

République Algérienne Démocratique et Populaire



Université Abdelhamid Ibn
Badis-Mostaganem
Faculté des Sciences de la
Nature et de la Vie

جامعة عبد الحميد بن باديس
مستغانم
كلية علوم الطبيعة والحياة



DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

M^{lle} BOUKHOUDI Feryel

Et

M^{lle} BENTABET Alaa Majda

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Biochimie Appliquée

THÈME

**Supplémentation de la vitamine D-25 OH
chez les patients atteints de diabète type 2**

Soutenu le 14/06/2025

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président	BENABDELMOUMENE Djilali	Professeur	U. Mostaganem
Encadrante	BENGHARBI Zineb	MCA	U. Mostaganem
Co-Encadrant	DAHMOUNI Said	MCB	U. Mostaganem
Examinatrice	GRAR Hadria	MCA	U. Mostaganem

Année universitaire 2024/2025

Remerciements

Au début, on remercie dieu le tout puissant de nous avoir donnée la santé et la volenté d'entamée et de terminer ce mémoire.

*Nous tenons à remercier tout particulièrement notre encadrante **Mme Bengharbi Z**, pour sa gentillesse et son soutien tout au long de notre parcours.*

*Nous remercions également **Mr Dahmouni S** pour nous avoir suivis et conseillés avec patience et bienveillance tout au long de ces trois dernières années, et plus particulièrement lors de la réalisation de ce mémoire.*

*Nos remerciements s'adressent également à **Mme Grar H**, pour le temps qu'elle a consacré à l'évaluation de notre travail, ainsi que pour ces remarque constrictive et enrichissante.*

*Nous exprimons aussi notre reconnaissance au **Mr Abdelmoumene D** pour avoir accepté de présider le jury ainsi, pour son aide précieuse dans la réalisation de l'étude statistique liée à notre mémoire.*

*Nous tenons également à remercier **Dr Ettalhi**, responsable du laboratoire pour son accueil et sa disponibilité, ainsi que tout le personnel du laboratoire pour leur aides et leurs bienveillances tout au long de notre travail expérimental.*

*Nous remercions **Dr Hamiti**, pour sa disponibilité et ses précieux conseils en endocrinologie.*

*Nous souhaitons également saluer tous **les Biologistes d'Algérie**, qui malgré les nombreuses contraintes et difficultés du secteur, continuent à ouvrir avec passion, rigueur et engagement pour faire avancer la recherche scientifique et améliorer la santé publique.*

*Un mot aussi à notre **Promo de Biochimie**, avec qui nous avons partagé ces années d'étude, de travail et de souvenirs.*

Enfin, nous tenons à adresser nos remerciements les plus chaleureux à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je tiens, c'est avec grande plaisir à dédier ce modeste travail

À la mémoire de mon père,

Que son âme repose en paix. Sa force, son amour et ses prières m'accompagnent chaque jour.

À l'être le plus cher de ma vie, ma mère

À mes chers frères et ma petite sœur

Pour leur amour et leur présence réconfortante

À mes belles-sœurs pour leur bienveillance et leur gentillesse.

Et à ma chère binôme Feryel,

Pour sa collaboration précieuse et sa sympathie

À mes collègues de la Biochimie Appliquée.

Alaa Majda Bentabet

Dédicaces

Du profond de mon cœur je dédie ce modeste travail à :

Â mon cher père,

Pour son soutien, son amour inconditionnel et la confiance qu'il m'a accordé

Â ma chère mère,

Pour son amour, ses encouragements et ses sacrifices

Â mon frère,

Pour son soutien moral et ses conseils

Â mon binôme et amie Alaa,

Pour sa confiance, sa complicité. Ensemble, on a traversé tant de défis, partagé tant de rires, et surmonté les moments difficiles avec une détermination commune.

Â Toute ma famille, et mes amis.

Feryel Boukhoudmi

Résumé

Le diabète de type 2 est une maladie chronique en forte progression, caractérisée par une hyperglycémie persistante due à une résistance à l'insuline et/ou à une sécrétion insuffisante de cette hormone. Sa prévalence croissante constitue un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale.

Parallèlement, l'intérêt pour le rôle de la vitamine D dans la régulation du métabolisme glucidique s'est intensifié. Préhormone liposoluble principalement synthétisée dans la peau sous l'effet des rayons UVB, la vitamine D est traditionnellement impliquée dans l'équilibre phosphocalcique, mais elle exerce également des effets extrasquelettiques, notamment sur les cellules β pancréatiques et les tissus sensibles à l'insuline.

L'objectif de cette étude était double : évaluer le statut en vitamine D chez des patients atteints de diabète de type 2, et examiner l'impact d'une supplémentation en vitamine D sur le contrôle glycémique. Pour cela, des dosages de la 25(OH)D, de la glycémie et de l'HbA1c ont été réalisés chez un premier groupe de 60 patients diabétiques, âgés de 40 ans à plus de 60 ans et un deuxième groupe de 15 patients âgés de 51 à 60 ans ont reçu une supplémentation en vitamine D pendant deux mois.

Les résultats ont mis en évidence une carence en vitamine D fréquente, particulièrement chez les femmes, souvent associée à un déséquilibre glycémique. Après supplémentation, une augmentation modérée des taux sériques de vitamine D a été observée, plus marquée chez les hommes (29,19 à 58,1 ng/mL) que chez les femmes (20,25 à 46 ng/mL). Sur le plan glycémique, une amélioration a été notée chez les deux sexes : la glycémie est passée de 1,51 à 1,20 g/L chez les hommes et de 1,94 à 1,40 g/L chez les femmes. L'HbA1c a également diminué, passant de 6,86 % à 6 % chez les hommes et de 7,85 % à 6,7 % chez les femmes.

Ces données suggèrent un lien entre le statut en vitamine D et le contrôle glycémique chez les patients diabétiques, avec une réponse métabolique plus favorable à la supplémentation observée chez les hommes. Toutefois, bien que la supplémentation en vitamine D puisse apporter un bénéfice complémentaire, elle ne saurait se substituer à un traitement antidiabétique de fond.

Mots-clés : Vitamine D, diabète de type 2, HbA1c, glycémie.

Abstract

Type 2 diabetes is a chronic disease on the rise, characterized by persistent hyperglycemia resulting from insulin resistance and/or insufficient insulin secretion. Its increasing prevalence makes it a major public health concern worldwide.

At the same time, interest has grown in the role of vitamin D in regulating glucose metabolism. This fat-soluble pre-hormone, primarily synthesized in the skin under UVB exposure, is traditionally known for its role in maintaining calcium-phosphate balance, but also exerts extra-skeletal effects, notably on pancreatic β -cells and insulin-sensitive tissues.

The objective of this study was twofold: to assess the vitamin D status in patients with type 2 diabetes and to examine the impact of vitamin D supplementation on glycemic control. To this end, levels of 25(OH)D, blood glucose, and HbA1c were measured in the first group of 60 diabetic patients aged 40 and above. A second group of 15 patients aged 51 to 60 received vitamin D supplementation for two months.

The results revealed a high prevalence of vitamin D deficiency, particularly among women, often associated with poor glycemic control. After supplementation, a moderate increase in serum vitamin D levels was observed, more pronounced in men (from 29.19 to 58.1 ng/mL) than in women (from 20.25 to 46 ng/mL). In terms of glycemic parameters, improvement was noted in both sexes: blood glucose levels decreased from 1.51 to 1.20 g/L in men and from 1.94 to 1.40 g/L in women. HbA1c also decreased, from 6.86% to 6% in men and from 7.85% to 6.7% in women.

These findings suggest a link between vitamin D status and glycemic control in diabetic patients, with a more favorable metabolic response to supplementation observed in men. However, while vitamin D supplementation may offer complementary benefits, it should not be considered a substitute for conventional antidiabetic treatment.

Keywords: Vitamin D, type 2 diabetes, HbA1c, blood glucose.

المخلص

يُعتبر داء السكري من النوع الثاني مرضاً مزمناً في تزايد مستمر، يتميز بفرط سكر الدم المستمر نتيجة لمقاومة الجسم للأنسولين و/أو نقص في إفراز هذه الهرمون. ويُعد انتشاره المتزايد تحدياً صحياً عاماً على المستوى العالمي في المقابل، ازداد الاهتمام بالدور الذي تلعبه **فيتامين د** في تنظيم عملية الأيض الخاصة بالسكر. وتُعتبر فيتامين د، وهي مادة شبيهة بالهرمون قابلة للذوبان في الدهون، تُنتج بشكل أساسي في الجلد عند التعرض للأشعة فوق البنفسجية من نوع **B**، معروفة تقليدياً بدورها في توازن الكالسيوم والفوسفور، لكنها تؤدي أيضاً وظائف غير هيكلية، خصوصاً على خلايا **B** بيتا في البنكرياس والأنسجة الحساسة للأنسولين.

كان هدف هذه الدراسة مزدوجاً: تقييم حالة فيتامين د لدى مرضى السكري من النوع الثاني، وفحص تأثير مكملات فيتامين **D**، وسكر الدم، والهيموغلوبين **(OH)D** على التحكم في نسبة السكر في الدم. ولهذا الغرض، تم إجراء قياسات لمستوى **25** لدى مجموعة أولى من **60** مريضاً بالسكري، تتراوح أعمارهم بين **40** وأكثر من **60** عاماً. كما **(HbA1c)** السكري تلقّت مجموعة ثانية مكونة من **15** مريضاً، تتراوح أعمارهم بين **51** و**60** عاماً، مكملات فيتامين **D** لمدة شهرين أظهرت النتائج وجود نقص شائع في فيتامين **D**، خصوصاً لدى النساء، وغالباً ما يكون مصحوباً بخلل في توازن السكر في الدم. بعد تناول المكملات، لوحظ ارتفاع معتدل في مستويات فيتامين **D** في الدم، وكان أكثر وضوحاً لدى الرجال (من **29.19** إلى **58.1** نانوغرام/مل) مقارنة بالنساء (من **20.25** إلى **46** نانوغرام/مل). وعلى مستوى سكر الدم، سُجل تحسن لدى الجنسين: حيث انخفضت نسبة السكر من **1.51** إلى **1.20** غرام/لتر لدى الرجال، ومن **1.94** إلى **1.40** غرام/لتر لدى **6.86%** إلى **6%** لدى الرجال، ومن **7.85%** إلى **6.7%** لدى النساء **HbA1c** النساء. كما انخفضت نسبة تشير هذه البيانات إلى وجود علاقة بين حالة فيتامين **D** والتحكم في نسبة السكر في الدم لدى مرضى السكري، مع استجابة أيضاً أكثر وضوحاً للمكملات لدى الرجال. ومع ذلك، وعلى الرغم من أن مكملات فيتامين **D** قد توفر فائدة إضافية، إلا أنها لا تُعد بديلاً عن العلاج الأساسي لمرض السكري.

الكلمات المفتاحية: الغلوكوز ، **HbA1c**، السكري من النوع الثاني، فيتامين **D**

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1:REPRESENTATION DE LA POPULATION ILLUSTRANT LA PREVALENCE DU DIABETE A L'ECHELLE MONDIALE	7
FIGURE 2: INTERRELATIONS ENTRE LE DEFICIT DE L'INSULINOSECRETION ET L'INSULINORESISTANCE	8
FIGURE 3: COMPLICATIONS ENGENDREES PAR UN DIABETE DE TYPE 2.....	9
FIGURE 4: STRUCTURE MOLECULAIRE DE LA VITAMINE D2 ET D3	14
FIGURE 5: LA SYNTHESE DE LA VITAMINE D.....	18
FIGURE 6:LA VOIE DE KANDUTSCH-RUSSELL.....	18
FIGURE 7: MECANISMES DE REGULATION DE LA 1-A-HYDROXYLASE RENALE ET EFFETS ENDOCRINIENS SUR L'HOMEOSTASIE PHOSPHOCALCIQUE AINSI QU' ACTIONS AUTOCRINES ET PARACRINES EXTRA-PHOSPHOCALCIQUES DU CALCITRIOL	21
FIGURE 8: ACTIONS GENOMIQUES DE LA 1,25(OH)2D.....	22
FIGURE 9: MODELE DES ACTIONS NON GENOMIQUES DE LA 1,25(OH)2D.....	23
FIGURE 10: L'ACTION DU CALCITRIOL DANS L'INSULINOSECRETION	26
FIGURE 11: L'ACTION DU CALCITRIOL SUR LA SENSIBILITE INSULINIQUE	27
FIGURE 12: LA MOYENNE DES TAUX DE VITAMINE D SELON LES FACTEURS AGE ET SEXE.	32
FIGURE 13: LA MOYENNE DES TAUX DE GLYCEMIE SELON LES FACTEURS AGE ET SEXE.	33
FIGURE 14: LA MOYENNE DES TAUX DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE SELON LES FACTEURS AGE ET SEXE	34
FIGURE 15:LA MOYENNE DES TAUX DE VITAMINE D AVANT ET APRES SUPPLEMENTATION SELON LE SEXE	35
FIGURE 16: LA MOYENNE DES TAUX DE GLYCEMIE AVANT ET APRES SUPPLEMENTATION SELON LE SEXE.....	36
FIGURE 17: LA MOYENNE DES TAUX DE HBA1C AVANT ET APRES SUPPLEMENTATION SELON LE SEXE.....	37

LISTES DES TABLEAUX

TABLEAU 1: COMPARAISON ENTRE DIABETE TYPE 1 ET TYPE 2	4
TABLEAU 2: CLASSIFICATION DU DIABETE	5
TABLEAU 3: CRITERES DIAGNOSTIQUES DU DIABETE CHEZ L'ADULTE.....	11
TABLEAU 4: SOURCES NATURELLES DE LA VITAMINE D	16
TABLEAU 5: APPORT QUOTIDIEN EN VITAMINE D	17
TABLEAU 6: SIGNIFICATION DES VALEURS DE LA VITAMINE D	24
TABLEAU 7: MECANISMES D'ACTION ET DES PREUVES SOUTENANT L'EFFET DE LA VITAMINE D DANS LE DIABETE TYPE 2	25

LISTE DES ABRÉVIATIONS

μL : Microlitre

1,25(OH)2D3 : 1,25-Dehydrox-Vitamin D3

25(OH)D :25-hydroxy-Vitamin D

7-DHC: 7-dehydro-cholesterol

7-DHCR: 7-dehydro-cholesterol reductase

ADA: American Diabetes Association

Ca²⁺: Calcium ionisé

CYP24A1: Cytochrome P450 Family 24 Subfamily A polypeptide 1

CYP27 A1: Cytochrome P450 Family 27 Subfamily A polypeptide 1

CYP27B1: Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B polypeptide 1

D2: ergocalciférol

D3: cholécalciférol

DAG: diacylglycérol

DBP: vitamin D-binding protein

DCCT: Diabetes Control and Complications Trial

DG : Diacylglycérol

DT1 : Diabète de type 1

DT2: Diabète de type 2

FGF23: Fibroblast Growth Factor 23

GAD : Glutamate Décarboxylase

GAJ : Glycémie à jeun

GLUT-4 : Transporteur 4 du glucose

HAT : Histone AcetylTransferase

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance

IA2: Insulinoma-Associated Protein 2

IFN γ : Interferon Gamma

INS-R: Insulin Receptor

IP₃: Inositol 1,4,5-trisphosphate

IRS-1: Insulin Receptor Substrate 1

LDL: Low-density lipoprotein

MODY: Maturity-onset Diabetes of the Young

NF- κ B: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIP₂: Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate

PKC: Protein Kinase C

PLC: Phospholipase C

PPAR- α : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor alpha

PTH: parathyroid hormone

QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index

RXR : Retinoid X Receptor.

T3 : Triiodothyronine

UI : Unite International

UV : Ultraviolet Rays

VDR : Vitamin D Receptor

VDRE : Vitamin D Response Elements

Vit D : Vitamine D

VLDL: Very Low-Density Lipoprotein

ZnT-8: Zinc Transporter 8

β : beta

TABLE DES MATIERS

<i>Remerciements</i>	i
<i>Dédicaces</i>	ii
<i>Dédicaces</i>	iii
Résumé	iv
Abstract	v
المخلص	vi
LISTE DES FIGURES	vii
LISTES DES TABLEAUX	viii
LISTE DES ABRÉVIATIONS	ix
TABLE DES MATIERS	xi
INTRODUCTION GÉNÉRALE	1
CHAPITRE 1 : LE DIABÈTE DE TYPE 2	3
1.1 Le diabète :	3
1.1.1 Définition générale du diabète :	3
1.1.2 Classification des différents types de diabète :	3
1.1.3 Autres types :	5
1.2 Le diabète type 2 :	6
1.2.1 Définition :	6
1.2.2 Épidémiologie :	6
1.2.3 Physiopathologie :	7
1.2.4 Étiologie et facteur de risque :	8
1.2.5 Complication du diabète type 2 :	10
1.2.6 Diagnostic du diabète :	11
1.3 Insulino-résistance :	11
1.3.1 Définition :	11
1.3.2 Mécanisme :	12
1.3.3 Mesure de l'insulino-résistance :	12
CHAPITRE 2 : LA VITAMINE D	14
2.1 Histoire :	14
2.2 la vitamine D :	14
2.3 Source de la vitamine D :	15
2.3.1 Synthèse endogène de la vitamine D :	15
2.3.2 Source exogène de vitamine D :	15
2.4 Besoins en vitamine D :	16
2.5 Métabolisme de la vitamine D :	17
2.5.1 Production cutanée de la vitamine D3 :	18
2.5.2 Production hépatique de 25(OH)D :	19
2.5.3 Production rénale de 1,25(OH) ₂ D :	19
2.5.4 Production rénale de 24,25(OH) ₂ D :	19
2.5.5 Le transport de la vitamine D dans le sang :	20
2.6 Le récepteur de la vitamine D :	20
2.6.1 Le rôle du VDR dans les cellules β pancréatiques :	20
2.7 Mécanisme de régulation de la vitamine D :	20
2.8 Mécanisme d'action :	21
2.8.1 Actions génomiques :	22
2.8.2 Actions non génomiques :	22

2.9 Le déficit en vitamine D :	24
CHAPITRE 3 : VITAMINE D ET LE DIABÈTE DE TYPE 2	25
3.1 Vitamine D et Diabète type 2 :	25
3.1.1 Relation entre vitamine D et cellules bêta pancréatiques :	26
3.1.2 Relation entre vitamine D et l'insulinosécrétion :	26
3.1.3 Relation entre vitamine D et insulinosensibilité :	27
3.1.4 Vitamine D et l'inflammation systémique :	27
CHAPITRE 4 : MATÉRIELS ET MÉTHODES	28
4.1 Problématique :	28
4.2 Objectif de l'étude :	28
4.3 Population et lieu d'étude :	28
4.4 Matériels :	28
4.4.1 Les appareillages utilisés :	28
4.4.2 Réactifs :	29
4.4 Méthodologie :	30
4.5.1 Prélèvement :	30
4.5.2 Dosage de la 25(OH) vitamine D :	30
4.5.3 Dosage de la glycémie :	30
4.5.4 Dosage de l'hémoglobine glyquée :	31
CHAPITRE 5 : RÉSULTATS ET DISCUSSION	28
5.1 Études statistiques :	32
5.2 Résultats et discussions :	32
5.2.1 Taux de la vitamine D :	32
5.2.2 Taux de glycémie :	33
5.2.3 Taux de l'hémoglobine glyquée :	34
5.2.4 Taux de la vitamine D après supplémentation en vitamine D :	35
5.2.5 Taux de la glycémie après supplémentation en vitamine D :	36
5.2.6 Taux de HbA1c après supplémentation en vitamine D :	37
5.3 Discussion générale :	38
5.4 Conclusion générale :	40
5.5 Recommandations et prescriptives :	41
CHAPITRE 6 : RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE	42
LES ANNEXES

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le diabète de type 2 est une maladie chronique qui représente aujourd'hui un problème majeur de santé publique, en raison de sa forte progression et des complications qui l'entraînent, qu'elles soient troubles métaboliques significatifs, morbi-mortalité cardiovasculaire, rénale et neurologique, qui peuvent altérer considérablement la qualité de vie. Sur le plan physiopathologique, le diabète de type 2 se caractérise par une insulino-résistance, c'est-à-dire une diminution de la sensibilité des tissus à l'insuline, ainsi que par une insuffisance relative de la sécrétion de l'insuline par les cellules bêta pancréatiques (insulinopénie). Ce déséquilibre résulte de l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux et socio-comportementaux, parmi lesquels l'alimentation, la sédentarité, et plus récemment, le statut nutritionnel et micronutriments suscitent un intérêt croissant.

Parmi les nutriments étudiés dans le cadre de la recherche sur le diabète, la vitamine D reconnue pour ses effets sur le métabolisme phosphocalcique et la santé osseuse, elle fait aujourd'hui l'objet de recherches approfondies concernant ses actions extraosseuses, notamment son influence sur le métabolisme glucidique. Plusieurs travaux scientifiques suggèrent en effet que la vitamine D pourrait moduler la sécrétion de l'insuline, améliorer la sensibilité des tissus à cette hormone et participer à la régulation de l'homéostasie glucidique. De plus, un état de carence en vitamine D est fréquemment observé chez les sujets diabétiques de type 2, ce qui peut aggraver les anomalies métaboliques liées à la maladie.

Dans ce contexte, la question se pose de savoir si la correction d'une carence en vitamine D, notamment par la supplémentation, pourrait-elle contribuer à une meilleure maîtrise de l'équilibre glycémique chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

Les objectifs de cette étude consistent d'une part, d'évaluer le statut de la vitamine D chez les patients atteints de diabète de type 2 par l'évaluation de quelques paramètres qui sont : le taux de la vitamine D, la glycémie et l'hémoglobine glyquée (HbA1c). D'autre part, analyser l'effet de la supplémentation en vitamine D sur le contrôle glycémique chez ces mêmes patients.

Ce travail est structuré en deux parties principales. La première partie, composée de trois chapitres, présente une synthèse bibliographique. Le premier chapitre est consacré au diabète de type 2. Le deuxième chapitre traite de la vitamine D en abordant sa structure, ses sources, son métabolisme et sa régulation. Le troisième chapitre aborde l'interrelation entre la vitamine D et le diabète de type 2. La seconde partie est consacrée à l'étude expérimentale : elle décrit les matériels et méthodes utilisés pour mesurer les taux de vitamine D, D'HbA1c et de

glycémie, présente les résultats obtenus, leur interprétation, puis se conclut par une conclusion générale et des recommandations.

CHAPITRE 1

LE DIABÈTE DE TYPE 2

CHAPITRE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2

1.1 Le diabète :

1.1.1 Définition générale du diabète :

Le mot diabète désigne une anomalie métabolique d'origine variée, caractérisée par une hyperglycémie persistante et des anomalies glucidiques, lipidiques et des protéines, provient de défauts de production d'insuline, de l'action d'insuline, ou d'une combinaison des deux (**Poznyak *et al.*, 2020**). Ce trouble peut se manifester par des symptômes typiques (le syndrome cardinal) : soif excessive (polydipsie), polyurie, polyphagie, vision floue et perte de poids (**Rossi *et al.*, 2019**).

Une hyperglycémie durable est progressivement liée à des complications touchant essentiellement les yeux (la rétine), les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (**Punthakee *et al.*, 2018**).

Les individus diabétiques sont exposés à un risque exponentiel de développer des maladies cardiovasculaires, des affections des vaisseaux périphériques et des troubles cérébrovasculaires (**WHO, 1999**).

1.1.2 Classification des différents types de diabète :

La classification du diabète, datée en 1977 par des experts sous l'égide l'American Diabetes Association (ADA), remplace celle proposée en 1997 par le « National Diabetes Data Group » et validée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1980. Cette nouvelle classification organise les types de diabète en fonction de leurs mécanismes physiopathologiques (**WHO, 2019**).

1.1.2.1 Le diabète type 1 :

Le diabète de type 1 apparaît généralement chez les enfants ou les adolescents (**Sapra *et al.*, 2021**), Auparavant appelé diabète insulino-dépendant ou bien juvénile, le DT1 représente environ 5 à 10% des cas. Il s'agit d'une maladie auto-immune, médiée par des cellules qui ciblent les cellules bêta des îlots de Langerhans dans le pancréas, responsables de la sécrétion d'insuline. Des traceurs auto-immuns (**Tab.1**), tels que les auto-anticorps anti-insuline et les anti-GAD (glutamate décarboxylase), et la présence d'un ou plusieurs de ces auto-anticorps permettent de diagnostiquer le diabète type 1 (**ADA, 2017**).

CHAPITRE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2

1.1.2.2 Le diabète type 2 :

Le diabète de type 2 constitue 90 à 95% des cas de diabète, aussi appelé diabète non insulino-dépendant (DNID), c'est le plus fréquent des diabètes. Il résulte lorsque le pancréas ne sécrète pas suffisamment d'insuline (insulinopénie absolue ou relative) ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline produite (insulinorésistance). Il survient généralement après l'âge de 40 ans, et il augmente avec l'âge, mais il peut survenir également chez l'enfant et l'adolescent (Punthakee *et al.*, 2018).

Tableau 1: Comparaison entre diabète type 1 et type 2 *GAD* : Glutamate décarboxylase/ *IA2* : Insulinoma-Associated Protein 2/ *ZnT-8* : Zinc transporter 8 (Wémeau, 2014)

Critères	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Âgé	Plus jeune	Plus âgé
Poids	Normal ou maigre	Surpoids ou obésité
Début clinique	Brutal	Insidieux
Présence de corps cétonique	Fréquent	Rare
Antécédents familiaux de diabète	Rares de 0 à 15%	Fréquents de 50 à 100 %
Association des éléments du syndrome métabolique	Rare	Fréquent
Antécédents obstétricaux	Absence	Antécédents du diabète gestationnel ou de macrosomie
Sensibilité aux hypoglycémiantes oraux	Exceptionnelle et transitoire	Fréquente
Ac anti-cellules bêta (GAD; IA2, insuline, ZnT-8)	Présence	Absence

1.1.2.3 le diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel est un trouble temporaire qui peut apparaître souvent au cours du 3^{ème} trimestre pendant la grossesse. Le risque de développer ce type de diabète est plus élevé chez les femmes en surpoids. Il s'apparente au diabète de type 2, car il résulte d'une insulinorésistance causée par certaines hormones produites par le placenta, comme l'œstrogène, la progestérone, la leptine, le cortisol et l'hormone de croissance placentaire. Ce qui entraîne une augmentation du taux de glucose dans le sang. Pour compenser et maintenir un équilibre glycémique, une hypertrophie et une hyperplasie, des cellules β du pancréas se produisent (Venkatesan, 2021).

CHAPITRE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2

1.1.3 Autres types :

Le diabète monogénique, également connu sous le nom de diabète MODY (maturity-onset diabetes of the young), est une affection génétique rare à transmission autosomique dominante, qui entraîne une dégradation de la fonction des cellules β et touche principalement les plus jeunes. À ce jour, sept types de diabète MODY ont été identifiés, chacun associé à un défaut génétique spécifique, dont le diagnostic est confirmé par une analyse génétique (**Punthakee *et al.*, 2018**).

Par ailleurs, le diabète peut également survenir comme conséquence secondaire à certaines affections ou traitements. On parle alors de diabète secondaire, qui résulte de pathologies affectant le pancréas, telles que pancréatite aiguë, chronique ou d'origine alcoolique (**Larger et Lemoine, 2013**), ainsi que de divers endocrinopathies, comme l'acromégalie, le syndrome de Cushing, le phéochromocytome, l'hyperaldostéronisme de type 1, l'hyperthyroïdie, l'hyperparathyroïdie de type 1, etc (**Baudry *et al.*, 2011**). De plus, il peut être causé par des médicaments, des substances chimiques ou des toxines (**Tab.2**) (**WHO, 1999**).

Tableau 2: Classification du diabète (**D'Ersu, 2022**)

Classification du diabète	Mécanisme physiopathologique
Diabète type 1	Destruction des cellules bêta du pancréas, déficit insuliniq ue absolue, maladie auto-immune (marqueurs)
Diabète type 2	Déficit de production de l'insuline, dans un contexte de résistance périphérique à l'insuline
Diabète gestationnel	Résistance à l'insuline diagnostiquée au 2 ^{ème} ou 3 ^{ème} trimestre d'une grossesse
Diabète secondaire	Monogénique : autosomal dominant (la plupart) dont diabète néonatal (<6mois) et MODY (maturity-onset diabetes of the young) Maladie exocrine du pancréas : mucoviscidose, pancréatite Maladie autre : Cushing, acromégalie, hyperthyroïdie, phéochromocytome, hémochromatose et autres maladies infiltratives... Médicaments : glucocorticoïdes, antirétroviraux, neuroleptiques Post-transplantation : FR traditionnels+ inflammation chronique+ immuno- supresseurs (stéroïdes, inhibiteurs de la calcineurine).

CHAPITRE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2

1.2 Le diabète type 2 :

1.2.1 Définition :

Anciennement appelée maladie hétérogène, non auto-immune, cette pathologie résulte d'une réponse inappropriée de l'organisme à l'insuline, entraînant une combinaison de deux anomalies interdépendantes : l'insulino-résistance et l'insulino-déficience. Cette hyperglycémie s'accompagne de divers signes tels que la polydipsie, la polyurie, l'asthénie, la polyphagie, la perte de poids, ainsi que des troubles de la conscience pouvant conduire à un coma fatal. Le DT2 est souvent asymptomatique pendant plusieurs années, avec près de 50% des cas restants non diagnostiqués. Il survient en général après l'âge de 40 ans et représente 95% des cas de diabète. Sa prévalence est en constante augmentation, en lien avec le vieillissement, l'urbanisation, la sédentarité et la hausse de l'obésité (**Astrid *et al.*, 2019**).

Bien que le DT2 touche majoritairement les adultes, une forte augmentation des cas chez les sujets jeunes, y compris les enfants et les adolescents, a été observée ces dernières années (**Perin, 2011**).

1.2.2 Épidémiologie :

Le diabète constitue un enjeu majeur de santé publique, atteignant des proportions préoccupantes. Actuellement, plus de 500 millions de personnes dans le monde en souffrent, faisant de cette maladie la 9^{ème} cause de décès (**IDF, 2021**). En 2024, on estimait à 589 millions le nombre d'adultes âgés de 20 à 79 ans atteints de diabète, un chiffre qui devrait s'élever à 853 millions d'ici 2050 (**Fig.1**). De plus, 635 millions de personnes étaient susceptibles de souffrir d'intolérance au glucose en 2024, et 488 millions présenteraient une glycémie à jeun altérée. Environ 3,4 millions de décès liés au diabète sont également prévus pour 2024 parmi les personnes âgées de 20 à 79 ans. Le nombre d'enfants et adolescents c'est-à-dire âgés de moins de 20 ans affectés par le diabète augmente chaque année. En 2024, plus de 1,9 million d'enfants et d'adolescents étaient atteints de diabète de type 1. L'hyperglycémie gravidique, qui touche environ une grossesse sur cinq, constitue également un problème majeur. Un autre problème est le nombre élevé de personnes atteintes de diabète, mais non diagnostiquées, représentant 43% des cas, principalement dans le cadre du diabète de type 2. Il est donc impératif d'améliorer la détection du diabète, car de nombreuses personnes ignorent qu'elles en sont atteintes, et de leur fournir des soins appropriés le plus tôt possible (**IDF, 2025**).

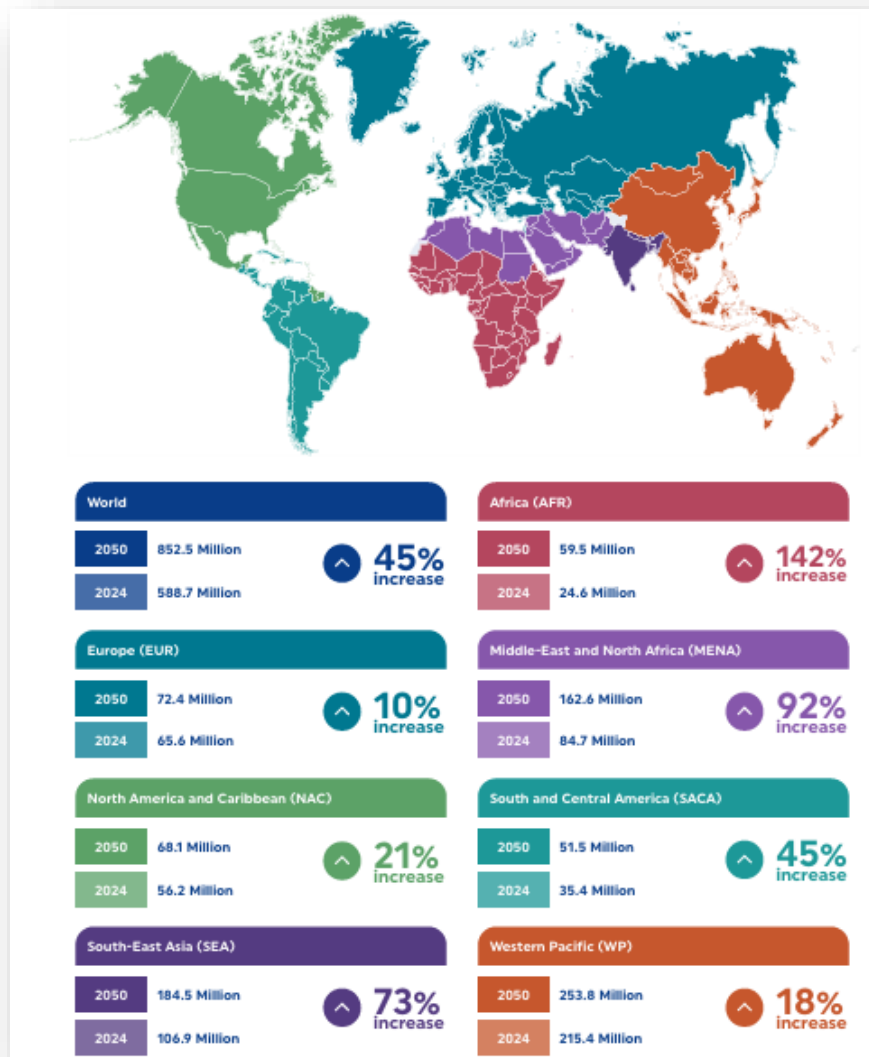


Figure 1: Représentation de la population illustrant la prévalence du diabète à l'échelle mondiale (IDF, 2025)

1.2.3 Physiopathologie :

Le diabète de type 2 est une pathologie marquée par deux anomalies principales qui se développent progressivement, en deux phases distinctes (Fontbonne, 2014) :

- Au début, il y a une insulino-résistance, avec une glycémie normale grâce à une hypersécrétion insulinaire « compensatrice ». Par la suite, un passage vers une insulino-déficience se produit lorsque le pancréas n'est plus capable de produire suffisamment d'insuline pour maintenir l'équilibre métabolique. Le déficit en insuline est un facteur clé dans la survenue du diabète de type 2 et dans son aggravation progressive au fil du temps. Le diabète de type 2 suit traditionnellement trois étapes évolutives (HAS, 2014) :

CHAPITRE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2

- La phase de prédiabète, où la régulation de la glycémie est altérée, avec une glycémie à jeun qui dépasse la normale, mais reste inférieure à 1,26 g/l (7,0 mmol/l).
- La phase infraclinique, souvent asymptomatique, qui peut durer environ 10 ans.
- La phase clinique, elle se manifeste par l'apparition de symptômes et des complications chroniques. Les troubles métaboliques sont principalement de deux types : une insulino-résistance, où l'action de l'insuline est altérée sur les tissus insulino-sensibles (foie, muscles et tissu adipeux), bien que la production d'insuline soit encore normale dans un premier temps. En raison de cette insulino-résistance, la glycémie augmente. En compensation, deux scénarios peuvent se produire : un hyperinsulinisme qui maintient la glycémie dans des valeurs normales, soit un épuisement du pancréas qui entraîne une défaillance de la sécrétion d'insuline (insulinopénie), ce qui conduit au diabète (Anne-Sophie, 2014).

1.2.4 Étiologie et facteur de risque :

L'étiologie de la maladie est multifactorielle, résultant de l'interaction entre des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux (Fig.2) (Tenenbaum *et al.*, 2018).

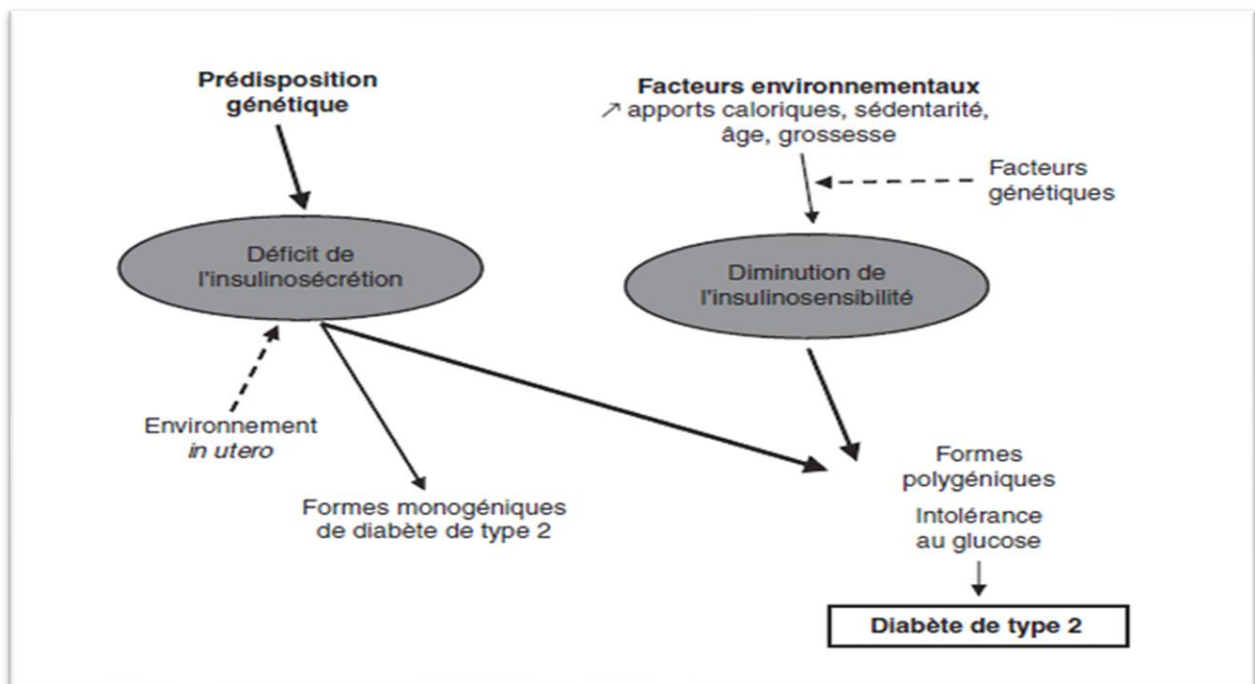


Figure 2 : Interrelations entre le déficit de l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance (Guillausseau, 2012)

CHAPITRE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2

1.2.4.1 Âge :

Le risque de développer un DT2 augmente avec l'âge, en raison de facteurs liés au vieillissement. Avec le temps, il est courant de prendre du poids, tandis que la masse musculaire diminue et la masse grasse augmente. Parallèlement, le nombre de cellules fonctionnelles des îlots de Langerhans diminue, ce qui entraîne une baisse de la production d'insuline. En outre, la sensibilité à l'insuline tend à diminuer avec l'âge (**Hermann *et al.*, 2021**).

1.2.4.2 Antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux de DT2 constituent également un facteur de risque majeur pour le développement de la maladie. Diverses études portant sur la population des familles et chez les jumeaux indiquent que l'héritabilité du DT2 varie entre 20% et 80%. Il convient toutefois de préciser qu'une part significative de cette héritabilité est en réalité liée à celle de l'obésité, qui demeure le principal facteur de risque du DT2 dans toutes les populations étudiées (**Avery *et al.*, 2019**).

1.2.4.3 L'obésité :

L'association entre l'obésité et le DT2 est bien établie. L'excès de poids, en particulier l'obésité abdominale, constitue un facteur clé dans le développement de l'insulinorésistance et des perturbations du métabolisme glucidique. Le tissu adipeux, notamment viscéral, libère des cytokines pro-inflammatoires et des hormones qui altèrent les mécanismes de signalisation de l'insuline. Augmentant ainsi le risque de diabète (**Arya, 2023**).

1.2.4.4 La Sédentarité :

La sédentarité est liée à un risque accru d'obésité et de DT2. Des études montrent que le temps passé assis peut doubler ce risque, avec une augmentation de 3,4% du risque de diabète pour chaque heure passée à regarder la télévision. Les recommandations actuelles encouragent à réduire la sédentarité en favorisant la position debout et le mouvement, basées sur des effets bénéfiques observés à court terme. De plus, la relation entre sédentarité, obésité et diabète est bidirectionnelle, et la dépense énergétique est plus élevée en étant debout ou en marchant qu'en restant assise (**Kolb *et al.*, 2017**).

1.2.4.5 Alimentation :

Une alimentation déséquilibrée, riche en calories, en graisses saturées, en sucres ajoutés et un apport insuffisant en fibres contribuent à augmenter le risque de DT2. Elle favorise le développement de l'insulino-résistance, de l'inflammation chronique et de la prise de poids (**Arya, 2023**).

CHAPITRE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2

1.2.4.6 Tabagisme :

Le tabagisme est reconnu comme un facteur de risque modifiable du DT2. Les substances présentes dans la fumée de cigarette ont un impact direct sur la sensibilité à l'insuline et perturbent le métabolisme du glucose. Les personnes qui fument présentent un risque accru de développer un DT2 par rapport aux non-fumeurs. Cependant, l'arrêt du tabac peut réduire considérablement ce risque au fil du temps (Arya, 2023).

1.2.5 Complication du diabète type 2 :

Le diabète de type 2 peut entraîner des complications graves, voire fatales, s'il n'est pas pris en charge. L'hyperglycémie constante entraîne des lésions vasculaires généralisées, pouvant affecter plusieurs organes tels que : le cœur (menant à des troubles cardiovasculaires), les reins (provoquant une défaillance rénale), les yeux (cécité) et les nerfs (amputations des membres inférieurs) (IDF, 2017).

1.2.5.1 Complications aiguës :

Des troubles du métabolisme pouvant survenir chez les patients diabétiques de type 2 comme : acidocétose, l'état hyperosmolaire hyperglycémique et l'acidose lactique (IDF, 2017).

1.2.5.2 Complications chroniques :

Une affectation des vaisseaux sanguins de tout l'organisme, quel que soit leur taille et les tissus irrigués. On distingue 2 types de complication chronique :

- Complications microangiopathiques : rétinopathie, neuropathie et néphropathie.
- Complications macroangiopathiques : maladie de l'artère coronaire, maladie artérielle périphérique, encéphalopathie diabétique et pied diabétique (Fig.3) (IDF, 2017).

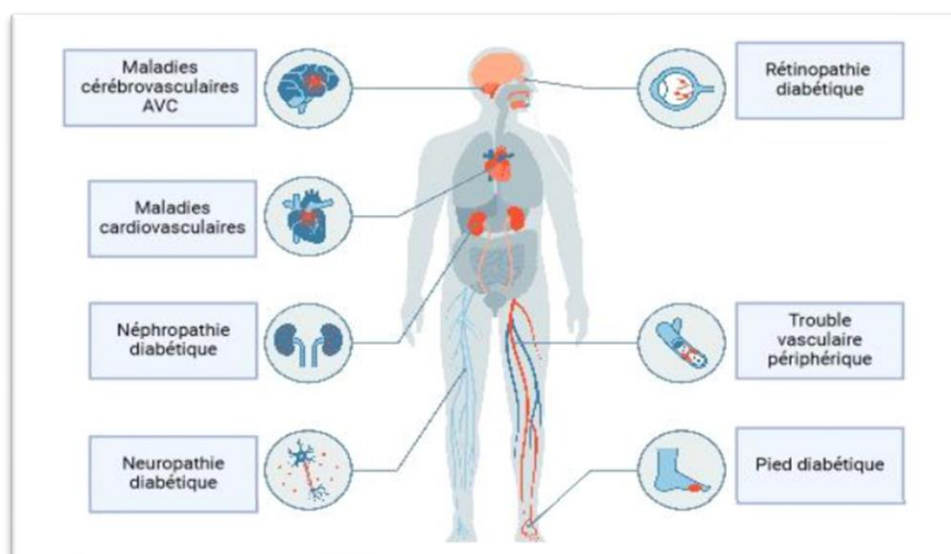


Figure 3 : Complications engendrées par un diabète de type 2 (Sabourin, 2024)

CHAPITRE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2

1.2.6 Diagnostic du diabète :

Le diagnostic du diabète peut être posé selon les critères de l'HbA1c ou sur la base des valeurs de la glycémie plasmatique (**Tab.3**). Les paramètres diagnostiqués incluent : la glycémie à jeun (GAJ), la glycémie mesurée deux heures après l'ingestion de 75 g de glucose lors d'un test de tolérance au glucose (OGTT), ou une glycémie aléatoire accompagnée de symptômes typiques d'hyperglycémie (tels que polyurie, polydipsie, ou perte pondérale inexplicée) ou de la présence d'une urgence liée à une hyperglycémie (**ADA, 2024**).

Tableau 3: Critères diagnostiques du diabète chez l'adulte

NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program (Programme national de standardisation de l'hémoglobine glyquée). DCCT : Diabetes Control and Complications Trial (Essai sur le contrôle du diabète et ses complications) (ADA, 2024)

Critère diagnostique	Valeur seuil	Conditions de réalisation
HbA1C	$\geq 6,5 \%$ (≥ 48 mmol/mol)	Analyse uniquement en laboratoire, utilise une méthode certifiée par NGSP et standardisée selon le DCCT
Glycémie à jeun	≥ 126 mg/dL ($\geq 7,0$ mmol/L)	Jeûne d'au moins 8 heures (aucun apport calorique)
Glycémie 2h post-OGTT	≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L)	2 heures après ingestion de 75 g de glucose anhydre dissous dans de l'eau, selon protocole OMS
Glycémie plasmatique aléatoire	≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L)	En présence de symptômes d'hyperglycémie ou d'une urgence hyperglycémique ; mesure à tout moment de la journée, sans tenir compte du délai depuis le dernier repas

1.3 Insulino-résistance :

1.3.1 Définition :

L'insulino-résistance est un état pathologique où les cellules cibles ne réagissent plus aux niveaux physiologiques d'insuline. Par conséquent, l'insuline ne parvient plus à réguler l'équilibre du métabolisme du glucose et des lipides. La résistance à l'insuline est liée à diverses pathologies notamment : l'obésité, le syndrome métabolique, le diabète de type 2, la lipodystrophie, le syndrome des ovaires polykystiques et les infections chroniques. Les causes de l'insulino-résistance incluent des facteurs génétiques ainsi que des influences environnementales telles que l'alimentation, l'activité physique, l'âge, le tabagisme (**Zhao et al., 2023**).

1.3.2 Mécanisme :

En présence d'insuline, la lipolyse est inhibée, et le glucose devient la principale source d'énergie dans le muscle squelettique et le cœur. Cependant, chez les individus insulino-résistants, en particulier les personnes obèses ou diabétiques, cette inhibition est altérée, entraînant une augmentation de la lipolyse due à un dysfonctionnement de l'action de l'insuline sur le tissu adipeux. En conséquence, ce dernier libère une grande quantité d'acides gras, qui sont ensuite transportés vers des tissus comme le muscle squelettique et le foie. Dans ces tissus, un défaut d'oxydation des acides gras provoque leur stockage anormal sous forme de triglycérides, ce qui perturbe le métabolisme cellulaire (Zhao *et al.*, 2023). Par exemple, l'accumulation intracellulaire de triglycérides peut altérer la voie de signalisation de l'insuline de plusieurs façons :

- Les dérivés du métabolisme lipidique peuvent désactiver le récepteur à l'insuline ou les protéines IRS-1 (Marafie *et al.*, 2019).
- Un excès d'acyl-CoA peut induire un stress oxydatif (Pieri *et al.*, 2023). Ces phénomènes sont regroupés sous le terme de « lipotoxicité » (Zhao *et al.*, 2023).

L'insulino-résistance se manifeste par une altération dans la transmission du signal insulinique, que ce soit au niveau du transporteur GLUT4 ou après la liaison de l'insuline avec son récepteur. En effet, l'expression du récepteur à l'insuline reste inchangée chez les patients atteints de diabète type 2 (Zhao *et al.*, 2023), tout comme la capacité de l'insuline à se lier à son récepteur (Szukiewicz, 2023). De plus, l'augmentation des acides gras libres, libérés par le tissu adipeux lors de l'insulinorésistance, entraîne une accumulation de diacylglycérol (DAG) et d'acyl-CoA dans les muscles. Cela active la protéine kinase C, qui phosphoryle l'IRS-1 sur des résidus sérine et/ ou thréonine, diminuant ainsi la capacité de l'IRS-1 à se lier aux tyrosines phosphorylées des sous-unités β du récepteur et inhibe ainsi le signal insulinique (Jani *et al.*, 2023).

1.3.3 Mesure de l'insulino-résistance :

Pour évaluer l'insulino-résistance, la méthode de référence est le clamp euglycémique hyperinsulinique. Cette technique consiste à perfuser de l'insuline en perfusion continue tout en ajustant le débit de glucose pour maintenir une glycémie constante. Toutefois, étant une méthode complexe et difficile à réaliser, plusieurs indices ont été proposés comme alternatives pour mesurer cette résistance. Parmi les plus utilisés figurent le HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance) et le QUICKI (Quantitative Insulin

CHAPITRE 1 : LE DIABETE DE TYPE 2

Sensitivity Check Index), qui évaluent l'insulinémie à jeun et la glycémie à jeun (**Biomnis, 2012**).

➤ Le calcul du HOMA se fait selon la formule suivante :

$\text{Insuline (mU/l)} * \text{Glucose (mmol/l)} / 22,5$.

➤ Le calcul du QUICKI se fait selon la formule suivante :

$1 / [\log (\text{insuline, mU/l}) + \log (\text{glucose, mU/l})]$.

Bien qu'une corrélation générale soit observée entre ces indices et la sensibilité à l'insuline mesurée par le clamp euglycémique, leur application à différents sous-groupes de patients et au niveau individuel pose des difficultés. En effet, une variabilité importante de cette corrélation est constante selon le sous-groupe comme chez les témoins, les personnes obèses, diabétiques de type de type 2, ou les patients souffrant du syndrome des ovaires polykystiques. Cette hétérogénéité pourrait être liée aux différences dans la physiopathologie de l'insulino-résistance en fonction des populations considérées. (**Biomnis, 2012**).

CHAPITRE 2

LA VITAMINE D

CHAPITRE 2 : LA VITAMINE D

2.1 Histoire :

L'identification de la vitamine D est marquée par des découvertes successives à partir de 1924, quand les chercheurs ont identifié la transformation par les rayons UV (ultraviolets) d'une substance présente dans certains aliments et dans l'épiderme en un composé anti-rachitisme, nommé la vitamine D. C'est en 1936 que Windaus et son équipe ont réussi à déterminer sa structure exacte. Comme l'ont démontré de nombreuses recherches, c'est Woodward qui a réalisé la synthèse de la vitamine D₃ en 1952. Puis en 1967, Norman a découvert que l'organisme métabolise la vitamine D en une hormone stéroïde, appelée calcitriol. Deux ans plus tard, il a identifié le VDR (vitamin D receptor), un récepteur nucléaire particulier à cette hormone. Des études postérieures ont permis la découverte d'autres récepteurs membranaires (Schlienger et Monnier, 2019).

2.2 la vitamine D :

La vitamine D est une substance essentielle à l'organisme humain qui existe sous deux formes principales (Fig.4), elle est produite par la peau sous l'effet (UV) du soleil. Elle peut également être apportée par l'alimentation. La vitamine D joue un rôle important dans l'absorption du calcium et le maintien de la santé osseuse. En outre, elle joue un rôle crucial dans de multiples fonctions physiologiques, notamment au sein du système immunitaire, musculaire et dans la régulation du métabolisme glucidique. Une carence en vitamine D peut entraîner des problèmes osseux tels que le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. Elle est par ailleurs associée à un risque accru de diverses maladies chroniques (Charoenngam et Holick, 2020).

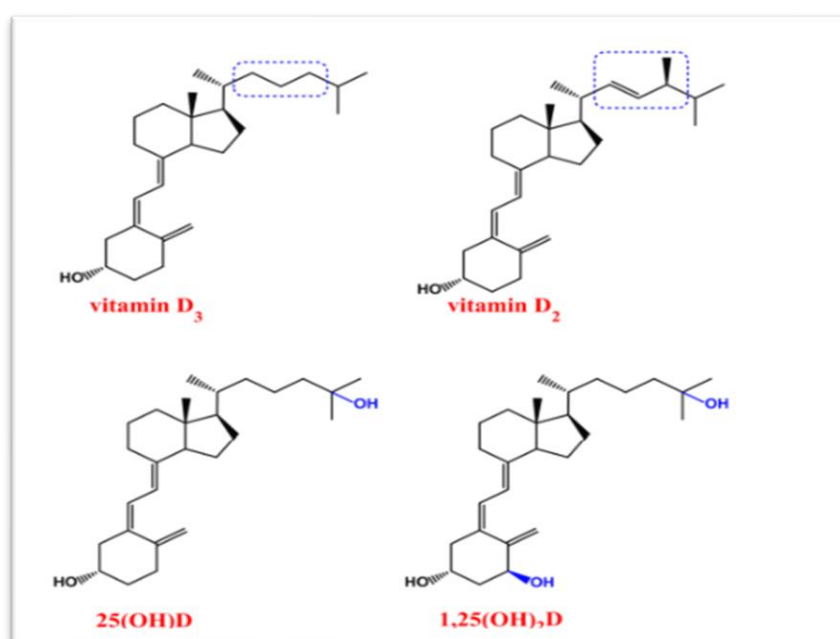


Figure 4 : Structure moléculaire de la vitamine D₂ et D₃ (Riccardi *et al.*, 2020)

CHAPITRE 2 : LA VITAMINE D

2.3 Source de la vitamine D :

La production épidermique représente la majeure voie d'obtention de la vitamine D. L'apport alimentaire est relativement limité, car les aliments contenant de la vitamine D n'étant généralement pas consommés quotidiennement. Ainsi, en raison d'une exposition solaire insuffisante ou d'une réduction de la synthèse cutanée de la vitamine D, une supplémentation devient fréquemment nécessaire, notamment pour prévenir ou traiter les déficits vitaminiques, surtout chez les sujets âgés (**Dominguez *et al.*, 2021**).

2.3.1 Synthèse endogène de la vitamine D :

La synthèse endogène de l'hormone vitamine D₃, débute par l'exposition du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) présent dans les microvaisseaux de la peau aux rayons UV, ce qui entraîne sa conversion en cholécalférol. Toutefois, en raison de sa nature liposoluble, la D₃ nécessite un transporteur pour circuler efficacement dans le sang. Ce rôle est assuré par la DBP (vitamin D-binding protein), une apoprotéine dérivée du foie et membre de la famille des gènes de l'albumine. Chez les individus à peau claire, une exposition au soleil de seulement 20 minutes par semaine, limitée au visage et aux bras, permet la production d'environ 10 000 UI de cholécalférol. Pendant des siècles, la majorité de l'humanité a principalement reposé sur cette synthèse naturelle induite par l'exposition solaire. La capture de la vitamine D₃ endogène par la DBP constitue une différence majeure avec la vitamine D₃ d'origine exogène, en raison de son impact potentiel sur sa biodistribution (**Delrue et Speeckaert, 2023**).

2.3.2 Source exogène de vitamine D :

Les sources exogènes en vitamine D proviennent de l'alimentation (les œufs, poissons, foie et graisses de mammifères marins) (**Tab.4**), ainsi que des compléments alimentaires, comme illustré dans le tableau. Tandis que les aliments peuvent fournir de la vitamine sous forme D₂ et D₃, les compléments sont majoritairement issus de l'ergocalciférol (D₂), une hormone d'origine végétale. Une caractéristique essentielle des sources alimentaires ou des compléments est que la vitamine D₃ consommée par voie orale est absorbée par l'intestin via les chylomicrons, qui pénètrent dans le système lymphatique avant de rejoindre la circulation veineuse centrale par le canal thoracique. Finalement, environ 35% de la vitamine D₃ ingérée est transportée sous forme de lipoprotéines plutôt que par la DBP (**Cohen *et al.*, 2021**).

Tableau 4: Sources naturelles de la vitamine D (Landrier, 2014)

Aliments	Vitamine ($\mu\text{g}/100\text{ g}$)	Vitamine D (UI/100 g)
Huile de foie de morue	250	10000
Saumon, hareng, anchois	12-20	480-800
Sardine, maquereau	8-12	320-480
Thon	4-7	160-280
Foie de veau	2-3	80-120
Jaune d'œuf	2-3	80-120
Laitages enrichis	1,25	50
Beurre	0,6-1,5	24-60

2.4 Besoins en vitamine D :

Des revues exhaustives récentes ont mis en lumière des perspectives évolutives concernant les besoins en vitamine D à travers différentes populations. Malgré l'accent traditionnel mis sur la santé osseuse, les recommandations actuelles en matière d'apport en vitamine D pourraient être insuffisantes pour obtenir des bénéfices optimaux au-delà des effets squelettiques. L'Académie Nationale de Médecine recommande 400-800 UI par jour pour les adultes, mais des données émergentes suggèrent que des apports plus élevés (1000-2000 UI) (Tab.5) pourraient être bénéfiques pour de nombreux individus, particulièrement ceux ayant une exposition solaire limitée, une peau plus foncée ou souffrant d'obésité (Pilz *et al.*, 2023).

Une recherche approfondie a révélé que les besoins en supplémentation en vitamine D sont hautement individualisés (Tab.5), avec des facteurs comme le statut initial, la composition corporelle, la génétique et les facteurs environnementaux influençant tous les besoins (Maretzke *et al.*, 2020). Des études récentes soulignent également l'importance de considérer les variations géographiques et saisonnières dans l'évaluation des besoins en vitamine D, particulièrement dans les régions à latitude élevée où l'exposition solaire est limitée pendant certaines périodes de l'année.

CHAPITRE 2 : LA VITAMINE D

Tableau 5: Apport quotidiens en vitamine D (Bouillon, 2017)

Groupe d'âge	Apport Journalier Recommandé (UI/jour)	Apport Journalier Recommandé ($\mu\text{g}/\text{jour}$) *	Apport Maximal Tolérable (UI/jour)
Nourrissons 0-12 mois	400-1 000	10-25	2 000
Enfants 1-18	600-1000	15-25	4000
Adultes 19-70 ans	1500-2000	37.5-50	10000
Adultes > 70	1500-2000	37,5-50	10000
Femmes enceintes et allaitantes	1 500-2 000	37,5-50	10000
Adultes obèses	3000-6000	50-70	10000

2.5 Métabolisme de la vitamine D :

La vitamine D3 est synthétisée dans la peau à partir du 7-déhydrocholestérol qui se transforme en prévitamine D3 (**Fig.5**). Dans le cadre de ce travail, il sera question d'étudier le processus par lequel la prévitamine D3, une forme inactive de la vitamine D, se fixe à la protéine de liaison de la vitamine D. Qui la transporte dans le sang vers le foie. Cette circulation se produit suite à l'exposition aux rayons solaires ou après une absorption intestinale de vitamine D2 et D3 provenant d'aliments naturels, enrichis ou de suppléments. Dans le foie, les vitamines D2 et D3 sont hydroxylées par l'enzyme 25-hydroxylase hépatique. Le métabolite résultant, la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D), est ensuite hydroxylé en position 1 dans le rein par la 1- α -hydroxylase, donnant naissance au 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D), un secostéroïde actif qui exerce alors diverses actions régulatrices sur de multiples tissus cibles de l'organisme (**Dominguez et al., 2021**).

CHAPITRE 2 : LA VITAMINE D

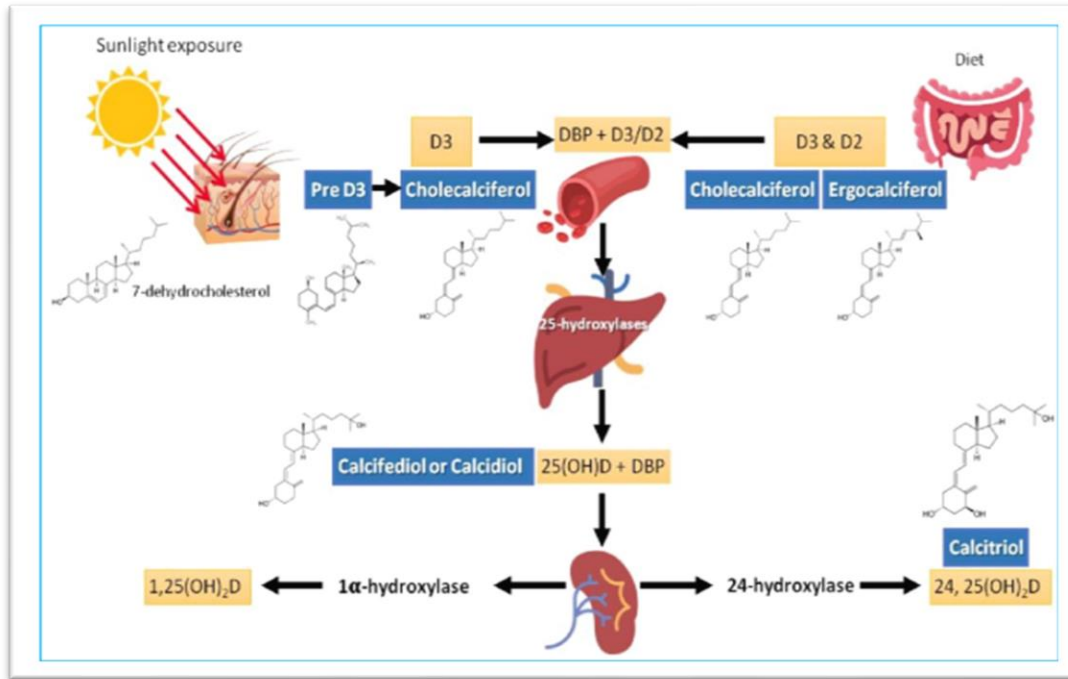


Figure 5 : La synthèse de la vitamine D (Dominguez *et al.*, 2021)

2.5.1 Production cutanée de la vitamine D3 :

Dans la voie métabolique de Kandutsch-Russell du cholestérol se trouve le précurseur de la vitamine D (7-DHC) (Fig.6). Dans la voie métabolique de Kandutsch-Russell du cholestérol se trouve le précurseur de la vitamine D (7-DHC) (fig.6). La réaction enzymatique finale est médiée par la 7-déhydrocholestérol réductase (DHCR7), qui convertit le 7-DHC en cholestérol. Elle est régulée par de multiples facteurs, particulièrement par la vitamine D et le cholestérol lui-même, qui favorisent sa dégradation, entraînant une élévation des niveaux de 7-DHC. Elle permet la conversion en vitamine D pendant l'exposition aux UVB de la lumière solaire (Prabhu, 2016).

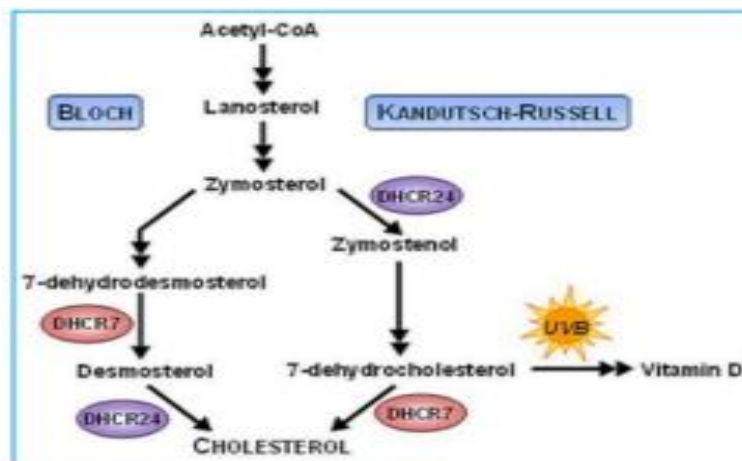


Figure 6 : La voie de Kandutsch-Russell (Mitsche *et al.*, 2015)

CHAPITRE 2 : LA VITAMINE D

2.5.2 Production hépatique de 25(OH)D :

La bioactivation des D2 et D3 s'effectue principalement dans le foie par hydroxylation, conduisant à la formation de 25 OHD, bien que de nombreux tissus expriment cette activité enzymatique. Ce processus génère le 25-hydroxycholecalciférol (25(OH)D) (**Fig.5**), qui constitue la forme circulante prédominante de la vitamine D. Cependant, l'activité 25-hydroxylase (25-OHase) a été trouvée dans deux compartiments cellulaires hépatiques distincts : les mitochondries et le réticulum endoplasmique dont les activités sont différentes. A ce moment, le CYP27A1 mitochondrial et le microsomal ont reçu le plus d'attention. Ces enzymes sont largement distribuées dans divers tissus, avec les plus fortes concentrations dans le foie et les muscles, et également dans le rein, l'intestin, le poumon, la peau et les os (**Thacher et al., 2015**).

2.5.3 Production rénale de 1,25(OH)₂D :

Le 1,25(OH)₂D constitue le métabolite le plus puissant de la vitamine D, responsable de la majorité des effets hormonaux. Sa fonction est catalysée par l'enzyme 25(OH)D-1 hydroxylase (CYP27B1) qui transforme le 25(OH)D en 1,25(OH)₂D (**Fig.5**). Le cerveau, le placenta, les testicules, l'intestin, le poumon, le sein, les macrophages, les lymphocytes, la glande parathyroïde, les ostéoblastes et les chondrocytes expriment tous cette enzyme dans les tubules rénaux (**Fu et al., 1997**). Néanmoins, le rein est généralement considéré comme la principale source de 1,25(OH)₂D circulant. L'activité CYP27B1 extrarénale répond principalement aux besoins tissulaires locaux dans les conditions normales. L'hormone parathyroïdienne (PTH) stimule la production de 1,25(OH)₂D à partir de 25(OH)D dans le rein, tandis que le calcium, le phosphate et le 1,25(OH)₂D lui-même la diminuent (**Dominguez et al., 2021**).

2.5.4 Production rénale de 24,25(OH)₂D :

Le rein est également un producteur majeur du second métabolite important du 25OHD, le 24,25(OH)₂D, et l'enzyme responsable est la 25OHD-24-hydroxylase (CYP24A1) (**Shimada et al., 2001**). Les enzymes CYP24A1 et CYP27B1 (**Fig.5**) présentent une homologie structurale et sont localisées ensemble dans les mitochondries des tissus où elles sont exprimées. L'expression de CYP24A1 est particulièrement exprimée dans les tubules rénaux, mais cette enzyme est également présente dans de nombreux autres tissus. Sa distribution suit généralement celle du récepteur de la vitamine D. CYP24A1 possède une affinité supérieure pour le 1,25(OH)₂D comparativement au 25(OH)D, ce qui en fait un mécanisme efficace pour l'élimination du 1,25(OH)₂D. Cette propriété confère à CYP24A1 un rôle protecteur contre les niveaux excessifs de 1,25(OH)₂D dans l'organisme (**Schlingmann et al., 2011**).

CHAPITRE 2 : LA VITAMINE D

2.5.5 Le transport de la vitamine D dans le sang :

La vitamine D, en raison de sa nature lipophile, ne peut circuler librement dans le plasma sanguin. Elle est donc transportée principalement par (DBP), une glycoprotéine synthétisée par le foie, qui assure plus de 85 % du transport de la vitamine D et de ses métabolites. Une petite fraction est également liée à l'albumine, et moins de 1 % circule sous forme libre. Après son absorption intestinale, la vitamine D d'origine alimentaire (D₂ ou D₃) est incorporée dans les chylomicrons et passe par la voie lymphatique avant d'entrer dans la circulation systémique. La vitamine D endogène, synthétisée dans la peau sous l'effet des UVB, est quant à elle libérée dans le sang où elle est immédiatement liée à la DBP. Ce système de transport permet une distribution efficace de la vitamine D vers le foie (pour l'hydroxylation en 25(OH)D), puis vers le rein et d'autres tissus cibles pour sa conversion en forme active (**Christakos *et al.*, 2016**).

2.6 Le récepteur de la vitamine D :

Le VDR est présent dans presque tous les types cellulaires, à l'exception des hématies et des cellules matures du muscle strié. Il fait partie de la même famille des récepteurs stéroïdes sexuels, des glucocorticoïdes, de l'aldostérone, de l'hormone thyroïdienne T3, et de l'acide rétinoïque et agit alors comme un facteur de transcription dont l'activité peut être régulée par des protéines nucléaires.

Les mécanismes exacts contrôlant son expression ne sont pas totalement élucidés, mais ils impliquent plusieurs éléments clés : la 1,25(OH)₂D, le calcium et la parathormone.

Plusieurs recherches ont mis en évidence que des mutations ou délétions du gène codant pour ce récepteur sont associées au rachitisme sévère, notamment lorsque ces patients ne répondent pas aux traitements par 1,25(OH)₂D (**Guilland, 2015**).

2.6.1 Le rôle du VDR dans les cellules β pancréatiques :

Le VDR est exprimé dans les cellules bêta pancréatiques, son expression est influencée par les concentrations de glucose et tend à diminuer dans les états diabétiques, Cette diminution du VDR peut avoir des conséquences importantes, car elle est associée à une altération de la fonction des cellules β , notamment à une capacité réduite à produire et à libérer l'insuline. Ce lien entre VDR et fonction des cellules β montre l'importance du récepteur de la vitamine D qui joue un rôle actif dans le métabolisme du glucose (**Morró *et al.*, 2020**).

2.7 Mécanisme de régulation de la vitamine D :

La synthèse de la forme active de la vitamine D, le calcitriol est rigoureusement contrôlée par plusieurs mécanismes (**Fig.7**). Sa production augmente sous l'effet de la parathormone, d'une diminution des concentrations sériques de calcium et de phosphate. À l'inverse, des

CHAPITRE 2 : LA VITAMINE D

niveaux élevés de calcium et de phosphate, ainsi que le facteur de croissance des fibroblastes 23 (FGF23), inhibent cette production. De plus, le calcitriol exerce une auto-régulation négative en réduisant la sécrétion de PTH et en stimulant la production de FGF23, tout en réprimant l'expression et l'activité de l'enzyme rénale CYP27B1, responsable de son activation. Par ailleurs, il est important de noter que le récepteur de la vitamine D et l'enzyme CYP27B1 sont également exprimés dans les cellules immunitaires. Contrairement aux tissus classiques où la régulation dépend essentiellement de la PTH, la régulation dans les macrophages se fait via des mécanismes différents. En effet, l'activation des récepteurs Toll-like par des agents pathogènes ou la stimulation par l'interféron gamma ($IFN\gamma$) induit une augmentation de l'expression de CYP27B1. Cette induction favorise la production locale de calcitriol, qui active à son tour le VDR, stimule la transcription de peptides antimicrobiens comme la cathélicidine, et renforce ainsi la capacité des macrophages à éliminer les pathogènes (Sassi *et al.*, 2018).

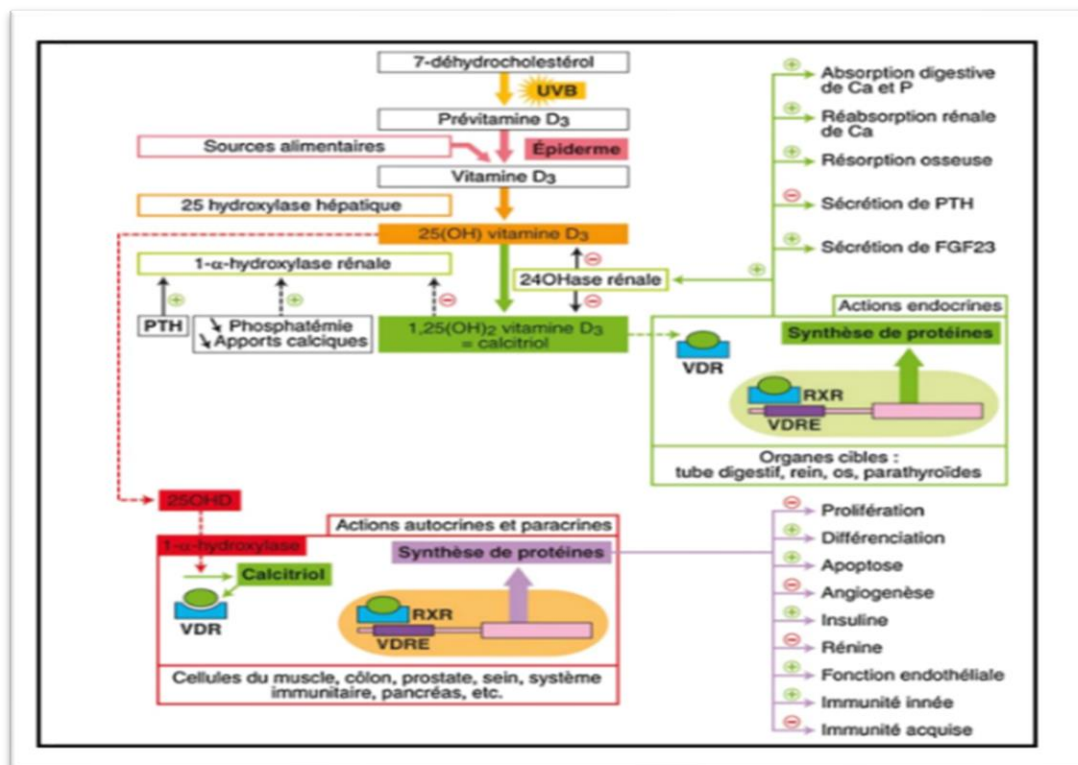


Figure 7 : Mécanismes de régulation de la 1- α -hydroxylase rénale et effets endocriniens sur l'homéostasie phosphocalcique ainsi qu'actions autocrines et paracrines extra-phosphocalciques du calcitriol (Courbebaisse et Souberbielle, 2011)

2.8 Mécanisme d'action :

En raison du fait que le VDR régule l'activité du calcitriol, il est essentiel de comprendre les activités génomiques et non génomiques lors de l'étude des processus déclenchés par le 1,25(OH)₂D (Daniel et Bikle, 2021).

CHAPITRE 2 : LA VITAMINE D

2.8.1 Actions génomiques :

La modulation de l'expression des gènes cibles médiée par le VDR est déterminée par l'action génomique du calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$). Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ interagit avec le récepteur nucléaire de la vitamine D (VDRn) de la cellule cible. Le VDR forme ensuite un hétérodimère avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR), un récepteur de la vitamine A, augmentant l'affinité du complexe VDR/RXR pour l'élément de réponse à la vitamine D (VDRE), une séquence nucléotidique située dans la région promotrice du gène sensible à la vitamine D (Daniel et Bikle, 2021).

Le complexe VDR/RXR se lie au VDRE, attirant un groupe de protéines connues sous le nom de coactivateurs vers le complexe VDR/RXR. Le complexe coactivateur DRIP (Médiateur) connecte le VDRE et l'ARN polymérase II, ainsi que d'autres protéines du complexe d'initiation, à la boîte TATA (ou à d'autres éléments contrôlant la transcription). Les coactivateurs SRC recrutent les histones acétyltransférases (HAT) au niveau du gène, facilitant l'ouverture de sa structure pour permettre le fonctionnement de la machinerie de transcription (Fig.8). La transcription du gène est alors initiée pour créer l'ARNm correspondant, qui quitte ensuite le noyau pour être traduit en protéine (Daniel et Bikle, 2021).

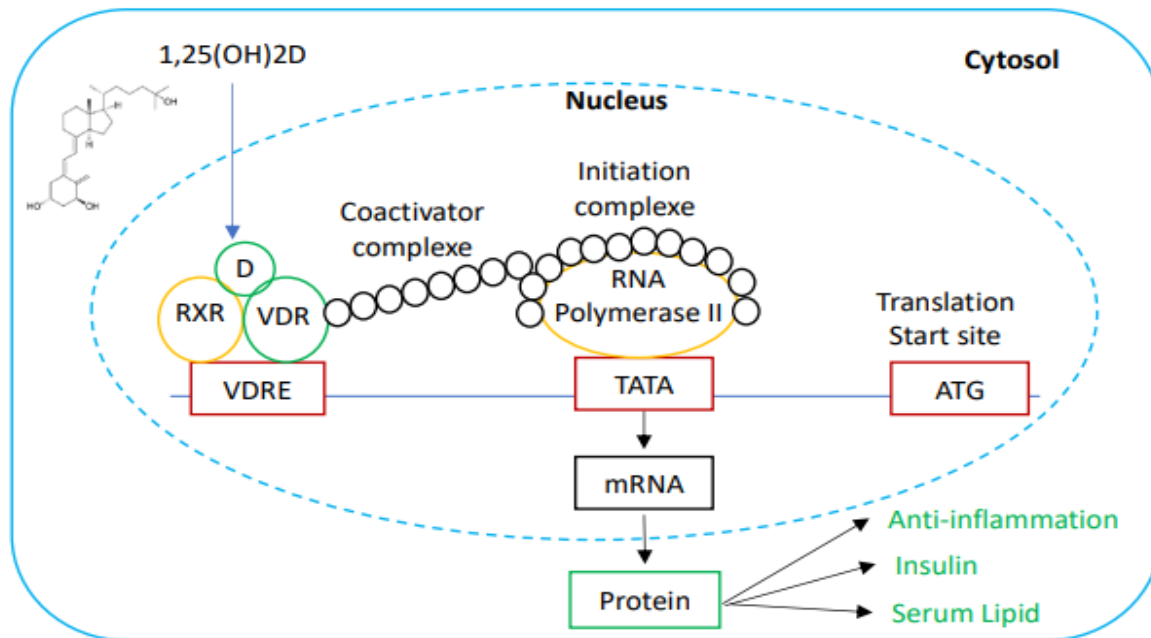


Figure 8 : Actions génomiques de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Daniel et Bikle, 2021)

2.8.2 Actions non génomiques :

Le $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est connu pour avoir des effets non génomiques, tels que l'activation de kinases, de phosphatases et de canaux ioniques (Mizwicki et Norman, 2009) ; ainsi, le

CHAPITRE 2 : LA VITAMINE D

calcitriol interagit avec un récepteur présumé de la vitamine D situé sur la membrane plasmique (VDRm). Le déplacement du GDP par le GTP et la dissociation des sous-unités α et $\beta\gamma$ de la sous-unité nouvellement active entraînent l'activation d'une protéine G. Ensuite, la G-GTP active la phospholipase C (PLC) (β ou γ) qui hydrolyse le phosphatidylinositol bisphosphate (PIP₂) en inositol trisphosphate (IP₃) et diacylglycérol (DG). L'IP₃ active la protéine kinase C et libère le calcium des réserves intracellulaires via le récepteur IP₃ dans le réticulum endoplasmique (PKC). Le calcium et la PKC peuvent contrôler l'influx de calcium à travers la membrane plasmique via divers canaux calciques, notamment ceux de type L (Daniel et Bikle, 2021).

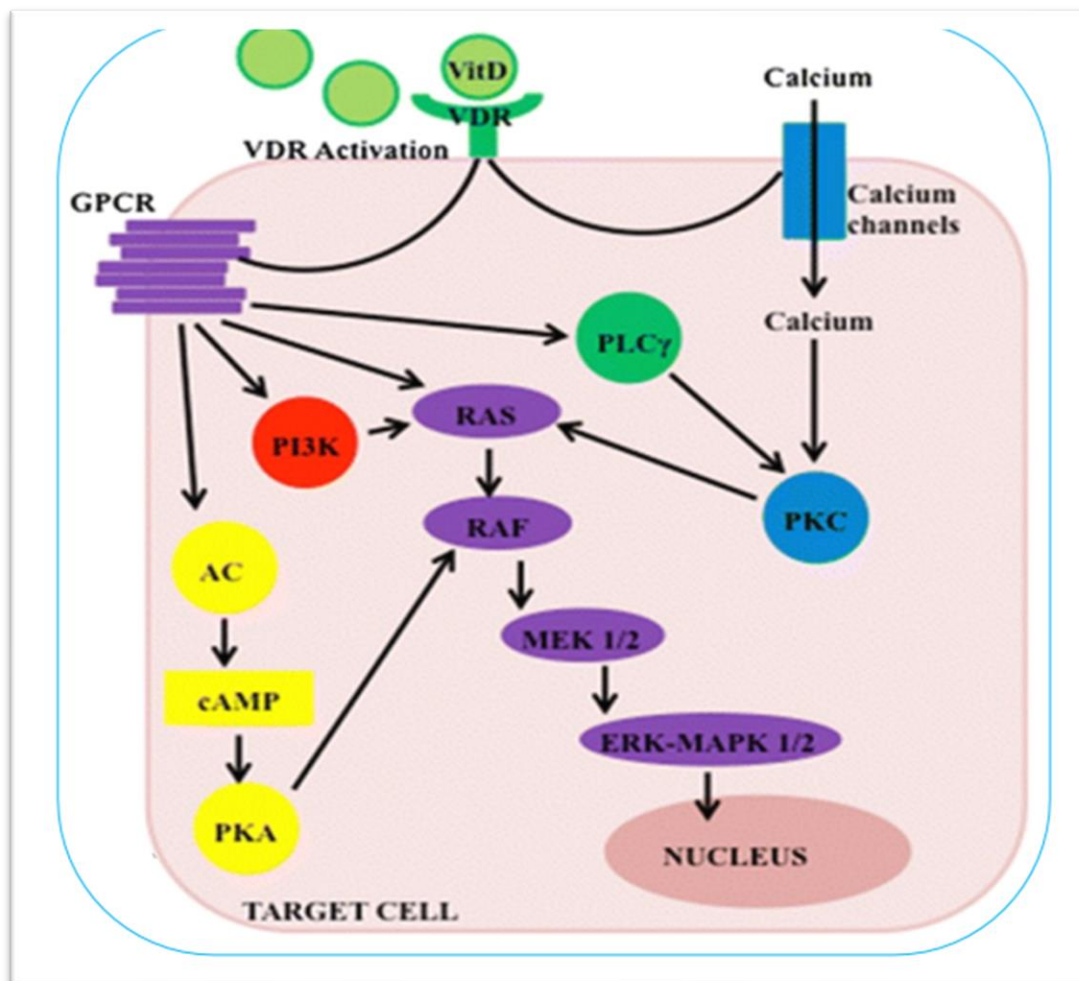


Figure 9 : Modèle des actions non génomiques de la 1,25(OH)₂D (Zheng *et al.*, 2018)

CHAPITRE 2 : LA VITAMINE D

2.9 Le déficit en vitamine D :

L'hypovitaminose D est un problème de santé mondial qui affecte environ un milliard d'individus, de toutes les tranches d'âge. Cette déficience est liée à diverses pathologies, notamment l'ostéoporose, le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte, mais également à un risque accru de maladies cardiovasculaires, de certains cancers et de troubles immunitaires. Les principales sources de cette vitamine comprennent l'exposition solaire (synthèse cutanée), l'alimentation (poissons gras, œufs, aliments enrichis) et la supplémentation. Le diagnostic repose sur le dosage sanguin du 25-hydroxyvitamine D, avec des valeurs inférieures à 20 ng/ml (50 nmol/L) généralement considérées comme insuffisantes (Tab.6).

Les facteurs de risque incluent la pigmentation cutanée foncée, l'âge avancé, l'obésité, les maladies intestinales chroniques et la résidence dans des régions à faible ensoleillement ou avec des modes de vie limitant l'exposition solaire (Amrein *et al.*, 2020).

Tableau 6: Signification des valeurs de la vitamine D (Holick *et al.*, 2011)

Concentration sérique de 25(OH)D (ng/mL)	Signification
Inférieur à 10 ng/mL (< 25 nmol/L)	Carence sévère
10 – 20 ng/mL (25 – 50 nmol/L)	Carence modérée
20 – 30 ng/mL (50 – 75 nmol/L)	Insuffisance
30 – 50 ng/mL (75 – 125 nmol/L)	Statut suffisant / optimal
50 – 60 ng/mL (125 – 150 nmol/L)	Limite supérieure recommandée
Supérieur à 150 ng/mL (> 375 nmol/L)	Intoxication (toxicité)

CHAPITRE 3

VITAMINE D ET LE DIABÈTE DE TYPE 2

CHAPITRE 3 : VITAMINE D ET DIABETE DE TYPE 2

3.1 Vitamine D et Diabète type 2 :

De nombreuses données scientifiques montrent une association significative entre la carence en vitamine D et le développement du DT2. Cette relation est médiée par des effets à la fois directs et indirects de la vitamine D sur la sécrétion d'insuline, la sensibilité à l'insuline et la régulation de l'inflammation systémique (**Tab.7**). Une étude récente a montré qu'une supplémentation de la vitamine D chez des personnes prédiabétiques permettait de réduire 15% le risque de développer un diabète de type 2 correspondant à une réduction absolue du risque de 3,3% sur 3 ans (**Harris, 2023**).

Tableau 7: Mécanismes d'action et des preuves soutenant l'effet de la vitamine D dans le diabète type 2 (**Harinarayan, 2014**)

	Vitamine D et fonction des cellules b / Sécrétion d'insuline
Actions directes	<p style="text-align: center;">1,25 (OH)₂ D + VDR ↓ RXR VDR + RXR Élément de réponse à la vitamine D (VDRE) ↓ Renforce l'activation transcriptionnelle du gène de l'insuline ↓ Synthèse de l'insuline</p>
Actions indirectes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Flux calcique à travers les cellules b et calcium intracellulaire (Ca²⁺). 2. Régule la calbindine. 3. Paradoxe du calcium.
	Vitamine D et la sensibilité à l'insuline
Actions directes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Stimule l'expression du récepteur de l'insuline (INS-R). 2. Active le facteur de transcription PPAR-δ, impliqué dans le métabolisme des acides gras au niveau des muscles squelettiques et des tissus adipeux.
Actions indirectes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Régulation du flux calcique extracellulaire à travers les cellules. 2. Effet anti-apoptotique, par modulation de l'interaction avec le facteur nucléaire NF-KB et régulation des cytokines.
	Vitamine D et l'inflammation systémique
Effets de la vit D3 sur les cytokines	<p>Effet anti-apoptotique par :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. La modulation de la production et des effets cytokines. 2. La régulation négative des voies liées à Fas. 3. L'intervention de la calbindine, grâce à sa capacité à tamponner le calcium intracellulaire.

3.1.1 Relation entre vitamine D et cellules bêta pancréatiques :

La vitamine D joue un rôle important dans le maintien de la fonction des cellules bêta pancréatiques qui sont responsables de la sécrétion d'insuline. Ce mécanisme est médié par l'activation du récepteur VDR de la vitamine D, présent au sein de ces cellules. Des études ont démontré que la déficience en VDR chez la souris entraîne une altération de la sécrétion d'insuline, tandis que l'administration de calcitriol (la forme active de la vitamine D) stimule l'activité des îlots de Langerhans et favorise l'augmentation de la production d'insuline (wu *et al.*, 2023).

3.1.2 Relation entre vitamine D et l'insulinosécrétion :

La vitamine D, sous sa forme active le calcitriol (1,25-dihydroxyvitamine D3), joue un rôle déterminant dans la régulation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta du pancréas, le calcitriol agit comme un messager chimique en se liant à des récepteurs spécifiques (VDR) présents dans le noyau des cellules bêta, influençant ainsi l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants (Fig.10). Ce mécanisme favorise l'entrée du calcium intracellulaire, un élément fondamental pour déclencher l'exocytose de l'insuline. En cas de carence en vitamine D, cela peut perturber ce flux calcique, entraînant une altération de la sécrétion insulinaire. En parallèle, la vitamine D régule l'expression de la calbindine, une protéine de liaison au calcium qui participe à la régulation de la concentration calcique dans le cytoplasme des cellules bêta. Elle intervient également dans la modulation du système rénine-angiotensine, dont l'hyperactivation peut altérer la fonction des cellules bêta. Une étude récente souligne ces mécanismes en montrant que la vitamine D améliore à la fois le transport du calcium et la fonction pancréatique, confirmant ainsi son rôle dans la prévention du diabète type 2 (Taneera *et al.*, 2025).

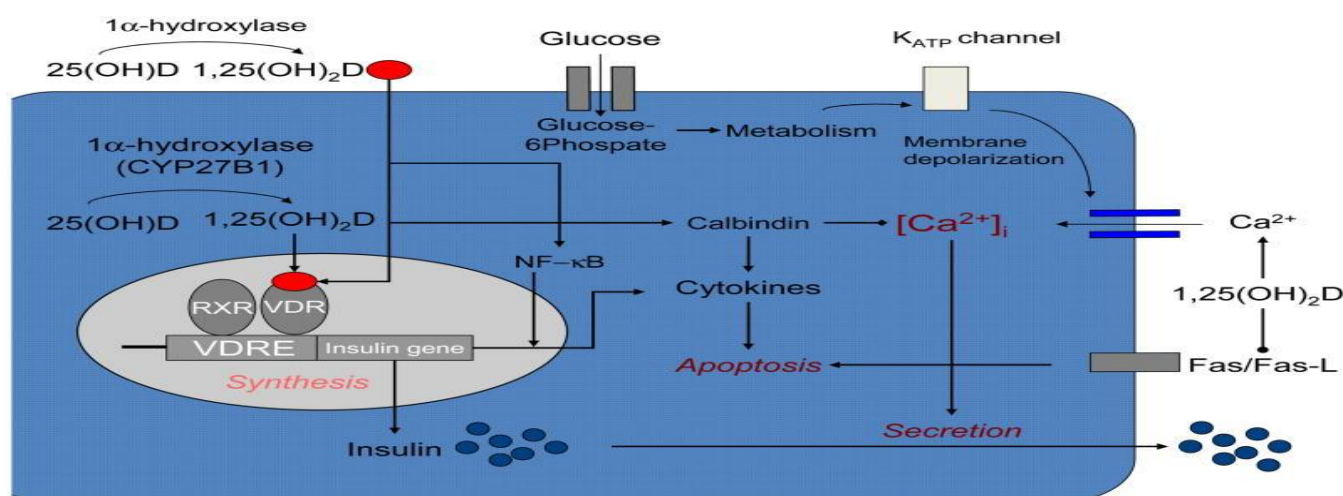


Figure 10 : l'action du calcitriol dans l'insulinosécrétion (Mitri et Pittas, 2014)

3.1.3 Relation entre vitamine D et insulinosensibilité :

Des niveaux adéquats de vitamine D améliorent les mécanismes de résistance à l'insuline liés au diabète (**Fig.11**). Cela résulte principalement de modifications du flux et des concentrations de calcium au niveau des membranes cellulaires des tissus sensibles à l'insuline. La gestion des concentrations intracellulaires et extracellulaires de calcium favorise la déphosphorylation du transporteur de glucose GLUT-4, ce qui réduit le transport du glucose stimulé par l'insuline. De plus, la forme active de la vitamine D favorise l'expression des récepteurs de l'insuline, augmentant ainsi la sensibilité à cette hormone. En outre, le calcitriol améliore la sensibilité à l'insuline en activant le récepteur PPAR- δ , un régulateur clé du métabolisme des acides gras dans le tissu adipeux et les muscles squelettiques. En fin, des études montrent que le calcitriol présente des effets bénéfiques sur la résistance à l'insuline en régulant la synthèse des lipides dans le foie et en modulant la production de glucose, tout en optimisant l'utilisation du glucose dans les muscles squelettiques (**Araceli et al., 2019**).

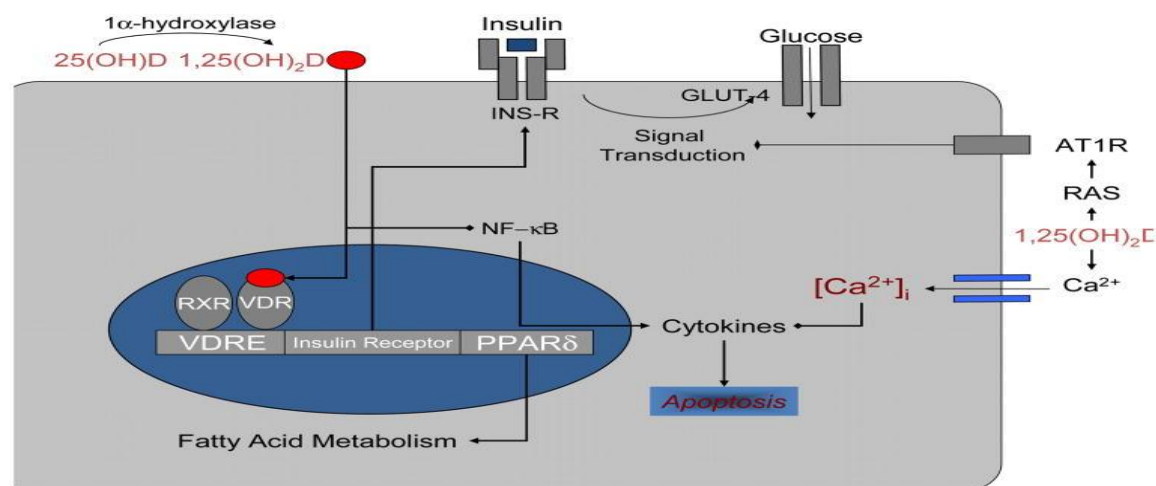


Figure 11 : l'action du calcitriol sur la sensibilité insulinique (**Mitri et Pittas, 2014**)

3.1.4 Vitamine D et l'inflammation systémique :

La vitamine D joue un rôle clé dans la réduction de l'inflammation systémique et dans la pathogénie du DT2. La forme active de la vitamine D, peut prévenir l'apoptose des cellules β induite par les cytokines en régulant leur activité et leur expression, en empêchant ainsi l'activation du récepteur FAS (**Chun et al., 2014**). De plus, la vitamine D inhibe les cytokines inflammatoires liées à la résistance à l'insuline et stimule l'expression de la calbindine, aidant ainsi à prévenir l'apoptose des cellules β . Elle a également des effets immunomodulateurs, notamment en inhibant la différenciation des cellules dendritiques, en régulant les lymphocytes T et en réduisant l'expression des cytokines inflammatoires (**Wang et al., 2019**).

CHAPITRE 4

MATERIELS ET METHODES

CHAPITRE 4 : MATERIELS ET METHODES

4.1 Problématique :

En Algérie, les données sur la carence en vitamine D chez les patients atteints de diabète de type 2 restent limitées. De plus, le lien entre cette carence, le contrôle glycémique, et les effets d'une éventuelle supplémentation en vitamine D n'est pas suffisamment étudié. Dans ce contexte, il est pertinent de s'interroger sur l'impact d'une carence en vitamine D sur l'équilibre glycémique et sur les bénéfices potentiels d'une supplémentation chez cette population.

4.2 Objectif de l'étude :

Les objectifs de cette étude consistent d'une part, d'évaluer le statut de la vitamine D chez les patients atteints de diabète type 2 par l'évaluation de quelques paramètres qui sont : le taux de la vitamine D, la glycémie et l'hémoglobine glyquée (HbA1c). D'autre part, analyser l'effet de la supplémentation en vitamine D sur le contrôle glycémique chez ces mêmes patients.

4.3 Population et lieu d'étude :

Notre population d'étude comprenait des patients atteints de diabète type 2, d'un nombre de 60 patients diabétiques, dont 41 Femmes et 19 Hommes consultant dans le centre sélectionné durant la période de février à mai 2025 dans la ville de Mostaganem. Cette étude a été menée au laboratoire d'analyse médicale privé du docteur ETTALHI à kharouba.

4.4 Matériels :

4.4.1 Les appareillages utilisés :

- Centrifugeuse (TDZ4-WS) : est un appareil permettant la séparation des composants d'un échantillon liquide, en particulier du sang, grâce à l'action de la force centrifuge. En faisant tourner les tubes à une rotation à haute vitesse, l'appareil permet la sédimentation des éléments en fonction de leur densité : les plus lourds se déposent au fond (le culot), et les plus légers restent sur la surface (le surnageant). L'objectif de son utilisation permet d'obtenir de manière rapide le sérum nécessaire pour la mesure de la vitamine D et de la glycémie.
- Spectrophotomètre BA-88A (Mindray) : utilisé pour l'analyse de la glycémie.
- PC-VIDAS (bioMérieux) : utilisé pour l'analyse de la vitamine D.
- BIO-RAD (D-10) : utilisé pour l'analyse de l'hémoglobine glyquée (HbA1c).
- Des micropipettes à volume variable : instruments de précision utilisés pour aspirer et distribuer de très faibles volumes de liquides (des échantillons biologiques et des réactifs) entre 1 µL et 1000 µL.
- Outils de prélèvement utilisés : des gants non stériles, un garrot, un antiseptique (alcool), Coton, une aiguille (seringue), des tubes contenant des anticoagulants (tube EDTA, Hépariné) et un tube sec.

CHAPITRE 4 : MATERIELS ET METHODES

4.4.2 Réactifs :

- Réactifs de la vitamine D (bioMérieux) :

Puits	Réactifs
1	Puits échantillon.
2	Conjugué : TRIS, NaCl+ anticorps anti-vitamine D marquée à la phosphatase alcaline+ stabilisant d'origine humaine+ conservateur (300µL).
3	Solution de pré-traitement : TRIS, NaCl+ agent de dissociation+ surfactant+ méthanol (600µL).
4-5-6	Puits vides.
7-8-9	Tampon de lavage : TRIS, NaCl+ Conservateur+ Surfactant (600µL).
10	Cuvette de lecture avec substrat : 4-Méthyl-ombelliferyl phosphate (0,6 mmol/L) + diéthanolamine (DEA) (0,62 mol/L soit 6,6%, PH 9,2) + azoture de sodium 1 g/L (300µL).

- Réactifs de la glycémie (BIOLABO) :

	Réactif Enzymatique	
R1 :	Tampon phosphate	150 mmol/L
GLUCOSE	Glucose oxydase (GOD)	≥ 20 000 UI/L
GOD PAP	Péroxydase (POD)	≥ 1000 UI/L
	4-Amino-antipyrine (PAP)	0,8 mmol/L
	Chloro-4-phénol	2 mmol/L
R2 :	ETALON	
GLUCOSE	Glucose	1 g/L (5,55 mmol/L)
GOD PAP		

- Réactifs de HbA1c (BIO RAD) :

Réactifs	Description	Quantité
Tampon d'élution 1 (R1)	Tampon Bis-Tris/Phosphate, contient <0,05% d'azoture de sodium comme conservateur	2 flacons de 2000 ml
Tampon d'élution 2 (R2)	Tampon Bis-Tris/Phosphate, contient <0,05% d'azoture de sodium comme conservateur	1 flacon de 1000 ml
Solution de lavage/ Diluant	Eau déionisée avec <0,05% d'azoture de sodium comme conservateur	1 Flacon de 1600 ml

4.4 Méthodologie :

4.5.1 Prélèvement :

Le prélèvement sanguin est une procédure médicale réalisée par un infirmier, une sage-femme, un technicien de laboratoire, un biologiste. Il consiste à prélever un échantillon de sang d'une personne par ponction veineuse, capillaire ou artérielle au niveau du pli du coude à l'aide d'une aiguille dans le but d'effectuer des analyses. Dans le cadre de notre analyse, 2 à 5 ml de sang ont été prélevés par ponction veineuse dans le tube EDTA utilisé pour l'analyse de l'hbA1c, qui se fait sur le sang total (sans centrifugation), et le tube Hépariné utilisé pour l'analyse de la vitamine D et la glycémie, qui se porteront sur le sérum. Après le prélèvement, les échantillons sont centrifugés pendant 5 min pour 4000 tours, et le sérum est utilisé pour différents dosages.

4.5.2 Dosage de la 25(OH) vitamine D :

- PC-VIDAS : est un système automatisé d'analyse biologique qui nous a permis de réaliser le dosage de la 25(OH) vitamine D. Le dosage de la 25(OH) vitamine D totale est un test quantitatif automatisé permettant la détermination immunoenzymatique de la 25-hydroxyvitamine D totale dans le sérum et le plasma humain par technique ELFA (Enzyme Linked Fluorescent Assay). Pour une évaluation précise du statut en vitamine D (bioMérieux, 2020).
- Principe de mesure : le principe de dosage associe la méthode immunoenzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence (ELFA). Un cône (SPR) à usage unique sert de support solide et de système de pipetage. Les autres réactifs sont prêts à l'emploi et pré-répartis dans la cartouche. L'échantillon est prétraité pour libérer la vitamine D, puis mélangé à un anticorps antivitamine D marqué à la phosphatase alcaline conjuguée. Une compétition se produit entre la vitamine D de l'échantillon et celle fixée sur le cône. Lors de l'étape finale de révélation, le substrat (4-Méthyl-umbelliferyl phosphate) est aspiré puis refoulé dans le cône ; l'enzyme du conjugué catalyse la réaction d'hydrolyse de ce substrat en un produit (4-Méthyl-umbellifère) dont la fluorescence émise est mesurée à 450 nm. La valeur du signal de fluorescence est inversement proportionnelle à la concentration de vitamine D dans l'échantillon (bioMérieux, 2020) (Annexe.1).

4.5.3 Dosage de la glycémie :

- MINDRAY BA-88A : est un spectromètre semi-automatique utilisé en biochimie clinique pour effectuer divers dosages, notamment celui de la glycémie. Le dosage de

la glycémie se fait généralement selon la méthode enzymatique GOD-POD (Glucose Oxydase - Peroxydase), qui repose sur l'oxydation du glucose en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène.

- Principe de mesure : La méthode de Trinder repose sur l'oxydation du glucose par le glucose oxydase (GOD), produisant de l'acide gluconique et du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Ce dernier réagit, en présence de la peroxydase (POD), avec le 4-chlorophénol et le 4-aminoantipyrine (PAP) pour former un composé coloré, la quinonéimine, de teinte rouge. L'intensité de la coloration, mesurée à 500nm, est proportionnelle à la concentration de glucose dans l'échantillon. Cette méthode simple, sensible et largement utilisée, permet une quantification fiable du glucose sérique en milieu clinique (Trinder, 1969 ; Farrance, 1987) (Annexe.2).

4.5.4 Dosage de l'hémoglobine glyquée :

L'HbA_{1c} est mesurée à l'aide de l'appareil Bio-Rad D-10, offrant une mesure précise et rapide, exprimée en pourcentage %. Cette mesure reflète la moyenne de la glycémie au cours des trois derniers mois.

- Bio-Rad D-10 : est un analyseur automatisé utilisé pour le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) à partir de sang total. Il fonctionne par chromatographie liquide à haute performance (HPLC), une technique de référence pour la mesure précise de l'HbA_{1c}. L'appareil sépare les différentes fractions d'hémoglobines selon leur charge électrique, permettant à la fois le dosage de l'HbA_{1c} et de repérer certaines hémoglobines anormales.
- Principe de mesure : Le programme D-10 pour l'hémoglobine A₁ repose sur la chromatographie liquide haute performance à échange d'ions (HPLC). Les échantillons sont automatiquement dilués sur le D-10 avant d'être injectés dans la cartouche analytique où un gradient de tampon les sépare. Les hémoglobines séparées passent ensuite à travers la cellule de flux, où l'absorbance à 451 nm est mesurée. Le logiciel D-10 analyse les données brutes pour déterminer les niveaux de HbA_{1c} via une courbe de calibration à deux niveaux. Un rapport et un chromatogramme sont générés, avec le pic de l'A_{1c} mis en évidence et sa surface est calculée à l'aide d'un algorithme de gaussienne modifiée exponentiellement (EMG). Ce programme est conçu exclusivement pour le système D-10 (BIO-RAD, 2010) (Annexe.3).

CHAPITRE 5

RÉSULTATS ET DISCUSSION

5.1 Études statistiques :

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel Stat Box, reconnu pour sa capacité à établir des corrélations statistiques entre différentes variables. L'approche méthodologique a porté sur les principes fondamentaux de l'analyse des données, en mettant l'accent sur la présentation des statistiques descriptives sous forme d'histogrammes illustrant les moyennes et les écarts-types. Le test de Newman et Keuls a été utilisé pour comparer les moyennes, avec un intervalle de confiance fixée à $p < 0,05$.

5.2 Résultats et discussions :

Cette étude descriptive a pour objectif d'évaluer le statut en vitamine D chez des patients atteints de diabète de type 2, ainsi que de décrire la supplémentation en vitamine D dans cette population, et a examiné son lien éventuel avec le contrôle glycémique notamment à travers le dosage de l'HbA1c. L'étude a porté sur un échantillon de 60 patients (41 femmes et 19 hommes) avec trois tranches d'âges : de 40 à 50, de 51 à 60 et plus de 60. Dont 15 patients (6 hommes et 9 femmes) âgés de 51 à 60 ans avaient reçu une supplémentation en vitamine D pendant 2 mois.

5.2.1 Taux de la vitamine D :

Les taux de vitamine D chez les patients diabétiques ont été analysés en fonction de l'âge et du sexe, comme illustrer à la figure 12.

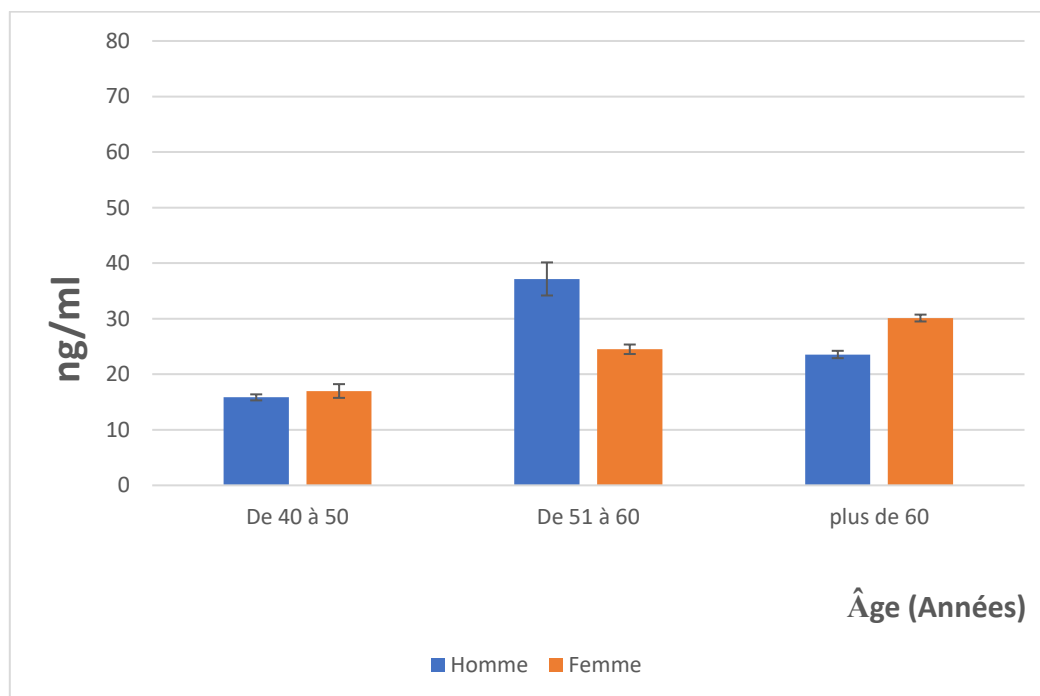


Figure 12 : La moyenne des taux de vitamine D selon les facteurs âge et sexe

CHAPITRE 5 : RESULTATS ET DISCUSSION

Les résultats obtenus montrent que les concentrations sériques de 25(OH)D chez les hommes et les femmes présentent une carence modérée en vitamine D dans la tranche d'âge de 40 à 50 ans avec des moyennes de 15,84 ng/mL (hommes) et 16,98 ng/mL (femmes). En revanche, on observe dans la tranche d'âge de 51 à 60 ans chez les hommes et chez les femmes de plus de 60 ans qu'ils représentent un statut suffisant de la vitamine D avec des moyennes de 37,16 ng/mL (hommes) et 30,12 ng/mL (femmes). On note également que les hommes de plus de 60 ans et les femmes de 51 à 60 ans ont un taux insuffisant avec des moyennes de 23,56 ng/mL (hommes) et 24,5 ng/mL (femmes).

Les taux réduits de vitamine D observés chez les patients âgés de 40 à 50 ans peuvent être attribués à une faible exposition solaire, à un régime alimentaire pauvre en vitamine D ou à un mode de vie sédentaire. En revanche, les niveaux plus élevés constatés chez les sujets plus âgés pourraient refléter une meilleure prise en charge médicale (Holick, 2007).

5.2.2 Taux de glycémie :

Les taux de glycémie chez les patients diabétiques ont été analysés en fonction de l'âge et du sexe, comme illustré à la figure 13.

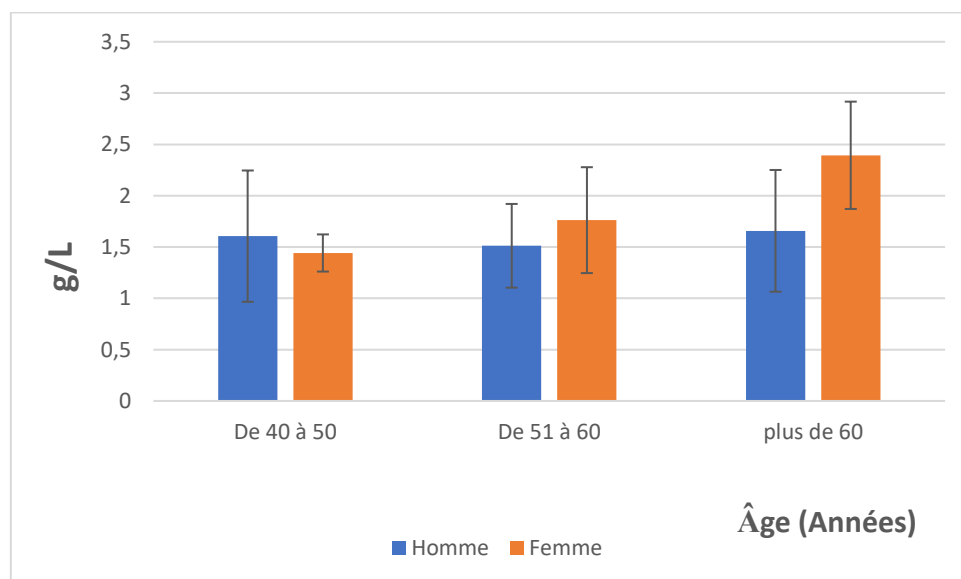


Figure 13 : La moyenne des taux de glycémie selon les facteurs âge et sexe.

Les résultats montrent que les taux de glycémie chez les patients diabétiques, hommes et femmes dans l'ensemble des tranches d'âge sont supérieurs aux valeurs normales recommandées par ADA (entre 0,70 et 1,10 g/L). Il est important de noter que ces valeurs de référence concernent les patients diabétiques ne présentant pas d'autres complications associées à la maladie. Les moyennes observées sont les suivantes : chez les hommes (de 40 à 50 ans est 1,60 g/l), (de 51 à 60 ans est 1,51 g/l) et plus de 60 est de 1,65 g/l ; chez les femmes (de 40 à

CHAPITRE 5 : RESULTATS ET DISCUSSION

50 ans est 1,42 g/l), (de 51 à 60 ans est 1,76 g/l) et plus de 60 est de 2,39 g/l. La comparaison entre les sexes montre que les hommes de la première tranche d'âge ont une glycémie plus élevée que chez les femmes de la même tranche d'âge (respectivement 1,60 g/l VS 1,42 g/l), au contraire, dans la deuxième et la troisième tranche d'âge, les femmes affichent des taux de glycémie plus élevés que ceux des hommes (1,76 VS 1,51 g/l et 2,39 VS 1,65 g/l).

L'augmentation des taux de glycémie chez tous les groupes d'âge peut être liée à un déséquilibre métabolique global. Chez les hommes jeunes, cela pourrait être lié à un mode de vie stressant et à un régime déséquilibré. Chez les femmes de plus de 60 ans, les taux très élevés peuvent être influencés par les changements hormonaux et une baisse de l'activité physique avec l'âge (ADA, 2024).

5.2.3 Taux de l'hémoglobine glyquée :

Les taux de glycémie chez les patients diabétiques ont été analysés en fonction de l'âge et du sexe, comme illustré à la figure 14.

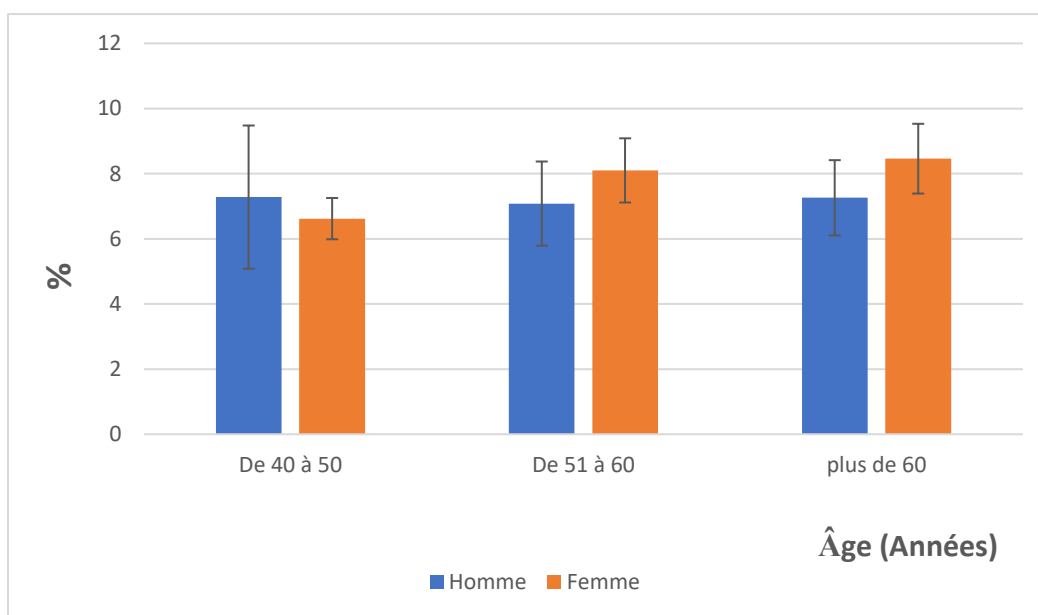


Figure 14 : La moyenne des taux de l'hémoglobine glyquée selon les facteurs âge et sexe. Les résultats montrent que les taux d'HbA1c chez les patients diabétiques, hommes et femmes dans l'ensemble des tranches d'âge sont supérieurs aux valeurs normales recommandées par ADA (entre 4% et 6%) qui s'adressent uniquement aux patients ne souffrant pas de complications liées au diabète. Les moyennes observées sont les suivantes : chez les hommes (de 40 à 50 ans est 7,28%), (de 51 à 60 ans est 7,08%) et plus de 60 est de 7,26% ; chez les femmes (de 40 à 50 ans est 6,62%), (de 51 à 60 ans est 8,1%) et plus de 60 est de 8,46%. La comparaison entre les deux sexes révèle que les hommes de la première tranche d'âge présentent un taux d'HbA1c plus élevé que chez les femmes de la même tranche d'âge

CHAPITRE 5 : RESULTATS ET DISCUSSION

(respectivement 7,28% VS 6,62%). À l'inverse, dans les autres tranches d'âge, les femmes affichent des taux d'HbA1c plus élevés que ceux des hommes (respectivement 8,1% VS 7,08% et 8,46% VS 7,26%).

Ce déséquilibre peut résulter d'un traitement mal ajusté, d'une alimentation déséquilibrée ou d'un suivi médical irrégulier. Chez les femmes plus âgées, les taux plus élevés pourraient résulter d'une aggravation progressive du diabète lié à l'âge et à la ménopause, impactant la sensibilité à l'insuline (Yazdkhasti *et al.*, 2024).

5.2.4 Taux de la vitamine D après supplémentation en vitamine D :

Les taux de la vitamine D chez les patients diabétiques ont été analysés en fonction du sexe, avant et après supplémentation en vitamine D, comme illustré à la figure 15.

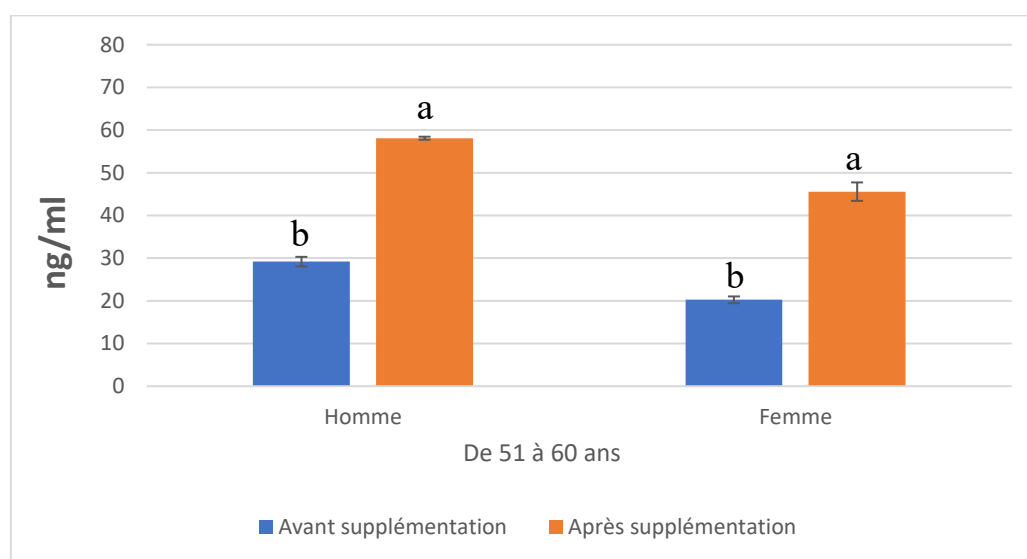


Figure 15 : La moyenne des taux de vitamine D avant et après supplémentation selon le sexe. Les résultats montrent que les femmes présentent des taux plus faibles de vitamine D que les hommes, ainsi une augmentation significative des taux sériques de vitamine D a été observée chez les deux sexes hommes et femmes après supplémentation. Chez les hommes, les taux sont passés d'une moyenne d'environ 29,19 ng/mL avant supplémentation à 58,1 ng/mL après supplémentation. De manière similaire, chez les femmes, les taux sont passés de 20,25 ng/ml avant supplémentation à près de 46 ng/ml après supplémentation. La comparaison entre les sexes révèle que les hommes présentent une réponse plus marquée à la supplémentation que les femmes (respectivement 58,1 ng/ml VS 45,58 ng/ml).

Après supplémentation, les hommes montrent une élévation marquée des taux de vitamine D, ce qui pourrait être dû à une meilleure absorption ou à une masse grasse moins importante que chez les femmes, où la vitamine D est souvent stockée. Les femmes, bien qu'en progression, semblent répondre de manière moins efficace au traitement (Wierzbicka et Oczkowicz, 2022).

5.2.5 Taux de la glycémie après supplémentation en vitamine D :

Les taux de la glycémie chez les patients diabétiques ont été analysés en fonction du sexe, avant et après supplémentation en vitamine D, comme illustré à la figure 16.

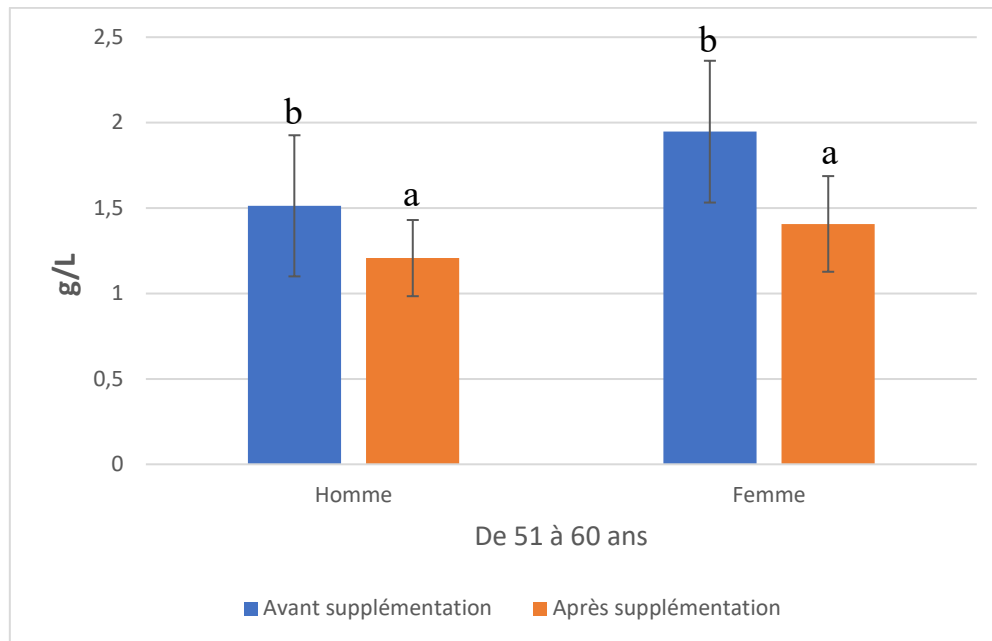


Figure 16 : La moyenne des taux de glycémie avant et après supplémentation selon le sexe

Les résultats montrent qu'une diminution significative des taux de glycémie a été observée chez les deux sexes hommes et femmes après supplémentation de la vitamine D. Chez les hommes, les taux sont passés d'une moyenne d'environ 1,51 g/l avant supplémentation à 1,20 g/l après supplémentation. De manière similaire, chez les femmes, les taux sont passés de 1,94 g/l avant supplémentation à 1,40 g/l après supplémentation. La comparaison entre les sexes montre que les femmes de la première ont une glycémie plus élevée que chez les Hommes (respectivement 1,94 g/l VS 1,51 g/l) avant supplémentation et (respectivement 1,40 g/l VS 1,20 g/l) après supplémentation.

La baisse des taux de glycémie après supplémentation est constatée chez les deux sexes, mais reste plus marquée chez les hommes. Cette différence peut s'expliquer par une réponse métabolique plus favorable ou par un effet hormonal différent. Chez les femmes, la baisse est plus modérée, probablement influencée par l'âge et le profil hormonal (Rul-Poel *et al.*, 2015).

5.2.6 Taux de HbA1c après supplémentation en vitamine D :

Les taux de l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques ont été analysés en fonction du sexe, avant et après supplémentation en vitamine D, comme illustré à la figure 17.

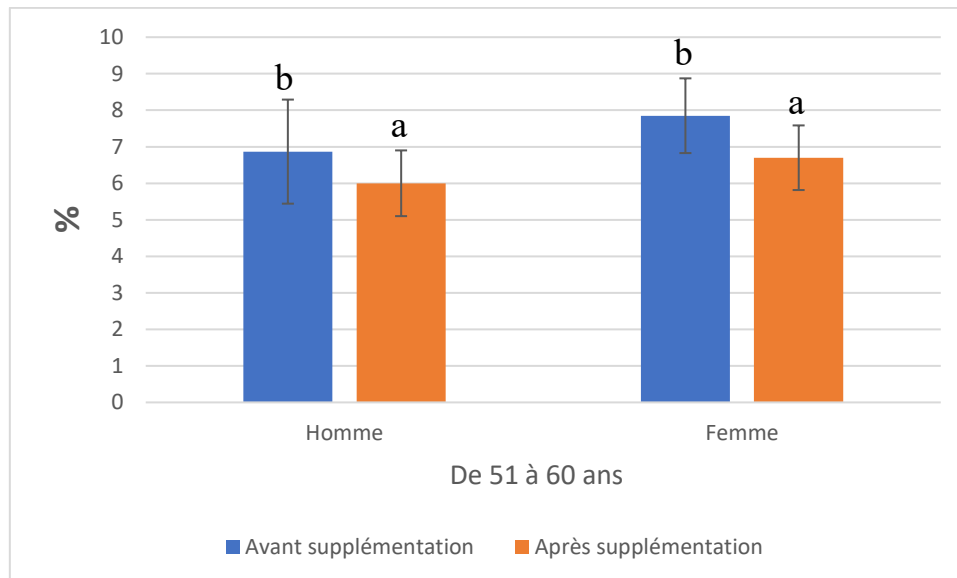


Figure 17 : La moyenne des taux de HbA1c avant et après supplémentation selon le sexe. Les résultats montrent qu'une diminution significative d'environ 1% des taux de glycémie a été observée chez les deux sexes hommes et femmes après supplémentation de la vitamine D. Chez les hommes, les taux sont passés d'une moyenne d'environ 6,86% avant supplémentation à 6 % après supplémentation. De manière similaire, chez les femmes, les taux sont passés de 7,85 % avant supplémentation à 6,7 % après supplémentation. La comparaison entre les sexes montre que les femmes de la première ont un taux d'HbA1c plus élevé que chez les Hommes (respectivement 7,85 % VS 6,86%) avant supplémentation et (respectivement 6,7 % VS 6 g/l) après supplémentation.

La diminution des taux de l'HbA1c est significative pour les deux sexes, indiquant un bénéfice du traitement. Chez les hommes, cette baisse pourrait être liée à une meilleure sensibilité à l'insuline. Chez les femmes, malgré une amélioration, les taux restent plus élevés, ce qui pourrait s'expliquer par une évolution plus lente de la régulation glycémique avec l'âge (**Zhao et al., 2020**).

5.3 Discussion générale :

La vitamine D au-delà de son rôle bien établi dans la santé osseuse, est de plus en plus étudiée pour son implication dans la régulation du métabolisme glucidique, notamment chez les patients atteints de diabète de type 2. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude, dont les objectifs principaux sont d'évaluer le statut en vitamine D chez des patients atteints de diabète de type 2, ainsi que de décrire la supplémentation en vitamine D dans cette population, et d'examiner son lien éventuel avec le contrôle glycémique notamment à travers le dosage de l'HbA1c.

Notre étude met en évidence une prévalence élevée de la carence en vitamine D chez les patients atteints de diabète de type 2, avec des variations significatives selon l'âge et le sexe. Les taux sériques de 25 (OH)D observés varient de 15,84 ng/mL à 37,16 ng/mL, indiquant des statuts allant de la carence modérée à une suffisance relative. La tranche d'âge de 40 à 50 ans présente une carence modérée, tant chez les hommes, tandis que des taux suffisants sont retrouvés chez les hommes de 51 à 60 ans et chez les femmes de plus de 60 ans. Ces tendances suggèrent un meilleur suivi médical ou accru chez les sujets plus âgés, probablement en raison d'une prise de conscience accrue des risques liés à l'ostéoporose et aux complications métaboliques. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par (**Alhumaidi et al., 2013**), qui décrivent une amélioration du statut en vitamine D avec l'âge chez les patients diabétiques, possiblement liée à une supplémentation nutritionnelle plus systématique. Ils sont également corroborés par les travaux de (**Vijay et al., 2023**), qui, sur un échantillon de 116 patients diabétiques de type 2, ont observé une prévalence de déficit en vitamine D de 74,14 %, avec une proportion plus élevée chez les femmes (77,36 %) que chez les hommes (71,43 %). Toutefois, notre observation contraste avec les conclusions de l'étude de (**Giustina et al., 2019**), qui rapporte que la carence en vitamine D est plus fréquente chez les personnes âgées, ce qui pourrait s'expliquer par la prise en compte de facteurs tels que l'exposition solaire. Par ailleurs, les femmes demeurent globalement plus exposées au déficit en vitamine D, notamment après la ménopause. Cette vulnérabilité peut être attribuée à plusieurs facteurs physiopathologiques : la diminution des œstrogènes réduit la sensibilité à l'insuline, favorisant une hyperglycémie ; l'accumulation de tissu adipeux viscéral, plus marquée chez les femmes âgées, intensifie la résistance à l'insuline ; et une moindre activité physique limite la régulation métabolique. À cela s'ajoutent des éléments socioculturels, tels qu'un accès potentiellement moins fréquent aux soins ou une adhésion thérapeutique plus faible, ainsi qu'une progression plus lente et insidieuse du diabète, souvent diagnostiquée plus tardivement chez les femmes (**Singh et al., 2024**).

CHAPITRE 5 : RESULTATS ET DISCUSSION

Ces facteurs pourraient également expliquer les résultats observés en matière de contrôle glycémique. En effet, les taux de glycémie et d'HbA1c dépassent globalement les recommandations de **(ADA)**, avec une élévation particulièrement marquée chez les femmes âgées (51–60 ans et >60 ans) que chez les hommes, suggérant une régulation glycémique plus difficile dans cette population.

Parmi les 60 patients diabétiques carencés en vitamine D inclus dans notre étude, dont 15 seulement âgés de 51 à 60 ans avaient reçu une supplémentation en vitamine D. Après une supplémentation de deux mois, une amélioration significative du statut vitaminique chez les deux sexes a été observée. Chez les hommes les taux sont passés de 29,19 ng/ml à 58,1 ng/ml, atteignant ainsi un niveau optimal. Chez les femmes les taux sont passés de 20,25 à 46 ng/ml, ce qui traduit une correction de la carence vers un statut légèrement suffisant, cette différence de réponse à la supplémentation chez les deux sexes s'explique par la carence initiale plus profonde des femmes par rapport à celle des hommes.

Sur le plan métabolique, l'amélioration du statut vitaminique s'est accompagnée d'une réduction significative des moyennes des taux de glycémie et d'HbA1c. chez les hommes, la glycémie est passée de 1,51 à 1,20 g/l et l'HbA1c de 6,86 à 6%, tandis que chez les femmes, la glycémie est passée de 1,94 à 1,40 g/l et l'hbA1C de 7,85 à 6,7%. Ces observations corroborent les résultats de la méta-analyse de **(Farahmand et al., 2023)** qui ont montré que la supplémentation en vitamine D chez les patients diabétiques est associée à une réduction modeste, mais significative de la glycémie à jeun et l'HbA1c.

Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents pourraient inclure une amélioration de la fonction des cellules b pancréatiques, une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une réduction de l'inflammation de bas grade, comme proposée dans les travaux de **(Pilz et al., 2022)**. De plus, la vitamine D pourrait interagir avec les récepteurs de l'insuline au niveau cellulaire et moduler l'expression d'un gène impliqué dans le métabolisme glucidique.

Contrairement, aux conclusions de **(Camargo et al., 2021)**, qui suggèrent que la supplémentation en vitamine D est généralement plus bénéfique chez les sujets présentant une carence initiale importante, nos résultats montrent que les hommes, pourtant moins carencés au départ, ont le mieux répondu à la supplémentation. Cette réponse plus modeste chez les femmes, malgré une carence plus profonde, suggère que d'autres facteurs biologiques et métaboliques propres aux sexes féminins (comme la masse grasse, les hormones, l'absorption intestinale) pourraient influencer la biodisponibilité et l'efficacité de la supplémentation, indépendamment du taux initial **(Muscogiuri et al., 2019)**.

5.4 Conclusion générale :

La supplémentation en vitamine D chez les patients atteints de diabète de type 2 suscite un intérêt croissant en raison de son implication possible dans la régulation du métabolisme du glucose et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Certaines données expérimentales suggèrent que la vitamine D pourrait jouer un rôle dans la sécrétion d'insuline et l'action de celle-ci au niveau des tissus périphériques.

Plusieurs études ont mis en évidence une prévalence élevée de la carence en vitamine D dans cette population, ce qui pourrait contribuer à une altération du contrôle glycémique. Cette situation est souvent multifactorielle et reflète une vulnérabilité particulière des patients diabétiques à l'hypovitaminose D.

Cependant, malgré des résultats encourageants dans certaines études, les données cliniques restent hétérogènes. Les effets observés sur les paramètres glycémiques sont généralement modestes et ne permettent pas, à ce jour, de recommander la vitamine D comme traitement spécifique du diabète de type 2. La supplémentation ne doit être envisagée qu'en cas de carence avérée, conformément aux recommandations actuelles.

Dans ce contexte, le statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 mérite une attention particulière. Un dépistage ciblé et une correction des déficits identifiés peuvent contribuer à améliorer la santé globale du patient, même si l'impact direct sur le diabète reste à confirmer.

Enfin, des études cliniques de grande ampleur, bien conduites, sont nécessaires pour déterminer les indications précises, les doses optimales et les effets à long terme de la supplémentation. En attendant, une approche personnalisée, fondée sur l'évaluation du statut vitaminique et les besoins individuels, demeure la stratégie la plus adaptée.

5.5 Recommandations et prescriptives :

La supplémentation en vitamine D chez les patients atteints de diabète de type 2 peut représenter un soutien complémentaire dans la gestion de cette pathologie chronique, en particulier en cas de carence avérée. Compte tenu de la prévalence élevée de l'hypovitaminose D dans cette population, une évaluation régulière du statut vitaminique D est recommandée, en particulier chez les patients présentant une mauvaise maîtrise glycémique, des douleurs musculosquelettiques ou des facteurs de risque associés.

Lorsque la carence est confirmée, une supplémentation adaptée, sous suivi médical, peut être envisagée pour améliorer potentiellement la sensibilité à l'insuline, le profil inflammatoire, et le bien-être général du patient. Il est toutefois important de respecter les doses recommandées pour éviter tout risque de surdosage.

Par ailleurs, les professionnels de santé doivent être sensibilisés à l'importance d'intégrer l'évaluation de la vitamine D dans le suivi global du diabétique de type 2, notamment dans les bilans biologiques annuels ou trimestriels selon le contexte clinique.

Enfin, cette supplémentation doit s'inscrire dans une prise en charge globale qui associe régime alimentaire équilibré, activité physique régulière et traitement médicamenteux approprié.

CHAPITRE 6

RÉFÉRENCE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 6 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Alhumaidi, M., Agha, A., & Dewish, M. (2013).** Vitamin D deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus in southern region of Saudi Arabia. *Maedica: Journal of Clinical Medicine*, 8(3), 231–236. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3869110>
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. (2024).** 2. Diagnosis and classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl. 1), S20–S42. https://diabetesjournals.org/care/article/47/Supplement_1/S20/153954/2-Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes
- American Diabetes Association. (2017).** Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 40(Suppl. 1), S11–S24. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27979889/>
- Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., Martucci, G., Pilz, S., & Malle, O. (2020).** Vitamin D deficiency 2.0: An update on the current status worldwide. *European Journal of Clinical Nutrition*, 74(11), 1498–1513. <https://www.nature.com/articles/s41430-020-0558-y>
- Anne-Sophie (leopold). (2014).** Prise en charge des patients diabétiques insulinotraités viva en institution (EHPAD ou foyer logement) : Identification des difficultés et proposition de mesures correctives [Thèse de doctorat, Université d'Angers, Faculté de médecine]. 19 p. <https://dune.univ-angers.fr/documents/dune1827>
- Araceli, M. G., Beatriz, G. F., & Manuel, M. T. (2019).** Vitamin D status, calcium intake, and risk of developing type 2 diabetes: An unresolved issue. *Nutrients*, 11(2), 2–3.
- Arya, P. (2023).** Risk factors of diabetes: Review article. *Journal of Diabetes Medication & Care*, 6(3), 61–66. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30884820/>
- Astrid, P., Dirk, M W., et al. (2019).** Définition, classification et diagnostic du diabète sucré. *Médecine des maladies métaboliques*, 127(Suppl. 1), S1–S7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860923/>
- Avery, A. R., Tsang, S., McArdle, J. J., et Duncan, G. E. (2019).** Heritability of type 2 diabetes in the Washington State Twin Registry. *Twin Research and Human Genetics*, 22(2), 95–98.
- Baudry, C., Waintrop, C., et Mosnier-Pudar, H. (2011).** Diabètes endocriniens. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, 8(3), 1–8.
- Bikle, D. D. (2021).** Vitamin D: Production, metabolism and mechanisms of action. In *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
- bioMérieux. (2020).** VIDAS® 25 OH Vitamin D TOTAL (VITD) - Notice d'utilisation (Réf. 30463 054788 - 03). bioMérieux SA.
- Biomnis. (2012).** Insuline. Précis de biopathologie : Analyses médicales spécialisées (p. 2). <https://www.euofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/INSULINE.pdf>
- Bio-Rad Laboratories, Inc. (2010).** D-10 Hemoglobin A1c program: Instruction manual (Ref. No. 220-0101, L20012105).
- Bouillon, R. (2017).** Vitamin D: From photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. *Endocrine Reviews*, 38(1), 1–24.
- Camargo, C. A., Sluyter, J., Stewart, A. W., Khaw, K. T., Lawes, C. M. M., Toop, L., Waayer, D., & Scragg, R. (2020).** Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on acute respiratory infections in older adults: A randomized controlled trial. *Clinical Infectious Diseases*, 71(2), 311–317.
- Charoengam, N., & Holick, M. F. (2020).** Immunologic effects of vitamin D on human health and disease. *Nutrients*, 12(7), 2097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30884820/>

CHAPITRE 6 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). *Vitamin D: Metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects*. *Physiological Reviews*, 96(1), 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
- Chun, R. F., Liu, P. T., Modlin, R. L., Adams, J. S., & Hewison, M. (2014). Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. *Frontiers in Physiology*, 5, 151.
- Cohen, Y., Margier, M., Lesmes, U., Reboul, E., & Livney, Y. D. (2021). Mechanisms of absorption of vitamin D₃ delivered in protein nanoparticles in the absence and presence of fat. *Food & Function*, 12(11), 4935–4946. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/fo/d0fo02206c>
- Courbebaisse, M., & Souberbielle, J.-C. (2011). Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie & Thérapeutique*, 7(Suppl. 1), S4–S20.
- D’Ersu, É. (2022). Diabète de type 2 – Service de médecine de premier recours – HUG. 2 p. https://www.hug.ch/sites/interhug/files/202310/strategie_diabete_de_type_2_prise_en_charge_2022.pdf
- Delrue, C., & Speeckaert, M. M. (2023). Vitamin D and vitamin D-binding protein in health and disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4642. <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4642>
- Demer, L. L., Hsu, J. J., & Tintut, Y. (2018). Steroid hormone vitamin D: Implications for cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 38(7), 1577–1582. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122607/>
- Dominguez, L. J., Farruggia, M., Veronese, N., & Barbagallo, M. (2021). Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: Available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*, 11(4), 255. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8074587/pdf/metabolites-11-00255.pdf>
- Farahmand, M. A., Daneshzad, E., Fung, T. T., Zahidi, F., Mohammadi, M., Bellissimo, N., & Azadbakht, L. (2023). What is the impact of vitamin D supplementation on glycemic control in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Endocrine Disorders*, 23(1), 15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11407890/>
- Farrance, I. (1987). *Clinical Biochemistry Reviews*, 8, 55–68.
- Fontbonne, A. (2014). Épidémiologie des états diabétiques. Dans J.-F. Gautier (Éd.), *Diabétologie*. Paris : Elsevier Masson.
- Fu, G. K., Lin, D., Zhang, M. Y., Bikle, D. D., Shackleton, C. H., Miller, W. L., & Portale, A. A. (1997). Cloning of human 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase and mutations causing vitamin D-dependent rickets type 1. *Molecular Endocrinology*, 11(13), 1961–1970. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9415400/>
- Giustina, A., Bouillon, R., Dawson-Hughes, B., Ebeling, P. R., Lazaretti-Castro, M., Lips, P., Marcocci, C., & Bilezikian, J. P. (2022). Controversies in vitamin D: Summary statement from an international conference. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. Advance online publication. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180081/>
- Guilland, J. C. (2015). *La vitamine D* (pp. 13–64). Paris : Lavoisier.
- Guillausseau, P. J. (2012). Physiopathologie du diabète de type 2. Dans P. J. Guillausseau (Éd.), *Traité de diabétologie* (pp. 54–64). Tsunami. <https://www.em-consulte.com/article/18400/physiopathologie-du-diabete-de-type-2>
- Harinarayan, C. V. (2014). Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones (Athens)*, 13(2), 163–181. https://www.hormones.gr/pdf/Hormones_2014-2_163.pdf
- Harris, E. (2023). Meta-analysis: Vitamin D therapy reduced type 2 diabetes. *JAMA*, 329(9), 703. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2801727>

CHAPITRE 6 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Haute Autorité de Santé. (2014).** Guide parcours de soins diabète de type 2 de l'adulte. Haute Autorité de Santé.
- Hermann, M., Heimro, L. S., Haugstvedt, A., Hernar, I., Sigurdardottir, A. K., & Graue, M. (2021).** Hypoglycaemia in older home-dwelling people with diabetes: A scoping review. *BMC Geriatrics*, 21(1), 20.
- Holick, M. F. (2007).** Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266–281. <https://doi.org/10.1056/NEJMra070553>
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., & Weaver, C. M. (2011).** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- International Diabetes Federation. (2017).** Diabetes Atlas 8th Edition. <https://diabetesatlas.org/>
- International Diabetes Federation. (2021).** Diabetes Atlas 10th Edition. <https://diabetesatlas.org/>
- International Diabetes Federation. (2025).** Diabetes Atlas 11th Edition. <https://diabetesatlas.org/>
- Jani, S., Da Eira, D., & Ceddia, R. B. (2023).** Insulin-resistant female rat skeletal muscles display diacylglycerol-mediated protein kinase C activation and inflammation without ceramide accumulation. *The Journal of Physiology*, 601(10).
- Jani, S., Da Eira, D., & Ceddia, R. B. (2023).** Insulin-resistant female rat skeletal muscles display diacylglycerol-mediated protein kinase C activation and inflammation without ceramide accumulation. *The Journal of Physiology*, 601(10), 1745–1759.
- Kolb, H., & Martin, S. (2017).** Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Medicine*, 15, 131. <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0901-x>
- Landrier, J.-F. (2014).** Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. *OCL - Oilseeds and Fats, Crops and Lipids*, 21(3), D302.
- Larger, E., & Lemoine, A. Y. (2013).** Maladies du pancréas exocrine et diabète. *EMC - Endocrinologie-Nutrition*, 10(3), 1–9.
- Marafie, S. K., Al-Shawaf, E. M., & Abubaker, J. (2019).** Palmitic acid-induced lipotoxicity promotes a novel interplay between Akt-mTOR, IRS-1, and FFAR1 signaling in pancreatic β -cells. *Biological Research*, 52, 44.
- Maretzke, F., Bechthold, A., Egert, S., Ernst, J. B., Melo van Lent, D., & Pilz, S. (2020).** Role of vitamin D in preventing and treating selected extraskeletal diseases—An umbrella review. *Nutrients*, 12(4), 969. <https://doi.org/10.3390/nu12040969>
- Mitri, J., & Pittas, A. G. (2014).** Vitamin D and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 205–232. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.010>
- Mitsche, M. A., McDonald, J. G., Hobbs, H. H., & Cohen, J. C. (2015).** Flux analysis of cholesterol biosynthesis in vivo reveals multiple tissue- and cell-type specific pathways. *eLife*, 4, e07999. <https://doi.org/10.7554/eLife.07999>
- Mizwicki, M. T., & Norman, A. W. (2009).** The vitamin D sterol-vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Science Signaling*, 2(75), re4. <https://doi.org/10.1126/scisignal.275re4>
- Morró, M., Vilà, L., Franckhauser, S., & et al. (2020).** Vitamin D receptor overexpression in β -cells ameliorates diabetes in mice. *Diabetes*, 69(5), 927–939.
- Muscogiuri, G., Barrea, L., Di Somma, C., Laudisio, D., Salzano, C., Pugliese, G., de Alteriis, G., Colao, A., & Savastano, S. (2019).** Sex differences of vitamin D status

CHAPITRE 6 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- across BMI classes: An observational prospective cohort study. *Nutrients*, 11(12), 3034. <https://doi.org/10.3390/nu11123034>
- Perin, C. (2011).** Le diabète : des clefs pour le soigner. Bruxelles : Union nationale des mutualités socialistes / Solidaris Mutualité.
- Pieri, B. L. D. S., Rodrigues, M. S., Farias, H. R., Silveira, G. B., Ribeiro, V. S. G. D. C., Silveira, P. C. L., & De Souza, C. T. (2023).** Role of oxidative stress on insulin resistance in diet-induced obesity mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(15), 12088. <https://doi.org/10.3390/ijms241512088>
- Pilz, S., Trummer, C., Theiler-Schwetz, V., Grübler, M. R., Verheyen, N. D., & März, W. (2023).** Critical appraisal of large vitamin D randomized controlled trials. *Nutrients*, 15(4), 868.
- Pilz, S., Trummer, C., Theiler-Schwetz, V., Grübler, M. R., Verheyen, N. D., Odler, B., Karras, S. N., Zittermann, A., & März, W. (2022).** Critical appraisal of large vitamin D randomized controlled trials. *Nutrients*, 14(2), 303. <https://doi.org/10.3390/nu14020303>
- Poznyak, A., Grechko, A. V., Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., & Orekhov, A. N. (2020).** The diabetes mellitus–atherosclerosis connection: The role of lipid and glucose metabolism and chronic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(5), 1835. <https://doi.org/10.3390/ijms21051835>
- Prabhu, A. V., Luu, W., Sharpe, L. J., & Brown, A. J. (2016).** Cholesterol-mediated degradation of 7-dehydrocholesterol reductase switches the balance from cholesterol to vitamin D synthesis. *The Journal of Biological Chemistry*, 291(16), 8363–8373.
- Punthakee, Z., Goldenberg, R., & Katz, P. (2018).** Definition, classification and diagnosis of diabetes, prediabetes and metabolic syndrome. *Canadian Journal of Diabetes*, 42(Suppl. 1), S10–S15.
- Riccardi, C., Perrone, L., Napolitano, F., Sampaolo, S., & Melon, M. A. B. (2020).** Understanding the biological activities of vitamin D in type 1 neurofibromatosis: New insights into disease pathogenesis and therapeutic design. *Cancers*, 12(10), 2965. <https://doi.org/10.3390/cancers12102965>
- Rossi, M. C., Nicolucci, A., Ozzello, A., Gentile, S., Agliandolo, A., Chiambretti, A., Baccetti, F., Gentile, F. M., Romeo, F., & Lucisano, G. (2019).** Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Results of the Hypos-1 observational study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 29(7), 736–743.
- Rul-Poel, Y. H., Westra, S., ten Boekel, E., ter Wee, M. M., van Schoor, N. M., van Wijland, H., Stam, F., Lips, P. T., & Simsek, S. (2015).** Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes (SUNNY Trial): A randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care*, 38(8), 1420–1426.
- Sabourin, G. (2024).** Diabète et audition : décryptage des conséquences fonctionnelles et histologiques sur modèles murins. Thèse de doctorat en neurosciences, Université Clermont Auvergne. P19. <https://theses.hal.science/tel-04739225v1>
- Sapra, A., & Bhandari, P. (2021).** Diabetes mellitus. In StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>
- Sassi, F., Tamone, C., & D'Amelio, P. (2018).** Vitamin D: Nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), 1656. <https://doi.org/10.3390/nu10111656>
- Schlienger, J. L., & Monnier, L. (2019).** Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 13(4), 375-383. <https://doi.org/10.1016/j.mmm.2019.05.007>

CHAPITRE 6 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Schlingmann, K. P., Kaufmann, M., Weber, S., Irwin, A., Goos, C., John, U., Misselwitz, J., Klaus, G., Kuwertz-Broking, E., Fehrenbach, H., Wingen, A. M., Guran, T., Hoenderop, J. G., Bindels, R. J., Prosser, D. E., Jones, G., & Konrad, M. (2011). Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *The New England Journal of Medicine*, 365(5), 410–421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103864>
- Shimada, T., Mizutani, S., Muto, T., Yoneya, T., Hino, R., Takeda, S., Takeuchi, Y., Fujita, T., Fukumoto, S., & Yamashita, T. (2001). Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(11), 6500–6505. <https://doi.org/10.1073/pnas.101545198>
- Singh, S., Acharya, N., Acharya, S., Karnik, M., Beedkar, A., & Patel, D. (2024). Exploring the impact of vitamin D supplementation on metabolic syndrome variables in postmenopausal women: A comprehensive review. *Cureus*, 16(6).
- Szukiewicz, D. (2023). Molecular mechanisms for the vicious cycle between insulin resistance and the inflammatory response in obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12). <https://doi.org/10.3390/ijms24129854>
- Taneera, J., Yaseen, D., Youssef, M., Khalique, A., Al Shehadat, O. S., Mohammed, A. K., Bustanji, Y., Madkour, M. I., & El-Huneidi, W. (2025). Vitamin D augments insulin secretion via calcium influx and upregulation of voltage calcium channels: Findings from INS-1 cells and human islets. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 599, 112472.
- Tenenbaum, M., Bonnefond, A., Froguel, P., & Abderrahmani, A. (2018). Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(502), 26–32.
- Thacher, T. D., Fischer, P. R., Singh, R. J., Roizen, J., & Levine, M. A. (2015). CYP2R1 mutations impair generation of 25-hydroxyvitamin D and cause an atypical form of vitamin D deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(7), E1005–E1013.
- Trinder, P. (1969). *Annals of Clinical Biochemistry*, 6, 24–27. <https://doi.org/10.1177/000456326900600108>
- Venkatesan, S. K. (2021). Classification of diabetes mellitus: A review. *International Journal of Diabetes and Clinical Research*, 1(1), 20–21.
- Vijay, G. S., Ghonge, S., Vajjala, S. M., & Palal, D. (2023). Prevalence of vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus patients: A cross-sectional study. *Cureus*, 15(5), e38952. <https://doi.org/10.7759/cureus.38952>
- Wang, W., Zhang, J., Wang, H., Wang, X., & Liu, S. (2019). Vitamin D deficiency enhances insulin resistance by promoting inflammation in type 2 diabetes. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 12(5), 1859–1867.
- Wémeau, J. L. (2014). Le diabète, une pandémie à juguler : Définition, épidémiologie, classification. *Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition pour le Praticien*, 2014, 209–213.
- Wierzbicka, A., & Oczkowicz, M. (2022). Sex differences in vitamin D metabolism, serum levels and action. *British Journal of Nutrition*, 128(11), 2115–2130.
- World Health Organization. (2019). *Classification of diabetes mellitus 2019* (2nd ed.). World Health Organization. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/325182/9789241515702-eng.pdf>
- World Health Organization. (1999). *Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO Consultation*. Geneva: World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/66040>
- Wu, J., Atkins, A. R., Downes, M., & Wei, Z. (2023). Vitamin D in diabetes: Uncovering the sunshine hormone's role in glucose metabolism and beyond. *Nutrients*, 15(8), 1997. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/8/1997>

CHAPITRE 6 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Yazdkhasti, M., Jafarabady, K., Shafiee, A., Parvizi Omran, S., Mahmoodi, Z., Esmaeilzadeh, S., Babaheidari, T. B., Kabir, K., Peisepar, M., & Bakhtiyari, M. (2024).** The association between age of menopause and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition & Metabolism*, 21(87).
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39511660/>
- Zhao, H., Zhen, Y., Wang, Z., Qi, L., Li, Y., Ren, L., & Chen, S. (2020).** The relationship between vitamin D deficiency and glycated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, 13, 3899–3907.
- Zhao, X., An, X., Yang, C., Sun, W., Ji, H., & Lian, F. (2023).** The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1149239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37056675/>
- Zheng, Y., Ley, S., & Hu, F. (2018).** Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(2), 88–98.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>

LES ANNEXES

ANNEXE 1 :

- Réalisation du test :
 1. La prise d'essai de 100 µl d'échantillon de sérum prélevé à l'aide d'une micropipette et déposés dans la cartouche du test.
 2. Placer dans l'instrument les cônes (SRP) et les cartouches « VIT D ».
 3. Démarrer l'analyse en cliquant sur la touche démarrer via l'ordinateur connecté au VIDAS.
 4. Les résultats sont obtenus en 40 minutes.
- Lecture des résultats : A la fin du test, les résultats sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée puis afficher sur le PC-VIDAS.

ANNEXE 2 :

- Réalisation du test :
 1. Préparation du mélange réactionnel
 - Introduire 1000 µl (1 cc) du réactif enzymatique dans un tube.
 - Ajouter 10 µL de sérum à l'aide d'une micropipette.
 - Bien homogénéiser le mélange.
 2. Incubation
 - Incuber le tube contenant le mélange pendant 10 minutes à 37 °C.
 3. Lecture spectrophotométrique
 - Après incubation, transférer le contenu (ou utiliser directement la cuvette si compatible).
 - Placer la cuvette dans le spectrophotomètre.
 - Lire l'absorbance à 500 nm.

ANNEXE 3 :

- Réalisation du test :
 1. Avant l'analyse vérifier les réactifs, les déchets et l'états de la colonne HPLC. Un contrôle de qualité peut être effectuer pour s'assurer du bon fonctionnement du système.

2. Préparer les échantillons du sang total sur tube EDTA qui seront homogénéisés doucement puis placés sur le rack de l'automate, qui peut accueillir jusqu'à 10 tubes à la fois.
3. Scanner le code barre puis insérer le rack dans l'appareil.
4. Lancer le programme d'analyse et le mode HbA1c est sélectionné puis l'analyse débute de manière automatique.
 - Lecture des résultats : A la fin du test, l'appareil calcul le pourcentage d'hémoglobine glyquée par rapport à l'hémoglobine total. L'appareil affiche et enregistre le pourcentage d'HbA1c, exprimé en % permettant d'évaluer le contrôle glycémique sur les trois derniers mois.

Information générale	
Sexe :	Âge :
Paramètres biologiques – Avant supplémentation	
Glycémie : _____ g/L	
HbA1c : _____ %	
Vitamine D : _____ ng/mL	
Paramètres biologiques – Après supplémentation	
Glycémie : _____ g/L	
HbA1c : _____ %	
Vitamine D : _____ ng/mL	

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس-مستغانم-
كلية علوم الطبيعة والحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،

الطالب(ة): BOUKHOUDMI Feryel رقم التسجيل الجامعي : 202037028500

الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم : 412389268 و الصادرة بتاريخ : 05/08/2024

عن : Commune de Mostaganem – Mostaganem

المسجل ب كلية علوم الطبيعة والحياة / قسم : Biologie

شعبة : Science biologique / التخصص : Biochimie appliquée

والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان : Supplémentation de la vitamine D-25 OH chez

les patients atteints de diabète type 2

أصرح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية والنزاهة الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل المحتوى المتضمن في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ : 25.06.2025

إمضاء المعني

* ملحق القرار الوزاري رقم 933 المؤرخ في 28 جويلية 2016 الذي يحدد القواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس-مستغانم-
كلية علوم الطبيعة والحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،

الطالب(ة) : BENTABET Alaa Majda رقم التسجيل الجامعي : 202037035074

الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم : 414236091 و الصادرة بتاريخ : 06/02/2025

عن : Commune de Mostaganem – Mostaganem

المسجل ب كلية علوم الطبيعة والحياة / قسم : Biologie


شعبة : Science biologique / التخصص : Biochimie appliquée

والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان : Supplémentation de la vitamine D-25 OH chez

les patients atteints de diabète type 2

أصرح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية والنزاهة الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل المحتوى المتضمن في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ : 25.06.2025

إمضاء المعني


* ملحق القرار الوزاري رقم 933 المؤرخ في 28 جويلية 2016 الذي يحدد القواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.

