

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة بلحاج بوشعيب عين تموشنت
Université–Ain Témouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département de Biologie



Projet de Fin d'Etudes

Pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie

Thème

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

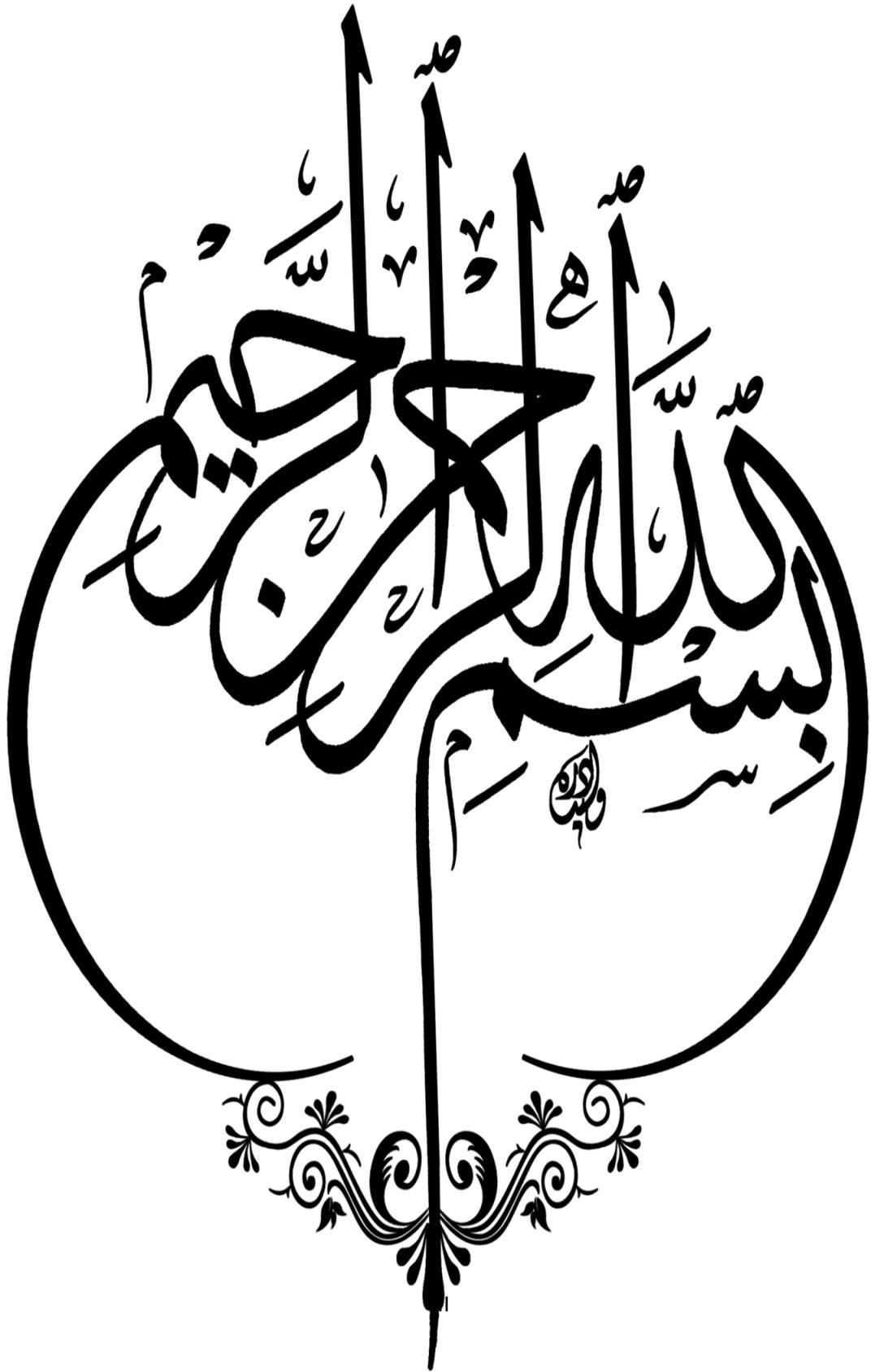
Présenté Par :

- ✓ Melle. DELBEZE HADJER
- ✓ Melle. BENZINA BAROUA HADJIRA
- ✓ M. DFEILI MOHAMMED RAFIK

Devant le jury composé de :

Dr BRIXI Nassima	(MCA) UAT.B.B (Ain-Temouchent)	Président
Dr BEN TABET Nessrine	(MCB) UAT.B.B (Ain-Temouchent)	Examineur
Dr ABY AYAD Meryem	(MCA) UAT.B.B (Ain-Temouchent)	Encadreur

Année universitaire : 2021-2022



Remerciements

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

A notre Encadreur **ABY AYAD Meryem**, Elle a été un soutien et un modèle pour nous et nous a soutenus dans notre cheminement et nous a dirigés. Nous la remercions pour son bon devoir et sa responsabilité.

Un grand merci à nos professeurs respectés madame **BRIXI Nassima (Présidente)** et madame **BEN TABET Nessrine (Examineur)**.

A chef de service du laboratoire de biochimie du l'hôpital **Dr. BENZARDJEB** monsieur **BEN TAOUF Abdou** vous remercions pour la gentillesse et le sérieux avec lesquels vous nous avez dirigé tout au long de ce travail, pour

Votre accueil au sein de votre laboratoire, votre patience, votre disponibilité ainsi que vos judicieux conseils, votre soutiennes grandement stimulé, ce fut un énorme plaisir de travailler avec vous, veuillez trouver, chère maître, le témoignage de notre grande reconnaissance et notre profond respect.

A notre Médecin Diabétologue madame **BOUSALAH Nawal Hafida Qui nous a aidés, dirigés, soutenus et nous a fourni les informations nécessaires à la validité de notre mémoire

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

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

Accorder santé, bonheur et amour

Dédicace 1

Si Dieu a mis le paradis sous les pieds des mères, ce n'est pas pour rien.

Je dédie ce mémoire à mes parents, pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné, leurs encouragements et toute l'aide qu'ils m'ont apportée durant mes études. Aucun mot, aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération, et mon amour pour les sacrifices qu'ils ont consentis pour mon instruction et mon bien-être

.A mon très cher père **BENZINA BAROUA HOUARI** Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, Je suis très fière d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant espéré et attendu de moi. Honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Grâce à toi papa j'ai appris le sens du travail et de la responsabilité. Je voudrais te remercier pour ton amour, ta générosité, ta compréhension... Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que tu as déployés pour mon éducation et ma formation. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse

A ma chère maman **HALIMI KARIMA** Aucune dédicace très chère maman, ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous, vos sacrifices innombrables et votre dévouement firent pour moi un encouragement. Vous avez guetté mes pas, et m'avez couvé de tendresse, ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Vous m'avez aidé et soutenu pendant de nombreuses années avec à chaque fois une attention renouvelée. Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous procurer une longue vie.

A mes frères Yassin et Muhammad À tous les moments d'enfance que nous avons passés ensemble, en signe de ma profonde gratitude pour l'aide que vous m'avez apportée. Vous m'avez soutenu et encouragé. Nous espérons que nos liens fraternels se renforceront et se poursuivront davantage

A TOUTE MA FAMILLE **BENZINA BAROUA** et Halimi Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur. et Surtout le mari de ma tante Ali et ma tante Bahia

Et mes cousines **Abdel Djalil. Abdelkrim.**et **ACHREF** En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité

Et sans oublier mes chères sœurs Nada, Amina et ses enfants Je te souhaite beaucoup de succès, de prospérité et une vie pleine de joie et de bonheur. Et mes cher amie et trinôme **RAFIK** et **HADJER**

A **Amine KAMBOUCH** tu as toujours été là quand j'avais besoin de toi. Tu m'apportes ton soutien dans tout ce que tu fais et je t'en serai éternellement reconnaissante. Je t'aime plus que tout !

Pour l'amour et l'affection qui nous unissent. Je ne peux exprimer ma profonde gratitude Pour le soutien continu dont vous avez toujours fait preuve. Tu m'as toujours encouragé et incité à le faire Votre soutien m'a tellement permis de réaliser le rêve Je dédie ce travail avec mes meilleurs vœux de succès, Prospérité et bonheur. Je demande à Dieu de renforcer notre relation et de réaliser nos rêves. Je t'aime

Benzina berroua hadjira

Dédicace 2

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

A la mémoire de mon cher et regrettable grand-père : j'aurai aimé que vous soyez présents parmi nous pour partager La joie de cette réussite. Que Dieu vous accueille dans son vaste paradis. Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement:

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

A mon ami **Abdou**

A mes chères Frères **IBRAHIM** et **RAYEN** et ma sœur **MARWA**

Je vous remercie pour votre soutien, votre amour, vos conseils et votre aide.

A toute la famille **DELBEZE** et **SAFI**

En particulier mes cousines **MOHAMED**, **ALAA**, **IMANE** et **NASSRINE** ma tante **HOURIA**, mon cher oncle **BOUZIANE**. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous faites pour moi.

A mes chères amis et trinôme **RAFIK** et **HADJIRA**, ma chère **NADJET**

A mes **grands- parents** que Dieux puisse vous Apporter santé et longue vie,

A mes camarades de **la promotion 2022** Mon plus profond respect va tout droit à mes aimables professeurs dans tous les cycles de ma scolarité.

Et à tous ceux qui ont contribué de près

Ou de loin à la réalisation de ce travail.

DELBEZE HADJER

Dédicace 3

بسم الله الرحمن الرحيم

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

A la mémoire de mes **grands-pères** et mes **grand-mères** : j'aurai aimé que vous soyez présents parmi nous pour partager la joie de cette réussite.

Que Dieu vous accueille dans son vaste paradis. Je dédie ce modeste travail en signe de respect, reconnaissance et de remerciement :

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

Mon frère et ma sœur : Je vous remercie pour votre soutien, votre amour, vos conseils et votre aide.

A mes camarades de **la promotion 2022** Mon plus profond respect va tout droit à mes aimables professeurs dans tous les cycles de ma scolarité. Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

DFEILI MOHAMMED RAFIK

Table des matières :

Liste des abréviations.....	viii
Liste des tableaux	xii
Liste des figures.....	xiii
Liste des graphes.....	xiv
RESUME.....	
Introduction.....	01
I la vitamine D3	
➤ 1- Définition.....	02
➤ 2- La structure et origine	02
➤ 3- Biosynthèse de la vitamine D ₃	03
➤ 4- Catabolisme de la vitamine D3	05
➤ 5- Régulation.....	05
➤ 6- Régulation du catabolisme.....	06
➤ 7-Les effets de vitamine d	07
➤ 7.1- LE rôle physiologie	07
➤ 7.2- Les effets de la vitamine D	09
➤ 7.2.1- le rôle physiologie	09
➤ 7.2.1.1- Les effets cardiovasculaires	09
➤ 7.2.1.2- Les effets musculaires	09
➤ 7.2.1.3- Les effets sur l'immunité	10
II le diabète type 02	
➤ 1- la définition	12
➤ 2- épidémiologie.....	12
➤ 3- physiopathologie.....	13
➤ 3.1- Résistance à l'insuline.....	13
➤ 3.2- Carence en insuline.....	13.
➤ 4- Les facteurs de risque.....	14
➤ 4-1 Les facteurs génétiques	14

➤ 4-2 Les facteurs environnementaux	14
➤ 5-Evaluation du risque vasculaire	14
➤ 5.1- Le score de Framingham	14
➤ 6- Traitement	15
➤ 6.1- L'alimentation	15
➤ 6.2- L'activité physique	16
➤ 7- La relation entre la vitamine D et le diabète de type 2 :.....	16
➤ 7.1- La vitamine D et l'insulino-sécrétion :.....	16
➤ 7.2- La vitamine D et l'insulino-résistance:.....	16
➤ 7.3- Vitamine D et composante inflammatoire du diabète de type 2 :....	17
➤ 7.4- La vitamine D et le syndrome métabolique :.....	18
➤ 8. Les complications chroniques :	18
➤ 8.1- Les macro-angiopathies :.....	18
➤ 8.2- Les complications cardiovasculaires	19
➤ 8.2.1- Les complications vasculaires cérébrales :.....	19
➤ 8.2.2- Les artériopathies des membres inférieurs :	19
➤ 8.3- Les micro-angiopathies :	20
➤ 8.3.1. La rétinopathie diabétique :	20
➤ 8.3.2- La néphropathie diabétique :	20
➤ 8.3.3- Neuropathie diabétique :	20
➤ 8.3.4- Pied diabétique :	21

III Matériel et méthode

➤ 1-Type et durée d'étude :	23
➤ 2-population cible de l'étude :	23
➤ 3-Collect des données :	23
➤ 4-Analyse des données :	24
➤ 5- Description des Automates :	25
➤ 5.1- Cobas 6000 Roche :	25

➤	5.2- Architect Ci 4100 Abbot :	25
➤	5.3- Bio-Rad D-10:	25
➤	6-Déroulement de l'étude :	25
➤	7-Étape analytique :	26
➤	7.1- Méthodes de dosage :	26
➤	7.1.1- Dosage de glucose :	26
➤	7.1.2- Tests statistiques :	26
➤	7.1.3- Dosage de l'HbAc1 :	27
➤	7.2- Analyse statistique :	27
➤	7.2.1- Définition des variables utilisées :	27
➤	7.2.1.1 Variables qualitatives :	27
➤	7.2.2- Tests statistiques:	27
IV	Résultats.....	28
➤	1-Répartition des patients selon le sexe.....	29
➤	2-Répartition des patients selon l'âge	29
➤	3- répartition selon la tranche d'âge et le sexe.....	30
➤	4- répartition selon la durée dévaluation de diabète et sexe.....	30
➤	5-répartition du patient selon l'équilibre hba1c	31
➤	6-Répartition des patients selon l'équilibre de la glycémie	32
➤	7-Répartition des patients selon les taux sanguins de vit D.....	33
➤	8-Répartition des patients selon le statu de vitamine D sexe.....	34
➤	9- Répartition des patients selon le statut de vit D et le tranche d'âge.....	34
➤	10-Répartition des patients selon la durée d'évolution de diabète st vit D	35
➤	11-Répartition des patients selon le statut de vit D et l'équilibré de hba1c.....	36

➤ 12- Répartition des patients selon le statut de vit D et l'équilibre de la glycémie.....	36
➤ 13 -Le coefficient de corrélation des taux de la vitamine D et les taux.....	37
➤ 14-Le coefficient de corrélation Des taux de la vitamine D et de la glycémie.....	37
➤ 15- La posologie de supplémentation de vitamine D.....	38
➤ 16-Développements posologiques avant et après la supplémentation.....	38
➤ 17-Selon dosage de glycémie.....	40
➤ 18-Selon dosage de vitamine D:	40
v Discussion de résultat	41
VI Conclusion	46

La liste des tableaux

Tableau 1 : <i>Les valeurs références de l'HBA1C</i>	31
Tableau 2 : <i>Les valeurs références de la glycémie</i>	32
Tableau 3 : <i>Les valeurs références des taux du vit D</i>	33
Tableau 4 : <i>la posologie de supplémentation de la vitamine D</i>	38
Tableau5 : <i>les valeurs de vitamine D et glucose après</i> <i>Et avant la supplémentation</i>	39

Liste des figures :

- Figure 1 :** *Structure chimique de la vitamine D2 (ergocalciférol) (a)et de la vitamine D3 (Cholécalciférol) (B).....03*
- Figure 2 :** *Schéma du métabolisme de la vitamine D3. Dans la peau, le précurseur de la vitamine D3.....04*
- Figure 3 :** *Régulation du métabolisme de la vitamine D3 par les hormones, Régulation de la synthèse.....05*
- Figure 4 :** *Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D.....07*
- Figure 5 :** *La vitamine D et homéostasie phosphocalcique08*
- Figure 6 :** *Répartition mondiale du diabète selon la fédération internationale du diabète en 2017.....12*

La liste des graphes

Graphe n° (01)	: la répartition des patients selon le sexe.....	29
Graphe n° (02)	: la répartition des patients selon l'âge.....	29
Graphe n° (03)	: la répartition selon la tranche d'âge et le sexe.....	30
Graphe n° (04)	: la répartition des patients selon la durée d'évaluation de diabète et du sexe.....	30
Graphe n° (05)	: la répartition des patients selon l'équilibre de HBA1C.....	31
Graphe n° (06)	: la répartition des patients selon l'équilibre de la glycémie.....	32
Graphe n° (07)	: la répartition des patients selon les taux sanguins de vit D.....	33
Graphe n° (08)	: la répartition des patients selon le statut de vitamine D et le sexe.....	34
Graphe n° (09)	: la répartition des patients selon le statut de vit D et le tranche d'âge..	34
Graphe n° (10)	: la répartition des patients selon la durée d'évolution de diabète et de vitamine D.....	35
Graphe n° (11)	: la Répartition des patients selon le statut de vit D et l'équilibre de HBA1C.....	36
Graphe n° (12)	: la répartition des patients selon le statut de vitamine D et l'équilibre de la glycémie.....	36
Graphe n° (13)	: Le coefficient de corrélation Des taux de la vitamine D et l'HBA1C.....	37
Graphe n° (14)	: Le coefficient de corrélation Des taux de la vitamine D et les taux de la glycémie.....	37
Graphe n° (15)	Les valeurs de la glycémie avant et après la supplémentation.....	40
Graphe n° (16)	valeurs de la vitamine D avant et après supplémentation.....	40

Liste des abréviations

VITD	vitamine d
DT 02	diabète type 02
VITD2	vitamine D2
VITD3	vitamine D3
25 OH D	25-hydroxyvitamine D
PTH	vitamine D Binding Protéine
DBP	cytochromes p450
GP	group
CYP 450	parathormone
µg	microgramme
L	1, 24,25-trihydroxyvitamine D
7-DHC	7déhydrocholestérol
CYP27A1	litre
CYP27B1	cytochrome 27B1
CYP2R1	cytochrome 2R1
IR	insuffisance rénale
J	jour
Kg	kilogramme
1,24 ,25(OH) 3D	cytochrome 27A1
MEM	matrice extracellulaire de myocarde
HBLALC	diabète de type 1
DT2	diabète de type 2
FID	fédération internationale du diabète

DT1	hémoglobine glyquée
GLP-1	Glutamate décarboxylase
GAD	Glucagon-like Peptide 1

IAPP	transporteur de glucose-4
GOP	glycérol-phosphate-oxydase
GRP58	glucose-regulated protein 58-kD
H	Heures
HAS	Haute Autorité de Santé
HDLC	high densité lipoprotéine cholestérol
HGPO	hyperglycémie provoquée par voie orale
HNF4α	hépatique nucléaire factor 4α
HPLC	Chromatographie Liquide à haute performance
HTA	hypertension artérielle
IA2	anti protéine tyrosine phosphatase
GLUT4	islet amyloïde polype pt

RESUME

❖ Objectifs :

l'évaluation du statut de vitamine D 25 OH ,et l'effet de la supplémentation de la vitamine D chez des patients diabétiques Méthodes ; Une études interventionnelle descriptive , a été menée chez des patients diabétiques , au , au niveau de l'hôpital de Ain-Temouchent. La glycémie, l'hémoglobine glyquée et la vitamine D 25 OH, étaient mesurées, le mois de mars 2022. Les mêmes paramètres étaient redoses, après une supplémentation en vitamine D pendant 75 jours.

❖ Résultats

Nous avons trouvé que la vitamine D-25 OH basale, avaient une valeur inférieure à 30 ng/ml chez 66.66% des patients. Après supplémentation de la vitamine D, 13.33% seulement avaient une valeur inférieure à 30ng/ml. Les valeurs de la glycémie se sont améliorées chez 86, 66% des patients. Le pourcentage des patients avec une glycémie équilibrée est passé de 13.33% à 33.33%, après supplémentation de la vitamine D.

❖ Conclusion.

La baisse de la vitamine D-25 OH, est caractéristique du diabète, et que la supplémentation en vitamine D, est favorable, avec une diminution de la glycémie , chez la majorité des patient

❖ Mots clés

Diabète type 2- vitamine D 25 OH- supplémentation de vitamine D, glycémie, hémoglobine glyquée.

ABSTRACT

❖ **Objectives:**

Evaluation of vitamin D 25 OH status and the effect of vitamin D supplementation in diabetic patients; A descriptive interventional study was conducted in diabetic patients, in , at the hospital of Ain-Temouchent. Blood sugar, glyrated hemoglobin and vitamin D 25 OH were measured in March 2022. The same parameters were reposed after vitamin D supplementation for 75 days.

❖ **Results**

We found that basal vitamin D-25 OH had a value below 30 ng/ml in 66.66% of patients. After vitamin D supplementation, only 13.33% had a value below 30ng/ml. Blood sugar values improved in 86.66% of patients. The percentage of patients with balanced blood sugar increased from 13.33% to 33.33% after vitamin D supplementation.

❖ **Conclusion.**

The decline in vitamin D-25 OH is characteristic of diabetes, and vitamin D supplementation is favorable, with a decrease in blood sugar, in the majority of patients.

❖ **Key Word**

Diabetes type 2- vitamin D 25 OH- supplementation of vitamin D, glycaemia, glyrated hemoglobin

ملخص

❖ الأهداف:

تقييم حالة فيتامين د OH 25 وتأثير مكملات فيتامين د في مرضى السكري طُرق؛ أجريت دراسة وصفية تداخلية على مرضى السكر بمستشفى عين تموشنت. تم قياس سكر الدم والهيموجلوبين السكري وفيتامين D OH 25 في مارس 2022. تم تخفيض نفس المعايير بعد مكملات فيتامين د لمدة 75 يومًا.

❖ نتائج

وجدنا أن فيتامين OH 25 الأساسي له قيمة أقل من 30 نانوغرام / مل في 66.66% من المرضى. بعد تناول مكملات فيتامين (د) ، كانت قيمة 13.33% فقط أقل من 30 نانوجرام / مل. تحسنت قيم السكر في الدم في 86.66% من المرضى. ارتفعت نسبة المرضى الذين يعانون من توازن السكر في الدم من 13.33% إلى 33.33% بعد تناول مكملات فيتامين (د).

❖ استنتاج

يعتبر الانخفاض في فيتامين OH 25 من سمات مرض السكري ، ومكملات فيتامين D مواتية ، مع انخفاض نسبة السكر في الدم ، في غالبية المرضى.

❖ الكلمات الدالة

مرض السكري من النوع 2 - فيتامين د OH 25 - مكملات فيتامين د ، نسبة السكر في الدم ، الهيموجلوبين السكري.

Introduction

La vitamine D a toujours eu une place à part dans l'histoire de la vitaminologie. Elle occupe ainsi une place importante dans les thématiques de recherche et la littérature scientifique s'enrichit chaque jour de nouvelles données la concernant. Elle est reconnue depuis plusieurs décennies comme un acteur principal du métabolisme osseux et phosphocalcique.

Cependant de nombreux travaux ont permis de mettre en évidence plusieurs fonctions extra osseuses de cette vitamine, lui conférant ainsi un rôle essentiel dans le fonctionnement de plusieurs organes et système cardiovasculaire, endocrinien et immunitaire [1,2]. Son champ d'action ubiquitaire ont fait peu à peu passer ce composé du statut de vitamine à celui de pro hormone.

La vitamine D apparaît ainsi de plus en plus comme un des principaux facteurs environnementaux pouvant limité le risque de survenue et d'évolution de certaines pathologies chroniques notamment les maladies cardiovasculaires et métaboliques [3]. C'est ainsi qu'un lien a été évoqué entre la vitamine D et le diabète de type 2. En effet, cette vitamine pourrait interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insu lino-sécrétion, l'insu lino-résistance et les paramètres de l'homéostasie glucidique. Elle pourrait également intervenir sur les complications du diabète de type 2 [4].

L'objectif de notre thèse est double .Premièrement, l'évaluation de statut en vitamine D chez les diabétiques type 2 , en cherchant une éventuelle association entre la vitamine D et la glycémie et jeun et l'hémoglobines glyquée.Deuxiemet, voir l'influence de la supplémentation de la vitamine D chez les même patients.

Notre étude était réalisée au niveau de l'hôpital MEDGHRI, et le CHU BENZRDJEB de Ain-Temouchent, entre mars et mai 2022.

Ce travail est divisé en quatre chapitres, la synthèse bibliographique, matériels et méthodes, les résultats et la discussion.

La vitamine D

1- La définition :

La vitamine D est une vitamine qui est apportée à l'organisme par voie cutanée ou par voie alimentaire et qui permet de fixer le calcium et le phosphore, de lutter contre le rachitisme, et qui fonctionne comme une hormone.

La vitamine D intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore par les intestins, ainsi que dans leur réabsorption par les reins, sous l'influence de la PTH. C'est une véritable hormone. Ses effets sont contrebalancés par la calcitonine. Une quantité suffisante de vitamine D est particulièrement nécessaire durant la petite enfance afin d'éviter le rachitisme, le lait maternel en étant relativement pauvre. Cela dit, une quantité suffisante est nécessaire chez l'adulte afin d'éviter l'ostéomalacie.

2- La structure et origine :

Sous le terme « vitamine D » sont regroupées les vitamines D2 et D3 (fig. 1). Toutes Deux ont le même métabolisme et exercent les mêmes actions : La première est la Vitamine D2 (Fig. 1(b)), dérivant d'un stérol végétal nommé ergostérol d'où son nom Ergocalciférol. Elle se trouve... (Levures, champignon) Elle peut être apportée par les médicaments lors d'une Supplémentation en vitamine D. La deuxième forme est la vitamine D3 où Cholécalférol (Fig. 1(a)), synthétisée au niveau de la peau après irradiation solaire Du 7-déhydrocholestérol ou apportée par voie orale (alimentation ou médicaments).

Les principaux aliments contenant la vitamine D3 sont les poissons gras, les huiles De foie de poissons et les jaunes d'œufs,

Ainsi sous le terme de « vitamine D » sont regroupées les vitamines D2 et D3 pour Apprécier le statut vitaminiq ue D chez l'homme. (6)

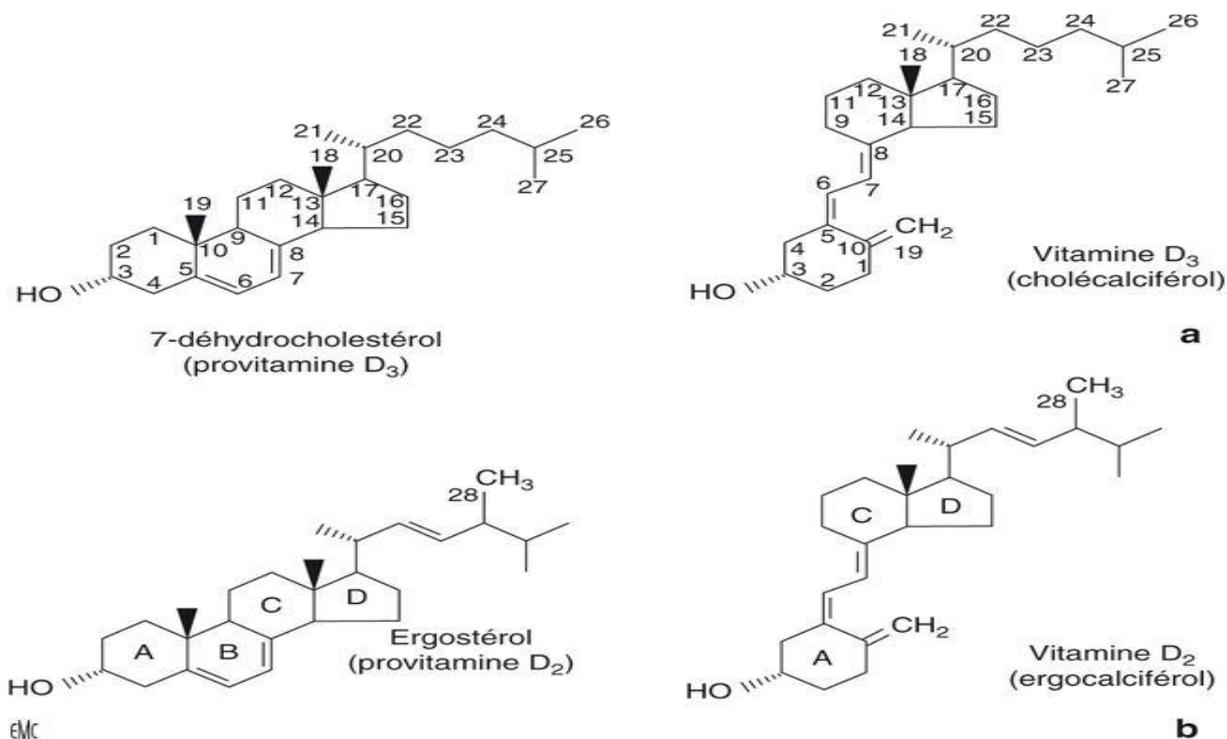


Figure 1 : Structure chimique de la vitamine D2 (ergocalciférol) (a) et de la vitamine D3 (Cholécalciférol) (B))

Les sources exogènes de la vitamine D3 sont peu nombreuses, les aliments qui en contiennent sont essentiellement : les poissons gras, les huiles de foie de poissons et les jaunes d’œufs. Elle est également présente naturellement en petite quantité dans le lait, le pain ou les céréales, et en plus grande quantité quand ils sont enrichis. On peut également trouver une quantité de 25- hydroxy vitamine D (25OHD) naturellement dans les aliments, cependant, elle n’est pas prise en compte dans le calcul des apports exogènes de vitamine D [7]. Quant à la vitamine D2, celle-ci n’est présente que dans un certain nombre d’aliments d’origine végétale, dont les champignons et les levures (8)

3- Biosynthèse de la vitamine D₃ :

Cette biosynthèse (Figure 1) est initiée principalement dans la peau où les rayons UVB réagissent avec le 7-déhydrocholestérol (provitamine D cutanée) pour produire la pré-vitamine D₃, qui est isomérisée en cholécalciférol (ou vitamine D₃). Son activation est catalysée par des CYP localisées dans les cellules hépatiques et rénales [9]. La première étape est une hydroxylation en position 25 qui conduit à la formation de 25-hydroxyvitamine D₃ (25(OH) D₃), forme de réserve de la vitamine D₃, et dont la demi-vie plasmatique est de deux à trois semaines. Cette hydroxylation hépatique est réalisée par des CYP situées dans le réticulum endoplasmique ou dans les mitochondries. Aujourd’hui, la CYP2R1 localisée dans les

microsomes apparaît comme le candidat majeur à la synthèse de 25(OH) D₃. En effet, les individus porteurs d'une mutation du gène de la CYP2R1 possèdent un taux circulant de 25(OH) D₃ anormalement bas [10]. Cependant, la CYP27A1 mitochondriale, qui intervient dans la biosynthèse des acides biliaires [11], la CYP2J3 et la CYP3A4 microsomaux peuvent également catalyser cette hydroxylation [12]. La 25(OH) D₃ est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP (*vitamine D binding protéine*) afin d'être véhiculée jusqu'au rein. L'endocytose du complexe 25(OH) D₃/DBP *via* la méga line est l'une des voies d'entrée dans la cellule rénale du tube contourné proximal [13]. Les animaux ayant un défaut du gène codant la méga line maintiennent spontanément un niveau de 1,25(OH)₂D₃ suffisant pour ne pas développer de rachitisme ou d'hyperparathyroïdie secondaire en cas d'apport normal de vitamine D, suggérant une entrée normale de 25(OH)D₃ [14]. La seconde étape est une hydroxylation en position 1 par la CYP27B1 mitochondriale qui conduit à la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ (1,25(OH)₂D₃), forme biologiquement active, dont la demi-vie plasmatique est d'environ quatre heures.

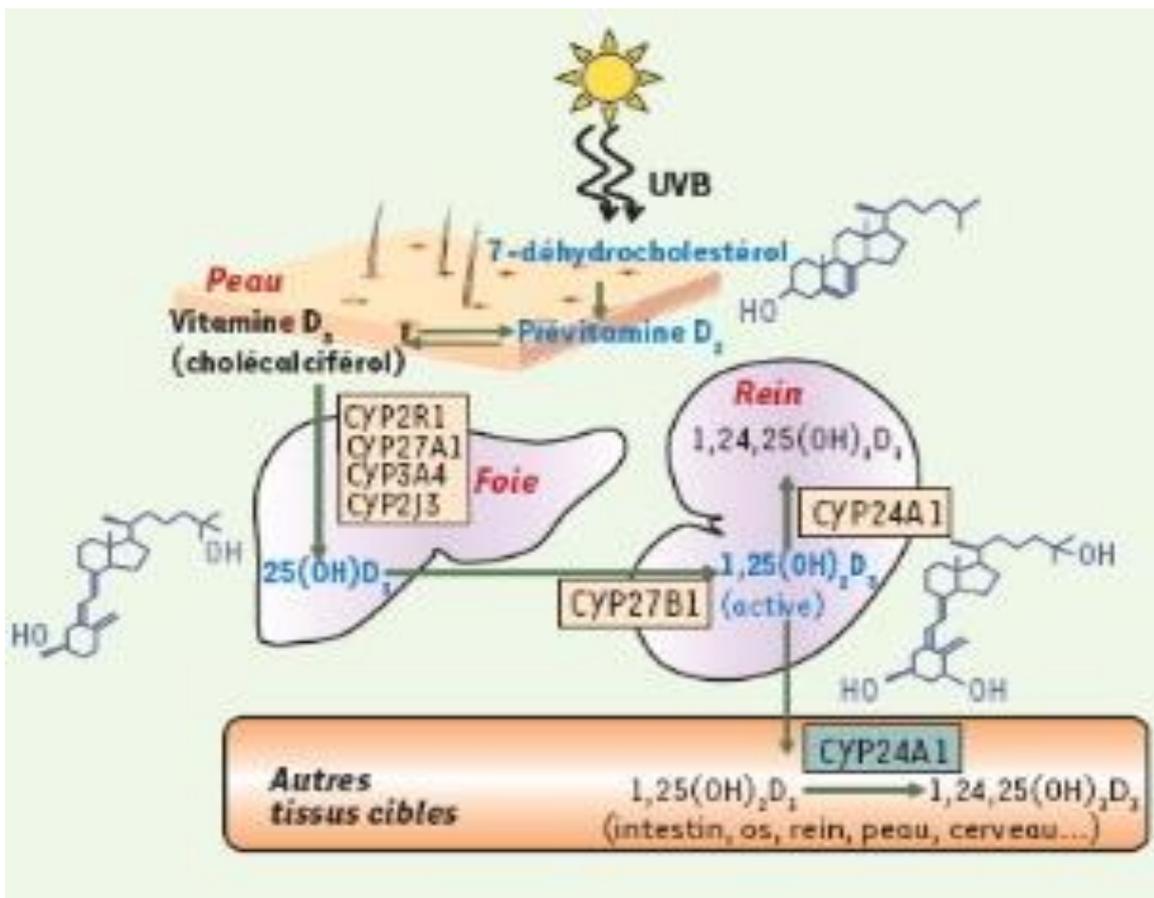


Figure 02 : Schéma du métabolisme de la vitamine D₃. Dans la peau, le précurseur de la vitamine D₃

À côté de cette production rénale majeure, des sites mineurs de production de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ont été identifiés dans le placenta, le cerveau, la prostate, les kératinocytes, les ostéoblastes et les macrophages qui expriment CYP27B1. Cependant, cette production extrarénale ne contribue pas habituellement à la formation de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ plasmatique [15].

Une fois synthétisée, la vitamine D_3 active diffuse dans l'organisme et agit sur ses organes cibles tels que l'intestin, l'os, les reins et les parathyroïdes. D'autres sites d'action ont été identifiés : l'épiderme [16– 18]

4- Catabolisme de la vitamine D_3 :

La concentration circulante en $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (vitamine D active) dépend également de son catabolisme (*Figure 1*) réalisé dans des cellules cibles. La CYP24A1 catalyse la conversion de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ en $1,24,25$ -trihydroxyvitamine D_3 ($1,24,25(\text{OH})_3\text{D}_3$), première étape dans la voie de dégradation de la vitamine D pour aboutir à une forme inactive, l'acide calcitroïque. Contrairement à CYP27A1 et CYP27B1, localisées principalement dans le foie et le rein respectivement, CYP24A1 est ubiquitaire, contrôlant ainsi le taux de vitamine D_3 active à l'échelle de l'organisme.

5- Régulation :

La régulation du métabolisme de la vitamine D_3 dépend essentiellement des enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou son catabolisme (CYP24A1). Cette régulation fait intervenir des hormones (surtout la PTH ou parathormone) qui répondent à des variations de l'homéostasie calcique et des molécules d'origine lipidique ayant une activité autocrine ou paracrine *via* des récepteurs nucléaires (*Figure 2*).

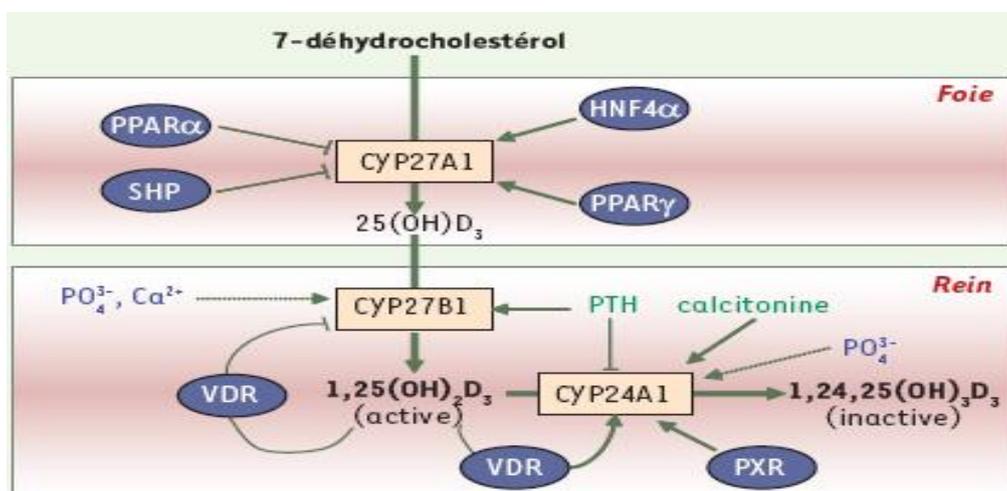


Figure 03 : Régulation du métabolisme de la vitamine D_3 par les hormones, Régulation de la synthèse

La concentration circulante de 25(OH)D₃ est peu régulée. En effet, plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est grande, plus la production de 25(OH)D₃ est importante. Néanmoins, dans le foie, CYP27A1, impliquée dans sa synthèse, est modulée à l'étape transcriptionnelle par des récepteurs nucléaires [19-22]. On peut citer, entre autres, PPAR α et γ , dont les ligands sont des acides gras polyinsaturés, HNF4 α activé par des phosphorylations et SHP, un récepteur nucléaire ayant une activité de répression transcriptionnelle.

Dans le rein, l'activité de la CYP27B1, responsable de la production de l'hormone active (1,25(OH)₂D₃), est étroitement régulée. La PTH libérée par les glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie exerce un contrôle positif. À l'inverse, une hypercalcémie, une hypophosphatémie et/ou une augmentation de la concentration plasmatique en 1,25(OH)₂D₃ inhibent la libération de PTH. De plus, les phosphates, le calcium et la 1,25(OH)₂D₃ peuvent également agir directement sur l'enzyme et donc sur le taux circulant de l'hormone active [9, 11]. Cependant, les mécanismes moléculaires précis sont mal connus à ce jour. Le mécanisme d'autorégulation par la 1,25(OH)₂D₃ sera développé ci-dessous. La PTH intervient en augmentant l'activité du promoteur de la CYP27B1 *via* la phosphorylation du facteur de transcription CREB (*cAMP-dependent response element binding protein*) [23]. De nombreux autres facteurs comme l'IGF-I (*insulin-like growth factor I*), l'insuline, la calcitonine (hormone produite par les cellules C de la thyroïde), le FGF 23 (*fibroblastic growth factor 23*) interviennent également dans la régulation de la CYP27B1 [9, 16, 24, 25].

6- Régulation du catabolisme :

La dégradation de la vitamine D₃ dépend, dans les reins, de la régulation de la CYP24A1. Les apports en phosphates et la PTH modulent l'activité et l'expression de cette enzyme de manière opposée à leur effet sur CYP27B1 (*Figure 2*). De plus, une étude récente propose une régulation par la calcitonine de l'expression du gène codant CYP24A1 *via* la voie de signalisation Ras-PKC zêta (protéine kinase C d'isoforme zêta) [26] (*Figure 2*). Néanmoins, le principal facteur de transcription impliqué dans la régulation du gène codant la 24-hydroxylase est le récepteur « classique » de la vitamine D₃, VDR (*vitamin D receptor*). Cette protéine appartient à la superfamille des récepteurs nucléaires, facteurs de transcription activés par des ligands (hormones ou molécules lipophiles). La 1,25(OH)₂D₃ stimule la transcription de CYP24A1 *via* sa fixation sur l'hétéro dimère formé par VDR et RXR (*retinoic X receptor*), le récepteur de l'acide rétinoïque 9-*cis*, qui reconnaît des séquences spécifiques (séquences VDRE, *vitamin D response element*) dans le promoteur du gène [27] (*Figure 3*). Par ailleurs, VDR aurait un rôle direct dans l'inhibition de l'expression

de la CYP27B1 dans les reins. Cette répression résulterait de la liaison de l'hétéromère VDR/RXR à un facteur de transcription de type bHLH (*basic helix-loop-helix*) capable d'interagir avec un motif consensus appelé « boîte E » présent sur le promoteur de la CYP27B1 [22]. Via l'action de VDR, la 1,25(OH)₂D₃ peut exercer un contrôle sur sa propre synthèse et son propre catabolisme. Un autre récepteur nucléaire, PXR (*pregnane X récepteur*), impliqué dans la régulation du métabolisme des xénobiotiques et des médicaments, permettrait l'induction du gène codant CYP24A1 grâce à son interaction avec les séquences VDRE [23] (Figure 2

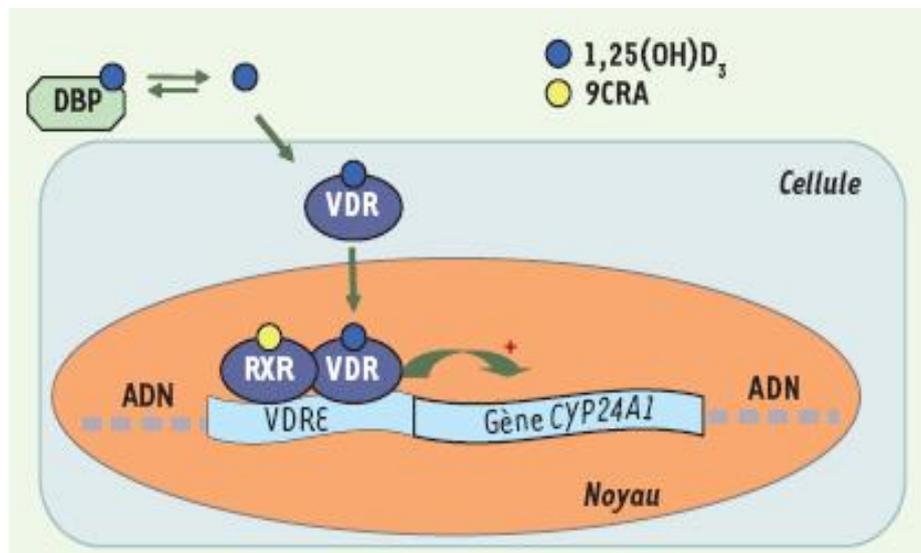


Figure 04 : Schéma de la régulation transcriptionnelle de l'expression de CYP24A1 par le récepteur de la vitamine D.

7- Les effets de vitamine d :

7.1- LE rôle physiologie :

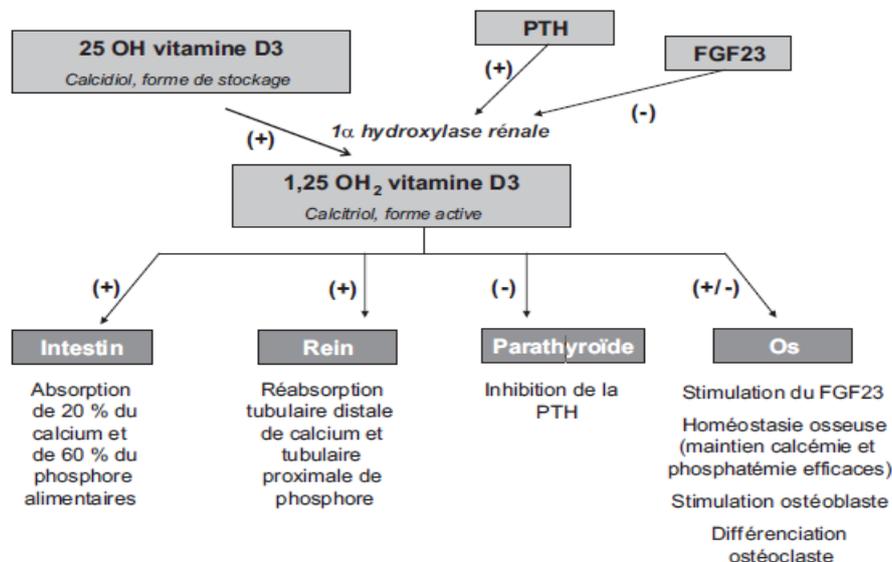
Le rôle le mieux connu de la 1,25(OH)₂D est le maintien de l'homéostasie phosphocalcique, par ses effets endocrines et paracrines.

Au niveau intestinal : l'absorption du calcium et des phosphates se fait par deux processus. L'un est passif para cellulaire, se fait en fonction du gradient de concentration et du gradient électrochimique entre la lumière intestinale et le plasma, et l'autre est actif Trans cellulaire, médié par la 1,25(OH)₂D. Celle-ci stimule dans l'entérocyte différents gènes dont les produits participent à ce dernier type de transport : La TRPV6, une protéine qui crée un canal calcique dans l'entérocyte faisant enfermer le calcium à l'intérieur de vésicules et s'y lie à la calbindine 9K (un autre produit de ces gènes). Ensuite, le calcium est extrudé vers le plasma,

via un échangeur sodium-calcium ou une Ca-ATPase, suite à la fusion des vésicules avec la membrane bas latérale des entérocytes. Enfin, la NPT2b qui est un cotransporteur sodium-phosphate [31] [32]. Ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies. . .) durant lesquelles la concentration plasmatique de la 1,25(OH)₂D est élevée [33].

Un déficit profond en vitamine D induit des pathologies caractérisées par un défaut de minéralisation osseuse, le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. Un déficit moins profond n'entraîne pas de défaut de minéralisation mais favorise une ostéoporose [34]. Au niveau rénal : Le calcitriol stimulerait la réabsorption tubulaire du calcium. Lors d'un déficit en vitamine D celle-ci est diminuée, indépendamment du niveau de PTH [35].

Au niveau de l'os : Dans les ostéoblastes, la 1,25(OH)₂D stimule la production de RANKL, cytokine stimulant la résorption par les ostéoclastes. Il a, également, été démontré que des valeurs basses de densité osseuse sont associées à des valeurs basses de 25OHD. Toutefois, l'effet anti fracturaire n'est observé que pour des concentrations sériques normales (30ng/ml) et encore plus important lors d'une supplémentation en calcium [36]. Enfin, la 1,25(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH par les parathyroïdes, limitant ainsi l'hyperplasie des parathyroïdes en cas d'hyperparathyroïdie



PTH: parathormone, hormone hypercalcémiant et phosphaturiante
 FGF23: Fibroblast Growth Factor 23, hormone phosphaturiante
 (+) : stimulation
 (-) : inhibition
 (+/-) : effet mixte

7.2- 1

7.2.1- le rôle physiologie :

7.2.1.1- Les effets cardiovasculaires :

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

En effet, la vitamine D agit via des mécanismes directs sur les cellules endothéliales et indirects sur plusieurs facteurs pouvant moduler le risque cardiovasculaire. La 1,25(OH) 2D aurait un effet anti-hypertrophique en inhibant la prolifération des cardiomyocytes, et en stimulant celle des cellules musculaires lisses des vaisseaux et l'expression du VEGF (Vasculaire endothélial growth factor). Elle aurait aussi des effets sur le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) en contrôlant l'expression du gène de la rénine. De plus, la 1,25(OH) 2D inhibe la sécrétion des peptides natriurétiques dans les myocytes ventriculaires. Enfin, le calcitriol influence le développement de l'insuffisance cardiaque en ayant des effets sur la matrice extracellulaire du myocarde (MEM) (par régulation de l'expression de certain métallo protéases, et des inhibiteurs du métallo protéases) et améliore la contractilité du cœur en augmentant le calcium intracellulaire. D'autres part, la vitamine D a des effets indirects car elle contrôlerait la sécrétion de l'insuline et la sensibilité à l'insuline, diminuerait l'inflammation, contrôlerait des protéines impliquées dans la formation de calcifications vasculaires et réduit la sécrétion de la PTH [33] [37].

7.2.1.2- Les effets musculaires :

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

Certaines études d'observation ont retrouvé une association significative entre une hypovitaminose D et une sarcopénie chez les sujets âgés dont la relation de causalité n'a pas été démontrée. Les hypovitaminoses D sévères peuvent être responsables de tableaux myotatiques parfois sévères régressifs après supplémentation. Le déficit en vitamine D pourrait favoriser par ailleurs les douleurs musculaires non spécifiques ou de fibromyalgie dans certaines populations, avec régression après traitement du déficit vitaminique. Le déficit en vitamine D pourrait également favoriser les myopathies des statines [38]. Il a également été mis en évidence une relation entre des taux sériques abaissés de 25OHD et une diminution des capacités musculaires des membres inférieurs ou une réduction des performances physiques

induisant une augmentation du risque de chutes chez les sujets âgés, de ce fait, le traitement par vitamine D (800 UI/j au moins) associé à du calcium réduirait ce risque et donc la diminution du risque des fractures fémorales et autres fractures non vertébrales [38-39].

7.2.1.3- Les effets sur l'immunité :

La vitamine D semble être un immun modulateur et ce, est démontré par de nombreuses études qui sont en faveur d'une diminution de l'immunité acquise et une stimulation de l'immunité innée [33] du fait de la présence du VDR et de la CYP27B1 sur les cellules immunitaires à savoir : les Lymphocytes T et B (LT et LB), les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène. Le mécanisme de ces effets immun régulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGF β 1 et d'Interleukine 4 (IL-4) et nécessite la présence de calcium [37]. Il est ainsi admis que la vitamine D diminue la différenciation et la prolifération des cellules dendritiques, favorise une réponse cytokinique de type Th2 plutôt que Th1, abaisse le rapport CD4/CD8, favorise la différenciation des cellules T régulatrices (Treg), défavorise la différenciation des cellules Th17 et diminue la différenciation des lymphocytes B et leur production d'anticorps [40]. Cette inhibition de l'immunité acquise par la 1,25(OH) 2D semble bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes ou à composante auto-immune Comme la sclérose en plaques (SEP), le diabète de type 1 (DT1), la polyarthrite rhumatoïde ou encore le lupus [39].

Quant à l'immunité innée, la vitamine D induit l'autophagie des macrophages humains contre les pathogènes opportunistes, en augmentant l'expression des TLR (toll récepteur), et de divers peptides antimicrobiens [4] tel que la cathélicidine active contre les infections dues aux bacilles de la tuberculose [40].

Diabète type 2

1- Définition :

Le diabète type 2 appelé également diabète gras ou de la maturité, le diabète non insulino-dépendant (DNID) est une maladie métabolique caractérisée par un excès chronique de sucre dans le sang (hyperglycémie).

La régulation du taux de sucre (glycémie) dans l'organisme fait intervenir : les apports de sucre (essentiellement par l'alimentation) ; la fabrication "interne" de sucre (essentiellement par le foie) ; l'utilisation périphérique du sucre au niveau des cellules : l'insuline, hormone fabriquée par le pancréas, permet alors aux cellules de capter et utiliser le glucose. Dans le DNID, il existe une mauvaise régulation de ce système, avec le plus souvent un état d'insulino-résistance : pour maintenir un taux de sucre constant, l'organisme a besoin de plus d'insuline, car celle-ci devient moins efficace. À terme, même de grandes quantités d'insuline ne suffisent plus à utiliser le glucose circulant qui s'accumule dans le sang : c'est l'hyperglycémie. Finalement, le pancréas se fatigue de cette stimulation permanente et peut alors ne plus fabriquer suffisamment d'insuline : c'est l'insulino-nécessité. Ces mécanismes d'insulino résistance concernent particulièrement les personnes présentant un surpoids.⁴

2- Epidémiologie :

En 2017, la Fédération internationale du diabète (FID) rapporte que plus de 425 millions de personnes sont atteintes du diabète dans le monde le qualifiant alors de véritable pandémie dont la progression reste considérable. Ainsi, l'OMS prévoit 622 millions de diabétiques d'ici 2040 [42].

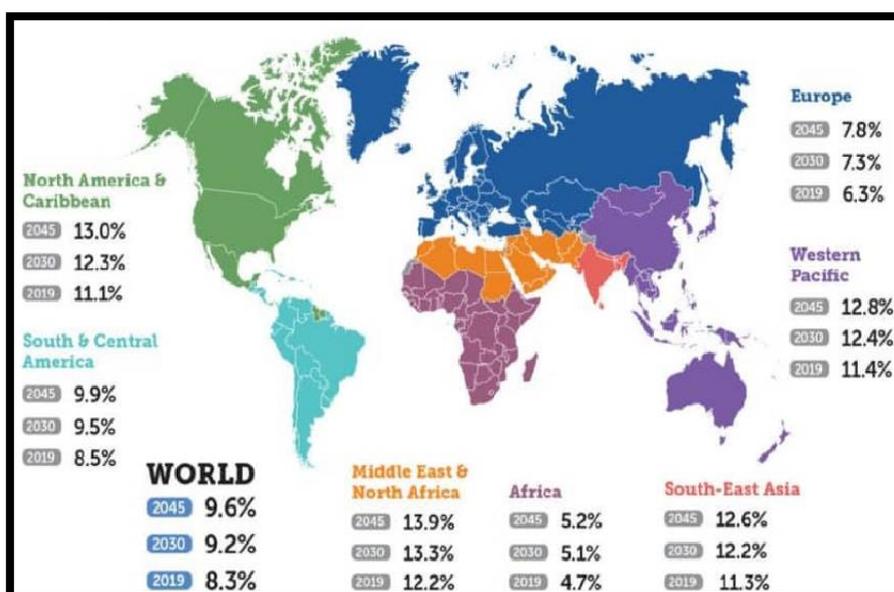


Figure 6 : Répartition mondiale du diabète selon la fédération inter du diabète en 2017

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

3- Physiopathologie :

La physiopathologie du diabète commence des années avant le diagnostic Parce que c'est une maladie chronique à croissance lente.

Diabète le type 2 est le résultat de la combinaison de plusieurs gènes de susceptibilité dont l'expression dépend de en partie à cause de facteurs environnementaux, tels que la consommation excessive de graisses sucre saturé et rapide et mode de vie sédentaire. Il y a deux phénomènes différents qui peuvent être expliqués l'apparition du diabète de type 2 et leur existence à des degrés divers.

Ce sont : carence en insuline et résistance à l'insuline dans les tissus périphériques.[43]

3.1- Résistance à l'insuline :

Presque toutes les personnes atteintes de diabète de type 2 sont résistantes

Affecte plus ou moins sévèrement le fonctionnement de l'insuline. Cette résistance s'applique à trois niveaux Principaux tissus cibles des hormones : foie, muscle squelettique et tissu adipeux.

Il se manifeste par une augmentation de la production de glucose par le foie(Principalement de la gluconéogenèse), diminution de la capacité d'absorption glycémie musculaire (compensée par l'hyperglycémie) et lipolyse excessive acides gras libres plasmatiques élevés.si cette résistance à l'insuline est isolée (sans sécrétion d'insuline insuffisante), elle n'est pas la cause du diabète.

De nombreux cas de patients obèses avec une hyper insulinémie seule réponses compensatoires pancréatiques démontrées. Résistance à l'insuline priori attribués à des causes environnementales intrinsèques (alimentation et inactivité physique), mais aussi génétique.

3.2- Carence en insuline :

Carence en insuline ou sécrétion insuffisante d'insuline et cellules bêta de Langerhans qui permettent la sécrétion d'insuline vous avez envoyé d'une manière générale, lorsqu'au moment où le diabète est diagnostiqué, les cellules bêta ont perdu plus de 50 % de leur masse, cette perturbation serait associée à des phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité.

Étant donné que l'hyperglycémie est toxique pour la cellule bêta, elle a tendance à détruire. Ce dernier réduit l'insulinémie et augmente encore l'hyperglycémie.[44] [43].

4- Les facteurs de risque :

4.1- Les facteurs génétiques :

La part du déterminisme génétique dans le diabète de type 2 est très importante puisque .L'on estime que le risque de développer la maladie est de 30% avec un parent atteint de diabète de type 2 et de 70% si les deux parents le sont. Le taux de concordance entre Jumeaux monozygotes est de près de 90%.

Cependant, au regard de l'importante prévalence du diabète de type 2 dans la population Générale, il est probable que les gènes de susceptibilité soient très nombreux, très répandus Et de faible pénétrance, ce qui les rend difficile à identifier. Ainsi de nombreux gènes ont été Analysés notamment ceux impliqués dans la régulation de la sécrétion de l'insuline ou de son action mais les variations interindividuelles et inter-ethniques limitent les conclusions

4.2- Les facteurs environnementaux :

Le facteur le plus puissant prédisposant au diabète de type 2 est l'obésité, particulièrement À répartition abdominale, puisque 80% des personnes atteintes de ce type de diabète Présentent un excès pondéral. L'obésité est capable d'induire ou d'aggraver une Insulinorésistance, imposant au pancréas une hypersécrétion permanente d'insuline. Pour la Majorité des personnes obèses le pancréas sera capable de s'adapter et de maintenir une Glycémie dans les valeurs normales mais pour un tiers d'entre eux les capacités de Compensation s'épuiseront et ils développeront un diabète de type 2

La sédentarité, de plus en plus présente dans nos sociétés industrialisées, est également Mise en cause dans l'apparition de la maladie, puisque l'activité physique améliore la Sensibilité des tissus à l'insuline et donc présente un effet protecteur.

Enfin la qualité de la composition du régime alimentaire, notamment la présence d'un index Glycémique élevé : alimentation riche en acides gras et pauvre en fibres double le risque de diabète[45].

5-Evaluation du risque vasculaire :

5.1- Le score de Framingham :

Le score de Framingham permet d'estimer le risque à 10 ans de développer une pathologie Coronarienne grave. Il a été élaboré grâce aux résultats de l'étude Framingham. Le risque est calculé en fonction de plusieurs données 51:

- Age
- Sexe
- Cholestérol total
- HDL cholestérol
- Tabagisme
- Pression artérielle systolique
- Présence ou non d'un diabète
- +/- Présence ou non d'une hypertrophie ventriculaire gauche

Il se déroule en 9 étapes avec des scores différents en fonction du sexe. De nombreux Logiciels permettent cependant de faire le calcul rapidement. En fonction du score, trois niveaux de risque sont définis :

- Faible : score < 10%
- Intermédiaire : score entre 10 et 20%
- Elevé : score ≥ 20%

Les sociétés savantes européennes et américaines ont fixé à 20% le seuil de risque Cardio-vasculaire global nécessitant une intervention thérapeutique [45].

6- Traitement :

Le traitement repose essentiellement sur deux points :

6.1- L'alimentation :

Nourriture La plupart des personnes atteintes de diabète de type 2 sont obèses. Diète Il leur est alors conseillé d'être modérément faibles en calories. Le magazine Prescrire recommande, pour les diabétiques, le régime alimentaire est similaire au régime méditerranéen traditionnel. Les patients doivent être conscients des aliments qui contiennent beaucoup de calories et de ceux Contient des graisses dites saturées Comme le beurre, le saindoux, la graisse de canard ou d'oie, la crème fouettée, la margarine.il Préférez l'huile d'olive ou de canola. Inutile de vous priver complètement sucre ou aliments sucrés, mais ils sont généralement riches en calories et ne se calment pas faim. Au lieu de cela, il est recommandé de manger des féculents ou du pain à chaque repas. Préférez les haricots et les grains entiers. Les fruits et légumes sont également recommandés Comme viande ou poisson laitier et non gras.45

6.2- L'activité physique :

L'activité physique fait partie intégrante du traitement et vient en complément aux Mesures diététiques et au traitement médicamenteux s'il a lieu. Les études montrent que L'exercice physique permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline des tissus périphériques (Permettant un meilleur contrôle glycémique) et contribue également à corriger les facteurs de Risque associés (HTA, dyslipidémie). L'activité physique doit être régulière, d'intensité Modérée par exemple une marche à pieds de 30mn 3 fois/semaine serait suffisante. Avant Toute recommandation d'activité physique il faut penser à dépister une rétinopathie, une atteinte coronarienne ou des pieds[46].

7- La relation entre la vitamine D et le diabète de type 2 :

7.1- La vitamine D et l'insulino-sécrétion :

Il existe de nombreuses preuves suggérant un rôle de la vitamine D au niveau des cellules β de Langerhans notamment dans la sécrétion d'insuline, qui comprennent la présence des récepteurs à la vitamine D, de la 1- α -hydroxylase, ainsi que des protéines de liaison au calcium dépendantes de la vitamine D [47].

De plus, des études ont démontré que l'hypovitaminose D altère la synthèse et la sécrétion de l'insuline pouvant ainsi prédisposer à l'intolérance au glucose, à la modification de la sécrétion d'insuline et au DT2. La réplétion en vitamine D améliore la glycémie et la sécrétion d'insuline chez les patients atteints de DT2 avec une hypovitaminose D établie, suggérant ainsi un rôle pour la vitamine D dans sa pathogenèse [47].

Le mécanisme d'action majeur de la vitamine D sur la sécrétion et la synthèse de l'insuline impliquerait son rôle important dans la régulation du calcium extracellulaire et du flux de calcium à travers la cellule nécessaire aux endopeptidases qui convertissent la pro insuline en insuline. De plus, le calcium est non seulement nécessaire à l'exocytose de l'insuline mais également à la glycolyse dans les cellules β , qui joue un rôle dans la régulation de la concentration de glucose circulant. La vitamine D affecte également la sécrétion d'insuline en stimulant sa synthèse par l'activation de la biosynthèse des protéines dans les îlots pancréatiques. Elle est aussi responsable de l'augmentation de la sécrétion d'insuline par d'autres mécanismes tels que la modulation directe de la croissance des cellules β [47-48].

7.2-La vitamine D et l'insulino-résistance:

En plus d'un rôle vraisemblable sur l'insulinosécrétion, la vitamine D aurait un effet bénéfique sur l'action de l'insuline, soit directement en favorisant l'expression du récepteur

de l'insuline, soit indirectement médié par le calcium (2). En effet, celui-ci est étroitement régulé et ses concentrations intracellulaires doivent être maintenues dans une plage extrêmement étroite pour l'action optimale de l'insuline sur différents tissus cibles, tels que le muscle squelettique et le tissu adipeux. Les modifications des concentrations intracellulaires du Ca^{2+} peuvent entraîner une résistance périphérique à l'insuline par altération de la transduction de son signal, avec une diminution de l'activité et de l'externalisation du transporteur de glucose-4 (GLUT4) (7). L'amélioration de la sensibilité à l'insuline serait aussi médiée par la capacité de la vitamine D d'activer le PPAR γ , facteur de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux (2). De plus, la supplémentation en vitamine D réduit les concentrations d'acides gras sériques libres chez les patients atteints de DT2, ce qui suggère en outre une amélioration de la sensibilité à l'insuline [47].

7.3- Vitamine D et composante inflammatoire du diabète de type 2 :

Dans le DT2, des anomalies dans de nombreux marqueurs systémiques de l'inflammation ont été trouvées, comme le facteur de nécrose tumorale TNF- α et TNF- β , l'IL-6 et son récepteur, la protéine C réactive (CRP) et l'activateur du plasminogène inhibiteur. Certains de ces médiateurs immunitaires, tels que le TNF- α et l'IL-6, peuvent interférer directement avec la signalisation de l'insuline, provoquant une résistance à l'insuline par le biais de plusieurs mécanismes. L'existence de VDR au niveau de certaines cellules immunitaires a soulevé l'idée que la vitamine D pourrait fonctionner comme un modulateur immunitaire [47].

Cette régulation est médiée par une interférence avec des facteurs de transcription nucléaire ou par une interaction directe avec des éléments sensibles à la vitamine D dans les régions promotrices des gènes des cytokines [48].

Des études expérimentales sur des souris femelles diabétiques non obèses traitées avec la 1,25- (OH) 2D3 ont montré une diminution de l'expression des cytokines et des chimio kinés des îlots réduisant ainsi l'inflammation. Toutefois, il faut noter que l'intervention doit être courte et précoce car l'intervention tardive n'a pas réussi à prévenir la maladie [48].

En effet, certaines des actions immunitaires de la vitamine D peuvent lui indiquer un rôle dans la composante inflammatoire du DT2 puisqu'elle régulerait à la baisse la production de plusieurs cytokines : IL-2, IL-6 et IL-12, interférons, TNF- α et TNF- β [47]. De plus, La vitamine D pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et favoriser la survie des cellules β -pancréatiques en les protégeant de l'apoptose (2). Riachy et al. Ont montré une efficacité

claire de 1,25(OH) 2D3 sur la machinerie apoptotique déclenchée par les cytokines dans les cellules [48].

7.4- La vitamine D et le syndrome métabolique :

Dans l'étude NHANES III, les niveaux sériques de 25OHD étaient inversement associés au syndrome métabolique dans les deux sexes et dans les trois principaux groupes raciaux et ethniques (Blancs non hispaniques, Américains d'origine mexicaine et les autres groupes d'adultes américains) [47].

Dans une étude nationale prospective basée sur une population d'adultes australiens, les sujets avec des concentrations plasmatiques de vitamine D inférieures ou égales à 23 ng/ml ont vu leur risque de développer un syndrome métabolique augmenter significativement et jusqu'à 74% à 5 ans par rapport aux sujets présentant des concentrations plasmatiques de vitamine D supérieures ou égales à 34ng/ml. De faibles concentrations plasmatiques de vitamine D ont également été associées à d'autres facteurs contribuant à l'apparition du syndrome métabolique (un tour de taille, une glycémie à jeun et des taux sériques en triglycérides élevés, et une résistance à l'insuline) [48].

Chiu et al. ont constaté que les sujets normo glycémiques sains atteints d'hypovitaminose D avaient une prévalence du syndrome métabolique plus élevée que les sujets qui n'en présentent pas, suggérant que celle-ci pourrait en être un facteur de risque indépendant. Le rôle de la vitamine D dans le syndrome métabolique a également été suggéré dans l'étude prospective sur le développement du risque de la coronaropathie chez les jeunes adultes. Enfin, il a été prouvé dans cette étude que le traitement à la vitamine D était plus puissant que la troglitazone ou le traitement à la metformine pour améliorer la sensibilité à l'insuline [47].

8. Les complications chroniques :

8.1- Les macro-angiopathies :

Les événements athérotrombotiques restent la première cause de décès chez les patients diabétiques. En effet, le DT2 en constitue un facteur de risque car il engendre des hyperglycémies, des dyslipidémies (des anomalies quantitatives comme l'augmentation de la concentration des TG et des LDLc et la diminution des HDLc et des anomalies qualitatives à caractère athérogène) une insuffisance rénale et une hypertension, en plus d'être une pathologie pro thrombotique [67]. Enfin, la rigidification des parois vasculaires constitue également un facteur de survenue des complications vasculaires chez les sujets diabétiques [48]

8.2- Les complications cardiovasculaires :

L'HTA, la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque aggravent le pronostic du DT2. La prévalence des événements cardiovasculaires s'élève à plus de 20% après 65 ans et le nombre d'infarctus pauci symptomatiques et de morts subites est multiplié par 3 chez les diabétiques. La cardiopathie ischémique du patient diabétique présente un certain nombre de particularités. Les lésions coronaires sont plus sévères, plus diffuses et plus souvent silencieuses. Le pronostic est plus sévère avec une mortalité plus élevée quel que soit le type de syndrome coronarien aigu [48]. Le risque relatif d'insuffisance coronaire est de 2 à 4 chez les diabétiques et la mortalité coronaire serait aussi élevée chez les diabétiques sans antécédent d'IDM que chez les non diabétiques ayant un antécédent d'infarctus [48]. La cardiomyopathie diabétique est une forme particulière d'insuffisance cardiaque non coronarienne à dysfonction diastolique et celle-ci serait liée entre autres à l'hyperinsulinisme, à l'accumulation d'acides gras non estérifiés et de TG et à l'hyperglycémie. Elle peut se compliquer en insuffisance cardiaque dont la prévalence est multipliée par 2,5 chez les patients atteints de diabète et sa mortalité est estimée en moyenne à 20% à 1 an et à 50% à 5 ans [48].

8.2.1- Les complications vasculaires cérébrales :

Le risque relatif d'AVC chez les patients diabétiques est de 2 à 5 davantage élevé chez la femme que chez l'homme. L'hémoglobine glyquée et l'hyperglycémie sont des facteurs de risque indépendants. Les AVC sont caractérisés par une origine ischémique plus fréquente, une mortalité plus élevée et un handicap résiduel plus important. Plusieurs études ont décrit une relation entre le diabète et les accidents lacunaires [48].

8.2.2- Les artériopathies des membres inférieurs :

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

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

S'envisager des moyens de restauration artérielle, par angioplastie ou par pontages, mais qui ne permettent pas toujours d'éviter des gestes d'amputation [49].

8.3- Les micro-angiopathies :

8.3.1. La rétinopathie diabétique : La rétinopathie diabétique (RD) est une micro angiopathie avec une atteinte privilégiée des vaisseaux capillaires rétiniens constituant la complication oculaire la plus grave due au diabète. Selon la gravité elle peut être non proliférative ou proliférative. En outre, on parle de maculopathie lorsque c'est la macula qui est atteinte. Cet ensemble de complications peut être favorisé par une mauvaise régulation du diabète, par l'hypertension et par l'insuffisance rénale (IR). De nombreux facteurs influent sur l'apparition ou la vitesse de progression de ces complications, citons l'ancienneté du diabète, l'équilibre glycémique et la mémoire métabolique, l'HTA et le sommeil [50]. Environ 20% des patients ont une rétinopathie, au moment du diagnostic. Après 20 ans de diabète, 60% des patients diabétiques de type 2 développent une rétinopathie dont 10 à 20% une forme proliférante [49]. Cependant, d'autres affections ophtalmologiques comme le glaucome, la cataracte ou encore la dégénérescence maculaire peuvent s'y associer [49].

8.3.2- La néphropathie diabétique :

La néphropathie diabétique (ND) se caractérise par une albuminurie, une élévation progressive de la tension artérielle et une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG) [49]. La néphropathie est sans doute celle qui engendre le pronostic le plus défavorable, puisqu'en plus d'exposer à un risque d'IR terminale, elle s'associe à une hausse importante de la morbidité cardio-vasculaire.

8.3.3- Neuropathie diabétique :

Les neuropathies diabétiques représentent une complication grave du diabète sucré. Les facteurs de risques de la Neuropathie diabétique sont le mauvais contrôle glycémique, la durée du diabète, le tabac, l'alcool, un âge avancé, des carences nutritionnelles et vitaminiques, la grande taille ainsi que l'artérite des membres inférieurs. Cette complication se définit par une atteinte du système nerveux périphérique et du système nerveux végétatif.

L'examen clinique et l'interrogatoire (sensibilité, douleurs des membres inférieurs ainsi que des plaintes fonctionnelles (telles que des troubles du transit ou un dysfonctionnement érectile)) sont nécessaires pour le dépistage. L'examen des pieds est systématique. Un test simple et standardisé est utilisé : le mono filament. Un fil nylon rigide est appliqué sur la face plantaire et on évalue le résultat en fonction du nombre d'applications détectées [50][51].

8.3.4- Pied diabétique :

On observe chez 1 diabétique sur 10 une amputation de l'orteil. Le pied diabétique est défini, selon le consensus international sur le pied diabétique de 2007, comme une infection, ulcération ou destruction des tissus profonds du pied associée à une neuropathie et/ou un artériopathie périphérique des membres inférieurs chez le diabétique. Quatre facteurs de risques principaux sont identifiés [50] :

- Une neuropathie périphérique (le facteur de risque principal)
- Une artériopathie des membres inférieurs
- Une anomalie biomécanique : Déformations du pied
- Des antécédents d'ulcération et d'amputation

Matériel et méthode

1- Type et durée d'étude :

Il s'agit d'une étude cohorte de type descriptive, portant sur les taux de vitamine D chez des diabétiques de type 2 connu qui a été réalisé l'hôpital MEDAGHRI Ain Témouchent (médecine interne) collaboration avec le diabétologue de la polyclinique Haï Zeitoun (Etablissement public de santé de proximité EPSP), Ain Témouchant. Elle s'est étalée sur une période de 03 mois (du 02 mars au 31 mai 2022).

2- population cible del'étude :

La population cible était constitué de patients diabétiques de type 2. Le consentement de tous les patients a été obtenu avant leur participation. Les patients inclus ont répondu à un questionnaire, comportant les données démographiques, les antécédents pathologiques, le diagnostic du diabète et sa durée, les thérapies utilisées, les habitudes alimentaires (consommation des produits laitiers) et les modalités d'exposition au soleil ainsi que les informations sur les complications du diabète

3- Collecte des données :

La collecte des données été effectuée moyennant un questionnaire rempli directement par le même enquêteur et complété pas l'exploitation des dossiers médicaux disponibles

❖ Questionnaire

Les paramètres cliniques étudiés sont :

- Nom et prénom
- Âge
- Sexe
- Durée diabète
- type de traitement actuel

❖ Bilan biologique :

Un bilan biologique ont été demandés pour tous les patients diabétiques.

Le bilan biologique contenait :

- La mesure de la 25(OH) vitamine (D2 + D3) Sérique qui a été réalisée par la méthode d'immuno-chimiluminescence.
- La valeur normale est comprise entre 30 et 60 ng/ml.
- Le déficit en vitamine D est définie par un taux sérique de 25 (OH) vitamine D entre 10 et 29 ng/ml
- La carence en vitamine D est définie par un taux sérique de 25 (OH) vitamine D < 8 ng/ml.
- L'hémoglobine A1c (la valeur normale de 4% à 5.7%) . Les patients ont aussi été classés en trois groupes en fonction du taux HbA1c :
 - Groupe 1 : HbA1c < 7%.
 - Groupe 2 : HbA1c entre 7 et 9%.
 - Groupe 3 : HbA1c > 9
- Glycémie a jeune (V.N 0.7-1.00 g/l)

4- Analyse des données :

La saisie des données a été faite sur le logiciel SPSS version 17.0. L'analyse a été réalisée sur le logiciel SPSS version 16.0 .Les analyses statistiques essentiellement de type descriptif, ont fait appel au : –Calcul des effectifs et des pourcentages, pour les variables qualitatives ; – Calcul des mesures de tendances centrales (moyennes et médianes) et des mesures de dispersion (écart-type) pour les variables quantitative

5- Description des Automates :

5.1- Cobas 6000 Roche :

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

5.2- Architect Ci 4100 Abbot :

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

5.3- Bio-Rad D-10:

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

6- Déroulement de l'étude :

Après l'obtention des autorisations écrites déposées auprès du médecin diabétologie madame BOUSALAH les malades sont convoqués sur rendez-vous préétablis par le médecin; la fiche de renseignements a été dûment remplie lors des consultations médicales par entretien direct avec le médecin traitant, les patients et consultation de leurs dossiers médicaux. Les prélèvements ont eu lieu à partir du 09/03/2022 au niveau de la salle de prélèvements de la polyclinique de 8h00 à 11h du matin, tous les jours de la semaine ; tous les patients prélevés étaient à jeun. L'étude a débuté le 09/03/2022 et a pris fin le 12/05/2022

7- Étape analytique :

Comporte le Dosage le paramètre sanguins sur tube héparine par les automates Cobas 6000 Roche®(Glycémie) -Dosage de l'HbA1c sur tube EDTA par l'automate Bio-Rad D10

- Dosage de la vitamine D sur tube EDTA par l'automate Architect Abbot®ci4100

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

7.1- Méthodes de dosage :

7.1.1- Dosage de glucose :

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



Valeur Normales $0.7 \leq \text{glycémie} \leq 1.15 \text{ g/l}$

7.1.2- Dosage de la vitamine D:

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

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

Valeurs de référence

Vitamine D : 30-70 ng/l

7.1.3- Dosage de l'HbA1c :

Le logiciel D-10 effectue la réduction des données brutes collectées à partir de chaque analyse. L'étalonnage à deux niveaux est utilisé pour la quantification des valeurs d'HbA1c. Un rapport d'échantillon et un chromatogramme sont générés pour chaque échantillon. Le pic A1c est calculé à l'aide d'un algorithme gaussien exponentiellement modifié (EMG) qui exclut les zones de pic labiles A1c et carbamylées de la zone de pic A1c.

7.2- Analyse statistique :

7.2.1- Définition des variables utilisées :

7.2.1.1 Variables qualitatives :

le sexe, les tranches d'âge .7.2.1.2.Variables quantitatives : âge, la durée d'évolution du diabète, le taux de la glycémie à jeun, le taux de l'HbA1c, le taux de vitamine D.

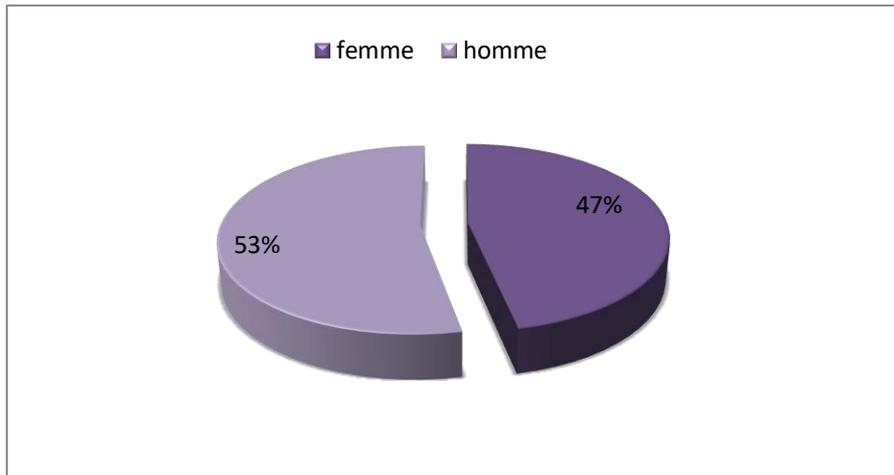
7.2.2- Tests statistiques :

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne suivies de leurs écarts type ($\text{moy} \pm \text{ec}$). Les variables qualitatives ont été exprimées par leurs effectifs et fréquences (%). La comparaison de deux moyennes statistiques a été faite par le test t de Student, on a fixé le seuil de significativité $p = 0,05$. La comparaison des pourcentages s'est appuyée sur le test du khi-deux et le test exact de Fisher. Les corrélations sont obtenues par le calcul du coefficient de corrélation de Bravais-Pearson, qui permet de détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre deux variables quantitatives .

Résultats

Notre étude est de type interventionnelle, qui vise deux objectifs, le premier c'est l'évaluation de la vitamine D chez des patients diabétiques, au niveau de l'hôpital de Ain-Temouchent, le second objectif est de voir si la supplémentation de la vitamine D, améliore la maladie diabétique, en abaissant, la glycémie et/ou l'hémoglobine glyquée et/ou insuline.

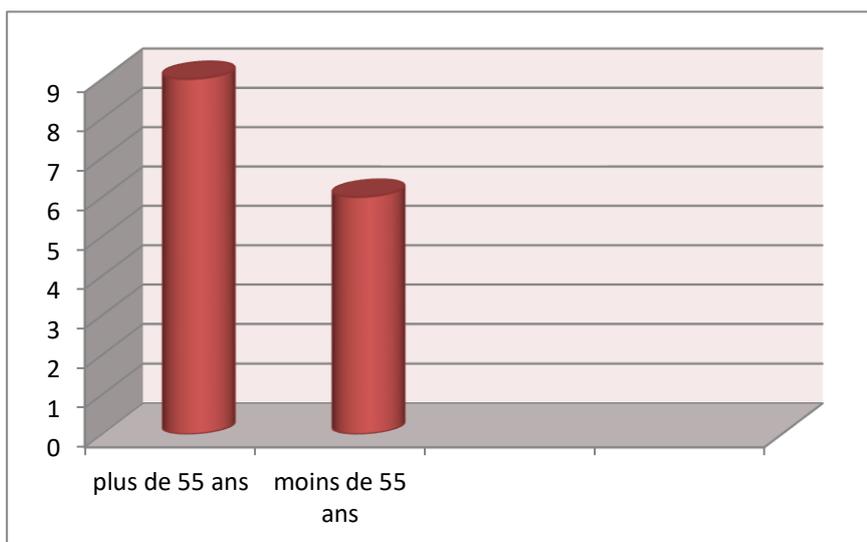
1- Répartition des patients selon le sexe:



Graphe n°(01) : la répartition des patients selon le sexe.

Le graphe ci-dessus montre la répartition des patients selon le sexe, ce qui indique que la plupart des patients sont des hommes avec un pourcentage de 53 %, suivi par les femmes avec un pourcentage de 47 %.

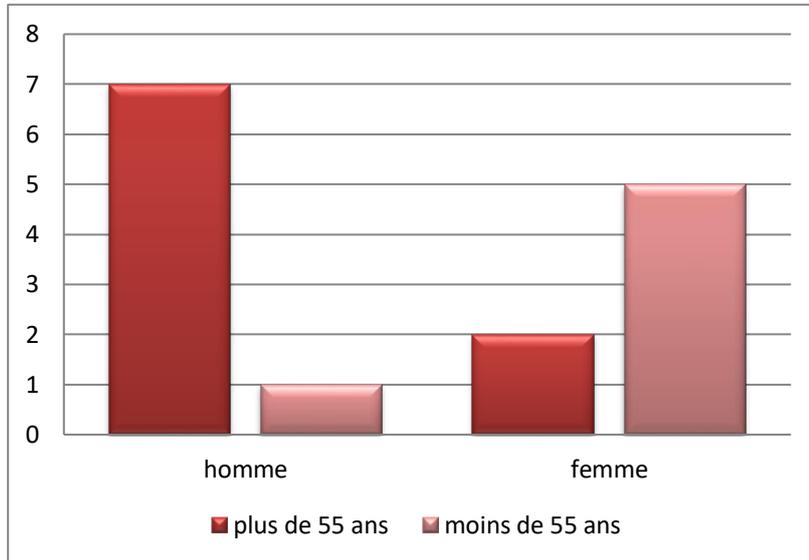
2- Répartition des patients selon l'âge :



Graphe n°(02) : la répartition des patients selon l'âge.

La répartition des patients selon l'âge indique que la majorité des patients leur âges sont supérieur a 55 ans venait avec 60 % par contre ceux qui leurs âge est inferieur a 55 ans venait avec 40 %.

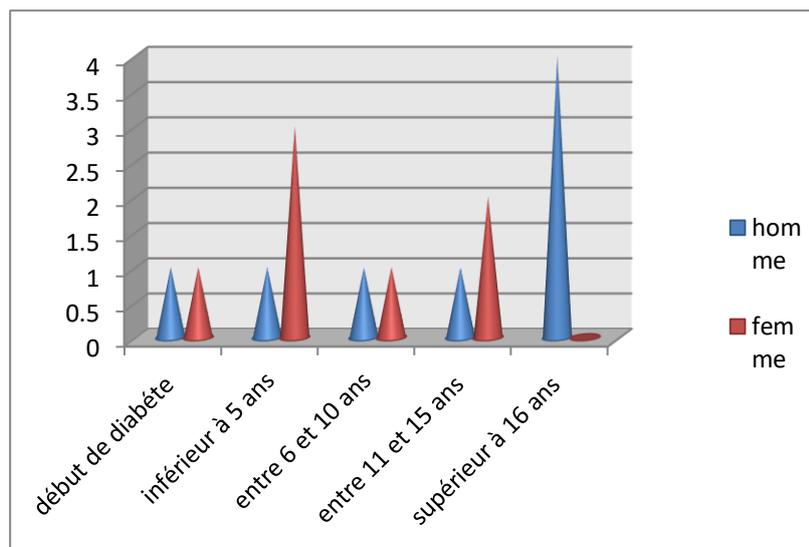
3- Répartition selon la tranche d'âge et le sexe :



Graphe n°(03) : la répartition selon la tranche d'âge et le sexe.

Sur l'ensemble de la population d'étude, la répartition selon la tranche d'âge et le sexe indique que la majorité des hommes ont plus de 55 ans avec un pourcentage de 87.5% , par contre la plupart des femmes ont moins de 55 ans d'un pourcentage 62.5%.

4- Répartition selon la durée d'évaluation de diabète et du sexe :



Graphe n°(04) la répartition des patients selon la durée d'évaluation de diabète et du sexe.

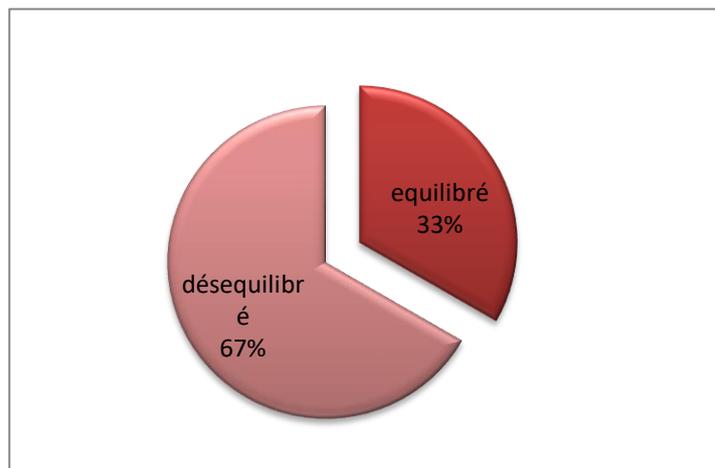
On remarque d'après le graphe ci-dessus que c'est purement les hommes qui ont une durée de diabète qui dépasse les 16 ans, par contre on peut constater que les patients qui ont une durée de diabète inférieure à 5 ans et entre 11 et 16 ans sont des femmes en majorité.

5- Répartition des patients selon l'équilibre HBA1C :

❖ *Rappel :*

Tableau 1. Les valeurs références de l'HBA1C.

Les pourcentages de l'HBA1C	
$HBA1C \leq 7\%$	Equilibrés
$HBA1C > 7\%$	Déséquilibrés



Graphe n°(05) : la répartition des patients selon l'équilibre de HBA1C.

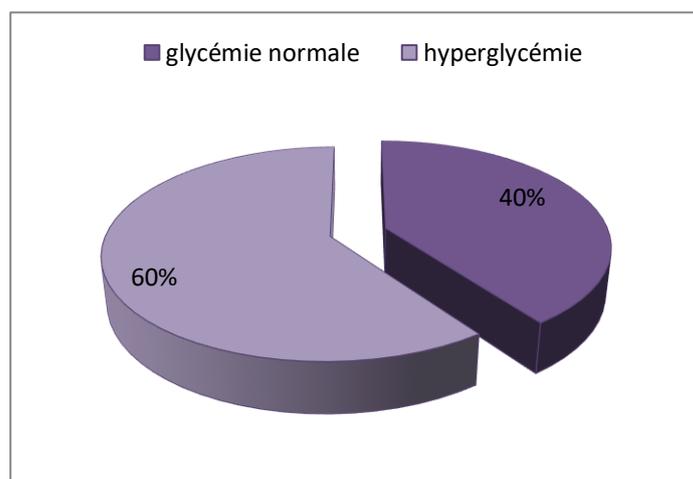
A partir de la répartition des individus de l'étude selon l'équilibre de l'HBA1C, on remarque que 67% des patients ont un HBA1C bien équilibré tandis que 33% de la population ont un HBA1C déséquilibré.

6- Répartition des patients selon l'équilibre de la glycémie :

❖ Rappel :

Tableau 2. Les valeurs références de la glycémie

Les valeurs de la glycémie	
0.7 g/l – 1.2 g/l	Normales
>1.2%	Hyper glycémie



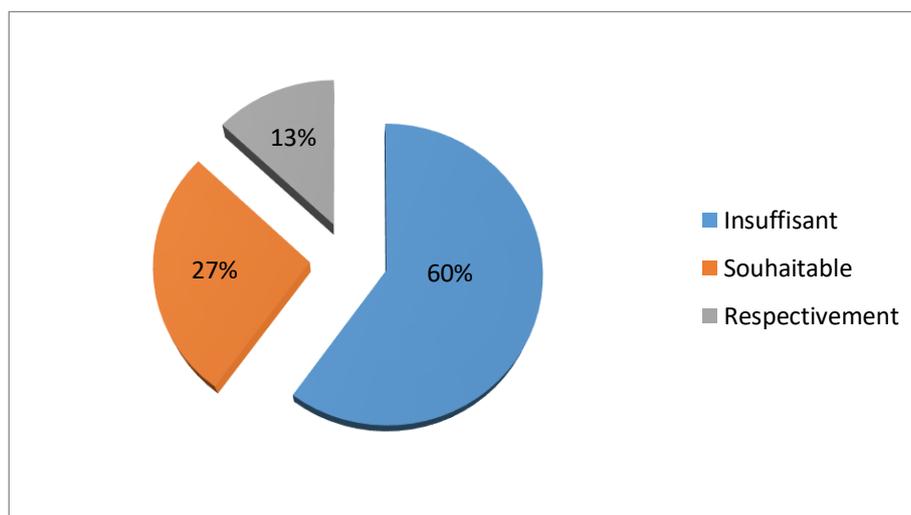
Graphe n°(06) : la répartition des patients selon l'équilibre de la glycémie

Selon le graphe n°(06) qui montre la classification selon l'équilibre de la glycémie chez les patients, on tient compte que 60% ont une hyper glycémie tandis que 40 % ont une glycémie normale.

7- Répartition des patients selon les taux sanguins de vit D :

Tableau 3. Les valeurs références des taux du vit D

Les valeurs des taux du vit D	
<8 ng/ml	carence
30-60 ng/ml	insuffisante
>60 ng/ml	Souhaitable

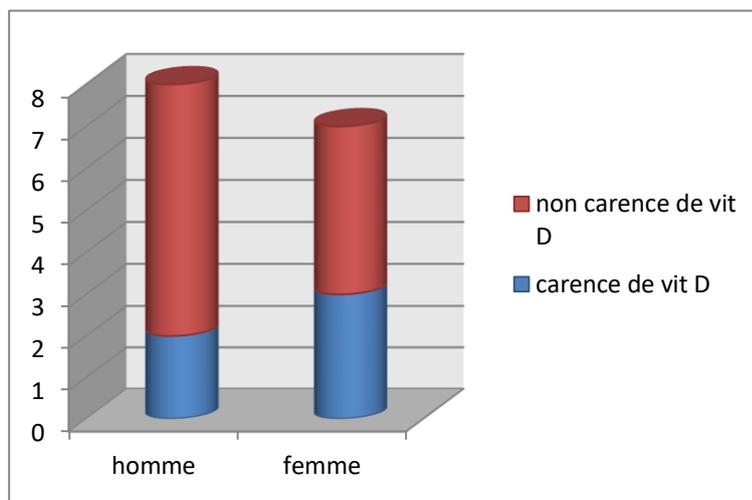


Grappe n°(07) : la répartition des patients selon les taux sanguins de vit D.

Le graphe n°(07) présente la répartition des patient selon les taux sanguins de vit D, et on remarque que la majorité de la population d'étude leur taux de vitamine D est insuffisant avec 60%, suivi par les patients qui ont un taux carence, souhaitable avec un pourcentage de 27%, 13% respectivement.

Pour la vitamine D-25 OH basale, 26,66% des patients présentaient une valeur inferieur a 10ng/ml, 66.66% avaient une valeur inferieur a 30 ng/ml. Apres supplémentation de la vitamine D, 13,33% seulement avaient une valeur inferieur à 30ng/ml.

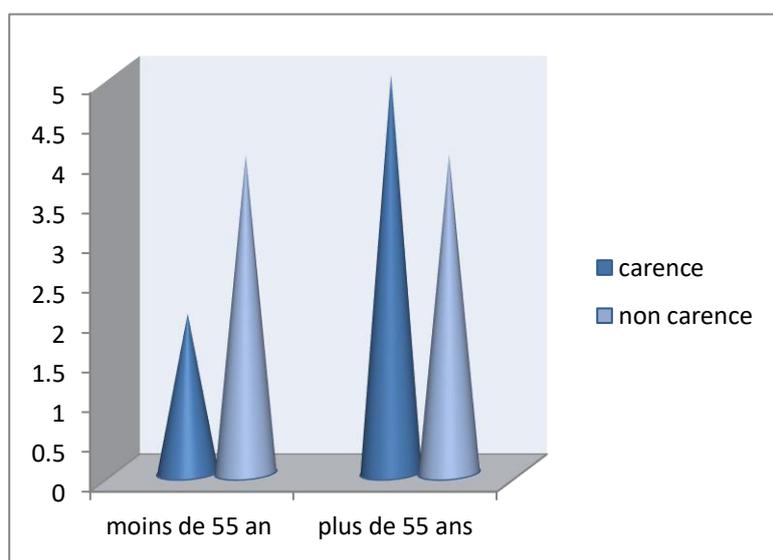
8- Répartition des patients selon le statut de vitamine D et le sexe :



Graphe n°(08) : présente la répartition des patients selon le statut de vitamine D et le sexe .

D'après le graphe ci-dessus qui montre la répartition des patients selon le statut de vitamine D et le sexe on constate que 75% de la totalité des hommes n'ont pas d'hypovitaminose, tandis que pour les femmes on a que 42,85% ont une hypovitaminose.

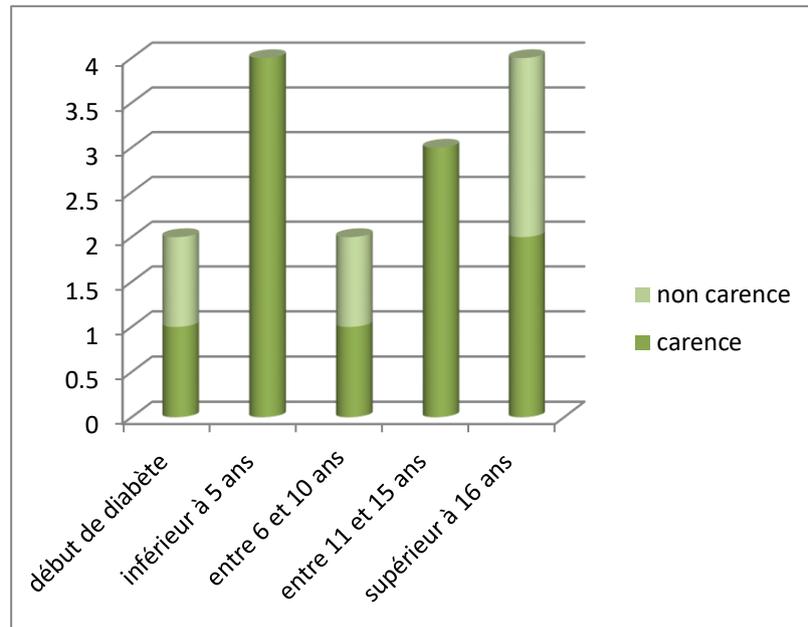
9- La répartition des patients selon le statut de vit D et le tranche d'âge :



Graphe n°(09): la répartition des patients selon le statut de vit D et le tranche d'âge .

D'après cette question qui permet de présenter la répartition des patients selon le statut de vit D et le tranche d'âge on remarque que les patients qui ont plus de 55 ans peuvent avoir une hypovitaminose plus que ceux qui ont moins de 55 ans.

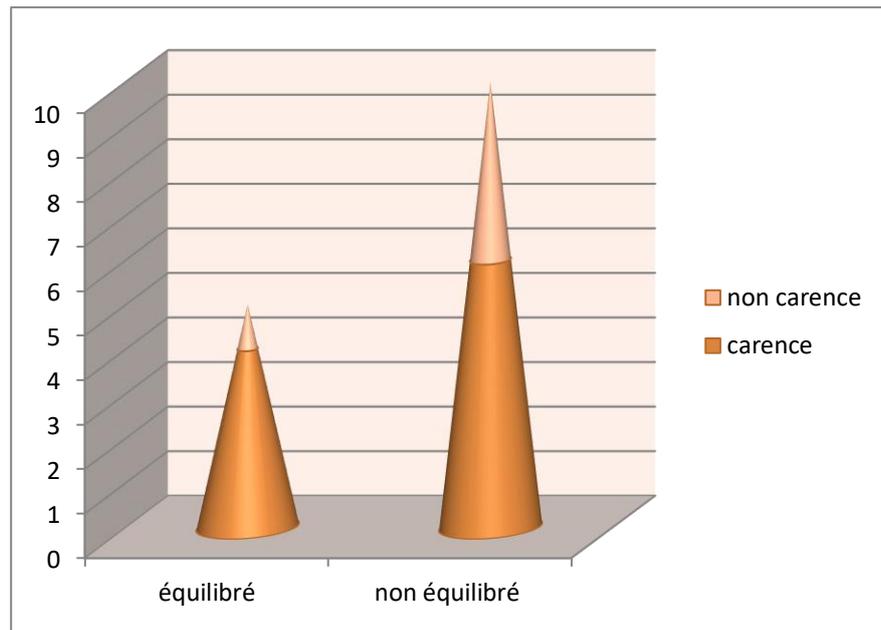
10- La répartition des patients selon la durée d'évolution de diabète et de vitamine D :



Graphe n°(10) : la répartition des patients selon la durée d'évolution de diabète et de vitamine D.

On remarque d'après ce graphe qui montre la répartition des patients selon la durée d'évolution de diabète et de vitamine D que la totalité des patients qui ont une durée de diabète entre 11 et 15 ans ou bien inférieur a 5 ans ont une hypovitaminose par contre ceux qui ont eu le diabète pendant plus de 16 ans ou bien entre 6 et 10 ans et même en début du diabète peuvent ne pas avoir une hypovitaminose

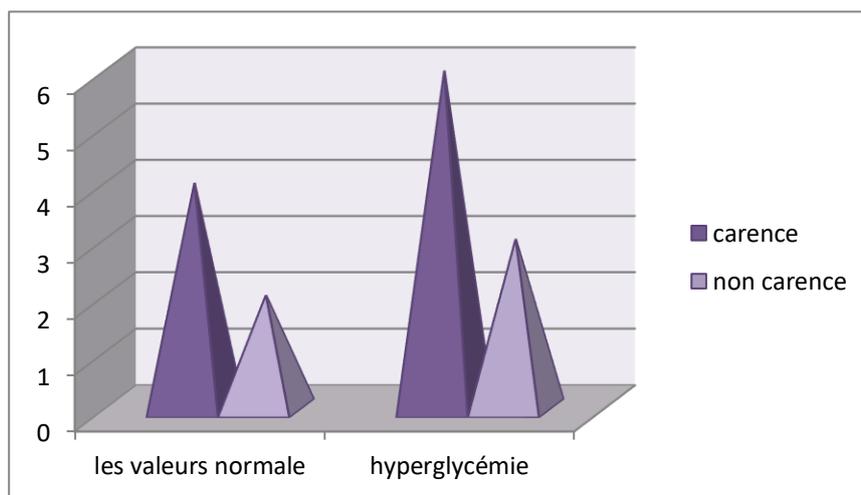
11- Répartition des patients selon le statut de vit D et l'équilibre de HBA1C :



Graph n°(11) : la Répartition des patients selon le statut de vit D et l'équilibre de HBA1C.

D'après ce qui montre le graphique ci-dessus concernant la relation entre le statut de vitamine D et l'équilibre on remarque de ceux qui on un HBA1C non équilibré peuvent ne pas avoir d'une hypovitaminose et vice versa.

12- Répartition des patients selon le statut de vitamine D et l'équilibre de la glycémie :

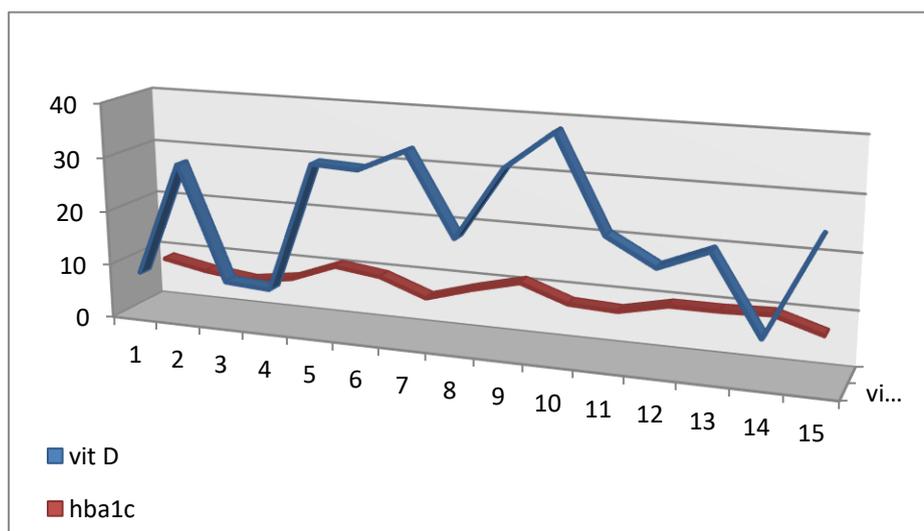


Graph n°(12) : la répartition des patients selon le statut de vitamine D et l'équilibre de la glycémie

Le graphe ci-dessus montre la répartition des patients selon le statut de vitamine D et l'équilibre de la glycémie, et on peut remarquer que dans les deux cas des valeurs du taux du glycémie le pourcentage de l'hypovitaminose est supérieur du ce des taux normaux.

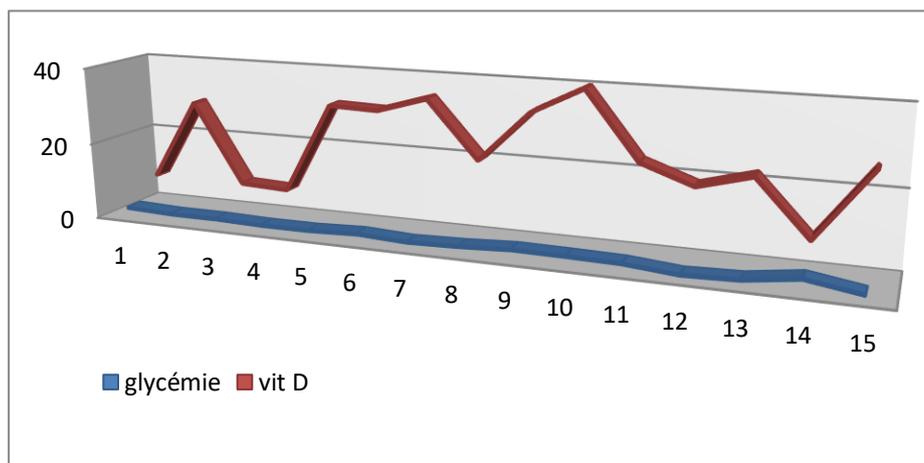
13- Le coefficient de corrélation Des taux du vitamine D et l'HBA1C :

(R= 0,1123747)



Graphe n°(13) : Le coefficient de corrélation Des taux de la vitamine D et l'HBA1C.

14- Le coefficient de corrélation Des taux de la vitamine D et les taux de la glycémie :



Graphe n°(14) : Le coefficient de corrélation Des taux du vitamine D et les taux du glycémie

Nous avons vu précédemment dans les statistiques ci-dessus les normes de vitamine D et les tests de diabète, avant de prendre des doses de vitamine D, et après une période de temps de 75 jours, nous avons ré analysé afin de voir l'évolution de l'état des patients.

15- La posologie de supplémentation de vitamine D

Le tableau montre les normes normales pour la vitamine D et la posologie de supplémentation vitamine D, Il correspond à la quantité de la somme de vitamine D ajouté pendant 75 jours de traitement

Tableau 4:la posologie de supplémentation de la vitamine D

les normes	la posologie de supplémentation vit D	de la somme de vit D ajouté
<8 ng/l	Chaque semaine une Ampoule de 200 000 Ui/ml+1000 Ui/ml par jours	2.075.000 Ui/ml
30-60 ng/l	Chaque 10 Jours une Ampoule de 200 000 Ui/ml+1000 Ui/ml par jours	1.475.000 Ui/ml
>60 ng/l	Chaque Mois une Ampoule +1000 Ui/ml par jours	275.000 Ui/ml

16- Développements posologiques avant et après la supplémentation :

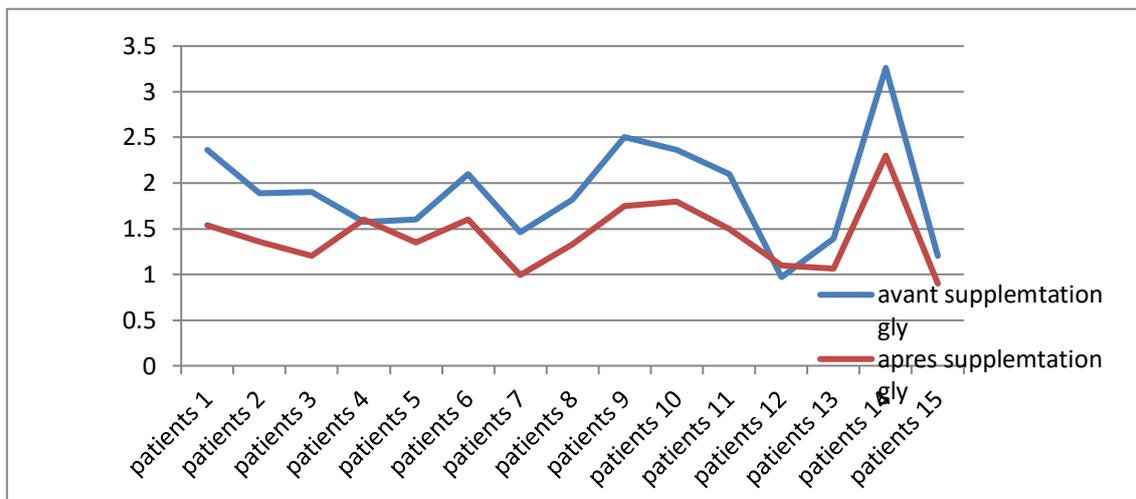
Le tableau ci-dessous montre l'évolution des doses de vitamine D et des tests de diabète avant et après le suivi de supplémentation de vitamine D, comme lui montre également les patients qui étaient à l'hôpital (hospitalisés) et les patients qui ont été traités à l'extérieur de l'hôpital :

Tableau5 : les valeurs de vitamine D et glucose après et avant la supplémentation

	Avant supplémentation			Après supplémentation		
	Les patients	Dosages Vit D	Dosages gly	Age	Dosages Vit D	Dosages gly
Les patients Hospitalisé	patients 1	<8.1 ng/l	2.36 g/l	64	21.9 ng/l	1.54
	patients 2	29.2 ng/l	1.89 g/l	81	38.2	1.36
	patients 3	<8.1 ng/l	1.90 g/l	58	53.1	1.20
	patients 4	7.54 ng/l	1.57 g/l	19	68.2	1.60
Les patients Externe	patients 5	31.20 ng/l	1.60	64	63.1	1.35
	patients 6	30.8 ng/l	2.10	81	68.3	1.60
	patients 7	34.7 ng/l	1.46	16	70.00	0.99
	patients 8	20.1 ng/l	1.82	62	59.3	1.33
	patients 9	33.1 ng/l	2.50	60	22.1	1.75
	patients 10	39.8 ng/l	2.36	69	65.7	1.80
	patients 11	23 ng/l	2.10	52	59.1	1.50
	patients 12	18.3 ng/l	0.97	42	55.3	1.10
	patients 13	21.9 ng/l	1.39	54	58.9	1.06
	patients 14	28 ng/l	3.26	61	42.7	2.30
	patients 15	7 ng/l	1.20	23	52.9	0.90

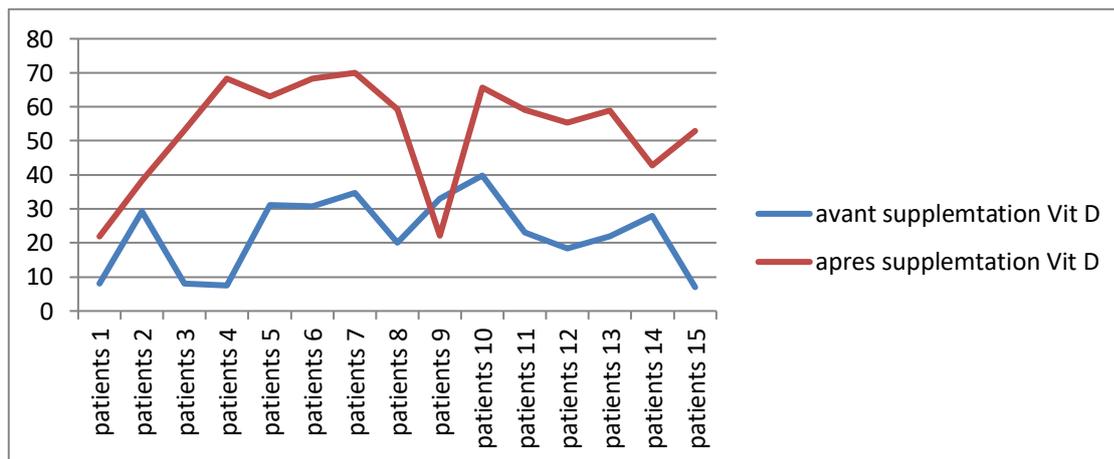
Dans le tableau 05, nous trouvons que 93,33% des patients ont une valeur de vitamine D supérieur à la valeur basale, après supplémentation en vitamine D. Les valeurs de la glycémie se sont améliorées dans 86, 66% des patients, cependant les valeurs des deux patients restants étaient légèrement supérieures. Le graphe 15 montre la concentration glycémiques des patients avant et apres supplémentation. 13,33% avaient une glycémie équilibrée au début de l'étude. Apres supplémentation de la vitamine, nous nous sommes trouvé avec 33,33% .Une baisse de glycémie importante, chez presque tous les patients, avec des diminutions allant de 0,25 jusqu'à 0,96.

17- Selon dosage de glycémie :



Graph n 15 : Les valeurs de la glycémie avant et après la supplémentation

18- Selon dosage de vitamine D:



Graph n 16 : valeurs de la vitamine D avant et après supplémentation

La courbe suivante exprime la différence en vitamine D avant et après supplémentation ,Où l'on constate qu'il y a des évolutions dans les critères en suivant les doses prescrites que nous avons évoquées précédemment et en poursuivant le traitement dans les 75 jours

Discussion de résultat

Notre étude est de type interventionnel descriptif, visant à mesurer la vitamine D 25 OH chez des patients diabétiques, et de voir l'impact de la supplémentation de la vitamine D chez ces patients sur l'amélioration de la glycémie, pendant une période de 75 jours. Nous avons trouvé que la vitamine D-25 OH basale, avaient une valeur inférieure à 30 ng/ml chez 66.66% des patients. Après supplémentation de la vitamine D, 13.33% seulement avaient une valeur inférieure à 30ng/ml. Les valeurs de la glycémie se sont améliorées chez 86, 66% des patients. Le pourcentage des patients avec une glycémie équilibrée est passé de 13.33% à 33.33%, après supplémentation de la vitamine D. Nous pouvons dire à ce stade que la baisse de la vitamine D, est caractéristique du diabète, et que la supplémentation en vitamine D, est favorable, avec une diminution de la glycémie, chez la majorité des patients.

Le diabète type 2 est une maladie lourde et contraignante au quotidien du patient, qui nécessite un contrôle continu, et une vigilance accrue. En plus des complications microvasculaires et macrovasculaires, la chronicité du diabète a des graves conséquences à long terme, sur la santé du patient. Pour cette raison, les cliniciens, les scientifiques et les acteurs de la santé, ne cessent de chercher des moyens, faciles à mettre en œuvre, pour améliorer la maladie diabétique. L'apport des vitamines et des oligoéléments, à des doses personnalisées, pourra être bénéfique dans le processus de l'insulinorésistance. L'objectif de notre étude, est d'améliorer la santé du diabétique, en jouant surtout sur l'abaissement de la glycémie et l'hémoglobine glyquée, et par conséquent, diminuer le taux d'hospitalisation, le taux de médication et la fréquence des urgences médicales chez les patients diabétiques.

La supplémentation en vitamine D peut abaisser la glycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2; elle est particulièrement efficace chez les personnes qui ont une carence en vitamine D et sont non obèses et carencées.

La plupart des publications réalisées à ce jour rapportent la haute prévalence de l'hypovitaminose D chez le diabétique de type 2. Dans notre population, le taux moyen de la 25OHD est de $14,62 \pm 10,66$ ng/mL, 66.66% de nos patients présentent une carence ou une insuffisance en vitamine D ce qui rejoint d'autres études. En effet, Yue et al. [62] a trouvé, dans une population coréenne comprenant 276 patients DT2, une concentration moyenne de 25OHD de $12,9 \pm 0,4$ ng/ml, avec une prévalence du déficit ou de la carence en Vitamine D de 98 %. De plus, la 25OHD est significativement plus basse chez les patients diabétiques comparativement au groupe contrôle (moyenne de la 25OHD de $15,4 \pm 0,5$ ng/ml ; $p < 0,01$). Dans l'étude japonaise de Suzuki et al. [63], la concentration moyenne de la 25OHD chez les

patients diabétiques était de $17,0 \pm 7,1$ ng/ml, mais n'était pas statistiquement différente de la population générale ($17,5 \pm 3,6$ ng/ml), avec une prévalence de l'hypovitaminose D < 20 ng/ml de 70,6 %. Dans l'étude de Safi et al. [64], la valeur moyenne de la 25OHD est de $10,95 \pm 6,99$ ng/ml et 98,1 % des patients présentent un déficit ou une carence en vitamine D. Dans une étude tunisienne d'Oueslati et al. [65] le taux moyen de vitamine D était de $9,31 \pm 7,7$ et 88% des patients présentaient une vitamine D basse. Nobécourt et al. [66] retrouvent également, dans une population diabétique française, une carence en vitamine D (< 30 ng/ml) dans 93 % des cas.

La moyenne de la glycémie à jeun de nos patients est relativement élevée, ceci est probablement dû au mode de vie (sédentarité) et aux habitudes alimentaires de notre population. Cependant, on n'a pas mis en évidence une association entre les taux de la vitamine D et la glycémie à jeun. Nos résultats concordent avec les études menées par Oueslati et al. [65] en Tunisie, Safi et al. [64] au Maroc. Contrairement à celle menée par Yu et al. [62] chez une population coréenne où ils ont eu une corrélation négative et significative. Une relation significative entre le statut en vitamine D et les taux d'HbA1c n'a pas pu être mise en évidence dans notre étude. Ces résultats sont similaires à ceux d'Oueslati et al. [65], Safi et al. [64] Minambres et al., Yiu et al. [70] Zoppini et al. [71]. Contrairement aux résultats de Yilmaz et al. [68], Yu et al. [62] Suzuki et al. [63] Aljabri et al. [72] qui ont pu démontrer une relation significative entre ces deux paramètres. L'absence de corrélation dans notre échantillon peut être expliquée par sa taille réduite. Un échantillon plus important est nécessaire pour affirmer ou nier la présence d'une association négative entre le taux de la vitamine D-25 OH et la glycémie à jeun et/ou l'hémoglobine glyquée chez les patients diabétiques. D'autre part, la médication quotidienne, à long terme, ne peut être sans conséquences, et peut être responsable de la diminution de la vitamine D. Certains médicaments, comme par exemple les corticoïdes au long cours ou les antirétroviraux entraînent le catabolisme de la 25OHD et du calcitriol. D'autres entrent en compétition avec son métabolisme qui passe par le CYP450, c'est le cas de certains anticonvulsivants, la Rifampicine, le lithium ainsi que les immunosuppresseurs [53]. L'âge aussi, a son poids, puisque la synthèse cutanée de la vitamine D sous l'effet des UVB diminue avec l'âge du fait de la diminution de la concentration de 7-DHC dans les couches profondes de l'épiderme. Ces résultats concordent avec certaines études (Yu et al. [62], Chonchol et al. [69], Velayoudom-Cephise et al. [67]) mais pas avec d'autres (Safi et al. [64]).

Quelques différences étaient observées entre les études cliniques, systématiques et méta-analytiques. La durée du traitement, la posologie, la saison de l'étude, la localisation géographique, l'âge des patients, les antécédents médicaux, ainsi que le statut basal des paramètres glycémiques, semblent jouer un rôle important de divergence de résultats.

L'absence de méthode standardisée pour le dosage de la vitamine D joue aussi un rôle important dans la divergence des résultats (Hanslik et Bourrion., 2020). Plusieurs techniques sont utilisées, l'ELISA, la chimiluminescence, la radio-immunologie..., ce qui limitent la comparaison des résultats.

La carence en vitamine D n'est pas observée juste dans le diabète, une prévalence élevée de carence en vitamine D a été signalée dans le monde, par des études, d'Amérique, d'Australie, d'Afrique et d'Asie (Wencai et al., 2020) (Chao et al., 2020) (Kim, 2016) (Chaudhary et al., 2016) (Yasuda et al., 2012) (Simsek et al., 2016) (Chahardoli et al., 2018) (Krysiak et al., 2016) (Pankiv IV et al., 2016) (Mazokopakis et al., 2015) (Managaraj et al., 2019). Une supplémentation en vitamine D peut s'avérer indispensable dans la majorité des cas.

Il est préférable de prescrire la vitamine D3 car la demi-vie de la 25OHD3 est nettement plus longue que celle de la 25OHD2 permettant de maintenir un statut vitaminique D satisfaisant plus longtemps. La réponse à la supplémentation en vitamine D dépend des concentrations initiales de 25OHD et de la quantité de masse grasse. Il faut utiliser des doses de vitamine D plus importantes chez les sujets obèses, âgés et les mélanodermes. Souberbielle et al. ont proposé de donner 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 2 mois si la concentration de 25OHD est égale ou inférieure à 10 ng/ml, pendant 6 semaines si la concentration est comprise entre 11 ng/ml et 20 ng/ml et pendant 4 semaines si elle est supérieure à 21 ng/ml [56]. Certaines indications quant à l'apport nécessaire en vitamine D pour maintenir une bonne santé ont été proposées, et on site :

- 400 UI/j sont suffisantes pour prévenir le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez l'adulte, mais pas assez pour atteindre les valeurs souhaitables de 25OHD.
- 700 à 1 000 UI/j représentent le minimum nécessaire pour réduire le risque de chutes chez les aînés et 400 à 800 UI par jour pour réduire le risque de fractures.

1 000 UI/j sont nécessaires pour que 50 % des adultes atteignent des niveaux 25OHD au-dessus de 75 nmol/L, et 2000 UI par jour pour que 85% à 90% des adultes atteignent ce seuil [57]. Bien qu'aucune supplémentation préventive n'est recommandée en dehors des Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) [58]. Les schémas de supplémentation en vitamine D chez

l'enfant sont classiquement les suivants : apports journaliers entre 0 et 18 mois (dose entre 600 et 1000 UI/j, doublée en cas de facteurs de risque de carence), puis apports journaliers ou ponctuels chez les enfants de 18 mois à 5 ans (1000 UI/j ou 100 000 UI tous les 3 mois) et enfin apports ponctuels de 5 à 13 ans (100 000 UI par an, à l'entrée de l'hiver). Pour tous les enfants de plus de 3 ans et les adolescents, les apports conseillés en vitamine D sont de 200 UI/j [59]. La vitamine D est potentiellement toxique. Les taux de toxicité se situent au-delà de 250 nmol/L. Il n'y a pas de risques de toxicité liés à la synthèse cutanée de vitamine D et l'intoxication est extrêmement rare. Elle engendre une hypercalcémie et une hyperphosphatémie, une hypercalciurie avec un risque de lithiase urinaire et de néphrocalcinose. Des cas d'hypersensibilité à la vitamine D ont été rapportés lors de l'administration de vitamine D chez des sujets souffrant de maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose et la tuberculose. Par ailleurs, les traitements par dérivé 1-hydroxylé de la vitamine D, échappant à la régulation physiologique, pourront avoir en cas de surdosage des conséquences, en particulier, rénales [55] [6061].

Conclusion :

Une hypovitaminose (Vit-D 25 OH inférieur à 30 ng/ml) fut observée chez la majorité de nos patients. Une supplémentation de la vitamine D pendant 75 jours, à des posologies différentes, a élevé le seuil de la Vit D-25 OH, et baissé la glycémie, chez la majorité des diabétiques.

La vitamine D peut être considérée comme une hormone dont les effets chez l'homme sont pléiotropes. Le seuil optimal en vitamine D, défini par un taux de 25(OH) VIT D devant être supérieur à 30 ng/ml est rarement, dans la plupart des études, y- compris les personnes saines, en bonne santé apparente. Il en résulte un déficit latent dans la population dont les répercussions sont vraisemblablement multiples. Ce déficit peut être à l'origine de problèmes de santé publique car il est présent chez toutes les catégories de la population.

Les résultats de notre étude semblent très intéressants, et ouvrent la voie pour d'autres travaux plus approfondis, avec un échantillon plus important, et avec d'autres investigations plus approfondies.

Références bibliographiques :

1. **Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M**, et al. Actualité sur les effets de la vitamine D 2009 ;
2. **Delhoménie M**. La vitamine D. Pratique en nutrition. 2011, 25: 44-47
3. **Yetley EA**. Assessing the vitamine D status of the US population. Am J Nutr 2008 ;88:558S.
4. **Vérier-Mine O**. Devenir maternel après un diabète gestationnel. Dépistage et prévention du diabète de type 2. Revue de la littérature. J Gynécol Obstet BiolReprod 2010; 39:299-321.
5. Vitamines, selsminéraux, oligoéléments - Par le **Dr Ph. Dorosz**
Le Nouveau guide des vitamines - Par T. Souccar et le Dr Jean-Paul Curtay
6. **J-C. Guillard**. Vitamines liposolubles (A, D, E et K). EMC - Endocrinologie-Nutrition 2009 :1-21
[Article 10-540-A-
7. **JF Landrier**. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. Cahiers de Nutrition et de Diététique. déc 2014 ; 49(6) :245-51.
8. **JC. Guillard**. La vitamine D. Paris : Lavoisier, 2015:13-64
9. **Brown AJ, Dusso AS, Slatopolsky E**. Vitamin D. Am J Physiol 1999; 277: F157-75. [Google Scholar]
10. **Cheng JB, Levine MA, Bell NH**, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 is a key vitamin D 25-hydroxylase. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 7711-5. [Google Scholar]
11. **Souidi M, Dubrac S, Parquet M, Lutton C**. Hepatic and extrahepatic sterol 27-hydroxylase: roles in cholesterol and bile acid metabolism and associated diseases. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 100-
12. **Prosser DE, Jones G**. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends Biochem Sci 2004; 29 : 664-73. [Google Scholar]
13. **Nykjaer A, Dragun D, Walther D**, et al. endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3 Cell 1999; 96 : 507-15. [Google Scholar]
14. **Leheste JR, Melsen F, Wellner M**, et al. Hypocalcemia and osteopathy in mice with kidney-specific megalin gene defect. FASEB J 2003 ; 17 : 247-9. [Google Scholar]
15. **Garabédian M**. La 1,25dihydroxyvitamine D et son récepteur. Rev Rhum 2000; 67 (suppl 2): 39-41. [Google Scholar]
16. **Miller WL, Portale AA**. Vitamin D 1 alpha hydroxylase. Trends Endocrinol Metab 2000; 11: 315-9. [Google Scholar]
17. **Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN**, et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. Trends Endocrinol Metab 2002 ; 13 : 100-5. [Google Scholar]

- 18. Schuessler M, Astecker N, Herzig G, et al.** Skin is an autonomous organ in synthesis, two-step activation and degradation of vitamin D3: CYP27 in epidermis completes the set of essential vitamin D3-hydroxylases. *Steroids* 2001 ; 66 : 399–408. [Google Scholar]
- 19. Post SM, Duez H, Gervois PP, et al.** Fibrates suppress bile acid synthesis via peroxisome proliferator-activated receptor- α -mediated downregulation of cholesterol 7 α -hydroxylase and sterol 27-hydroxylase expression. *ArteriosclerThrombVascBiol* 2001 ; 21 : 1840–5. [Google Scholar]
- 20. Chen W, Chiang JY.** Regulation of human sterol 27-hydroxylase gene (CYP27A1) by bile acids and hepatocyte nuclear factor 4 α (HNF4 α). *Gene* 2003 ; 313 : 71–82. [Google Scholar]
- 21. Quinn CM, Jessup W, Wong J, et al.** Expression and regulation of sterol 27-hydroxylase (CYP27A1) in human macrophages: a role for RXR and PPAR γ ligands. *Biochem J* 2005 ; 385 : 823–30. [Google Scholar]
- 22. Eloranta JJ, Kullak-Ublick GA.** Coordinate transcriptional regulation of bile acid homeostasis and drug metabolism. *Arch BiochemBiophys* 2005; 433: 397–412. [Google Scholar]
- 23. Armbrecht HJ, Hodam TL, Boltz MA.** Hormonal regulation of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase and 24-hydroxylase gene transcription in opossum kidney cells. *Arch BiochemBiophys* 2003; 409: 298–304. [Google Scholar]
- 24. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart PM.** 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *Mol Endocrinol* 2000; 25 : 141–8. [Google Scholar]
- 25. Schiavi SC, Kumar R.** The phosphatonin pathway: new insights in phosphate homeostasis. *Kidney Int* 2004; 65: 1–14. [Google Scholar]
- 26. Gao XH, Dwivedi PP, Omdahl JL, et al.** Calcitonin stimulates expression of the rat 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase (CYP24) promoter in HEK-293 cells expressing calcitonin receptor: identification of signaling pathways. *J Mol Endocrinol* 2004 ; 32 : 87–98. [Google Scholar]
- 27. Chen KS, DeLuca HF.** Cloning of the human 1 α , 25-dihydroxyvitamin D-3 24-hydroxylase gene promoter and identification of two vitamin D-responsive elements. *BiochemBiophys Acta* 1995 ; 1263 :1–9. [Google Scholar]
- 28. Murayama A, Kim M, Yanagisawa J, et al.** Trans repression by a liganded nuclear receptor via a bHLH activator through co-regulator switching. *EMBO J* 2004; 23:1598–608. [Google Scholar]
- 29. Pascussi JM, Robert A, Nguyen M, et al.** Possible involvement of pregnane X receptor-enhanced CYP24 expression in drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest* 2005; 115: 177–86. [Google Scholar]
- 30. RP. Heaney, RL. Horst, DM. Cullen, LA. G. Armas,** Vitamin D 3 Distribution and Status in the Body. *Journal of the American College of Nutrition.* Juin 2009; 28(3):252 6.
- 31 M. Courbebaisse, J-C. Souberbielle.** Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie & Thérapeutique.* avr 2011 ; 7(2) :118 38
- 32 S. Christakos, P. Dhawan, B. Benn, A. Porta, M. Hediger, GT. Oh, et al.** Vitamin D: Molecular Mechanism of Action. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1 Nov 2007; 1116(1):340 8.

- 33 J.-C. Souberbielle, D. Prié, M. Courbebaisse, G. Friedlander, P. Houillier, G. Maruani, E. Cavalier, C. Cormier.** Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Annales d'Endocrinologie.* déc 2008 ; 69(6) :501-10.
- 34 J.-C. Souberbielle, G. Maruani, M. Courbebaisse.** Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. *La Presse Médicale.* oct 2013 ; 42(10) :1343-50
- 35 M. Courbebaisse, J.-C. Souberbielle.** Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. *Néphrologie & Thérapeutique.* avr2011 ; 7(2):118-38.
- 36 K. Briot, M. Audran, B. Cortet, P. Fardellone, C. Marcelli, P. Orcel, al.** Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale.* janv.2009 ; 38(1):43-54.
- 37. M. Courbebaisse, Cormier, C.** Vitamine D et santé cardiovasculaire. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* déc2014 ; 49(6):267-72.
- 38 C. De Jaegera, P. Cherin.** Vitamine D : effets sur la santé. Recommandations de bon usage. *Médecine & Longévité.* déc2010 ; 2(4):182-99.
- 39. Souberbielle, J.-C.** Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* avr 2013;48(2):63-74.
- 40. Viard, J.-P.** Vitamine D et pathologies infectieuses. *Médecine Nucléaire.* oct2015 ; 39(5) :430-4.
- 41 :Dr Lyonel Rossant** 25/09/2019.
- 42. Wens J, Imran SA, Trahair LG,** 2020.
- 43 :Monnier L.** Diabétologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson, 2010
- 44:Féry F, Paquot N, Butler** [pathophysiology of type 2 diabetes]. *Rev Médicale Liège* 2005 ; 60: 361-8.
- 45:Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB.** Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:
- 46 : PRESCRIRE 2009.** Diététique du diabète de type 2. *Rev Prescrire,* 29, 120-126.
- 47. O Varenne, Joubert M, P Valensi, L Bordier** 2018.
- 48. Orssaud C, D Reccah, L Bordier, JM Krzesinski** avr 2019.
- 49. Gervais R, Young J, Wémeau JL** 2014.
- 50. AJ Scheen, P Lancellotti, Feldman-Billard S** avr 2019: 12(2):69-76.
- 51.** https://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/Type_2_CPG_French_0.pdf Consulté le 4 Avril 2020.
- 52. J.-C. Souberbielle, D. Prié, M. Courbebaisse, G. Friedlander, P. Houillier, G. Maruani, et al.** Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. *Annales d'Endocrinologie.* déc 2008 ; 69(6) :501-10.

- 53. Holick, M F.** Vitamin D Déficience. *N Engl J Med.* 2007 ; 16.
- 54. V. Personne, H. Partouche, J-C. Souberbielle.** Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *La Presse Médicale.* oct 2013 ; 42(10) :1334-42..
- 55.C. De Jaegera, P. Cherin. Vitamine D :** effets sur la santé. Recommandations de bon usage. *Médecine & Longévité.* déc 2010 ; 2(4) :182-99.
- 56. Souberbielle, J-C.** Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* avr 2013 ; 48(2) :63-74
- 57. Cheikh, O.** *LA VITAMINE D EST LA CLÉ DE TOUS LES MÉTABOLISMES.* 2016
- 58 J. Bacchetta, B. Ranchin, L. Dubourg, P. Cochat.** Vitamine D : un acteur majeur en santé ? *Archives de Pédiatrie.* déc 2010 ; 17(12):1687-95
- 59 M F. Holick, R M. Biancuzzo, T C. Chen, E K. Klein, A. Young, D. Bibuld, et al.** Vitamin D2 Is as Effective as Vitamin D3 in Maintaining Circulating Concentrations of 25-Hydroxyvitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 mars 2008 ; 93(3):677-81
- 60 J C. Souberbielle, G. Friedlander, A. Kahan, C. Cormier.** Actualité sur l'évaluation biologique du statut vitaminique D. Implications sur la prévention et la prise en charge de l'ostéoporose et d'autres maladies chroniques. *Revue du Rhumatisme.* mai 2006 ; 73(5):429-34
- 61. F. Hmami, A.Oulmaati, A.Amarti, M.-L.Kottler, A.Bouharrou.** Surdosage ou hypersensibilité à la vitamine D ? *Archives de Pédiatrie.* oct. 2014 ; 21(10):1115-9.
- 62. Yu JR, Lee SA, Lee J-G, Seong GM, Ko SJ, Koh G, et al.** Serum Vitamin D Status and Its Relationship to Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Chonnam Med J.* 2012 ;48(2): 108.
- 63. Suzuki A, Kotake M, Ono Y, Kato T, Oda N, Hayakawa N, et al.** Hypovitaminosis D in Type 2 Diabetes Mellitus: Association with Microvascular Complications and Type of Treatment. *Endocr J.* 2006 ;53(4):503-10
- 64. Safi S, Ouleghzal H, Khaldouni I, Hassikou H, Ballouch L, Bamou Y, et al.** Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains. *Médecine Mal Métaboliques.* 2015;(1):67-72.
- 65. Oueslati I, Khessairi N, Khiari K, Mchirgui N, Ben Abdallah N. P228.** Statut vitaminique D et équilibre glycémique chez les diabétiques de type 2. *Diabetes Metab.* mars 2015;41:A90-1
- 66. Nobécourt E, Diedisheim M, Radu A, Rotariu M, Boitard C, Laromiguière M, et al.** Carence en vitamine D chez les diabétiques. Conséquences sur le métabolisme phosphocalcique. *Diabetes Metab.* mars 2010;36:A62.
- 67. Velayoudom-Cephise F-L, Larifla L, Donnet J-P, Maimaitiming S, Deloumeaux J, Blanchet A, et al. P223 - .** Prévalence du déficit en vitamine D dans une population caribéenne de diabétique de type 2 : Association aux facteurs de risque cardiovasculaire. *Diabetes Metab.* mars 2011;37(1):A86.

- 68. Yilmaz H, Kaya M, Sahin M, Delibasi T.** Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients? *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* janv 2012;6(1):28-31.
- 69. Chonchol M, Scragg R.** 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int.* janv 2007;(2):134-9
- 70. Yiu Y-F, Chan Y-H, Yiu K-H, Siu C-W, Chan H-T, Li S-W, et al.** Vitamin D Deficiency is Associated with Depletion of Circulating Endothelial Progenitor Cells and Endothelial Dysfunction in Patients with Type II Diabetes ;1.
- 71. Zoppini G, Galletti A, Targher G, Brangani C, Pichiri I, Trombetta M, et al.** Lower levels of 25-hydroxyvitamin D 3 are associated with a higher prevalence of microvascular complications in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* avr 2015;3(1):1-7.
- 72. Aljabri KS, Bokhari SA, Song Q,.** Severe Vitamin D Deficiency in Saudi Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Obesity and Diabetes.* 19 août 2019;1(2):12-6.