



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

ANNEE 2017

THESE N°098

Statut de la vitamine D chez les diabétiques type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique.

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 26/05/2017

PAR

Mlle. Assia NISSOUL

Née le 23 Novembre 1990 à Salé

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES :

Vitamine D - Diabète type 2 - Rétinopathie Diabétique

JURY

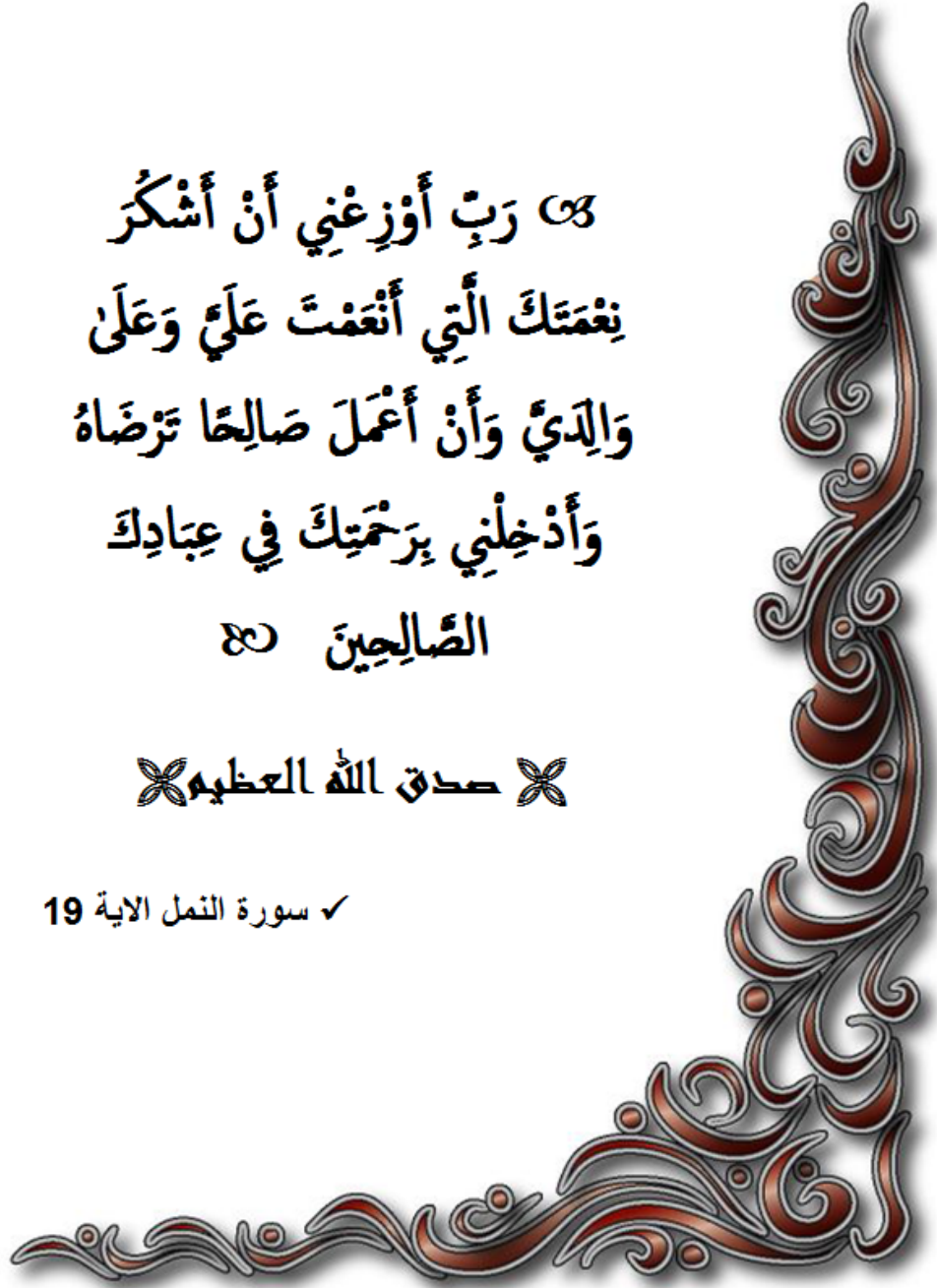
| | | |
|------|---|------------|
| Mme. | S. CHELLAK Professeur de Biochimie-chimie | PRESIDENTE |
| M. | H. BAIZRI Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques | RAPPORTEUR |
| M. | M. ZYANI Professeur agrégé de Médecine interne | } JUGES |
| M. | M. KRIET Professeur agrégé d'Ophtalmologie | |
| M. | A. BOUKHIRA Professeur agrégé de Toxicologie | |

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى
وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ
الصَّالِحِينَ

﴿ صدق الله العظيم ﴾

✓ سورة النمل الآية 19





Serment d'hippocrate

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je
m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.
Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes
malades sera mon premier but.*

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles
traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération
politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon
contraire aux lois de l'humanité.*

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





**LISTE
DES**

UNIVERSITE CADI AYYAD

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE
Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|-----------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------------|
| ABOULFALAH Abderrahim | Gynécologie- obstétrique | FINECH Benasser | Chirurgie – générale |
| ADERDOUR Lahcen | Oto- rhino- laryngologie | FOURAIJI Karima | Chirurgie pédiatrique B |
| ADMOU Brahim | Immunologie | GHANNANE Houssine | Neurochirurgie |
| AIT BENALI Said | Neurochirurgie | KISSANI Najib | Neurologie |
| AIT-SAB Imane | Pédiatrie | KRATI Khadija | Gastro- entérologie |
| AKHDARI Nadia | Dermatologie | LAOUAD Inass | Néphrologie |
| AMAL Said | Dermatologie | LMEJJATI Mohamed | Neurochirurgie |
| AMINE Mohamed | Epidémiologie- clinique | LOUZI Abdelouahed | Chirurgie – générale |

| | | | |
|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|
| ASMOUKI Hamid | Gynécologie- obstétrique B | MAHMAL Lahoucine | Hématologie - clinique |
| ASRI Fatima | Psychiatrie | MANOUDI Fatiha | Psychiatrie |
| BENELKHAIAT BENOMARRidouan | Chirurgie - générale | MANSOURI Nadia | Stomatologie et chirumaxillo faciale |
| BOUMZEBRA Drissi | Chirurgie Cardio- Vasculaire | MOUDOUNI Said Mohammed | Urologie |
| BOURROUS Monir | Pédiatrie A | MOUTAJ Redouane | Parasitologie |
| BOUSKRAOUI Mohammed | Pédiatrie A | MOUTAOUAKIL Abdeljalil | Ophthalmologie |
| CHABAA Laila | Biochimie | NAJEB Youssef | Traumato- orthopédie |
| CHELLAK Saliha | Biochimie-chimie | NEJMI Hicham | Anesthésie- réanimation |
| CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat | Radiologie | OULAD SAIAD Mohamed | Chirurgie pédiatrique |
| CHOULLI Mohamed Khaled | Neuro pharmacologie | RAJI Abdelaziz | Oto-rhino-laryngologie |
| DAHAMI Zakaria | Urologie | SAIDI Halim | Traumato- orthopédie |
| EL ADIB Ahmed Rhassane | Anesthésie- réanimation | SAMKAOUI Mohamed Abdenasser | Anesthésie- réanimation |
| EL FEZZAZI Redouane | Chirurgie pédiatrique | SARF Ismail | Urologie |
| EL HATTAOUI Mustapha | Cardiologie | SBIHI Mohamed | Pédiatrie B |
| EL HOUDZI Jamila | Pédiatrie B | SOUMMANI Abderraouf | Gynécologie- obstétrique A/B |
| ELFIKRI Abdelghani | Radiologie | TASSI Noura | Maladies infectieuses |
| ESSAADOUNI Lamiaa | Médecine interne | YOUNOUS Said | Anesthésie- réanimation |
| ETTALBI Saloua | Chirurgie réparatrice et plastique | ZOUHAIR Said | Microbiologie |

Professeurs Agrégés

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|------------------------|--|----------------------------|--|
| ABKARI Imad | Traumato-orthopédie B | EL KHAYARI Mina | Réanimation médicale |
| ABOU EL HASSAN Taoufik | Anesthésie- réanimation | EL MGHARI TABIBGhizlane | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| ABOUCHADI Abdeljalil | Stomatologie et chirmaxillo faciale | FADILI Wafaa | Néphrologie |
| ABOUSSAIR Nisrine | Génétique | FAKHIR Bouchra | Gynécologie- obstétrique A |
| ADALI Imane | Psychiatrie | HACHIMI Abdelhamid | Réanimation médicale |
| ADALI Nawal | Neurologie | HADEF Rachid | Immunologie |
| AGHOUTANE El Mouhtadi | Chirurgiepédiatrique A | HAJJI Ibtissam | Ophtalmologie |
| AISSAOUI Younes | Anesthésie - réanimation | HAOUACH Khalil | Hématologiebiologique |
| AIT AMEUR Mustapha | Hématologie Biologique | HAROU Karam | Gynécologie- obstétrique B |
| AIT BENKADDOUR Yassir | Gynécologie- obstétrique A | HOCAR Ouafa | Dermatologie |
| ALAOUI Mustapha | Chirurgie- vasculairepéripherique | JALAL Hicham | Radiologie |
| ALJ Soumaya | Radiologie | KAMILI EIOuafi EIAouni | Chirurgie pédiatrique B |
| AMRO Lamyae | Pneumo-phtisiologie | KHALLOUKI Mohammed | Anesthésie- réanimation |
| ANIBA Khalid | Neurochirurgie | KHOUCHANI Mouna | Radiothérapie |
| ARSALANE Lamiae | Microbiologie - Virologie | KOULALI IDRISSE Khalid | Traumato- orthopédie |
| ATMANE El Mehdi | Radiologie | KRIET Mohamed | Ophtalmologie |
| BAHA ALI Tarik | Ophtalmologie | LAGHMARI Mehdi | Neurochirurgie |

| | | | |
|-----------------------|---|-----------------------------|--------------------------|
| BAIZRI Hicham | Endocrinologie et maladies métaboliques | LAKMICHI Mohamed Amine | Urologie |
| BASRAOUI Dounia | Radiologie | LOUHAB Nisrine | Neurologie |
| BASSIR Ahlam | Gynécologie-obstétrique A | MADHAR Si Mohamed | Traumato-orthopédie A |
| BELBARAKA Rhizlane | Oncologiemédicale | MAOULAININE FadlMrabihrabou | Pédiatrie (Neonatalogie) |
| BELKHOU Ahlam | Rhumatologie | MATRANE Aboubakr | Médecine nucléaire |
| BEN DRISS Laila | Cardiologie | MEJDANEAbdelhadi | Chirurgie Générale |
| BENCHAMKHA Yassine | Chirurgieréparatrice et plastique | MOUAFFAK Youssef | Anesthésie - réanimation |
| BENHIMA Mohamed Amine | Traumatologie - orthopédie B | MOUFID Kamal | Urologie |
| BENJILALI Laila | Médecine interne | MSOUGGAR Yassine | Chirurgie thoracique |
| BENLAI Abdeslam | Psychiatrie | NARJISS Youssef | Chirurgiegénérale |
| BENZAROUEL Dounia | Cardiologie | NOURI Hassan | Oto rhino laryngologie |
| BOUCHENTOUF Rachid | Pneumo-phtisiologie | OUALI IDRISIMariem | Radiologie |
| BOUKHANNI Lahcen | Gynécologie-obstétrique B | OUBAHA Sofia | Physiologie |
| BOUKHIRA Abderrahman | Toxicologie | QACIF Hassan | Médecine interne |
| BOURRAHOUEAT Aicha | Pédiatrie B | QAMOUSS Youssef | Anesthésie-réanimation |
| BSISS Mohamed Aziz | Biophysique | RABBANI Khalid | Chirurgiegénérale |
| CHAFIK Rachid | Traumato-orthopédie A | RADA Nouredine | Pédiatrie A |
| DRAISS Ghizlane | Pédiatrie | RAIS Hanane | Anatomie pathologique |
| EL AMRANI MoulayDriss | Anatomie | RBAIBI Aziz | Cardiologie |
| EL ANSARI Nawal | Endocrinologie et maladies métaboliques | ROCHDI Youssef | Oto-rhino- laryngologie |

| | | | |
|--------------------------|--|---------------------|-----------------------------|
| EL BARNI Rachid | Chirurgie- générale | SAMLANI Zouhour | Gastro- entérologie |
| EL BOUCHTI Imane | Rhumatologie | SORAA Nabila | Microbiologie-virologie |
| EL BOUIHI Mohamed | Stomatologie et chirurgie maxillo faciale | TAZI Mohamed Illias | Hématologie- clinique |
| EL HAOUATI Rachid | Chirurgie Cardio vasculaire | ZAHLANE Kawtar | Microbiologie-virologie |
| EL HAOURY Hanane | Traumato-orthopédie A | ZAHLANE Mouna | Médecine interne |
| EL IDRISSE SLITINE Nadia | Pédiatrie | ZAOUI Sanaa | Pharmacologie |
| EL KARIMI Saloua | Cardiologie | ZIADI Amra | Anesthésie - réanimation |

Professeurs Assistants

| Nom et Prénom | Spécialité | Nom et Prénom | Spécialité |
|--------------------|---|---------------------------|---|
| ABDELFTTAH Youness | Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle | HAZMIRI Fatima Ezzahra | Histologie – Embryologie - Cytogénétique |
| ABDOU Abdessamad | Chirurgie Cardio vasculaire | IHBIBANE fatima | Maladies Infectieuses |
| ABIR Badreddine | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale | JANAH Hicham | Pneumo-phtisiologie |
| ADARMOUCH Latifa | Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène) | KADDOURI Said | Médecine interne |
| AIT BATAHAR Salma | Pneumo- phtisiologie | LAFFINTI Mahmoud Amine | Psychiatrie |
| ALAOUI Hassan | Anesthésie - Réanimation | LAHKIM Mohammed | Chirurgie générale |
| AMINE Abdellah | Cardiologie | LAKOUICHMI Mohammed | Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale |

| | | | |
|---------------------------|---|-----------------------|---|
| ARABI Hafid | Médecine physique et réadaptation fonctionnelle | LALYA Issam | Radiothérapie |
| ARSALANE Adil | ChirurgieThoracique | LOQMAN Souad | Microbiologie et toxicologie environnementale |
| ASSERRAJI Mohammed | Néphrologie | MAHFOUD Tarik | Oncologiemédicale |
| BELBACHIR Anass | Anatomie- pathologique | MARGAD Omar | Traumatologie - orthopédie |
| BELHADJ Ayoub | Anesthésie -Réanimation | MLIHA TOUATI Mohammed | Oto-Rhino - Laryngologie |
| BENHADDOU Rajaa | Ophtalmologie | MOUHADI Khalid | Psychiatrie |
| BENJELLOUN HARZIMI Amine | Pneumo-phtisiologie | MOUHSINE Abdelilah | Radiologie |
| BENNAOUI Fatiha | Pédiatrie (Neonatalogie) | MOUNACH Aziza | Rhumatologie |
| BOUCHENTOUF Sidi Mohammed | Chirurgiegénérale | MOUZARI Yassine | Ophtalmologie |
| BOUKHRIS Jalal | Traumatologie - orthopédie | NADER Youssef | Traumatologie - orthopédie |
| BOUZERDA Abdelmajid | Cardiologie | NADOUR Karim | Oto-Rhino - Laryngologie |
| CHETOUI Abdelkhalek | Cardiologie | NAOUI Hafida | Parasitologie Mycologie |
| CHRAA Mohamed | Physiologie | NASSIM SABAH Taoufik | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| DAROUASSI Youssef | Oto-Rhino - Laryngologie | OUEIAGLI NABIH Fadoua | Psychiatrie |
| DIFFAA Azeddine | Gastro-entérologie | REBAHI Houssam | Anesthésie - Réanimation |
| EL HARRECH Youness | Urologie | RHARRASSI Isam | Anatomie-patologique |
| EL KAMOUNI Youssef | MicrobiologieVirologie | SAJIAI Hafsa | Pneumo-phtisiologie |
| EL KHADER Ahmed | Chirurgiegénérale | SALAMA Tarik | Chirurgie pédiatrique |
| EL MEZOUARI El Moustafa | Parasitologie Mycologie | SAOUAB Rachida | Radiologie |

| | | | |
|----------------------|---|-----------------------------|--------------------------------------|
| EL OMRANI Abdelhamid | Radiothérapie | SEDDIKI Rachid | Anesthésie - Réanimation |
| ELQATNI Mohamed | Médecine interne | SERGHINI Issam | Anesthésie - Réanimation |
| ESSADI Ismail | Oncologie Médicale | SERHANE Hind | Pneumo-phtisiologie |
| FAKHRI Anass | Histologie- embryologiecytogénétique | TOURABI Khalid | Chirurgieréparatrice et plastique |
| FDIL Naima | Chimie de Coordination Bioorganique | ZARROUKI Youssef | Anesthésie - Réanimation |
| FENNANE Hicham | Chirurgie Thoracique | ZEMRAOUI Nadir | Néphrologie |
| GHAZI Mirieme | Rhumatologie | ZIDANE MoulayAbdelfettah | ChirurgieThoracique |
| GHOZLANI Imad | Rhumatologie | ZOUIZRA Zahira | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| Hammoune Nabil | Radiologie | | |



DEDICACES

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

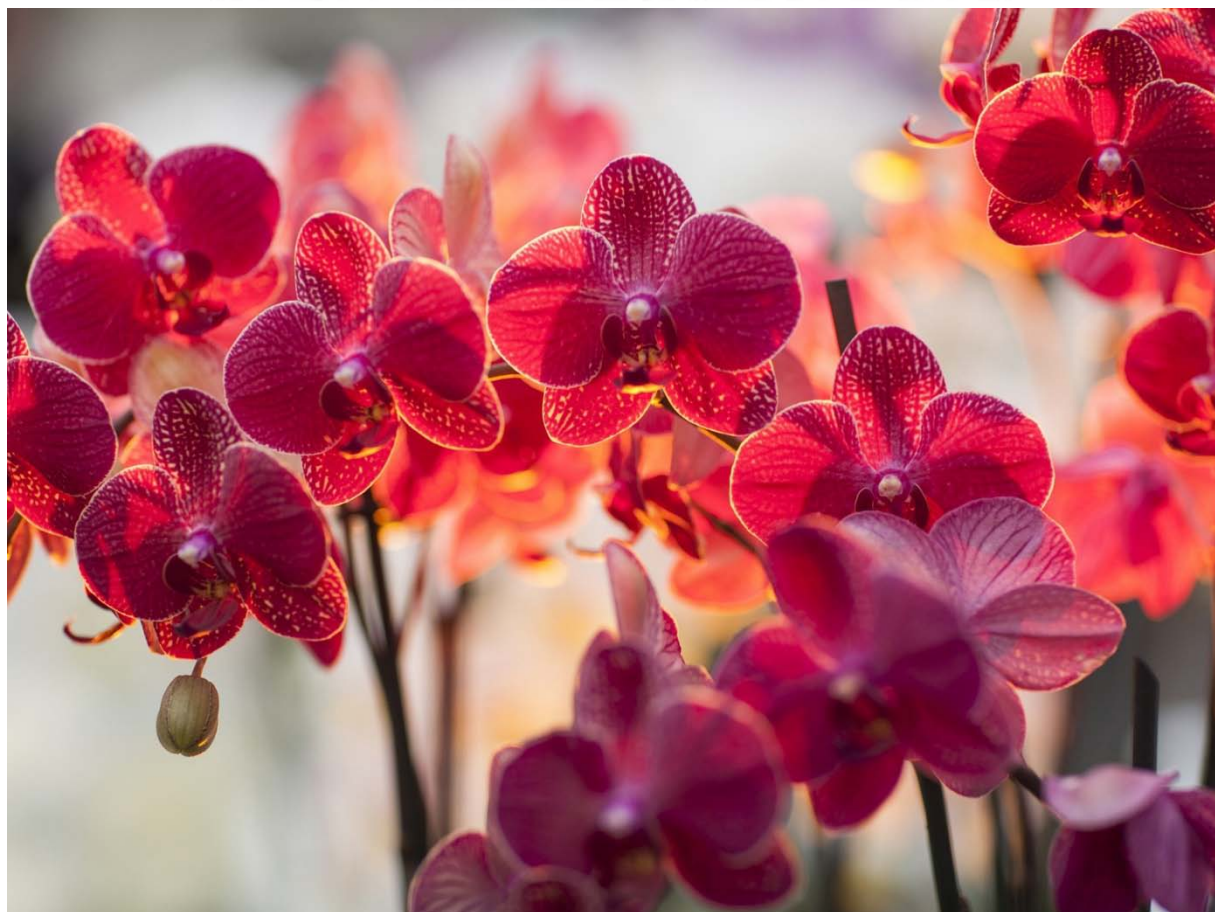
Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.

فَالصَّلَاةُ لِيْ وَكَيْفَ اِيْتَيْتَنِي الرَّسُوْلَ الطَّيِّبَ اِنَّا



A ma très chère MAMAN, Fatima DARROUJI.

Ma vie, ma joie et ma fierté.

A celle qui m'a mis au monde, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même.

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseil.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds.

Puisse ALLAH tout puissant te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance.

Puisse ALLAH le tout miséricordieux t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie reste illuminée pour toujours.



A mon très cher PAPA, Abdallah NISSOUL.

Mon âme, mon bonheur et mon idole.

Dont la vie est l'exemple du courage, de dévouement, d'honnêteté, de persévérance, du sacrifice et de militance.

Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir. Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

En ce jour ta fille espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir.

Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu resteras mon premier exemple.

Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à ton égard.

Pour tous tes encouragements et pour le réconfort qui n'ont cessé de m'épauler.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Puisse ALLAH tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur pour que notre vie reste illuminée pour toujours.



**A ma précieuse sœur SANA, et mes très chers frères, Mohammed
Hamza et le petit Mehdi.**

**En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments
fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.
Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.
Qu'ALLAH vous garde et vous guide vers le droit chemin.**

***A mes chers grands-parents maternels et paternels.
Pour toute la tendresse, les prières et les encouragements.
Puisse ALLAH tout puissant vous donne santé et longévité.***

A mon fiancé Soufiane BOUSSOUS et à ma belle-famille.

A la mémoire de ma chère tante RABIA, qui nous a quittés très tôt.



***A tous les membres de ma très chère famille NISSOUL et DARROUJI,
chacun avec son nom.***

***A tous ceux qui ont toujours cru en moi aux plus durs moments de ma
carrière et de mon parcours d'étudiant.***

A ceux sans qui je n'aurais jamais pu arriver là où j'en suis...

***A ceux qui ont toujours cru en mes capacités et qui ont toujours été
présents pour moi...***

***A ceux qui ont toujours prié pour moi durant toutes ces années
passées ...***

***Ceux à qui fièrement je leur dédie mon travail avec tout l'amour du
monde ...***

A vous, mes chères tantes Fatiha, Khadija, Majda et Fatima.

***A mes chers oncles, Abderrahmane, Mustapha, Abdelkrim, Abdelhak,
Hakim, Ettibari et Barek.***

A tous mes adorables cousines et cousins... !

A mon amie d'enfance Asma EL MOUTAWAKIL.

A la famille BILAL.

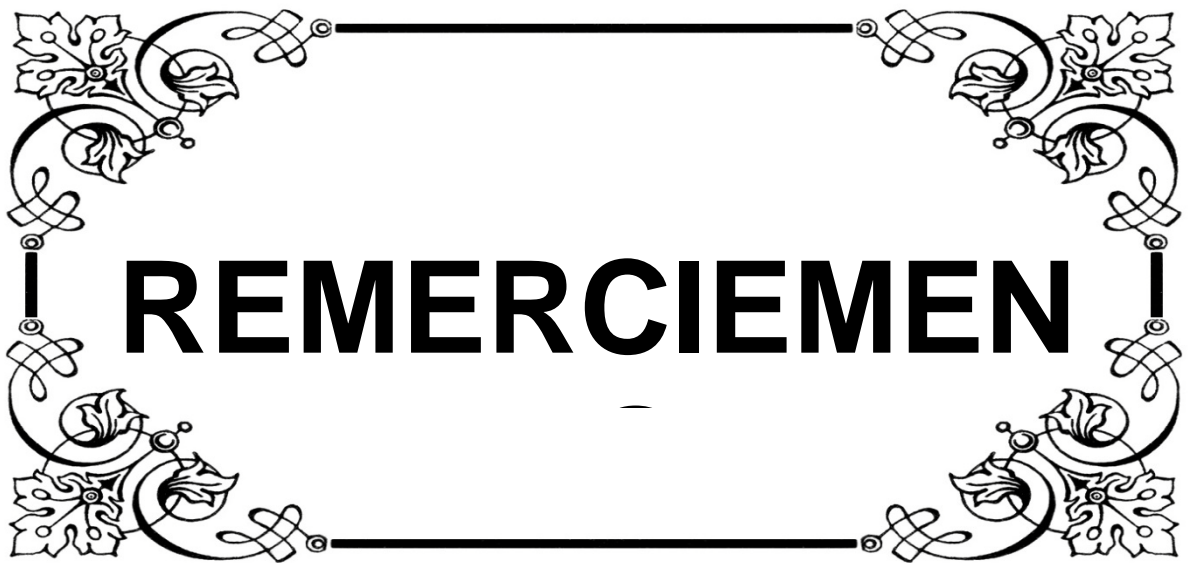
A ma meilleure copine Sara OUASSIL et sa petite Mayssam.

A tous mes amis sans exception, mes collègues et à ma promo 2009.

***À toute personne qui a contribué de près ou de loin à l'élaboration de
ce travail.***

A tous les diabétiques...


Merci à tous !



¡ REMERCIEMEN !

A nos MAITRES Professeurs siégeant au sein du jury
Je tiens à vous témoigner ma très respectueuse reconnaissance pour
avoir si volontiers accepté de siéger en ce jury.
Je vous remercie infiniment de me faire cet immense honneur, et de
m'éclairer de la diversité et la profondeur de vos connaissances et
méthodes respectives...



A notre maître et présidente de thèse :

Madame Saliha CHELLAK

***Professeur à la FMPM et chef de service de Biochimie-Toxicologie
de l'Hôpital Militaire Avicenne.***

***Je suis très sensible à l'honneur et au privilège que vous m'accordez en
acceptant aimablement de présider le jury de notre thèse.***

***Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre enseignement
lumineux durant nos années d'études et de vos conseils pour ce projet.
Veuillez chère maitre, trouver dans ce travail, le témoignage de notre
profond respect et de notre haute estime.***

A notre maître et rapporteur de thèse :

Monsieur Hicham BAIZRI

***Professeur agrégé à la FMPM et chef de service d'Endocrinologie
Diabétologie et Maladies métaboliques de l'Hôpital Militaire Avicenne.***

***Malgré vos multiples obligations, vous avez bien voulu accepter
d'encadrer ce travail. J'en suis profondément reconnaissante.***

***Vos orientations ont permis à ce travail de voir le jour. Vos remarques
judicieuses ont permis de l'affiner.***

Ce travail, c'est le vôtre. Il serait incongru de vous en remercier.

***Croyez seulement à notre sincère reconnaissance pour votre gentillesse
et votre disponibilité.***

Puisse Dieu combler votre vie de bonheur, santé et beaucoup de succès.

***A notre maitre et juge de thèse :
Monsieur Abderrahman BOUKHIRA
Professeur agrégé de Biochimie-Toxicologie de l'Hôpital Militaire
Avicenne.***

***Merci d'avoir accepté de siéger parmi notre jury.
Merci pour votre compétence qui n'a d'égale que votre gentillesse.
Merci pour votre profond humanisme.
Merci pour votre disponibilité.***

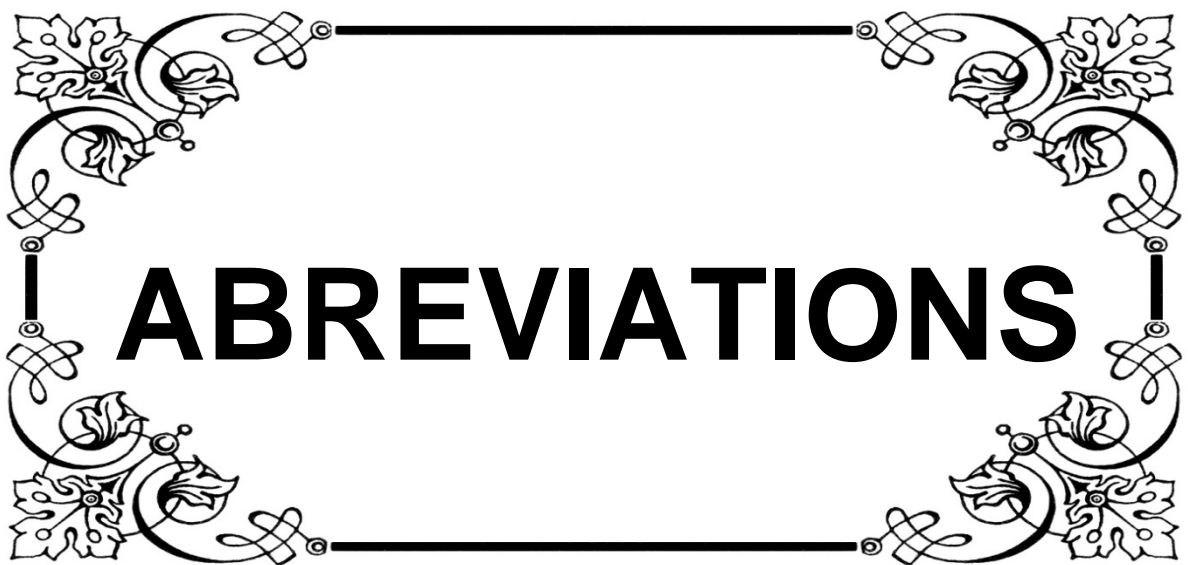
***A notre maitre et juge de Thèse :
Monsieur Mohamed KRIET
Professeur agrégé à la FMPM chef de service d'ophtalmologie de
l'Hôpital Militaire Avicenne.***

***Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger ce travail.
Nous avons apprécié votre accueil bienveillant, votre gentillesse ainsi
que votre compréhension.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre grande attention
et notre profond respect.***

***A notre Maitre, juge de thèse
Monsieur Mohammed ZYANI
Professeur agrégé à la FMPM et chef de service de Médecine Interne
de l'Hôpital Militaire Avicenne.***

***Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la
gentillesse avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce
travail.***

***Nous vous remercions ce grand honneur que vous nous faites.
Veuillez accepter, cher maître, ce travail avec notre grande estime et
haute vénération.***

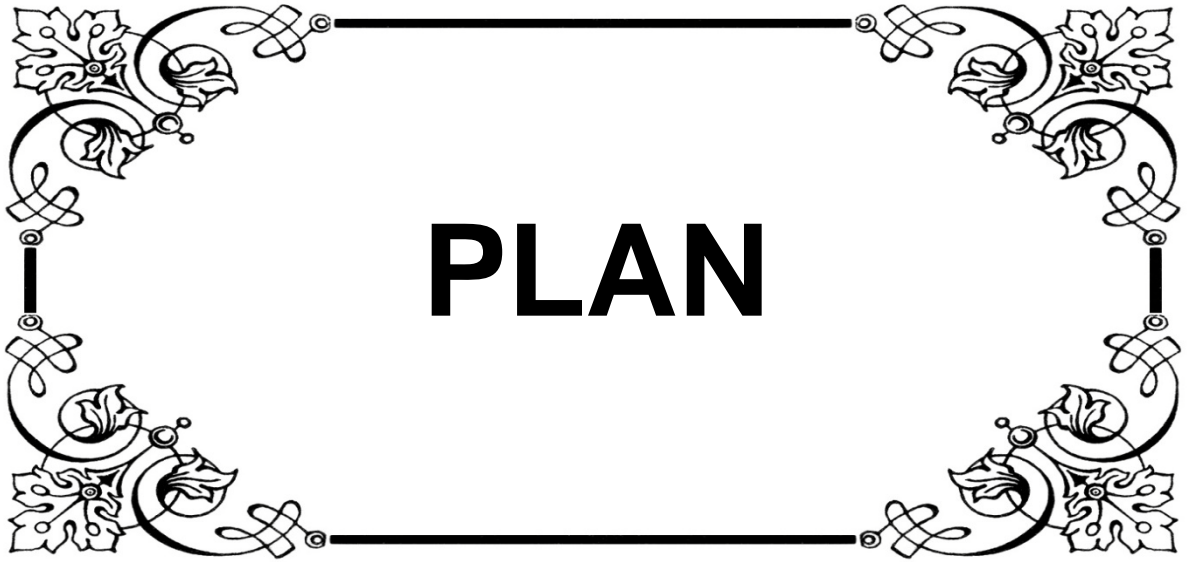


! ABREVIATIONS !

Liste des abréviations

| | |
|---------------|---|
| ADA | : American Diabetes Association. |
| ACE | : American College of Endocrinology. |
| AACE | : American Association of Clinical Endocrinologists. |
| ADO | : Antidiabétiques Oraux. |
| AOMI | : Artériopathie oblitérante des membres inférieures. |
| ATCD | : Antécédent. |
| AVC | : Accident vasculaire cérébral. |
| CEEDMM | : Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques. |
| CNOPS | : Caisse Nationale des Organismes de Prévoyance Sociale. |
| CT | : Cholestérol total. |
| DFG | : Débit de filtration glomérulaire. |
| DT1 | : Diabète type 1. |
| DT2 | : Diabète type 2. |
| EUA | : Excrétion urinaire d'albumine. |
| FAR | : Force Armée Royale. |
| FDCV | : Facteur de risque cardio-vasculaire. |
| FID | : Fédération Internationale du Diabète. |
| GAJ | : Glycémie à jeun. |
| Grp | : Groupe. |
| GRIO | : Groupe de Recherche et d'Information sur les Ostéoporoses. |
| HBA1C | : Hémoglobine glyquée. |
| HTA | : Hypertension artérielle. |
| IDM | : Infarctus de myocarde. |

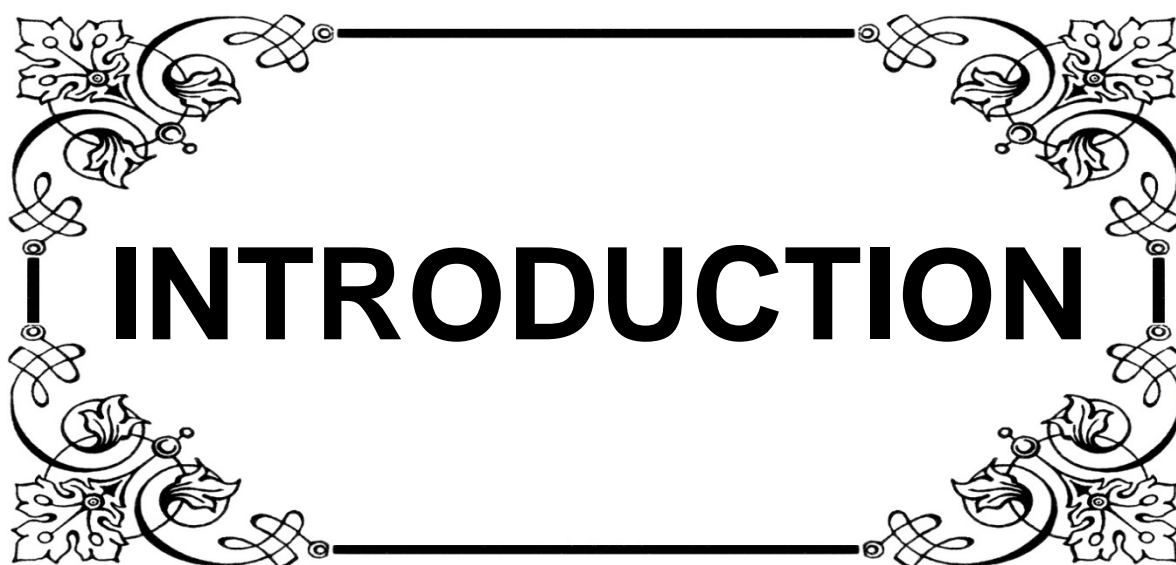
IMC : Indice de masse corporelle.
IOM : Institut Of Médecine.
MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease.
MHD : Mesures hygiéno-diététiques.
Nbr : Nombre.
NSE : Niveau socio-économique.
PTHi : Parathormone intacte.
RD : Rétinopathie diabétique.
SC : Surface cutanée.
TA : Tension artérielle.
TG : Triglycérides.
Vit D : Vitamine D.
VN : Valeur normale.



PLAN

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCTION | 01 |
| MATERIELS ET METHODES | 03 |
| I. Type et durée de l'étude | 04 |
| II. Collecte des données | 05 |
| III. Analyse des données | 08 |
| IV. Aspect réglementaire | 09 |
| RESULTATS | 10 |
| I. Données sociodémographique de la population | 11 |
| 1. Âge | 11 |
| 2. Sex-ratio | 11 |
| 3. Couleur de peau | 12 |
| 4. Niveau socioéconomique | 13 |
| 5. Couverture sociale | 13 |
| II. Les données cliniques de la population | 14 |
| 1. Mesures anthropométriques | 14 |
| 2. Facteurs de risques cardiovasculaires | 15 |
| 3. Histoire du diabète | 16 |
| III. Données biologiques de la population | 19 |
| 1. Statut de la 25 (OH) vitamine D | 19 |
| 2. Contrôle glycémique | 20 |
| 3. Bilan lipidique | 22 |
| 4. Excrétion urinaire albumine | 22 |
| 5. Débit de filtration glomérulaire | 24 |
| 6. Bilan phosphocalcique dans notre population | 26 |
| 7. PTHi et vitamine D | 26 |
| 8. Calcémie corrigée et vit D | 27 |
| IV. Caractéristiques des patients en fonctions du statut en vit D | 27 |
| 1. Âge | 27 |
| 2. Sexe | 28 |
| 3. IMC et statut de la vitamine D | 29 |
| 4. Couleur de peau | 29 |
| 5. Tension artérielle et statut de la vitamine D | 30 |
| V. Rétinopathie diabétique | 31 |
| 1. Rétinopathie diabétique dans notre échantillon | 31 |
| 2. Corrélation entre la rétinopathie diabétique et le statut en vitamine D | 32 |
| 3. Caractéristiques des patients en hypovitaminose avec ou sans rétinopathie diabétique | 33 |

| | |
|--|------------|
| DISCUSSION | 38 |
| I. Vitamine D et ses variations pathologiques | 39 |
| 1. Structure chimique et origine | 39 |
| 2. Sources et besoin nutritionnel en vitamine D | 40 |
| 3. Métabolisme et régulation | 44 |
| 4. Rôles physiologiques de la vitamine D | 48 |
| 5. Dosage de la vitamine D | 54 |
| 6. Carence, insuffisance et toxicité de la vitamine D | 56 |
| 7. Supplémentations médicamenteuses en vitamine D | 61 |
| II. Diabète type 2 | 69 |
| 1. Définition | 69 |
| 2. Epidémiologie | 71 |
| 3. Physiopathologie | 72 |
| 4. Facteurs de risque | 77 |
| 5. Complications | 80 |
| 6. Prise en charge | 90 |
| III. Vitamine D et diabète | 102 |
| 1. La vitamine D et DT2 | 102 |
| 2. Vitamine D et santé cardiovasculaire | 103 |
| 3. Vitamine D et prévention du diabète | 104 |
| 4. Le déficit en vitamine D et les complications macrovasculaires du diabète | 106 |
| 5. Le déficit en vitamine D et les complications microvasculaires du diabète | 107 |
| 6. Déficit en vitamine D et rétinopathie diabétique | 109 |
| IV. Discussion de la présente étude | 111 |
| CONCLUSION | 123 |
| ANNEXES | 125 |
| RESUMES | 130 |
| BIBLIOGRAPHIE | 137 |



! 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.

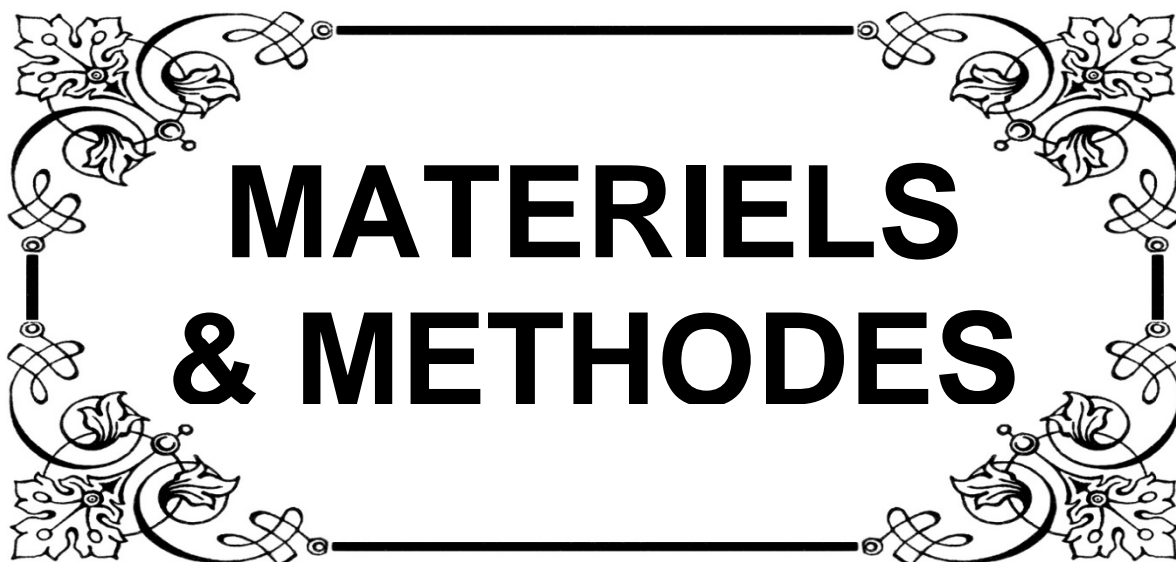
Cependant de nombreux travaux ont permis de mettre en évidence plusieurs fonctions extra osseuses de cette vitamine, lui conférant ainsi un rôle essentiel dans le fonctionnement de plusieurs organes et système cardiovasculaire, endocrinien et immunitaire [1,2].

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'insulino-sécrétion, l'insulino-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 d'évaluer le statut en vitamine D chez les diabétiques type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique, puis de décrire le statut en vitamine D chez ces patients et d'établir une corrélation entre la vitamine D et certains paramètres métaboliques et cardiovasculaires de cette population.



MATERIELS & METHODES

I. Type et durée d'étude :

Il s'agit d'une étude transversale portant sur une population de patient diabétique type 2 qui consiste à décrire le statut en vitamine D chez les diabétiques type 2 avec et /ou sans rétinopathies diabétiques.

Le recrutement a eu lieu en consultation aux services d'Endocrinologie Diabétologie et de Maladies Métaboliques et de Médecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech sur une période de 7 mois en 2016 (de mai à décembre).

❖ Population d'étude et échantillonnage :

▪ Population cible de l'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.

– Critères d'inclusions :

- Diabétique type 2.
- Age > 18ans.

– Critères d'exclusions :

- Diabète de type 1.
- Déficit en vitamine D.
- Patients sous supplémentation en vitamine D ou ayant une maladie de système associée.

- Insuffisance rénale ou diminution sévère du débit de filtration glomérulaire (DFG<30ml/min/1,73 m² SC).
- Maladie intéressant le métabolisme phosphocalcique comme ostéomalacie, Granulomatose.
- Maladie hépatique avancée.
- Femme enceinte.

II. 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 (voir annexe 1) :

Les paramètres cliniques étudiés sont :

- Sexe.
- Age.
- Couleur de peau.
- NSE a été déterminé selon la définition du haut-commissariat du plan marocain, qui se base sur le revenu mensuel (bas< 2800DH, moyen 2800–6736, HAUT>6736).
- Durée du diabète de type 2.
- Traitement actuel (notamment antidiabétiques oraux, insuline, antihypertenseurs, hypolipémiants).
- Antécédents.
- Habitudes toxiques.
- Tabac.
- Facteurs de risques cardiovasculaires ont été obtenus par questionnaire (annexe 1).

Puis un examen clinique détaillé a été fait :

- Poids du patient.
- Taille.
- Calcul de l'IMC (IMC = masse en kg/taille en m²), selon la classification de l'OMS :
 - Dénutrition ou anorexie : moins 16,5 kg/m².
 - Maigreur : 16,5–18,5 kg/m².
 - Corpulence normal : 18,5–25 kg/m².
 - Surpoids : 25–30 kg/m².
 - Obésité modérée : 30–35 kg/m².
 - Obésité sévère : 35–40 kg/m².
 - Obésité morbide : Plus de 40 kg/m².
- Mesure de la pression artérielle (on considère comme hypertendu tout patient présentant une tension artérielle systolique \geq 140 mm Hg, et/ou une tension artérielle diastolique \geq 90 mm Hg ou sous traitement antihypertenseur).

❖ **Bilan biologique :**

Un bilan biologique et un examen ophtalmologique 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 70 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 <10 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%.
- Créatinine (VN de 7 à 14 mg/l), nous avons calculé le débit de filtration glomérulaire par la formule MDRD (exprimé en ml/min/1,73 m² SC).
 - Groupe 1 (stade 1) : DFG ≥ 90 ml/min/1,73m² (%).
 - Groupe 2 (stade 2) : DFG ≥ 60 et < 89 ml/min/1,73 m²(%).
 - Groupe 3 (stade 3) : DFG entre 30 et < 59 ml/min/1,73 m²(%).
 - (NB : les patients ayant un DFG < 30 ml /min/1.73m² sont exclus de l'étude).
- L'excrétion urinaire d'albumine est mesurée par le ratio albuminurie sur créatininurie :
 - Groupe 1 : Normal < 30 mg/g créatinine.
 - Groupe 2 : micro albuminurie positive : ≥ 30 et < 300 mg/g créatinine.
 - Groupe 3 : macro albuminurie (≥ 300 mg/g créatinine).
- Les autres dosages comprennent :
 - Glycémie à jeun (VN : 0,72 et 1 g/l).
 - Cholesterol total (VN: 1.35–2.07 g/l).
 - Triglycérides (VN : 0.22–1.6 g/l).
 - HDL cholesterol (VN: 0.35–0.65 g/l).

- LDL cholestérol (VN: 0.6–1.4 g/l).
- L'acide urique (VN : 36 à 70 mg/l).
- Albuminémie. (VN : 35–50 g/l).
- Calcémie. (VN : 90–104 mg/l).
- Calcul de la calcémie corrigée.

(Calcium corrigé = calcium total + 0.02 x (40 – albumine)

- Phosphatémie. (VN : 27,18–46,87 mg/l).
- PTHi. (VN : 15 à 65ng /L).

❖ **Examen ophtalmologique :**

Par ailleurs un examen ophtalmologique a été demandé pour tous les patients à la recherche d'une rétinopathie diabétique, et pour définir le stade de la rétinopathie diabétique si présente (annexe 2).

❖ **Recherche des complications :**

La recherche d'autres complications dégénératives diabétiques a été réalisée par l'interrogatoire (insuffisance coronaire, angine de poitrine, insuffisance cardiaque), et l'examen clinique.

III. 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 au laboratoire d'épidémiologie médicale de la faculté de médecine et de pharmacie de Marrakech, Université CADY AYAD.

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 quantitatives.

Dans un deuxième temps, les variations entre les deux groupes avec rétinopathie et sans rétinopathie ont été calculées pour chacune des variables cliniques et paracliniques.

Pour les variables représentées en proportions de catégories, les comparaisons ont fait appel au test Chi-carré et au test de Fisher exact.

Le seuil de signification a été fixé à 0,05.

IV. Aspects réglementaire :

Cette étude est un sujet de thèse accepté par le comité de thèses de la FMPM. L'étude a pris en compte le consentement écrit et éclairé du patient, de son anonymat ainsi que la confidentialité des données. Les autorisations d'accès aux dossiers ont été accordées par le chef de service.



RESULTATS

Cent trente patients ont été recrutés initialement dans cette étude. Trente patients ont été exclus en raison d'un bilan incomplet. Il reste donc 100 participants inclus dans l'analyse.

I. Les données sociodémographiques de la population :

6. Âge :

Notre population a une médiane d'âge de 54,50 ans avec des extrêmes allant de 27ans à 80 ans. (Figure 1)

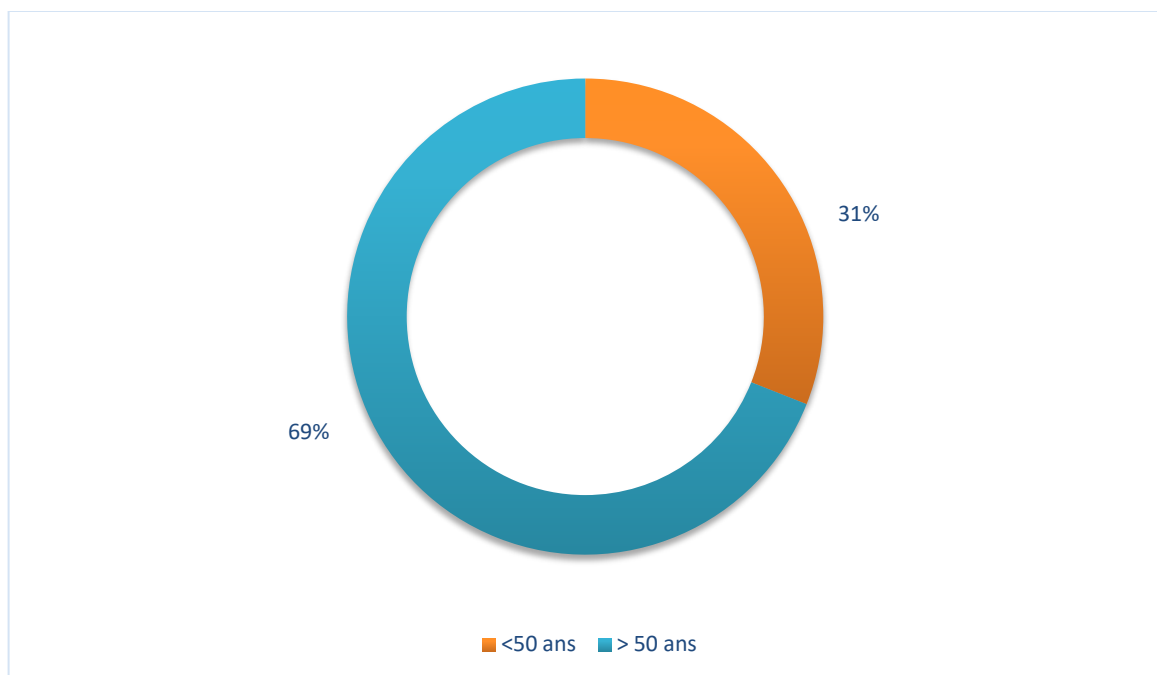


Figure 1 : Répartition des patients en fonctions de l'âge.

7. Sex-ratio :

Dans cette population générale de 100 patients diabétiques type 2, il y a 51 femmes et 49 hommes. (Figure 2)

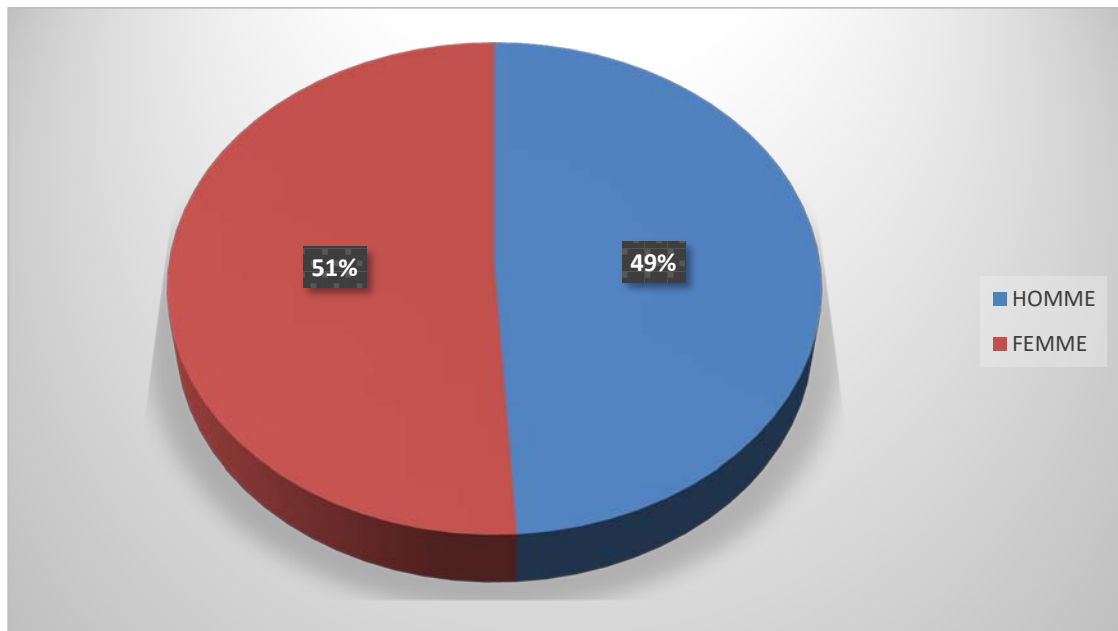


Figure 2 : La répartition de l'échantillon selon le sexe.

8. Couleur de peau :

Dans notre échantillon il y a 71.7% de patients ayant une couleur de peau brune, avec 19.2% sont de couleur blanche et seul 9% sont de couleur noire. (Figure 3)

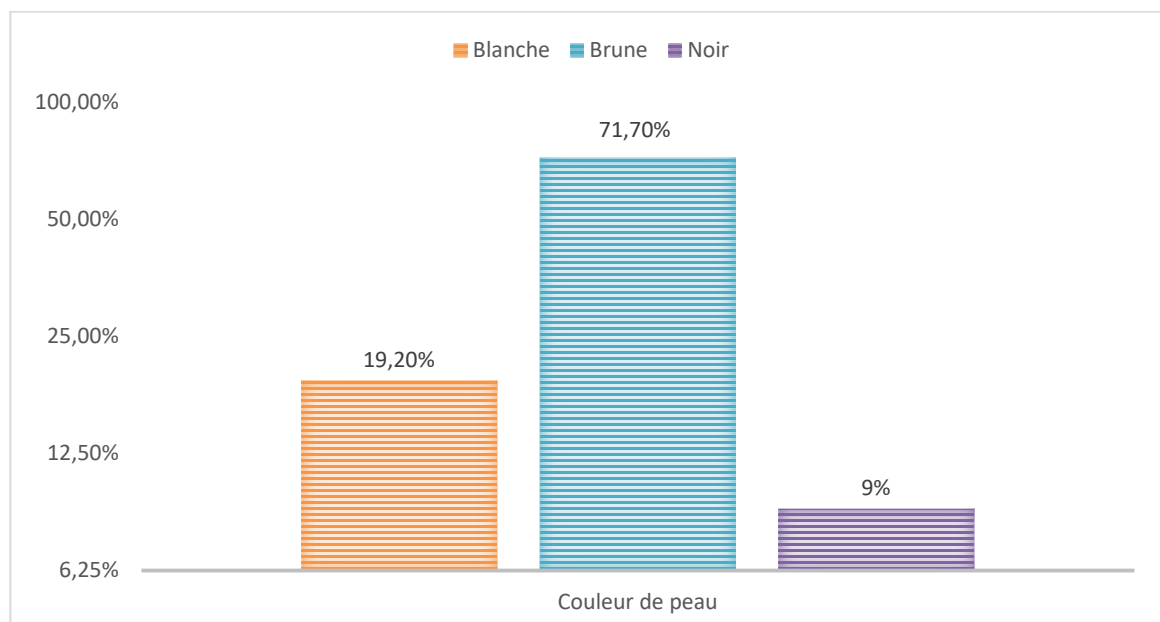


Figure 3 : Répartition de la population d'étude en fonction de la couleur de peau.

9. Niveau socioéconomique :

Cinquante pour cent des patients sont de niveau socioéconomique moyen. (Figure 4)

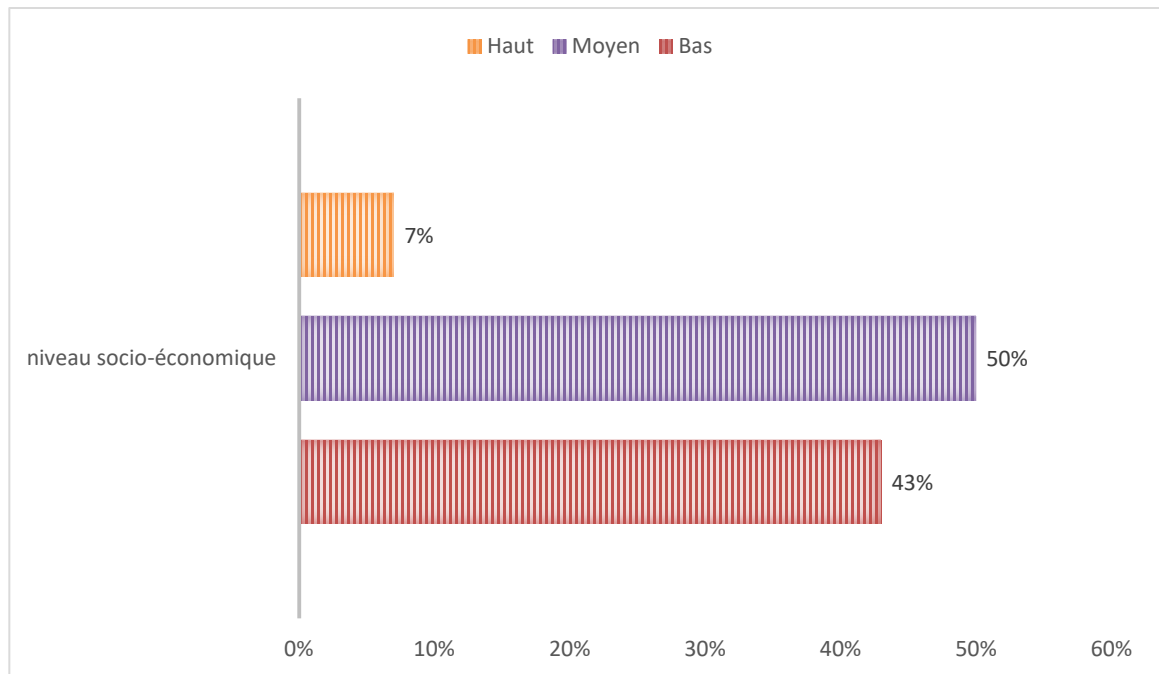


Figure 4 : Répartition de la population d'étude en fonction du NSE.

10. Couverture sociale :

La totalité des patients recrutées avait une couverture médicale et environ 90% des patients étaient des mutualistes des FAR. (Figure 5)

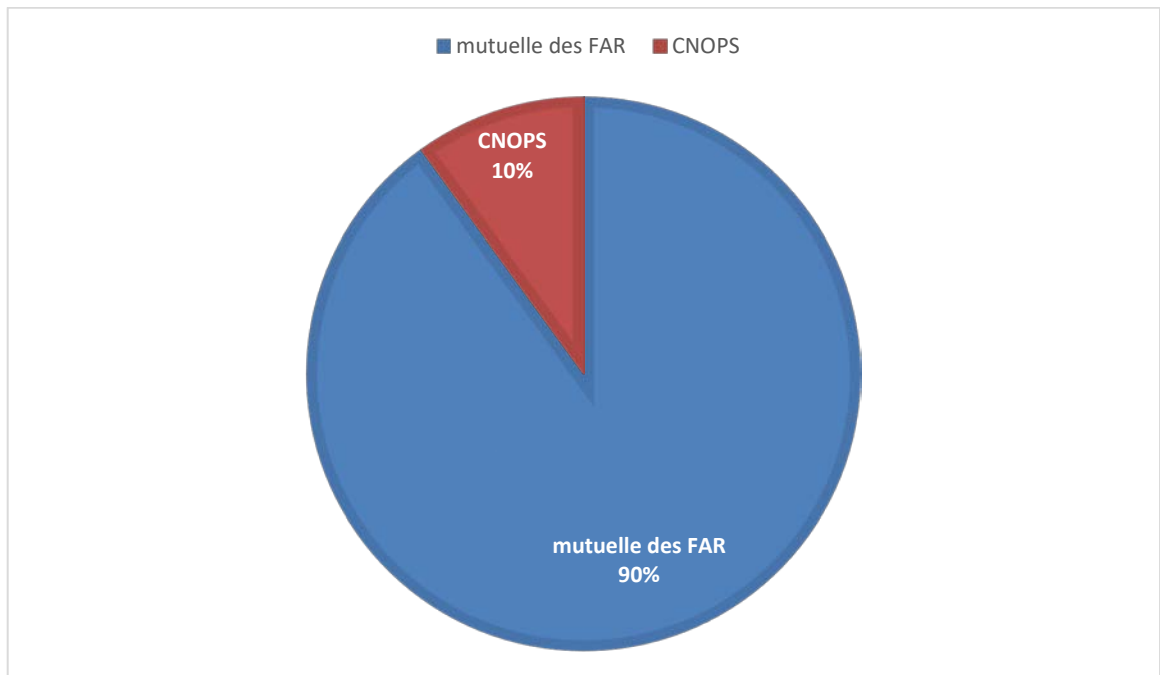


Figure 5 : Répartition de la population d'étude selon le type de couverture sociale.

II. Les données cliniques :

4. Mesures anthropométriques :

- Taille :

La taille moyenne de nos patients était de $1,68 \pm 0,73$ (1,45–1,88) m.

- Poids :

La moyenne du poids dans notre population est de $77,9 \pm 9,23$ (47–120) kg.

- IMC :

L'IMC, dans notre population, était en moyenne de $27,40 \pm 3,68$ (19–49) kg/m².

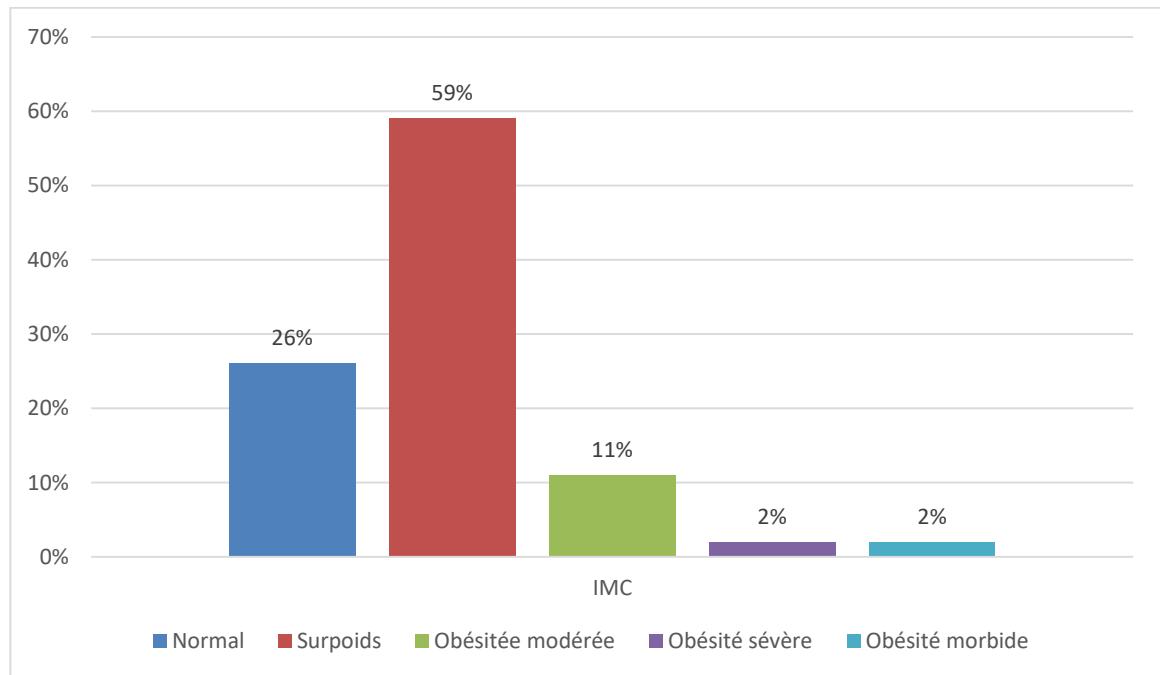


Figure 6 : Répartition des patients en fonction de l'IMC.

- Tour de taille :

Le tour de taille moyen, dans notre population, est de 93.51 ± 17.10 cm.

5. Facteurs de risques cardiovasculaires : (Figure 7)

- HTA : une HTA connue a été retrouvée chez 41% des patients.
- Dyslipidémie : une dyslipidémie a été retrouvée chez 48% de nos patients.
- Tabagisme : seulement 7% de nos patients était tabagique ou sevrés depuis moins de 3 ans.

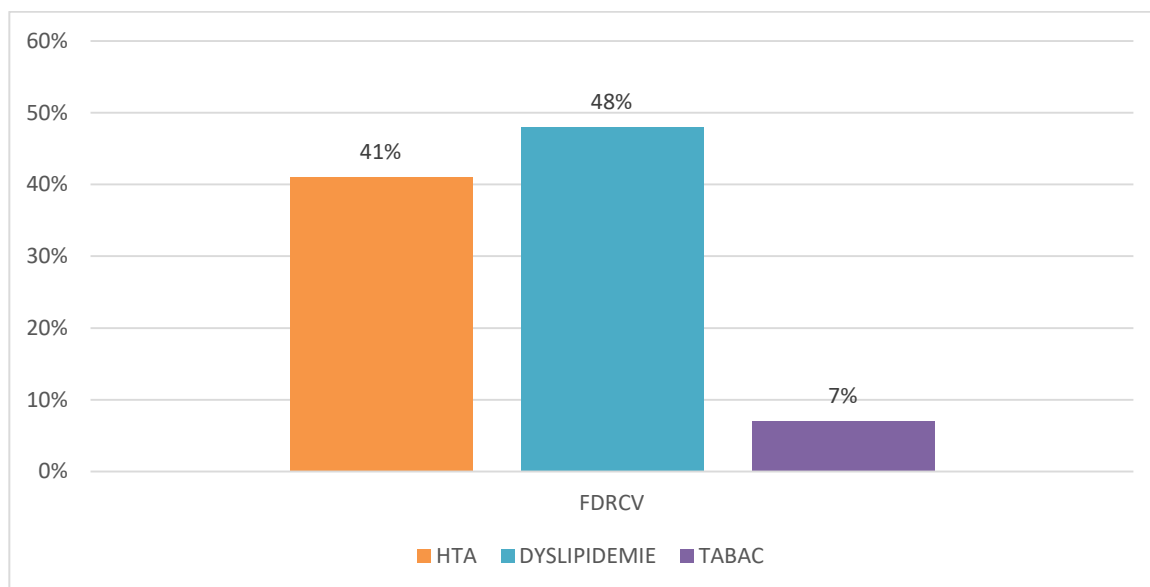


Figure 7 : Répartition des FDCVs dans notre échantillon.

6. Histoire du diabète :

3.1. Ancienneté du diabète :

La moyenne pour l'ancienneté du diabète de type 2 de notre population a été de 8,5 ans avec une durée minimale d'un an et maximale de 32ans. (Figure 8)

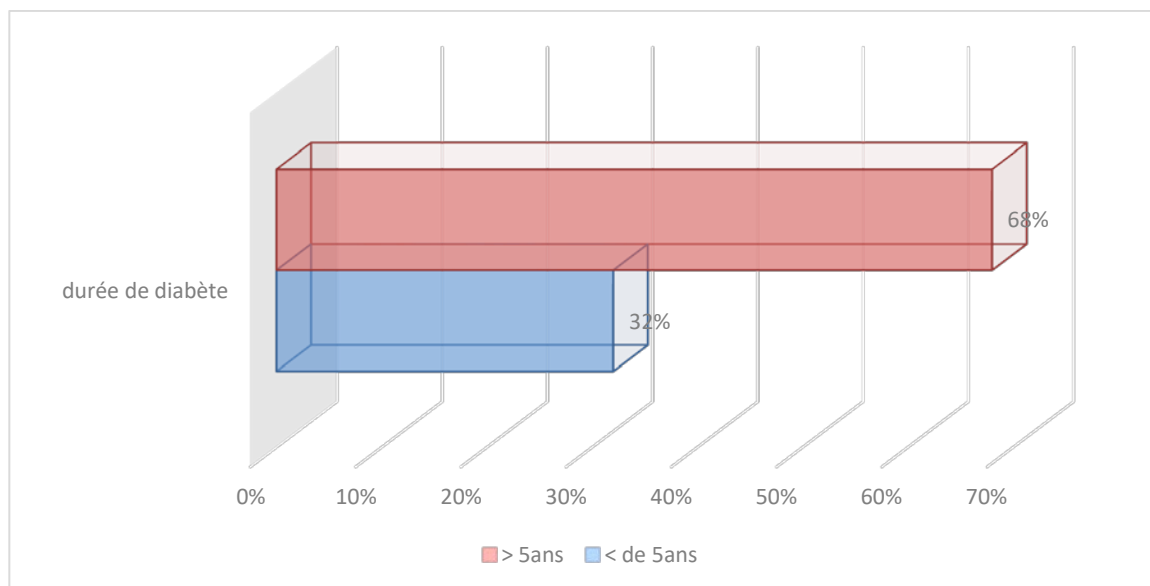


Figure 8 : Répartition de la population d'étude selon la durée du diabète.

3.2. Equilibre glycémique :

Dans notre population, la moyenne de la glycémie à jeun est de : $1,76 \pm 0,81$ g/l et la valeur moyenne de l'HbA1c (%) est de $7,75 \pm 1,55$.

3.3. Traitement :

La prise en charge du diabète de type 2 chez nos patients repose sur des mesures hygièno- diététiques seules ou en association avec des antidiabétique oraux et/ou en association avec l'insuline.

Les patients connus hypertendu étaient sous antihypertenseurs.

Les patients avec une dyslipidémie étaient mis sous hypolipémiants. (Figure 9)

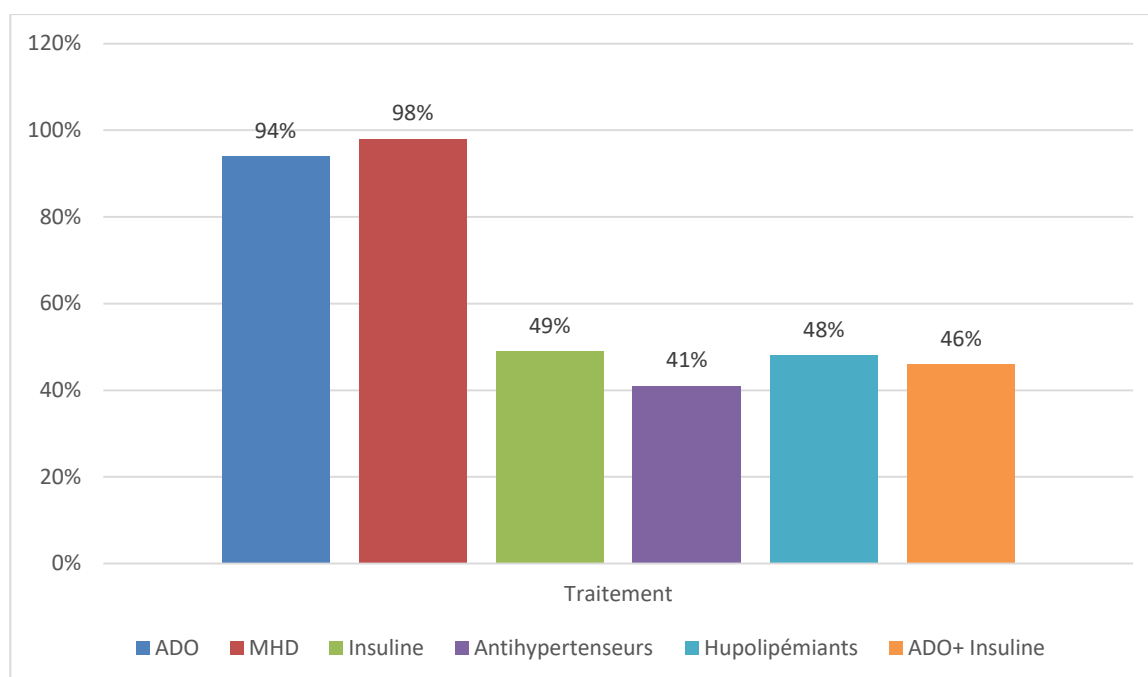


Figure 9 : Répartition des patients selon le type de traitement.

3.4. Complications dégénératives :

3.4.1 Micro-angiopathies :

Dans notre échantillon 33 % des diabétiques de type 2 ont une rétinopathie, 30 % ont une néphropathie, et seul 24% ont une neuropathie, (Figure 10).

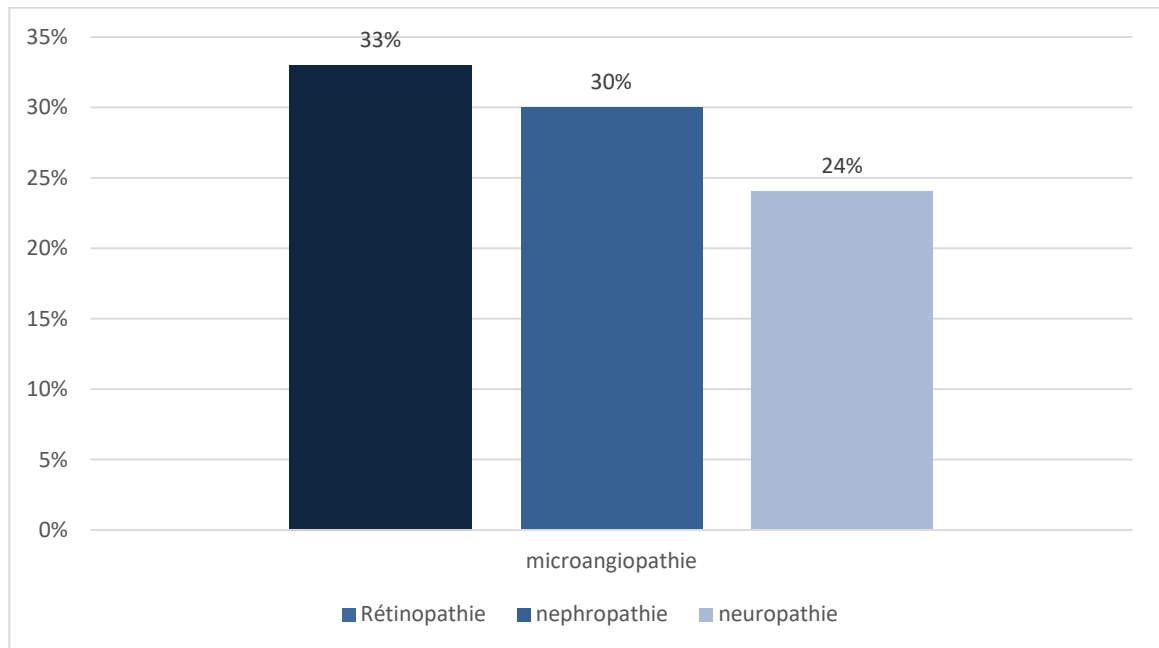


Figure 10 : Répartition des micro-angiopathies dans notre échantillon.

3.4.2 Macro-angiopathies :

Dans notre population 17% patients avaient eu un IDM, 5% avaient une AOMI et 4% avaient un AVC, (Figure 11).

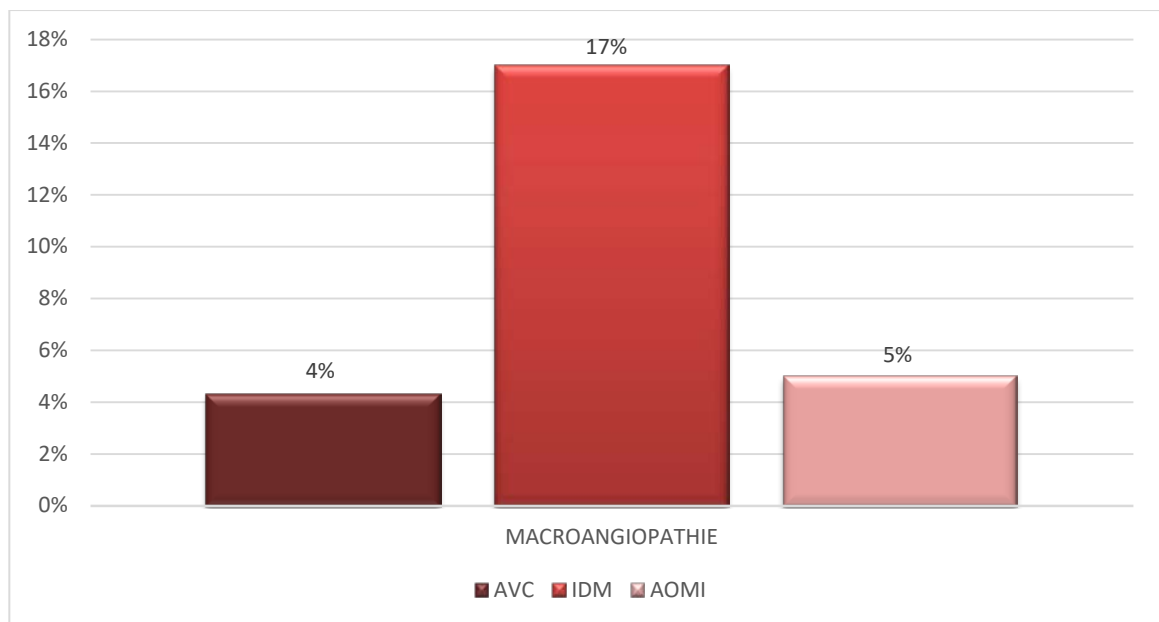


Figure 11 : Répartition des macro-angiopathies dans notre population.

III. Les données biologiques :

9. Statut de la 25 (OH) vitamine D :

La médiane de la 25 OH Vitamine (D2-D3) dans notre population était de 14,98 ng/ml avec une valeur minimale de 2 ng/ml et maximale de 70 ng/ml.

1.1. Répartition des patients en fonction du niveau sérique en vit D :

Seul 6 patients présentent des taux optimaux de vitamine D, avec une valeur moyenne de : 48,98 ng/ml.

Les 94 patients restants, présentent un déficit ou une carence en vitamine D.

Ces patients ont été classés en 3 groupes en fonction du statut de la vitamine D.

(Figure 12)

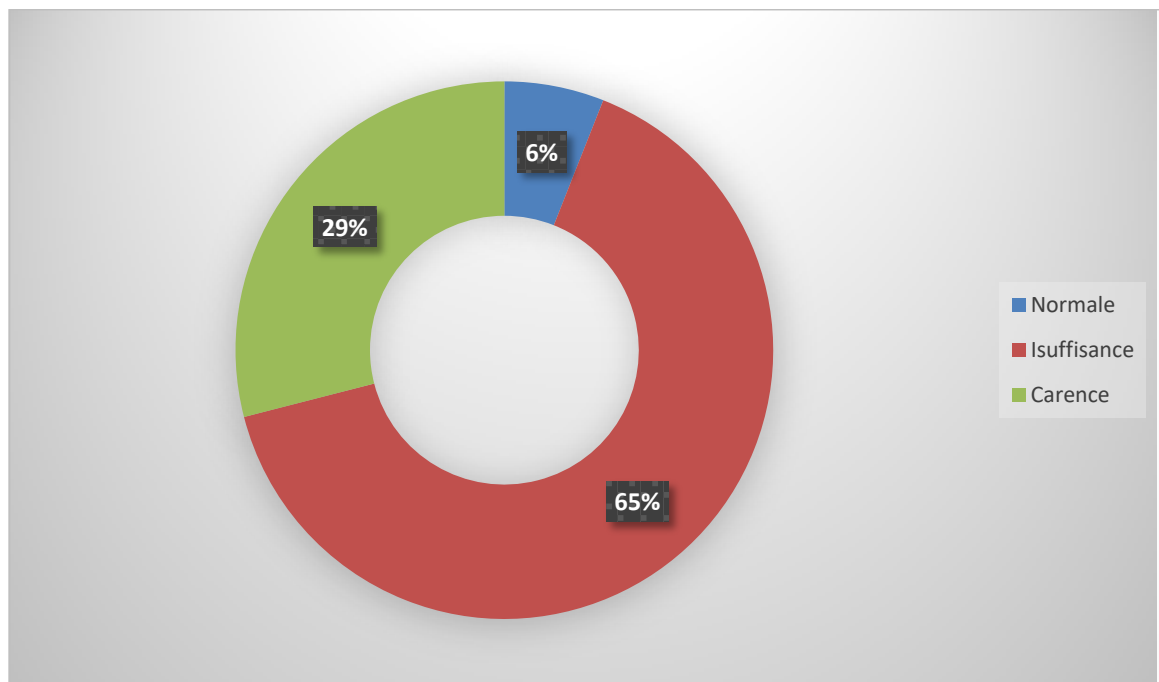


Figure 12 : Répartition des patients en fonction du statut du vit D.

1.2. Les moyennes du 25 (OH) vitamine D par groupe :

- **Groupe1** : Normale 30–70 ng/l ; avec une moyenne de la vitamine D de $48,98 \pm 14,03$ ng /ml.
 - **Groupe2** : insuffisance 10–30 ng/l ; avec une moyenne de la vitamine D de $18,16 \pm 4,89$ ng/ml.
 - **Groupe 3** : Carence <10 ng/l ; avec une moyenne de la vitamine D de $6,54 \pm 2,26$ ng/ml.
- (Figure 13)

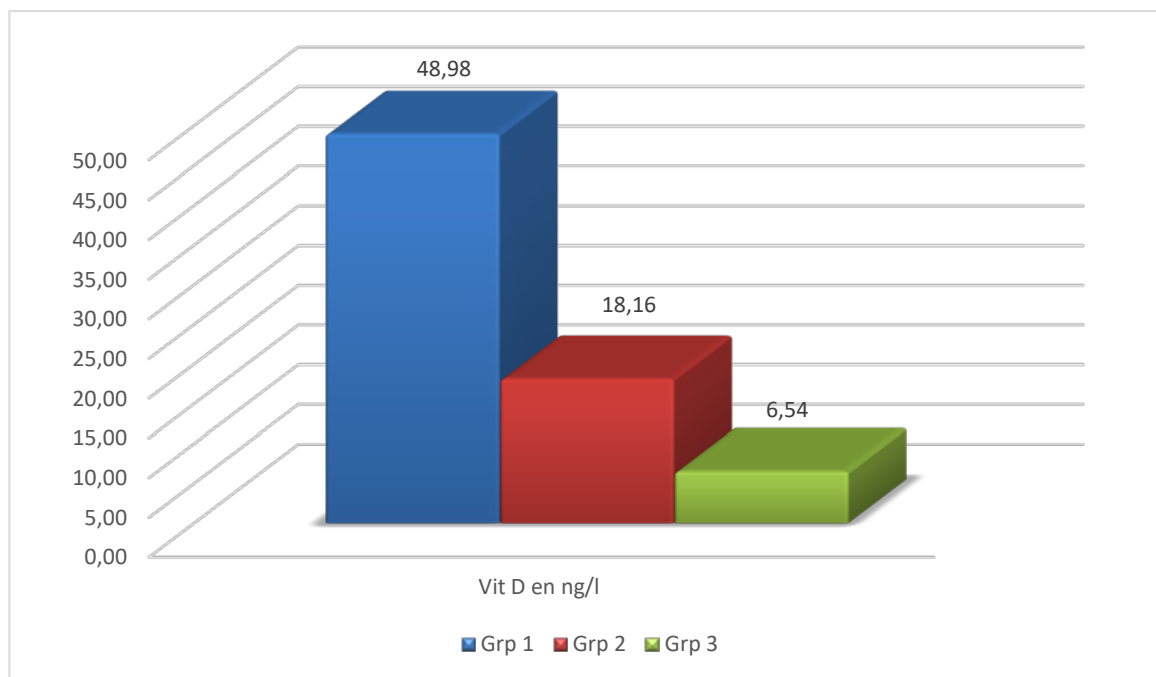


Figure 13 : Niveau sérique de la vitamine D dans notre population.

10. Contrôle glycémique :

2.1. HBA1C :

Les patients diabétiques de type 2 ont été classés en trois groupes en fonction de leurs taux d'hémoglobineA1c, Groupe 1 < 7% ; Groupe 2: 7 à <9% ; Groupe 3 \geq 9%. (Figure 14)

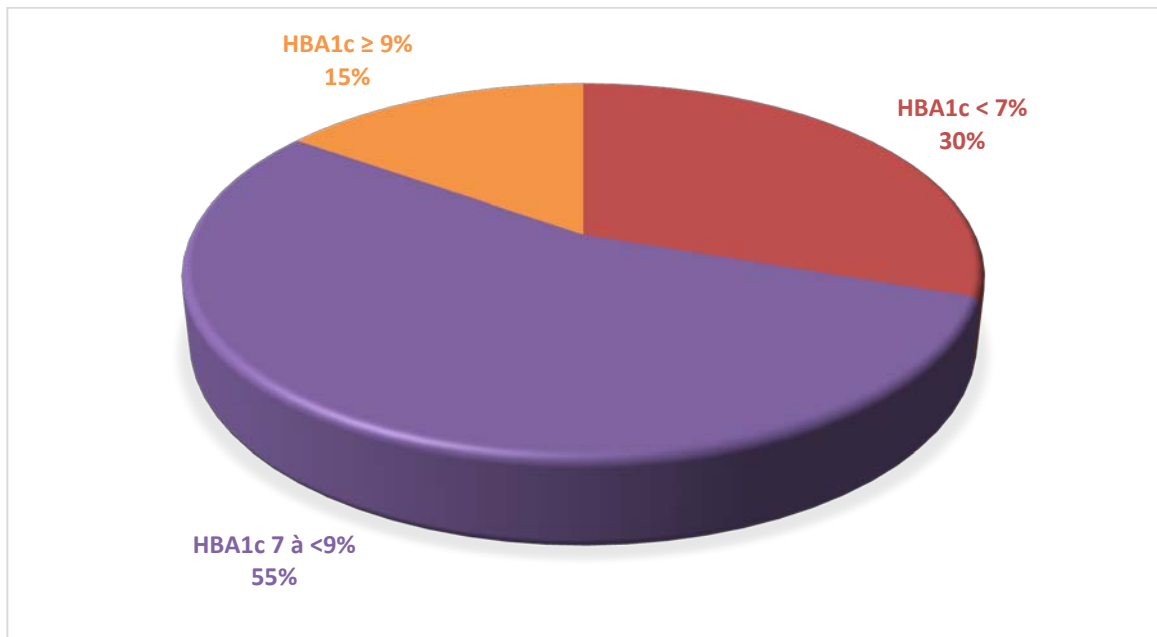


Figure 14 : Répartition des patients en fonction de la valeur de l'HbA1C.

2.2. HbA1C et la vitamine D :

La valeur moyenne de la vitamine D ne diffère pas de manière significative entre les 3 groupes. (Figure 15)

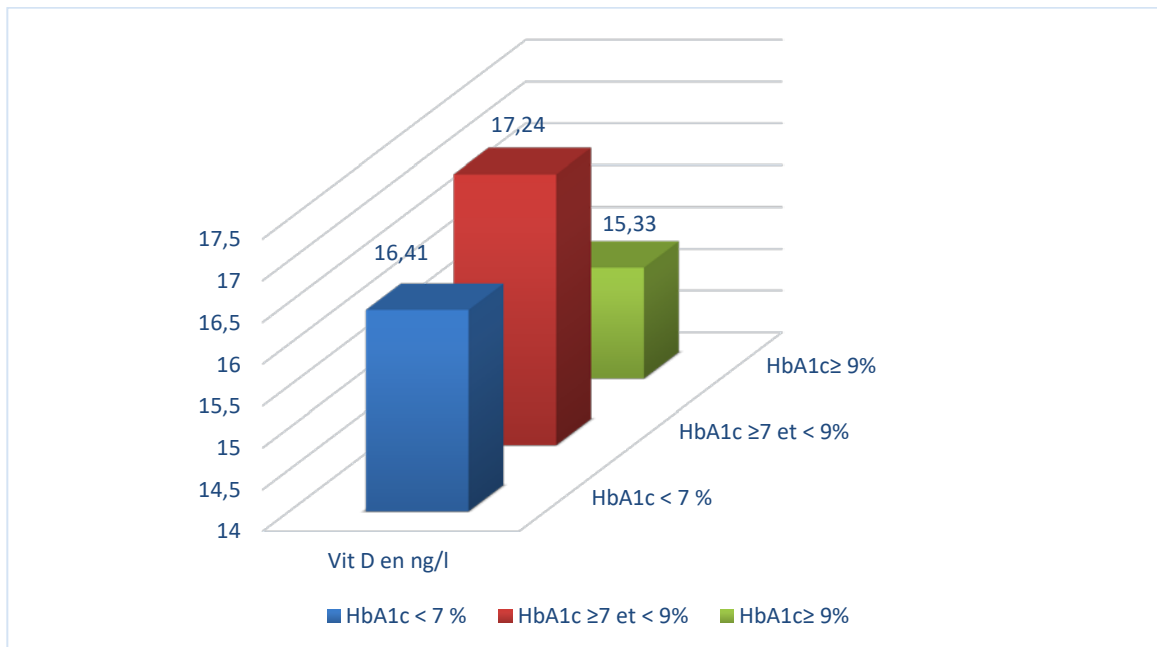


Figure 15 : La moyenne de la vitamine D en fonction des variations de l'HbA1C.

11. Bilan lipidique :

Les moyennes du bilan lipidique, dans notre population, sont dans les normes,

(Figure 16) :

- La moyenne du cholestérol total est de 1,66 g/l.
- La moyenne des triglycérides est de 1,17 g/l.
- La moyenne du HDL est de 0,49 g/l.
- La moyenne de LDL est de 1,01 g/l.

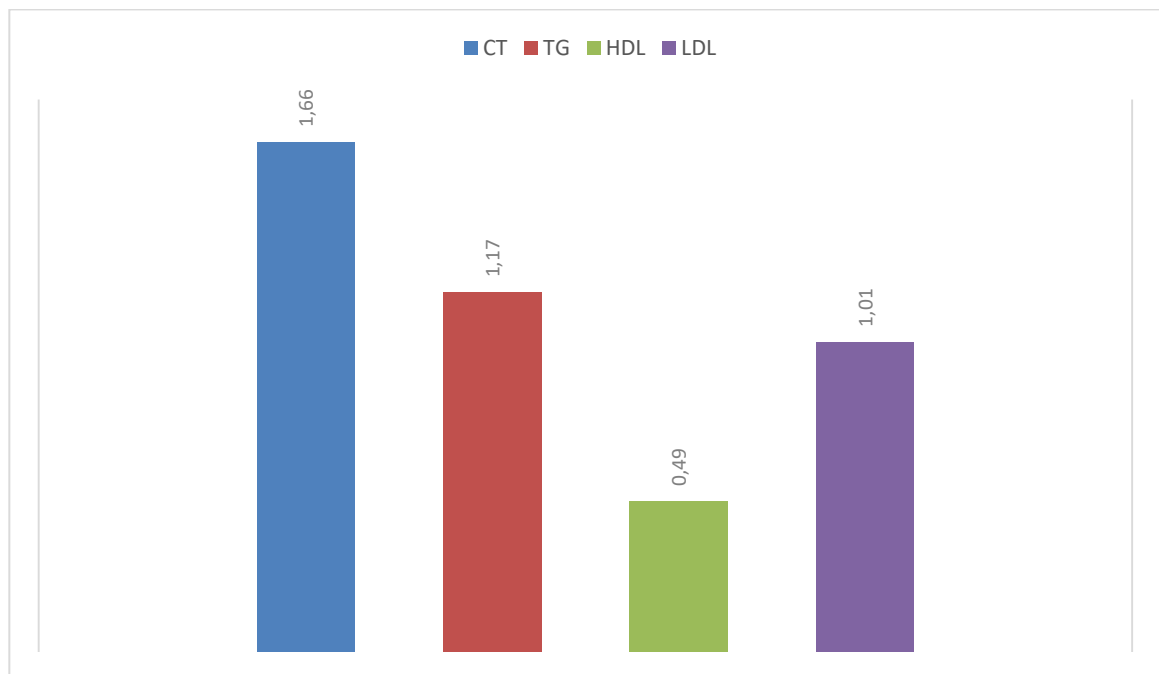


Figure 16 : Bilan lipidique dans notre population (g/l).

12. Excrétion urinaire albumine :

La moyenne de l'EUA dans notre population est de $75,04 \pm 90,13$ mg/g créatinine.

La moyenne de la créatinine dans notre population est de $8,46 \pm 2,24$ g/l.

4.1. EUA dans notre population :

Les patients diabétiques de type 2 ont été classés en trois groupes en fonction du taux d'albuminurie rapporté à la créatinine urinaire, (Figure 17) :

- Groupe 1 : Normal < 30 mg/g créatinine.
- Groupe 2 : micro-albuminurie positive : ≥ 30 et < 300 mg/g créatinine.
- Groupe 3 : macro-albuminurie (≥ 300 mg/g créatinine).

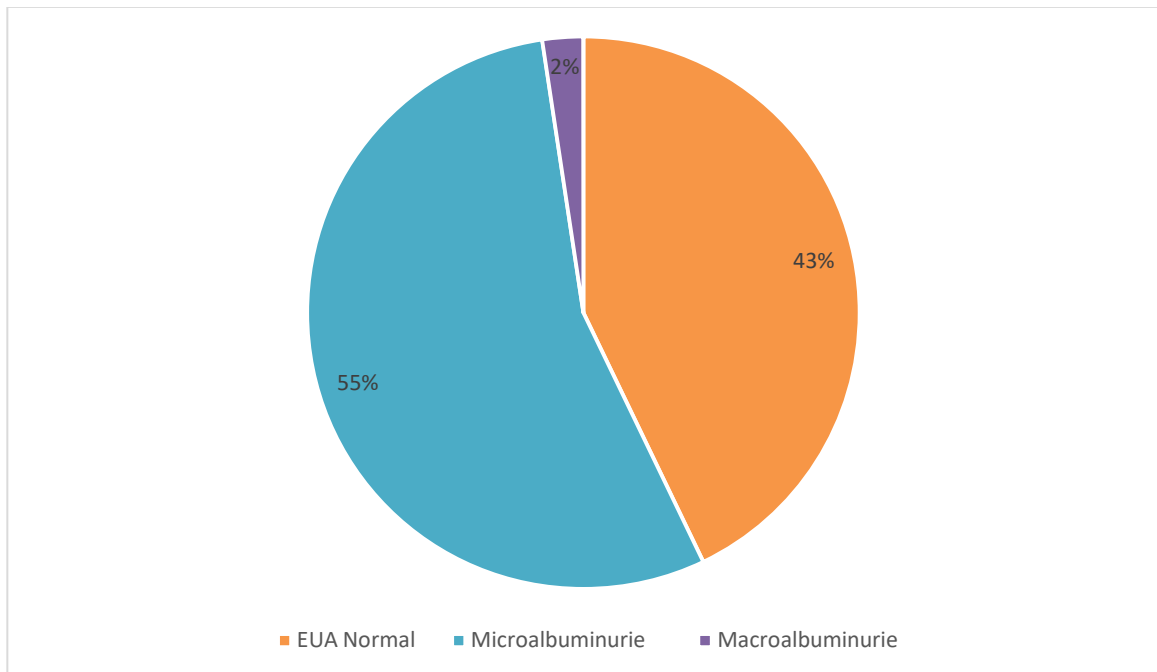


Figure 17 : Répartition de notre population en fonction de l'EUA.

4.2. EUA et vitamine D :

La valeur moyenne de la vitamine D diffère entre les trois groupes. (Figure 18) :

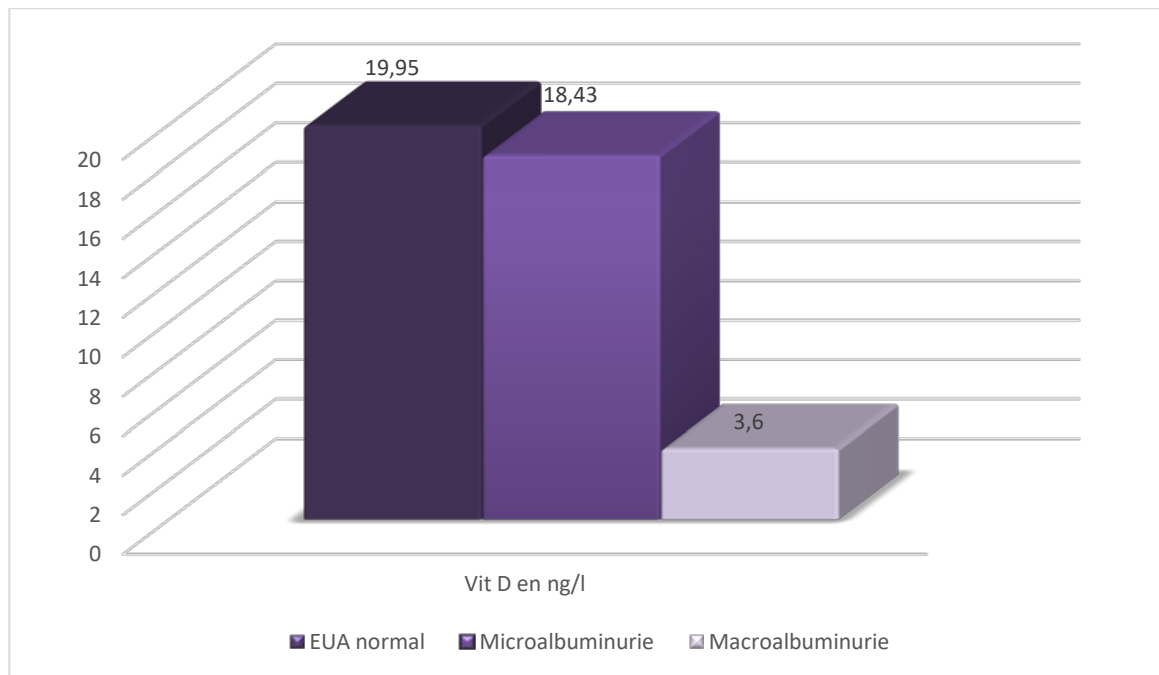


Figure 18 : Niveau sérique en vitamine D en fonction de l'EUA.

13. Débit de filtration glomérulaire :

La moyenne du DFG dans notre échantillon est de $102,23 \pm 24,49$ ml/min/1,73 m².

5.1. Stade de la fonction rénale dans notre population :

Les patients diabétiques de type 2 ont été classés en trois groupes en fonction du DFG calculé par la formule MDRD, (Figure 19) :

- Groupe 1 (stade 1) : DFG ≥ 90 ml/min/1,73 m² (%).
- Groupe 2 (stade 2) : DFG ≥ 60 et < 90 ml/min/1,73 m² (%).
- Groupe 3 (stade 3) : DFG entre 30 et 59 ml/min/1,73 m² (%).

Les patients avec un DFG < 30 ml/min/1,73 m² ont été exclus de l'étude.

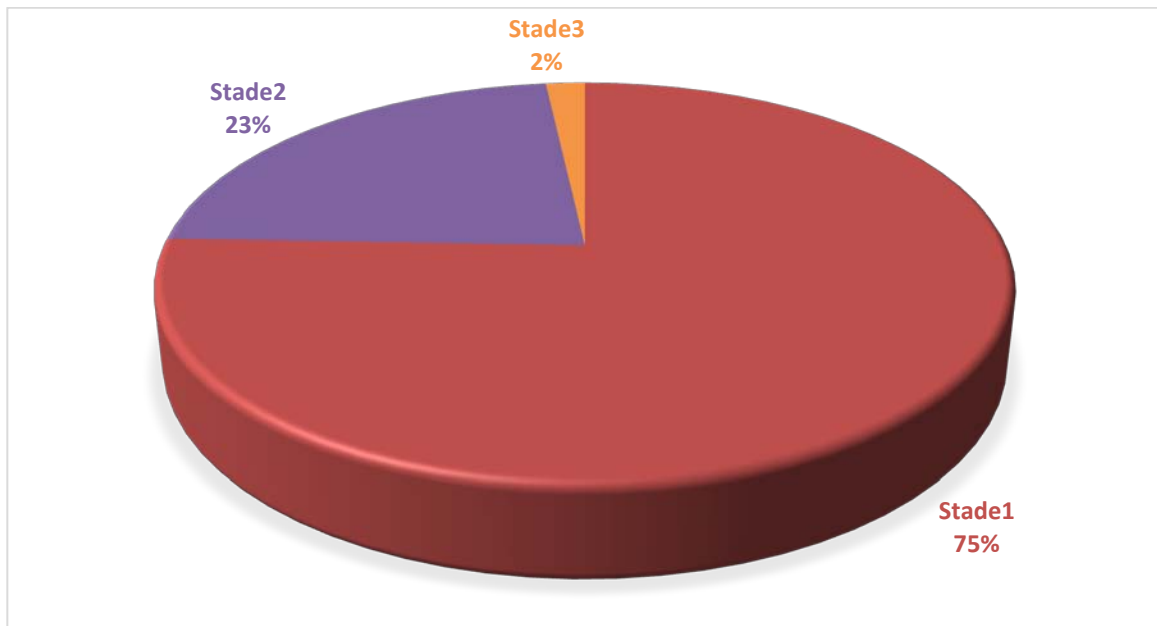


Figure 19 : Répartition des patients selon le DFG.

5.2. DFG et vitamine D :

Il n'existe pas de différence significative entre les taux de vitamine D et les trois groupes. (Figure 20)

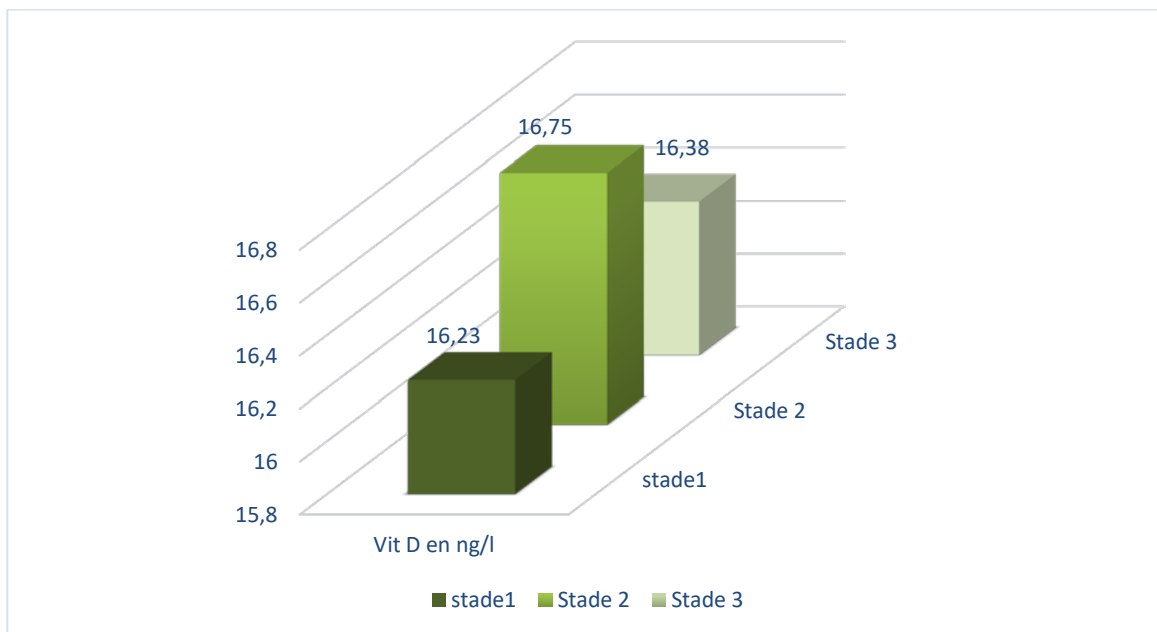


Figure 20 : Statut de la vitamine D en fonction du DFG.

14. Bilan phosphocalcique dans notre population :

La moyenne de la Calcémie corrigée dans notre population est de : $88,56 \pm 3,22$.

La moyenne de la Phosphatémie dans notre population est de : $32,51 \pm 7,27$.

15. PTHi et vitamine D :

La moyenne de la PTHi dans notre population est de $11,44 \pm 11,94$ ng/ml. (Figure 21)

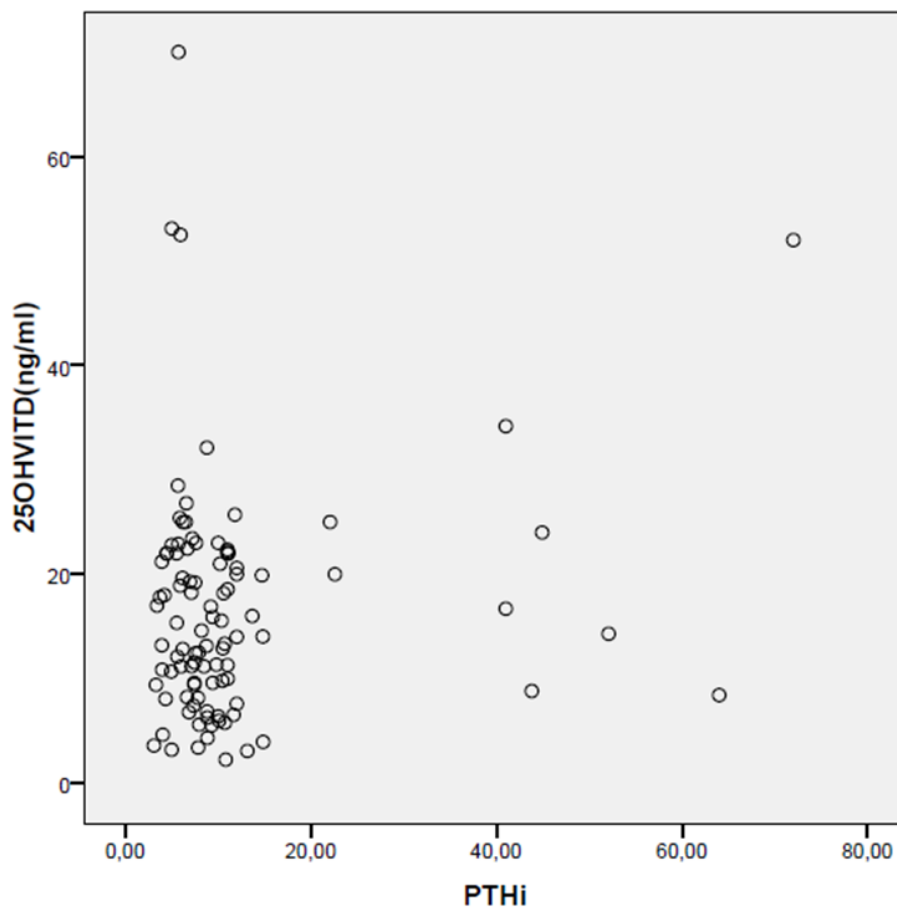


Figure 21 : Graphique de variation de la PTH / vitamine D dans notre population ;

Le graphique ne montre pas d'association entre la variation de PTH/vitamine D.

16. Calcémie corrigée et vit D :

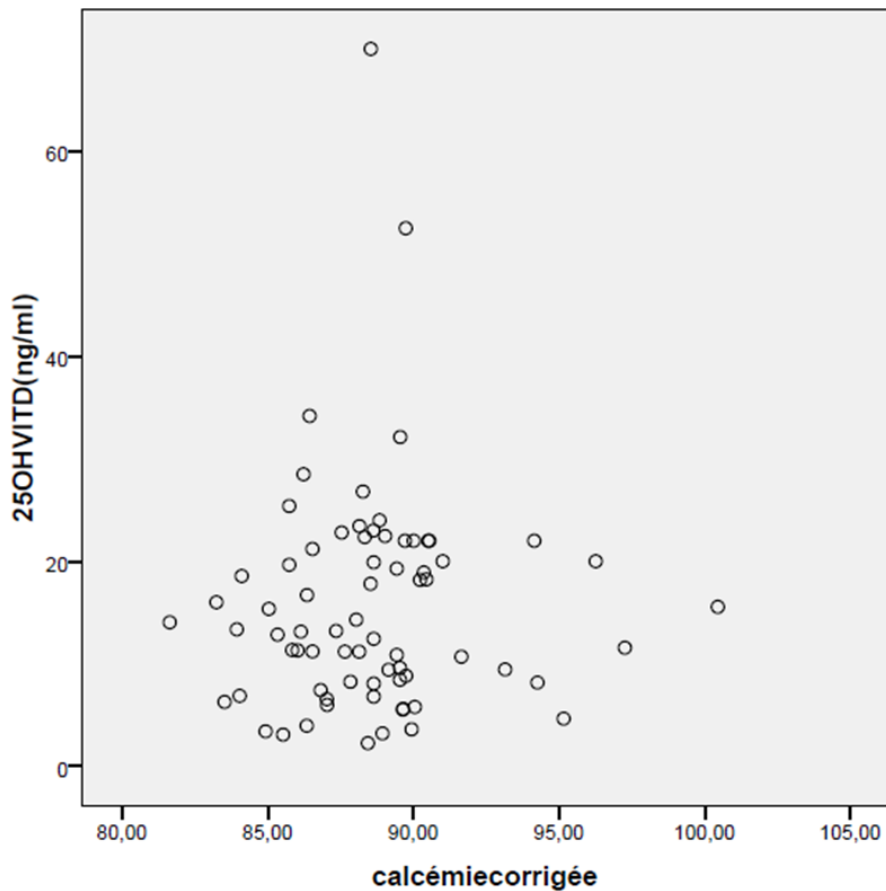


Figure 22 : Graphique de variation de la calcémie corrigée par rapport vitamine D :

Le graphique ne montre pas d'association entre la variation de la calcémie corrigée par rapport au niveau sérique en vitamine D.

IV. Caractéristiques des patients en fonction du statut en 25(OH) vitamine D chez DT2 :

6. Âge :

La moyenne d'âge dans notre population varie peu par rapport au niveau sérique de la vitamine D. (Figure 23)

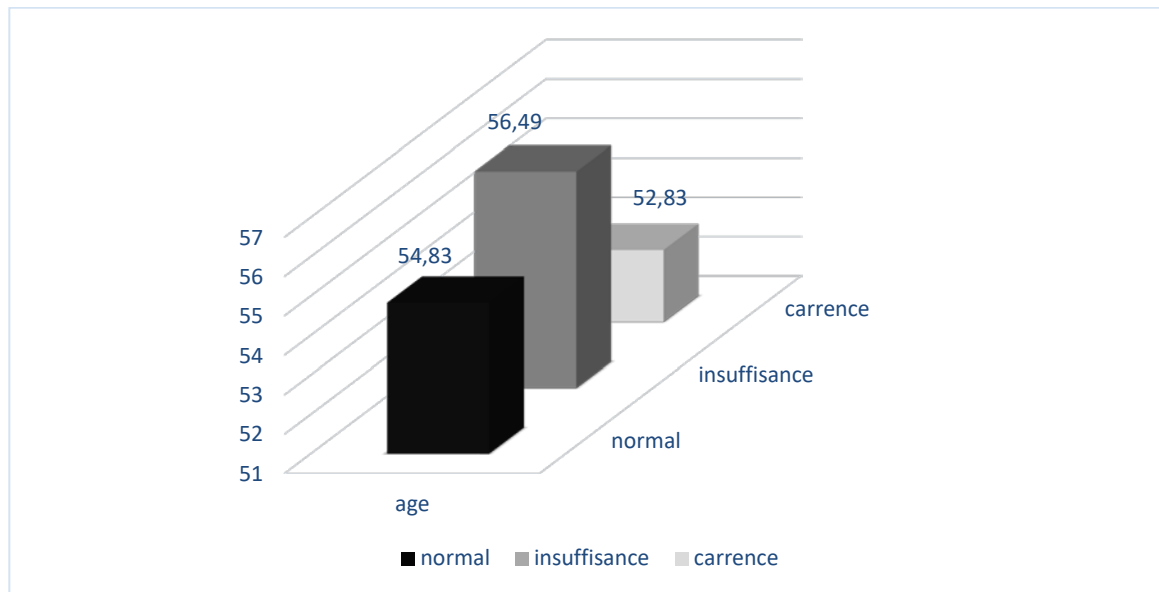


Figure 23 : La moyenne d'âge dans notre population en fonction du statut en vitamine D.

7. Sexe :

La répartition de nos patients en fonction du niveau sérique de la vitamine D. (Figure 24)

Toutes les femmes diabétiques type 2 dans notre population sont en hypovitaminose D, et 79% des patients en carence sont de sexe féminin.

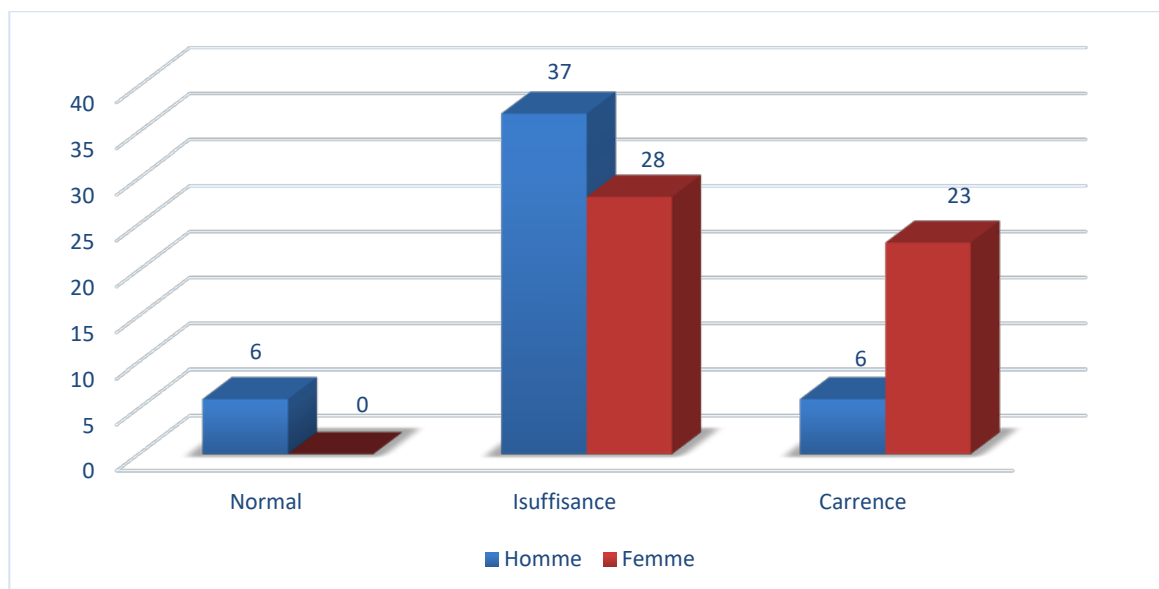


Figure 24 : La répartition de notre population par groupe de vitamine D en fonction du sexe (Nbr).

8. IMC et statut de la vitamine D :

Nous avons évalué la variation de l'IMC dans chaque groupe de la 25(OH) Vitamine D.

Le statut en vitamine D varie en fonction des différentes valeurs de l'IMC. (Figure 25)

Il existe une association inverse entre la valeur de l'IMC et le niveau sérique de la vitamine D.

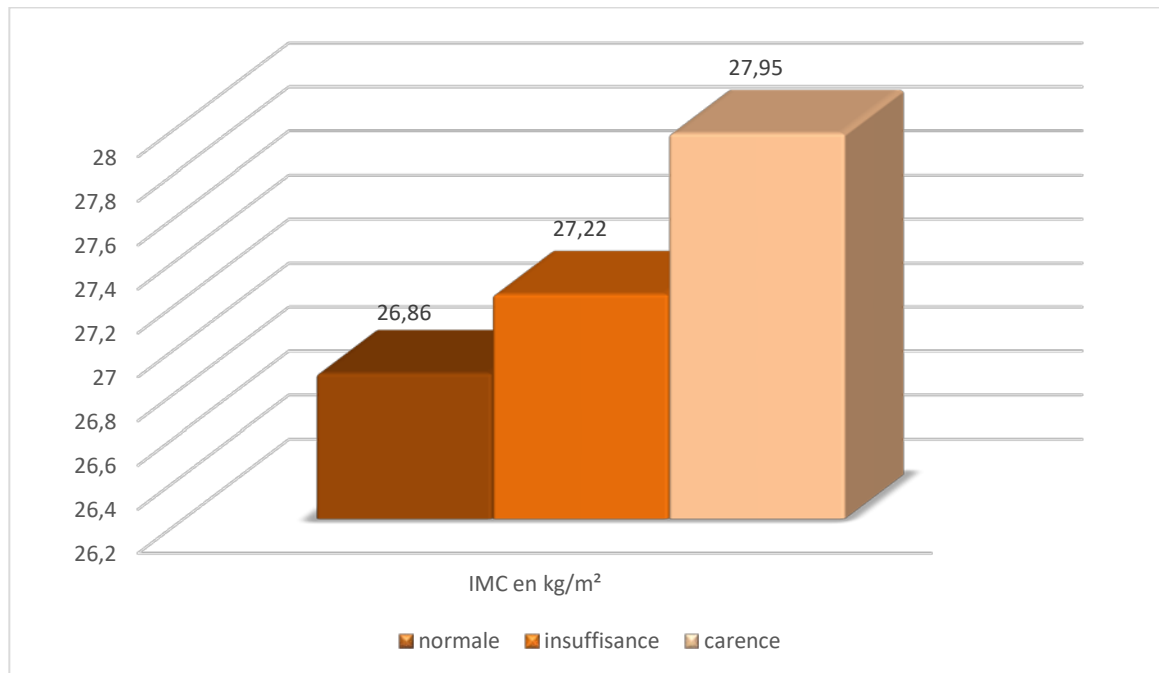


Figure 25 : Variation de l'IMC en fonction du statut de la vitamine D.

9. Couleur de peau :

Dans notre population 71% des patients sont de race brune. (Figure 26)

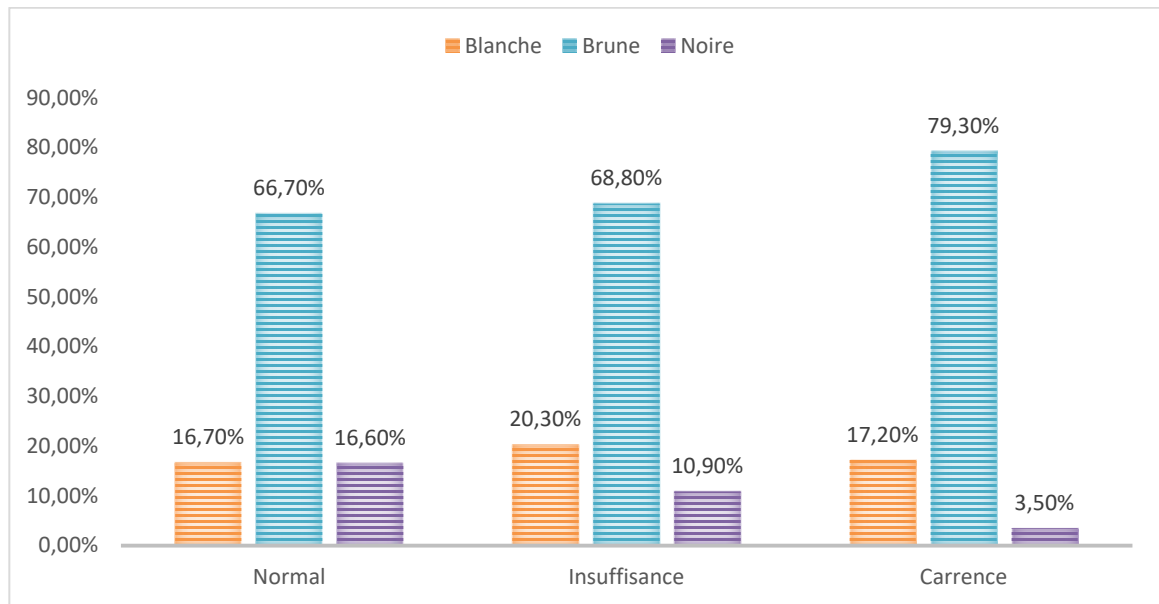


Figure 26 : Répartition des patients en fonction de la CLP et de vit D.

10. Tension artérielle et statut de la vitamine D :

5.1. Tension artérielle dans notre population :

On a repartis les patients diabétiques en deux groupes, (Figure 27) :

- Groupe1 : Patient avec TA normale : PAS < 140mmhg et PAD < 90mmhg ;
- Groupe 2 : Patient hypertendu connu ou avec PAS > 140mmhg et ou une PAD > 90mmhg.

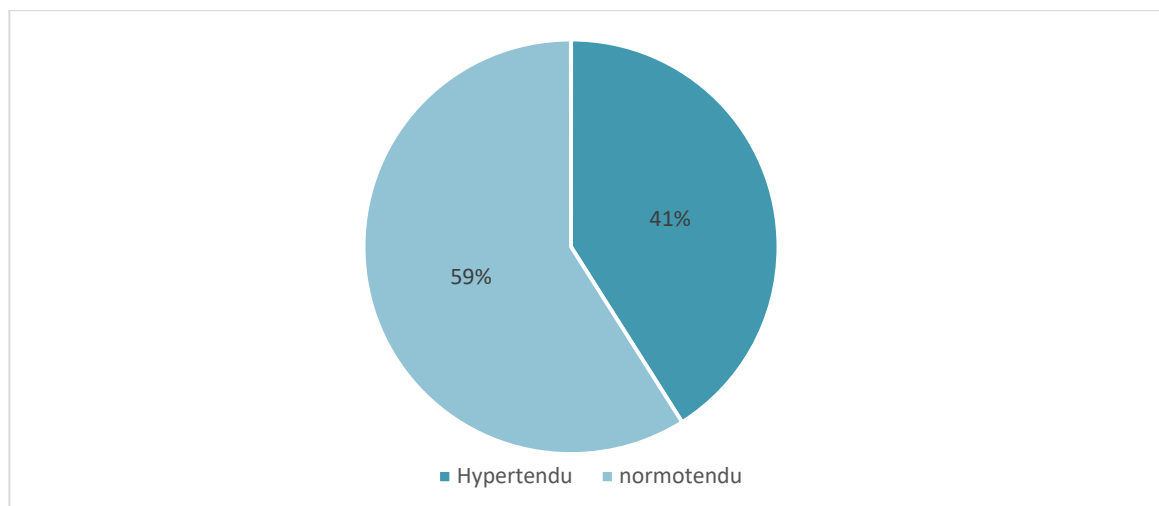


Figure 27 : Répartition des patients avec ou sans HTA.

5.2. Moyenne de la vitamine D en fonction de la présence ou non HTA :

La moyenne de la vitamine D est différente en fonction de la présence ou non d'hypertension artérielle. (Figure 28)

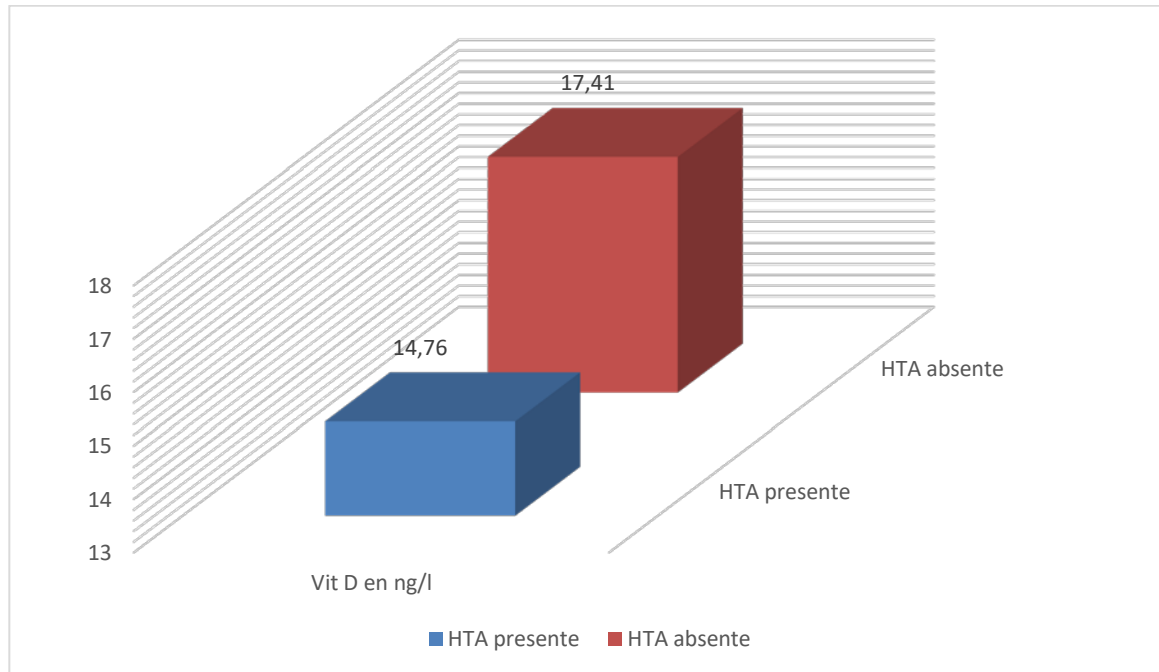


Figure 28 : La moyenne du 25 OH vit D en fonction de la présence ou l'absence de l'HTA.

V. Rétinopathie diabétique et statut de la 25 (OH) vitamine D :

4. Rétinopathie diabétique dans notre échantillon :

Le type de rétinopathie diabétique prédominant pour chaque groupe de vitamine D. (Tableau 1). Il n'y a pas de corrélation entre le type de rétinopathie et le niveau sérique de la 25(OH) vitamine D.

Tableau I : Le type de rétinopathie diabétique prédominant pour chaque groupe de vitamine D.

| | | 25(OH) vit D NORMAL | 25(OH) vit D INSUFFISANCE | 25(OH) vit D CARRENCE | total |
|----------------------------|-----|------------------------|------------------------------|--------------------------|-------|
| RD débutante | % | 10 | 60 | 30 | 100 |
| | Nbr | 2 | 12 | 6 | 20 |
| RD modérée | % | 0 | 80 | 20 | 100 |
| | Nbr | 0 | 4 | 1 | 5 |
| RD sévère ou compliquée | % | 12,5 | 75 | 12,5 | 100 |
| | Nbr | 1 | 6 | 1 | 8 |
| TOTAL | % | 9,1 | 66,7 | 24,2 | 100 |
| | Nbr | 3 | 22 | 8 | 33 |

5. Corrélation entre la rétinopathie diabétique et le statut en vitamine D :

Dans notre population la corrélation entre le statut du 25 OH vitamine D et la présence ou l'absence de la rétinopathie diabétique est non significative. (Tableau2)

Tableau II : Corrélation entre la rétinopathie diabétique et statut du vit D.

| | | | Rétinopathie diabétique | | Total | P value |
|--------------------|----------------|---|-------------------------|---------|-------|------------|
| | | | Présente | Absente | | |
| Statut de la vit D | Normal | N | 3 | 3 | 6 | <u>0,3</u> |
| | | % | 50 | 50 | 100 | |
| | Hypovitaminose | N | 30 | 64 | 94 | |
| | | % | 31,9 | 68,1 | 100 | |

6. Caractéristiques des patients en hypovitaminose avec ou sans rétinopathie diabétique :

Dans notre population cible, 94 patients diabétiques sont en hypovitaminose et seul trente patients d'entre eux présentent une rétinopathie diabétique associée.

3.1. Âge :

Dans notre population, 32% des patients diabétiques, en hypovitaminose, présentent une rétinopathie diabétique.

Le pourcentage des patients ayant ou non une rétinopathie diabétique varie avec les groupes d'âge. (Tableau 3)

Tableau III : Répartition de l'échantillon en hypovitaminose en fonction de l'âge et en fonction de la présence ou de l'absence de rétinopathie diabétique :

| | | Hypovitaminose | | Total |
|--------------|-----|-------------------------|------|-------|
| | | Rétinopathie diabétique | | |
| | | Oui | Non | |
| Age ≤ 50ans | Nbr | 9 | 21 | 30 |
| | % | 30 | 70 | 100 |
| Age > 50 ans | Nbr | 21 | 43 | 64 |
| | % | 32,8 | 67,2 | 100 |
| Total | Nbr | 30 | 64 | 94 |
| | % | 32 | 68 | 100 |

Parmi les 30 patients qui présentent une rétinopathie diabétique et une hypovitaminose associées, 21 patients sont âgés de plus de 50 ans. (Figure 29)

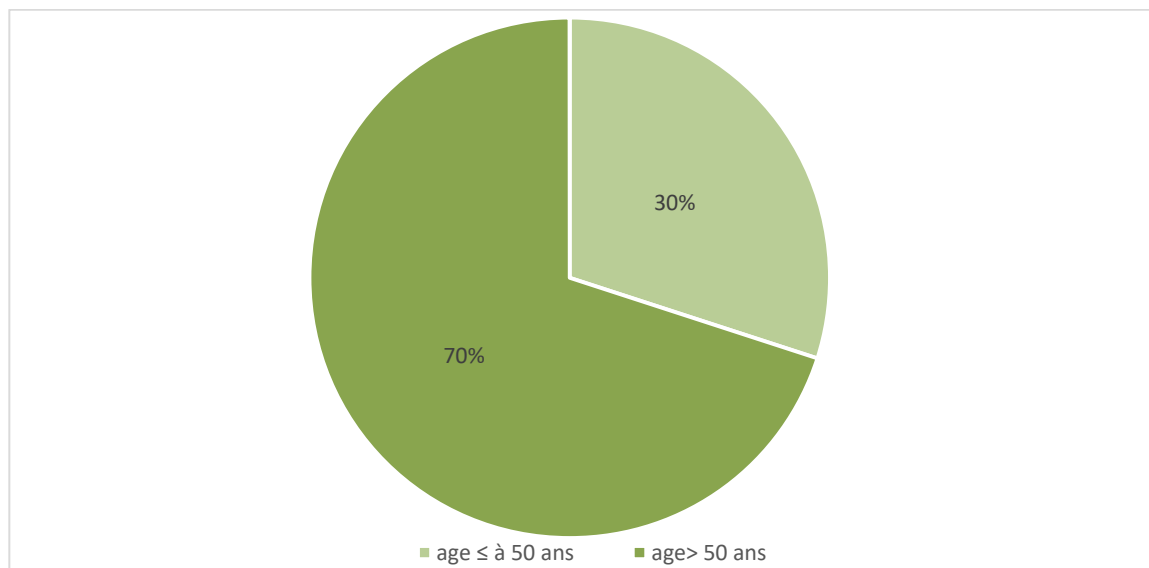


Figure 29 : Répartition des patients en hypovitaminose avec RD en fonction de l'âge.

3.2. Sexe :

Dans notre population, la présence ou non de la rétinopathie diabétique, chez les patients en hypovitaminose, varie peu avec le sexe.

IL y a 29,5% de toutes les femmes qui présentent une RD et 31,8% des hommes avec rétinopathie diabétique. (Tableau 4)

Tableau IV : Répartition des patients en fonction du sexe et en fonction de la présence ou non de la rétinopathie diabétique.

| | | Hypovitaminose | | Total |
|-------|-----|-------------------------|------|-------|
| | | Rétinopathie diabétique | | |
| | | Oui | Non | |
| Femme | Nbr | 15 | 36 | 51 |
| | % | 29,5 | 70,5 | 100 |
| Homme | Nbr | 15 | 28 | 43 |
| | % | 31,8 | 65,2 | 100 |
| Total | Nbr | 30 | 64 | 94 |
| | % | 32 | 68 | 100 |

Statut de la vitamine D chez les diabétiques type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique

Dans l'échantillon de patients ayant une hypovitaminose et une RD il y a 50% de femme et 50% d'homme.

3.3. Âge de diabète :

Parmi 30 patients en hypovitaminose avec RD, il y a 19 patients ayant un âge de diabète > 10 ans. (Tableau 5)

Tableau V : Répartition des patients en fonction de l'âge du diabète et de la présence ou l'absence de la RD.

| | | Hypovitaminose | | Total |
|---------|-----|-------------------------|------|-------|
| | | Rétinopathie diabétique | | |
| | | Oui | Non | |
| ≤ 10ans | Nbr | 11 | 41 | 52 |
| | % | 21,2 | 78,8 | 100 |
| >10 ans | Nbr | 19 | 23 | 42 |
| | % | 45,2 | 54,8 | 100 |
| Total | Nbr | 30 | 64 | 94 |
| | % | 32 | 68 | 100 |

3.4. HBA1C :

Dans notre population, le nombre de patient ayant une rétinopathie diabétique et en hypovitaminose ne varie pas avec le taux de l'HBA1c. (Tableau 6)

Tableau VI : Répartition des patients en fonction du taux d'HBA1c et en fonction de la présence ou non de la RD.

| | | Hypovitaminose | | Total |
|-------|-----|-------------------------|------|-------|
| | | Rétinopathie diabétique | | |
| | | Oui | Non | |
| < 7% | Nbr | 7 | 21 | 28 |
| | % | 25 | 75 | 100 |
| 7-9% | Nbr | 9 | 31 | 40 |
| | % | 22,5 | 77,5 | 100 |
| >9% | Nbr | 4 | 12 | 16 |
| | % | 25 | 75 | 100 |
| Total | Nbr | 30 | 64 | 94 |
| | % | 32 | 68 | 100 |

Dans l'échantillon de patient ayant une hypovitaminose et une RD associé, 19 patients ont une HBA1c entre 7-9% et seul 4 patients ont un taux HBA1c >9%. (Figure 30)

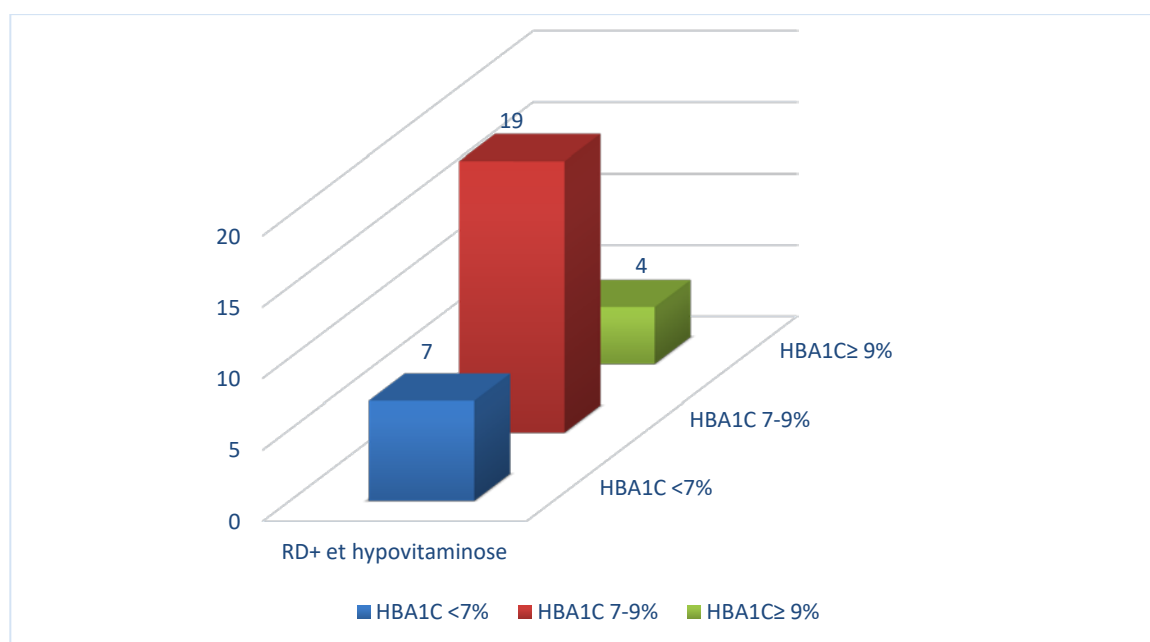


Figure 30 : Nbr de patients en hypovitaminose et avec RD en fonction de l'HBA1C.

3.5. Les autres complications du diabète :

Les deux groupes en fonctions de la présence ou l'absence des autres complications du diabète.

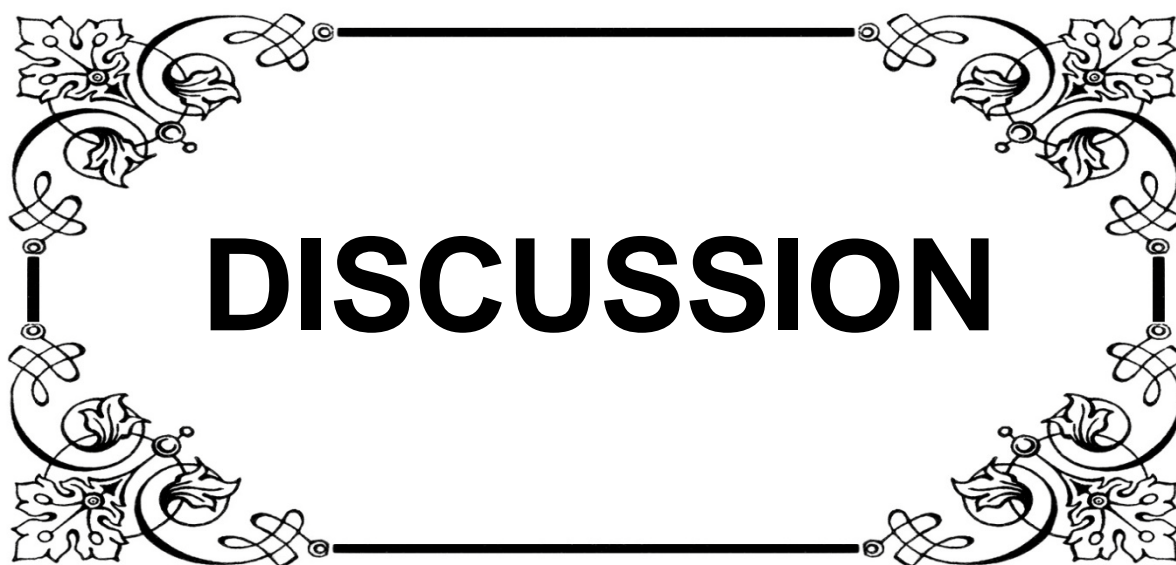
(Tableau 7)

- Micro-angiopathie : Neuropathie ; Néphropathie.
- Macro-angiopathie : AVC ; IDM ; AOMI.

Tableau VII : Répartitions des patients ayant une RD et en hypovitaminose en fonction de la présence ou non d'autre complications du diabète associées.

| | | Complications + | Complications - | Total |
|---------------------------|---|-----------------|-----------------|-------|
| RD+ et hypovitaminose+ | N | 12 | 18 | 30 |
| | % | 40 | 60 | 100 |

Dans notre échantillon de patient ayant une RD et en hypovitaminose, 40% de patients présentent d'autres complications du diabète associées.



DISCUSSION

I. Vitamine D et ses variations pathologiques :

La vitamine D est une vitamine liposoluble, considérée comme une hormone stéroïde du groupe des sécostéroïdes de par sa structure et ses fonctions.

1. Structure chimique et origine [5] :

Sous le terme « vitamine D » sont regroupées les vitamines D2 et D3 (fig. 31). Toutes deux ont le même métabolisme et exercent les mêmes actions :

- La première est la vitamine D2 (Fig.31(b)), dérivant d'un stérol végétal nommé ergostérol d'où son nom d'ergocalciférol. Elle peut être apportée par les médicaments lors d'une supplémentation en vitamine D.
- La deuxième forme est la vitamine D3 ou cholécalciférol (Fig. 31(a)), synthétisée au niveau de la peau après irradiation solaire du 7-déhydrocholestérol ou apportée par voie orale (alimentation ou médicaments). Les vitamines D2 et D3 ont des activités différentes suivant les espèces animales. En revanche leur activité est similaire chez l'homme. Ainsi sous le terme de « vitamine D » sont regroupées les vitamines D2 et D3 pour apprécier le statut vitaminique D chez l'homme.

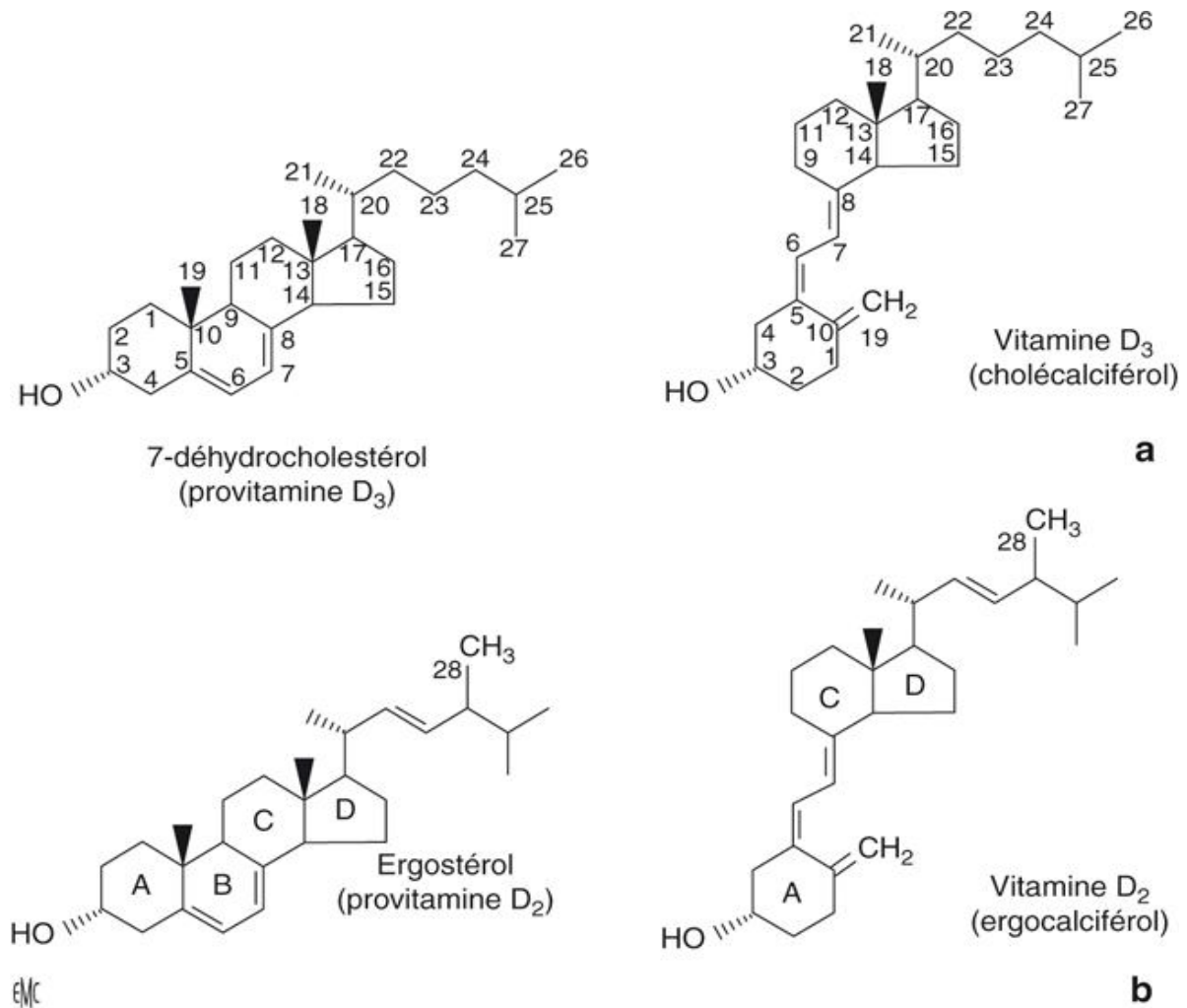


Figure 31 : Structure chimique de la vitamine D₂ (ergocalciférol) (a) et de la vitamine D₃ (cholécalférol) (b) [5].

2. Sources et besoin nutritionnel en vitamine D :

- La peau

C'est la principale source d'apport en vitamine D. en effet, la vitamine D₃ est synthétisée dans la peau à partir de la provitamine D₃ (7-déhydrocholestérol) qui sous l'influence du rayonnement ultraviolet B (UVB) se transforme en pré-vitamine D₃. Puis, l'effet de la chaleur transforme la pré-vitamine D₃ en vitamine D₃.

La quantité de vitamine D synthétisée peut être diminuée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée : durée d'exposition solaire, tranche horaire, saison, latitude, habillement, pigmentation de la peau, utilisation d'écrans solaires, pollution de l'air, poids et âge. [6]

En effet, la concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge. Le pigment de la peau (mélanine) est un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut réduire la synthèse de vitamine D sous l'effet des UVB aussi efficacement qu'un écran solaire de protection. Cependant, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est paradoxalement élevée dans les pays où l'ensoleillement peut être important, du fait d'un excès de protection. [6]

A noter qu'une exposition prolongée ne conduit toutefois pas à des niveaux toxiques de vitamine D, du fait de la conversion possible de la pré-vitamine D3 et de la vitamine D3 en formes inactives.

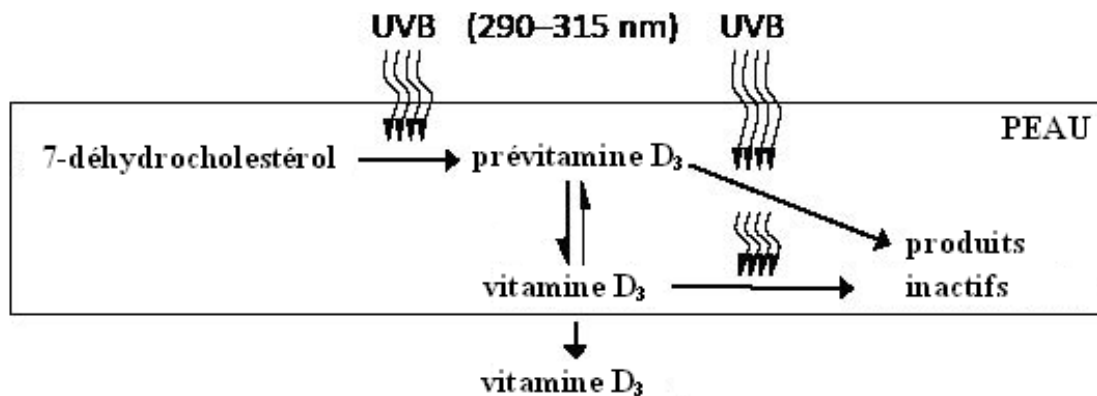


Figure 32 : Origine endogène de la vitamine D3. [7]

Les phototypes cutanés permettent de classer les individus selon la réaction de leur peau à une exposition solaire (classification de Fitzpatrick) (Tableau 8).

Tableau VIII : Classification de Fitzpatrick [8].

| Phototype | Couleur de la peau non exposée | Réaction à l'exposition au soleil |
|-----------|--------------------------------|--|
| I | Blanche | Brûle toujours, ne bronze jamais |
| II | Blanche | Brûle toujours, bronze un peu |
| III | Blanche à olive | Brûle un peu, bronze graduellement |
| IV | Brune claire | Brûle un peu, bronze bien |
| V | Brune | Brûle rarement, bronze très facilement |
| VI | Brune foncée à noire | Ne brûle pas, bronze toujours beaucoup |

Ainsi :

- Chez un individu à la peau claire (phototype II-III), une exposition de 10 à 15 minutes du corps entier en été produit entre 10 000 et 25 000 UI de vitamine D [9].
- Actuellement, on admet comme suffisante une exposition des bras et des jambes aux UVB, durant 5 à 30 minutes entre 10 h et 15 h, deux fois par semaine [10].
- Les phototypes foncés nécessitent un temps d'exposition prolongé pouvant aller jusqu'à 3 à 5 fois celui d'un phototype clair [11].

Tableau IX : Apports nutritionnels recommandés en vitamine D en fonction de l'âge et en fonction de l'exposition solaire.

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

Les apports sont exprimés soit en µg/jour, soit en unités internationales (UI/jour).

- **L'alimentation [5,6]**

Les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits peu courants dans l'alimentation quotidienne. (Tableau 10) Il s'agit principalement des poissons gras (foie de morue, saumon, sardine, maquereau...), du jaune d'œuf et de certains champignons (shiitake).

En ce qui concerne les produits laitiers, le lait entier est le seul lait qui contient du vit D dans sa partie lipidique (1 L=30 UI) du fait de la nature liposoluble de celle-ci.

A titre d'exemple, pour atteindre l'équivalent de 200 UI de vitamine D, un individu devrait ingérer à la fois 1 verre de lait entier, 1 pot de yogourt, 30 à 60 g de fromage et 20 g de beurre, et par conséquent le triple pour atteindre les 600 UI journalières recommandées actuellement.

Le lait maternel, quant à lui, est pauvre en vitamine D et dépend également du statut vitaminique de la mère (28–70 UI/L, en moyenne 40 UI/L). Les nourrissons allaités au sein et qui ne sont pas exposés au soleil ne reçoivent par conséquent pas suffisamment de vit D pour satisfaire leurs besoins au-delà des premiers mois [6]. Les préparations lactées pour nourrissons, contiennent en moyenne 400 UI/L, ce qui implique qu'un nourrisson devrait ingérer 1 litre de lait par jour pour atteindre les 400 UI quotidiennes recommandées, ce qui est rarement le cas en pratique.

Contrairement à la Suisse et aux pays européens, les USA et le Canada ont adopté une politique d'enrichissement en vitamine D de certains aliments comme le lait de vache (400 UI/L), le jus d'orange (400 UI/L), la margarine, les céréales, les yogourts et certains fromages.

Depuis des années le Maroc a adopté la même conduite d'enrichissement de l'huile de table par cette vitamine. Les nouveaux nés en reçoivent une dose prophylactique à la naissance.

Tableau X : Aliments contenant naturellement de la vitamine D.

| Aliment | Teneur en UI par 100g |
|--------------------------------|-----------------------|
| Huile de flétan (D3) | 200 000 |
| Huile de foie de morue(D3) | 8 500 |
| Anguille de mer (D3) | 520 |
| Anguille de rivière fumée (D3) | 3 600 |
| Cabillaud (D3) | 50 |
| Flétan (D3) | 200 |
| Flétan noir (D3) | 600 |
| Hareng (D3) | 1250 |
| Loup de mer (D3) | 20 |
| Maquereau (D3) | 40 |
| Sardine (D3) | 300 |
| Saumon (D3) | 650 |
| Saumon en conserve (D3) | 450 |
| Sébaste (D3) | 90 |
| Sole (D3) | 60 |
| Thon (D3) | 200 |
| Huître (D3) | 300 |
| Beurre (D3) | 50 |
| Margarine (D3) | 300 |
| Crème fraîche (D3) | 40 |
| Foie de veau (D3) | 130 |
| Foie de volaille (D3) | 50 |
| Lait entier (D3) | 1 |
| Fromage (D3) | De 10 à 20 |
| Œuf (D2 et D3) | 70 |
| Jaune d'œuf liquide (D2 et D3) | 220 |

3. Métabolisme et distribution :

Quelle soit synthétisée dans la peau (vitamine D3) ou absorbée dans l'intestin grêle grâce aux chylomicrons (vitamines D2 et D3), la vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse, la Vitamin D Binding Protein (VDBP), jusqu'au foie. A ce niveau, elle est

hydroxylée sur le carbone 25, par la 25-hydroxylase (CYP2R1) localisée dans les microsomes des cellules hépatiques, pour former la 25(OH) vit D (25-hydroxycholecalciférol ou calcidiol). Cette hydroxylation n'est pas régulée, c'est-à-dire que plus la quantité de vitamine D synthétisée ou ingérée est importante, plus la quantité de 25(OH) vit D formée est grande [1, 12,13].

La 25(OH) vit D ainsi formée est biologiquement inactive. Elle constitue la forme de réserve et la forme circulante majeure de la vitamine D. Elle a une demi-vie d'environ 2-4 semaines dans le sang, grâce à sa grande affinité pour sa protéine porteuse [14].

Dans un deuxième temps, la 25(OH) vit D liée à la VDBP, est filtrée par le glomérule et réabsorbée par les cellules des tubules contournés proximaux, grâce à un récepteur appelé « mégaline » qui permet l'endocytose du complexe 25(OH) vit D/VDRBP. Dans la membrane interne des mitochondries de ces cellules, la 25(OH) vit D subit une deuxième hydroxylation sur le carbone 1 en position α par une enzyme la 1-alpha-hydroxylase (CYP27B1), formant ainsi la 1,25(OH)₂D (1,25 dihydroxycholecalciférol ou calcitriol) [15].

La 1,25(OH)₂D est la forme hormonale de la vitamine D et la plus active. Sa demi-vie est de quatre heures environ et sa production quotidienne chez l'homme est estimée à 0,3 à 1 μ g/j [14].

Les différentes étapes du métabolisme de la vitamine D sont résumées dans la (figure 33).

La distribution de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule. Le cholecalciférol, qui représente 65 % de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme, est principalement stocké dans le tissu graisseux (à 75 %), tandis que la 25OHD (35 % de la vitamine D de l'organisme) possède une distribution plus ubiquitaire (20 % dans les muscles, 30 % dans le sérum, 35 % dans le tissu graisseux et 15 % dans les autres tissus) [16].

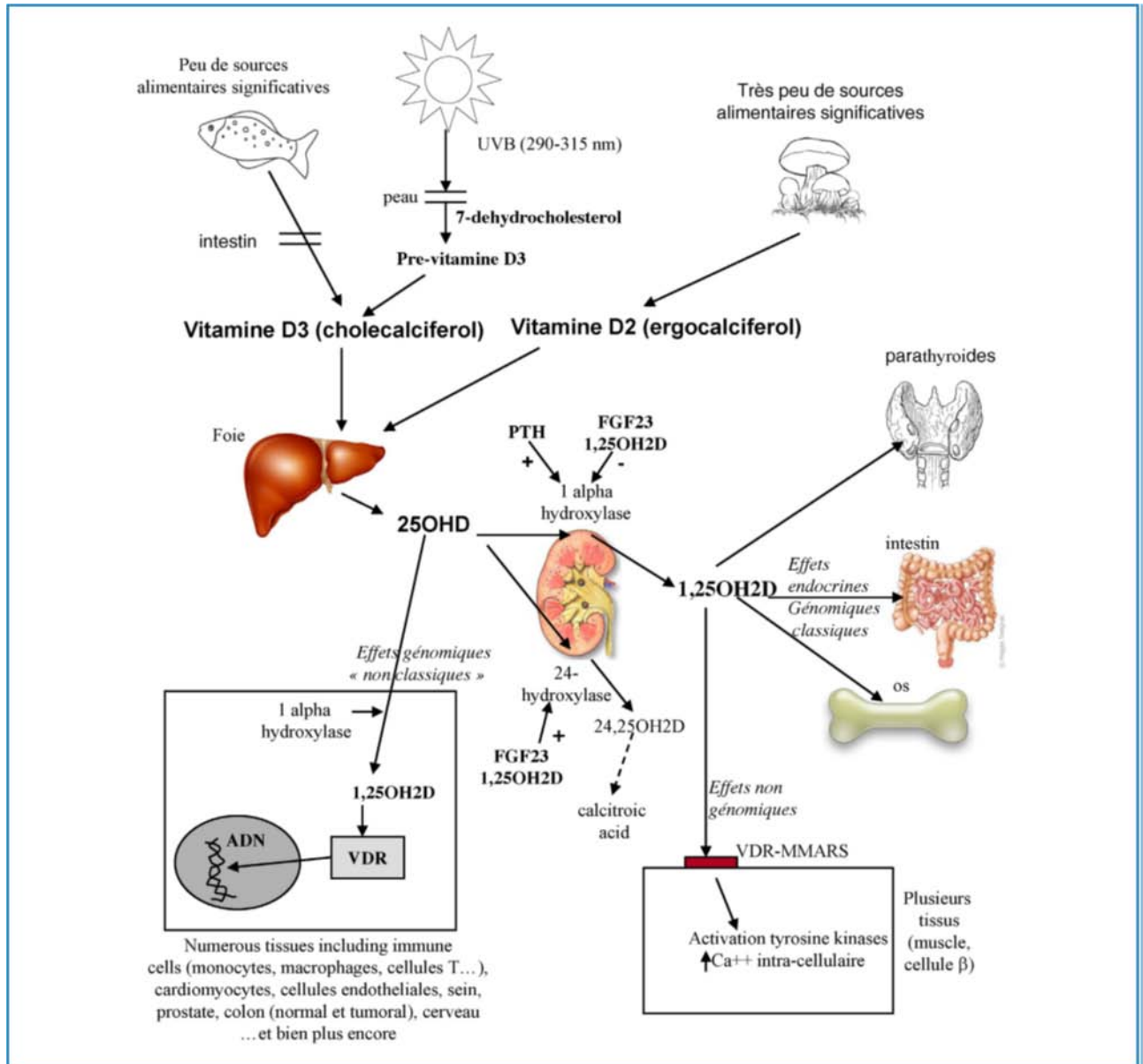


Figure 33 : Résumé du métabolisme de la vitamine D. [17]

- Régulation du métabolisme

La 1 α -hydroxylase rénale CYP27B1 est l'élément central du contrôle de l'effet de la vitamine D sous forme active. Son expression est stimulée par la PTH, l'IGF-1 (insulin-like Growth Factor), l'hypocalcémie ou l'hypophosphatémie, et inhibée par l'hypercalcémie, l'hyperphosphatémie, l'acidose, et le fibroblast growth factor (FGF-23) [18].

Le FGF-23 est une hormone hyperphosphaturiante induisant l'excrétion urinaire du phosphate et qui agit par le biais d'un corécepteur klotho. La vitamine D stimule l'expression par le tissu osseux (les ostéocytes) du FGF-23 qui, en retour, inhibe la CYP27B1 et diminue ainsi la synthèse tubulaire rénale du calcitriol [19,20].

La 1,25(OH)₂D peut également réguler sa propre synthèse par feed-back négatif, et freiner la synthèse de parathormone par les glandes parathyroïdes (Fig.32).

Il existe également une voie d'inactivation de la vitamine D via une enzyme la 24-hydroxylase ou CYP24A1 qui transforme la 1,25(OH)₂D en 1, 24, 25-(OH)₃ vitamine D, dans une première étape de dégradation, puis en acide calcitroïque inactif. La CYP24A1 est ubiquitaire et contrôle ainsi les concentrations locales de vitamine D active au niveau des différents tissus. Le calcitriol stimule l'expression CYP24A1 et active ainsi sa propre destruction, alors que la PTH l'inhibe. L'élimination de la vitamine D et de ses métabolites se fait par la bile (par voie fécale) [21].

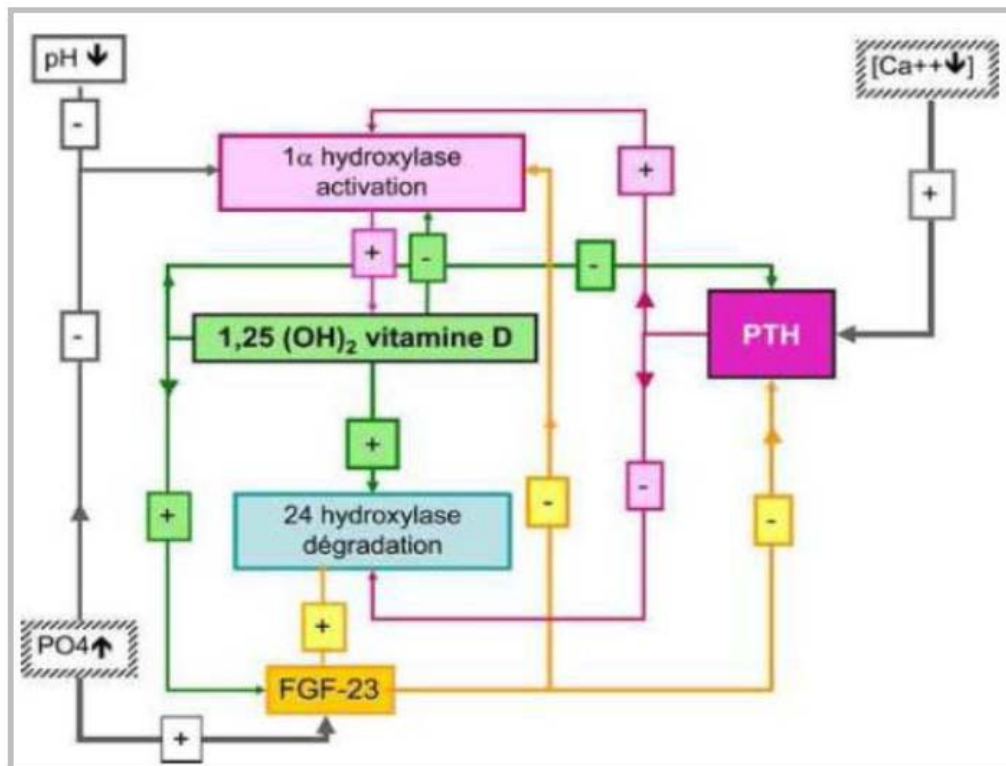


Figure 34 : Régulation du métabolisme du calcitriol [15].

4. Rôle physiologique de la vitamine D :

La forme active de la vitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) se lie à un récepteur nucléaire, le VDR (Récepteur de la Vitamine D) puis l'ensemble se fixe sur une portion de l'ADN nucléaire appelée Élément de Réponse à la Vitamine D (VDRE) entraînant la régulation de l'expression de divers gènes [5]. Le VDR est quasi ubiquitaire, détecté dans plus de trente tissus chez l'homme dont les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules β du pancréas, les cellules endothéliales, les neurones, les lymphocytes T de la peau, les cellules du système immunitaire cutané, etc. De plus, il existe un polymorphisme du VDR responsable d'une susceptibilité individuelle aux effets biologiques de la vitamine D [7].

L'action non-génomique de la vitamine D est de mieux en mieux connue. Elle serait capable d'agir de façon très rapide sur des tissus cibles (comme par exemple les ostéoblastes) en activant des voies de signalisation classiques impliquant les protéines kinases A et C, les phospholipases C par l'intermédiaire d'un récepteur non identifié différent du VDR [22].

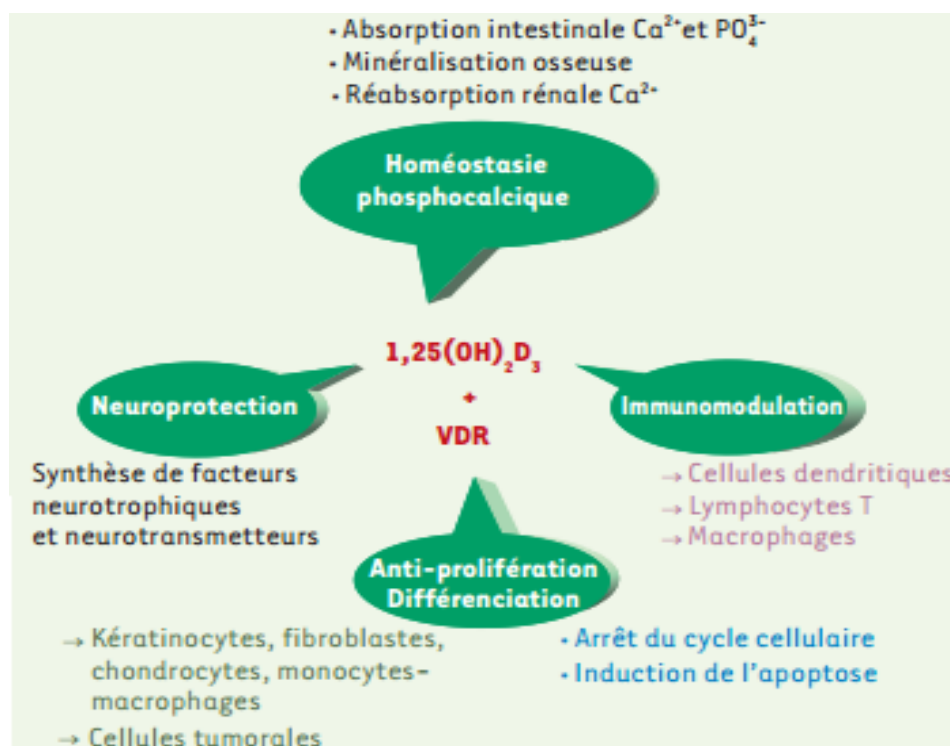


Figure 35 : Rôles physiologiques de la vitamine D3. [23]

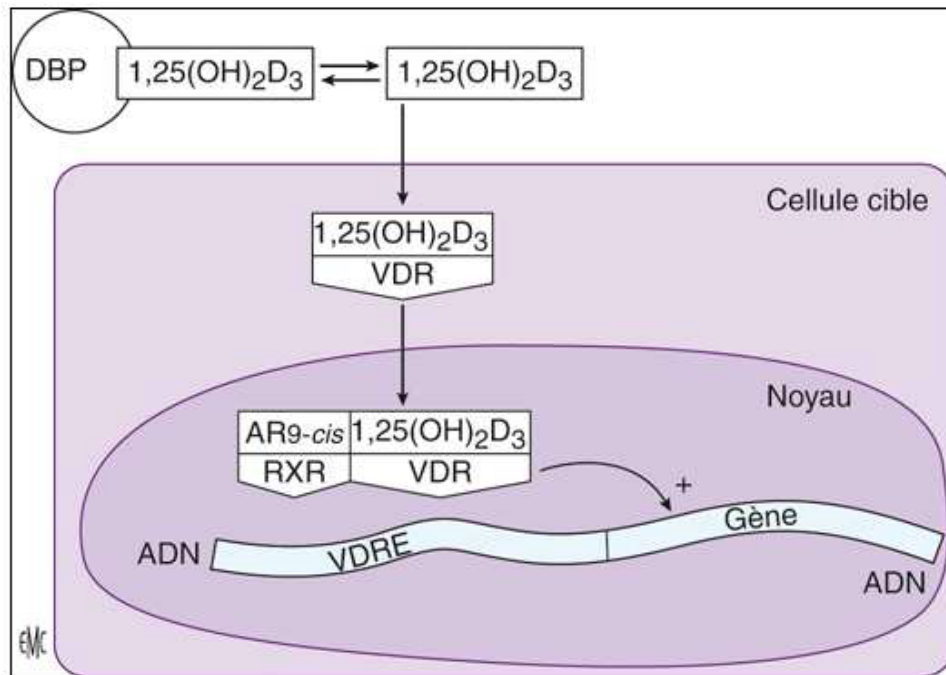


Figure 36 : Mécanisme d'action de 1,25 (OH)₂ vitamine D3.

L'action de 1,25 (OH)₂ vitamine D₃ s'exerce par deux voies différentes. La mieux connue implique sa liaison à un récepteur nucléaire (VDR), qui induit l'activation ou la répression de la transcription des gènes cibles. Le complexe ligand-VDR doit dans un premier temps former un dimère avec le complexe AR9-cis-RXR. L'hétérodimère VDR/RXR se lie alors à des séquences d'ADN spécifiques (VDRE). DBP : vitamin D binding protein ; VDR : récepteur de la vitamine D ; RXR : retinoid X receptor ; ADN : acide désoxyribonucléique ; VDRE : vitamin D response element [5].

Le rôle principal de la vitamine D est de maintenir l'homéostasie phospho-calcique, entraînant une augmentation de la calcémie et de la phosphatémie. Pour ce faire, elle agit principalement à trois niveaux du métabolisme phosphocalcique qui sont l'intestin (absorption), le rein (excrétion) et l'os (stockage) [24] auxquels il faut ajouter une action au niveau des glandes parathyroïdiennes :

- Au niveau de l'intestin (fig. 37) : la 1,25(OH)₂D a comme fonction principale de stimuler l'absorption intestinale du calcium et des phosphates. Pour le calcium, elle se fait

principalement au niveau du duodénum et du jéjunum mettant en jeu un double processus. [21]

Un processus passif faisant passer le calcium ionisé par transport para-cellulaire, représentant 5 à 10% du calcium apporté per os. Un processus actif, sous la dépendance de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et de son récepteur nucléaire qui permet d'activer le transporteur membranaire du calcium, représente 30 à 40% du calcium ingéré. L'absorption de calcium est optimale pour un taux de vitamine D supérieur à 32 ng/ml.

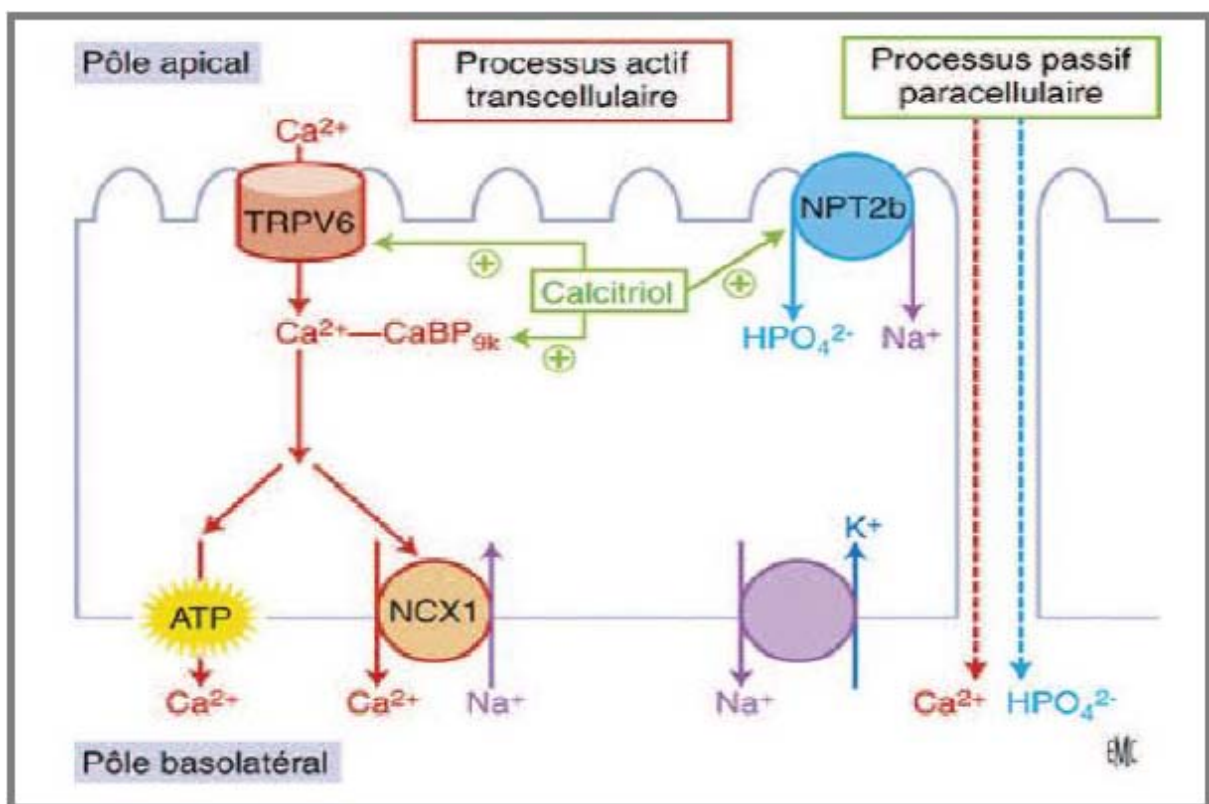


Figure 37 : Absorption digestive du calcium et du phosphate [21].

- Au niveau des reins (Figure 38) : la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ permet de diminuer la fuite urinaire de calcium par une augmentation de sa réabsorption au niveau du tube contourné distal. [21]

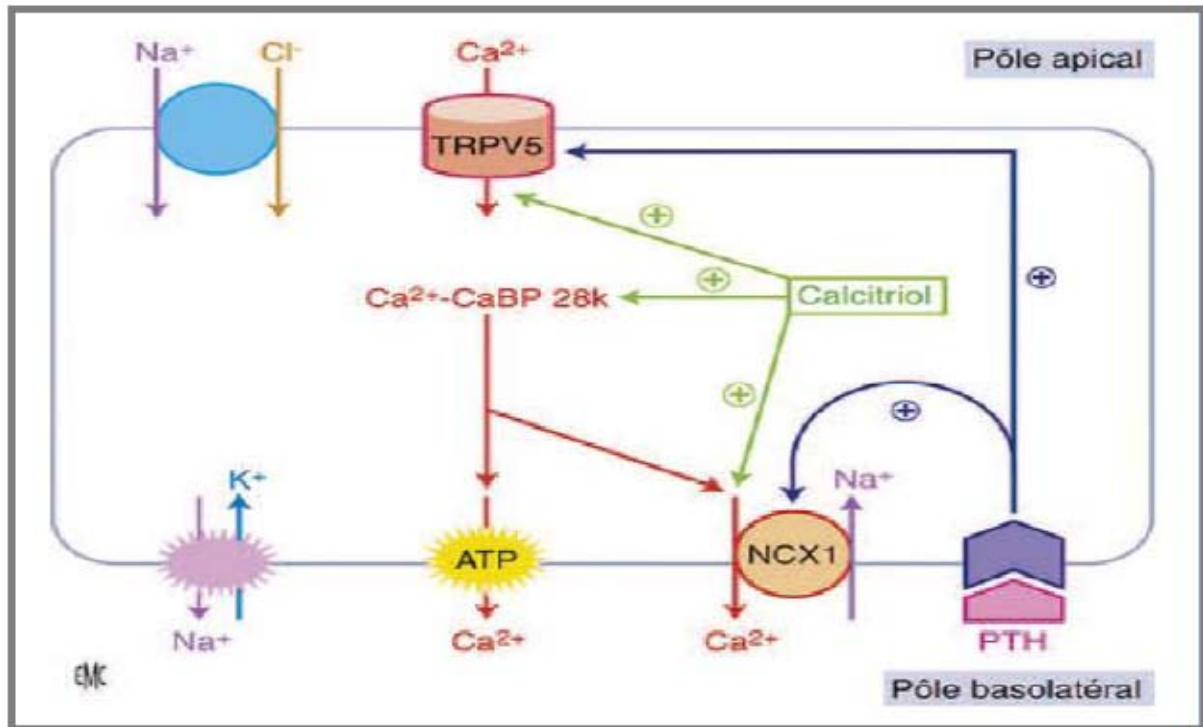


Figure 38 : Réabsorption du calcium au niveau du tube distal [21]

- Au niveau de l'os : la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ favorise la minéralisation des matrices osseuses et cartilagineuses par une augmentation des concentrations extracellulaires disponibles en calcium et en phosphates. La $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a également une activité plus localisée sur les cellules responsables de la croissance et du renouvellement osseux, les ostéoblastes, en contrôlant leur différenciation et leur minéralisation. L'expression de nombreuses protéines de la matrice extracellulaire telles que le collagène I, l'ostéopontine est contrôlée par la vitamine D. Associée à des hormones telles que la parathormone ou PTH, la vitamine D stimule la différenciation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes impliqués dans l'initiation du remodelage osseux lors de micro-fractures. [21]
- Au niveau des glandes parathyroïdiennes : les glandes parathyroïdiennes produisent la PTH qui est avec la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ le principal régulateur hormonal de l'homéostasie phosphocalcique. Les glandes parathyroïdiennes possèdent des récepteurs sensibles à la calcémie.

Ainsi, une baisse de la calcémie entraînera une augmentation de la sécrétion de PTH. [21]

La 1,25(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif sur les glandes parathyroïdes qui se traduit par une inhibition de la synthèse et de la sécrétion de PTH.

Par contre, la PTH active la vitamine D ce qui a pour effets de stimuler la réabsorption rénale du calcium et l'ostéolyse contribuant à libérer du calcium pour maintenir la calcémie.

- **Autres fonctions de la vitamine D:**

Des études récentes ont suggéré qu'une supplémentation régulière en vitamine D diminuerait la mortalité [14]. C'est pourquoi de nombreuses équipes s'intéressent depuis maintenant plusieurs années, aux autres rôles de la vit D.

La vitamine D intervient dans l'immunité, de par ses effets immunomodulateurs in vitro et in vivo et selon deux processus : l'activation des systèmes non spécifiques et l'inhibition des systèmes antigène-spécifiques de défense immunitaire.

Ceci pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques pour certaines maladies auto-immunes et pour les rejets de greffes [24].

La vitamine D intervient également dans la différenciation et la prolifération cellulaire des kératinocytes (utile pour le traitement du psoriasis) mais aussi de certaines lignées tumorales exprimant le VDR [24]. Elle est en lien également avec la neuro-protection, le contrôle de la sécrétion d'insuline, le contrôle du système rénine/angiotensine, etc.

Il a été rapporté une corrélation entre la vitamine D et une diminution de la mortalité cardiovasculaire, du risque de cancer (sein, côlon, prostate), de diabète de type 2, d'asthme, d'allergie et de douleurs musculosquelettiques, etc. [24]

Ainsi, la vitamine D, en plus de son rôle fondamental dans l'homéostasie phosphocalcique, a des actions multiples (Fig.39) qui sont peu à peu découvertes sur des tissus-cibles éloignés de son site de production ou d'absorption [25].

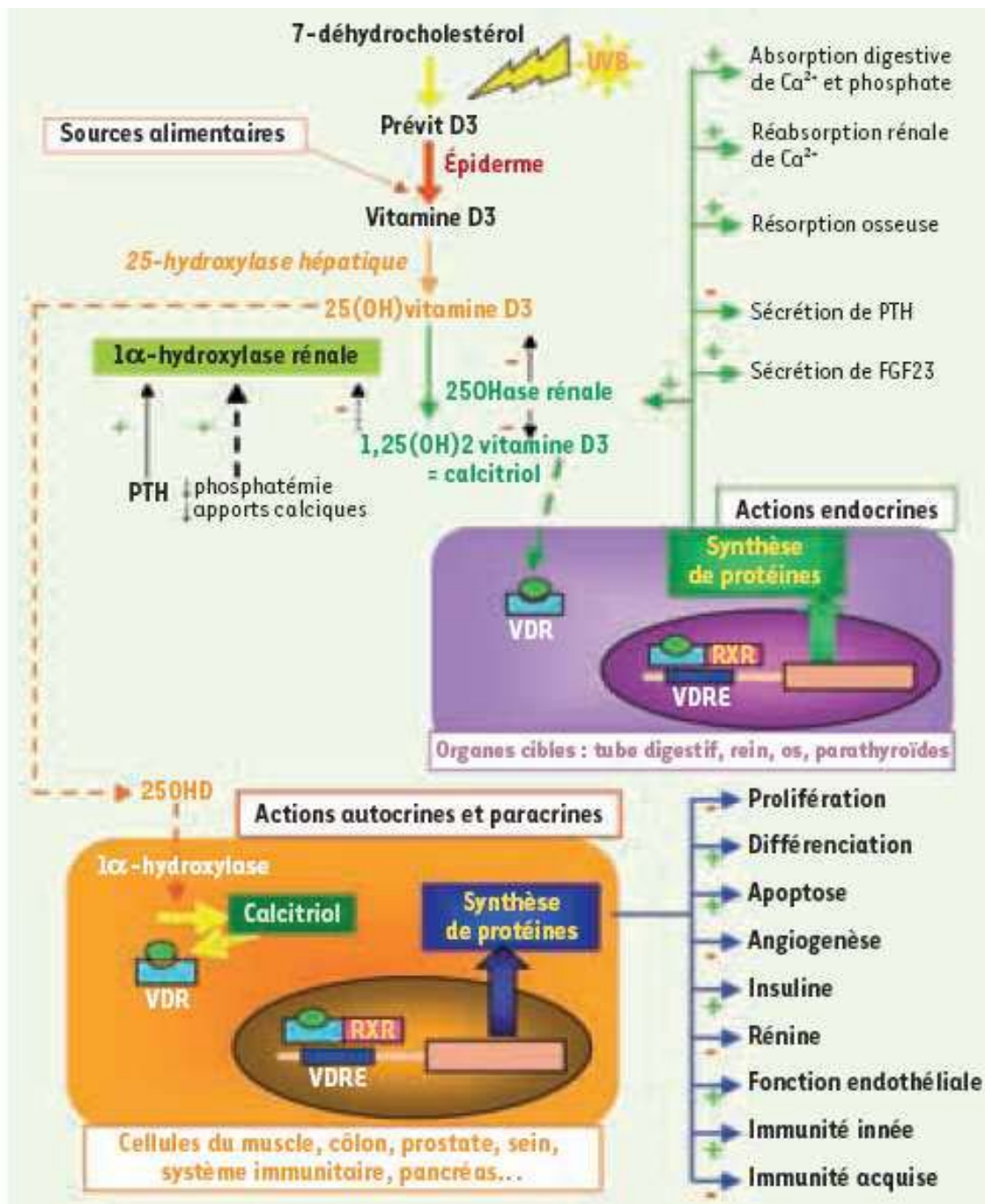


Figure 39 : Rôles de la vitamine D sur le métabolisme phosphocalcique (effets osseux, en vert) et sur les autres métabolismes (effets extra-osseux en bleu). [26]

5. Dosage de la vitamine D :

- Comment évaluer le statut vitaminique ?

Il faut doser la 25OH vitamine D qui représente la forme de réserve, et non pas la 1,25(OH)₂ vitamine D qui représente la forme active.

Le dosage de cette dernière peut être proposé dans des situations particulières. Il faut spécifier sur l'ordonnance : Dosage de la 25OH Vitamine D (D2 +D3) pour éviter de fausses hypovitaminoses.

C'est un dosage facile, et disponible dans de nombreux laboratoires. Le dosage s'effectue sur le sérum.

La vitamine D, étant stable du fait de sa liaison avec la vitaminD-Binding-Protein, les précautions de conservation sont inutiles. Ainsi, si le prélèvement est fait dans la journée, l'échantillon décanté peut rester à température ambiante. Si le dosage est effectué un autre jour, il est conseillé de conserver l'échantillon décanté à -20°C. Les techniques de dosage se font soit par chromatographie HPLC ou par spectrométrie de masse, soit par un immunodosage par la technique ELISA qui peut être adaptée sur des automates « ouverts » d'immunoenzymologie [27].

Cette technique ELISA expose à des problèmes de surestimation des valeurs de vitamine D. Il est conseillé que les utilisateurs de la technique ELISA évitent son automatisation tant que ce problème n'est pas élucidé.

- Chez qui effectuer un dosage de 25-(OH)-vitamine D afin de décider d'un traitement ?

Dans le but d'adapter et de suivre la supplémentation, il est nécessaire d'effectuer le dosage de la vitamine D avant de démarrer tout traitement chez les sujets ayant [28,29] :

- Une exposition solaire nulle ou quasi-nulle (ne sortant pas, style vestimentaire couvrant, maladie contre-indiquant l'exposition solaire...).
- Des chutes à répétition non expliquées.

- Une ostéoporose avérée.
- Une maladie favorisant l'ostéoporose : Polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, Cushing, malabsorption, ménopause précoce ou chirurgicale, aménorrhée prolongée plus de 6 mois, habitudes toxiques.
- Des médicaments inducteurs d'ostéoporose : corticothérapie de plus de trois mois, anticonvulsivants inducteurs enzymatiques (barbituriques phénylhydantoïnes), héparine au long cours (plus de 3mois) y compris HBPM, les antiaromatases, les analogues de la GnRH.
- Une pathologie chronique sévère : diabète, hépatopathies, néphropathies, BPCO, insuffisance cardiaque et/ou respiratoire, cancer, obésité, maladies autoimmunes.
- Et chez les femmes enceintes devant accoucher en hiver ou au printemps.

NB : Selon la GRIO, la majorité des sujets de ≥ 65 ans, peuvent être traités sans dosage préalable indispensable de 25-(OH)-vitamine D, Ceci mérite néanmoins quelques commentaires [30] :

La possibilité de traiter sans dosage préalable indispensable ne signifie pas qu'aucun de ces sujets ne nécessite de dosage de 25-(OH)-vitamine D. La décision médicale reste une décision individuelle malade par malade, sujet par sujet. En particulier, un sujet âgé jugé à haut risque de carence (sujet chuteur ou syndrome de désadaptation psychomotrice ; myalgies inexplicables ; découverte biologique d'une insuffisance rénale ou d'une hypocalcémie ; sujet devant recevoir une corticothérapie pour maladie inflammatoire type maladie de Horton par exemple) peut justifier un dosage de 25-(OH)-vitamine D pour sa prise en charge, les carences et les taux effondrés proches de 0 nécessitant des mesures particulières. A` l'opposé un sujet âgé dynamique, actif, s'exposant au soleil été comme hiver, peut ne pas justifier de prise de vitamine D. En fait ces situations particulières sont repérables cliniquement, et la recommandation du GRIO est de traiter la grande majorité de ces populations sans nécessité de dosage préalable.

Cette recommandation repose avant tout sur le rapport bénéfices-risques à l'échelon individuel, les bénéfices étant multiples, et les risques très minimes ; elle repose également sur des considérations de Santé Publique et d'économie de Santé. En effet, la situation est par certains aspects comparable à la prévention du rachitisme chez l'enfant mise en place au XXe siècle, cette situation étant devenue rare depuis l'instauration d'une prévention généralisée. D'autre part, il s'agit d'une prescription peu coûteuse, et cette situation (insuffisance ou carence en vitamine D) concernant de vastes pourcentages de cette population, un dosage préalable chez des millions de personnes représenterait un coût supplémentaire élevé et appellerait par ailleurs un contrôle de son évolution quelques mois plus tard.

Ainsi, bien que le coût du dosage de 25-(OH)-vitamine D ne soit pas très élevé (21,60 Euros fin 2010), il ne paraît pas raisonnable de recommander des millions d'examens supplémentaires par an dans la tranche d'âge après 65 ans.

6. Carence, insuffisance et toxicité de la vitamine D :

Les valeurs proposées ci-dessous par le GRIO correspondent à la recommandation d'une majorité d'experts [32-34-36-38] mais il faut noter qu'il n'y a pas aujourd'hui de consensus parfait sur le sujet des seuils recommandés pour définir ces différentes situations [32, 39,40].

Tableau XI : Valeurs sérique de la vitamine D selon le GRIO. [31]

| | Taux de 25-(OH)-Vitamine D | |
|-------------------------------------|----------------------------|-----------|
| | ng/mL | nmol/L |
| Carence vitaminique D | < 10 | < 25 |
| Insuffisance vitaminique D | 10 à < 30 | 25 à < 75 |
| Taux recommandés | 30 à 70 | 75 à 175 |
| Possible intoxication vitaminique D | > 150 | > 375 |

- **Carence :**

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur le seuil en 25(OH) D en-deçà duquel une carence en vitamine D aurait des répercussions cliniques certaines. Dans la plupart des études, on distingue :

- Un seuil de « carence » ou « déficit » où la concentration est inférieure à 10 ng/ml (25 nmol/ml).
- Un seuil « d'insuffisance en vitamine D » où la concentration est comprise entre 10 et 30 ng/ml (25 à 75 nmol/ml) [41].

Ces seuils découlent de plusieurs notions :

- La relation inverse entre 25(OH) D et PTH : il y a déclenchement d'une hyperparathyroïdie secondaire en cas de déficit en 25(OH) D, en-dessous de 30 ng/ml (Fig. 40) [42].

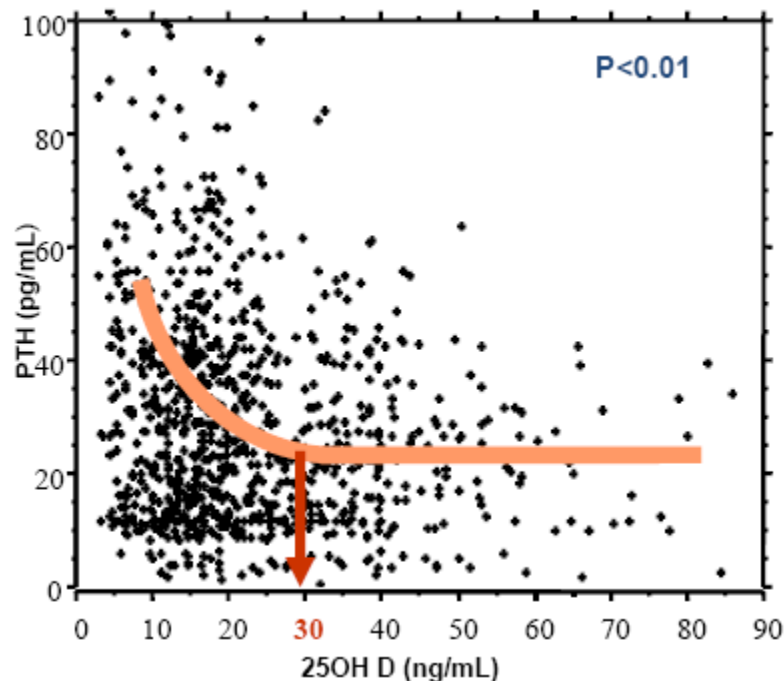


Figure 40 : Hyperparathyroïdie secondaire en fonction de la concentration en 25(OH) D. [43]

- La relation entre 25(OH) D et l'absorption intestinale du calcium : l'absorption est optimale à partir d'un seuil de 25(OH) D de 25 ng/ml (62.5 nmol/l) et maximale à partir de 32 ng/ml (Fig.41) [44].

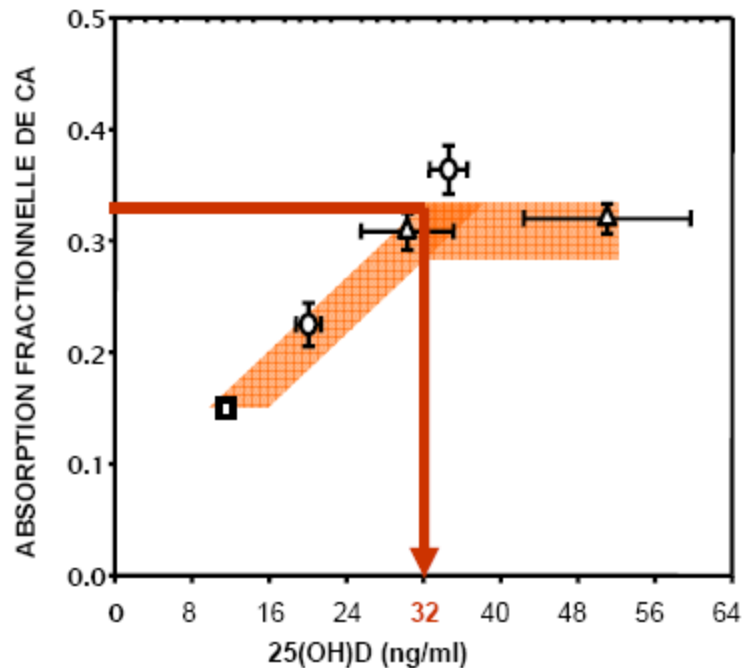


Figure 41 : Absorption fractionnelle de calcium en fonction de 25(OH) D. [45]

Les groupes à risque de carence en vitamine D sont [46] :

- Les enfants allaités. Le lait maternel contient peu de vitamine D, environ 40 UI/l alors que les laits artificiels sont toujours enrichis jusqu'à environ 400 à 600 UI/l ;
- Les personnes peu exposées au soleil ;
- Les sujets à peau foncée ou noire ;
- Les populations en hiver vivant sous les latitudes supérieures à 42° ;
- Les végétariens et surtout les végétaliens ;
- Les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans ;

- Les alcooliques chroniques ;
- Les femmes enceintes et allaitantes ;
- Les personnes atteintes de maladies héréditaires du métabolisme en vit D ;
- Les personnes sujettes aux malabsorptions chroniques lipidiques.

Pendant longtemps, seules les populations des pays peu ensoleillés, en particulier ceux de l'Europe du Nord, ont été considérés comme étant à risque de carences ou d'insuffisances en vitamine D. En réalité, des données récentes montrent que les populations des pays tropicaux ou sub-tropicaux, par exemple celles situées en Amérique centrale et au Moyen-Orient, sont aussi très touchées par des déficits en vitamine D (Fig. 42).

Cela s'explique par le fait que ces populations à la peau colorée riche en mélanine synthétisent moins de vitamine D et portent des vêtements couvrant [47].

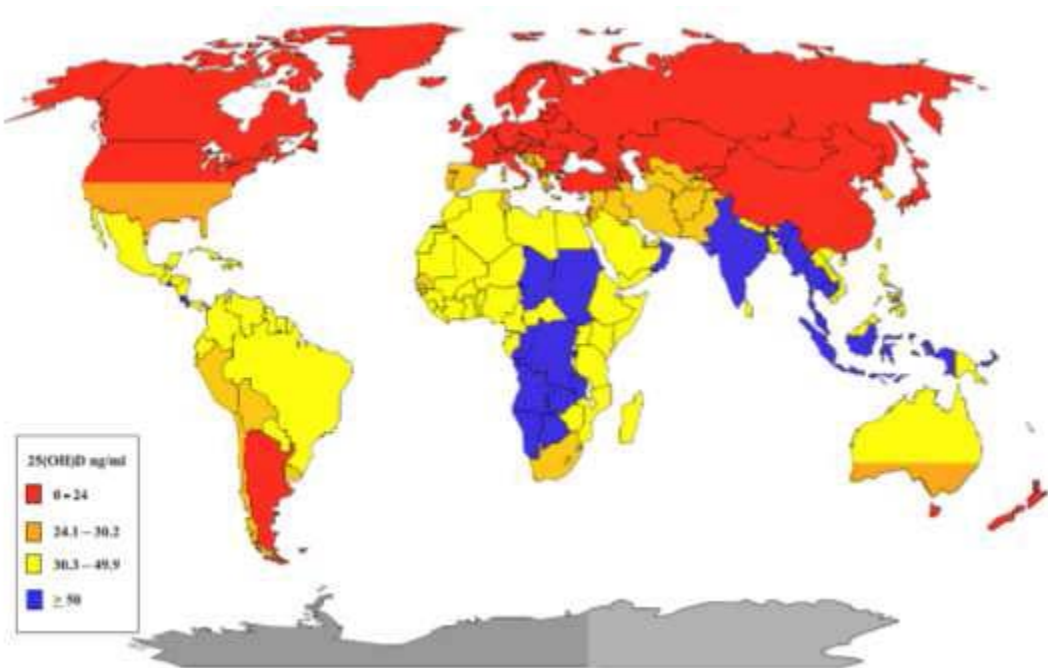


Figure 42 : Répartition mondiale des concentrations en vitamine D parmi les populations humaines.

• **Insuffisance :**

L'insuffisance en vitamine D a été rapportée dans diverses études, le tableau suivant montre la prévalence de l'insuffisance en vit D dans le monde. (Tableau 13)

Tableau XII : Prévalence de l'insuffisance en vitamine D dans le monde dans diverses populations

| Population | Seuil utilisé | Lieu | Technique utilisée | Pourcentage d'insuffisance en vitamine D (%) | Références |
|--|---------------|-----------------------|--------------------------------------|--|--|
| 1579 sujets en bonne santé (805 F, 774H) 35-60 ans | < 30ng/ml | France toutes régions | Diasorin RIA | 78 | Étude SUVIMAX Chapuy MC, et al. 1997 [48] |
| 92 volontaires sains (67 F, 25 H) âgés entre 24 et 53 ans | < 20 | Inde | RIA INCSTAR | 78,3 | Arya et al 2004 [49] |
| 280 volontaires sains âgés entre 6 moins et 18 ans | <15 | USA | - | 71.2 | Gottschlich et al 2004 [50] |
| 162 femmes souffrant de douleurs osseuses ou musculaires âgées entre 15 et 40 ans | <20 | Iran | - | 82 | Shahla et al 2005 [51] |
| 994 volontaires sains (589 F, 405 H) âgés entre 16-69 ans | <20 | Turquie | Nichols Advantage | 75 | Erkal et al 2006 [52] |
| 96 femmes de 18 à 49 portants des vêtements couvrants 196 femmes de 19 à 49 ans | <30 | France Lyon | Diasorin Liaison Diasorin Liaison | 99 96 | Belaid et al 2008 [53] Le Goaziou et al 2009 [54] |
| Canadiens tout âge confondu | 30-32 | Canada | - | 70-97 | Schwalfenberg et al 2010 [55] |

- **Toxicité de la vitamine D [56] :**

La vitamine D peut être toxique à hautes doses. Elle entraîne alors une hypercalcémie qui peut se caractériser notamment par une anorexie, des nausées, une polyurie, une constipation, de la fatigue, une perte de poids, des céphalées, une dépression, des calcifications rénales et vasculaires, de l'hypertension et une anémie.

Lors d'intoxications sévères, l'hypercalcémie peut conduire à une insuffisance rénale irréversible et à une insuffisance cardiaque pouvant entraîner le coma et la mort.

L'intoxication à la vitamine D est rare mais peut être provoquée par une supplémentation quotidienne à des doses trop élevées.

L'Institute Of Medicine (IOM) pointe l'absence de travaux à long terme sur les effets indésirables d'apport en vitamine D supérieurs à 10000 UI/j ou le maintien d'une concentration en 25(OH)D supérieur à 250 nmol/L.

Il reconnaît néanmoins, d'après les données disponibles, qu'il est peu probable d'observer des signes de toxicité avec des apports journaliers inférieurs à 10000 UI.

Selon l'Académie Nationale de Médecine (ANM), l'intoxication à la vitamine D ne serait pas associée à des concentrations de 25(OH) D inférieures à 250 nmol/L.

Elle précise toutefois qu'aucune étude clinique sur la tolérance au long cours (plusieurs mois ou années) de concentrations supérieures à 150–200 nmol/L n'a été publiée.

7. Supplémentations médicamenteuses en vitamine D :

- ❖ **Recommandations de la revue marocaine de rhumatologie [30] :**

- **Vitamine D2 (Ergocalciférol) ou D3 (Cholécalciférol) ?**

Les experts recommandent une supplémentation par la D3 plutôt que la D2 en raison de sa demi-vie qui est plus longue. Ceci est expliqué par la faible affinité de la vitamine D2 à la protéine porteuse DBP (D-Binding-Protein), réduisant ainsi sa demi-vie par rapport à la vitamine D3 [57].

La prise espacée de vitamine D3 permettrait d'augmenter la concentration de 25OHD de façon plus importante et plus prolongée que la D2 [47]. En revanche, en cas de prise journalière, les deux formes semblent équivalentes [58].

Au Maroc, nous disposons de la vitamine D3 en gouttes (Vital-D3® flacon contenant 500 gouttes de 200 UI chacune), en ampoule buvable (D-CURE® quatre ampoules contenant 25000 UI chacune), et de la vitamine D2 sous une seule forme : Stérogyl 15H® : 600 000UI/1.5ml.

Une nouvelle présentation vient d'avoir l'AMM : Ergogyl® 200 000UI /0,5ml, en raison des cas rapportés d'intoxication par le Stérogyl chez les nourissons avec une évolution fatale chez certains d'entre eux [59].

Cependant, elle n'est pas encore disponible dans les pharmacies d'officine.

Nous présentons une liste non exhaustive de préparations pharmacologiques de vitamine D2 ou D3 disponibles au Maroc ou à l'étranger (tableau 14).

Tableau XIII : Liste des différentes préparations pharmacologiques disponibles. [30]

| Type de vitamine D | DCI | Nom commercial | Présentation | Coût |
|--------------------------------------|-----------------|--------------------|--|-----------|
| D ₂ | Ergocalciférol | Sterogyl | Ampoule = 600 000 UI | 13,00 Dhs |
| | | Ergogyl | Ampoule = 200 000 UI | 12,00 Dhs |
| | | Uvestérol D | 1 ml (mesurette dose 2) : 1500 UI | 1,76 € |
| D ₃ | Cholécalciférol | Vital D3 | Goutte = 200 UI (500 gouttes) | 116 Dhs |
| | | D-CURE | Ampoule = 25 000 UI (boite de 4 ampoules) | 56,30 Dhs |
| | | Adrigyl | Goutte = 300 UI | 2,29 € |
| | | Vitamine D3 BON | Ampoule = 200 000 UI (IM) | 1,94 € |
| | | ZymaD | Ampoule = 80 000 UI ou 200 000 UI | 1,82 € |
| | | Uvédose | Ampoule = 100 000 UI | 1,8 € |
| 25(OH) D ₃ | Calcifédiol | Dédrogyl | Goutte = 5 µg (30) | 8,29 € |
| 1,25(OH) ₂ D ₃ | Calcitriol | Rocaltrol | Capsule = 0,25 µg (30) | 9,46 € |
| 1-α-(OH)D ₃ | Alfacalcidol | Un-alfa | Capsule = 1 µg (30) | 172,2 Dhs |
| | | | Capsule = 0,25 µg (30) | 74,6 Dhs |

• Quelles modalités d'administration ?

La fréquence d'administration idéale est celle qui combine la meilleure observance à la meilleure efficacité.

La majorité des auteurs ont montré une efficacité comparable entre la prise quotidienne et ponctuelle de la vitamine D, à condition que l'administration par doses ponctuelles ne soit pas trop espacée dans le temps (hebdomadaire ou mensuelle) [61, 62].

Il est recommandé que la prise se fasse par voie orale au milieu du repas étant donné qu'il s'agit d'une vitamine liposoluble [63].

La forme injectable de vitamine D n'a d'intérêt que lorsque la voie orale n'est pas possible (syndrome de malabsorption ou de nutrition parentérale par exemple).

- Quelle dose ?

Pour toute supplémentation orale de 100 UI par jour de vitamine D3 durant 20 semaines, le taux sérique de 25OHD augmente approximativement de 0,7 à 1 ng/mL (1,75 à 2,5 nmol/L).

Cette augmentation est d'autant plus importante que le taux sérique de 25OHD est plus faible [64]. 1000 UI de vitamine D3 par jour pendant 3 à 4 mois permettent d'augmenter les concentrations de 25OHD de 10 ng/mL (25 nmol/L) [65].

Il faut utiliser des doses de vitamine D plus importantes chez les sujets obèses (2 à 3 fois), les sujets âgés, et les sujets mélanodermes [66].

Les fortes doses ne sont pas recommandées (300 000 à 500 000 UI).

Elles seraient responsables de la dégradation de la 1,25(OH)₂D ; et auraient aussi un effet bénéfique rapide sur les performances physiques améliorant la mobilité et favorisant ainsi la survenue de chutes et de fractures [67, 68].

Les sociétés savantes GRIO, ESCEO, IOF, US Endocrine Society, IOM, AGS et Institute of Medicine Dietary Reference Intakes s'accordent globalement sur les guidelines dans le traitement de l'hypovitaminose D.

En cas d'insuffisance ou de carence vitaminique D, il faut prescrire un traitement «d'attaque» qui permettra de ramener le taux de 25OHD au-dessus de la valeur cible recommandée (30 ng/mL).

Un traitement d'entretien sera entrepris par la suite pour maintenir le taux de la vitamine D dans les valeurs recommandées.

– Traitement d'attaque :

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés, mais la plupart des experts se basent en partie sur les propositions de Holick [69] :

- En cas de carence en 25OHD ≤ 10 ng/mL (≤ 25 nmol/L) :

Quatre prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jours.

- En cas d'insuffisance en 25OHD entre 10 et 20 ng/mL (25 à 50 nmol/L) :

Trois prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jours.

- En cas d'insuffisance en 25OHD entre 20 et 30 ng/mL (50 à 75 nmol/L) :

Deux prises de 100 000 UI de vitamine D3 espacées de 15 jours.

La revue marocaine de rhumatologie a adapté ces recommandations aux spécialités disponibles au Maroc (Tableau 15).

Tableau XIV : Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour le traitement de l'hypovitaminose D chez l'adulte. [30]

| | Taux de 25OHD en ng/mL | | | |
|----------------------|--|--|--|--|
| | 25OHD ≤ 10 | 10 < 25OHD ≤ 20 | 20 < 25OHD < 30 | Traitement d'entretien |
| D CURE® 25 000 UI | 2 ampoules / S pendant (pdt) 8 semaines (S) | 2 ampoules / S pdt 6 S | 2 ampoules / S pdt 4 S | Une ampoule/ M |
| Vital D3® 200 UI | 10 à 20 gouttes(G) / jour (J) pdt 3 mois (M) | 5 à 10 G par J pdt 3 M | 5 G /J pdt 3 M | 4 à 6 G/J |
| Ergogyl® 200 000 UI | 2 prises de la totalité de l'ampoule espacées d'un M | 3 prises de la 1/2 de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 J | Une ampoule en une seule prise | La 1/2 de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) tous les 3 M |
| | 4 prises de la 1/2 de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 J | | 2 prises de la 1/2 de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 J | |
| Sterogyl® 600 000 UI | 2 prises du 1/3 de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 200 000 UI) espacées d'un M | | Le 1/3 d'une ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 200 000 UI) en une seule prise | |

– Traitement d'entretien :

La posologie journalière recommandée est autour d'une dose moyenne de 800 à 1200 UI/j, qui peuvent être apportées sous plusieurs formes allant d'une administration quotidienne à trimestrielle :

- 800 à 1200 UI / jour de vitamine D2 ou de vitamine D3
- 5600 à 7000 UI / semaine de vitamine D3
- 25 000 UI / mois de vitamine D3
- 100 000 UI de vitamine D3 tous les 2 à 3 mois

En adaptant ces recommandations aux spécialités disponibles au Maroc, l'un des schémas suivants est recommandé :

- Une ampoule de 25 000 UI de D-CURE® par mois ;
- Quatre à six gouttes par jour de Vital D3® ;
- Ergogyl® 200 000UI / 0,5 ml : La moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) tous les 3 mois.
- Les ampoules de Stérogyl® 600000 UI ne sont pas adaptées pour le traitement d'entretien du fait de leur forte teneur en vitamine D.

D'autres spécialités permettant d'apporter ces doses journalières de vitamine D3, existent sous forme d'association de calcium et de vitamine D3 (Tableau 16).

Tableau XV : Exemples d'associations contenant de la vitamine D3. [30]

| | Nom commercial | Composition | Coût |
|----------------------------|---------------------------------|---|-------------|
| Calcuim-vitamine D3 | Cacit Vitamine D3 sachet | Calcium 1000 mg Vitamine D3 880 UI | 110.10 Dhs |
| | Calcifix D3 comprimé | Calcium 500 mg Vitamine D3 400 UI | 42.20 Dhs |
| | Idéos comprimé | Calcium 500 mg Vitamine D3 400 | 73.40 Dhs |
| Biphosphonates-vitamine D3 | Fosavance 70 mg/5600UI comprimé | Alendronate 70mg Vitamine D3 5600 UI | 294 Dhs |

Il est impératif avant de les prescrire d'évaluer préalablement les apports calciques alimentaires par l'auto-questionnaire de Fardellone pour réserver ces spécialités aux patients ayant des apports calciques insuffisants. Cet auto-questionnaire est disponible via le lien (<http://www.rhumato.info/Fardellone.htm>).

II. Diabète type 2:

1. Définition:

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le terme « diabète » comme étant un trouble métabolique à l'étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines dues à des désordres dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (insulinorésistance) [70,71].

Le diabète de type 2, résulte de l'incapacité de l'organisme à réagir correctement à l'action de l'insuline produite par le pancréas. Elle entraîne sur le long terme des lésions, des dysfonctionnements et des insuffisances de divers organes [70].

De point de vue biologique, les critères proposés par la Société américaine de diabétologie (ADA) et reconnus par l'OMS pour diagnostiquer le diabète sont [72] :

- Une glycémie $> 1,26$ g/l (7,0 mmol/l) après un jeûne de 8 heures et vérifiée à deux reprises.
- Ou la présence de symptômes de diabète (polyurie, polydipsie, amaigrissement) associée à une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l).
- Ou une glycémie (sur plasma veineux) > 2 g/l (11,1 mmol/l) 2 heures après une charge orale de 75 g de glucose (HGPO).
- Ou un taux d' HbA1c ("hémoglobine glyquée") $\geq 6,5\%$ (11,1 mmol/l) quantifié selon des méthodes étalonnées sur des références internationales. Ce paramètre traduit la glycémie moyenne des trois derniers mois.

Des niveaux intermédiaires d'hyperglycémie (Glycémie à jeun entre 1,1 et 1,25 g/l, HGPO entre 1,4 et 1,99 g/l et HbA1c entre 5.7 et 6.4%) sont aussi observés. Ils définissent un stade

d'un pré-diabète qui serait associé à une augmentation du risque de progression vers le diabète de type 2. [72]

| |
|---|
| FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.* |
| OR |
| 2-h PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during an OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.* |
| OR |
| A1C \geq 6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.* |
| OR |
| In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L). |
| *In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing. |

Figure 43 : Critères de diagnostic du diabète, selon l'ADA 2017. [73]

- **Classification du diabète selon l'ADA 2017 [73] :**

Le diabète sucré regroupe divers troubles métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie. Le diabète peut être classé selon les catégories suivantes :

1. Diabète de type 1 (due à la destruction auto-immune des cellules β , entraînant habituellement une carence en insuline absolue).
2. Le diabète de type 2 (en raison d'une perte progressive de la sécrétion d'insuline des cellules β fréquente dans le contexte de la résistance à l'insuline).
3. Le diabète gestationnel (diabète diagnostiqué au deuxième ou au troisième trimestre de la grossesse qui n'était pas manifester avant la gestation).
4. Types spécifiques de diabète due à d'autres causes, par exemple, des syndromes monogéniques du diabète (comme le diabète néonatal et le diabète de début de maturité chez les jeunes [MODY]), les maladies du pancréas exocrine (comme la fibrose kystique) et les

médicaments ou diabète induit par des produits chimiques (par exemple avec l'utilisation de glucocorticoïdes, dans le traitement de VIH / SIDA, ou après transplantation d'organe).

2. Epidémiologie :

- Le diabète comme épidémie du 21ème siècle :

Aucun continent n'est épargné par le diabète (figure 44).

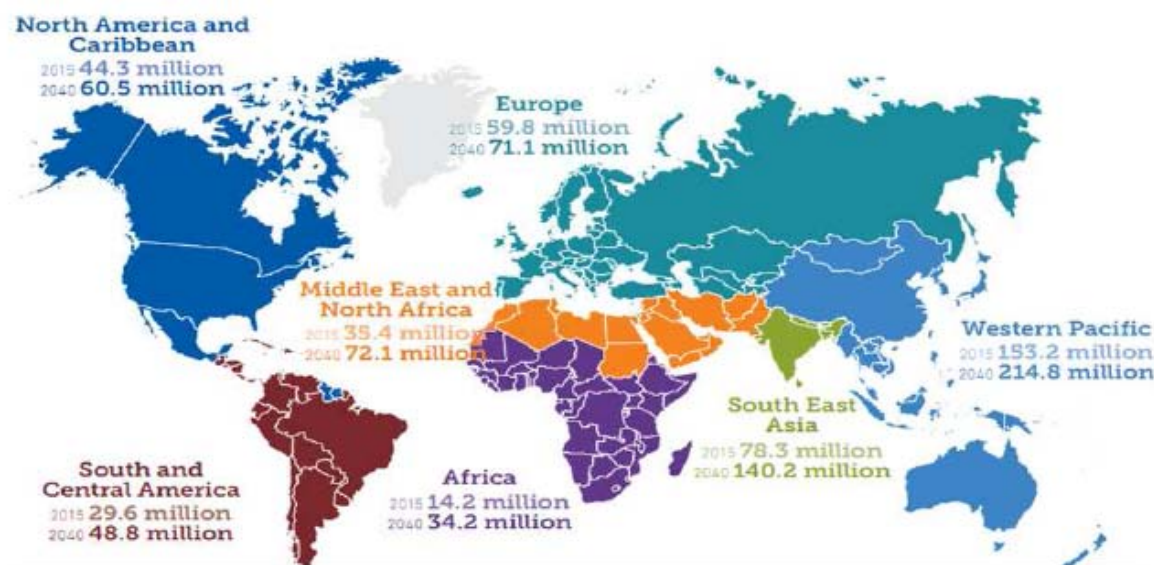


Figure 44 : Répartition mondiale du diabète selon la FID [74].

Au Maroc, la maladie constitue un problème de santé publique de par sa double retombée épidémiologique et économique.

Le nombre de diabétiques est estimé entre 1,5 et 2 millions chez les personnes âgées de 25 ans et plus dont 50% méconnaissent leur maladie [74].

Les décès liés au diabète comptent plus de 9474 personnes [74], soit un taux de mortalité voisin de 4,9 % sur les décès de 2012.

Ainsi, la maladie est considérée comme l'une des priorités inscrite dans la Stratégie Sectorielle de Santé 2012–2016.

Au niveau international, l'Assemblée Générale Mondiale de la santé des Nations Unies rappelle encore à la vigilance et à la mobilisation générale.

En effet, lors de sa réunion à Genève du 19 au 24 Mai 2014, elle confirme que les progrès accompli dans la lutte contre les maladies non transmissibles dont le diabète, sont insuffisants et très inégaux. Elle retient plusieurs indicateurs et engagements qui touchent la gouvernance, la prévention et la réduction des facteurs de risque, des soins de santé et la surveillance.

3. Physiopathologie :

La pathogenèse du diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies qui s'installent en deux temps [75] :

- D'abord, une insulino-résistance avec normo-glycémie maintenue aux prix d'une hypersécrétion insulinique « compensatrice » ;
- Ensuite, basculement vers une insulino-déficience lorsque le pancréas n'arrive plus à produire la quantité d'insuline nécessaire à l'homéostasie métabolique.

Le défaut de l'insulosécrétion est prédominant dans l'apparition du diabète de type 2 et dans son aggravation progressive dans le temps.

Classiquement, le diabète de type 2 évolue naturellement en 3 étapes [76] :

- Une étape de prédiabète qui se caractérise par des anomalies de la glycorégulation avec une glycémie à jeun supérieure à la normale mais inférieure à 1,26 g/l [7,0 mmol/l] ;
- Une phase infraclinique asymptomatique, relativement longue (\approx 10 ans) et
- Une phase clinique avec symptômes et complications chroniques.

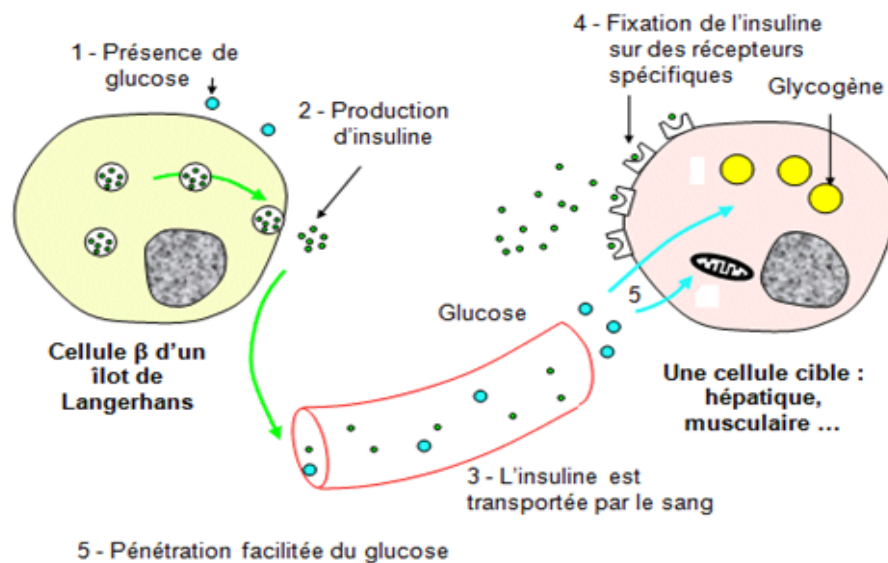


Figure 45 : Action de l'insuline. [77]

- **Insulino-résistance:**

Chez les diabétiques de type 2, les tissus cibles à l'action de l'insuline sont beaucoup moins sensibles au message qu'elle véhicule. Cette résistance à l'action de l'insuline concerne principalement le muscle, le foie et le tissu adipeux [78] et les cellules du tube digestif depuis que l'on a impliqué les incrétines (GIP : Glucose Dépendent Insulinotropic Peptide et GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1) parmi les facteurs et/ou marqueurs du diabète sucré [79].

Des niveaux normaux ou même élevés d'insuline ne sont plus suffisants pour que l'action attendue soit effectuée parfaitement. La résistance à l'insuline crée un besoin accru en insuline ce qui provoque une hyper-insulinémie transitoire [80].

Le récepteur de l'insuline appartient à la famille des récepteurs de facteurs de croissance intracellulaire qui possèdent une activité tyrosine kinase. L'activation du récepteur conduit à son autophosphorylation et ensuite à la phosphorylation sur tyrosine des protéines substrats, particulièrement des IRS (Insulin Receptor Substrate).

Les effets métaboliques de la signalisation insulinique sont en priorité transmis par voie de la Phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase. La deuxième voie, dite mitogénique, aboutit à

l'activation des enzymes MAP kinases (Mitogen-Activated Protein Kinases). L'arrêt du signal insuline ou la résistance à l'hormone mettent en jeu plusieurs mécanismes et déclenchent de nombreux autres (figure 46) [81].

Au niveau du muscle, le glucose est relativement moins capté. Le foie continue à fournir anormalement le glucose.

Aussi devant l'incapacité de l'insuline à inhiber correctement la lipolyse, les cellules adipeuses enrichissent le sang en acides gras libres. Cet excès d'acides gras en retour concourt à diminuer encore la captation de glucose par le muscle [78].

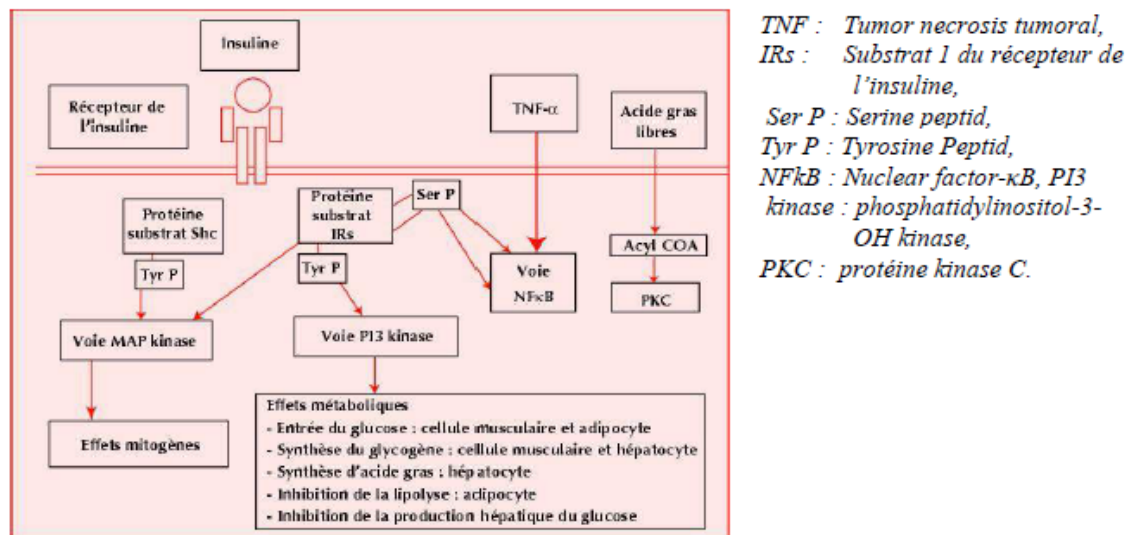


Figure 46 : Mécanismes moléculaires de la signalisation et de la résistance à l'insuline [81].

Le tissu adipeux viscéral joue un rôle plus significatif que le tissu adipeux sous-cutané puisqu'il a un accès direct à la circulation porte [82]. En raison de cette adiposité, les diabétiques gagnent en poids et tendent vers une obésité androïde [78].

Les adipocytes sont entouré au sein du tissu adipeux de préadipocytes, de cellules endothéliales, de fibroblastes et de macrophages qui participent aux sécrétions de cytokines et chimiokinés (figure 46). En fonction de son état physiologique, le tissu adipeux module son

spectre sécrétoire. Ainsi, dans des situations pathologiques, comme l'obésité, le tissu adipeux recrute des monocytes qui se transforment en macrophages et sécrètent un ensemble de cytokines inflammatoires créant un état inflammatoire chronique qui participe à la résistance à l'insuline [81].

L'insulino-résistance est souvent rapportée lors de grossesses, de traitements par

Les glucocorticoïdes ou en présences de cytokines (TNF- α : Tumor Necrosis Tumoral et IL-6 : Interleukine-6) et de protéine C réactive renseignant sur des états inflammatoires parfois tumorales. Ces situations favorisent l'installation du diabète de type 2 [78].

- **Défaut de la sécrétion insulinaire:**

Au moment du diagnostic du diabète 2, le sujet est en général en état d'hyperinsulinisme absolu. Pourtant, la capacité relative de la sécrétion insulinaire est diminuée de moitié par rapport à celle d'un sujet normal. Ceci indique que tout patient diabétique de type 2 est toujours en hypo-insulinisme relatif parce qu'il est incapable d'adapter son niveau d'insulinosécrétion à son degré d'insulinorésistance [79].

Au cours de l'évolution de l'insulino-résistance, l'adaptation compensatrice des cellules β visant à produire et à libérer chroniquement plus d'insuline dans la circulation n'est plus suffisante pour assurer la normoglycémie, en particulier lors des états d'hyperglycémie et/ou d'excès d'acides gras libres et chez les pré-diabétiques (- 5 à -10 ans). Ceci conduit à l'épuisement fonctionnel des cellules β survivantes (figure 45) [83,84]. L'aggravation de l'hypo-insulinisme aboutit à long terme (10 à 15 ans) à un état de déficit insulinaire ré-activable puis non réactivable limitant l'efficacité des insulino-sécrétagogues oraux au profit de l'insulinothérapie [79].

Cette aggravation est liée à une perte massive des cellules β (de - 40 à - 61 %) et un renforcement des phénomènes d'apoptose sans compensation accrue de la néoformation de ces cellules [78].

Les facteurs impliqués dans l'évolution pathologique sont d'ordres génétiques et environnementaux (sédentarité, alimentaire, ...). Récemment, des études pangénomiques ont permis de mettre en évidence des polymorphismes génétiques associés au risque de DT2 [85].

Les diabétiques seraient le siège de phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité, associés à des états inflammatoires. La réaction au stress du réticulum endoplasmique, l'UPR (unfolded protein response) est le dénominateur commun de ces toxicités [78].

S'agissant d'une maladie hétérogène, l'état diabétique de type 2 correspond à un éventail de combinaisons des degrés d'altération de ses deux traits phénotypiques majeurs :

L'insulinorésistance et l'insulinodéficience [86].

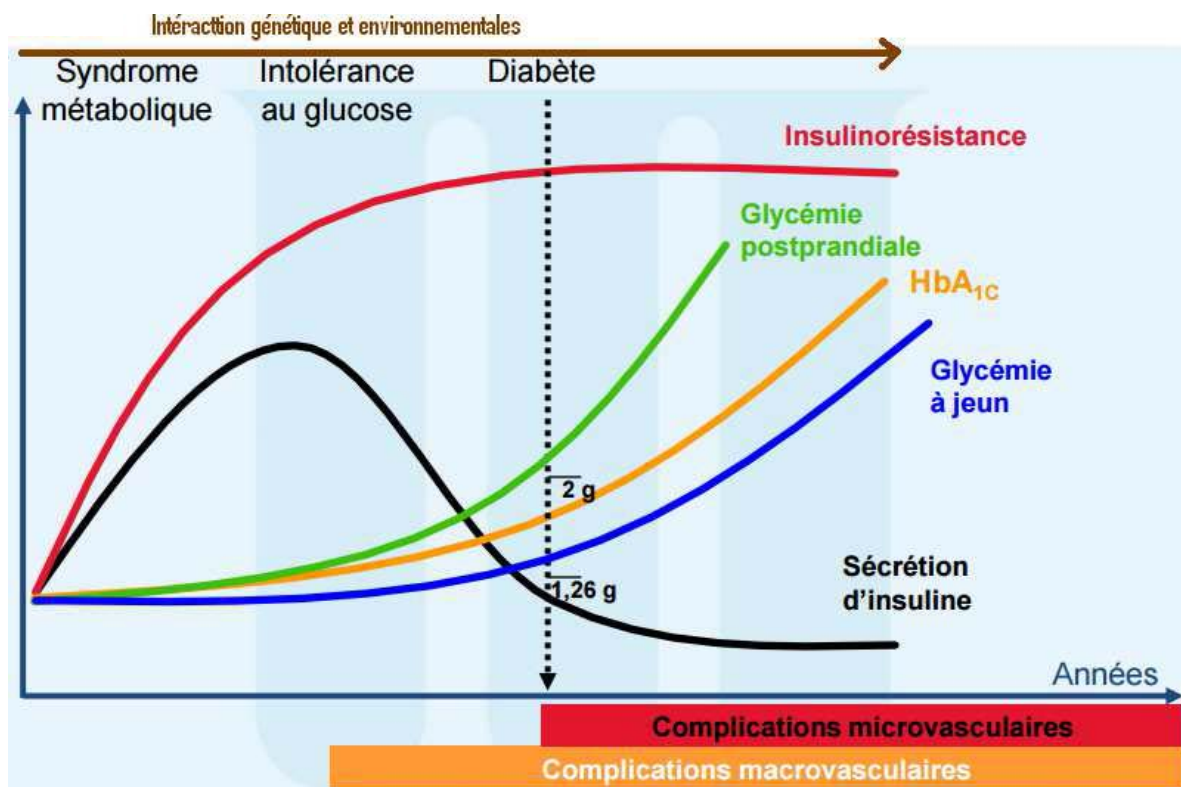


Figure 47 : Histoire naturelle du diabète de type 2. [87]

4. Facteurs de risque :

Plusieurs facteurs de risque de développer un diabète de type 2 sont actuellement identifiés (figure 48). L'interaction entre certains de ces facteurs d'ordre endogène, biologique et/ou exogènes (facteurs environnementaux), ne fait qu'accélérer la prédisposition des individus.



Figure 48 : Facteurs de risque et histoire naturelle du diabète de type 2. [88]

- Facteur génétique :

Les facteurs de risque génétiques s'apprécient par une histoire familiale positive et l'appartenance à une ethnie à risque élevée notamment les indiens Pima, les Américains d'origine africaine, les Hispaniques et les Asiatiques des îles Pacifique [89].

Grâce à de nouvelles études, 2 à 5% des diabètes de type 2 ont été associés à des anomalies moléculaires, les chercheurs tentant d'identifier les mutations géniques qui en sont responsables.

- Facteurs environnementaux :

- Alimentation

L'accroissement rapide de la prévalence et de l'incidence du diabète de type 2 chez les populations qui ont vécu une transition rapide vers un mode nutritionnel à l'occidentale est un argument important du rôle majeur que joue l'alimentation dans l'étiologie du diabète de type 2 [90].

Actuellement, le poids moyen de la population croît régulièrement. La situation de l'adolescent rivé au moniteur de son jeu vidéo, nourri de friandises et de boissons sucrés en est la caricature, et conduit à l'apparition d'intolérances au glucose ou d'authentiques DT2 non MODY chez des adolescents [91,92].

Dès les années 1980, les grandes études de cohorte vont montrer que la nutrition de la mère est un déterminant essentiel de la future santé métabolique et cardiovasculaire de sa descendance.

La « dysnutrition » dans ses deux formes opposées de malnutrition par dénutrition et par surcharge prédispose paradoxalement la génération suivante au diabète [93].

- Inactivité physique

La réduction de l'activité physique est responsable d'une diminution du captage du glucose par les muscles et du renforcement du phénomène de l'insulinorésistance. Associée à la disparition des défenses de thermorégulation [94].

- Obésité

Plus d'une personne sur deux des diabétiques de type 2 sont en surcharge pondérale. En effet la relation directe entre l'IMC et la résistance à l'insuline a été généralement établie. Le tour de taille qui reflète l'obésité viscérale est également un facteur prédictif du risque de développer un diabète [89].

L'OMS admet qu'un IMC dépassant 25 kg/m² expose l'individu tôt ou tard au DT2 [95].

Les mécanismes impliqués dans la pathogénèse de l'obésité résident dans l'installation de l'insulinorésistance [96, 97,98] favorisé par les sécrétions des adipocytes viscéraux : cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-6, IL-1 β), résistine, acides gras libres, augmentation de la production de leptine et diminution de la sécrétion d'adiponectine [98].

L'infiltration du tissu adipeux avec macrophages pourrait être la raison de l'évolution de son état sécrétoire [99,100].

Les acides gras libres diminuent le captage musculaire du glucose et augmentent sa production par le foie [94,98].

Le risque absolu élevé de développer un diabète de type 2 associé à l'obésité, elle-même appuyée par le risque génétique souligne l'importance des approches universelles ne se limitant pas seulement au mode de vie [101].

- Tabac

Le tabagisme est un facteur de risque pour de nombreuses maladies et l'un des principales causes de décès évitables dans le monde [102].

Beaucoup d'études ont signalé une association positive entre le tabagisme actif ou passif et le diabète de type 2 [103].

La prise de poids après arrêt, les effets directs des composés nicotiques et les fumées sont tous incriminés dans l'atteinte au fonctionnement des cellules bêta. L'association de la cigarette à la pancréatite chronique et au cancer du pancréas est déjà évoquée [104].

La réduction de la sensibilité à l'insuline due à l'augmentation des marqueurs inflammatoires suite aux bronchites et aux infections pulmonaires est aussi prouvée [105].

- **Autres facteurs de risques :**

Facteurs de risques liés à l'état métabolique :

- **Diabète gestationnel (DG) :** La parenté physiopathologique entre le DG et le DT2 est actuellement établie [41]. Un antécédent de diabète gestationnel augmente 7 fois le risque de diabète de type 2. Le DT2 peut apparaître dès le post-partum comme il peut être retardé durant 25 ans [106].
- **Syndrome métabolique :** est une association de plusieurs anomalies métaboliques manifestées par une hyperglycémie, une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un taux élevé en triglycérides avec un faible taux de C-HDL et une obésité abdominale [107, 108,109].

Selon la Fédération Internationale du Diabète (FID), ce groupe de facteurs constitue le moteur de la double épidémie mondiale de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires.

Beaucoup d'autres facteurs de risques peuvent être mentionnés : l'acanthosis nigricans [110,89], les infections transmissibles, le syndrome des ovaires polykystiques [110,76], l'âge adulte avancé, la corticothérapie [111], le traitement antirétroviral du VIH/SIDA, etc...

5. Complications :

5.1. Complications aiguës :

Ces complications sont des urgences métaboliques pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient.

- **Acidocétose diabétique:**

Elle s'observe surtout chez les diabétiques de type 1, mais parfois chez le diabétique de type 2 sous insulinothérapie lors de situations de stress.

Cette complication résulte d'un désordre métabolique provoqué par une carence insulinique.

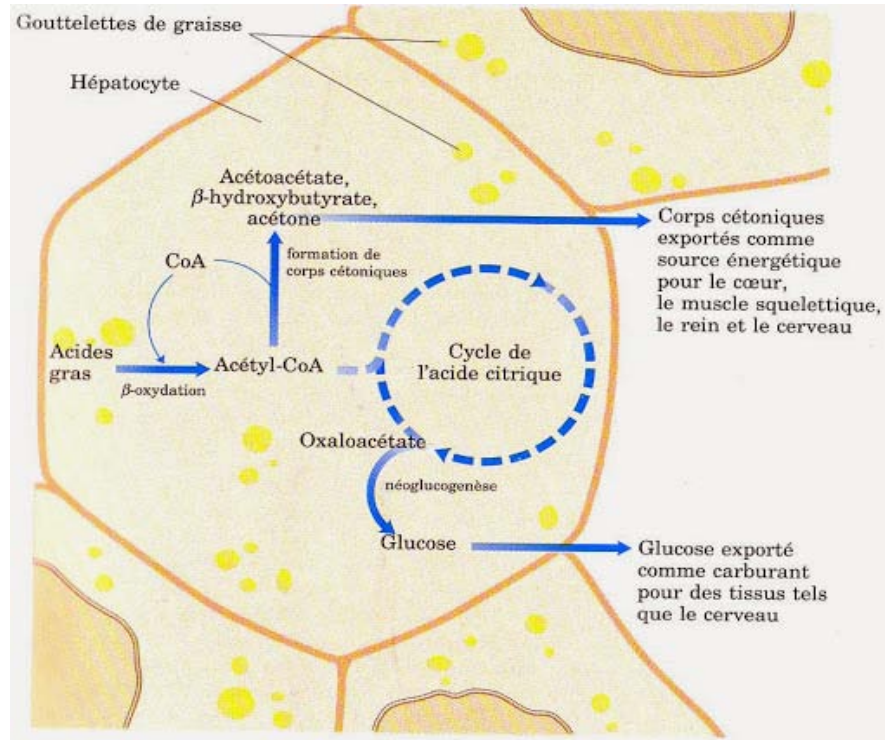


Figure 49 : Mécanisme de l'acidocétose diabétique. [112]

Le glucose ne peut plus pénétrer dans les cellules entraînant un déficit intracellulaire en glucose. Ceci engendre un déficit en oxaloacétate au niveau mitochondrial, porte d'entrée du cycle de l'acide citrique qui de ce fait fonctionne au ralenti. Associé à cela, il y a une augmentation des hormones de la contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol) qui vont stimuler la lipolyse au niveau du tissu adipeux et favoriser la libération d'acides gras libres. (Figure 49)

Cliniquement, un signe facilement détectable est la mauvaise haleine due à l'élimination d'acétone (un des trois corps cétoniques) très volatil par voie respiratoire.

Le contrôle de cette complication consiste à mesurer la glycémie et l'acétonémie capillaire et à détecter ces composés dans les urines à l'aide d'une bandelette urinaire [113].

- Coma hyperosmolaire :

Il est décrit par l'association d'une hyperglycémie (6 g/l) et d'une déshydratation cellulaire (Osmolalité plasmatique 320–350 mOsm/kg) majeures sans cétose pouvant aller jusqu'aux troubles de la conscience. Les facteurs déclenchants sont une infection, des vomissements, des diarrhées, une prise de corticoïdes ou de diurétiques.

Cette complication concerne plus particulièrement les personnes âgées et peut s'installer sur plusieurs jours. Le patient doit être au plus vite hospitalisé pour qu'il subisse une réhydratation et une insulinothérapie [113].

- Acidose lactique:

C'est la complication la plus fréquente des acidoses métaboliques. Elle est due à une hypoxie tissulaire ou à un défaut de métabolisme énergétique déclenché par des affections générales (Sepsis, cancers,...) ou un exercice musculaire intense. Cette complication peut également être induite par la metformine. L'acidose lactique est encore actuellement associée à une mortalité élevée (>30%).

Il est impératif d'arrêter la metformine lors de prodromes tels que l'asthénie, les crampes, les douleurs abdominales et thoraciques. Un traitement hospitalier doit être mis en place avec une épuration extra-rénale du sang et un apport massif de solutés tampons [114].

5.2. Complications chroniques:

Le diabète correspond à une accumulation du glucose dans les tissus, responsable de nombreuses complications par altération de la structure et la fonctionnalité des vaisseaux sanguins : athérosclérose, atteinte des micro-vaisseaux ou de nerfs.

Ces complications surviennent plusieurs années après le début de la maladie.

On a deux grands types de complications : macro-angiopathie et micro-angiopathie.

5.2.1. Macro-angiopathie [115] :

La macro-angiopathie diabétique est l'atteinte des gros vaisseaux sanguins.

En plus de l'hyperglycémie, d'autres facteurs de risque cardiovasculaires peuvent favoriser l'apparition de ces complications, comme l'hypertension artérielle, un taux de lipides (graisses) trop important dans le sang et la consommation de tabac.

○ AOMI :

L'artériopathie des membres inférieurs se manifeste principalement par une douleur à la marche, qui peut obliger à s'arrêter. À la longue, cette douleur survient pour des efforts de plus en plus réduits. Si l'atteinte des artères évolue, le périmètre de marche (distance parcourue sans douleur) risque de se réduire.

Des plaies peuvent aussi apparaître, qui sont longues à cicatriser.

○ Cardiopathie ischémique :

La coronaropathie, ou maladie coronarienne se manifeste par des douleurs dans la poitrine, à l'effort physique ou au froid. La particularité chez le diabétique c'est qu'elle est très souvent silencieuse. Si une artère se bouche, on parle d'infarctus du myocarde.

○ AIT et AVC :

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une conséquence de l'atteinte des artères cérébrales.

Il est généralement lié à un morceau de plaque d'athérome qui se détache et interrompt brutalement la circulation du sang. Les symptômes de l'AVC sont différents en fonction de la zone du cerveau endommagée. Si les symptômes régressent en moins de 24 heures, on parle d'accident ischémique transitoire (AIT).

5.2.2. La micro-angiopathie :

Les micro-angiopathies diabétiques qui touchent les vaisseaux de petits calibres comme les capillaires ;

✚ Rétinopathie (annexes 2) :

La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez les sujets de moins de 50 ans dans les pays industrialisés.

Elle (RD) est une manifestation de la micro-angiopathie diabétique due à deux processus. Une hyperméabilisation de la paroi des capillaires rétiniens qui entraîne un œdème rétinien et/ou une occlusion des capillaires rétiniens, créant une ischémie rétinienne. Le mécanisme de ces occlusions n'est pas encore élucidé et plusieurs pistes sont étudiées: la glycation des protéines, la production de radicaux libres et autres mécanismes [113].

Cette pathologie touche, sur le long terme, plus de la moitié des diabétiques. Une phase silencieuse de la maladie peut durer plusieurs années. Seul un examen régulier et systématique permet de la diagnostiquer précocement et de la traiter [114].

La phase marquée par des symptômes est souvent trop avancée pour proposer un traitement préventif, celui-ci sera alors axé sur l'arrêt de l'avancement de la RD, au risque de dommages rétiniens importants et irrémédiables. Il existe plusieurs modes de dépistage et de diagnostic d'une RD : le fond d'œil réalisé par l'ophtalmologiste, l'ophtalmoscopie, l'angiographie en fluorescence et la rétinographie, avec ou sans dilatation. [116]

La rétinographie non mydriatique (RNM) est la technique qui semble la plus adaptée au dépistage de masse. Elle ne nécessite pas de dilatation, réduit le temps de la présence du médecin à la lecture et la détection d'une RD est plus sensible qu'au fond d'œil classique. Celui-ci ne sera donc nécessaire que lorsque les clichés de la RNM ne sont pas exploitables ou si le dépistage s'avère positif. [116]

La rétinopathie diabétique débute par un stade de rétinopathie diabétique non proliférante, et évolue vers la rétinopathie diabétique non proliférante sévère (ou pré-proliférante) caractérisée par une ischémie rétinienne étendue, puis vers le stade de la rétinopathie diabétique proliférante caractérisée par la prolifération de néovaisseaux à la surface de la rétine et/ou sur la papille.

L'œdème maculaire est associé aux rétinopathies diabétiques non proliférantes ou proliférantes.

Tableau XVI : Les stades de la rétinopathie diabétique selon CEEDMM. [117]

| Stades | Lésions | Altérations de la vision | Traitement |
|--|--|--------------------------|--|
| Non proliférante*. | Dilatation capillaire. Microanévrismes. Exsudats. Hémorragies. Rares AMIR. | Non | Normalisation glycémique. Contrôle tensionnel. |
| Préproliférante, minime, modérée ou sévère, et proliférante. | Zones d'ischémies nombreuses. Hémorragies rétinienne en tache ou AMIR. Néovaisseaux. | Possible | Contrôle tensionnel. Panphotocoagulation au laser. Normalisation glycémique prudente. |
| Proliférante compliquée. | Hémorragie du vitré. Détachement de rétine. | Oui | Normalisation glycémique. Contrôle tensionnel. Panphotocoagulation au laser. Chirurgie. |
| Maculopathie minime, modérée ou sévère. | Œdème maculaire | Oui | Normalisation glycémique. Contrôle tensionnel. Photocoagulation au laser (grille maculaire). |

* Non proliférante: prolifération minime si limitée à quelques microanévrismes ou hémorragies punctiformes, sinon modérée.

- Signes au fond d'œil (+++). [117]

Les signes retrouvés généralement sont :

- Microanévrismes : hémorragies punctiformes (lésions punctiformes rouges, très petites), prédominant au pôle postérieur et sans traduction fonctionnelle (photo 34).
- Nodules cotonneux : lésions blanches superficielles de petite taille (occlusion des artérioles précapillaires) (photo 35).

Photo 36



Photo 37

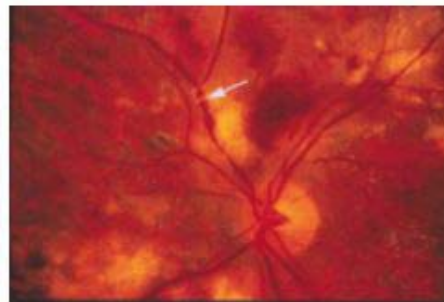


Photo 34



Photo 35

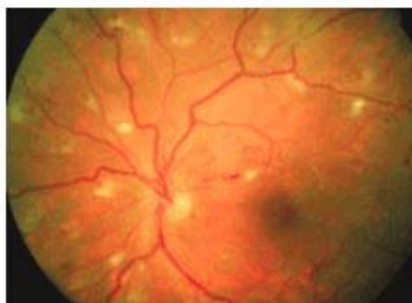


Photo 38

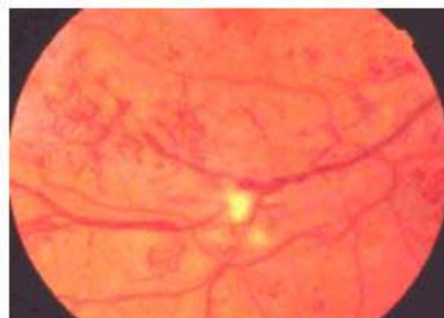


Photo : Rétinographie

Statut de la vitamine D chez les diabétiques type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique

Les signes plus sévères sont les suivants :

- Hémorragies intrarétiniennes en tache, de plus grande taille que les punctiformes (ischémie rétinienne) (photo 36).
- Dilatation veineuse irrégulière « en chapelet » ou boucles veineuses (photo37).
- Anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) : dilatations et télangiectasies vasculaires, sorte de néovaisseaux mais dans l'épaisseur de la rétine (photo 38).

Néphropathie :

La néphropathie diabétique est définie soit par la présence d'une protéinurie permanente (macro-albuminurie) soit par l'association d'une protéinurie permanente et d'un débit de filtration glomérulaire réduit. Les lésions sont détectables seulement au bout de cinq à dix ans. Schématiquement la néphropathie diabétique évolue en plusieurs phases s'étalant sur dix à vingt ans.

Tableau XVII : Classification de la néphropathie diabétique : [118]

| Stades | Age de diabète | DFG | EUA | TA |
|-----------------------------------|----------------|--------------|--|---|
| Néphropathie fonctionnelle | début | ↑ 20 à 40 % | N ou ↑ | N |
| N.silencieuse | 0 à 5 ans | N ou ↑ | N, peut ↑ à l'effort | N |
| N.incipiens | 5 à 10 ans | ↑ puis N | Micro Albuminurie : 30 à 300 mg/24 h | micro TA ; TA N ; ↑ 3 à 4 mmHg/an |
| N.clinique | 10 à 15 ans | N puis ↓ | Macro Protéinurie : Albuminurie > 300 m g/24 h Protéinurie > 500 m g/24 h | HTA TA >140/90 mmHg Rétinopathie diabétique |
| IRCT | 15 à 20 ans | ↓↓ <10ml/min | ↓↓ | HTA constante |

Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont complexes. Seraient en cause des modifications structurales du glomérule rénal par vasodilatation de l'artériole afférente et vasoconstriction de l'artériole efférente. Cela induirait une élévation du débit sanguin rénal et de la pression capillaire glomérulaire avec augmentation de la perméabilité aux protéines telles que l'albumine. Plusieurs voies sont mises en cause : voie des produits avancés de la glycation, voie du stress oxydatif [113].

✚ Neuropathie diabétique :

Parmi les patients diabétiques, 50% auraient une neuropathie après 25 ans de diabète et 7% présenteraient une neuropathie symptomatique dès la découverte du diabète. La prévalence augmente selon l'âge du patient, la durée du diabète et le déséquilibre glycémique. [114]

D'autres facteurs élèvent le risque de neuropathies telles que le tabagisme, l'alcool, l'HTA et l'obésité. La neuropathie diabétique peut toucher le système nerveux périphérique, autonome ou végétatif. Il s'agit dans la plupart des cas d'une atteinte axonale et démyélinisante.

Elle s'exprime de façon variable avec des symptômes dits positifs et négatifs qui prédominent la nuit et lors de l'immobilité.

Parmi les symptômes positifs, nous avons : les paresthésies spontanées, les dysesthésies (par exemple : l'intolérance au contact des draps), les troubles sensitifs subjectifs distaux (par exemple : la sensation de marcher sur du coton), les douleurs (par exemples : les brûlures, les décharges électriques...), prédominant aux membres inférieurs et les crampes. Concernant les symptômes négatifs, il en existe plusieurs : les hypo ou anesthésies, les troubles de l'équilibre et la faiblesse musculaire.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces symptômes sont principalement dus à une ischémie du tissu nerveux et à la glucotoxicité.

Cette dernière génère des produits dérivés par la voie des polyols et par la glycation non enzymatique des protéines.

Une des conséquences majeures de cette neuropathie diabétique concerne le pied du diabétique. Dix pour cent des diabétiques sont hospitalisés pour une plaie chronique du pied. À cause de la neuropathie, le patient ne sent pas la douleur qui assure habituellement la protection du pied contre les agressions (chaussures qui font mal, durillons, ongles mal taillés...).

Le mal perforant plantaire est la complication du pied la plus fréquente. Elle est caractérisée par une hyperkératose au niveau des points d'appuis, formant des durillons qui faute d'être douloureux sont négligés et deviennent alors de véritables corps étrangers. Une poche liquidienne se forme sous le durillon.

En station debout ou lors de la marche, le liquide mis sous pression altère les tissus sous-cutanés formant une chambre de décollement qui peut s'infecter.

Un abcès se forme responsable de ce mal perforant qui peut atteindre les tendons ou l'os [114].

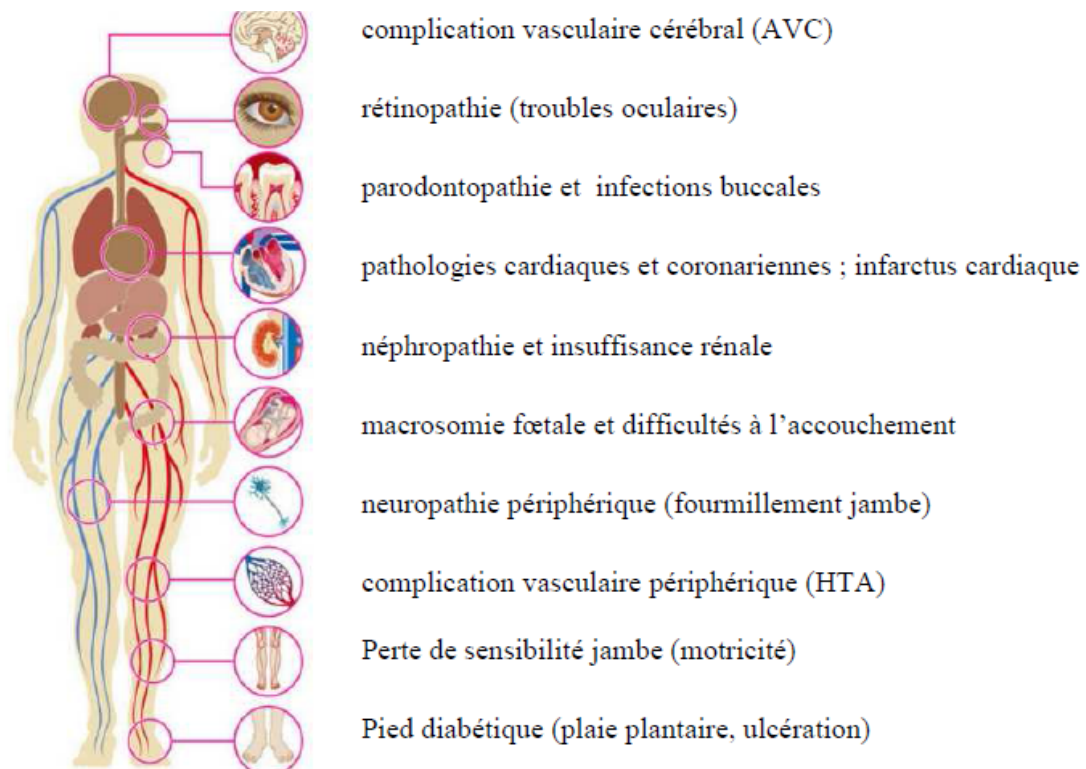


Figure 50 : Localisation des différentes complications micro et Macro-angiopatiques associées au diabète de type 2. [119]

6. Prise en charge :

La prise en charge thérapeutique du diabète de type 2 doit être précoce et globale.

Les objectifs généraux du traitement sont d'obtenir une normo-glycémie mais aussi de prendre en charge l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaire qui sont souvent associés au diabète. Le traitement vise en outre à réduire l'obésité et la sédentarité. La prise en charge doit :

- Etre adaptée à chaque patient en étant modulée selon l'âge physiologique, les comorbidités, la sévérité et l'ancienneté du diabète ;
- s'appuyer sur la participation active du patient afin d'obtenir une modification à long terme des habitudes de vie en particulier sur le plan alimentaire et de l'activité physique
- faire appel à la complémentarité des différents professionnels de santé.

6.1. Les objectifs thérapeutiques pour la glycémie, les lipides, et la tension artérielle : [74]

- Cibles glycémiques, selon l'ADA :
 - L'objectif recommandé d'HbA1c est de 7% (53 Mmol / mol) : pour la majorité des diabétiques.
 - Objectif plus strict, avec un HbA1c de 6,5% [48 Mmol / mol], si :
 - Pas risque d'hypoglycémie.
 - Pas d'effets secondaires.
 - Durée courte de diabète.
 - Sous MHD seul ou metformine seul.
 - Longue espérance de vie.
 - Absence de comorbidité cardiovasculaire.

Statut de la vitamine D chez les diabétiques type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique

- HbA1C moins rigoureux de 8% [64 mmol / mol], pour les patients ayant :
 - ATCD d'hypoglycémie sévère.
 - Espérance de vie limitée.
 - Complication microvasculaire ou macrovasculaire avancée.
 - Comorbidité associée.
 - Ancien diabétique.
 - Si l'objectif glycémique est difficile à atteindre, malgré l'éducation thérapeutique, l'autosurveillance appropriée et des doses efficaces de multiples agents hypoglycémiants y compris l'insuline.

| | |
|---|--------------------------------|
| A1C | <7.0% (53 mmol/mol)* |
| Preprandial capillary plasma glucose | 80–130 mg/dL* (4.4–7.2 mmol/L) |
| Peak postprandial capillary plasma glucose† | <180 mg/dL* (10.0 mmol/L) |

*More or less stringent glycemic goals may be appropriate for individual patients. Goals should be individualized based on duration of diabetes, age/life expectancy, comorbid conditions, known CVD or advanced microvascular complications, hypoglycemia unawareness, and individual patient considerations. †Postprandial glucose may be targeted if A1C goals are not met despite reaching preprandial glucose goals. Postprandial glucose measurements should be made 1–2 h after the beginning of the meal, generally peak levels in patients with diabetes.

Figure 51 : Résumé des recommandations glycémiques pour les adultes diabétiques selon l'ADA 2017. [73]

- Cibles lipidiques :

Cibles pour le LDL-cholestérol graduées selon un niveau de risque cardiovasculaire croissant :

- LDL- cholestérol < 1.9 g/l n'est réservé qu'au petit nombre de patients sans autre facteur de risque additionnel, dépourvu de micro-angiopathie et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans.

- LDL- cholestérol < 1.6 g/l chez les autres patients présentant au plus un facteur de risque additionnel.
- LDL- cholestérol < 1.3 g/l chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans.
- LDL- cholestérol < 1 g/l chez les patients en prévention secondaire ou à risque équivalent : soit ayant une atteinte rénale (albuminurie >300 mg/j ou DFG<60ml /min) ; soit un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux facteurs de risque additionnels.

| AACE Lipid Targets for Patients with Type 2 Diabetes (188,189,197,200,240-251) | | | | |
|--|---|-----------------|-------------------|---------------|
| Risk category | Risk factors ^a /10-year risk ^b | Treatment goals | | |
| | | LDL-C (mg/dL) | Non-HDL-C (mg/dL) | Apo B (mg/dL) |
| Extreme Risk | <ul style="list-style-type: none"> - Progressive ASCVD including unstable angina in patients after achieving an LDL-C <70 mg/dL - Established clinical cardiovascular disease in patients with DM, CKD 3,4, or HeFH <ul style="list-style-type: none"> - History of premature ASCVD (<55 male, <65 female) | <55 | <80 | <70 |
| Very High Risk | <ul style="list-style-type: none"> - Established or recent hospitalization for ACS, coronary, carotid or peripheral vascular disease - Diabetes <u>or</u> CKD 3, 4 with 1 or more risk factor(s) - Heterozygous familial hypercholesterolemia | <70 | <100 | <80 |
| High Risk | ≥2 risk factors and 10-year risk >10% <u>or</u> CHD risk equivalent ^c , including diabetes or CKD 3, 4 with no other risk factors | <100 | <130 | <90 |
| Moderate Risk | ≥2 risk factors and 10-year risk <10% | <100 | <130 | <90 |
| Low Risk | ≤1 risk factor | <130 | <160 | NR |

Figure 52 : Cibles lipidiques pour les diabétiques type 2 selon l'AACE 2017. [120]

- Cibles tensionnels, selon l'ADA :
 - Chez les patients ayant une HTA associées au diabète type 2 : PAD<140 ET PAS<90 mmHg.

6.2. Moyens thérapeutiques :

6.2.1. Prise en charge non médicamenteuse :

Les composantes clés de la prise en charge non médicamenteuse comprennent : la thérapie nutritionnelle médicale, l'activité physique régulière, le sommeil suffisant, le soutien comportemental, l'arrêt du tabagisme et l'évitement de tous les produits du tabac.

(Voir Algorithme complet de gestion du diabète de type 2 – Thérapie du mode de vie).

[120]

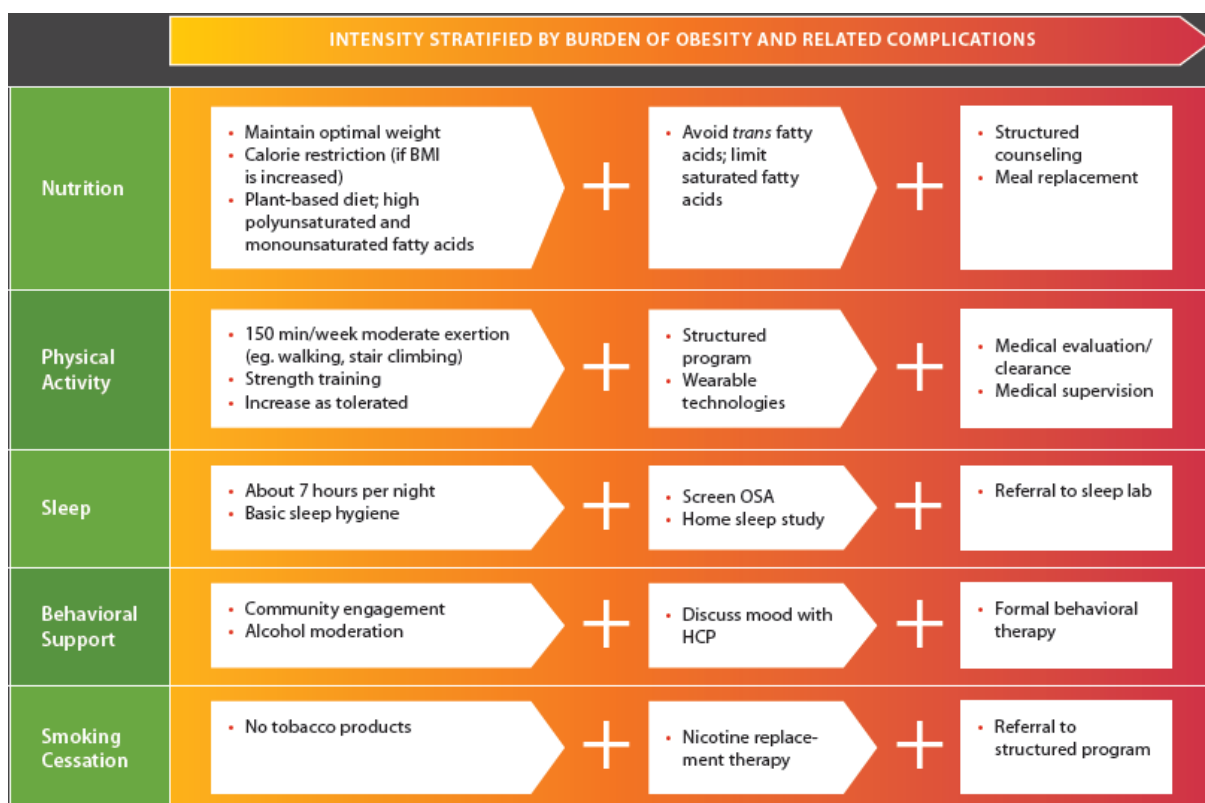


Figure 53 : Algorithme de thérapie du mode de vie :

Stratification du risque de complications du diabète selon l'ACE et l'AACE 2017.

✂ La nutrition et l'éducation thérapeutique :

Les mesures hygiéno-diététique commence par la nutrition et l'éducation. Tous les patients devraient s'efforcer d'atteindre et de maintenir un poids optimal grâce à un régime essentiellement végétal élevé en acides gras polyinsaturés et mono-insaturés, avec un apport limité d'acides gras saturés.

Les patients qui sont en surpoids (indice de masse corporelle [IMC] 25–29,9 kg / m²) ou obèses (IMC \geq 30 kg / m²) devraient également restreindre leur apport calorique dans le but de réduire le poids corporel d'au moins 5 à 10%.

Comme le montrent les études Look AHEAD (Action pour la santé dans le diabète) et le programme de prévention du diabète (DPP), l'abaissement de l'apport calorique est le principal facteur de perte de poids.

Le clinicien, un diététicien agréé ou un nutritionniste devrait discuter des recommandations en langage clair lors de la visite initiale et périodiquement lors des visites de bureau de suivi. Les discussions devraient se concentrer sur les aliments qui améliorent l'état de santé par rapport à ceux qui favorisent la maladie métabolique ou les complications. Ils devraient inclure des informations sur des aliments spécifiques, des repas, des courses et des stratégies de restauration.

L'apport quotidien en glucides doit être contrôlé :

- En limitant les aliments contenant du saccharose.
- En évitant les aliments avec un indice glycémique élevé.
- En Ajustant les doses d'insuline en fonction de l'apport en carbohydate (p. Ex., Utilisation de comptage de glucides avec surveillance glucose).
- Les conseils structurés (par exemple, les séances hebdomadaires ou mensuelles avec un programme spécifique de perte de poids). [121,122, 123,124].

✂ L'activité physique :

Après la nutrition, l'activité physique est la composante principale des programmes de perte de poids et de maintenance. L'exercice physique régulier – à la fois l'exercice aérobie et l'entraînement en force – améliore le contrôle du glucose.

Les niveaux de lipides et la pression artérielle diminuent le risque de chutes et de fractures.

En effet, l'activité physique améliore la capacité fonctionnelle et le sens du bien-être [125,126]. Dans Look AHEAD, qui avait un objectif hebdomadaire de ≥ 175 minutes par semaine d'activité modérément intense, des minutes d'activité physique étaient significativement associées à la perte de poids, suggérant que ceux qui étaient plus actifs ont perdu plus de poids [121].

Le régime d'activité physique devrait impliquer au moins 150 minutes par semaine d'exercice d'intensité modérée, comme la marche rapide (par exemple, 15–20 minutes) et l'entraînement en force.

Les patients devraient commencer une nouvelle activité lentement et augmenter l'intensité et la durée graduelle à mesure qu'ils s'habituent à l'exercice.

Les programmes structurés peuvent aider les patients à apprendre une technique appropriée, à établir des objectifs et à rester motivés.

Un repos adéquat est important pour maintenir les niveaux d'énergie et le bien-être, et tous les patients doivent être invités à dormir environ 7 heures par nuit.

La preuve confirme une association de 6–9 heures de sommeil par nuit avec une réduction des facteurs de risque cardio-métaboliques, alors que la privation de sommeil aggrave la résistance à l'insuline, l'hypertension, l'hyperglycémie et la dyslipidémie et augmente les cytokines inflammatoires [127,128].

En outre, l'obésité et le diabète sont associés à des taux élevés d'anxiété et de dépression, ce qui peut nuire aux résultats [129,130].

Les professionnels de la santé devraient évaluer l'humeur et le bien-être psychologique du patient et faire référence aux patients atteints de troubles de l'humeur aux professionnels de la santé mentale.

L'arrêt du tabagisme est la composante finale de la thérapie du style de vie et implique l'évitement de tous les produits du tabac.

6.2.2. Prise en charge médicamenteuse :

✂ Agents hypoglycémiantes :

Jusqu'en 2008, 5 types d'agents hypoglycémiantes oraux étaient disponibles : les sulfonylurées (ou sulfamides), les glinides, les biguanides, les thiazolidinediones et les inhibiteurs des alphaglucosidases. L'action hypoglycémiante de ces 5 classes de médicaments est bien établie, leurs mécanismes d'action différents. Ces 5 classes ont été prises en compte dans les recommandations HAS 2006.

D'autres classes thérapeutiques ont été récemment mises à disposition, il s'agit des analogues du glucagonlike peptide 1 (GLP1) et des inhibiteurs de l'enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) et les inhibiteurs du SGLT2.

L'insuline représente également un outil thérapeutique utile dans certaines circonstances chez le diabétique de type 2.

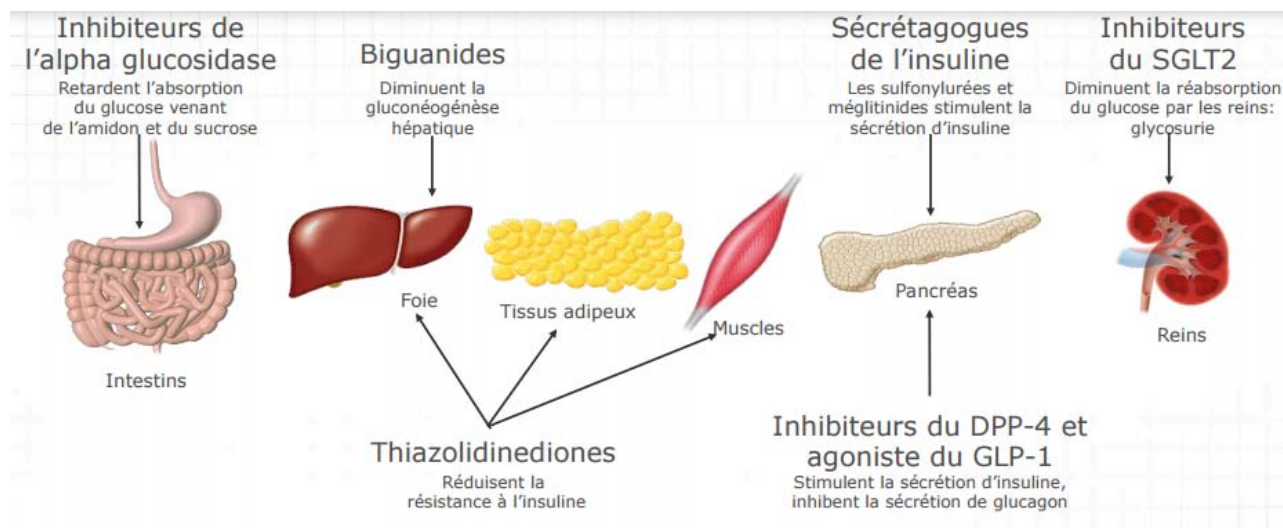


Figure 54 : Illustration des sites et des mécanismes d'action principaux des différentes classes d'ADO. [131]

✂ Insuline [117] :

Les personnes atteintes du diabète de type 2 peuvent avoir besoin d'insuline lorsque le plan d'alimentation, la perte de poids, l'activité physique et les médicaments antidiabétiques ne permettent pas d'atteindre les glycémies visées.

- Les insulines rapides : l'insuline rapide ou ordinaire, est une insuline fabriquée en laboratoire, qui est identique à l'insuline fabriquée naturellement par le corps humain. L'insuline ordinaire a une durée d'action d'environ 6 heures.
- Les insulines lentes : Pour pouvoir atteindre des effets sur 12 à 24 heures, les chercheurs ont mis au point des insulines de plus longue durée d'action. Ils ont eu l'idée d'ajouter à l'insuline des cristaux d'un produit nommé Protamine : une fois injectée en sous-cutané, l'insuline se détache lentement et agit donc plus longtemps. Ainsi est née l'insuline NPH, qui agit de façon importante vers la 6^{ème} heure après son injection, ensuite son action décroît progressivement entre la 6^{ème} et la 12^{ème} heure.

- Analogues de l'insuline lente : Ces produits agissent de façon beaucoup plus constante dans les 12 heures qui suivent leur injection. Ils peuvent agir 24 heures mais dans ce cas leur action décroît progressivement entre la 12^{ème} et la 24^{ème} heure.
- Les mélanges d'insulines : Pour éviter de multiplier les injections d'insuline, on a eu l'idée de mélanger l'insuline lente et l'insuline rapide.

On distingue les différentes insulines en fonction de leur durée et rapidité d'action, (Figure : 53).

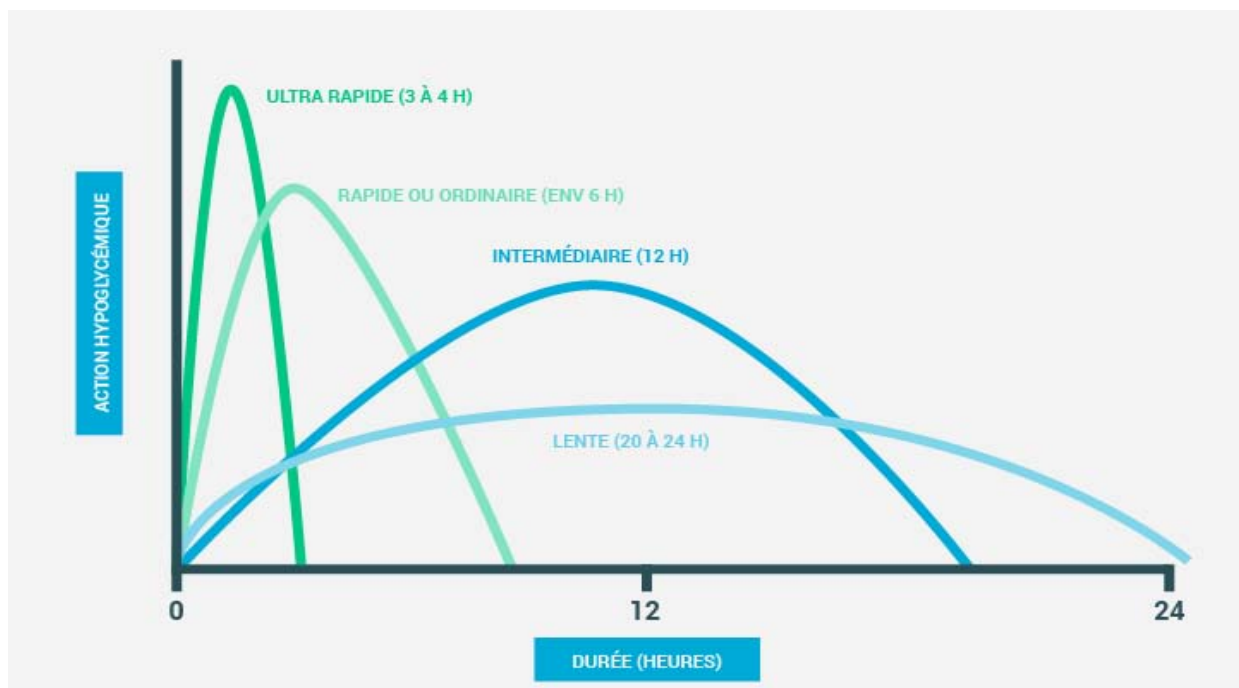


Figure 55 : Différents types d'insuline. [117]

✂ Algorithme de prise en charge du diabète type 2 selon l'ADA 2017 :

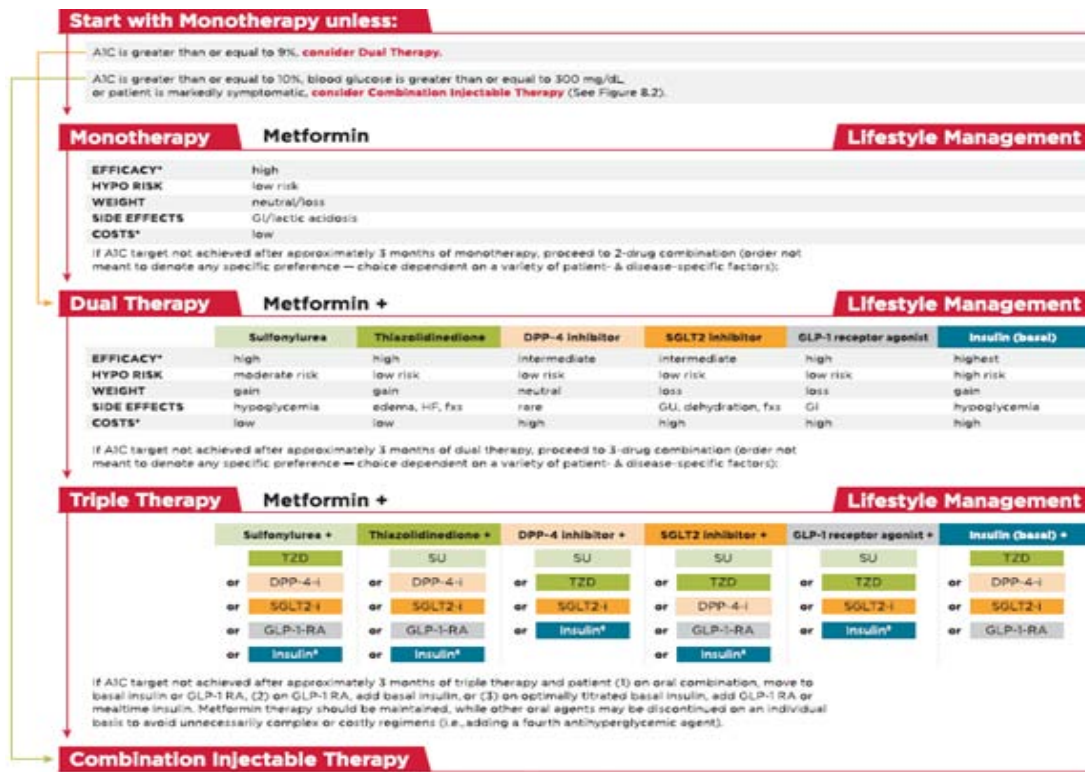


Figure 56 : Escalade thérapeutique du diabète type 2, algorithme de l'ADA 2017. [73]

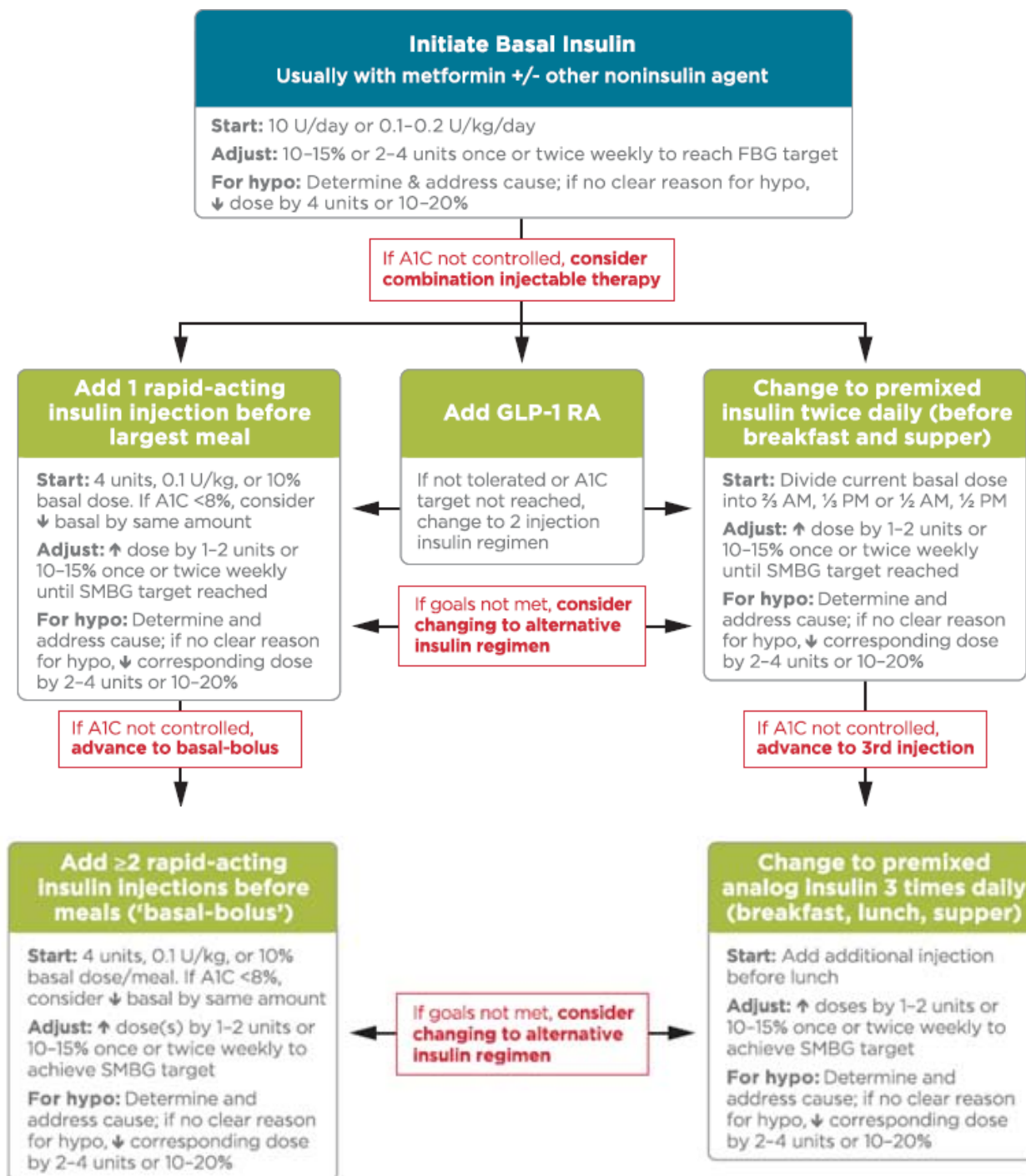


Figure 57 : Escalade thérapeutique du diabète type 2, algorithme de l'ADA 2017 (suite). [73]

6.3. Recommandation de l'ADA 2017 [73] :

- L'hygiène de vie est essentielle et primordial chez tous les diabétiques
- Baisse du poids chez tous les patients diabétiques obèses ou en surpoids.
- L'objectif de l'HbA1c recommandé est défini en fonction de :

L'âge, espérance de vie, comorbidité, âge de diabète, risque d'hypoglycémie la motivation du patient.

*L'HbA1c < ou égal 6,5% est le taux optimal et souhaitable mais dans certains cas un taux plus élevée peut être toléré.

- Détermination de l'objectif glycémique recommandé à partir des dosages de l'auto-surveillance.
- choisir la thérapeutique adapté pour chaque patient, ce choix doit prendre en considération les effets secondaires du traitement risque de prise de poids, la tolérance au traitement, couts.
- Diminuez le risque de l'hypoglycémie sévère et non sévère.
- Le choix de l'algorithme thérapeutique en fonction de l'HbA1C initial
- Association thérapeutique est souvent requise et doit impliquer deux agents complémentaires par leur mécanisme d'action
- Prise en charge et contrôle de la tension artérielle et taux des lipides.
- Surveillance rapprochée jusqu'à stabilisation des patients on se basant sur de nombreux critères : HbA1c, valeurs de la glycémie capillaire (GAJ - GPP), les hypoglycémies, lipides, TA, (prise de poids, rétention d'eau, fonction hépatique et rénale, incidents cardio-vasculaires), comorbidités, traitement associées, complications, facteurs psychosocial.
- La diminution du rythme de surveillance est tolérée si l'objectif glycémique est acquis.
- La prise en charge thérapeutique doit être simple pour faciliter l'adhérence des patients.

III. Vitamine D et diabète :

1. La vitamine D et DT2:

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 en assurant un flux calcique transmembranaire et un pool calcique cytosolique optimal. Le calcium est un ion nécessaire à la bonne réalisation des processus intracellulaires médiés par l'insuline. En théorie, une altération du métabolisme calcique peut être responsable d'une diminution de l'action de l'insuline dans les tissus cibles, due à une perturbation de la transduction du signal « insuline » entraînant une moindre externalisation des transporteurs de glucose GLUT4. L'amélioration de la sensibilité à l'insuline serait aussi médiée par la capacité de la vitamine D d'activer le peroxydase activateur récepteur gamma (PPAR γ), facteur de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux [136].

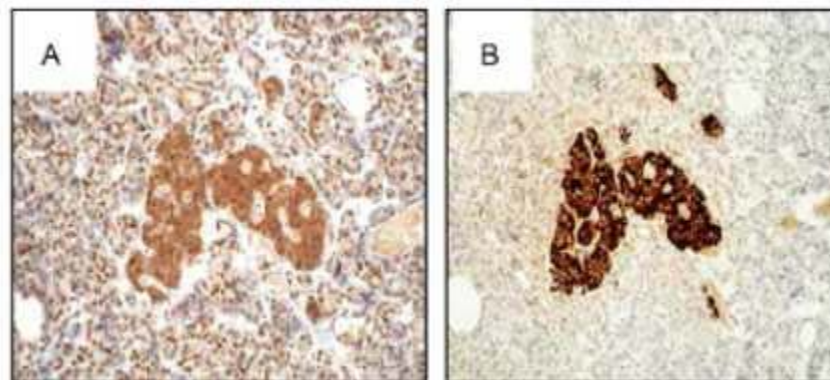


Figure 58 : Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l'1 α -hydroxylase (A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline (B) sur des sections de pancréas humain.

[72]

Par ailleurs, la vitamine D pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et favoriser la survie des cellules β -pancréatiques en les protégeant de l'apoptose et en modulant la production et les effets des cytokines pro-inflammatoires qui sont à l'origine de l'état d'inflammation de bas grade présent dans le DT2. [137]

Une étude de 2011 a montré que la vitamine D peut contribuer à rétablir l'équilibre glycémique. 90 sujets diabétiques répartis au hasard en 3 groupes ont consommé deux fois par jour pendant 12 semaines les uns une boisson nature, dans le second groupe une boisson enrichie avec 500UI de vitamine D et 150mg de calcium, et dans le troisième groupe, une boisson contenant 500 UI de vitamine D et 250 mg de calcium. Dans les deux groupes supplémentés par 25 µg par jour, les valeurs glycémiques à jeun ont baissé au bout de 3 mois en moyenne de 13 %, l'hémoglobine glyquée de 0,4%, le tour de taille d'environ 4%, et l'indice de masse grasseuse de 1%, tandis que la vitamine D augmentait de 32 %.

Les auteurs en ont déduit que la prise quotidienne de vitamine D à 25 µg par jour avec ou sans calcium ajouté, améliore l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques de type 2 [138].

2. Vitamine D et santé cardiovasculaire :

Dans le passé, de nombreuses études ont rapporté que la carence en vitamine D est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire [139]. La plupart de ces études sont épidémiologiques ou observationnelles, et leurs conclusions sont en contradiction avec les résultats des essais interventionnels. Les résultats d'une étude publiée en 2007 ont montré qu'une supplémentation vitamino-calcique sur une période de 7 ans n'a entraîné aucune modification du risque d'accidents coronariens ou cérébro-vasculaires [140].

Plus récemment, des suppléments multi-vitaminiques, comportant un apport en vitamine D, n'ont montré aucun effet bénéfique, ni sur le risque de thrombose veineuse [141], ni sur celui de maladie cardiovasculaire [142].

- La première étude a porté sur des personnes âgées de 18 à 70 ans et ayant fait un premier accident de phlébite ou d'embolie pulmonaire. L'analyse des résultats a montré que le risque relatif de thrombose veineuse était identique chez les sujets, qu'ils aient ou non été soumis à une supplémentation vitaminique, y compris en vitamine D [141].

- La deuxième étude a été conduite chez 37 193 femmes dont l'âge était 45 ans à l'entrée de l'étude, exemptes de toute affection cardiovasculaire initialement. [143]

Après un suivi de 16,2 ans, l'incidence des accidents cardiovasculaires mortels ou non mortels est identique lorsque les personnes incluses dans cette étude sont séparées en deux groupes, selon qu'elles consommaient ou non des vitamines de manière habituelle [130].

Il est bien certain que ces études restent critiquables, car les suppléments vitaminiques étaient multiples et ne portaient pas spécifiquement sur la vit D. Tous ces éléments indiquent que les apports vitaminiques n'exercent aucune action sur la prévention des maladies cardiovasculaires.

3. Vitamine D et prévention du diabète :

Puisque le déficit en vitamine D semble intervenir dans le diabète de type 2 et dans ses complications, on pourrait ainsi envisager d'utiliser la vitamine D en thérapeutique. Cela incite à s'interroger sur l'intérêt d'une supplémentation vitaminique D chez ces patients. La littérature est pauvre en données sur ce sujet et seules des études courtes dans le temps et avec de faibles effectifs ont été effectuées. Ceci explique l'absence de recommandations dans ce domaine.

Aujourd'hui, les recommandations sur les apports en vitamine D sont surtout basées sur les bénéfices osseux attendus. Il semble toutefois de mieux en mieux établi que les doses recommandées devraient être revues à la hausse pour atteindre des taux supérieurs ou égaux à 30 ng/ml et bénéficier ainsi des effets extra-osseux de la vitamine D tels que les effets sur l'homéostasie glucidique.

Récemment, des recommandations concernant l'évaluation, le traitement et la prévention du déficit en vitamine D ont été énoncées par l'Endocrine Society [144] (Tableau 21).

Tableau XVIII : Indications pour le dépistage d'un déficit en vit D et pour une supplémentation en vit D. [46]

| Pathologies | Sujets | Médicaments | Supplémentation en vitamine D |
|--|--|--|---|
| Rachitisme. Ostéomalacie. Ostéoporose. IRC. Insuffisance hépatique. Sd de malabsorption. Fibrose kystique. MICI. Chirurgie bariatrique. Entérite radique . Hyperparathyroïdie. Sarcoïdose. Tuberculose. Histoplasmose. Coccidiomycose. Bérylliose. Certains lymphomes. | Enfants et adultes afro-américains et hispaniques. Femmes enceintes et allaitantes. Personnes âgées ayant des ATCDs de chutes. Personnes âgées ayant des ATCDs de fractures non traumatiques. Enfants obèses et adultes (IMC > 30 kg / m ²). | Anticonvulsivants. Glucocorticoïdes. Antiviraux. Antifongiques azolés (kétoconazole) Cholestyramine. | Rachitisme. Ostéomalacie. Ostéoporose. Hypoparathyroïdie. Prématurité. Nourrissons noirs vivant en climat tempéré. Enfant cloîtrés. Enfant ≤ 18M. Agées > 65 ans. |

On remarque que le diabète de type 2, n'y figure pas mais on y trouve l'obésité. Or, on sait que 80% des diabétiques de type 2 sont obèses.

4. Le déficit en vit D et les complications macrovasculaires du diabète :

La prévalence de la carence en vitamine D est en proportions pandémiques dans le monde entier, en particulier chez la population diabétique. De nombreuses études suggèrent un rôle pathogénique possible de la carence en vitamine D dans la survenu et l'évolution des complications vasculaires du diabète. [145,146,147]

En effet, la vitamine D s'oppose à au moins deux des phases majeures de l'évolution néfaste vers l'athérosclérose : l'inflammation et la calcification des artères. [145]

Une étude prospective, réalisée en 2015, enquêtait sur la relation entre la concentration sanguine en 25OH-D et risque de maladie vasculaire dans le diabète de type 2. Au total, 50% des patients avaient de faibles concentrations de vitamine D. Ces patients diabétiques en hypovitaminose D avaient eu une incidence cumulative plus élevée de complications macrovasculaires que ceux ayant des niveaux élevée en 25OH-D. Une analyse multivariée stratifiée avec ajustement des facteurs de confusions pertinents identifie la concentration de 25OH-D sanguine en tant que prédicteur indépendant d'événements macrovasculaires. Les concentrations de 25OH-D sanguines sont associées à un risque accru d'événements macrovasculaires dans le diabète de type 2. Cependant, un lien de causalité reste à démontrer. [146]

Dans une autre étude épidémiologique, publiée en 2011 et visant à évaluer l'impact de la vitamine D sur la souplesse des artères, les chercheurs ont mesuré la capacité de l'artère brachiale à se dilater. Cette dilatation était plus faible chez les patients en carence de vitamine D. Parallèlement, ils ont observé que les cellules endothéliales deviennent plus sensibles à l'inflammation et perdent leur souplesse. [147]

Une autre étude réalisée en 2009 chez les patients présentant de l'athérosclérose avec des plaques d'athérome carotidiens a montré, lors du suivi sur plusieurs années, que ceux qui avaient été déficients en vitamine D avaient des lésions plus importantes, et qu'il y avait une relation proportionnelle entre l'importance de la carence et l'épaisseur des plaques.

Chez les patients en insuffisance rénale, il a été rapporté une prévalence élevée de calcification vasculaire chez ceux qui sont carencés en vitamine D. L'analyse multifactorielle de cette étude a montré que quels que soient l'âge ou l'importance du diabète ou des 62 maladies cardiovasculaires associées, les calcifications étaient directement liées à la carence en vitamine D. [148]

5. Le déficit en vit D et les complications micro-vasculaires du diabète :

Une littérature croissante suggère un rôle pathogénique possible de la vitamine D à long terme sur les complications micro-vasculaires du diabète. La carence en vitamine D peut également exacerber les symptômes de neuropathie périphérique diabétique douloureuse.

Dans une étude rétrospective, réalisée en 2010, pour étudier la fréquence de carence en vitamine D 25-OH dans le diabète de type 2 Mellitus et la relation entre la carence en vitamine D 25-OH et la prévalence des complications micro-vasculaires. La carence en vitamine D était plus fréquente chez les patients diabétiques atteints de néphropathie. Quant aux patients ayant des complications micro-vasculaires plus graves les taux étaient très inférieurs. Cependant, la carence en vitamine D est donc associée à des complications micro-vasculaires chez les patients diabétiques [149]. Il reste inconnu si supplémentation de vitamine D à des niveaux normaux ou non déficients modifie les processus pathogéniques liés complications micro-vasculaires du diabète.

La rétinopathie diabétique :

(Voir chapitre suivant)

La néphropathie diabétique : [150]

- La néphropathie diabétique est caractérisée par une activation du système rénine angiotensine intra-rénal et des médiateurs de l'inflammation (pro-inflammatoire nucléaire facteur- κ B), à l'origine de la progression de la maladie rénale.
- Le calcitriol permet une inhibition du SRA, NF κ B et TGF- β

- La 25-OH-vitamine D est inversement associée à la prévalence de la micro-albuminurie [151] et représente un facteur de risque indépendant de progression vers IRC et la dialyse [152]
- Récemment l'étude VITAL, essai clinique randomisé contrôlé, avec 281 diabétiques de type 2, présentant une néphropathie, ont montré que l'administration des analogues des récepteurs de la vitamine D (paricalcitol) en plus du blocage du SRA entraînait une réduction soutenue de l'albuminurie et donc un effet potentiel clinique néphroprotecteur chez les patients diabétiques avec néphropathie [153].

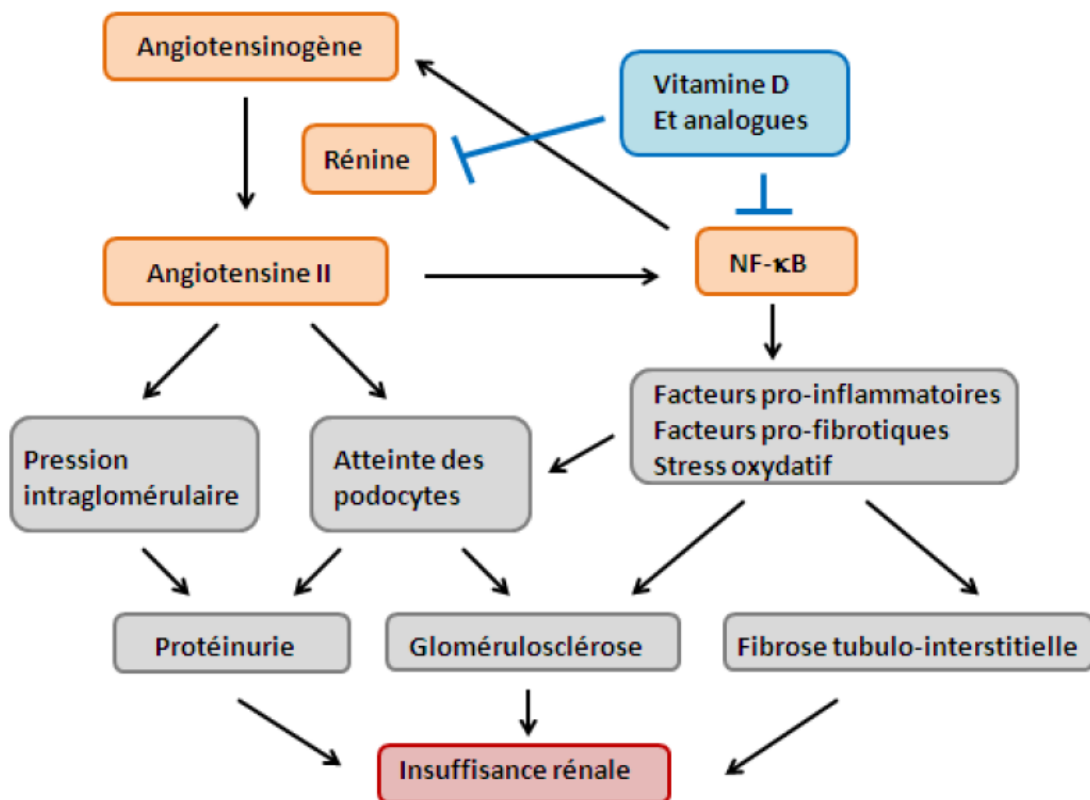


Figure 59 : Effets néphroprotecteurs de la vitamine D.

Ces études ne permettent pas d'établir un lien de causalité, ou d'effet. Mais soulèvent l'hypothèse que la carence en vitamine D est un marqueur de risque de développement ou de progression de la néphropathie.

6. Le déficit en vitamine D et la rétinopathie diabétique :

La vitamine D est connue comme étant un inhibiteur de l'angiogenèse. Le degré de la sévérité de la rétinopathie diabétique (RD) peut être lié au taux en vit D.

Cependant de nombreuses études ont été réalisées pour étudier le taux de la vitamine D comme facteur prédictif de l'apparition et de la gravité de la rétinopathie diabétique. [154]

Dans une étude réalisée par le Service d'endocrinologie diabétologie, de l'hôpital militaire de Tunis, en Tunisie, intéressant Quarante-deux patients diabétiques, Le taux de la vitamine D (25(OH) D3) était significativement plus faible chez les sujets diabétiques avec rétinopathie que chez les sujets diabétiques sans rétinopathie. Il existait une corrélation entre la valeur de la 25 (OH) D3 et le degré de la sévérité de la rétinopathie, car le taux de la vitamine D était significativement plus bas chez les patients atteints de RD proliférante par rapport aux patients atteints de RD pré-proliférante. Cette étude a conclu que la vitamine D pourrait être un marqueur de risque de développement et de la progression de la rétinopathie diabétique. [154]

Une autre étude intéressant 581 patients diabétiques de type 2, a retrouvé également une association significative entre l'existence d'une rétinopathie diabétique proliférante et la diminution de la 25(OH) D3. Les mêmes auteurs notent que la baisse de la 25(OH) D3 est corrélée au nombre de complications micro-vasculaires [155].

Dans une méta-analyse réalisée en Chine en 2017, une association est retrouvée entre le déficit en vitamine D chez les diabétiques type 2 et le risque de rétinopathie diabétique. En effet, patients atteints de diabète de type 2 avec la carence en vitamine D ont connu un risque accru de rétinopathie diabétique.

Cependant, d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre la relation entre les patients atteints de diabète type 2 déficients en vitamine D et la rétinopathie diabétique, et des essais contrôlés randomisés bien conçus sont nécessaires pour déterminer l'effet explicite de la supplémentation en vitamine D sur la prévention de la rétinopathie diabétique. Considérant la forte prévalence de carence en vitamine D et le fardeau de la rétinopathie diabétique, le dépistage chez les patients atteints de diabète type 2 présentant un risque de carence en vitamine D doit être considéré. [156]

IV. Discussion de la présente étude :

Les dernières décennies ont été marquées par une progression de la prévalence du diabète de type 2 à l'échelle planétaire. C'est une maladie chronique, insidieuse, plurifactorielle touchant toutes les classes sociales, dont la prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire, surtout lorsque la glycémie n'est pas bien régulée et que d'autres maladies chroniques s'ajoutent.

Des études d'intervention portant sur de nombreux facteurs de risques modifiables ont démontré qu'il était possible de prévenir ou de retarder l'expression du diabète et ses complications. La recherche d'autres facteurs de risque modifiables se poursuit activement. Parmi les facteurs émergents ou candidats, figure la vitamine D.

Des données épidémiologiques concordantes ont établi l'existence d'une relation entre le déficit en vitamine D et l'augmentation de la prévalence du diabète [157–159].

La cellule β -pancréatique exprime le récepteur de la vitamine D et possède une activité 1 α -hydroxylase. Le calcitriol module la sécrétion d'insuline en régulant la concentration calcique extracellulaire et les flux calciques transmembranaires (régulation de l'expression des calbindines).

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline serait aussi médiée par la capacité de la vitamine D d'activer le « peroxysome proliferator activateur receptor gamma » (PPAR γ), facteur de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux [159].

Par ailleurs, la vitamine D pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et favoriser la survie des cellules β -pancréatiques en les protégeant de l'apoptose et en modulant la production et les effets des cytokines pro-inflammatoires qui sont à l'origine de l'état d'inflammation de bas grade présent dans le diabète Type 2 [158].

Tous ces facteurs pathogéniques peuvent favoriser l'apparition de diabète, même si les études d'interventions restent controversées [160].

Par contre la relation entre le statut vitaminique D et les complications dégénératives du diabète de type 2 est moins bien étudiée, de même la relation entre le statut en vitamine D et les différents paramètres cliniques et métaboliques des patients diabétiques de type 2 est moins bien connue.

Notre étude, s'est intéressé dans un premier temps à évaluer le statut en vitamine D chez un échantillon de 100 patients diabétiques de type 2 marocains, dont l'échantillonnage s'est fait de manière aléatoire au service d'Endocrinologie et de Maladies Métaboliques de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech.

Dans un deuxième temps nous avons établi des comparaisons entre le statut vitaminique et les différents paramètres cliniques et métaboliques des patients diabétiques avec ou sans rétinopathies diabétiques.

Notre population de 100 patients diabétiques type 2, contient 51 femmes et 49 hommes avec une moyenne d'âge de 54,50 ans, elle se caractérise par une durée de diabète de $10,22 \pm 7,20$. Ceci peut être expliqué par la vocation de l'hôpital recevant essentiellement les militaires et leurs familles. La moyenne de l'HbA1c est de $7,75 \pm 1,55\%$.

La valeur moyenne de la 25 (OH) vitamine D de notre population est de $16,63 \pm 11,04$ ng/ml. Dans notre population, 65% des patients présentent une insuffisance en vitamine D (25OH vitamine D ≥ 10 et < 30 ng/ml), 29% présentent une carence en vitamine D (25 (OH) Vitamine D < 10 ng/ml), et seul 6 patients présentent des taux optimaux de vitamine D (25OH vitamine D ≥ 30 ng/ml).

- ✦ Les taux de 25 (OH) vitamine D dans notre population sont en accord avec d'autres résultats retrouvés dans d'autres études :

Dans une étude marocaine [161] similaire à la nôtre faite à l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès en hiver 2013, la concentration moyenne de la 25(OH) vitamine D chez les patients diabétiques était de 10.95 ± 6.99 ng/ml avec 98,11% (207 patients) présentent un déficit ou une carence en vitamine D. Plus de la moitié (53.14% de la population : 110 patients) présente une carence en vitamine D. 46.86% de cette population (97 patients) présentent un déficit en vitamine D. et Seul 04 patients (1,89%) présentent des taux optimaux de vitamine D.

Lee et al [162], ont ainsi montré que la concentration moyenne de 25(OH) vitamine D chez les patients diabétiques était de $11,2 \pm 6,1$ ng/ml avec une prévalence du déficit en vitamine D de 85,9%.

Jung Re Yu et al [163], ont trouvé dans une population coréenne comprenant 276 patients diabétiques de type 2, une concentration moyenne de 25(OH) de $12,9 \pm 0,4$ ng/ml avec une prévalence du déficit ou de la carence en vitamine D de 98% (11% ont un taux de vitamine D entre 20 et <30 ng/ml et 87% ont un taux de vitamine D < 20 ng/ml). De plus la 25 (OH) vitamine D est significativement plus basse chez les patients diabétiques comparativement au groupe contrôle (170 patients non diabétiques ; moyenne de la 25(OH) vitamine D de 15.4 ± 0.5 ng/ml ; p value <0.01 ; 20% des sujets ont un taux de vit D entre 20 et <30 ng/ml et 77% ont un taux de vitamine D < 20 ng/ml).

Dans une autre étude japonaise [164], la concentration moyenne de 25(OH) vitamine D chez les patients diabétiques était de $17,0 \pm 7,1$ ng/ml, et n'était pas statistiquement différente de la population générale (17.5 ± 3.6 ng/ml) avec une prévalence du déficit en vitamine D de 70,6%.

Nobécourt et al [165] retrouvent également dans une population française composée de 638 patients diabétiques, une carence en vitamine D (< 30 ng/ml) dans 93% des cas, sévère dans 20% des cas (25(OH) vitamine D < 10 ng/ml).

Statut de la vitamine D chez les diabétiques type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique

Au contraire deux études menées aux Etats-Unis révèlent des valeurs moyennes de 25(OH) vitamine D plus élevées, 22,9 ng/ml et 22,3 ng/ml chacune [166,167].

Tableau XIX : Comparaison de la moyenne de vit D chez les diabétiques types 2.

| Etude | Pays | Nbr de patients | Moyenne de vit D en ng/ml | Prévalence en hypovitaminose D | Références |
|--------------------------|-------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------------|------------|
| Notre étude transversale | Marrakech, Maroc. | 100 | 16,63±11,04 | 94% | - |
| E. prospective | Meknès, Maroc. | 211 | 10,95±6,99 | 98% | [161] |
| Lee et Al | - | - | 11,2±6,1 | 95,9% | [162] |
| Jung Re Yu | Corée | 276 | 12,9±0,4 | 98% | [163] |
| Suzuki et al | Japan | - | 17,0±7,1 | 70,6% | [164] |
| Nobecourt | France | 638 | | 93% | [165] |
| - | USA | - | 22,9± | - | [166] |
| - | USA | - | 22,3± | - | [167] |

Ces résultats suggèrent que les niveaux de 25OH vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 varient largement d'un pays à l'autre, et d'une ethnie à l'autre, et selon différents contextes.

Notre étude a été réalisée pendant les saisons printemps et été, chez une population résidente dans une région bien ensoleillée, ce qui peut expliquer les taux légèrement élevés dans notre série en comparaison avec les valeurs retrouvées dans une étude marocaine réalisée à Meknès pendant les saisons hiver et printemps.

A noter que les valeurs moyennes de la vitamine D dans l'étude marocaine prospective réalisée à Meknès était de 10.87 en hiver et de 11.06 en printemps.

Dans l'étude de Jung Re Yu et al les valeurs moyennes étaient aussi différentes en fonction des saisons (12.1 ng/ml l'hiver ; 12.4 ng/ml printemps, 14.8 ng/ml été, 12.8ng/ml automne).

Dans un deuxième temps on a analysé les corrélations entre le statut en vitamine D et les différents paramètres cliniques et biologiques associés au diabète de type 2.

Il est bien établi que le statut en vitamine D est diminué dans l'obésité [168]. Une corrélation négative entre la concentration en vitamine D et divers paramètres de l'obésité (indice de masse corporelle, tour de taille) a été décrite dans plusieurs études. Elle a été interprétée comme la conséquence d'une moindre disponibilité de la vitamine D alimentaire ou issue de la photosynthèse en rapport avec une séquestration dans le tissu adipeux. Ce qui explique la corrélation significative retrouvée entre le statut en vitamine D et les différentes valeurs de l'IMC dans notre population.

Il est aussi connu que la synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB diminue par l'âge. La concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge. [161]

Dans notre étude la corrélation entre le statut vitaminique et l'âge n'est pas significative contrairement à d'autres études où une corrélation négative a été retrouvée entre le statut en vitamine D et l'âge >45 ans. [161]

Enfin, certaines conditions d'exposition cutanée (durée d'exposition solaire, tranche horaire, habillement, utilisation d'écrans solaires), peut expliquer la prévalence élevée de la carence vitaminique dans le sexe féminin puisque les femmes se voilent de plus en plus.

La prévalence de l'insuffisance en vitamine D peut ainsi être paradoxalement élevée dans les pays où l'ensoleillement est important, du fait d'un excès de protection.

Pour assurer des apports en vitamine D corrects, on devrait s'exposer cinq à dix minutes bras et jambes tous les jours (entre 10 et 15 h 00 : mieux pour la synthèse en vitamine D) au printemps, en été et en automne, toutefois il faut se méfier des risques de mélanomes sur certains terrains particuliers.

Dans notre étude, Il n'existe par contre aucune corrélation entre le statut du vit D et l'équilibre glycémique, le bilan lipidique, les complications dégénératives et les différents traitements du diabète.

Certaines études avaient suggéré une corrélation entre le statut vitaminique et l'équilibre glycémique et les paramètres du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques de type 2.

Ainsi Yu [163], note une relation significative en analyse multivariée entre les niveaux sériques bas de 25(OH) vitamine D et le mauvais équilibre glycémique apprécié par l'HbA1c ($p < 0.05$), les taux élevés de : triglycérides (< 0.05), LDL cholestérol ($p < 0.01$), fibrinogène sérique ($p < 0.01$), ferritine ($p < 0.01$).

Par ailleurs les patients avec macroalbuminurie avaient des taux sériques bas de la 25(OH) vitamine D.

De même Suzuki et al [164], dans une étude japonaise intéressant des patients diabétiques de type 2 avec une durée moyenne de diabète de 12 ans, retrouvent une corrélation entre les taux bas de vitamine D et des taux élevés d'HbA1c, la rétinopathie diabétique, et le type de traitement (traitement par insuline), ainsi que le nombre de complication micro-vasculaires.

Par ailleurs, une étude menée par Yilmaz [169] chez 171 patients diabétiques de type 2, les patients avec déficit en vitamine D (< 20 ng/ml), ont une plus longue durée de diabète ($p < 0,011$), un taux plus élevé de glycémie à jeun ($p : 0,037$), de glycémie postprandiale ($p : 0,001$), d'HbA1c ($p : 0,026$) et d'acide urique ($p : 0,021$), la vitamine D n'est cependant pas associée au sexe, à l'âge, à l'IMC, au taux de HDL, de LDL, de créatinine, à l'HTA et au tabac.

Velayoudo et al [170], dans une population caraïbienne de diabétique de type 2, notait une association significative entre le déficit en vitamine D et la PA diastolique, un taux de triglycérides (TG) plus élevé et un taux de HDL-CT plus bas ($p < 0,05$) et l'obésité. Cette association persistait en analyse multivariée.

De plus les données de l'étude NHANES III [171], indiquent que des taux bas de 25(OH) vitamine D < 21 ng/l augmentent le risque d'hypertension artérielle, de diabète, d'obésité, d'élévation des taux des triglycérides, tous ces paramètres métaboliques sont associés à une augmentation de la mortalité cardiovasculaire.

Cependant, Les résultats de Lee [162], ne retrouvent aucune association entre les taux sériques de 25(OH) vitamine D et le taux HbA1c et les niveaux lipidiques dans une population de patients diabétiques de type 2.

De même dans une étude menée par Joergensen et al [172], chez des patients diabétiques, le déficit sévère en vitamine D est indépendamment prédicteur de la mortalité de toute cause mais ne prédit pas le développement des complications micro-vasculaires oculaires et rénales.

Sans oublier que les études de supplémentation en vitamine D n'ont pas mis en évidence de modifications de la glycémie [173], mais suggèrent que la conversion de l'intolérance au glucose en diabète pourrait être retardée.

Ainsi Breslavsky et col [174], ont évalué l'impact d'une dose journalière de vitamine D de 1000UI/j pendant 1 an, sur l'équilibre glycémique, le taux d'adiponectine et de leptine chez 47 patients diabétiques de type 2. Après 1 an de traitement, les paramètres glucidiques (glycémie à jeun, hémoglobine A1C), les taux de leptine n'ont pas changé dans les deux groupes. Avec une tendance à l'augmentation de l'adiponectine mais qui n'atteint pas le seuil de significativité ($p > 0,065$). Il faut toutefois noter que les taux sériques de 25(OH) vitamines D étaient restés sub-optimaux à la fin d'étude même s'ils étaient significativement différents du groupe contrôle (25(OH) vitamine D de départ 11.8 ± 10.9 ng/ml, après 1 an de traitement 17.6 ± 11.5 ng/ml).

Al Daghri et al [175], ont également évalué l'impact d'une supplémentation vitaminique D3 (2000 UI/j) pendant 18 mois. Les taux sérique de 25(OH) des patients diabétiques de type 2, se sont améliorés en restant sub-optimaux. Cette supplémentation n'a pas amélioré les paramètres glycémiques, mais s'est accompagnée d'une amélioration du bilan lipidique et l'index HOMA β (d'insulinorésistance), particulièrement dans la population féminine.

Si l'on considère que la majorité de nos patients présentent un déficit ou une carence en vitamine D, et que les patients avec des taux optimaux de vitamine D n'ont pas été représenté. Plus d'études seront donc nécessaires incluant des patients avec des taux optimaux de la vitamine D, pour pouvoir comparer et conclure sur la relation entre le statut vitaminique et les différents paramètres du patient diabétique de type 2.

✚ Taux de 25 (OH) vitamine D dans notre population en fonction de la présence ou non de la rétinopathie diabétique :

A l'instar des nombreuses études expérimentales et cliniques qui ont été effectuées chez les adultes atteints de diabète type 2, pour l'analyse de l'association possible entre la carence en vitamine D et la rétinopathie diabétique [156, 176, 177, 178,179, 180], nous avons également analysé la relation entre ces deux paramètres et nous avons comparé nos résultats avec ceux de ces études.

Dans notre population, 33% des diabétiques ont une rétinopathie diabétique dont 20% est une rétinopathie diabétique débutante, 5% RDP modérée et 8% RD sévère ou compliquée.

En effet, 66,7% de nos patients diabétique avec RD ont un déficit en vitamine D, avec une moyenne de $18,16 \pm 4,98$ ng/ml (64,2% des patients sans RD ont aussi une insuffisance).

Cependant, nous avons évalué la corrélation entre la rétinopathie diabétique et le statut en vitamine D chez nos patients DT2 et nous avons constaté qu'il n'y a pas d'association significative entre les deux paramètres avec un p value de 0,3.

Nos résultats étaient concordants avec une étude transversale [179] réalisée à Qatar en 2015 concernant 657 adultes atteints de diabète. Les patients ont été stratifiés en fonction de la rétinopathie : (pas de rétinopathie diabétique (39%), diabétiques de fond rétinopathie (37%), rétinopathie diabétique pré proliférative (21%) et rétinopathie diabétique proliférative (3%), respectivement. Là Aucune différence dans les concentrations sériques de 25-hydroxyvitamine D (25 (OH) D) entre les 3 groupes ($15,3 \pm 9,0$ contre $16,4 \pm 10,5$ contre $15,9 \pm 10,4$ contre $15,7 \pm 8,5$ ng / mL, $P = NS$) n'a été décrite. L'analyse de régression logistique n'a démontré aucune relation statistiquement significative entre la gravité de la rétinopathie et le sérum 25 (OH) D. En outre, il n'y avait aucune différence dans le sérum 25 (OH) D entre ceux avec ($n = 94$, 14%) et ceux sans ($n = 563$, 86%) maculopathie diabétique ($16,2 \pm 10,0$ contre $15,8 \pm 9,8$, $P = NS$).

Dans une autre méta-analyse [180] réalisée en janvier 2017 en Chine, 15 études d'observation impliquant 17 664 sujets ont été incluses. Dans cette méta-analyse, les patients atteints de diabète de type 2 souffrant de carence en vitamine D (taux sériques de 25 (OH) D <20 ng / mL) ont connu un risque significativement augmenté de RD (odds ratio (OR) = 2,03, 95% (CI) : 1,07, 3,86). (figure : 60)

Cette étude a démontré également que les patients atteints de rétinopathie diabétique ont une diminution évidente de 1,7 ng / mL en 25 OH vitamine D. (figure : 61)

La preuve de cette méta-analyse indique, une association entre la carence en vitamine D et un risque accru de survenu de la rétinopathie diabétique chez les patients diabétiques de type 2.

Statut de la vitamine D chez les diabétiques type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique

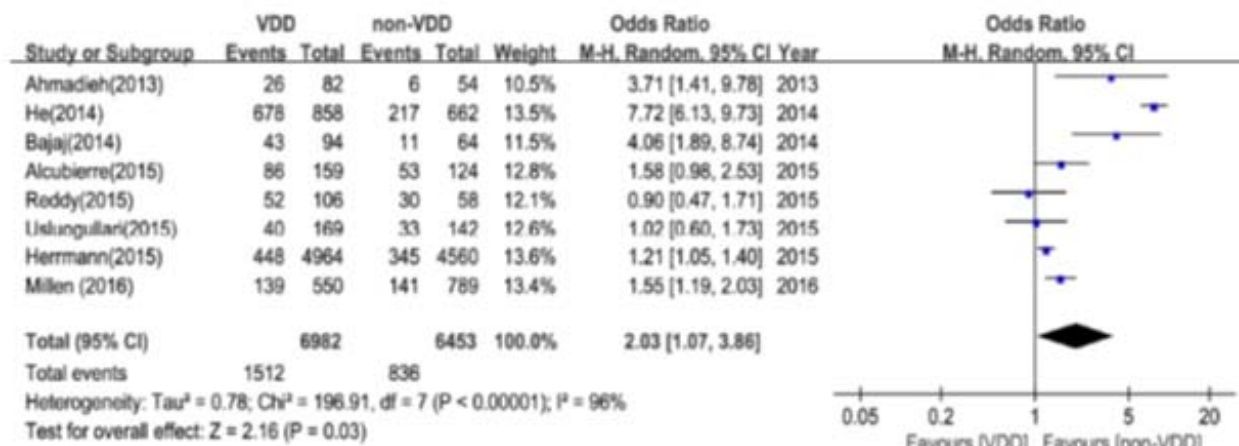


Figure 60 : La méta-analyse de l'association entre le déficit en vitamine D et la rétinopathie diabétique. [180]

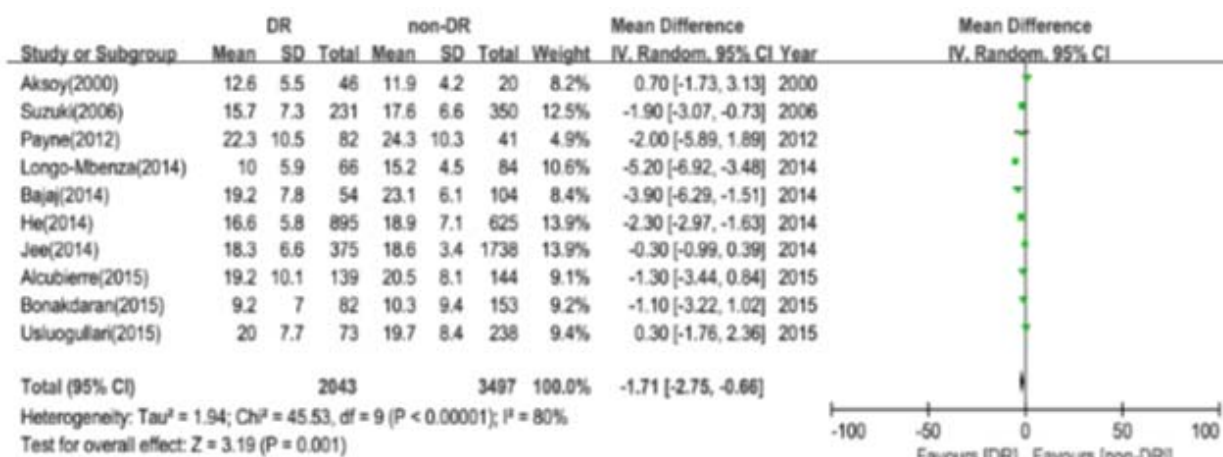


Figure 61 : La méta-analyse de l'association entre le niveau sérique en 25-OH vitamine D et la rétinopathie diabétique. [180]

Par la suite nous avons décrit les caractéristiques des patients DT2 en hypovitaminose D et ayant une RD dans notre population.

Parmi 94 patients ayant une hypovitaminose D, 32% présentent une RD (tous type confondus). Quant aux patients avec un taux en 25 OH vit D optimal 50% ont une RD.

Dans cette échantillon de patient en hypovitaminose, la présence ou non de la RD n'était pas associée à :

- L'âge : seul 32,8% des patients âgé > 50 ans ont une RD.
- Sexe : parmi les patients ayant une RD, il y a 50% de femme et 50% d'homme.
- L'ancienneté du diabète : 45,2% des patients ont un âge de diabète > 10 ans.
- La présence ou non d'autres complications du diabète associées : 40% ont d'autres complications du diabète associées.

✚ Limites de notre étude :

Notre étude a certaines limites. Premièrement elle s'est limitée à 100 patients diabétiques de type 2 consultant à l'Hôpital Militaire AVICENNE de MARRAKECH, et donc elle n'est pas représentative de la population diabétique marocaine.

Deuxièmement, elle n'a pas comporté de groupe contrôle, en fait une autre étude serait souhaitable pour recueillir les données dans la population non diabétique, consultant à l'hôpital pour bilan de santé.

De plus elle n'a concerné que les patients diabétiques ayant consulté pendant les saisons printemps et été, et résident dans une région ensoleillée où le degré de protection solaire est élevé. Nous n'avons pas précisé dans notre étude : la durée d'exposition solaire, l'utilisation d'écrans solaires, ni l'exercice d'activités physiques qui peuvent expliquer la variabilité des taux de 25(OH) vitamine D.

De même nous n'avons pas réalisé de densité minérale osseuse dans notre population, celle-ci pouvant être influencée par les taux bas de 25(OH) vitamine D.

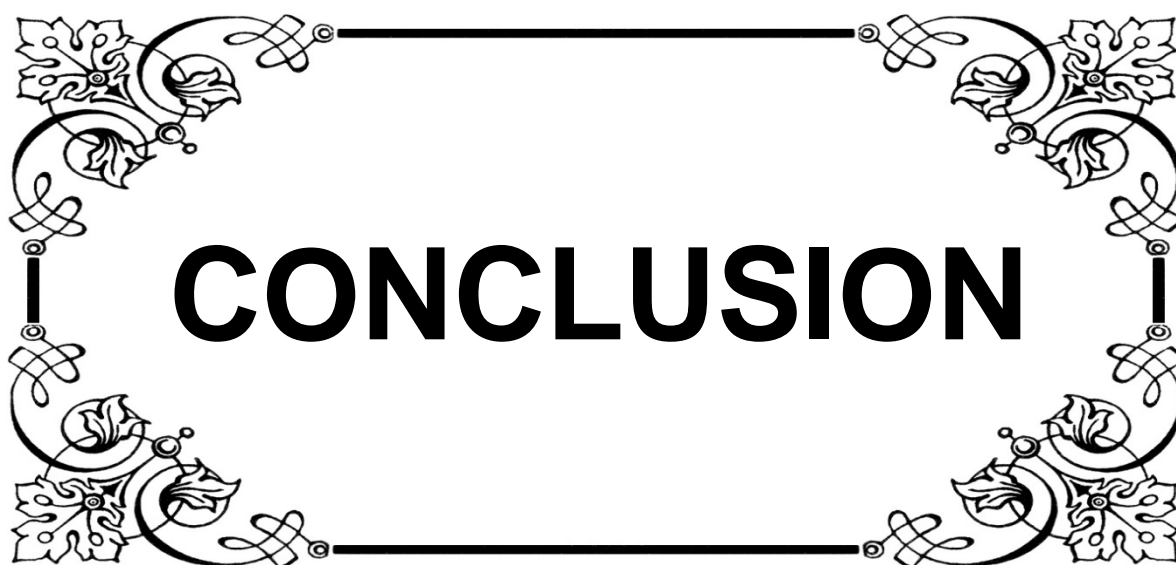
✚ Perspectives et recommandations :

Une étude prospective concernant une population plus variée et large avec un groupe de contrôle serait plus concluante.

Ainsi que la réalisation d'un dosage de la vitamine D dès le diagnostic du diabète avec suivi de la variation du niveau sérique la vitamine D au cours de l'évolution de la maladie, serait plus significative.

Si par la suite, une relation significative est retrouvée entre le statut en vitamine D chez DT2 et la présence ou l'absence de la rétinopathie diabétique, comme la démontré plusieurs études. Il restera à vérifier également, si la supplémentation en vit D chez cette population, modifie les processus pathogéniques liés aux complications macro et micro-vasculaires du diabète.

Ainsi, L'étude permettra de développer des protocoles de recherche clinique visant à démontrer l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D dans le traitement du diabète de type 2 et limiter son évolution vers les complications macro-vasculaire et micro-vasculaire comme la rétinopathie diabétique. Elle permettra également de préciser la pertinence des différents modes de supplémentation (dose, fréquence...), tout ceci dans l'espoir de parvenir à une stratégie efficace de lutte contre cette nouvelle "épidémie".



CONCLUSION

*L*a 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 atteint sous nos latitudes.

*I*l 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. Parmi ces problèmes, le diabète de type 2 et ses complications microvasculaires notamment la rétinopathie diabétique, qui ont retenu plus particulièrement notre attention.

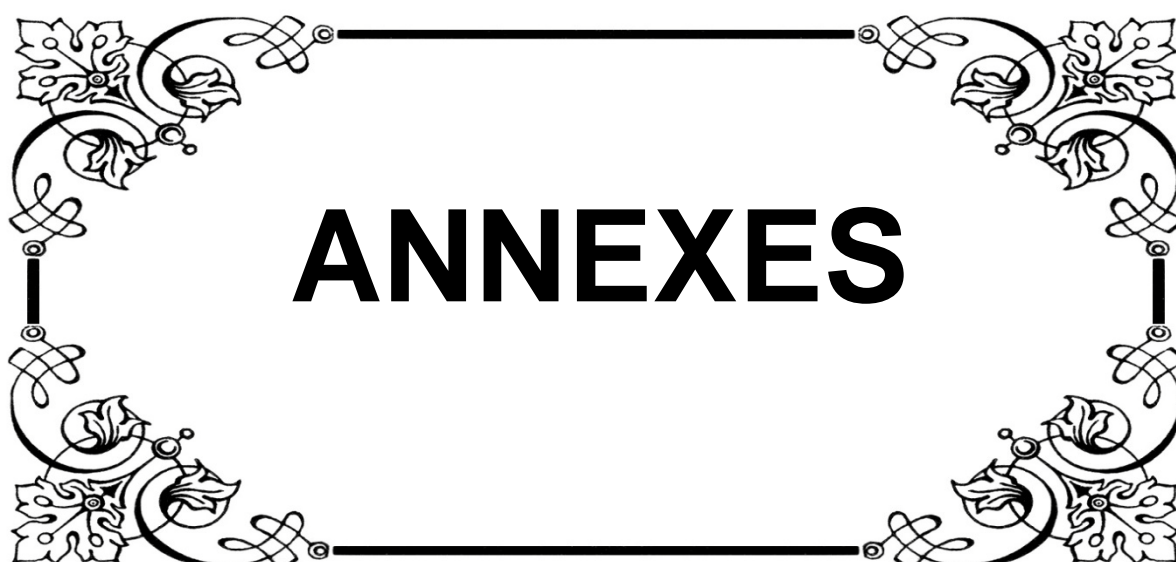
*I*l est maintenant admis qu'une carence en vitamine D favorise ce type de diabète dont on craint une véritable "épidémie" parmi la population dans les prochaines années.

*L'*objectif du travail était d'étudier la corrélation entre le statut en vitamine D et les différents paramètres cliniques biologiques et métaboliques chez les patients diabétiques type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique.

*L'*analyse qui en découle aboutit au fait que la prévalence de la carence et du déficit en vitamine D chez les patients diabétiques type 2 est élevée et alarmante, et qu'elle prédomine essentiellement chez les femmes (54%), âgées et obèses.

*E*t que, malgré l'absence d'association significative, retrouvé dans notre étude, entre cette hypovitaminose D chez les diabétiques type 2 et la présence ou non de rétinopathie diabétique, une relation entre ces deux paramètres ne peut être éliminée.

*A*insi, des études plus approfondies et des mesures de sensibilisation et de prévention dans cette population devraient être menées.



ANNEXES

ANNEXE-1

Fiche d'exploitation n°

N°dossier :

Nom : Prénom :

Sexe: F H

Age: N°téléphone:

Couleur de peau : Blanche brune noire

Niveau socio-économique :

Bas moyen élevé

• **Critères d'inclusions :**

Diabète type 2 :

Age > 18 ans :

• **Critères d'exclusions :**

Déficit en vit D :

Diabète type 1 :

Patients sous supplémentation en vitD :

Maladie de système associé :

Insuffisance rénale :

Granulomatose :

Ostéomalacie :

Maladie hépatique avancée

Antécédents :

Facteurs de risques cardiovasculaires :

- HTA : oui non

- Dyslipidémie : oui non

- Tabac : oui non

ATCD médicaux :

ATCD chirurgicaux :

Durée du diabète : récent ancien :.....ans

Traitement actuel :

Mesures hygiéno-diététiques : oui non

Antidiabétiques Oraux : oui non

Insuline : oui non

Autres :

• **Complications**

Microangiopathies :

Neuropathie : oui non

Néphropathie : oui non

Macroangiopathies :

AVC : oui non

IDM : oui non

AOMI : oui non

Examen clinique :

Poids : Taille : IMC :

Tour de taille : Pression artérielle :

Examen ophtalmologique :

* rétinopathie : oui non

*type de rétinopathie :

-Rétinopathie non proliférative :

Minime modérée sévère

-Rétinopathie proliférative :

Minime modérée sévère compliquée

-Maculopathie : oui non

Bilan biologique : (valeurs normales)

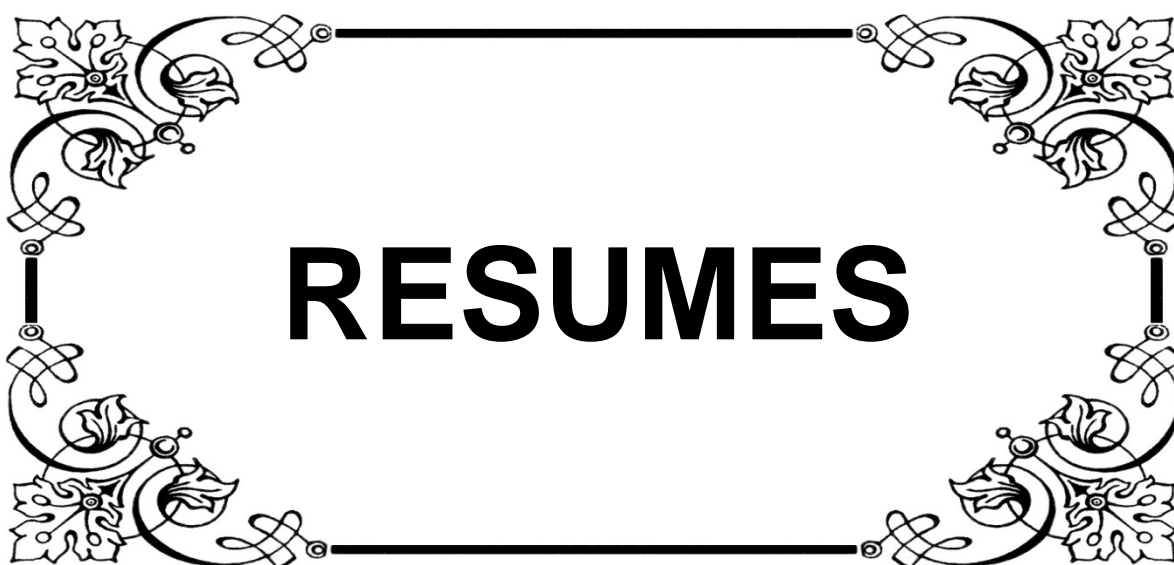
| | |
|---------------------|--------------------------------------|
| Glycémie à jeun g/l | |
| HbA1c % | Grp1: <7% Grp2: 7-9% Grp3: >9% |
| CT (g/l) | |

Statut de la vitamine D chez les diabétiques type 2 avec ou sans rétinopathie diabétique

| | |
|-----------------------|---|
| TG (g/l) | |
| HDL-C (g/l) | |
| LDL-C (g/l) | |
| Acide urique (mg/l) | |
| Calcémie | |
| Phosphatémie | |
| Albuminémie | |
| Créatinine (mg/l) | |
| eDFG (ml/min/1,73 m2) | |
| EUA (mg/g créatinine) | MICRO: 30 299 MACRO \geq 300 |
| 25(OH) D2+D3 (ng/ml) | Normal <input type="checkbox"/> 30-70 Insuffisance <input type="checkbox"/> 10-30 carence <input type="checkbox"/> < 10 |
| PTHi | 15 -65 ng/l 6.02pmol/l |

Annexe 2 :

| CLASSIFICATION de RD |
|---|
| <p style="text-align: center;">Rétinopathie non proliférante minime</p> <ul style="list-style-type: none">• Microanévrismes <p style="text-align: center;">Rétinopathie non proliférante modérée</p> <ul style="list-style-type: none">• Microanévrismes• Exsudats secs• Nodules cotonneux (« nodules dysoriques »)• Hémorragies rétinienne punctiformes <p style="text-align: center;">Rétinopathie non proliférante sévère (rétinopathie préproliférante)</p> <ul style="list-style-type: none">• AMIR• Modifications veineuses• Hémorragies intrarétiniennes étendues <p style="text-align: center;">Rétinopathie proliférante</p> <ul style="list-style-type: none">• Néovaisseaux pré-rétiniens• Néovaisseaux prépapillaires |
| COMPLICATIONS |
| <p>Maculopathies</p> <ul style="list-style-type: none">• Œdème maculaire diffus, non cystoïde ou cystoïde• Œdème maculaire focal• Maculopathie ischémique <p style="text-align: center;">Rétinopathie diabétique proliférante compliquée</p> <ul style="list-style-type: none">• Hémorragie du vitré• Décollement de rétine par traction• Glaucome néovasculaire |



RESUMES

RESUME

Dans plusieurs études épidémiologiques, l'hypovitaminose D est signalée comme un facteur de risque potentiel dans l'évolution du diabète type 2.

Dans cette étude, nous avons tout d'abord évalué le statut en 25-OH vitamine D chez les diabétiques de type 2 puis nous avons étudié la relation entre ce statut en 25-OH vitamine D et la présence ou l'absence de la rétinopathie diabétique.

Il s'agit d'une étude transversale de 100 patients diabétique type 2, recrutés des services d'Endocrinologie-Diabétologie-Maladies Métaboliques et de Médecine interne de l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, sur une période de 7 mois du mois de Mai 2016 jusqu'au mois de Décembre.

Un consentement éclairé a été obtenu avant le recrutement des patients.

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, ainsi que les informations sur les complications du diabète. Nos patients ont bénéficié également d'un bilan biologique avec un dosage de la 25-OH vitamine ($D_2 + D_3$) inclus et un examen ophtalmologique permettant le diagnostic de la rétinopathie diabétique et l'évaluation de son évolution.

Dans notre population il y a 51 femmes et 49 hommes, avec une médiane d'âge de 54,50 ans (avec des extrêmes allant de 27ans à 80 ans), il y a 71.7% de patients avec une couleur de peau brune, 50% des patients de NSE moyen. La taille moyenne de nos patients était de $1,68 \pm 0,73$ (1,45-1,88) m. la moyenne du poids est de $77,9 \pm 9,23$ (47-120) kg. Notre population est en surpoids avec un IMC de $27,40 \pm 3,68$ (19-49) kg/m^2 . Le tour de taille moyen est de 93.51 ± 17.10 cm. En ce qui concerne les FDRCV, une HTA a été retrouvée chez 41% des patients, 48% ont une dyslipidémie.

La moyenne pour l'ancienneté du diabète de type 2 de notre population a été de 8,5 ans avec une durée minimale d'un an et maximale de 32ans. La valeur moyenne de l'HbA1c (%) est de $7,75 \pm 1,55$.

Parmi les 100 patients DT2 objets de l'étude, 65% avaient une insuffisance en 25 OH-vitamine (D_2+D_3) avec une médiane de 14,98 ng/ml (la valeur minimale de 2 ng/ml et maximale de 70 ng/ml) et 29% avaient une carence en vitamine D, seul 6 patients, avaient des taux optimaux en 25-OH vitamine (D_2+D_3).

Toutes nos patientes sont en carence ou en insuffisance et 79% des patients en carence sont de sexe féminin.

Nous avons trouvé également une association inverse entre la valeur de l'IMC et le niveau sérique de la 25-OH vitamine (D_2+D_3), plus l'IMC est élevé plus les niveaux sériques de la vitamine D sont très bas.

En effet, parmi 94 patients diabétiques en hypovitaminose D, seul 32% présentent une RD (tous type confondus). Quant aux patients avec un taux en 25 OH vit D optimal 50% ont une RD.

Dans l'échantillon des 30 patients ayant une hypovitaminose D et une RD associée, 21 patients sont âgés de plus de 50 ans, 19 patients ayant un âge de diabète > 10 ans. Parmi ces patients, il y a 50% de femme et 50% d'homme. 40% ont d'autres complications du diabète associées.

Nous avons aussi évalué la corrélation entre le statut en 25-OH vitamine (D_2+D_3), et la rétinopathie diabétique, cette corrélation est non significative dans notre population avec un p value de 0,3.

En conclusion, on note bien que la prévalence de l'hypovitaminose en 25-OH vitamine (D_2+D_3) chez les patients diabétiques type 2 est élevée et alarmante. Cependant, aucune association significative entre la vitamine D et la rétinopathie diabétique n'a été retrouvée dans cette étude.

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is reported as a possible risk factor for the development of diabetes in several epidemiologic studies. In this study, we investigated the frequency of 25-OH vitamin D deficiency in type 2 diabetes and the relationship between 25-OH vitamin D deficiency and diabetes retinopathy.

It is a study transversal of 100 patients type 2 diabetic , recruited by the services of Endocrinology–Dialectology– metabolic diseases and Internal medicine of the Military hospital Avicenne de Marrakech, for a period of 7 months from May 2016 till December.

An informed consent was obtained before the recruitment of the patients.

The inclusive patients answered a questionnaire, containing the demographic data, the pathological histories, the diagnosis of the diabetes and its duration, the used therapies, as well as the information on the complications of the diabetes.

Our patients also benefited from lab tests of vitamin D, as well as eye test to diagnose diabetes retinopathy and assess its evolution.

In our population there are 51 women and 49 men (people), with a median of age of 54,50 years (with going extremes of 27ans in 80 years), there is 71.7 % of patients with a brown skin color, 50% of the patients from the average socio-economic status. The average size of our patients was $1,68 \pm 0,73$ (1,45–1,88) m. the average of the weight is $77,9 \pm 9,23$ (47–120) kg. Our population is in overweight with an IMC of $27,40 \pm 3,68$ (19–49) kg / m². The average waist measurement is 93.51 ± 17.10 cms. As regards the FDRCV, a HTA was found at 41 % of the patients, 48 % have a dyslipidemia. The average for the age (seniority) of the type 2 diabetes of our population was of 8,5 years with a minimal duration of one year and maximal of 32ans. The average value of the HbA1c (%) is $7,75 \pm 1,55$.

Among 100 patients DT2 objects of the study, 65 % had an insufficiency in 25 Oh Vitamin (D2+D3) with a median of 14,98 ng/ml (the minimal value of 2 ng/ml and maximal of 70 ng/ml) and 29 % had a deficiency in vitamin D.

Only 6 patients, have an optimal serum level of the 25-OH vitamin (D2+D3). All our female patients are in deficiency or in insufficiency and 79 % of the patients in deficiency are female.

We also found an inverse association between the value of the IMC and the serum level of the 25-OH vitamin (D2+D3), more the IMC is more raised the serum levels of the vitamin D are very low.

Indeed, among 94 patients diabetics with deficiency in serum level of vitamin D, only 32% present have DR (all type confused). As for the patients with an optimal level in 25 OH vitamin D, 50 % have diabetes retinopathy.

In the sample of 30 patients having a deficiency in vitamin D associated with diabetes retinopathy, 21 patients are more than 50-years-old, 19 patients having an age of diabetes > 10 years. Among these patients, there are 50 % of woman and 50 % of man. 40 % have also other complications of the diabetes.

We also estimated the correlation enter the status 25-OH vitamin (D2+D3), and the diabetes retinopathy, this correlation is not significant in our population with one p been worth 0,3.

In conclusion, in this study, the serum 25-OH vitamin D levels were very low in diabetic patients and no significant association is found between serum 25-OH vitamin D concentrations and the diabetes retinopathy.

ملخص

تشير بعض الدراسات الوبائية أن نقص فيتامين D هو عامل خطر محتمل في تطوير مرض السكري من النوع 2.

في دراستنا، قمنا أولاً بتقييم وضع مستويات فيتامين D عند مرضى السكري نوع 2 ثم بعد ذلك قمنا بدراسة العلاقة بين فيتامين D و اعتلال الشبكية السكري.

هذه دراسة مستعرضة من 100 مريض يعانون من مرض السكري من النوع 2.

ويتبع هؤلاء المرضى إلى الخدمات: الغدد الصماء والسكري والأمراض الاستقلابية والأمراض الباطنية في مستشفى ابن سينا العسكري في مراكش.

استمرت هذه الدراسة على مدى 7 أشهر من شهر مايو 2016 حتى ديسمبر كانون الأول.

تم الحصول على الموافقة المسبقة عن علم لتسجيل المرضى.

أجاب المرضى على استبيان يتضمن بيانات سكانية، وتاريخ تشخيص مرض السكري ومدته، والعلاجات المستخدمة، ومعلومات عن مضاعفات مرض السكري.

استفاد مرضانا أيضاً من الاختبارات المعملية لفيتامين D وكذلك فحص العين لتشخيص اعتلال الشبكية السكري وتقييم تطورها.

بين مرضانا، هناك 51 امرأة و49 رجلاً مع متوسط عمر 54.50 سنة (تتراوح ما بين 27 عاماً إلى 80 عاماً)، وهناك 71.7% من المرضى الذين هم ذوي بشرة سمراء، 50% من المرضى من وضع اجتماعي واقتصادي متوسط.

وكان متوسط الطول عند مرضانا 1.68 ± 0.73 (1،45-1،88) م. متوسط الوزن هو 77.9 ± 9.23 (47-120) كجم. مرضانا يعانون من زيادة الوزن مع BMI من 27.40 ± 3.68 (19-49) كغم / متر مربع. متوسط محيط الخصر من 93.51 ± 17.10 سم.

وفيما يتعلق بعوامل خطر القلبية الوعائية، تم العثور على ارتفاع ضغط الدم عند 41% من المرضى، وكان 48% لهم اضطراب شحوم الدم.

وكان متوسط الأقدمية من داء السكري من النوع 2 عند مرضانا 8.5 سنوات.
(تقل عن سنة واحدة ولا تزيد عن 32 سنوات).

وكان متوسط قيمة نسبة $HbA1c 7.75 \pm 1.55$.

65% من المرضى لديهم قصور في مستوى الفيتامين D بالدم بمعدل 14.98 نانوغرام / مل
(قيمة الحد الأدنى من 2 نانوغرام / مل وبحد أقصى 70 نانوغرام / مل) و 29% لديهم نقص في
الفيتامين D.

فقط 6 مرضى لهم مستويات طبيعية من فيتامين D في دم.

79% من المرضى الذين يعانون من نقص فيتامين D هم من الإناث.

كما وجدنا وجود ارتباط عكسي بين قيمة مؤشر كتلة الجسم ومستوى مصّل فيتامين D فكلما
ارتفع مؤشر كتلة الجسم كلما كانت مستويات المصل من فيتامين D جد منخفضة .

من 94 مريض بالسكري يعاني من نقص فيتامين D، فقط 32% لديهم اعتلال الشبكية السكري.

أما المرضى الذين لديهم مستويات طبيعية من فيتامين D 50% من بينهم لديه اعتلال الشبكية
السكري.

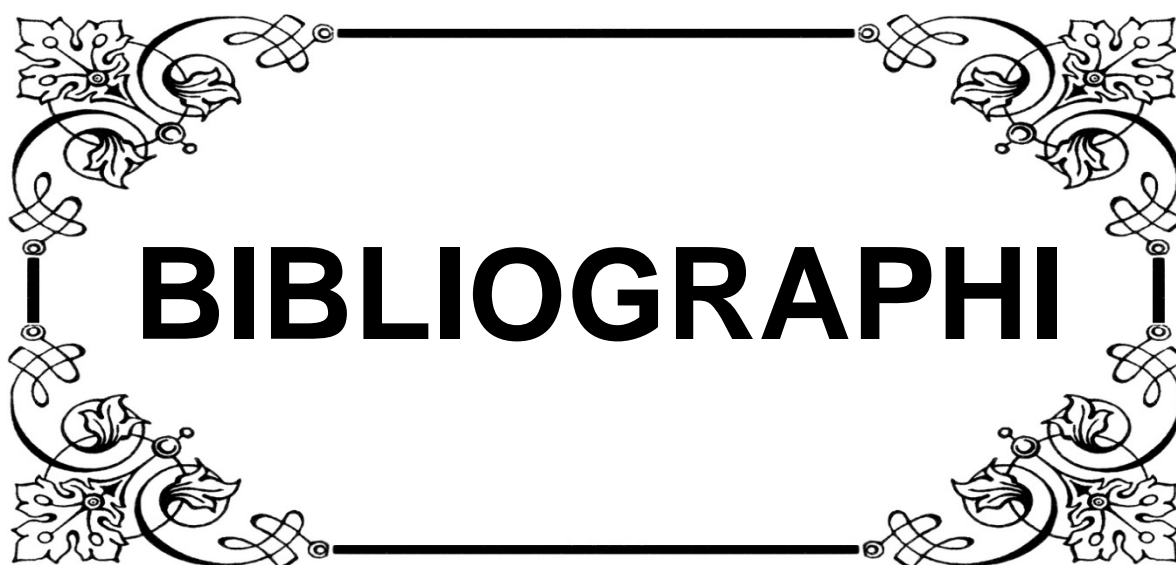
في عينة من 30 مريضا لديهم نقص فيتامين D واعتلال الشبكية السكري معا وجدنا 21 مريضا
تتراوح أعمارهم أكثر من 50 عاما، و 19 مريضا يعانون من السكري منذ أكثر من 10 سنين. من بين
هؤلاء المرضى، هناك 50% من النساء و 50% من الرجال. 40% لديهم مضاعفات أخرى مرتبطة
بمرض السكري.

قمنا كذلك بتقييم العلاقة بين فيتامين D، واعتلال الشبكية السكري، وهذه العلاقة ليست واضحة

مع قيمة p من 0.3.

وفي الختام، نلاحظ أن معدل انتشار نقص فيتامين D عند مرضى داء السكري من النوع 2

مرتفعة وتندر بالخطر. وانه رغم ذلك، لم يتم العثور على ارتباط واضح بين فيتامين D واعتلال
الشبكية السكري في هذه الدراسة.



BIBLIOGRAPHI

1. **Souberbielle JC, Prié D, Courbebaisse M, et al.**
Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D.
Revue Francophone des laboratoires 2009 ; 414 : 31-39.

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 Biol Reprod 2010; 39:299-321.

5. **J.-C. Guillard.**
Vitamines liposolubles (A, D, E et K).
EMC - Endocrinologie-Nutrition 2009:1-21 [Article 10-540-A-10].

6. **I.ALILOU, S.SAFI, Y.BAMOU, A.MASRAR, H.HASSIKOU, L.BALLOUCH.**
Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques type 2.2013, Université MOHAMMED V- Souissi. FMPR.
Thèse N°240 RABAT, page 6.

7. **Tsiaras WG, Weinstock MA.**
Factors influencing vitamin D status.
Acta Dermato-Venereologica. 2011, 91: 115-124.

8. **Vincent A, Bernard F, Jacques C, Marc-Antoine K.**
Vitamine D : actualité et recommandations.
Rev Med Suisse 2011; 7:2332-2338.

9. **Holick MF and TC Chen.**
Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences.
Am J Clin Nutr 2008; 87 (4); 1080S–6S.
10. **Holick MF.**
Vitamin D deficiency entire monograph.
BMJ point of care 2011; 1–19.
11. **Amstutz V et al.**
Vitamin D: update and recommendations.
Revue Med Suisse 2011; 7 (319); 2332, 2334–7.
12. **Adams JS, Hewison M.**
Update in Vitamin D. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010 95: 471–478.
13. **Mallet E.**
La vitamine D dont on pensait avoir tout dit: sa carence existe encore et elle n'a pas que des effets osseux.
Archives de Pédiatrie 2010;17:810–811.
14. **Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, et al.**
The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 alpha, 25(OH)2-vitamin D3 in vivo and in vitro.
Molecular endocrinology (Baltimore, Md.). 2004, 18: 2660-2671.
15. **Guillaume J, Lafage-Proust MH, Massy ZA et al.**
La prescription de vitamine D chez le patient dialysé en pratique clinique.
Néphrologie et thérapeutique 2009 ; 5 : 520–532.
16. **Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, et al.**
Vitamin D3 distribution and status in the body.
J Am Coll Nutr. 2009; 28: 252–56.

17. **Jean-Claude Souberbielle.**
Actualités sur la vitamine D.
Cahiers de nutrition et de diététique (2013) 48, 63–74.
18. **Thacher TD, Clarke BL.**
Vitamin D Insufficiency.
Mayo Clin Proc. 2011; 86: 50–60.
19. **Silve C.**
Le FGF23, une “nouvelle” hormone de régulation de l’homéostasie du phosphate et du métabolisme de la vitamine D.
Presse Med. 2005; 34: 1384–90.
20. **Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L et al.**
Vitamine D : un acteur majeur en santé.
Archives de pédiatrie 2010 ; 17: 1687–95.
21. **Courbebaisse M, Souberbielle J-C.**
Equilibre phosphocalcique : régulation et explorations.
Néphrol. ther. 2011; doi:10.1016/j.nephro.2010.12.004.
22. **Moon SJ, Fryer AA, Strange RC.**
Ultraviolet radiation, vitamin D and risk of prostate cancer and other diseases. Photochemistry and photobiology. 2005, 81: 1252-1260.
23. **Emilie Tissandié, Yann Guéguen, Jean-Marc A.**
Lobaccaro, Jocelyne Aigueperse, Maâmar Souidi. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées.
Médecine/Sciences 2006 ; 22 : 1095–100.
24. **Esterle L.**
La vitamine D: nouvelles données.
Cholé-doc. 2010, 117 : 1-6.11

25. **Autier P, Gandini S.**
Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials.
Archives of internal medicine. 2007, 167 : 1730-1737.
26. **C. Cormiera, M. Courbebaisseb, E. Maurya, E. Thervetc, J.-C. Souberbielled.**
Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire ;
Journal des Maladies Vasculaires (2010) 35, 235—241.
27. **Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al.**
La vitamine D chez l'adulte: Recommandations du GRIO.
Presse Med 2011; 40 :673-82.
28. **Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, et al.**
Serum 25-hydroxyvitaminD status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004.
Am J Clin Nutr 2008; 88:1519.
29. **Yu CK, Sykes L, Sethi M et al.**
Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy.
Clin Endocrinol (Oxf) 2009;70:685.
30. **FZ.Abourazzak¹, H.Khazzani², S.Mansouri³, S.Ali Ou Alla⁴ , F.Allali⁵, A.El Maghraoui⁶, S.Larhrissi⁷, R.Niamane⁸, W.Rachidi⁹, L.Ichchou¹⁰.**
Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte.
Rev Mar Rhum 2016;35: 3-15.
31. **Claude-Laurent Benhamou¹, Jean-Claude Souberbielle², Bernard Cortet³, Patrice Fardellone⁴, Jean-Bernard Gauvain⁵, Thierry Thomas⁶, pour le GRIO.**
La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO.
Presse Med. 2011; 40: 673-682.
32. **Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al.**
La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO.
Presse Med 2011;40:673-82.

- 33. Durazo–Arvizu RA, Dawson–Hughes B, Sempos CT, et al.**
Three–Phase Model Harmonizes Estimates of the Maximal Suppression of Parathyroid Hormone by 25–Hydroxyvitamin D in Persons 65 Years of Age and Older.
J Nutr 2010; 595–599.
- 34. Le Goaziou MF.**
L'hypovitaminose D dans les populations adultes jeunes qui consultent le médecin généraliste : Lien avec les douleurs musculo–squelettiques diffuses et chroniques.
Human health and pathology. Lyon: Université Claude Bernard, 2012.
- 35. Holick MF.**
Vitamin D deficiency.
N England J Med 2007;357:266–81.
- 36. Cormier C, Courbebaisse M.**
Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire.
Presse Med. 2013;42:1364–1370.
- 37. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al.**
Vitamin D deficiency and myocardial diseases.
Mol Nutr Food Re 2010;54:1103–13.
- 38. Ghosn J, Viard J–P.**
Vitamine D et infections.
Presse Med 2013;42:1371–1376.
- 39. Vernay M, Sponga M, Salanave B, et al.**
Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007).
BEH 2012 ; 17:189–94.
- 40. Martineau AR, Nhamoyebonde S, Oni T, et al.**
Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa.
Proc Natl Acad Sci USA 2011;108:19013–7.

41. **Benhamou CL, Souberbielle JC, Cortet B, et al.**
La vitamine D chez l'adulte: Recommandations du GRIO.
Presse Med 2011; 40 :673-82.
42. **Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al.**
Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy.
The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005, 90: 3215-3224.
43. **Holick et al.**
*The J of Clinical Endocrinology and Metab.*2005; 90: jc.2004-2364v1.
44. **Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al.**
Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D.
Journal of the American College of Nutrition. 2003, 22 : 142-146.
45. **Vitamine D : dosage et supplémentation. Ostéoporose monographie.**
La revue du praticien 2012 ; 62: 206-207.
46. **Delhoménie M.**
La vitamine D.
Pratique en nutrition [Internet].
Mars 2011 nt.univangers.fr/article/282692/resultatrecherche/1. 8 avril 2012.
47. **Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al.**
Vitamin D for cancer prevention: global perspective.
Annals of epidemiology. 2009, 19 : 468-483.
48. **Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR.**
Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III.
Bone 2002;30:771-4.
49. **J.-L. Schlienger, F. Luca, C. Griffon.**
Déficit en vitamine D et risque de diabète ;
Vitamin D deficiency and diabetes risk;2010 page:558.

50. **Breslavsky a, J. Frand b, Z. Matas c, M. Boaz d,g, Z. Barnea e, M.Shargorodsky f,g.** Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients.
Clinical Nutrition xxx (2013) 1–6.
51. **Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al.**
Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population.
Osteoporos Int. 1997; 7: 439–43.
52. **Arya V, Bhambri R, Godbole M–M.**
Vitamin D status and its relationship with bone mineral density in healthy Asian Indians.
Osteoporos Int. 2004; 15: 56–61.
53. **Gottschlich MM, Mayes T, Khoury J et al.**
Hypovitaminosis D in Acutely Injured Pediatric Burn Patients.
J Am Diet Assoc. 2004; 104: 931–941.
54. **Shahla A, Charehsaz S, Talebi R, et al.**
Vitamin D Deficiency in Young Females with Musculoskeletal Complaints in Urmia, Northwest of Iran.
Iran J Med Sci. 2005; 30: 88–90.
55. **Erkal MZ, Wilde J, Bilgin Y, et al.**
High prevalence of vitamin D deficiency, secondary hyperparathyroidism and generalized bone pain in Turkish immigrants in Germany: identification of risk factors.
Osteoporos Int. 2006; 17: 1133–40.
56. **HAS.**
Utilité clinique du dosage de la vitamine D – Rapport d'évaluation technologique HAS /
Service évaluation des actes professionnels / octobre 2013.
57. **American Diabetes Association.**
Standards of Medical Care in Diabetes.
Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):93p.

- 58. Fontbonne A.**
Epidémiologies des états diabétiques.
In : Diabétologie. 2e éd. Paris: Elsevier Masson; 2014. ISBN: 9782294739545.
- 59. Ralph H, Hruban MD, Robb E, et al.**
The Pancreas. Chapter 19. In: Kuinar V, Collins T, Robbins SL.
Pathologic basis of disease. 7e éd. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 939– 954.
ISBN 0–8089–2302–1.
- 60. Mcphee SJ, Ganong WF.**
Pathophysiology of disease an introduction to clinical medicine. 5e éd.
New York: LANGE Medical Books; 2006. ISBN:0–07 110523–9.
- 61. Haute Autorité de Santé française.**
Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète:
Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé.
Saint-Denis La Plaine HAS; 2014.
- 62. Hartemann A, Grimaldi A.**
Guide pratique du diabète. 5e éd. Paris, France: Elsevier Masson. 2013;
ISBN:9782294714337.
- 63. Grimaldi A.**
Traité de diabétologie. 2e éd. Paris, France: Médecine Sciences L'Inflammation; 2009. ISBN
13: 9782257000286. (Traité).
- 64. Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al.**
Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic
review and meta-analyses of clinical studies.
Diabetologia 2013; 56:965–972.
- 65. Goldstein BJ.**
Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitu.
Am J Cardiol 2002;90(5A):3G–10G.

66. **Capeau J, Bastard JP, Vigouroux C.**
Syndrome métabolique et insulino-résistance: physiopathologie.
MT Cardio 2006; 2(2):155-164.
67. **Zierath J.R., Livingston J.N., Thörne A., Bolinder J., Reynisdottir S., Lönnqvist F., Arner P.**
«Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway.
Diabetologia 1998; 41(11):1343-1354.
68. **Larsen S, Skaaby S, Helge JW, et al.**
Effects of exercise training on mitochondrial function in patients with type 2 diabetes.
World J Diabetes 2014; 5(4):482-492.
69. **Levy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel M, Institut de Veille Sanitaire.** Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant.
Saint-Maurice, France: IVS;2007.
70. **Observatoire Régional de la santé Réunion.**
Le diabète.
Ile de La Réunion, France: ORS Réunion; 2015.
71. **Haute Autorité de Santé.**
Guide de parcours de soins: Diabète de type 2.
Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
72. **47. Bland R, Markovic D, Hills C-E, et al.**
Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets.
The Journal of steroid biochemistry and molecular biology.2004, 89-90: 121-125.
73. **American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetesd2017.**
74. **Fédération Internationale du Diabète.**
Atlas du diabète de la FID. 7e éd. Bruxelles: FID;
2015. <URL>:http://www.diabetesatlas.org/. Consulté le 25 Jan 2016. ISBN: 978-2-930229-81-2.

75. **Fontbonne A. Epidémiologies des états diabétiques.**
In : Diabétologie. 2e éd. Paris: Elsevier Masson; 2014. ISBN: 9782294739545.
76. **Haute Autorité de Santé française.**
Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète: Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé.
Saint-Denis La Plaine HAS; 2014.
77. **Georges DOLISI.**
Bio-top, Le diabète . modifié le :6-02-2017. disponible sur le site :http://www.bio-top.net/Diabete/Regulation_glycemie.htm consulté le 30-04-2017.
78. **Wémeau JL, Vialettes B, Schlienger JL.**
Endocrinology, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien.
Paris, france: Masson; 2014. ISBN: 9782294715846.
79. **Calanna S, Christensen M, Holst JJ, et al.**
Secretion of glucagon-like peptide-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses of clinical studies.
Diabetologia 2013; 56:965-972.
80. **Goldstein BJ.**
Insulin resistance as the core defect in type 2 diabetes mellitu.
Am J Cardiol 2002;90(5A):3G-10G.
81. **Capeau J, Bastard JP, Vigouroux C.**
Syndrome métabolique et insulino-résistance: physiopathology.
MT Cardio 2006; 2(2):155-164.
82. **Zierath J.R., Livingston J.N., Thörne A., Bolinder J., Reynisdottir S., Lönnqvist F., Arner P.**
«Regional difference in insulin inhibition of non-esterified fatty acid release from human adipocytes: relation to insulin receptor phosphorylation and intracellular signalling through the insulin receptor substrate-1 pathway.
Diabetologia 1998; 41(11):1343-1354.

- 83. Rigalleau V, Lang J, Gin H.**
Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. *Endocrinologie–Nutrition*. 2007.
EMC Endocrinol Nutr 2007;4(3):1–12.
- 84. Kahn SE.**
The importance of β -cell failure in the development and progression of type 2 diabetes.
J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4047–4048.
- 85. Société Francophone du Diabète.**
Marqueurs génétiques du diabète de type 2 : quel impact métabolique.
Med Mal Metab 2015;9(Hors-série 1):29–30.
- 86. Portha B.**
Anomalies programmées de la sécrétion d'insuline dans le diabète de type 2: le paradigme du rat GK.
Med Sci 2003;19 :1–7.
- 87. Rabasa-Lhoret R, Laville M.**
Physiopathologie des obésités et du diabète de type 2.
Enc Med Chir 2003.506–516.
- 88. MemoBio.**
Diabète de type 2 : physiopathologie [Internet]. Lyon: MemoBio.fr (France).c n.a. [updated s.d.]. <URL>:http://www.memobio.fr/html/bioc/bi_dni_ph.html. Consulté le 22 Oct 2015.
- 89. Girardin C, Schwitzgebel V.**
Diabète de type 2 en pédiatrie : diagnostic et prise en charge.
Rev Med Suisse 2007;3:1001–1005.
- 90. Buysschaert M.**
Diabétologie clinique. 4e éd. Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck et Larcier; 2011.
ISBN:978-2-8041-6636-6.

91. **Pan XR, Li GW, HuYH, et al.**
Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study.
Diabetes Care 1997; 20:537-544.
92. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.**
Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N
Engl J Med 2002; 346:393-403.
93. **Hsu WC, Araneta RMG, Kanaya AM, et al.**
BMI Cut Points to Identify At-Risk Asian Americans for Type 2 Diabetes Screening.
Diabetes Care 2015; 38:150-158.
94. **Guillausseau PJ, Laloi-Michelin M.**
Physiopathologie du diabète de type 2 Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.
Rev Med interne 2003; 24:730-737.
95. **American Diabetes Association.**
Standards of Medical Care in Diabetes.
Diabetes Care 2015;38(Suppl 1):93p.
96. **Kahn BB, Flier JS.**
Obesity and insulin resistance.
J Clin Invest 2000; 106:473-481.
97. **Shulman G I.**
Cellular mechanisms of insulin resistance.
J Clin Invest 2000;106:171-176.
98. **Gunawardana SC.**
Benefits of healthy adipose tissue in the treatment of diabetes.
World J Diabetes 2014; 5(4): 420-430.

99. **Băcanu EV, Lixandru D, Serafinceanu C.**
The Association between Adipokines, insulin resistance markers and microalbuminuria in obese Type 2 diabetic patients.
Acta Endocrinol 2014;X(2):228–237.
100. **Martinerie C, Marchal PO, Antoine B, et al.**
NOV/CCN3 : une nouvelle adipokine impliquée dans l'insulino-résistance associée à l'obésité.
Ann Endocrinol 2014; 75(5–6):280.
101. **Langenberg C, Sharp SJ, Franks PW, et al.**
Gene–Lifestyle Interaction and Type 2 Diabetes: The EPIC InterAct Case–Cohort Study.
PLOS Med 2014; 11(5):14p.
102. **Wipfli H, Samet JM.**
Global economic and health benefits of tobacco control: part I.
Clin Pharmacol Ther 2009; 86:263–271.
103. **Wei X, Meng E, Yu S.**
A meta-analysis of passive smoking and risk of developing Type 2 Diabetes Mellitus.
Diabetes Res Clin Pract 2015;107:9–14.
104. **Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al.**
Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer.
Dig Dis Sci 1999; 44(7):1303–1311.
105. **Timón IM, Collantes CS, Galindo AS, Cañizo–Gómez FJ.**
Type 2 diabetes and Cardiovascular disease: Have all risk factors the same strength.
World J Diabetes 2014;5(4):444–470.
106. **Vérier–Mine O.**
Devenir maternel après un diabète gestationnel. Dépistage et prévention du diabète de type 2. Revue de la littérature.
J Gynécol Obstet Biol Reprod 2010; 39:299–321.

- 107. Hartemann A, Grimaldi A.**
Guide pratique du diabète. 5e éd. Paris, France: Elsevier Masson. 2013; ISBN:9782294714337.
- 108. Grimaldi A.**
Traité de diabétologie. 2e éd. Paris, France: Médecine Sciences Flammarion; 2009. ISBN 13: 9782257000286. (Traité).
- 109. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, et al.**
2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult.
Can J Cardiol 2013; 29:151–167.
- 110. Levy-Marchal C, Fagot-Campagna A, Daniel M,**
Institut de Veille Sanitaire. Surveillance épidémiologique du diabète de l'enfant.
Saint-Maurice, France: IVS;2007.
- 111. Goldenberg R, Punthakee Z.**
Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique.
Lignes directrices de pratique clinique 2013 pour la prévention et le traitement du diabète au Canada. *Can J Diabetes 2013;37(Suppl5):369–372.*
- 112. Dr Gamin.**
Le diabète insulino dépendant (2) : L'acidocétose chez l'enfant diabétique [EN LIGNE].
(Modifié le samedi 13 juin 2015). Disponible sur le ce site :
<<http://drgamin.blogspot.com/>> (consulté le 20-04-2017).
- 113. Grimaldi A.**
Traité de diabétologie.
Flammarion médecine-sciences, 2009. 1044 p.
- 114. Monnier L.**
Diabétologie.
Elsevier Masson, 2011. 1782 p.

115. L'assurance Maladie Sophie.

Le diabète-complications du diabète.

[En ligne](mise à jour le 03avril 2017) disponible sur <<https://www.ameli-sophia.fr/diabete/mieux-connaître-diabete/complications-possibles/complications-du-diabete-les-fondamentaux.html#c850>> (consulté le : 25-04-2017).

116. Marion Torossian.

Dépistage de la rétinopathie diabétique : matériel.

Revue francophone d'orthoptie 2016;xx:1-3.

117. Université Médicale Virtuelle Francophone.

Campus Endocrinologie. [EN LIGNE] (Mise à jour : 01/09/2011). Disponible sur : http://campus.cerimes.fr/endocrinologie/enseignement/item233c/site/html/2_2.html#24. (Consulté le 25-04-2017).

118. Dr Mesmin Y. DEHAYEM Y. DEHAYEM.

Complications dégénératives et suivi du diabète. En ligne, disponible sur le : http://www.hopitcam.net/IMG/pdf/Complications_et_suivi_du_diabete.pdf.

119. Jolio N.

Complications et effets of diabetes

[Internet]. Lukula: Salutemo (R.D.Congo); c2014 [updated 09 Sépt 2014] <URL>: <http://salutemo.com/diabete.html>. Consulté le 10 Nov 2015.

120. Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2017 executive summary.

208 T2D Algorithm, Executive Summary, Endocr Pract. 2017; 23(No. 2).

121. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al.

Diabetes in older adults.

Diabetes Care 2012; 35:2650-2664.

122. **Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L.**
Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a populationbased cohort study.
Diabetologia 2009; 52:1031-1039.
123. **Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al.**
Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial.
Arch Neurol 2012; 69:29-38.
124. **Institute of Medicine. Cognitive aging: progress in understanding and opportunities for action [Internet].**
Available from <http://nationalacademies.org/hmd/Reports/2015/Cognitive-Aging.aspx>.
Accessed 3 October 2016.
125. **Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al.**
Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study.
Diabetes Care 2014; 37:507-515.
126. **Angelo M, Ruchalski C, Spruge BJ.**
An approach to diabetes mellitus in hospice and palliative medicine.
J Palliat Med 2011; 14:83-87.
127. **James PA, Oparil S, Carter BL, et al.**
2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8).
JAMA 2014; 311:507-520.
128. **Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al.**
Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the Diabetes & Aging Study.
Diabetes Care 2011; 34:1749-1753.

- 129. Dorner B, Friedrich EK, Posthauer ME.**
Practice paper of the American Dietetic Association: individualized nutrition approaches for older adults in health care communities.
J Am Diet Assoc 2010; 110:1554-1563.
- 130. Migdal A, Yarandi SS, Smiley D, Umpierrez GE.**
Update on diabetes in the elderly and in Nursing home residents.
J Am Med Dir Assoc 2011; 12:627-632.e2.
- 131. Rémi Rabasa-Lhoret M.D, Ph.D.**
Le traitement du diabète de type 2 à l'ère des études de sécurité CV.
<http://www.ssvq.org>. Janvier 2017.
- 132. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.**
Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.
Diabetes Care 2015;38:140-149.
- 133. Société Francophone du Diabète.**
Position des experts ADA-EASD sur la prise en charge de l'hyperglycémie chez les patients diabétiques de type 2 : une stratégie centrée sur le patient. Version en langue française réalisée par la SFD.
Med mal Metabol 2012;6(Hors série 2):28p.
- 134. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al.**
Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes.
J Am Med Dir Assoc 2012; 13:497-502.
- 135. Valencia WM, Florez H.**
Pharmacological treatment of diabetes in older people.
Diabetes Obes Metab 2014; 16:1192-1203.

- 136. Schlienger J-L, Luca F, Griffon C.**
Déficit en vitamine D et risque de diabète.
Médecine des maladies Métaboliques Octobre 2010-Vol. 4-N°5.
- 137. C.el mostafa, S.TELLAL, L.BALOUCH.**
La vitamine D et sa face si longtemps ignorée : que rapporte la littérature récente.
Université Mohammed V de Rabat faculté de médecine et de pharmacie -rabat année : 2015 THESE N° : 26, page :62,63.
- 138. Nikooyeh B, Neyestani TR, Farvid M et al.**
Daily consumption of vitamin D or vitamin D+ calcium-fortified yogurt drink improved glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial.
Am j Clin Nutr 2011 Feb 2.
- 139. Baz-Hecht M, Goldfine AB.**
The impact of vitaminD on diabetes and cardiovascular risk.
Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2010; 7:113-9.
- 140. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al.**
Women's Health Initiative Investigators.
Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation 2007; 115:846-54 [Erratum in: Circulation 2007; 115:e466].*
- 141. Vučković B, van Rein N, Cannegieter SC, et al.**
Vitamin supplementation on the risk of venous thrombosis: results from the MEGA case-control study.
Am J Clin Nutr 2015; 101:606-12.
- 142. Rautiainen S, Lee IM, Rist PM, et al.**
Multivitamin use and cardiovascular disease in a prospective study of women.
Am J Clin Nutr 2015; 101:144-52.
- 143. Marie Courbebaisse, Catherine Cormierb.**
Vitamine D et santé cardiovasculaire.
Cahiers de nutrition et de diététique (2014) No. of Pages 6.

- 144. Holick MF, Binkley NC, Bischoff–Ferrari HA, et al.**
Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.
The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011, 96: 1911-1930.
- 145. C.el mostafa, S.TELLAL, L.BALOUCH.**
La vitamine D et sa face si longtemps ignorée : que rapporte la littérature récente.
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT ANNEE : 2015 THESE N° : 26, page :60.
- 146. Markus Herrmann, David R. Sullivan, Anne–Sophie Veillard, Thomas McCorquodale, Isabella R. Straub, Russell Scott, Markku Laakso, Duncan Topliss, Alicia J. Jenkins, Stefan Blankenberg, Anthony Burton, and Anthony C. Keech, for the FIELD Study Investigators.**
Serum 25–Hydroxyvitamin D: A Predictor of Macrovascular and Microvascular Complications in Patients with Type 2 Diabetes.
Diabetes Care Volume 38, March 2015.
- 147. Young–Hyman D, de Groot M, Hill–Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M.** Psychosocial Care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association.
Diabetes Care 2016; 39:2126–2140.
- 148. Sinclair A, Dunning T, Colagiuri S.**
IDF Global Guideline for Managing Older People With Type 2 Diabetes.
Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2013.
- 149. Celil Alper Usluogullari*, Fevzi Balkan, Sedat Caner, Rifki Ucler, Cafer Kaya, Reyhan Ersoy and Bekir Cakir.**
The relationship between microvascular complications and vitamin D deficiency in type 2 diabetes mellitus. Usluogullari et al.
BMC Endocrine Disorders (2015) 15:33.
- 150. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, et al.**
Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes.
Ann Intern Med 2010; 152:307–14.

151. **Li YC.**
Renoprotective effects of vitamin D analogs.
Kidney Int. 2010; 78:134–9.
152. **De Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS.**
25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).
Am J Kidney Dis. 2007 Jul; 50(1):69–77.
153. **Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al.**
Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease.
Kidney Int 2005; 68:2823–2828.
154. **N. Hebaili (Dr) a, A. Jaidane (Dr) b, C. Zouaoui (Dr) b, J. Bouselmi (Dr) b, H. Ouertani (Dr) b, B. Zidi (Pr) b.**
Rétinopathie diabétique et déficit en Vitamine D.
SFE Lyon 2014 / Annales d'Endocrinologie 75 (2014) 372–405 P233.
155. **Dickde zeeuw, Lancet.**
Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes, 2010; 376: 9752–1543 - 1551.
156. **Bang–An Luo 1, Fan Gao 2 and Lu–Lu Qin.**
The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta–Analysis of Observational Studies.
Nutrients 2017, 9, 307.
157. **Saggese G, Federico G, Balestri M, Toniolo A.**
Calcitriol inhibits the PHA-induced production of IL-2 and IFN-gamma and the proliferation of human peripheral blood leucocytes while enhancing the surface expression of HLA class II molecules.
J Endocrinol Invest 1989; 12:329–35.

- 158. Rigby WF, Denome S, Fanger MW.**
Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. Specific inhibition at the level of messenger RNA.
J Clin Invest 1987; 79:1659-64.
- 159. Scragg R, Jackson R, Holdaway IM, et al.**
Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D₃ levels: a community-based study.
Int J Epidemiol 1990; 19:559-63.
- 160. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B.**
The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis.
J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:2017-29.
- 161. S. Safi, H. Ouleghzal, I. Khaldouni, H. Hassikou, L. Ballouch, Y. Bamou, L. Hadri.** Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains, *Serum vitamin D status in Moroccan patients with type 2 diabetes mellitus.*
Médecine des maladies Métaboliques - Février 2015 - Vol. 9 - N°1.
- 162. Chonchol M, Scragg R.**
25hydroxyvitaminD, insulin resistance, and kidney function in the third national health and nutrition examination survey.
Kidney Int 2007; 71:134-9.
- 163. Lee JI, Oh SJ, Ha WC, kwon HS, Sohn TS, Son HS, et al.**
Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and arterial stiffness among type 2 diabetes
Diabetes Res Clin Pract 2011;96:614-5.
- 164. Dickde zeeuw, Lancet.**
Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes, 2010; 376: 9752-1543 - 1551.

165. Jung Re Yu, Sang Ah Lee, Jae-Geun Lee, Gil Myeong Seong, Seong Joo Ko, Gwanpyo Koh, Mi-Hee Kong¹, Keun-Young Park², Byung-Joon Kim², Dong-Mee Lim² and Dae Ho Lee. Serum Vitamin D Status and Its Relationship to Metabolic Parameters in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. 2012;p:108-115.
166. E. Nobécourt, M. Diedisheim, A. Radu, M. Rotariu, C. Boitard, M. Laromiguière, E. Larger. P95 Carence en vitamine D chez les diabétiques. Conséquences sur le métabolisme phosphocalcique. *EM/Consult*.
167. Kos E, Lizek MJ, Emanuele MA, Durazo-Arvizu R, Camacho P. The effect of metformin therapy on Vitamin D and B12 levels in patients with diabetes mellitus type 2. *Endocrine Practice* 2011;1-16.
168. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr* 2000;72:690-3 [Erratum in: *Am J Clin Nutr* 2003;77:1342].
169. Payne JF, Ray R, Watson DG, Delille C, Rimler E, Cleveland J, et al. Vitamin D insufficiency in diabetic retinopathy. *Endocr Pract* 2012;18:185-93.
170. Hakki Yilmaz a,*, Mustafa Kaya b, Mustafa Sahin a, Tuncay Delibasi a. Is vitamin D status a predictor glycaemic regulation and cardiac complication in type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 6 (2012) 28-31.
171. F.-L. Vélayoudom-Céphise a, L. Larifla a, J.-P. Donnet b, S. Maimaitiming c, J. Deloumeaux a, A. Blanchet a, C. Massart d, N. Munoz-Bellili c, S. Merle a, R. Chout a, F. Bonnet e, L. Foucan a. Vitamin D deficiency, vitamin D receptor gene polymorphisms and cardiovascular risk factors in Caribbean patients with type 2 Diabetes *Diabetes & Metabolism* 37; 2011: 540-545.

172. **Joergensen C et al.**
Vitamin D levels and mortality in type 2 diabetes.
Diabetes Care. 2010; 33 : 2238-43.
173. **Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR.**
Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III.
Bone 2002;30:771-4.
174. **J.-L. Schlienger, F. Luca, C. Griffon.**
Déficit en vitamine D et risque de diabète ;
Vitamin D deficiency and diabetes risk; 2010 page: 558.
175. **Breslavsky a, J. Frand b, Z. Matas c, M. Boaz d,g, Z. Barnea e, M.Shargorodsky f,g.** Effect of high doses of vitamin D on arterial properties, adiponectin, leptin and glucose homeostasis in type 2 diabetic patients.
Clinical Nutrition xxx (2013) 1-6.
176. **Patricia A. Patrick, DrPH; Paul F. Visintainer, PhD; Qiuhu Shi, PhD; Irene A. Weiss, MD; Donald A. Brand, PhD.**
Vitamin D and Retinopathy in Adults With Diabetes Mellitus.
ARCH OPHTHALMOL/VOL 130 (NO. 6), JUNE 2012.
177. **Rania Naguib Abdel Mouteleb Abdel Reheem, Maaly Abdel Halim Mohamed Abdel Fattah.**
Serum vitamin and parathormone (PTH) concentrations as predictors of the development and severity of diabetic retinopathy.
Alexandria Journal of Medicine (2013) 49, 119-123.
178. **Naoki Shimo, Tetsuyuki Yasuda, Hideaki Kaneto .**
Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients.
Diabetes research and clinical practice 106 (2014) e4 1-e43, e42.

- 179. Uazman Alam, Yasar Amjad, AngesWan Shan Chan, Omar Asghar, Ioannis N. Petropoulos, and Rayaz A. Malik¹.**

Vitamin D Deficiency Is Not Associated with Diabetic Retinopathy or Maculopathy. Hindawi Publishing Corporation Journal of Diabetes Research, Volume 2016, Article ID 6156217, 7 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/6156217>.

- 180. Nuria Alcubierre, Joan Valls, Esther Rubinat, Gonzalo Cao, Aureli Esquerda, Alicia Traveset, Minerva Granado-Casas,¹ Carmen Jurjo,⁵ and Didac Mauricio.**

Vitamin D Deficiency Is Associated with the Presence and Severity of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus. Hindawi Publishing Corporation. *Journal of Diabetes Research* Volume 2015, Article ID 374178, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/374178>.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بأدلةٍ وسعيٍ في إنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للنَّاسِ كرامَتَهُمْ، وأستُرَّ عَوْرَتَهُمْ، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ اللهِ، مسخرةً كلِّ رعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ،
للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدوِّ.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ المسخرِ لنفعِ الإنسانِ .. لا لأذاهِ.

وأن أوقِّرَ من علَّمني، وأعلِّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أختاً لِكُلِّ زميلٍ

في المهنةِ الطبيَّةِ متعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائيتي ،

نقيَّةً ممَّا يشينها تجاهَ اللهَ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهِ على ما أقولُ شهيدٍ.

أطروحة رقم 098

سنة 2017

وضع الفيتامين د عند مرضى السكري من نوع 2 وعلاقته بوجود اعتلال الشبكية السكري

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2017/05/26

من طرف

الآنسة آسية نيسول

المزداة في 23 نونبر 1990 بسلا

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :

فيتامين د - مرض السكري من نوع 2 - اعتلال الشبكية السكري.

اللجنة

الرئيسة

ص. شلاق

السيدة

أستاذة في علم الكيمياء والكيمياء الحيوية

المشرف

ه. بايزري

السيد

أستاذ مبرز في طب أمراض الغدد والأمراض الاستقلابية

م. زياني

السيد

أستاذ مبرز في الطب الباطني

م. كريط

السيد

أستاذ مبرز في طب العيون

ع. بوخيرة

السيد

أستاذ مبرز في علم الكيمياء الحيوية

الحكام