



DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**Kourekama Ousmane**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN BIOLOGIE**

**Spécialité : Biochimie Appliquée**

THÈME

Statut de la vitamine D chez les  
diabétiques de type 2 dans la localité de  
Mostaganem

Soutenue publiquement le 12/ 07 /2021

DEVANT LE JURY

|              |                     |     |                  |
|--------------|---------------------|-----|------------------|
| Président    | Dr Ettalhi Mehdi    | MCA | Chef Labo privée |
| Encadreur    | M. Dahmouni Said    | MAA | U. Mostaganem    |
| Examinatrice | Mme Bengharbi Zineb | MCB | U. Mostaganem    |
| Examineur    | M. Benabdelmoumene  | MCA | U. Mostaganem    |

---

# DÉDICACES

*Je dédie modeste ce travail :*

*A toute ma famille.*

*A mes chers parents (mon père, ma mère, tontons, tantes) qui n'ont ménagé aucun effort pour me soutenir tout au long de la vie aussi bien dans mes études que dans mes décisions et leur amour. Je les dédie ce travail comme récompense de leur sacrifice, j'espère qu'à travers ce travail ils sauront que leur soutien et leur patience n'ont pas été vaine.*

*A mes frères et sœurs pour leur amour inconditionnel et leur soutien indéfectible.*

*A mon frère de cœur Karamoko pour ses précieux conseils et soutien.*

*A Mahamadou pour ses innombrables encouragements.*

*A tous mes ami(es) sans exception.*

*A mes collègues de la Biochimie Appliquée.*

*Ousmane Kourékama*

---

# REMERCIEMENTS

*Tout d'abord je remercie Allah Azawadjal de m'avoir fait parvenir jusqu'à ce jour dans la santé et en vie, merci pour cette grâce.*

*A mon encadreur Mr Dahmouni qui a été plus que d'une aide au cours de la réalisation de ce travail, merci pour vos conseils précieux, votre disponibilité et vos orientations. Je vous en suis reconnaissant.*

*Mes sincères remerciements vont à l'endroit du Mr Ettalhi Mehdi qui m'a permis d'effectuer mon stage pratique au sein de son Laboratoire dans la convivialité et l'apprentissage, mention spéciale à vous et à toute votre équipe. Et merci d'avoir accepté de présider mon travail.*

*A Mr Benabdelmoumen Djilali pour ses précieuses aides au cours de ce mémoire et d'avoir accepté d'examiner mon travail.*

*A Mme Dahmouni Bengharbi Zineb, c'est un honneur pour moi d'accepter de faire partie des membres du jury pour juger mon travail. J'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement.*

*A tous mes compatriotes maliens particulièrement mon frère Bino pour son aide.*

*A tout(e)s les enseignants du département de biologie pour les connaissances transmises.*

*Mes sincères remerciements vont à l'endroit de ceux et celles qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.*

---

# LISTE DES FIGURES

|    |                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1  | Structure Chimique de la 1,25-dihydroxyvitamine D ou Calcitriol [2] . . . . .                                                                                                                                                           | 3  |
| 2  | Vitamine D2 et Vitamine D3 [3] . . . . .                                                                                                                                                                                                | 4  |
| 3  | Métabolisme général de la vitamine D [10] . . . . .                                                                                                                                                                                     | 7  |
| 4  | Absorption digestive du calcium et du phosphate [18] . . . . .                                                                                                                                                                          | 9  |
| 5  | Réabsorption du calcium au niveau du tubule distal [18] . . . . .                                                                                                                                                                       | 10 |
| 6  | Facteurs régulant la 1- $\alpha$ -hydroxylase rénale et actions endocrines phosphocal-<br>ciques et autocrines/paracrines non phosphocalciques du calcitriol [18] . . . . .                                                             | 12 |
| 7  | Critère de diagnostic [21] . . . . .                                                                                                                                                                                                    | 14 |
| 8  | Prévalence diabétique entre 2017 et 2045 [21] . . . . .                                                                                                                                                                                 | 16 |
| 9  | Complications du DT2 [21] . . . . .                                                                                                                                                                                                     | 20 |
| 10 | Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l'1 $\alpha$ -hydroxylase(A)<br>présente au niveau des cellules sécrétrices d'insulines(B) sur des sections du<br>pancréas humain (coloration brune, les deux x200) [36] . . . . . | 21 |
| 11 | l'action du calcitriol dans l'insulinosécrétion [41] . . . . .                                                                                                                                                                          | 22 |
| 12 | l'action du calcitriol sur la sensibilité insulinaire [41]. . . . .                                                                                                                                                                     | 23 |
| 13 | Valeurs moyennes des taux de vitamine D en fonction des facteurs (âge et sexe)                                                                                                                                                          | 29 |
| 14 | Valeurs moyennes d'HbA1c en fonction des facteurs (âge et sexe) . . . . .                                                                                                                                                               | 30 |
| 15 | Valeurs moyennes de la glycémie en fonction des facteurs (âge et sexe) . . . . .                                                                                                                                                        | 31 |
| 16 | Valeurs moyennes des différents dosages . . . . .                                                                                                                                                                                       | 32 |

---

# LISTE DES TABLEAUX

|   |                                                                                                                                |    |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1 | Aliments naturellement riches en vitamine D [5] . . . . .                                                                      | 5  |
| 2 | Seuils de 25 (OH) D circulant recommandés [8] . . . . .                                                                        | 6  |
| 3 | Apports nutritionnels recommandés en fonction de l'âge et l'exposition solaire[9].                                             | 6  |
| 4 | Évolution de la prévalence du diabète et du nombre de diabétique dans le monde<br>entre 1980 et 2014 par région [24] . . . . . | 15 |
| 5 | Valeurs moyennes des taux de la vitamine D en fonction de facteurs (âge et sexe)                                               | 29 |
| 6 | valeurs moyennes du taux d'HbA1c en fonction de facteurs (âge et sexe) . . . .                                                 | 30 |
| 7 | valeurs moyennes de la glycémie en fonction de facteurs (âge et sexe) . . . . .                                                | 31 |

---

# LISTE DES ABRÉVIATIONS

|                               |                                                     |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>1,25(OH)<sub>2</sub> D</b> | 1,25 dihydroxyvitamine D                            |
| <b>25(OH) D</b>               | 25 hydroxyvitamine D                                |
| <b>ADA</b>                    | American Diabetes Association                       |
| <b>ALP</b>                    | Alcalin Phosphatase                                 |
| <b>CaBP</b>                   | calcium binding protein                             |
| <b>CYP24A1</b>                | cytochrome P450 famille 24, membre A, polypeptide 1 |
| <b>CYP27B1</b>                | Cytochrome P450 famille 27 membre B polypeptide 1   |
| <b>DCCT</b>                   | Diabetes Control and Complications Trial            |
| <b>DG</b>                     | Diabète Gestationnel                                |
| <b>DT1</b>                    | Diabète de type 1                                   |
| <b>DT2</b>                    | Diabète de type 2                                   |
| <b>EDTA</b>                   | Ethylène Di-amine Tétra-acétique                    |
| <b>ELFA</b>                   | Enzyme Link Fluorescence Assay                      |
| <b>FGF23</b>                  | Fibroblast Growth Factor 23                         |
| <b>GLUT-4</b>                 | Transporteur 4 du glucose                           |
| <b>GOD</b>                    | Glucose Oxydase                                     |
| <b>HbA1c</b>                  | hémoglobine glyquée                                 |
| <b>HGPO</b>                   | Hyperglycémie orale provoquée                       |
| <b>IDF</b>                    | International Diabetes Federation                   |
| <b>IFCC</b>                   | Fédération Internationale de la chimie clinique     |
| <b>MARRS</b>                  | Membran Associated Rapid Respond Steroid            |
| <b>NCDs</b>                   | NonCommunicableDiseases                             |
| <b>NF-κB</b>                  | Nuclear Factor kappa B cells                        |
| <b>ng/ml</b>                  | nanogramme/millilitre                               |
| <b>NHANES</b>                 | National Health and Nutrition Examination Survey    |
| <b>OMS</b>                    | Organisation Mondiale de la Santé                   |
| <b>PAP</b>                    | 4-amino-Antipyrine                                  |
| <b>POD</b>                    | Peroxydase                                          |
| <b>PTH</b>                    | Parathormone                                        |
| <b>RXR</b>                    | Retinoic acid X-Receptor                            |

|                    |                                                          |
|--------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>TAHINA</b>      | Transition and Health Impact in North Africa             |
| <b>TRPV5</b>       | Transient Receptor Potential Channel vanilloid subtype 5 |
| <b>TRPV6</b>       | Transient Receptor Potential Channel vanilloid subtype 6 |
| <b>UI</b>          | Unité Internationale                                     |
| <b>VDBP</b>        | Vitamin D Binding Protein                                |
| <b>VDR</b>         | Vitamin D Receptor                                       |
| <b>VDRE</b>        | Vitamin D Receptor Element                               |
| <b>Vit D</b>       | Vitamine D                                               |
| <b>Vitamine D2</b> | ergocalciférol                                           |
| <b>Vitamine D3</b> | cholecalciférol                                          |

## Résumé

Le diabète de type 2 (DT2) est un trouble endocrinien chronique caractérisé par une hyperglycémie continue faute de l'action inefficace de l'insuline sur ses cellules cibles (foie, muscles, tissus adipeux). L'incidence du diabète de type 2 augmente avec une vitesse alarmante à l'échelle mondiale. Le diabète est considéré comme étant la quatrième cause de décès au monde.

La vitamine D est une pré-hormone synthétisée principalement au niveau de l'épiderme à partir de son précurseur la 7-dehydrocholestérol sous l'effet des ultra-violets B (UVB). La fonction principale et la plus connue de la vitamine D est de maintenir l'homéostasie du calcium et du phosphore et de favoriser la minéralisation osseuse grâce à sa forme active, le calcitriol par action génomique.

La découverte des récepteurs du calcitriol dans des tissus sans rôle direct sur l'homéostasie phosphocalcique tels que les cellules  $\beta$  pancréatiques poussa la communauté scientifique à penser un possible rôle de cette hormone aussi bien dans la fonction pancréatique que dans la synthèse de l'insuline. Sa carence s'avère avoir des répercussions sur l'homéostasie glucidique.

L'objectif de ce travail consistait d'évaluer le statut de la vitamine D chez les personnes diabétiques de type 2 à travers le dosage de certains paramètres biologiques.

Nous avons effectué un bilan biologique incluant le dosage de la 25(OH) vitamine D, de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la glycémie chez 54 patients (14 hommes et 40 femmes) diabétiques de type 2 de 25ans à plus de 60ans.

Les résultats obtenus révèlent une prévalence élevée du déficit en vitamine D chez ces patients diabétiques dont la plupart sont des femmes (74% de la population d'étude) et présentant un diabète déséquilibré avec des taux d'hémoglobine glyquée ou glycémie élevée.

La mise en évidence d'une prévalence élevée du déficit en vitamine D chez nos patients diabétiques montre qu'il existe une association étroite positif entre le diabète de type 2 (DT2) et la vitamine D.

**Mots-clés :** Vitamine D, Hémoglobine glyquée ou HbA1c, déficit, diabète de type 2.



## Abstract

Type 2 diabetes (T2DM) is a chronic endocrine disorder characterized by continuous hyperglycemia due to the ineffective action of insulin on its target cells (liver, muscles, adipose tissue). The incidence of type 2 diabetes is increasing at an alarming rate worldwide. Diabetes is considered to be the fourth leading cause of death in the world.

Vitamin D is a pre-hormone synthesized mainly in the epidermis from its precursor 7-dehydrocholesterol under the effect of ultraviolet B (UVB) rays. The main and best-known function of vitamin D is to maintain calcium and phosphorus homeostasis and to promote bone mineralization thanks to its active form, calcitriol by genomic action.

The discovery of calcitriol receptors in tissues without a direct role in phosphocalcic homeostasis such as pancreatic  $\beta$  cells prompted the scientific community to think of a possible role for this hormone in pancreatic function as well as in insulin synthesis. Its deficiency is found to have repercussions on carbohydrate homeostasis.

The objective of this work was to assess the status of vitamin D in people with type 2 diabetes through the assay of some biological parameters.

We performed a biological assessment including the determination of 25 (OH) vitamin D, glycated hemoglobin (HbA1c) and blood sugar in 54 patients (14 men and 40 women) with type 2 diabetes aged from 25 over 60 years.

The results obtained reveal a high prevalence of vitamin D deficiency in these diabetic patients, most of whom are women (74% of the study population) and presenting unbalanced diabetes with glycated hemoglobin or high blood sugar levels.

The evidence for a high prevalence of vitamin D deficiency in our diabetic patients shows that there is a strong positive association between type 2 diabetes (T2DM) and vitamin D.

**Keywords :** Vitamin D, Glycated hemoglobin or HbA1c, deficiency, type 2 diabetes or T2DM.

---

# TABLE DES MATIÈRES

|                                                            |          |
|------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Introduction générale</b>                               | <b>1</b> |
| <br>                                                       |          |
| <b>I Recherches bibliographiques</b>                       |          |
| <br>                                                       |          |
| <b>1 Vitamine D généralités</b>                            |          |
| 1.1 Historique . . . . .                                   | 3        |
| 1.2 Définition . . . . .                                   | 3        |
| 1.3 Source de vitamine D . . . . .                         | 4        |
| 1.3.1 Vitamine D de source alimentaire (exogène) . . . . . | 4        |
| 1.3.2 Vitamine D de source endogène . . . . .              | 5        |
| 1.4 Statut de la vitamine D . . . . .                      | 5        |
| 1.4.1 Besoin nutritionnel en vitamine D . . . . .          | 6        |
| 1.5 Métabolisme . . . . .                                  | 6        |
| 1.6 Stockage et Répartition cellulaire . . . . .           | 7        |
| 1.7 Mécanisme d'action cellulaire . . . . .                | 8        |
| 1.7.1 Effets génomiques . . . . .                          | 8        |
| 1.7.2 Effets non génomiques . . . . .                      | 8        |
| 1.7.3 Effets génomiques classiques . . . . .               | 8        |
| 1.7.3.1 Au niveau de l'intestin . . . . .                  | 9        |
| 1.7.3.2 Au niveau des reins . . . . .                      | 9        |
| 1.7.3.3 Au niveau de l'os . . . . .                        | 10       |
| 1.7.3.4 Au niveau des glandes parathyroïdiennes . . . . .  | 11       |
| 1.7.4 Effets non génomiques non classiques . . . . .       | 11       |
| 1.8 Mécanisme de régulation de la vitamine D . . . . .     | 11       |
| <br>                                                       |          |
| <b>2 Diabète de type 2</b>                                 |          |
| 2.1 Généralité . . . . .                                   | 13       |

|           |                                                                         |    |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2       | Définition . . . . .                                                    | 13 |
| 2.3       | Critères de diagnostic du diabète . . . . .                             | 14 |
| 2.4       | Classification des états diabétiques . . . . .                          | 14 |
| 2.5       | Épidémiologie . . . . .                                                 | 14 |
| 2.6       | Physiopathologies . . . . .                                             | 16 |
| 2.7       | Évolution du diabète de type 2 . . . . .                                | 17 |
| 2.7.1     | Étape du prédiabète . . . . .                                           | 17 |
| 2.7.2     | Étape du diabète méconnu . . . . .                                      | 17 |
| 2.7.3     | Étape du diabète connu . . . . .                                        | 17 |
| 2.8       | Facteurs de risque . . . . .                                            | 17 |
| 2.8.1     | Obésité . . . . .                                                       | 17 |
| 2.8.2     | Age . . . . .                                                           | 18 |
| 2.8.3     | Hérédité . . . . .                                                      | 18 |
| 2.8.4     | Diabète Gestationnel . . . . .                                          | 18 |
| 2.8.5     | Syndrome métabolique . . . . .                                          | 18 |
| 2.9       | Complications . . . . .                                                 | 19 |
| 2.9.1     | Les complications aiguës . . . . .                                      | 19 |
| 2.9.2     | Les complications chroniques . . . . .                                  | 19 |
| <b>3</b>  | <b>Vitamine D et Diabète de type 2</b>                                  |    |
| 3.1       | Vitamine D et DT2 . . . . .                                             | 21 |
| 3.2       | Relation entre vitamine D et cellules bêta pancréatiques . . . . .      | 21 |
| 3.2.1     | Relation vitamine D et insulinosécrétion . . . . .                      | 21 |
| 3.2.1.1   | Effet direct . . . . .                                                  | 21 |
| 3.2.1.2   | Effet indirect . . . . .                                                | 22 |
| 3.2.2     | Vitamine D et insulinosensibilité . . . . .                             | 23 |
| <b>II</b> | <b>Matériels &amp; méthodes, résultats &amp; discussion, conclusion</b> |    |
| <b>4</b>  |                                                                         |    |
| 4.1       | Matériels . . . . .                                                     | 24 |
| 4.1.1     | Population et lieu d'étude . . . . .                                    | 24 |
| 4.1.2     | Les appareillages utilisés . . . . .                                    | 24 |

|       |                                             |    |
|-------|---------------------------------------------|----|
| 4.1.3 | Réactifs . . . . .                          | 25 |
| 4.2   | Méthodologies . . . . .                     | 26 |
| 4.2.1 | Objectif . . . . .                          | 26 |
| 4.2.2 | Prélèvement . . . . .                       | 26 |
| 4.2.3 | Dosage de la 25(OH) Vitamine D . . . . .    | 26 |
| 4.2.4 | Dosage de l'hémoglobine glyquée . . . . .   | 27 |
| 4.2.5 | Dosage enzymatique de la glycémie . . . . . | 28 |
| 4.3   | Études statistiques . . . . .               | 28 |
| 4.4   | Résultats et discussions . . . . .          | 29 |
| 4.4.1 | Taux de vitamine D . . . . .                | 29 |
| 4.4.2 | Taux d'HbA1c . . . . .                      | 30 |
| 4.4.3 | Glycémie . . . . .                          | 31 |
| 4.5   | Discussion générale . . . . .               | 32 |
| 4.6   | Conclusion générale . . . . .               | 34 |

## **5 Références bibliographiques**

---

# INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'importance d'une bonne nutrition n'est pas une idée nouvelle... Déjà 400 ans avant JC Hippocrate disait que l'alimentation était notre première médecine". Selon la médecine chinoise millénaire, les aliments sont aussi des remèdes dont il importe de respecter un mode d'emploi bien précis pour prévenir et même traiter les maladies.

Depuis, la recherche sur les liens entre alimentation et santé a fait des progrès. Un lien entre les carences alimentaires et les maladies a été démontré ; comme la cécité due à la carence en vitamine A, le crétinisme dû à la carence en iode. Récemment un nouveau paramètre, celui de la vitamine D, vient s'ajouter aux facteurs environnementaux classiquement impliqués dans la progression des pathologies métaboliques et cardiovasculaires. La vitamine D a longtemps été considéré comme une hormone essentielle pour la régulation du métabolisme phosphocalcique et la minéralisation des os. La vitamine D ne cesse de retenir l'attention des professionnels de la santé ; elle occupe une place importante dans les thématiques de la recherche, dont témoigne le nombre impressionnant de publications sur le sujet. La découverte des récepteurs de la  $1\alpha$ -25 dihydroxyvitamine D3 [ $1,25(OH)_2 D3$ ], la forme active de la vitamine D, dans les tissus sans rôle direct dans le métabolisme du calcium et des os (par exemple cellule beta pancréatique et cellules du système immunitaire) a permis d'avoir une vision élargie du rôle de cette molécule. Dans ce contexte, il a été évoqué un lien entre la vitamine D et le diabète de type 2. Cette relation a été élucidée en 1967, lorsque Milner a montré que chez les animaux, le calcium [strictement réglementé par le système vitamine D] est essentiel pour la sécrétion d'insuline. Cette vitamine, pourrait donc interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insulinosécrétion, l'insulinorésistance et les paramètres de l'homéostasie glucidique. La progression des connaissances fondamentales et cliniques a permis de conclure à son implication dans la pathogenèse de l'insulino-résistance en cas de carence. Cette insulino-résistance est un facteur de risque majeur du diabète contribuant à sa pathogenèse et à une diminution de la tolérance au glucose.

Notre étude prospective a pour objectif l'évaluation du statut de la vitamine D chez des patients diabétiques de type 2 et de constater s'il existe un lien sur la base des dosages du taux de vitamine D, d'hémoglobine glyquée et de la glycémie.

Ce modeste travail s'articule sur trois chapitres, le premier chapitre présente une généra-

lité de la vitamine D (à savoir sa structure chimique, sources, métabolismes, rôles biologiques, régulation... etc.). Le second chapitre décrit le diabète de type 2 (DT2) et le troisième chapitre concerne l'interrelation de la vitamine D et le DT2. La seconde partie concerne essentiellement les matériels utilisés et méthodes adoptées pour réaliser nos différents dosages (taux de vitamine D, HbA1c et la glycémie), les résultats & discussions, en achevant par une conclusion générale et recommandations.

## **Première partie**

### **Recherches bibliographiques**

---

---

# CHAPITRE 1

---

## VITAMINE D GÉNÉRALITÉS



## 1.1 Historique

Whistler (1645) et Glisson (1650) furent les premiers à décrire des cas de rachitisme. Dès 1972, Percival démontre l'efficacité thérapeutique de l'huile de foie de morue. 1865, date à laquelle Armand Trousseau préconise dans son manuel de médecine clinique la consommation d'huile de foie de morue car elle possède un rôle préventif et curatif. En 1922, Mc Collum découvre une propriété « depositrice de calcium » pour cette vitamine. Il a fallu patienter jusqu'en 1952 pour que le docteur Woodward réalise la première synthèse de vitamine D<sub>3</sub>, lui donnant le mérite du prix Nobel de chimie en 1965. En 1971, il est mis en évidence que la forme active de cette molécule se comporte comme une hormone. Depuis 1980, des récepteurs dérivés de la vitamine D ont été découverts dans les cellules de nombreux organes. Ainsi dès les prémices du XXI<sup>e</sup> siècle, on sait que la vitamine D peut agir au niveau cellulaire avec des actions très variées et cela ne semble pas être insignifiant [1].

## 1.2 Définition

La vitamine D ou sa forme active la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25OH<sub>2</sub> D) ou Calcitriol (**fig 1**) est une vitamine liposoluble appartenant aux groupes des sécostéroïde de par sa configuration spatiale et sa fonction [2]. Ces caractéristiques qui lui valent la considération d'hormone stéroïde.

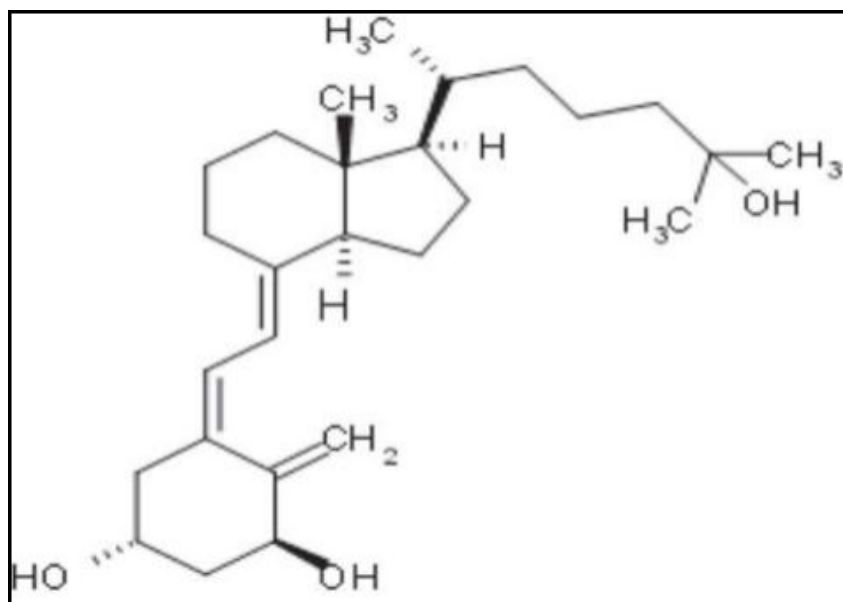


Figure 1 – Structure Chimique de la 1,25-dihydroxyvitamine D ou Calcitriol [2]

Le terme « vitamine D » fait référence à deux molécules.

- La vitamine D<sub>2</sub> ou ergocalciférol **figure 2a** : qui est d'origine végétale, présent dans l'alimentation.

- La vitamine D3 ou cholécalciférol **fig 2b** : fabriqué par la peau sous l'effet d'UV et qui peut provenir d'aliments d'origine animale [3].

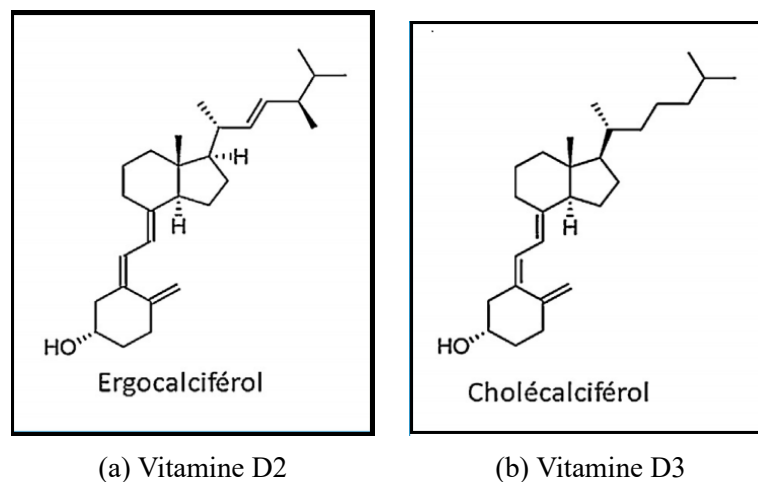


Figure 2 – Vitamine D2 et Vitamine D3 [3]

## 1.3 Source de vitamine D

### 1.3.1 Vitamine D de source alimentaire (exogène)

Bien qu'il existe d'aliments riches en vitamine D, ils n'apportent selon les estimations que 100 à 200 UI/jour de cette vitamine, soit 10 à 20% des besoins, estimés suivant les auteurs entre 200 et 4000 UI/jour. Les aliments qui la contiennent le plus sont des produits peu courants dans nos assiettes [4].

Il est possible de le doser dans les aliments ou médicaments grâce à l'Unité Internationale (UI) ou le microgramme ( $\mu\text{g}$ ). Sa concentration sanguine est donnée en nanomole par litre ( $\text{nmol/l}$ ) ou nanogramme par millilitre ( $\text{ng/ml}$ ). Ces unités de mesures liées par la relation :  $100 \text{ UI} = 2,5 \mu\text{g}$  et  $1 \text{ nmol/l} = 0,4 \text{ ng/ml}$  [2].

Quelques aliments d'origine extérieurs susceptibles d'apporter à l'organisme une certaine quantité de vitamine D (D2 ou D3) sont mentionnés dans le **tableau 1** [5].

Tableau 1 – Aliments naturellement riches en vitamine D [5]

|             | Source                                                                                                                        | Quantité        | Teneur (en µg et UI)   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------|
| Vitamine D2 | Les seules significatives sont les champignons séchés au soleil. Le « champignon du monde » est le champignon Shitake séché . | 100 g           | 20-25 µg (800-1000 UI) |
| Vitamine D3 | Huile de foie de morue                                                                                                        | 100 ml          | 500 mg (20000 UI)      |
|             | Saumon, hareng ou thon sauvage                                                                                                | 100 g           | 15-25 mg (600-1000 UI) |
|             | Saumon d'élevage                                                                                                              | 100 g           | 7-10 mg (280-400 UI)   |
|             | Sardines à l'huile en boîte                                                                                                   | 100 g           | 7,5 mg (300 UI)        |
|             | Huitres                                                                                                                       | 100 g           | 10 mg (400 UI)         |
|             | Truite                                                                                                                        | 100 g           | 5 mg (200 UI)          |
|             | Sole                                                                                                                          | 100 g           | 2 mg (80 UI)           |
|             | Brochet                                                                                                                       | 100 g           | 2 mg (80 UI)           |
|             | Jaune d'œuf                                                                                                                   | 100 g           | 2-3 mg (80-120 UI)     |
|             | Foie de veau                                                                                                                  | 100 g           | 0,5 mg (20 UI)         |
|             | Laitages ou céréales enrichis en vitamine D                                                                                   | 100 g ou 100 ml | 1,25 mg (50 UI)        |

### 1.3.2 Vitamine D de source endogène

Dans la peau, il y'a une production importante de vitamine D, c'est la principale source d'apport en vitamine D. En effet, la vitamine D3 est synthétisée dans la peau à partir de la provitamine D3 (7-dehydrocholestérol) qui sous l'effet du rayonnement ultraviolet B (UVB) donne la pré-vitamine D3. Ensuite l'action de la chaleur la transforme en vitamine D3.

Cette productivité de la vitamine D se voit diminué à travers l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée qui peuvent varier : durée d'exposition solaire, tranche horaire, saison, latitude, habillement, pigmentation de la peau, utilisation d'écrans solaires, pollution de l'air, poids et âge [6].

## 1.4 Statut de la vitamine D

Le taux sanguin de 25-hydroxyvitamine D ou 25-(OH) D est le meilleur marqueur du statut en vitamine D. Lorsque le taux sérique de la 25(OH) D est supérieur à 30 ng/ ml (75nmol/L), alors le statut vitaminique D peut être qualifié de normal. A l'inverse, le terme de statut vitaminique D suboptimal est souvent lorsqu'il est inférieur à 30 ng/ ml (tableau 2). On peut distinguer l'insuffisance, représenté par un taux de 25(OH) D compris entre 10 et 30 ng/ml de la carence, représenté par un taux de 25(OH) D inférieur à 10 ng/ml (25nmol/L). Toutefois ces valeurs seuils font l'objet de nombreux débats actuellement [7].

Tableau 2 – Seuils de 25 (OH) D circulant recommandés [8]

| Statut de la vit D                | Taux de 25 (OH) D |                 |
|-----------------------------------|-------------------|-----------------|
|                                   | ng/ml             | nmol/l          |
| Carence vitaminique D             | < 10              | <25             |
| Insuffisance vitaminique D        | 10 à 30           | 25 à 75         |
| Taux commandées                   | <b>30 à 70</b>    | <b>75 à 175</b> |
| Possible intoxication vitaminique | D >150            | > 375           |

### 1.4.1 Besoin nutritionnel en vitamine D

Le besoin journalier jugé nécessaire pour assurer un état vitaminique D stable est fonction de facteurs tels que : âge, l'exposition solaire (source prépondérante de vitamine D) **tableau 3**.

Tableau 3 – Apports nutritionnels recommandés en fonction de l'âge et l'exposition solaire[9].

| Age         | Quand l'exposition solaire est normale |      | Quand l'exposition est insuffisante |      |
|-------------|----------------------------------------|------|-------------------------------------|------|
|             | µg/j                                   | UI/j | µg/j                                | UI/j |
| < 50 ans    | 5                                      | 200  | 15                                  | 600  |
| 50 à 70 ans | 10                                     | 400  | 20                                  | 800  |
| >70 ans     | 15                                     | 600  | 25                                  | 1000 |

## 1.5 Métabolisme

Quelle soit synthétisée dans la peau (vitamine D3) ou absorbée par le biais de l'alimentation dans l'intestin grêle grâce aux chylomicrons (vitamine D2 et D3), la vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la vitamine D Binding Protein (VDBP), jusqu'au foie (Figure 3). A ce niveau, elle subit un premier hydroxylation sur le carbone 25, par la 25-hydroxylase (CYP2R1) localisée dans les microsomes des cellules hépatiques, pour former la 25(OH) vitamine D (25-hydroxycholécalférol ou calcidiol). Cet hydroxylation n'est pas régulé, cela voudrait ainsi dire que plus la quantité de vitamine D synthétisée (peau) ou ingérée (alimentaire) est significative, plus la quantité de 25(OH) vitamine D formée est importante [10].

La 25-(OH) vitamine D ainsi produite représente sa forme biologiquement inactive et constitue d'un côté sa forme de réserve et de l'autre sa forme circulante majeur avec une demi-vie plasmatique d'environ 2 à 4 semaines, grâce à sa grande affinité pour sa protéine porteuse [11].

Dans un deuxième temps, la 25-(OH) vitamine D est prise en charge par sa VDBP pour être transportée jusqu'au rein, ou elle subit ensuite une seconde hydroxylation cette fois-ci sur le carbone 1 en position  $\alpha$  par une enzyme la 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1) fortement exprimée au niveau rénal, formant ainsi la 1, 25(OH)<sub>2</sub> D (1,25-dihydroxycholécalférol ou calcitriol) [12].

La  $1,25(OH)_2 D$ , forme biologiquement active avec une demi-vie plasmatique courte environ quatre heures [10]. A côté de cette production rénale abondante, des sites de productions locales de  $1,25(OH)_2 D$  ont été identifiés dans le placenta, le cerveau, la prostate, les kératinocytes, les ostéoblastes et les macrophages qui expriment l'enzyme CYP27B1 permettant de rendre la  $25(OH)$  vitamine D active. Néanmoins cette production extra-rénale ne contribue pas toute fois à la formation de  $1,25(OH)_2 D$  plasmatique [13].

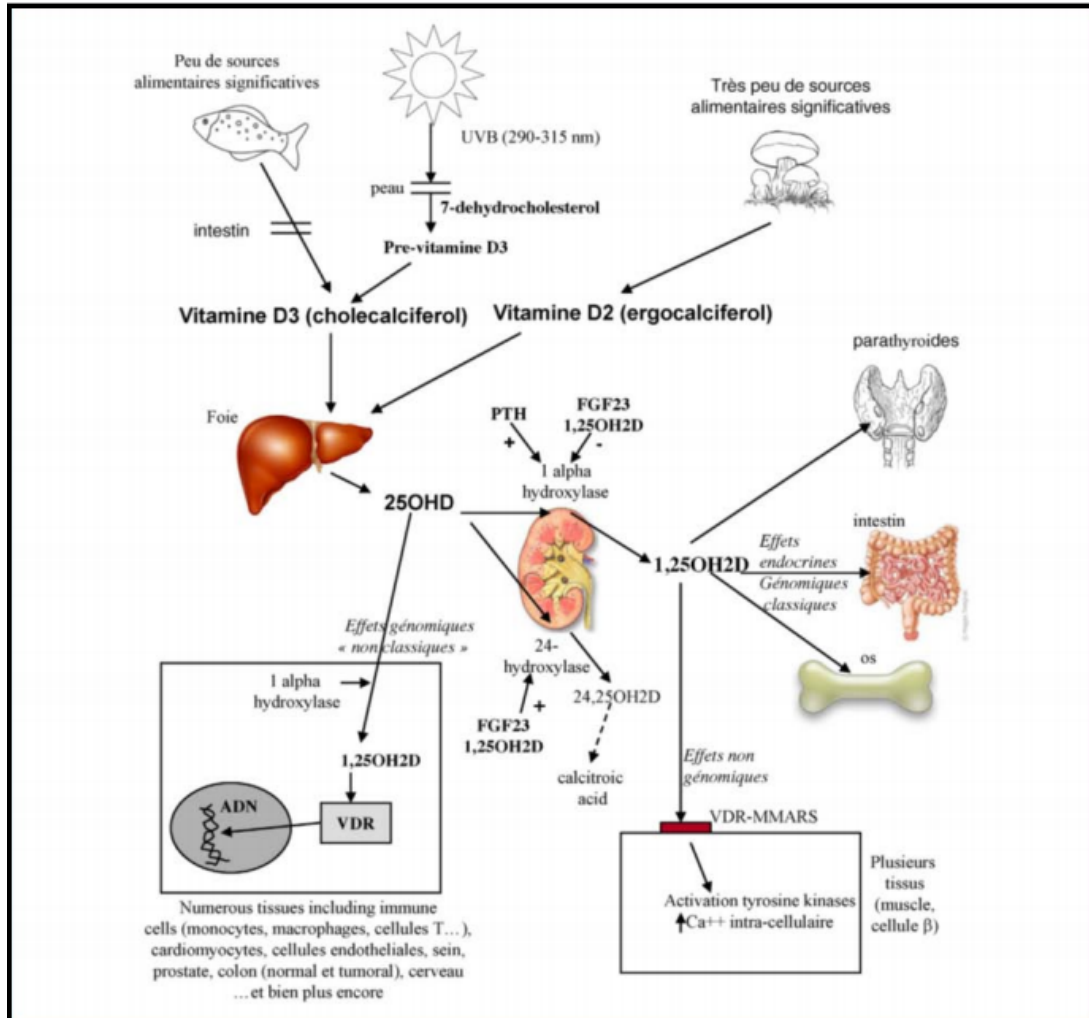


Figure 3 – Métabolisme général de la vitamine D [10]

## 1.6 Stockage et Répartition cellulaire

A l'opposé des autres vitamines liposolubles, la vitamine D n'est pas stockée dans les hépatocytes mais beaucoup plus dans les tissus adipeux et les muscles sous forme de 25 hydroxy vitamine D, mobilisable en cas d'apports alimentaires et/ou synthèse endogène (cutanée) ralentie. La répartition de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule. Le cholecalciférol ( $25(OH) D_3$ ), représentant 65% de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme, est principalement stocké dans le tissu graisseux (à 75%), tandis que la  $25(OH) D_2$  (35% de la vitamine D de l'organisme) possède une distribution plus ubiquitaire (20% dans les muscles, 30% dans le

sérum, 35% dans le tissu graisseux) et 15% dans les autres tissus [14].

## 1.7 Mécanisme d'action cellulaire

L'action cellulaire de la vitamine D est effectuée par sa forme active, la  $1, 25(OH)_2 D$  ou calcitriol via des effets génomiques et non génomiques.

### 1.7.1 Effets génomiques

La  $1, 25(OH)_2 D$  se lie à son récepteur nucléaire, le VDR (Vitamin D Binding receptor) ensuite l'hétérodimère  $1, 25(OH)_2 D/VDR$  recrute le RXR (Retinoid X receptor) en formant un complexe protéique. Cet ensemble se fixe sur une portion de l'ADN nucléaire appelée VDRE (Element de Réponse à la Vitamine D) entraînant la régulation de l'expression de plusieurs gènes. Le VDR est quasi ubiquitaire, retrouvé dans plus de trente tissus chez l'homme tels que les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules  $\beta$  du pancréas, les cellules endothéliales, les neurones, les lymphocytes T de la peau, les cellules du Système immunitaire cutané, etc. De même, il existe un polymorphisme du VDR responsable d'une susceptibilité individuelle quant aux effets biologiques de la vitamine D [15].

### 1.7.2 Effets non génomiques

Le calcitriol implique l'activation d'une variété de systèmes de transduction du signal tels que les influx de calcium, la libération de calcium à partir des réserves intracellulaires, la modulation de l'adénylate cyclase ou de la phospholipase C, l'activation des protéines Kinases C et D (PKC, PKD), des protéines MAP (Mitogenactivated Protein) et des RAF Kinases. Les effets non génomiques engendrent ainsi la régulation du métabolisme des seconds messagers intracellulaires (phosphoinositide, cyclicguanosinemonophosphate ou cGMP). Ils ont été découverts dans de nombreuses cellules comme les kératinocytes, les entérocytes, les cellules musculaires, les ostéoblastes et les chondrocytes. Ces effets impliquent des récepteurs membranaires comme la protéine MARRS (MembraneAssociatedRapidResponseSteroid) [16].

### 1.7.3 Effets génomiques classiques

La vitamine D par sa forme active  $1, 25(OH)_2 D$  agit sur ses cellules cibles ou elle se lie au récepteur de la vitamine D (VDR) présent dans le cytoplasme de ces cellules ce mécanisme hormonal (Ligand-Récepteur = Réponse) est la base d'effets classiquement connue « phosphocalciques et osseux » de la vitamine D. Il s'agit d'effet génomique ou, une fois que le récepteur se fixe au calcitriol, le VDR se lie à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) et se lie ensuite à l'ADN via des sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D

(VDRE), stimulant (ou inhibant) la synthèse de protéines [17].

Le rôle physiologique le mieux connu de la vitamine D est le maintien de l'homéostasie phospho-calcique en assurant une augmentant de la calcémie et de la phosphatémie. Pour ce faire, elle agit principalement à trois niveaux du métabolisme phospho-calcique qui sont l'intestin (absorption), le rein (excrétion) et l'os (stockage) avec aussi une action dans les glandes thyroïdiennes [18].

### 1.7.3.1 Au niveau de l'intestin

La  $1, 25(OH)_2 D$  a pour véritable fonction de stimuler l'absorption intestinale du calcium et du phosphate. Pour ceux qui s'agit du calcium, son absorption s'effectue essentiellement au niveau du duodénum et du jéjunum mettant en jeu un double mécanisme **figure 4**.

- Un mécanisme passif impliquant le passage du calcium ionisé par transport paracellulaire qui dépend des gradients de concentration et électrochimique entre lumière intestinale et le plasma.
- Un mécanisme actif transcellulaire dépendant du  $1, 25(OH)_2 D$  stimulant ses récepteurs de l'entérocyte conduisant à l'expression de différents gènes dont les produits participent à ce processus de transport actif.

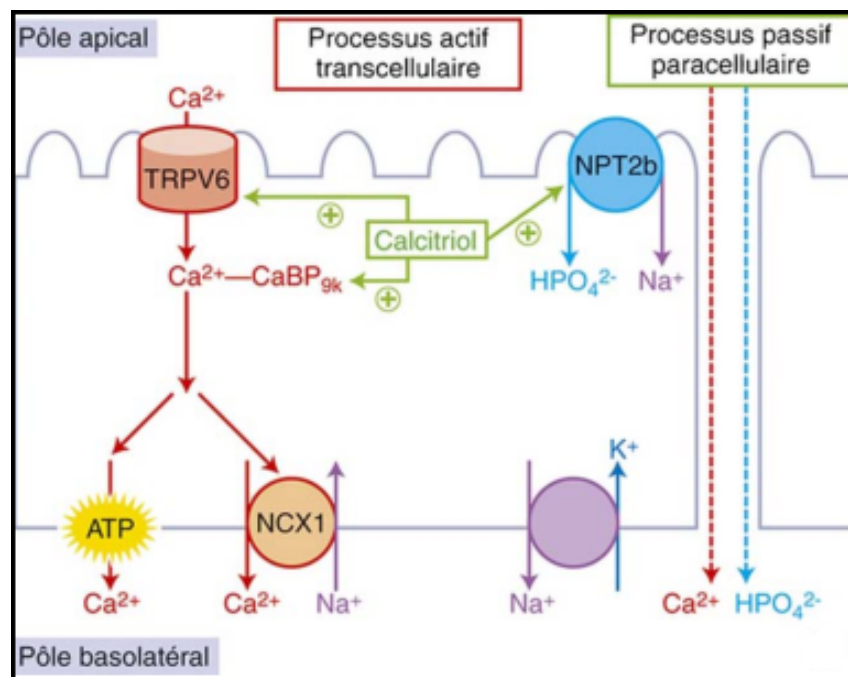


Figure 4 – Absorption digestive du calcium et du phosphate [18]

### 1.7.3.2 Au niveau des reins

La  $1, 25(OH)_2 D$  en se fixant sur son récepteur permet de diminuer la fuite urinaire de calcium par une augmentation de sa réabsorption au niveau du tubule distal **figure 5**. Il a été

montré que lors d'un déficit en Vitamine D, la réabsorption tubulaire du calcium est diminuée. De plus, des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) ont été mise en évidence au niveau de la région promotrice du gène de TRPV5, et également une augmentation de la quantité d'acide ribonucléique messenger (ARNm) de TRPV5 et son expression protéique sous l'effet du calcitriol.

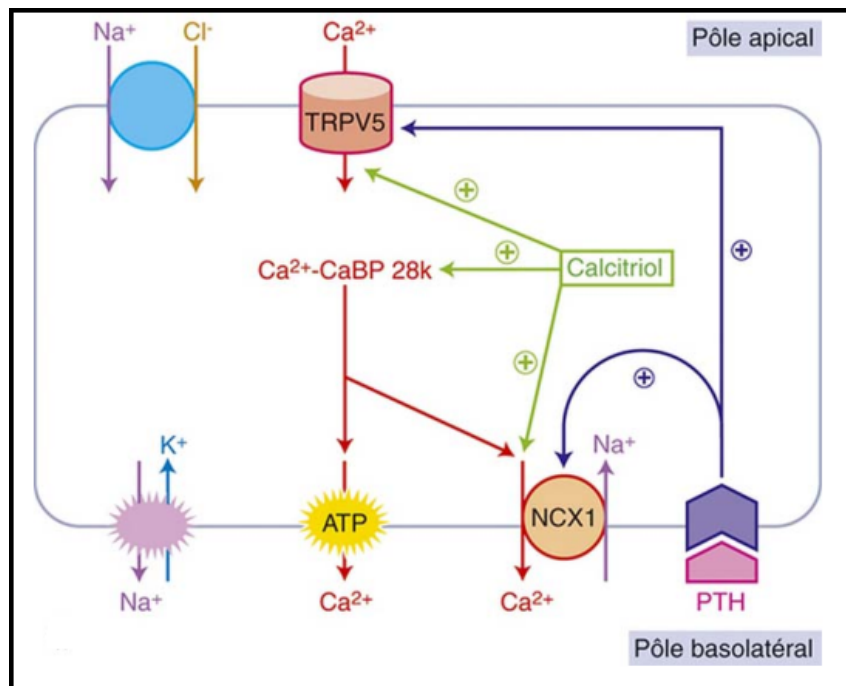


Figure 5 – Réabsorption du calcium au niveau du tubule distal [18]

### 1.7.3.3 Au niveau de l'os

La  $1,25(OH)_2 D$  rend des concentrations extracellulaires de calcium et phosphates plus disponibles aux os et aux cartilages contribuant ainsi à une bonne minéralisation des matrices osseuses et cartilagineuses. La  $1,25(OH)_2 D$  présente également une activité plus localisée sur les cellules responsables de la croissance et du renouvellement osseux, les ostéoblastes, en contrôlant leur différenciation et leur minéralisation. L'expression de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène I, l'ostéopontine est contrôlée par la vitamine D. Un déficit en vitamine D stimule la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes actifs impliqués dans l'initiation du remodelage osseux lors de micro-fractures. Les ostéoclastes ainsi activés produisent des collagénases et de l'HCL qui détruisent le tissu osseux et libèrent ainsi dans la circulation sanguine le calcium et phosphate contenu dans l'os, ce phénomène se produit lors d'une hypovitaminose D et constituent les causes majeures de l'ostéoporose observée chez les personnes âgées.



### 1.7.3.4 Au niveau des glandes parathyroïdiennes

Les glandes thyroïdiennes produisent la PTH, une des principales hormones régulatrices avec la  $1, 25(OH)_2 D$  de l'homéostasie phosphocalcique.

### 1.7.4 Effets non génomiques non classiques

En plus de son rôle vraisemblablement bien connu dans la régulation de l'homéostasie phosphocalcique, la vitamine D aurait des effets sur l'immuno-modulation, le contrôle de la différenciation de certains types cellulaires ainsi que l'inhibition de leur prolifération. La découverte de ces nouvelles propriétés a donné voies a de nombreuses études quant à l'utilisation de cette hormone dans le traitement des maladies hyper prolifératives (cancers), des maladies auto-immunes [19].

## 1.8 Mécanisme de régulation de la vitamine D

La  $1, 25(OH)_2 D$  est strictement régulée contrairement à la  $25(OH) D$  **figure 6**. La régulation de la vitamine D concerne sa forme active, la  $1, 25(OH)_2 D$ , plus exactement l'enzyme rénale de l'hydroxylation (la  $1-\alpha$  hydroxylase), c'est au niveau de cette enzyme que s'effectue le contrôle de la concentration en vitamine D active. L'hydroxylation rénale est régulé par différents acteurs en fonction du besoin de l'organisme [2] :

- La PTH (Parathormone ou hormone parathyroïdienne) convertit la  $25(OH) D$  en  $1, 25(OH)_2 D$ , en stimulant l'expression de l'enzyme  $1-\alpha$  hydroxylase. L'action inverse de la vitamine D sur la parathormone exerçant un contrôle négatif sur sa synthèse par les glandes thyroïdiennes.
- La calcitonine stimule l'expression de la  $1-\alpha$  hydroxylase mais également celle de la PTH.
- Une baisse de la calcémie tout comme celle de la phosphatémie stimulent l'expression de la  $1-\alpha$  hydroxylase. Par contre une hausse de ces dernières exerce l'effet inverse, l'inhibe.
- Le taux de  $1, 25(OH)_2 D$  dans le sang s'autorégule lui-même : une concentration élevée inhibe sa synthèse et l'activité de la  $1-\alpha$  hydroxylase et stimule l'expression de la  $24$  hydroxylase, production de la  $24, 25(OH)_2 D$  une forme inactive de la vitamine D ce qui permet de réduire sa propre concentration.
- Le FGF23 (Fibroblast Growth Factor) qui est un facteur libéré par l'os en croissance, témoignant une phosphocalcémie satisfaisante, agit en rétrocontrôle négatif sur la  $1-\alpha$  hydroxylase et stimule la synthèse la  $24$  hydroxylase. De même, il diminue directement l'absorption intestinale et réabsorption phosphocalcique rénale.

→ D'autres hormones telles que : insuline, prolactine, hormone de croissance encourage la synthèse de la  $1,25(OH)_2 D$ .

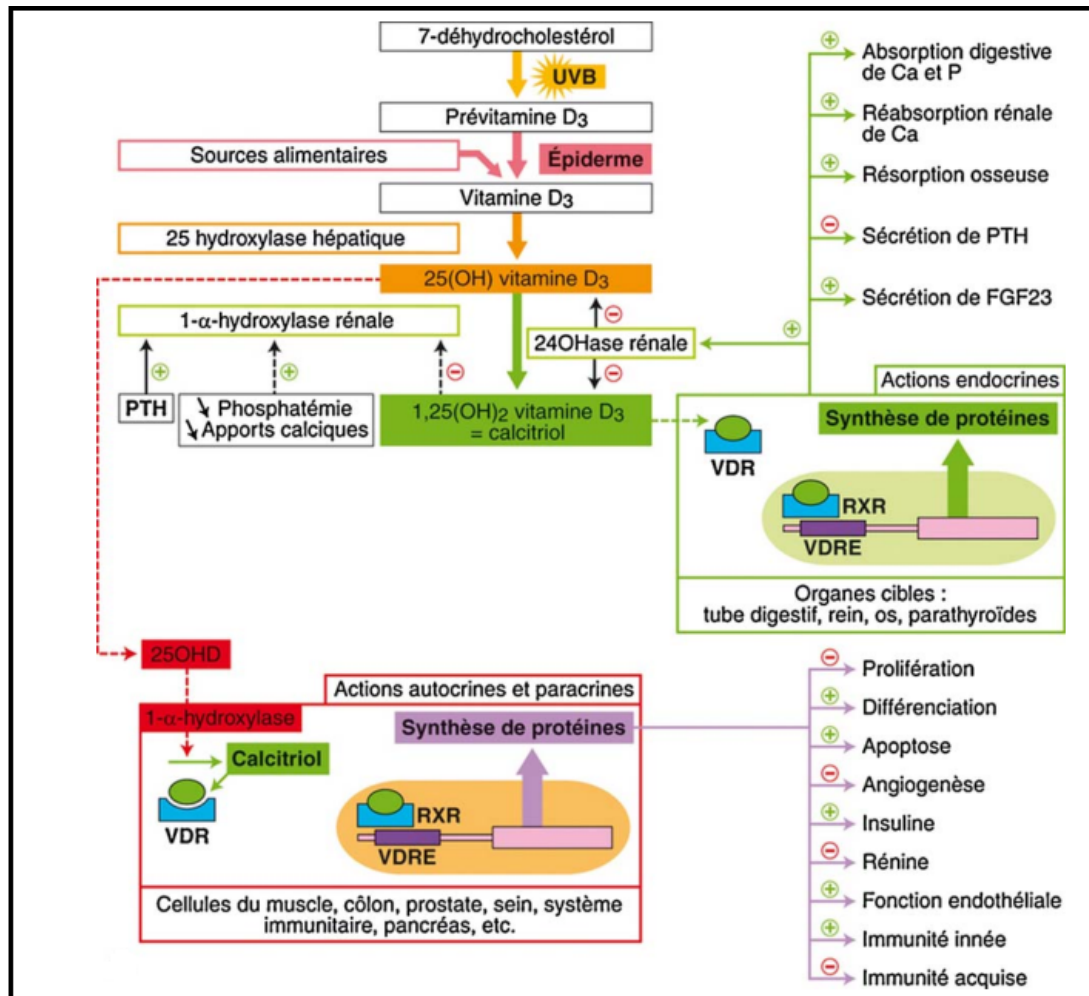


Figure 6 – Facteurs régulant la 1-α-hydroxylase rénale et actions endocrines phosphocalciques et autocrines/paracrines non phosphocalciques du calcitriol [18]

---

---

## CHAPITRE 2

---

### DIABÈTE DE TYPE 2

## 2.1 Généralité

Le mot « diabète » désigne un groupe de maladies métaboliques hétérogènes caractérisées par un état d'hyperglycémie chronique. Cette hyperglycémie est associée, à des degrés divers et par des mécanismes mal connus, au développement de complications microvasculaires et majoré d'une survenue de problèmes cardiovasculaires. L'immense majorité, au moins 90%, des états diabétiques est camouflée par une maladie assez mal définie, longtemps asymptomatique, qui survient pratiquement après la cinquantaine, tout spécifiquement chez des personnes en surpoids ou qui présentent des antécédents familiaux de la même maladie, caractérise le diabète de type 2 (DT2). Le diabète de type 1 (DT1) est moins répandu, contrairement au DT2 c'est plutôt une affection bruyante, reconnue par des signes cliniques souvent intenses (polyurie, polydipsie, amaigrissement) et survenant majoritairement durant le jeune âge. C'est un syndrome métabolique qui persiste la plupart du temps chez le malade tout au long de sa vie. Toutefois, le diabète fait état de l'existence d'autres formes comme le diabète Gestationnel (DG) ou diabète transitoire rencontré chez la femme pendant la grossesse et qui peut persister au-delà du période post-partum, les diabètes secondaires (suite à la prise de certains médicaments, de certaines situations physiopathologiques : pancréatite, hémochromatose, etc.) et les diabètes génétiques le Maturity Onset Diabetes in the young [MODY], qui a une transmission autosomique dominante [20].

## 2.2 Définition

Le diabète de type 2 de « connaissance primaire » est une maladie chronique qui survient lorsque le taux sanguin du glucose est trop élevé, faute de l'action inefficace de l'hormone insuline.

Insuline qui est un peptide de 51 Acides aminés, produite par le pancréas (cellules des îlots de Langerhans) pour susciter le transport du glucose sanguin et le stocké dans des tissus (foie, muscles) sous forme d'énergie (glycogène). L'incapacité des cellules à répondre à l'action de l'insuline (résistance des tissus à l'action de l'insuline), conséquence, une hyperglycémie constante qui non prise en charge, à long terme, peut endommager divers organes du corps conduisant à des complications menaçantes pour la santé telles que maladies cardiovasculaires, neuropathie, néphropathie et maladie oculaire pouvant engendrer la rétinopathie et la cécité. Tout en sachant que ces complications peuvent être retardées ou évitées si la prise en charge du diabète est réalisée à temps.

Le diabète de type 2 est le plus souvent vu chez les personnes âgées mais également de

plus en plus découvert chez les enfants, les adolescents et adultes jeunes en raison de l'augmentation de niveaux d'obésité, l'inactivité physique et des mauvaises alimentations [21].

## 2.3 Critères de diagnostic du diabète

De point de vue biologique, les critères proposées par l'OMS pour diagnostiquer le diabète s'appuient sur le taux de glucose sanguin ou de l'hémoglobine glyquée à jeun [36].

Le diabète est diagnostiqué par la rencontre d'au moins de l'un de ces critères **figure 7** [21].

| DIABETES should be diagnosed if <b>ONE OR MORE</b> of the following criteria are met        | IMPAIRED GLUCOSE TOLERANCE (IGT) should be diagnosed if <b>BOTH</b> of the following criteria are met           | IMPAIRED FASTING GLUCOSE (IFG) should be diagnosed if <b>ANY</b> of the following criteria are met |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fasting plasma glucose $\geq 7.0$ mmol/L (126 mg/dL)                                        | Fasting plasma glucose $< 7.0$ mmol/L (126 mg/dL)                                                               | Fasting plasma glucose 6.1-6.9 mmol/L (110 to 125 mg/dL)                                           |
| or                                                                                          | and                                                                                                             | or                                                                                                 |
| Two-hour plasma glucose $\geq 11.1$ mmol/L (200 mg/dL) following a 75g oral glucose load    | Two-hour plasma glucose $\geq 7.8$ < 11.1 mmol/L ( $\geq 140$ to < 200 mg/dL) following a 75g oral glucose load | Two-hour plasma glucose < 7.8 mmol/L (140 mg/dL) following a 75g oral glucose load                 |
| or                                                                                          |                                                                                                                 |                                                                                                    |
| A random glucose > 11.1 mmol/L (200 mg/dL) or HbA1c $\geq 48$ mmol/mol (equivalent to 6.5%) |                                                                                                                 |                                                                                                    |

Figure 7 – Critère de diagnostic [21]

## 2.4 Classification des états diabétiques

Il est classique de distinguer deux grandes variétés de diabètes : le diabète de type 1 et le diabète de type 2. A ces deux principaux, on assiste à d'autres types de diabètes présents dans des situations spécifiques :

- Le diabète gestationnel dont la découverte est faite en cours de grossesse
- Et des diabètes relevant de causes diverses : déficits génétiques soit de la fonction bêta-langerhansienne soit de la sensibilité insulinaire, maladie du pancréas exocrine, diabètes induits par des traitements médicamenteux [22].

## 2.5 Épidémiologie

De nos jours, le diabète a atteint la proportion « épidémie » en touchant environ 387 millions de personnes à l'échelle mondiale. Ce chiffre est prévu d'être doubler dans les 20 prochaines années et dès lors, plus d'un demi-milliard de personnes seront touchées [23]. A ce stade, le diabète considéré comme un problème mondial, une menace qui n'épargne aucun pays. Le diabète

entraîne des coûts élevés dans sa prise en charge et présente une vraie menace pour le système de santé, faisant parti des 10 principales causes de décès au monde, classé quatrième derrière les trois principales maladies non transmissibles (NonCommunicableDiseases [NCDs] : Maladies cardiovasculaires, cancers, Maladies respiratoires), l'ensemble responsable de plus de 80% de tous morts prématurées. En 2015, on estimait que 39,5 millions des 54,6 millions décès globaux étaient causés par ces NCDs [21]. Une étude effectuée par un groupe permet de rendre compte la tournure que prend le diabète à l'échelle mondiale. Le résultat montre l'énorme marge du nombre de diabétique entre 1980 et 2014 à travers le **tableau 4** et selon l'étude cette augmentation est beaucoup plus observé dans les pays à revenu faible [24].

Tableau 4 – Évolution de la prévalence du diabète et du nombre de diabétique dans le monde entre 1980 et 2014 par région [24]

|                               | Prévalence (%) |       | Augmentation<br>1982-2014 en<br>% | Nombre (millions) |      | Augmentation<br>1980-2014 en<br>% |
|-------------------------------|----------------|-------|-----------------------------------|-------------------|------|-----------------------------------|
|                               | 1980           | 2014  |                                   | 1980              | 2014 |                                   |
| <b>Afrique</b>                | 3,1%           | 7,1%  | 129,0%                            | 4                 | 25   | 525,0%                            |
| <b>Amériques</b>              | 5,0%           | 8,3%  | 66,0%                             | 18                | 62   | 244,4%                            |
| <b>Méditerranée orientale</b> | 5,9%           | 13,7% | 132,2%                            | 6                 | 43   | 616,7%                            |
| <b>Europe</b>                 | 5,3%           | 7,3%  | 37,7%                             | 33                | 64   | 93,9%                             |
| <b>Asie du Sud-Est</b>        | 4,1%           | 8,6%  | 109,8%                            | 17                | 96   | 464,7%                            |
| <b>Pacifique occidental</b>   | 4,4%           | 8,4%  | 90,9%                             | 29                | 131  | 351,7%                            |
| Total monde                   | 4,7%           | 8,5%  | 80,9%                             | 108               | 422  | 290,7%                            |

Une autre étude de 2017, incluant 131 pays affiche la prévalence diabétique d'entre 2017 et 2045, d'âge compris entre 20 et 79 ans **figure 8** [21].

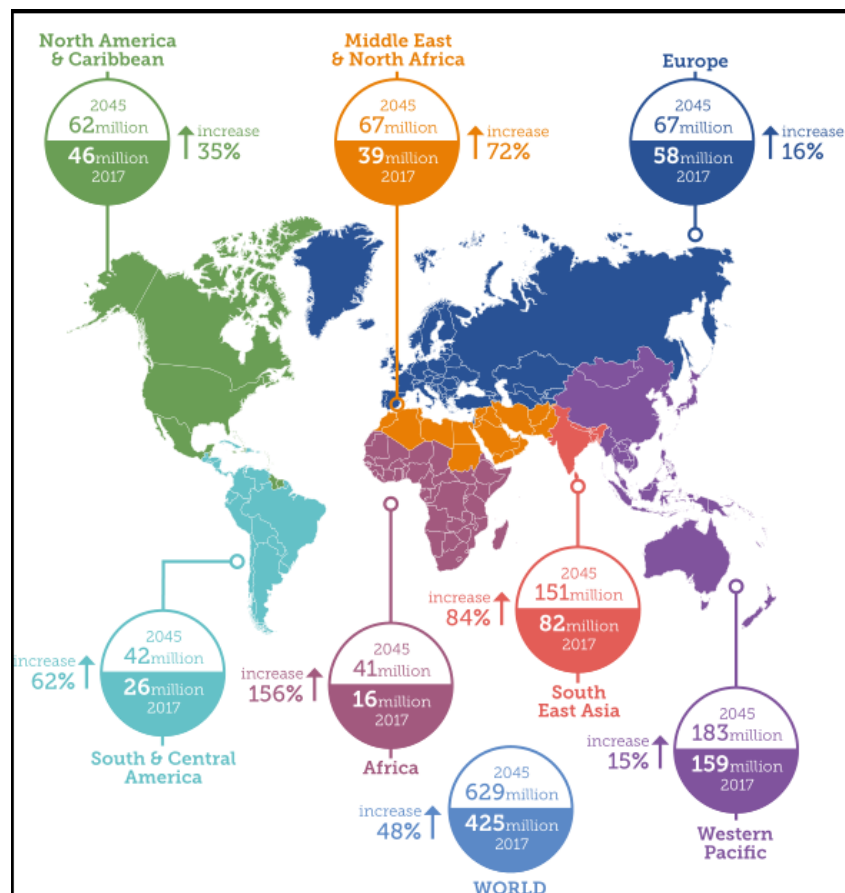


Figure 8 – Prévalence diabétique entre 2017 et 2045 [21]

Une étude menée sur 7450 personnes par le ministère de la santé algérienne en coordination avec l’OMS, entre 2016 et 2017 a révélé que 14% des Algériens âgés de 18 à 69ans sont atteints de diabète. Le taux de prévalence est passé de 8% en 2003, à 10% en 2012 pour atteindre 14% en 2017. Ces chiffres sont révélateurs d’une forte progression du diabète parmi les algériens.

## 2.6 Physiopathologies

La pathogénèse du diabète de type 2 est complexe et ce qui a retenu l’attention dans des études physiopathologiques c’est l’apparition de deux anomalies qui s’établissent en deux temps :

- Une hypersécrétion insulínique pour maintenir une glycémie déjà normale engendrée par une insulino-résistance (diminution de l’insulinosensibilité).
- L’échec par la suite des cellules  $\beta$  pancréatiques à produire la quantité d’insuline nécessaire quant aux besoins pour établir une homéostasie glucidique [15].

Ces anomalies, ensemble, aurait pu contribuer à un mauvais dégagement d’un taux élevé de glucose de la circulation sanguine vers les tissus tels que : foie, muscles [25].

Chez des sujets sans prédisposition génétiques à un diabète de type 2, l'augmentation des besoins en insuline résultant de l'insulinorésistance est compensée par une insulinosécrétion accrue, ce qui permet de garder une glycémie normale. Par contre, chez des sujets prédisposés à un diabète de type 2, l'incapacité de la cellule  $\beta$  à répondre à l'augmentation des besoins conduit à une élévation progressive de la glycémie. Ce processus d'adaptation, appelé « phénomène de compensation » de l'insulinorésistance par la cellule  $\beta$  et c'est son échec qui est à l'origine du diabète de type 2 [26].

## 2.7 Évolution du diabète de type 2

L'évolution du diabète de type 2 s'effectue en 3 étapes [27].

### 2.7.1 Étape du prédiabète

C'est une période pendant laquelle le sujet garde une glycémie normale mais tout en présentant certaines anomalies cliniques ou biologiques, connues étant des facteurs de prédisposition au diabète de type 2 et à ses complications.

### 2.7.2 Étape du diabète méconnu

Cette période peut durer plusieurs années, le sujet diabétique ignore sa maladie sans diagnostique (dosage glycémique). En moyenne, cet intervalle de temps entre le début réel de la maladie et son diagnostic est de 4 à 7 ans. Selon les estimations, 1/3 des diabétiques méconnaissent leurs maladies.

### 2.7.3 Étape du diabète connu

Elle représente plusieurs périodes :

- Diabète non compliqué : diabète nouvellement découvert ;
- Diabète avec complications non expressives : à ce stade le sujet est porteur de complications mais aucun signe clinique décelable ;
- Diabète avec complication expressives : c'est l'étape la plus avancée du diabète de type 2 avec l'apparition de certains troubles tels que la rétinopathie.

## 2.8 Facteurs de risque

### 2.8.1 Obésité

La majorité des patients sont, ou ont été obèses. L'épidémie actuelle de l'obésité et du diabète de type 2 met en évidence l'importance de facteurs environnementaux tels que : l'abon-



dance alimentaire et inactivité physique et à d'autres modifications du mode de vie [28]. La prise de poids paraît un « accélérateur » crucial qui influence et favorise la survenue d'un trouble mineur de la glycorégulation, pouvant évoluer rapidement en diabète de type 2. L'accumulation de graisse dans le territoire abdominal, notifié cliniquement par un tour de taille excessif, a un effet délétère sur la sensibilité de l'insuline, entraîne une insulino-résistance [29].

### 2.8.2 Age

La plupart des personnes diabétiques de type 2 ont entre 55 et 75 ans. Néanmoins, on constate son apparition chez l'enfant et l'adolescent dans les dernières années, conséquences de certains facteurs (obésité, les HGPO) qui causent une intolérance au glucose chez 25% des enfants et un diabète de type 2 chez 4% des adolescents [30]. L'âge contribue physiologiquement à une réduction progressive de l'insulino-sécrétion, d'une diminution de la masse maigre utilisatrice de glucose [31].

### 2.8.3 Hérité

Le diabète a une composante génétique. La plupart des patients ont un parent diabétique de type 2 : 20% de leurs apparentés au premier degré (père, mère, frère ou sœur) auront au moins au cours de leur vie un problème de glycorégulation. Ce risque augmente d'autant qu'il y'a de parents affectés. A retenir qu'au-delà de l'hérité, l'environnement nutritionnel in utéro d'un enfant conçu d'une mère avec des états hyperglycémiques importants au cours de la grossesse va jouer un rôle prépondérant dans la survenue d'un DT2 chez cet enfant à l'âge adulte [32].

### 2.8.4 Diabète Gestationnel

Un facteur d'évolutivité en DT2 chez les femmes, existant des dizaines d'années en amont suite à une grossesse. Même si le diagnostic du DG n'a pas été porté, les patientes concernées ont donné naissance à des enfants de poids élevés (plus de 4kg). Les stéato-hépatites non alcooliques exposent probablement également à un risque de DG : un taux de transaminases plus élevé de quelques unités est associé à une nette augmentation du risque de diabète de type 2 ultérieur [29].

### 2.8.5 Syndrome métabolique

Définit par l'association de plusieurs facteurs de risque cardiovasculaire : l'obésité abdominale (avec un tour de taille supérieur à 102 cm chez l'homme et supérieur à 88 cm chez la femme), une concentration élevée de TG sanguins (supérieur ou égale à 1,5 g/L), une concentration amoindrie de HDL-cholestérol (inférieure à 0,4 g/L chez l'homme et inférieure à 0,5 g/L chez la femme),

une glycémie à jeun élevée (supérieure ou égale à 1,10 g/L) [33, 34]. Cet ensemble de risque représente le moteur de la double épidémie mondiale de DT2 et des maladies cardiovasculaires [21].

## 2.9 Complications

Le diabète de type 2 comme toute autre maladie, lorsqu'il n'est pas pris en charge, peut entraîner des complications dans différentes parties et organes de l'organisme pouvant occasionner la mort [21]. Une hyperglycémie constante provoque des lésions vasculaires généralisées **figure 9** affectant le cœur (maladies cardiovasculaires), les reins (insuffisance rénale), les yeux (cécité), les nerfs (amputations des membres inférieures) [21].

Les complications du diabète de type 2 peuvent être divisées en deux :

### 2.9.1 Les complications aiguës

Un diabétique de type 2 peut développer des troubles du métabolisme tels que : acidocétose, acidose lactique, états hyperosmolaire hyperglycémique [21].

### 2.9.2 Les complications chroniques

Ces complications désignent l'atteinte de l'ensemble des vaisseaux de l'organisme, quels que soient leur taille et les tissus qu'ils irriguent. Ainsi on distingue classiquement les complications micro-angiopathiques (Rétinopathie, Neuropathie, Néphropathie), et des complications macro-angiopathiques (Maladie de l'artère coronaire, Maladie artérielle périphérique, Encéphalopathie diabétique, Pied diabétique) [21].

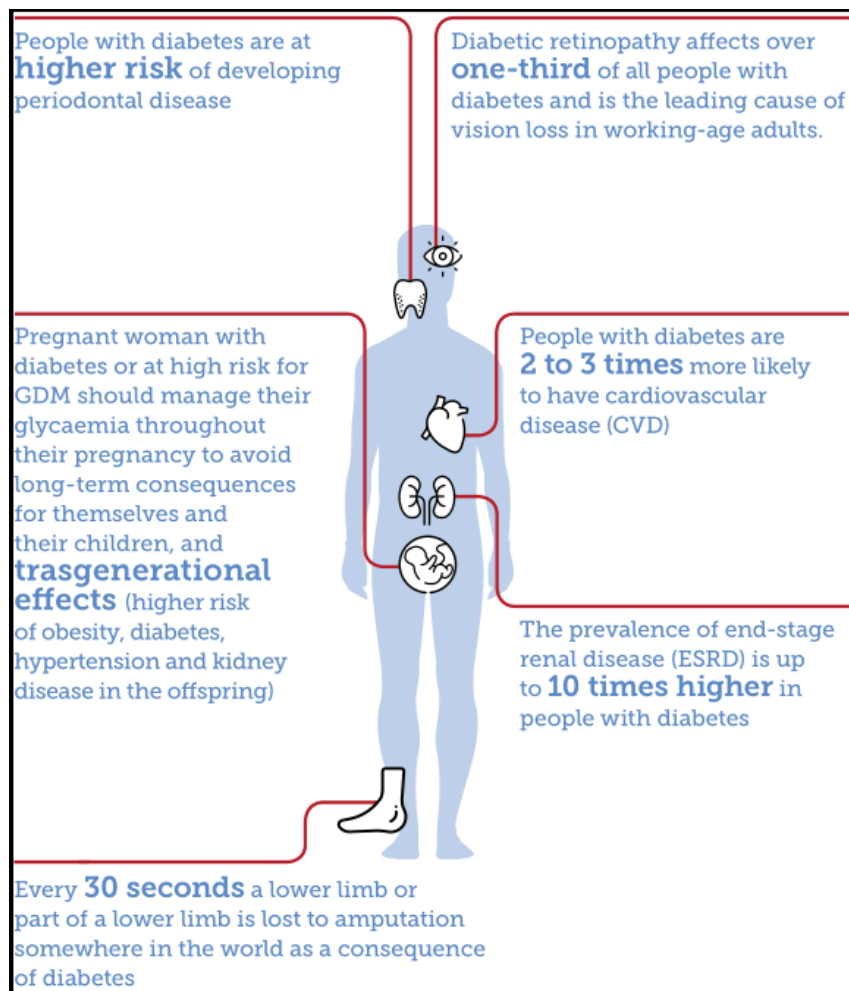


Figure 9 – Complications du DT2 [21]

---

---

## CHAPITRE 3

---

# VITAMINE D ET DIABÈTE DE TYPE 2

### 3.1 Vitamine D et DT2

La présence du VDR dans au moins 37 sites a stimulé l'intérêt des chercheurs pour préciser les effets extra-osseux de la vitamine D en partant du principe selon lequel la présence d'un récepteur spécifique n'est point un hasard et a probablement un effet sur la fonction du tissu ou l'organe où il a été détecté. Le caractère ubiquitaire du VDR (Os, rein, intestin bien connu, mais aussi système immunitaire, pancréas, muscles, cerveau) poussa la communauté scientifique à se pencher sur l'effet du complexe  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}/\text{VDR}$  sur l'expression des gènes dans ces tissus et organes [35]. Le DT2 qui résulte d'un dysfonctionnement des cellules  $\beta$  pancréatiques, d'une augmentation de l'insulinorésistance et selon toute vraisemblance la vitamine D affecte la fonction pancréatique.

### 3.2 Relation entre vitamine D et cellules bêta pancréatiques

De nombreux travaux de recherche montrent les plausibles rôles biologiques que jouent la vitamine D dans la fonction des cellules pancréatiques. Ces observations s'appuient sur la découverte du VDR, de la VDBP et d'une activité  $1\alpha$ -hydroxylase au niveau des cellules sécrétrices de l'insuline, les cellules  $\beta$  de Langerhans **figure 10** [36].

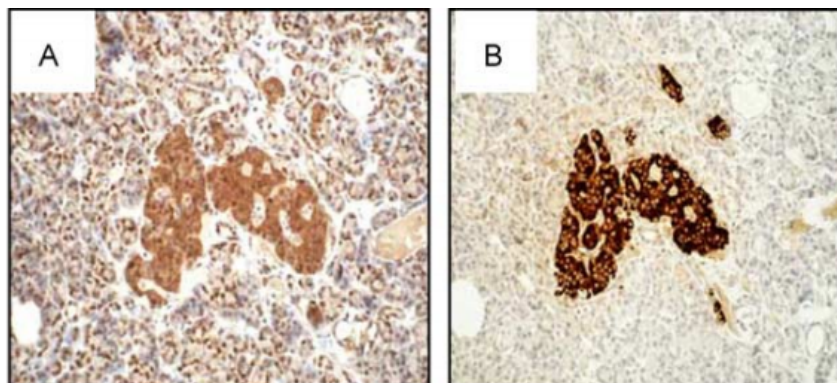


Figure 10 – Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l' $1\alpha$ -hydroxylase(A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insulines(B) sur des sections du pancréas humain (coloration brune, les deux x200) [36]

#### 3.2.1 Relation vitamine D et insulinosécrétion

##### 3.2.1.1 Effet direct

L'interaction directe de la vitamine D et insuline s'effectue par l'intermédiaire de son VDR mais aussi de la  $1\alpha$ -hydroxylase, tous deux retrouvés au niveau des cellules  $\beta$  pancréatiques. Les cellules  $\beta$  pancréatiques possèdent une activité  $1\alpha$ -hydroxylase, qui permet d'hydroxyler la  $25(\text{OH}) \text{D}$  en  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  ou calcitriol; ou elle serait impliquée dans des actions

paracrines : la croissance des cellules  $\beta$ , la synthèse d'insuline par activation de la transcription de son gène **fig 11** [37].

Un souris dépourvu de VDR a présenté des troubles de l'insulinosécrétion à la suite d'apport glucidique, induisant une diminution de la synthèse d'insuline par les cellules bêta pancréatiques et par conséquent une pénurie de stockage insulinaire [38]. Une série d'études ont montré qu'une carence en vitamine D altère la sécrétion d'insuline suite à stimulation glucidique des cellules pancréatiques du rat, alors qu'une supplémentation en vitamine D a permis de restaurer la sécrétion normale d'insuline médiée par le glucose [39]. La vitamine D favorise la survie des cellules bêta en les protégeant de l'apoptose et en contrôlant la production (par inactivation de NF- $\kappa$ B) et l'effet des cytokines pro-inflammatoires [40].

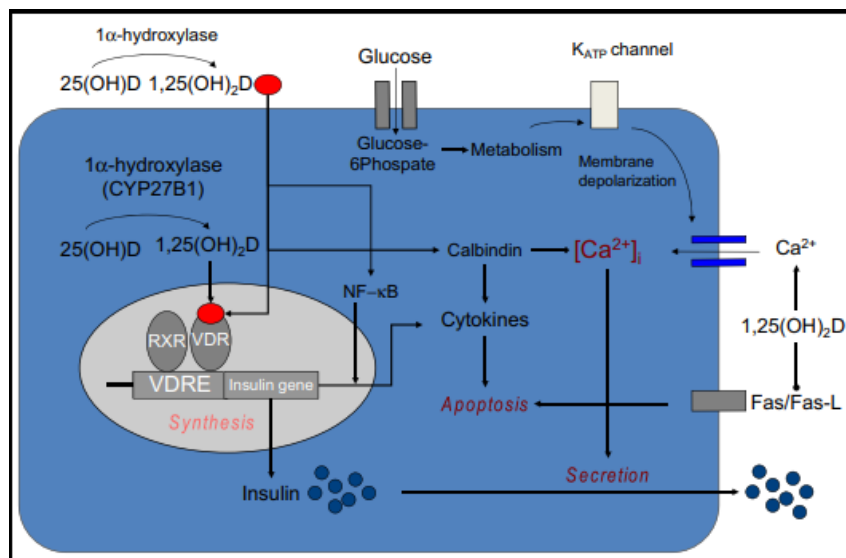


Figure 11 – l'action du calcitriol dans l'insulinosécrétion [41]

### 3.2.1.2 Effet indirect

D'une façon indirecte, la vitamine D de par son rôle dans la régulation du calcium extracellulaire assure un afflux normal de calcium à travers les membranes cellulaires et un pool de calcium cytosolique intracellulaire adéquat [42]. La sécrétion d'insuline est un processus dépendant du calcium [43]. Le calcium est essentiel pour les processus intracellulaires médiées par l'insuline dans les tissus à réponse insulinaire tels que les muscles squelettiques et les tissus adipeux, une étroite concentration de calcium permet d'obtenir une réponse optimale d'insuline. Des modifications de la concentration du calcium dans les tissus cibles primaires de l'insuline peuvent contribuer à la résistance périphérique de l'insuline, via une altération de la transduction du signal de l'insuline, conduisant à une diminution de l'activité du GLUT-4 [44]. Une étude réalisée en 2010, a permis de rendre compte non seulement après ajustement, une corrélation positive significative entre la concentration sérique en 25(OH) D et la sécrétion d'insuline, mais

également avec la sensibilité à l'insuline [45].

### 3.2.2 Vitamine D et insulinosensibilité

Concernant les effets périphériques de l'insuline, la vitamine D joue un rôle direct au niveau de la sensibilité des tissus à l'insuline ou elle exerce une action sur les cellules périphériques cibles de l'insuline. Elle favorise l'expression du récepteur à l'insuline et elle complète l'action de l'insuline en stimulant le transport intracellulaire du glucose par une externalisation plus importante des transporteurs du glucose insulino-dépendants ou (GLUT4)[46]. Le résultat est une meilleure activation transcriptionnelle du gène du récepteur de l'insuline en augmentant le nombre total de récepteurs d'insuline sans altérer leur affinité [46].

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline serait aussi médiée par la capacité de la vitamine D d'activer le peroxydase proliférateur activateur récepteur gamma (PPAR $\gamma$ ), facteur de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux [47]. Une carence en vitamine D a été associée avec une augmentation de l'infiltration graisseuse dans le muscle squelettique et cela favoriserait une diminution de l'action de l'insuline [48]. La vitamine D semble agir sur l'insulinosensibilité par stimulation de différentes voies **figure 12** [41].

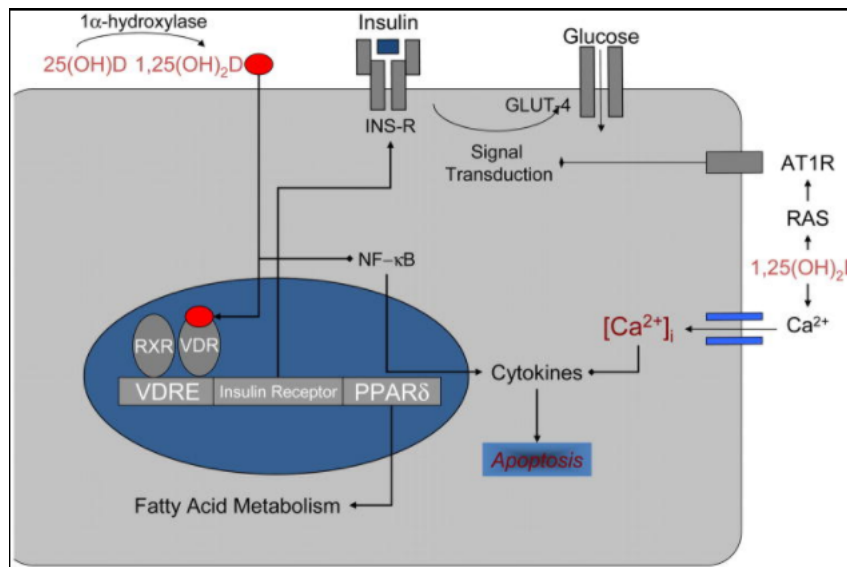


Figure 12 – l'action du calcitriol sur la sensibilité insulinaire [41].

## **Deuxième partie**

### **Matériels & méthodes, résultats & discussion, conclusion**



---

---

# CHAPITRE 4

---

## 4.1 Matériels

### 4.1.1 Population et lieu d'étude

Notre population d'étude a porté sur 54 patients diabétiques (14 hommes et 40 femmes) qui ont eu à faire leur analyse sanguine au Laboratoire d'analyse médicale ETTALHI à kharouba (Mostaganem).

### 4.1.2 Les appareillages utilisés

- Centrifugeuse (**TDZ4-WS**) : La centrifugation du sang permet de le séparer en Sérum (surnageant) et le culot. Cette étape de centrifugation est déterminante, car c'est sur le sérum que le reste du travail est effectué, le tube d'échantillon est placé dans un rotor, ce dernier placé dans la cuve de la centrifugeuse. L'accélération produite par la rotation entraîne les particules les plus lourdes vers le fond du tube, ce qui permet de séparer le culot du surnageant.
- Spectrophotomètre (**BA-88A**) : utilisé dans la mesure de la glycémie
- HumaMeter A1c : utilisé dans le dosage d'Hémoglobine glyquée (HbA1c)
- Automate VIDAS : utilisé dans le dosage de la vitamine D
- Des micropipettes sur mesure

Les matériels utilisés au cours du prélèvement : Aiguille(seringue), Cotton, gants non stériles, Garrot, Antiseptique(alcool), Tube Anticoagulant (Tubes hépariné EDTA Citraté)

### 4.1.3 Réactifs

#### ➤ Réactifs vitamine D

| Réactifs                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------|
| Anticorps anti vitamine D marqué à la phosphatase alcaline (conjuguée); |
| Substrat 4-méthyle –ombillferyl;                                        |
| 4-méthyle-ombilliferol.                                                 |

#### ➤ Réactifs HbA1c

| Réactifs |      |                                          |                        |
|----------|------|------------------------------------------|------------------------|
| CART     | 2*25 | <b>Cartouches de test</b>                |                        |
|          |      | Conjugué fluorescent de boronate         | 8,2*10 <sup>-9</sup> % |
|          |      | Tampon chlorure d'ammonium               | 0,535 %                |
|          |      | Azide de sodium                          | 0,05 %                 |
|          |      | Désoxycholate de sodium monohydrate      | 0,4 %                  |
| SAMPS    | 1*50 | <b>bâtonnets d'échantillonnage</b>       |                        |
|          |      | (traités à l'EDTA et aux surfactants)    |                        |
| CAL      | 2*   | <b>codes-barres de calibration</b>       |                        |
|          |      | (un sur chaque plateau de 25 cartouches) |                        |

#### ➤ Réactifs glycémie

| Réactifs |                              |                          |          |
|----------|------------------------------|--------------------------|----------|
| REF      | 10260                        | 10121                    | 10123    |
| RGT      | 4 x 100 ml                   | 1 x 1000 ml              |          |
| STD      | 1 x 3 ml                     | 1 x 3 ml                 | 9 x 3 ml |
| RGT      | <b>Réactif enzymatique</b>   |                          |          |
|          | Tampon de phosphate (pH 7,5) | 100 mmol/l               |          |
|          | 4-aminoantipyrine            | 0,25 mmol/l              |          |
|          | Phénol                       | 0,75 mmol/l              |          |
|          | Glucose oxydase              | ≥ 15 KU/l                |          |
|          | Peroxydase                   | ≥ 1,5 KU/l               |          |
|          | Mutarotase                   | ≥ 2,0 KU/l               |          |
|          | Azide de sodium              | 0,095 %                  |          |
| STD      | <b>Etalon</b>                | 100 mg/dl ou 5,55 mmol/l |          |
|          | Glucose                      |                          |          |

## 4.2 Méthodologies

### 4.2.1 Objectif

L'objectif de cette étude consistait à évaluer le statut de la vitamine D dans une population diabétique par l'évaluation de certains paramètres à savoir : taux de vitamine D, HbA1c et glycémie enfin de rendre compte s'il existe une interrelation entre le statut de vitamine D et le DT2.

### 4.2.2 Prélèvement

Le prélèvement sanguin étant un soin réalisable par un infirmier, une sage-femme, un technicien de laboratoire, un biologiste médical. Il permet de réaliser des examens de laboratoire sur un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse, capillaire ou artérielle (cas général). Dans le cadre de nos analyses, on a eu à prélever 5 ml de sang par ponction veineuse, le tube Hépariné utilisé pour les analyses des paramètres (vit D et glycémie) qui se porteront sur le sérum et le tube EDTA utilisé pour l'analyse d'HbA1c qui se fait sur du sang total (sans centrifugation). Après le prélèvement, le sang est centrifugé à 2500 pendant 4 mn et le sérum est utilisé pour les différents dosages.

### 4.2.3 Dosage de la 25(OH) Vitamine D

- PC-Vidas : L'automate PC-VIDAS est l'appareil qui nous a permis d'effectuer le dosage de la 25(OH) vitamine D. Le dosage de la 25(OH) vitamine D sur PC-VIDAS se base sur la technique ELFA (EnzymeLinkFluorescentAssay), qui est une technique immunoenzymatique combinant la méthode ELISA (EnzymeLinkImunoSorbentAssay) avec une technique de révélation par fluorescence bleue finale.
- Principe et réalisation d'un test :
  - Principe : La conception du dosage VIDAS® 25-OH Vitamine D Total est basée sur un dosage immunologique compétitif en 2 étapes.
  - Première étape :** le sérum ou le plasma 25(OH)D est dissocié de sa protéine porteuse (DBP) puis ajouté à la phosphatase alcaline (ALP) anticorps conjugué spécifique de la vitamine D.
  - Deuxième étape :** L'anticorps ALP non lié est ensuite exposé à un récepteur en phase solide revêtu d'un analogue de la vitamine D. La phase solide est alors lavée et le réactif substrat est ajouté pour initier la réaction de fluorescence. Une relation inverse existe entre la quantité de 25(OH)D dans l'échantillon et la quantité d'unités

de fluorescence relative détectées par le système. Toute l'opération est entièrement automatisée : de l'incubation, au lavage et à la lecture finale. Le temps d'incubation et le nombre de cycles de lavage sont optimisés pour garantir des performances optimales

➤ Réalisation d'un test :

Trois opérations suffisent pour effectuer un test :

- Pipetage de  $\mu$  d'échantillon de sérum et distribution dans le cartouche
- Placer le cône et la cartouche dans le système
- Et lancer la réaction en cliquant sur la touche démarrer à l'aide du PC connecté au VIDAS

• Lecture des résultats :

Après le lancement du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée et s'affiche sur le PC connecté au VIDAS.

#### 4.2.4 Dosage de l'hémoglobine glyquée

La méthode que l'on a eu recours pour quantifier l'hémoglobine est la technique utilisée par l'appareil HumaMeter A1c bien conçu pour l'usage des petits laboratoires. L'hémoglobine glyquée est meilleur reflet de la glycémie moyenne sur les trois derniers mois.

- L'appareil HumaMeter A1c : Le système HumaMeter A1c qui permet un dosage immédiat et très précis de l'HbA1 est destiné à être utilisé pour la détermination quantitative in vitro de l'hémoglobine glyquée dans le sang total prélevé au bout du doigt (prélèvement capillaire) ou du sang total veineux prélevé sur tube EDTA.
- Principe de mesure : Le HumaMeter A1c REAGENT KIT combine la fixation chimique de boronate à l'hémoglobine glyquée avec l'effet d'extinction de la fluorescence que cette fixation exerce sur un marqueur fluorescent fixé à la molécule de boronate. La concentration totale en hémoglobine est déterminée à partir de la diminution initiale du signal de fluorescence. Le conjugué fluorescent de boronate se fixe à l'hémoglobine glyquée qui est mesurée en détermination une diminution de la fluorescence de l'ingrédient actif. Le rapport entre l'hémoglobine glyquée et l'hémoglobine totale est déterminé.
- Réalisation d'un test :
  - Scanner le code barre pour commencer
  - Insertion de cartouche et on retire soigneusement l'opercule (servant de capuchon à la cartouche) qui donne lieu d'une utilisation immédiate

- Insertion du réactif dans la cartouche à l'aide de l'extrémité arrondie du capillaire de prélèvement pour pousser la bille de réactif dans la cartouche à la suite de quoi l'analyseur affiche le message « Réhydratation du réactif »
  - Collection d'environ 10 à 20 µl d'échantillon de sang total veineux préalablement prélevé sur du tube EDTA ou sang prélevé sur le bout de doigt grâce à une lancette à usage unique (capillaire)
  - Introduction d'échantillon dans la cartouche et fermeture du capot de l'analyseur
  - Résultat de l'HbA1c en 4 minutes
- Lecture de résultats : A la fin du test, le résultat s'affiche à l'écran dans l'unité spécifiée dans notre qui est l'hémoglobine, il est obtenu en % A1c suivi du sigle DCCT (indiquant l'unité de résultat sélectionnée pour le rendu du résultat au moment de la réalisation du test) correspondant à la valeur équivalente en unités mmol/mol IFCC
- $$\text{mmol/mol IFCC} = (\% \text{ DCCT} - 2,15) \times 10,929$$

#### 4.2.5 Dosage enzymatique de la glycémie

La glycémie ou taux de glucose sanguin exprimé en gramme par litre (g/l) a été dosé grâce au spectrophotomètre. Méthode de Trinder, le glucose est oxydé par le GOD (glucose oxydase) en acide gluconique et  $H_2O_2$  qui réagit en présence de POD (péroxydase) avec le chloro-4-phénol et PAP (4-amino-antipyrine) pour former une quinoneimine rouge. L'absorbance du complexe coloré proportionnelle à la concentration en glucose dans le spécimen est mesurée à 500 nm par le spectrophotomètre.

### 4.3 Études statistiques

Les données recueillies dans ce travail randomisé ont été soumises à l'analyse de variance. Le test de portée multiple de Duncan a été utilisé pour distinguer les moyens de traitement. Le niveau de  $p < 0,05$  a été prise en compte pour importance [49].

Les résultats descriptifs des variables quantitatives ont été présentées sous forme de tableaux et d'histogrammes illustrant les moyennes et les écarts-types.

## 4.4 Résultats et discussions

La population étudiée répartie en 14 hommes et 40 femmes avec trois tranches d'âge Inférieur à 45, De 45 à 60 et Supérieur à 60 respectivement. Il peut être constater dans la population d'étude que le sexe féminin est prépondérant avec une marge de 74,07%. Cette population atteinte de diabète de type 2 a été sujette à l'évaluation de certains marqueurs biochimiques nécessaires à l'étude à savoir : le taux de vitamine D, le taux Hémoglobine glyquée et la glycémie.

### 4.4.1 Taux de vitamine D

Les résultats des dosages de la vitamine D de nos patients répartis en fonction des deux facteurs (Age et sexe) sont illustrés par la **figure 13** obtenus à partir du **tableau 5**.

Tableau 5 – Valeurs moyennes des taux de la vitamine D en fonction de facteurs (âge et sexe)

|               |       | Tranche d'âge (années)  |                         |                         |
|---------------|-------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|               |       | Inférieur à 45          | De 45 à 60              | Supérieur à 60          |
| Vit D (ng/ml) | Homme | 17,68±6,1 <sup>c</sup>  | 15,66±9,15 <sup>d</sup> | 15,36±5,29 <sup>d</sup> |
|               | Femme | 18,36±7,63 <sup>c</sup> | 25,04±9,88 <sup>a</sup> | 20,8±10,73 <sup>b</sup> |

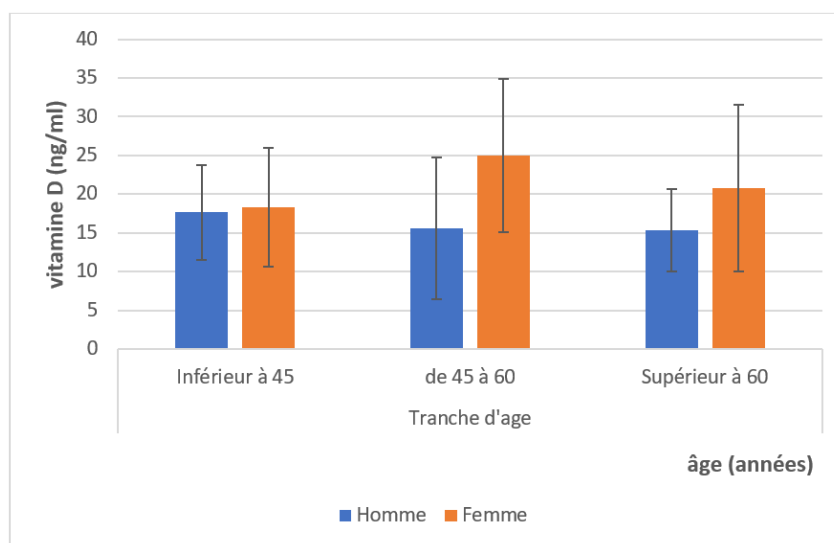


Figure 13 – Valeurs moyennes des taux de vitamine D en fonction des facteurs (âge et sexe)

L'étude statistique révèle qu'une importante population d'homme est affectée ( $p < 0.05$ ) par un déficit en vitamine D (10-20 ng/ml) au niveau des trois tranches d'âge avec une moyenne 17.68, 15.66 et 15.36 ng/ml respectivement. L'insuffisance (20-30 ng/ml) de la vitamine D est observée chez les femmes âgées de 45-60ans et plus de 60ans 25,04 et 20,8 respectivement mais un déficit (10-20 ng/ml) chez celles âgées de moins de 45ans 18,36 ng/ml. Les taux de vitamine D des femmes âgées de 45-60ans et 60ans à plus 25,04; 20,8 ng/ml sont significativement au-dessus des taux de vitamine 15,66; 15,36 ng/ml des hommes des mêmes âges respectivement.

De ces résultats, les femmes avant ménopause (moins de 45ans) ont des taux de vitamine D inférieures à celles d'après ménopause (de 45-60ans à plus de 60ans), cela permet d'expliquer les déficits de 25(OH) vitamine D rencontrés chez les femmes enceintes par une étude réalisée en 2018 sur 87 patientes dont 66,7% présentaient une carence ( $51,7\% < 20 \text{ ng/ml}$  vs  $48,3\% \geq 20 \text{ ng/ml}$ ) et 33,3% avaient un taux normal ( $>30 \text{ ng/ml}$ ) car pendant la grossesse le fœtus est entièrement dépendant de la mère pour le taux 25(OH) vitamine D qui traverse facilement le placenta [8].

#### 4.4.2 Taux d'HbA1c

Les résultats des analyses du taux d'hémoglobine glyquée de nos patients en fonctions de facteurs (âge et sexe) sont représentés par la **figure 14** obtenus à partir du **tableau 6**.

Tableau 6 – valeurs moyennes du taux d'HbA1c en fonction de facteurs (âge et sexe)

|           |       | Tranche d'âge (années) |                        |                        |
|-----------|-------|------------------------|------------------------|------------------------|
|           |       | Inférieur à 45         | De 45 à 60             | Supérieur à 60         |
| HbA1c (%) | Homme | 7,43±2,45 <sup>c</sup> | 9,62±1,93 <sup>a</sup> | 5,94±0,62 <sup>d</sup> |
|           | Femme | 5,56±1,16 <sup>d</sup> | 6,8±2,09 <sup>c</sup>  | 8,81±2,76 <sup>b</sup> |

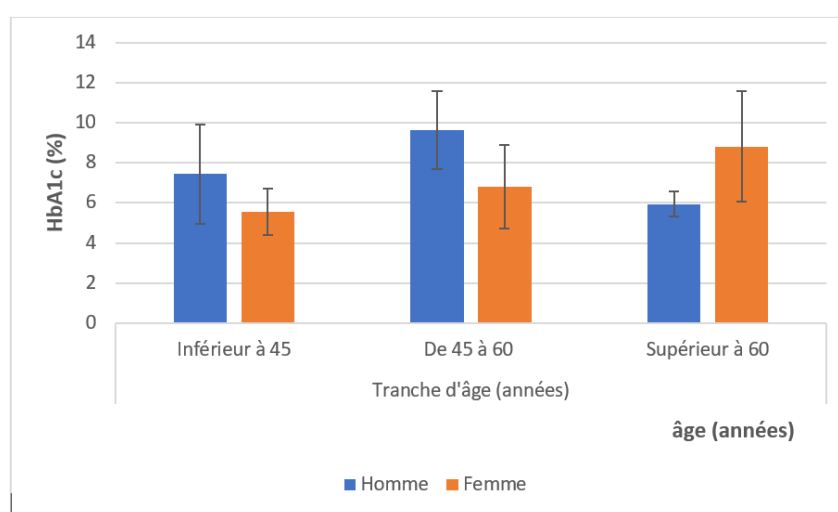


Figure 14 – Valeurs moyennes d'HbA1c en fonction des facteurs (âge et sexe)

**NB :** Norme d'HbA1c recommandé 4-6%.

L'étude statistique de la **figure 14** montre ( $p < 0,05$ ) des hommes de moins de 45ans et de 45-60ans avec des taux d'HbA1c moyenne 7,43% et 9,42% respectivement supérieurs à la norme (4-6%), des patients diabétiques déséquilibrés, les hommes de plus 60ans ont un taux d'HbA1c normal 5,94%. Les taux d'HbA1c des femmes âgées de 45-60ans et plus de 60ans 6,8% et 8,8% respectivement sont au-dessus de la norme, celles ayant moins de 45ans présente un taux d'HbA1c normal 5,56%. Les taux d'HbA1c des hommes âgés de moins de 45ans et de 45-60ans 7,43% vs 9,62% sont significativement supérieurs à ceux des femmes de la même



tranche d'âge 5,56% vs 6,8% respectivement. Par contre les femmes de plus de 60ans ont un taux d'HbA1c 8,8% largement supérieurs à ceux des hommes du même âge 5,94%. L'avancer de l'âge s'avère être un facteur de risque classique et de complication du DT2 et beaucoup plus chez les femmes, cela laisse supposer que les hommes, une fois la découverte de la maladie les hommes arrivent à bien la gérer par des activités et un régime alimentaire approprié contrairement ce qui pourra être le cas chez les femmes qui bougent peu.

#### 4.4.3 Glycémie

Les résultats des dosages de la glycémie de nos patients en fonction de facteurs (âge et sexe) sont représentés par la **figure 15** obtenus à partir du **tableau 7**.

Tableau 7 – valeurs moyennes de la glycémie en fonction de facteurs (âge et sexe)

|                |       | Tranche d'âge (années) |                        |                        |
|----------------|-------|------------------------|------------------------|------------------------|
|                |       | Inférieur à 45         | De 45 à 60             | Supérieur à 60         |
| Glycémie (g/l) | Homme | 1,43±0,64 <sup>c</sup> | 1,62±0,62 <sup>a</sup> | 1,22±0,06 <sup>d</sup> |
|                | Femme | 0,93±0,07 <sup>e</sup> | 1,34±0,52 <sup>c</sup> | 1,52±0,55 <sup>b</sup> |

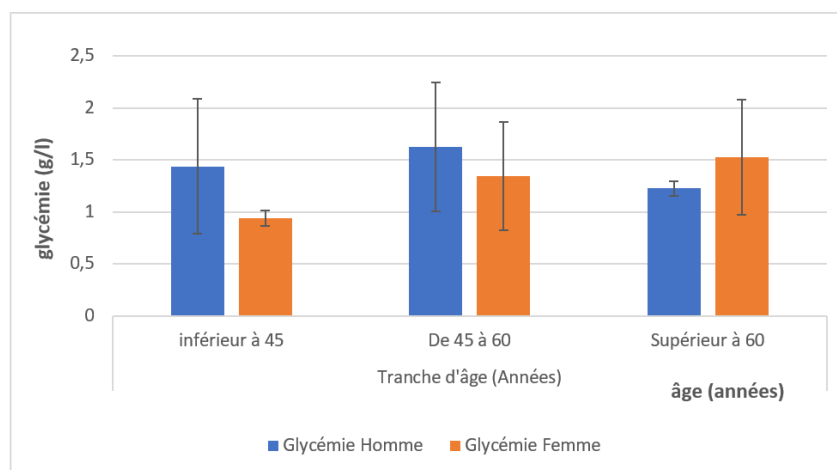


Figure 15 – Valeurs moyennes de la glycémie en fonction des facteurs (âge et sexe)

D'après les résultats de l'étude statistique de la **figure 15**, la glycémie des hommes de moins de 45 et de 45-60ans est supérieure à la norme (1,26 g/l) 1,42 g/l et 1,62 g/l respectivement et les hommes âgés de plus de 60ans ont une glycémie normale 1,22 g/l. Les femmes âgées de moins de 45ans présentent une glycémie normale 0,93 g/l; par contre les patientes âgées de plus de 45 ans ont des glycémies supérieures à la norme. Nos résultats des taux d'HbA1c sont conformes à ceux de la glycémie.

## 4.5 Discussion générale

Notre étude a porté sur une population de 54 patients atteinte de diabète de type 2 dont l'objectif était d'évaluer le statut vitaminique D à savoir l'hypovitaminique D (carence, déficit, insuffisance) et le normo-vitaminique D de ces patients classés en fonction de facteurs (âge et sexe). La **figure 16** illustre l'interrelation entre vitamine D et le DT2.

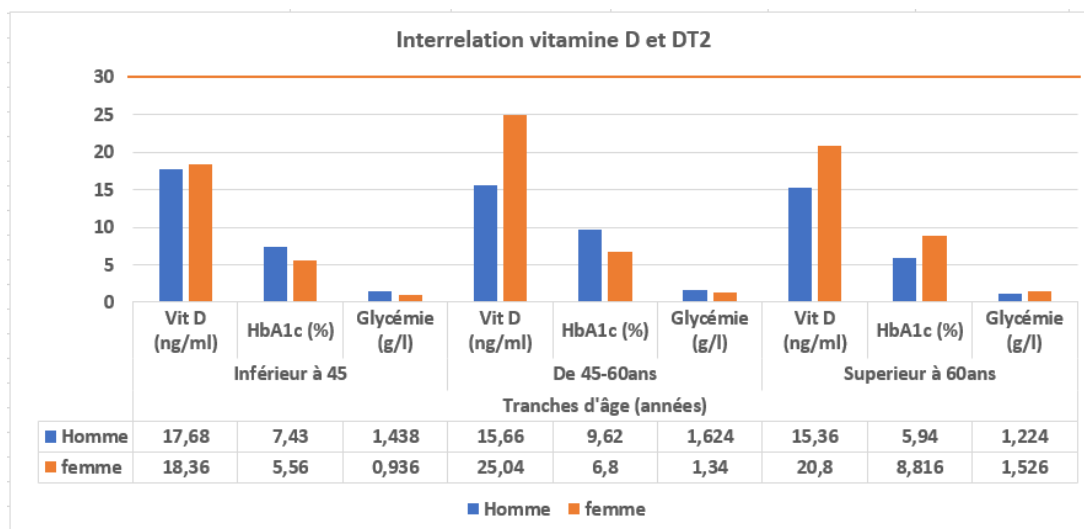


Figure 16 – Valeurs moyennes des différents dosages

De nos résultats concernant le statut en vitamine D émergent quelques préférences et la plus importante est la prévalence élevée d'un mauvais statut en vitamine D trouvée dans notre population d'étude car les valeurs moyennes du taux de vitamine D des patients (hommes et femmes) de moins de 45 ans, de 45-60 ans à plus de 60ans sont inférieures à la valeur normale estimée à 30 ng/ml. Le statut d'hypovitaminique D est prépondérante dans cette population diabétique de type 2, ce qui est conforté par cette étude menée sur une population de 500 patients diabétiques dont 81% ont un taux de vitamine D inférieur à la normale ; 57% et 24% carence et insuffisance respectivement [50].

De nos résultats, le diabète touche les deux sexes mais pas de la même fréquence, et cela semble appuyer par l'enquête nationale de TAHINA en (2005) qui a révélé que la fréquence de diabète n'est pas similaire dans les deux sexes et selon toute vraisemblance le diabète est plus rencontré chez les femmes que chez les hommes, et cela pourrait s'expliquer par le fait que les femmes bougent peu dans notre société algérienne donc un facteur risque d'obésité et de diabète. La grande majorité des diabètes gestationnels (DG) se transforment dans le post partum en DT2 ce qui appuie cette forte prévalence chez les femmes.

Par contre, l'étude de [51] effectuée sur un échantillon de 7656 individus à Tlemcen rapporte que les hommes sont plus affectés par le diabète que les femmes 20,4% vs 10,7%

respectivement, un grand nombre d'hommes étant des fumeurs et beaucoup d'études ont signalé une association positive entre le tabagisme actif ou passif et le DT2 [52].

A l'égard des études épidémiologiques, le DT1 survient chez une population de plus en plus jeune, pendant que le DT2 survient chez une population plus âgée. Sa fréquence augmente avec l'âge qui présente un pic entre 45-60ans dans les deux sexes, les personnes de l'étude dans cet intervalle d'âge et plus ont une glycémie ou HbA1c très perturbé 1,62 vs 1,52 g/l ou 9,42 vs 8,8% respectivement.

Nos résultats montrent une prévalence du déficit (10-20 ng/ml), et d'insuffisance (20-30 ng/ml) en 25(OH) vitamine D dans la population d'étude, confirmés par ceux de [53] qui a travaillé sur 290 patients avec une forte prévalence d'hypovitaminose D de 87,2%, chez des diabétiques de type 2 âgés de plus de 40ans pendant une période de 6mois, considérant le seuil minimal de 25(OH) vitamine D3 (<30 ng/ml). D'après nos résultats, on note la nécessité de tenir compte de certaines physiopathologies tel que le diabète dans la prise en charge thérapeutique de l'hypovitaminose D, car la grande majorité de nos patients qui rencontrent une prévalence hypovitaminique D, ont également une HbA1c ou glycémie déséquilibrée.

D'après les analyses de données de NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), la concentration sérique de la vitamine D serait inversement corrélée à la prévalence du diabète de type 2 [54].

## 4.6 Conclusion générale

Un des domaines de recherche les plus prolifiques de ces vingt dernières années dont les travaux portant sur le diabète, est celui de la relation de cette pathologie avec le statut nutritionnel du patient.

De nos jours, le mauvais statut de la vitamine D retrouvé dans la population mondiale en général et Algérienne en particulier qui cause un problème de santé majeur (maladies cardiovasculaires, ostéoporose, maladies auto-immunes telles que le diabète, certains cancers, et le rachitisme...etc.).

Dans le cadre de notre étude d'enrichir les connaissances scientifiques sur le lien existant entre le taux de la vitamine D et les paramètres glucidiques (HbA1c, glycémie) dans une population diabétique de type 2 et à la lumière de nos résultats, qu'on découvre la prévalence d'hypovitaminose D (carence, déficit et insuffisance) chez ces diabétiques de moins de 45ans à plus de 60ans.

Le diabète de type 2 est un trouble endocrinien chronique dont l'évolution est marquée par la survenue des complications dégénératives et vasculaires qui peuvent avoir des conséquences humaines l'impact du pronostic vital, la dégradation de la qualité de vie des patients atteints et des conséquences médico-économiques. En Algérie, le DT2 est un véritable problème de santé publique, ce qui fait de sa prise en charge une préoccupation majeure surtout avec le vieillissement de la population algérienne. Les causes du DT2 sont nombreuses.

Au vu des connaissances actuelles, il devient évident que la vitamine D possède de multiples effets en dehors de son rôle classique sur l'os. La vitamine D joue un rôle global sur la santé dans la prévention contre l'apparition des maladies cardiovasculaires, de maladies auto-immunes telles que le diabète surtout depuis la mise en évidence de ses récepteurs dans les tissus pancréatiques où elle a des effets directs dans la synthèse et sécrétion d'insuline et indirects par la mobilisation du calcium. La carence en vitamine D aurait donc des retombés dans la survenue ou le développement du DT2.

## Recommandations

Le DT2 est une maladie incurable, de ce fait pour sa bonne gestion un régime alimentaire adéquat et une activité physique reste nécessaire ; quant à l'hypovitaminose D, elle peut être prévenu par une exposition solaire appropriée, par la consommation d'aliments et des compléments riches en vitamine D.

Pour finir, les médecins doivent être attentifs aux motifs de consultation des diabétiques, le diagnostic de la statut vitaminique D, devrait être évoqué devant syndrome douloureux musculo-squelettique méconnu, évoluant depuis plusieurs mois voire des années. Et si possible préconisé le dosage mensuel, trimestre de la vitamine D chez ces diabétiques face à la prévalence élevée de sa carence chez ces patients.

---

---

## CHAPITRE 5

---

### RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] **FANNY FANJEUX, 2013**, *Influence de la presse médicale sur les prescriptions de vitamine D par les médecins généralistes*, *Sciences du Vivant [q-bio]*. hal-01732871
- [2] **CHIHK. O, 2016**, *La vitamine D est clé de tous les métabolismes*, *Université Mohammed V de Rabat*
- [3] **LANDRIER J-F, 2014**, *Vitamine D : Sources , métabolisme et mécanismes d'action*. *Cahiers de nutritons et de diététique*
- [4] **BÉATRICE B, ET AL., 2010**, *Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses*. *Revue du rhumatisme* 77S, A18-A25
- [5] **SOUBERBIELLE, ET AL., 2013**, *Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves*. *La Presse Médicale* 42.10 : 1343-1350
- [6] **ALILOU, S.SAFI, Y.BAMOU, A.MASRAR, H.HASSIKOU, L.BALLOUCH, 2013**, *Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques type 2*. *Université MOHAMMED V-Souissi. FMPR. Thèse N°240 RABAT*, page 6
- [7] **HOLICK MF, 2007**, *Vitamin D deficiency*. *N Engl J Med* ; 357(3) : 266-81
- [8] **FRANCE VONDERWEIDT, 2007**, *Recherche d'un lien entre le taux de vitamine D et les complications du diabète gestationnel*. *Médecine humaine et pathologie*. ffdumas-01969797f
- [9] **AMSTUTZ V ET AL, 2011**, *Vitamin D : update and recommendations*. *Revue Med Suisse* :7(319) ; 2332, 2334-7
- [10] **MALLET E, 2010**, *La vitamine D dont on pensait avoir tout dit : sa carence existe encore et elle n'a pas que des effets osseux*. *Archives de Pédiatrie* ; 17 :810-811
- [11] **HUHTAKANGAS J A, ET AL, 2004**, *The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 alpha, 25(OH)2-vitamin D3 in vivo and in vitro*. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*, 18 : 2660 2671
- [12] **GUILLAUME J, ET AL., 2009**, *La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique*. *Néphrologie et thérapeutique* ; 5 : 520-532

- [13] **GARABÉDIAN M, 2000**, *La 1,25dihydroxyvitamine D et son récepteur. Rev Rhum ; 67 (suppl 2) : 39-41*
- [14] **HEANEY RP, ET AL., 2009**, *Vitamin D3 distribution and status in the body. J Am Coll nutr ; 28 :252-6.*
- [15] **NISSOUL A, 2017**, *Statut de la vitamine D chez les diabétiques de type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique. Université CADI AYYAD de Marrakech.*
- [16] **VELAYOUDOM-CEPHISE F L, 2011**, *Profil métabolique associé au statut en vitamine D et polymorphismes des gènes codant son récepteur et son transporteur spécifique dans une population caribéenne. Paramètres associés à la « sex hormone binding globulin » dans une population dysmétabolique caucasienne.*
- [17] **SCHLINGMANN KP, ET AL., 2011**, *Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. N. Engl. J Med. 365 : 410–421.*
- [18] **COURBEBAILLE M, SOUBERBIELLE J-C, 2011**, *Equilibre phosphocalcique : régulation et explorations. Néphrol. ther*
- [19] **VISSER M, ET AL., 2003**, *Vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia) : the Longitudinal Aging Study Amsterdam.*
- [20] **WORLD HEALTH ORGANIZATION**, *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia : Report of a WHO/IDF consultation. WHO Genève 2006 ; 46*
- [21] **INTERNATIONNAL DIABETE FEDERATION**, *8th edition of IFD Diabetes Atlas 2017. <http://www.diabetesatlas.org/>, consulted at April of 24th 2021, ISBN : 978-2-930229-87-4*
- [22] **AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2018**, *Standards of Medical Care in Diabetes*
- [23] **FRANCESCO Z, ET AL., 2015**, *Pathophysiology of Type 1 and type 2 diabetes mellitus : a 90-year perspective.*
- [24] **OMS, 2016**, *Rapport Mondial sur le diabète*
- [25] **STEVEN E. KAHN, 2001**, *The Importance of  $\beta$ -Cell Failure in the Development and Progression of Type 2 Diabètes. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 86(9) :4047-4058*
- [26] **ELBEIN SC, ET AL., 2000**, *Reduced  $\beta$ -cell compensation to the insulin resistance associated with obesity in members of Caucasian familial type 2 diabetic kindreds. Diabetes Care 2000; 23 : 221–7*
- [27] **HARRIS MI, ET AL., 1998**, *Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance in US adults. Diabetes Care ; 21 : 518–24*



- [28] **KNERR I, ET AL., 2005**, *The accelerator hypothesis : relationship between weight, height, body mass index and age at diagnosis in a large cohort of 9,248 German and Austrian children with type 1 diabetes mellitus. DPV Scientific Initiative of Germany and Austria, Diabetologia ; 48 :2501-4*
- [29] **STUMVOLL M, ET AL., 2005**, *Type2diabetes :principles of pathogenesis and therapy. Lancet ; 365 :1333-46*
- [30] **SINHA R, ET AL., 2002**, *Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med 2002 ;346 :802-10*
- [31] **FERRANNINI E, ET AL., 1996**, *Insulin action and age. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabetes 1996;45 :947-53*
- [32] **PIERCE M, ET AL., 1995**, *Risk of diabetes in offsprings of parents with non-insulin-dependent diabetes. Diabet Med ; 12 :6-13*
- [33] **BANG G.H, ET AL., 2009**, *Development and validation of a patient self-assessment score for diabetes risk. Ann Intern Med, 151 : 775-783*
- [34] **BRUE T, ET AL., 2008**, *Endocrinologie diabétologie nutrition. - Paris : Collection Ellipses imp. p - 399*
- [35] **SCHLIENGER J.L., MONNIER L., JUNE 2019**, *The history of Vitamin D, a hundred-year-old hormone looming less large than initially and transiently expected. Metabolic disease medicine - Vol.13 – N°4*
- [36] **BLAND R., ET AL., 2004**, *Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 $\alpha$ hydroxylase in pancreatic islets.. Metabolic disease medicine. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 89-90 : 121-125*
- [37] **PALOMER X, ET AL., 2008**, *Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2,diabetes mellitus. Diabetes, Obesity Metabolism.10 : 185-197.*
- [38] **ZEITZ U, ET AL., 2003**, *Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. FASEB J 2003 ;17 :509–11.*
- [39] **NORMAN AW, ET AL., 1980**, *Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. Science ; 209 :823–5.*
- [40] **C.EL MOSTAFA, ET AL., 2015**, *La vitamine D et sa face si longtemps ignorée : que rapporte la littérature récente. Université Mohammed V de Rabat faculté de médecine et de pharmacie –rabat année :2015 THESE N° : 26, page :62,63.*
- [41] **MITTRI J., PITTAS AG., 2014**, *Vitamin D and Diabetes, Endocrinol Metab Clin N Am 43 205-232*

- [42] **OJUKA EO., 2014**, *Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. Proc Nutr Soc* 63 :275–278
- [43] **MILNER, ET AL., 1967**, *The role of calcium and magnesium in insulin secretion from rabbit pancreas studied in vitro. Diabetologia* 3, 47–49. <https://doi.org/10.1007/BF01269910>
- [44] **PITTAS, ET AL., 2007**, *The effects of calcium and vitamin D supplementation en blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. Diabetes Care*; 30(4) : 980-986
- [45] **KAYANIYI S, ET AL., 2010**, *Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. Diabetes care*.33 : 1379-1381
- [46] **MAESTRO B, ET AL., 2000**, *Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. Endocrine journal.* 47 : 383-391
- [47] **SCHLIENGER J-L, ET AL., 2010**, *Déficit en vitamine D et risque de diabète. Médecine des maladies Métaboliques* Octobre 2010-Vol. 4-N°5.
- [48] **GILSANZ V, ET AL., 2010**, *Vitamin D status and its relation to muscle mass and muscle fat in young women. J Clin Endocrinol Metab* 2010;95 :1595–601.
- [49] **SAS, 2008**, *Statistical analysis systems user's guide : Version 9.2. 2nd edition, SAS Institute, Inc., Cary, NC.*
- [50] **HANNAH M, MURALIDHAR V, SONAL SEKHAR M, 2021**, *Association of serum vitamin D status with development of type 2 diabetes : A retrospective cross-sectional study. Clinical Nutrition Open Science.*
- [51] **ZAOUI S, BIEMENT C ET MEGUENI K, 2007**, *Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (ouest algérien), santé : 17, 15-21.*
- [52] **WEI X, MENG E, YU S, 2015**, *A meta-analysis of passive smoking and risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes Res Clin Pract*; 107 : 9-14.
- [53] **AIT ABDERRAHMANE SAMIR, 2016**, *Prévalence de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques de type 2 âgés de 40 à 80 ans . Université d'Alger, Faculté de Médecine.*
- [54] **SCRAGG R, ET AL., 2004**, *Serum 25-Hydroxyvitamin , Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care* 27 : 2813-2818.