánchez-Quesada JL, Vinagre I, Sánchez-Hernández J, Urgell E, de Leiva A, et al.** Hypovitaminosis D in type 2 diabetes: relation with features of the metabolic syndrome and glycemic control. *Endocr Res.* 3 juill 2015;40(3):160-5.
- 202. Bashir F, Khan ZU, Seetlani NK, Sheikh Z.** PATTERN OF DYSLIPIDAEMIA AND ITS ASSOCIATION WITH HYPOVITAMINOSIS D IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2017 ;29(4):604-9.
- 203. Saedisomeolia A, Taheri E, Djalali M, Moghadam AM, Qorbani M.** Association between serum level of vitamin D and lipid profiles in type 2 diabetic patients in Iran. *J Diabetes Metab Disord.* dec 2014;13(1):7.
- 204. Xie S, Huang L, Cao W, Hu Y, Sun H, Cao L, et al.** Association between serum 25-hydroxyvitamin D and diabetic kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes. avr 2019;14(4):1-11.
- 205. Sadiya A, Ahmed SM, Skaria S, Abusnana S.** Vitamin D Status and Its Relationship with Metabolic Markers in Persons with Obesity and Type 2 Diabetes in the UAE: A Cross-Sectional Study. *J Diabetes Res.* 2014;2014:1-7.

Références bibliographiques

206. Atalay E, Korlaelçi F, Gürsoy G, Karabağ Y, Yıldız M, Erdoğan Hİ, et al. The Possible Effect of Vitamin D on Uric Acid Levels in Diabetic Patients. . *World Clin J Med Sci.* 2017;1(2):77-83.

Annexes

Annexes

Annexe I

Sources	Teneurs en vitamine D
Saumon, frais, sauvage (/100g)	600-1000 UI vitamine D ₃
Saumon, frais, d'élevage (/100g)	100-250 UI vitamine D ₃ ou D ₂
Saumon, en boîte (/100g)	300-600 UI vitamine D ₃
Sardines, en boîte (/100g)	300 UI vitamine D ₃
Maquereau, en boîte (/100g)	250 UI vitamine D ₃
Thon, en boîte (/100g)	230 UI vitamine D ₃
Huile de foie de morue (/1 cuillère à café)	400-1000 UI vitamine D ₃
Champignons Shiitake, frais (/100g)	100 UI vitamine D ₂
Champignons Shiitake, séchés au soleil (/100g)	1600 UI vitamine D ₂
Jaune d'œuf entier	20 UI vitamine D ₃
Exposition au soleil en été ^a	1000-3000 UI vitamine D ₃

^a Correspondant à l'exposition des jambes et des bras pendant 5 à 10 minutes au soleil (dépend de l'heure de la journée, de la saison, de la latitude et de la pigmentation de la peau).

Annexe II

Type de vitamine D	Spécialité pharmaceutique
Vitamine D3 (Cholecalciférol)	ADRIGYL® 10 000 UI/ml solution buvable en goutte UVEDOSE® 100 000UI solution buvable VITAMINE D3 BON® 200 000UI/ml solution injectable en IM ZYMA D® 10 000 UI solution buvable en ampoule ZYMA D® 50 000 UI solution buvable en ampoule ZYMA D® 80 000UI solution buvable en ampoule ZYMA D® 200 000 UI solution buvable en ampoule
Vitamine D2 (Ergocalciférol)	STEROGYL® 15A 600 000 UI solution buvable en ampoule STEROGYL® 15H 600 000 UI solution injectable en IM en ampoule STEROGYL® 2 000 000 UI/100ml solution buvable en goutte UVESTEROL® D 5000 UI/ ml solution buvable
25-hydroxy-vitamine D	DEDROGYL® 0,15mg/ml solution buvable en goutte
1,25-Dihydroxycholécalférol	ROCATROL®, 0,25µg capsule molle

Annexe III

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TIZI-OUZOU

UNITE NEDIR MOHAMED

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE



FICHE DE RENSEIGNEMENTS

Nom : Prénom :

Age : Profession :

N° de téléphone :/...../...../...../.....

Adresse :

Couleur de la peau :

Port de vêtements couvrants : Oui Non

Taille :cm Poids :kg IMC :

Tour de taille :cm ; Tour de hanches :cm ; Rapport TT/ TH :

Tension artérielle :

Activité physique : Oui Non Légère Normale Intense

Exposition au soleil : Oui Non

Alimentation riche en vitamine D : Oui Non

Huile de foie de morue	
Poissons gras	
Jaune d'œuf	
Foie	
Laits	
Fromages	

Supplémentation en vitamine D : Oui Non

Les antécédents personnels :

Durée d'évolution :

Traitement antidiabétique : - ADO - Insuline -ADO + insuline

HTA : Oui Non

Dyslipidémies : Oui Non

Cardiopathies : Oui Non

Maladie auto-immunes : Oui Non

Ostéoporose : Oui Non Dysparathyroïdies : Oui Non

Insuffisance rénale : Oui Non

Macroangiopathies : Oui Non

Coronaropathies	<input type="checkbox"/>
Artériopathies des membres inférieurs	<input type="checkbox"/>
Accident vasculaire cérébral (AVC)	<input type="checkbox"/>

Microangiopathies : Oui Non

Rétinopathie diabétique	<input type="checkbox"/>
Néphropathie diabétique	<input type="checkbox"/>
Neuropathie diabétique	<input type="checkbox"/>

Pied diabétique : Oui Non

Tabagisme : Oui Non Arrêt < 3ans

Consommation d'alcool : Oui Non

Antécédents familiaux :

Diabète	<input type="checkbox"/>	Insuffisance rénale	<input type="checkbox"/>
Dyslipidémie	<input type="checkbox"/>	Maladie auto-immune	<input type="checkbox"/>
HTA	<input type="checkbox"/>	(AVC)	<input type="checkbox"/>
(IDM)	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

Annexe IV

Automate	Paramètre	Méthode et principe de dosage	Réactifs
Cobas 6000 Roche®	Glycémie	Méthode enzymatique colorimétrique au point final à l'héxokinase.	-MES ATP -Mg ²⁺ -NADP -HEPES -HK (de levure) -G6PDH (d'origine microbienne)
	Créatinine	Méthode enzymatique colorimétrique en cinétique.	-Hydroxyde de potassium -Phosphate -Acide picrique - pH ≥ 13,5
	Phosphate inorganique	Colorimétrique au point final	R1 : - Acide sulfurique SR :
Bio-Rad D10	HbA1c	HPLC par échange d'ions.	Tampon d'éluion 1 : tampon Bis-Tris / Phosphate, pH = 6,0. Tampon d'éluion 2 : tampon Bis-Tris / Phosphate, pH = 6,7. Solution de lavage : eau déminéralisée Conservateur : <0,05% azide de sodium

			<ul style="list-style-type: none"> - Molybdate d'ammonium - Acide sulfurique - Cholate de sodium
	Acide urique	Méthode enzymatique colorimétrique au point final à l'uricase.	<p>R1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phosphate buffer - TOOS - Fatty alcohol polyglycol ether - Ascorbate oxydase - pH = 7,8 <p>S1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Phosphate buffer - K-hexacyanoferrate (II) - 4-Aminophenazone - Uricase.
	Cholestérol total (CT)	Méthode enzymatique colorimétrique au point final à la cholestérol estérase.	<ul style="list-style-type: none"> -Tampon PIPES -Mg²⁺ -Cholate de sodium -Amino-4 phénazone -Phénol -Ether d'alcool gras de polyéthylène-glycol -CE (de <i>pseudomonas</i>) -CHOD (d'<i>E. coli</i>) -POD (de raifort)

Cobas Integra 400 plus Roche®	HDLc	Méthode enzymatique colorimétrique au point final en phase homogène.	<p>-MOPS</p> <p>-Sulfate de dextran</p> <p>-Sulfate de magnésium</p> <p>-HSDA</p> <p>-AOD (recombinante)</p> <p>-POD (de raifort)</p> <p>-PIPES</p> <p>-CE (microbienne)</p> <p>-CHOD (microbienne)</p> <p>-Amino-4 phénazone</p>
	Triglycérides	Méthode enzymatique colorimétrique au point final utilisant la lipoprotéine-lipase.	<p>-LPL (microbienne)</p> <p>-GK (microbienne)</p> <p>-GPO (microbienne)</p> <p>-POD (de raifort)</p> <p>-ATP</p> <p>-Mg²⁺</p> <p>-Amino-4 phénazone</p> <p>-Chloro-4 phénol</p> <p>-Cholate de sodium</p>
	Calcium	Méthode colorimétrique selon Schwarzenbach avec l'o-crésolphtaléine-complexon.	<p>CAPS</p> <p>Acide (3-[cyclohexylamino]-1-propanesulfonique</p> <p>NaOH</p> <p>o-crésolphtaléinecomplexon</p> <p>8-hydroxyquinoléine</p>

<p style="text-align: center;">ARCHITECT <i>ci 4100</i> Abbott®</p>	<p>Vitamine D</p>	<p>Chimiluminescence par compétition.</p>	<p>Les microparticules :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Microparticules enrobées d'IgG anti-vitamine D humaine (ovins, polyclonales) - Tampon TRIS <p>Le conjugué :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Complexe biotinylé de vitamine D anti-Biotine IgG (souris, monoclonal) marqué à l'acridinium -Tampon BIS-TRIS HCl. <p>Diluant :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tampon d'acide acétique avec de l'EDTA. <p>Prétraitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Tampon méthanol triéthanolamine et de l'acide 8-anilino-1-naphtalensulfonique (ANSA).
---	-------------------	---	--

Annexe V

Le coefficient de corrélation linéaire de Bravais-Pearson

Ce coefficient permet de détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre deux caractères quantitatifs continus. Pour calculer ce coefficient il faut tout d'abord calculer la covariance. La covariance est la moyenne du produit des écarts à la moyenne.

$$\text{Cov}(X, Y) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X}) \cdot (Y_i - \bar{Y})$$

ou

$$\text{Cov}(X, Y) = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i \cdot Y_i \right) - (\bar{X} \cdot \bar{Y})$$

Le coefficient de corrélation linéaire de deux caractères X et Y est égal à la covariance de X et Y divisée par le produit des écarts-types de X et Y.

$$r(X, Y) = \frac{\text{Cov}(X, Y)}{\sigma_X \cdot \sigma_Y}$$

Remarque : lorsque deux caractères sont standardisés, leur coefficient de corrélation est égal à leur covariance puisque leurs écarts-types sont égaux à 1.

Propriétés et interprétation de r(XY)

On peut démontrer que ce coefficient varie entre -1 et +1. Son interprétation est la suivante :

- si r est proche de 0, il n'y a pas de relation linéaire entre X et Y
- si r est proche de -1, il existe une forte relation linéaire négative entre X et Y
- si r est proche de 1, il existe une forte relation linéaire positive entre X et Y

Le **signe** de r indique donc le sens de la relation tandis que la valeur absolue de r indique l'**intensité** de la relation c'est-à-dire la capacité à prédire les valeurs de Y en fonctions de celles de X.

Annexe VI

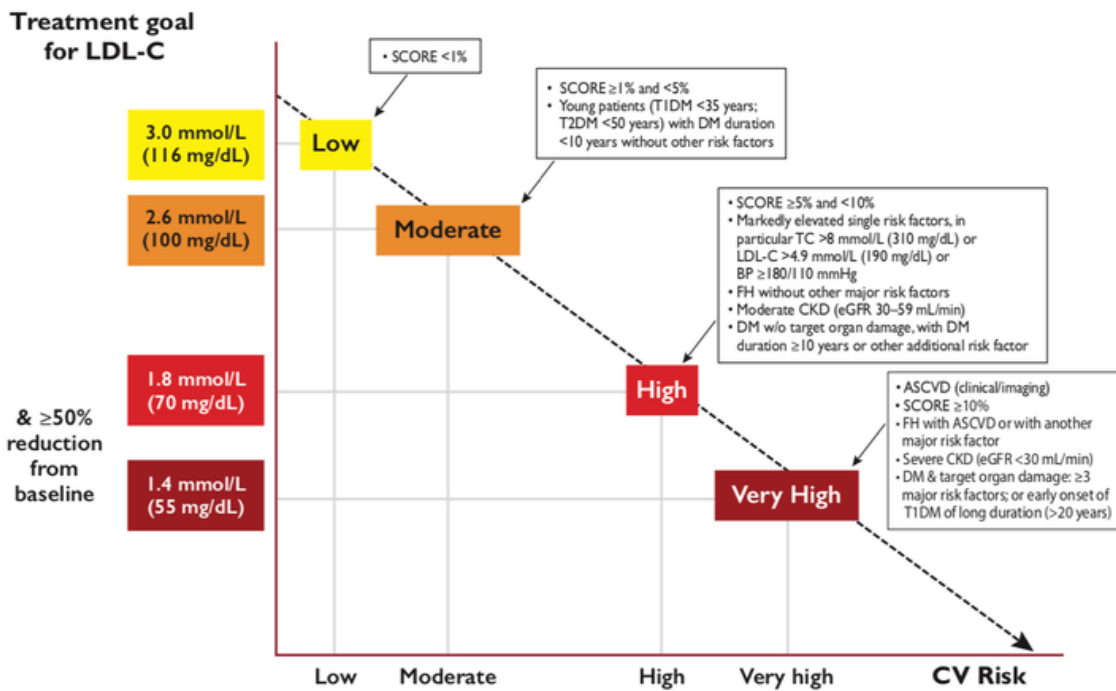
Very high risk	Patients with DM and established CVD or other target organ damage ^b or three or more major risk factors ^c or early onset T1DM of long duration (>20 years)
High risk	Patients with DM duration ≥10 years without target organ damage plus any other additional risk factor
Moderate risk	Young patients (T1DM aged <35 years or T2DM aged <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors

© ESC 2019

CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; T1DM = type 1 diabetes mellitus; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

^aModified from the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.²⁷

^bProteinuria, renal impairment defined as eGFR ≥30 mL/min/1.73 m², left ventricular hypertrophy, or retinopathy.



Résumé

La vitamine D occupe une place importante dans la recherche, et l'hypovitaminose D semble être un facteur de risque dans la survenue de plusieurs pathologies chroniques dont le diabète de type 2. Le présent travail se propose d'évaluer le statut vitaminique D chez une population diabétique de type 2. Nous avons mené une étude transversale auprès de 81 patients reçus en consultation de diabétologie à la clinique nouvelle-ville de Tizi Ouzou, pendant une période de 5 mois. Au regard de nos résultats, 53 patients sont de sexe féminin et 28 de sexe masculin, avec un âge moyen de la population de $59,9 \pm 10,67$ ans, un RTH moyen de $0,97 \pm 0,16$ et un IMC classant 73% des patients en surpoids. Sur le plan biologique, la moyenne de l'HbA1c est de $7,5 \pm 1,6\%$, celle de la glycémie à jeun est de $1,4 \pm 0,5$ g/L et la vitamine D de $14,62 \pm 10,66$ ng/L. Une carence en vitamine D a été retrouvée chez 42% des patients, une insuffisance chez 51% et des taux souhaitables chez 7%. Une corrélation a été retrouvée entre l'hypovitaminose D avec le diabète de type 2, le sexe féminin, le port de vêtements couvrants, la présence de complications et l'uricémie. Contrairement à l'âge, l'ancienneté du diabète, la corpulence, l'équilibre glycémique, le profil lipidique, la fonction rénale et le métabolisme phosphocalcique.

Mot clé : diabète de type 2, vitamine D, hypovitaminose D.

Abstract

Vitamin D occupies an important place in research topics and hypovitaminosis D seems to be a risk factor in the occurrence of several chronic pathologies including type 2 diabetes. The present work aims to evaluate the vitamin D status in a type 2 diabetic population. We conducted a cross-sectional study on 81 patients received in diabetology consultation at the Clinique nouvelle-ville de Tizi Ouzou, during a period of 5 month. In light of our results, 53 patients are female and 28 are male, with an average age of the population of 59.9 ± 10.67 years, an average WHR of 0.97 ± 0.16 and a BMI classifying 73% of patients overweight. Biologically, the average HbA1c is $7.5 \pm 1.6\%$, that of fasting blood glucose is 1.4 ± 0.5 g/L and that for vitamin D is 14.62 ± 10.66 ng/L. Vitamin D deficiency was found in 42% of patients, deficiency in 51% and desirable levels in 7%. A significant correlation was found between hypovitaminosis D and type 2 diabetes, female sex, wearing of covering clothing, the presence of complications and uricaemia. Unlike age, build, length of diabetes, glycemic control, lipid profile, kidney function and, finally, phosphocalcic metabolism.

Key words : type 2 diabetes, vitamin D, vitamin D deficiency.