

ANNEE : 2020

THESE N°:94

DIABÈTE DE TYPE 2 ET DÉFICIT EN VITAMINE D

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme ELABRIDI Chaima

Née le 5/12/1996 à Marrakech

**Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie**

MOTS CLÉS: Vitamine D, Diabète de type 2, Déficit, Prévention, Prise en charge.

JURY

Pr. Mimoun ZOUHDI

Professeur agrégé de microbiologie

Pr. Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Pr. Yassine SEKHSOKH

Professeur agrégé de microbiologie

Pr. Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGE

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا

إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة، الآية: 32

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ





UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

**** Enseignants Militaires***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – Clinique Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne –Doyen de la FMPR

Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophthalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

** Enseignants Militaires*

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la FMPA*
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phthisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie

Directeur Hôp. Al Ayachi Salé

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Directeur Hôpital Ibn Sina

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie
Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie-chimie
Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophthalmologie
Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio-vasculaire
Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
Pr. MRANI Saad *	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophthalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie-orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
<u>Mars 2009</u>	
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie

* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

*

* **Enseignants Militaires**

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed *

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss *

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale *

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JANANE Abdellah *

Urologie

Pr. JEAIDI Anass *

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Génycologie-Obstétrique

Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Microbiologie

Pr. MAKRAM Sanaa *

Pharmacologie

Pr. OULAHYANE Rachid*

Chirurgie Pédiatrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CCV

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham *

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENAZZOU Salma

Chirurgie Maxillo-Faciale

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Parasitologie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. DOBLALI Taoufik

Microbiologie

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

O.R.L

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie Pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* Enseignants Militaires

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIENE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophthalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires

A decorative border with four ornate floral corner pieces. Each corner features a cluster of stylized flowers in shades of green, yellow, and red, with delicate green vines and leaves. The border is set against a light lavender background.

DEDICACES

*Il n'y a pas suffisamment de mots pour exprimer une
gratitude sincère,*

Emplie de respect, d'amour et de reconnaissance...

Ainsi, c'est en toute simplicité que

Je dédie cette thèse...



A ALLAH

Le tout puissant
Qui inspire et insuffle toute idée
Qui nous guide toujours vers le droit chemin
Humblement, je vous dois ce que je suis devenue,
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde.

A Mes très chers parents

ELABRIDDI Mohamed, EZZINE Touria

Mes piliers d'amour, de joie et de fierté ...

Il n'est de mots qui expriment la profondeur de l'affection que je vous porte.

Grandir en étant entourée de votre tendresse et de votre générosité, suivre vos précieux conseils, vos prières de bonté et votre dévouement font de vous mes repères, mes phares dans la tempête.

Sans jamais faillir vous m'avez encouragée, poussée de l'avant, exhortée à toujours me dépasser et avez ainsi veillé à mon éducation avec le plus grand soin.

Aujourd'hui je suis fière de mettre entre vos mains bienveillantes le fruit de longues années d'études, de longs mois de distance, d'apprentissage et de patience loin de votre amour et de votre tendresse.

Puisse ALLAH le tout puissant et miséricordieux vous accorder une longue et belle vie, emplie de santé et de bonheur pour que notre vie reste illuminée de la prospérité de notre Seigneur bienveillant.

A Ma chère sœur Doha

Aucune dédicace ne peut te prouver l'ampleur de mon amour ni la profondeur de ma gratitude de t'avoir comme sœur.

Je ne peux concevoir ma vie sans l'auréole bénie de ta présence. Tu comptes tant pour moi, tu es la grande sœur bienveillante qui assure son rôle comme il faut, je n'oublierais jamais ni tes encouragements ni ton soutien tout au long de mes études. Je t'estime autant que je t'aime.

Je te souhaite tellement de bonheur, de succès, de joie et de prospérité en cette vie.

A mes grand-mères maternelles et paternelles

Nulle dédicace ne saurait exprimer la puissance de l'amour, de la tendresse ou du respect que j'ai pour vous.

Depuis mon premier jour, vous m'avez comblé d'amour et d'affection.

Vos prières et vos encouragements tout au long de mes études ont été pour moi d'un grand soutien.

Que Dieu vous garde, vous préserve et vous protège dans sa grande bonté.

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

A tous ceux qui ont toujours cru en moi à chaque étape, qu'elle soit
plaisante ou difficile, de mon parcours et de ma carrière d'étudiante.

A ceux dont les encouragements m'ont portée et 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 dédie mon travail avec tout l'amour du monde

...

A vous, mes chères tantes Khadija, Fouzia, Souad, Chahrazade,
Nadia, Fatiha, Halima, Najia.

A mes chers oncles, Abdelouahed, Abdennabi.

A tous mes adorables cousins et cousines...

A la mémoire de mon Oncle Omar,

Que je porte toujours dans mon esprit et dans mon cœur, je te dédie
aujourd'hui ma réussite.

Que Dieu, le miséricordieux, t'accueille dans son éternel paradis.

A mes amies d'enfance, Salma, Hiba, Nouhaila et Laura,

Il ne m'est point possible de trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection ainsi que l'amour que je vous porte.

En témoignage de l'amitié et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail.

UNE DEDICACE SPECIALE à cette personne qui compte déjà énormément pour moi, et pour qui je porte beaucoup de tendresse et de respect,

A TOI BADR.

A tous mes amis, mes collègues et les étudiants en pharmacie.

A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à ma formation tout au long de mes études.

A tous ceux ou celles qui me sont chers

A decorative border with four ornate floral corner pieces. Each corner piece features green leaves, yellow and red flowers, and blue and green vines. The border is set against a light purple background.

REMERCIEMENTS :

A nos MAITRES Professeurs siégeant au sein du jury

J'exprime ma sincère reconnaissance quant à votre présence et au temps accordé pour avoir accepté de siéger en ce jury.

C'est un réel honneur que d'être auréolée de vos connaissances et d'être guidée par votre savoir.

A Notre Maître et Président de jury
Monsieur le Professeur Zouhdi Mimoun

Un grand merci et une reconnaissance certaine pour l'honneur qui m'est fait à travers votre présence.

Que ces quelques lignes me permettent de témoigner le plus humblement qu'il soit ma gratitude pour avoir accepté de juger cette thèse, ainsi que mon admiration quant à la valeur de vos compétences, alliant rigueur et sympathie et qui font de vous un exemple.

**A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Madame le Professeur TELLAL Saida**

Tout remerciement ne saurait être à la hauteur de votre implication car malgré vos obligations variées, vous avez eu la gentillesse d'accepter d'encadrer ce travail.

Grâce à votre disponibilité et votre gentillesse, ainsi qu'à la pertinence de vos remarques et suggestions, ce travail a pu progresser sous la bienveillance de votre jugement éclairé, et je vous en remercie profondément.

A notre maître et juge de thèse
Monsieur le professeur SEKHSOUKH Yassine

Voilà un grand honneur que celui de votre présence afin de juger ce travail.

Dignes de considération sont vos qualités alliant modestie, amabilité et sympathies.

Veillez trouver à travers ces quelques mots le témoignage de ma gratitude et du profond respect que j'éprouve envers la qualité de votre enseignement.

A notre Maître et Juge de thèse

Professeur GAOUZI Ahmed

Mes sincères remerciements pour avoir accepté de siéger parmi les membres de notre jury de thèse, en nous faisant l'honneur de votre présence.

Il m'est ainsi permis de vous exprimer toute ma gratitude emplie d'un profond respect.

Veillez trouver en ces quelques mots l'expression sincère de notre haute considération auréolée de notre reconnaissance.



LISTE DES FIGURES :

<i>Figure 1: Structure chimique de la cholécalciférol (a) et de l'ergocalciférol (b)</i>	6
<i>Figure 2 : Synthèse de la vitamine D3 à partir de la peau</i>	7
<i>Figure 3: Les voies de métabolisme de la vitamine D</i>	13
<i>Figure 4: Mécanisme d'action de la forme active de la vitamine D</i>	15
<i>Figure 5 : Absorption intestinale du phosphate et du calcium</i>	17
<i>Figure 6: Réabsorption du calcium au niveau du tube distal</i>	18
<i>Figure 7: Résumé du rôle physiologique de la vitamine D</i>	21
<i>Figure 8 : Hyperparathyroïdie secondaire en fonction de la concentration en 25(OH)D</i>	28
<i>Figure 9 : Répartition mondiale du diabète selon la FID</i>	42
<i>Figure 10: Histoire naturelle du diabète de type 2</i>	44
<i>Figure 11 : algorithme de dépistage et de diagnostic du diabète de type 2</i>	51
<i>Figure 12 : Equilibration de la glycémie chez les patients diabétiques (type 2)</i>	67
<i>Figure 13 : Algorithme de prise en charge du Diabète de Type 2</i>	71
<i>Figure 14 : Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l'1α-hydroxylase (A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline (B) sur des sections de pancréas</i>	74
<i>Figure 15 : Résumé des mécanismes de l'insulinosécrétion impliquant la vitamine D</i>	75
<i>Figure 16 : La glycémie [A] et l'insulinémie [B] après une HGPO</i>	77
<i>Figure 17 : Tolérance des souris mutantes à récepteur VDR non fonctionnel au glucose</i>	79
<i>Figure 18 : Effets néphroprotecteurs de la vitamine D</i>	81
<i>Figure 19 : Programme de prévention du mélanome</i>	93

A decorative border with a light purple background and a thin green line. The border features four ornate floral corner pieces, each with green leaves, yellow and red flowers, and blue and green vines. The text is centered within this border.

**LISTE DES
TABLEAUX :**

<i>Tableau I: Aliments contenant naturellement de la vitamine D</i>	9
<i>Tableau II : Apports nutritionnels conseillés en vitamine D $\mu\text{g}/\text{j}$</i>	10
<i>Tableau III: Classification de Fitzpatrick</i>	11
<i>Tableau IV : Tissus cibles et effets biologiques de la vitamine D</i>	22
<i>Tableau V : Valeurs recommandées de la vitamine D selon le GRIO</i>	26
<i>Tableau VI : Etiologie de l'hypovitaminose D</i>	30
<i>Tableau VII : Liste des différentes préparations pharmacologiques disponibles</i>	32
<i>Tableau VIII : Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour le traitement de l'hypovitaminose D chez l'adulte</i>	35
<i>Tableau IX : Exemples d'associations contenant de la vitamine D3</i>	36
<i>Tableau X: Caractéristiques des diabètes de type 1 et 2</i>	39
<i>Tableau XI : Valeurs diagnostiques définies par l'OMS pour le diabète, l'IGT et l'IFG</i>	41
<i>Tableau XII: Diabète de type 2 et complications métaboliques</i>	60
<i>Tableau XIII: Classification des rétinopathies diabétiques</i>	62
<i>Tableau XIV : Classification des néphropathies diabétiques</i>	64
<i>Tableau XV : Indications pour le dépistage d'un déficit en vitamine D</i>	87
<i>Tableau XVI : Tableau récapitulatif des Antidiabétiques autres que l'insuline</i>	100

A decorative border with four ornate floral corner pieces. Each corner piece features a cluster of green leaves, yellow and red flowers, and blue and green vines. The border is set against a light purple background.

**LISTE DES
ABREVIATIONS ET
ACRONYMES :**

1,24,25(OH)₃D	1,24,25-trihydroxyvitamine D.
1,25(OH)₂D	1,25 di-hydroxyvitamine D ou calcitriol.
1α-hydroxylase	1-alpha-hydroxylase.
25OHD	25 hydroxy-vitamine D ou calcidiol.
2DS	Déviation standard.
ADA	Société américaine de diabétologie.
ADN	Acide Désoxyribonucléique.
ADO	Antidiabétiques oraux.
AET	Apport énergétique total.
AGJ	Anomalie de la Glycémie à jeun.
AGS	American Geriatric Society.
ALD	Affection de longue durée.
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé.
AOMI	Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs.
ATCD	Antécédents.
BPCO	Bronchopneumopathies chroniques obstructives.
CaBP	Calcium-binding protein.
CNOPS	Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale.
CNSS	Caisse nationale de sécurité sociale.
CV	Cardio-vasculaire.
CYP24A1	Cytochrome P450 famille 24, sous famille A, polypeptide 1.
CYP27B1	Cytochrome P famille 27, sous famille B, polypeptide 1.

CYP 34	Cytochrome P 34.
D2	Vitamine D2.
D3	Vitamine D3.
DBP	Vitamin D binding protein .
DESIR	Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance.
DNID	Diabète non insulino-dépendant.
DPP-4	Inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4.
DT2	Diabète de type 2.
EEG	Électroencéphalographie.
ESCEO	European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis.
FGF23	Fibroblast growth factor 23.
FID	International Diabetes federation.
g	Gramme.
GLP-1	Glucagon-like-peptide-1.
GLUT	Transporteur de glucose.
GnRH	Gonadoréline.
GRIO	Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses.
HAT	Histone acétylases.
HbA1c	Hémoglobine glyquée.
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire.
HDAC	Histones désacétylases.

HGPO	Hyper Glycémie provoquée par voie Orale.
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance.
HTA	Hypertension artérielle
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine.
IFG	Impaired Fasting Glucose.
IGT ou IG	Impaired Glucose Tolerance.
IMC	Indice de Masse Corporelle.
InG	Index glycémique.
InVS	Institut de Veille Sanitaire.
IOF	International Osteoporosis Foundation.
IOM	Institute Of Medicine.
J	Jour
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
PPARγ	Peroxisome proliferator activateur receptor gamma.
PTH	Parathormone .
Pdia3	Protein disulfide isomerase family A member 3.
RD	Rétinopathie diabétique.
RXR	Retinoid X receptor.
TNFα	Tumor necrosis factor α .
L	Litre.
MAI	Maladies auto-immunes.
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey.

Nmol	Nanomol.
UI	Unités internationales .
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study .
US	Endocrine Society.
UV	Ultraviolets.
UVB	Rayonnements Ultra-Violet de type B.
UVA	Rayonnements Ultra-Violet de type A.
VDR	Récepteur vitaminique D.
VDRE	Eléments de réponse à la vitamine D.
µg	Microgramme.



SOMMAIRE

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : LA VITAMINE D ET SES VARIATIONS PATHOLOGIQUES

1) <i>Les formes de la vitamine D</i>	5
2) <i>Constitution et caractéristiques chimiques</i>	5
3) <i>Source / besoins nutritionnels et synthèse de la vitamine D</i>	7
a) <i>La peau = source endogène</i>	7
b) <i>L'alimentation = source exogène</i>	8
4) <i>Facteurs influençant le statut en vitamine D</i>	10
5) <i>Métabolisme et catabolisme</i>	12
a) <i>Métabolisme et distribution</i>	12
b) <i>Catabolisme</i>	14
6) <i>Rôle physiologique</i>	14
7) <i>Examen biologique</i>	23
a- <i>Dosage de 1,25(OH)₂D ou 25OHD ?</i>	23
b- <i>Evaluation du statut vitaminiq</i> ue.....	23
c- <i>Chez qui effectuer un dosage de 25-(OH)-vitamine D afin de décider d'un traitement ?</i>	24
8) <i>Déficit et toxicité de la vitamine D</i>	26
8.1- <i>Valeurs recommandées</i>	26
8.2- <i>Déficit</i>	26
8.3- <i>Toxicité</i>	30
9) <i>Supplémentation médicamenteuse en vitamine D</i>	31
9.1. <i>Vitamine D2 (Ergocalciférol) ou D3 (Cholécalciférol) ?</i>	31
9.2. <i>Quelles modalités d'administration ?</i>	33
9.3. <i>Quelle dose?</i>	33

CHAPITRE 11 : LE DIABETE DE TYPE 2

1) <i>Introduction</i>	38
1.1- <i>Définition</i>	39

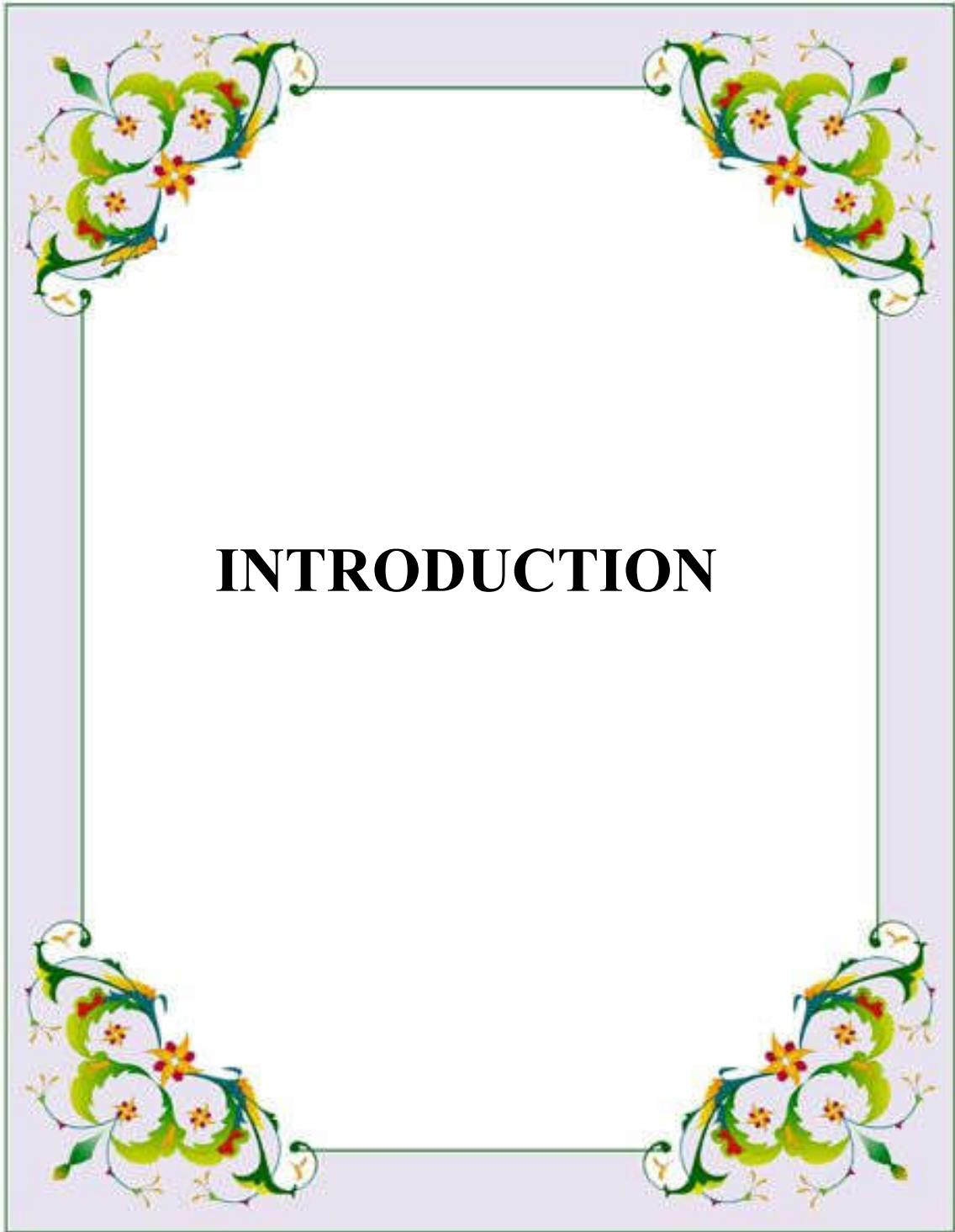
1.2-	<i>Diagnostic</i>	39
2)	<i>Epidémiologie</i>	41
3)	<i>Physiopathologie</i>	43
3.1-	<i>L'histoire naturelle du diabète de type 2</i>	43
3.2-	<i>Pathogenèse du diabète de type 2</i>	45
3.2.1-	<i>Anomalies de l'insulinosécrétion</i>	45
3.2.2-	<i>Altération de l'insulino-sensibilité</i>	47
3.2.3-	<i>Toxicité des dérivés glucidiques et lipidiques</i>	48
4)	<i>Dépistage et Facteurs de risque</i>	49
4.1-	<i>Dépistage du diabète de type 2</i>	49
4.1.1-	<i>Diagnostic</i>	49
4.1.2-	<i>Gestion</i>	49
4.1.3-	<i>Détection de personnes à risque</i>	50
4.1.4-	<i>Type et fréquence du test de diabète de type 2</i>	50
4.1.5-	<i>Investigations biologiques du dépistage</i>	51
4.2-	<i>Facteurs de risque</i>	53
4.2.1-	<i>Les facteurs de risque non modifiables</i>	54
4.2.2-	<i>Les facteurs liés au mode de vie</i>	54
4.2.3-	<i>Les facteurs de risque cardio-vasculaires</i>	55
4.2.4-	<i>Les antécédents</i>	56
5)	<i>Complications</i>	58
5.1-	<i>complications aiguës (métaboliques)</i>	58
5.2-	<i>Complications chroniques (dégénératives)</i>	60
6)	<i>Prise en charge du diabète de type 2</i>	66
6.1-	<i>Le rôle du patient</i>	66
6.2-	<i>Individualisation des cibles glycémiques</i>	66
6.3-	<i>Prise en charge non médicamenteuse du diabète de type 2</i>	67
6.4-	<i>Prise en charge médicamenteuse</i>	69

CHAPITRE 1III : RELATIONS ENTRE DEFICIT EN VITAMINE D ET DIABETE DE TYPE 2

1) <i>Introduction</i>	73
2) <i>Rôle de la Vitamine D</i>	74
2.1- <i>Sur l' insulinosécrétion et l'insulinorésistance</i>	74
2.2- <i>Sur les effets périphériques de l'insuline</i>	75
2.3- <i>Sur les paramètres de l'homéostasie glucidique</i>	76
2.4- <i>Sur la composante inflammatoire du diabète de type 2</i>	78
2.5- <i>Sur la composante génétique du diabète de type 2</i>	78
2.6- <i>Sur les complications du diabète</i>	80
2.6.1- <i>les complications macrovasculaires du diabète</i>	80
2.6.2- <i>les complications micro-vasculaires du diabète</i>	81
2.7- <i>Sur les facteurs de risque du diabète de type 2</i>	83
3) <i>Perspectives thérapeutiques</i>	86
3.1- <i>Place de la vitamine D dans la prévention du diabète de type 2 et de ses complications</i> ...	86
3.2- <i>Quelques études courtes</i>	88
3.3- <i>Point sur l'exposition aux UV</i>	91
4) <i>Rôle du Pharmacien d'officine</i>	94
4.1- <i>Dans la prise en charge du patient diabétique de type 2</i>	94
4.1.1- <i>Le dépistage à l'officine</i>	94
4.1.2- <i>Les règles hygiéno-diététiques</i>	94
4.1.3- <i>Prise en charge médicamenteuse</i>	96
4.2- <i>Dans la prise en charge du patient déficitaire en vitamine D</i>	102
4.2.1- <i>Conseils du pharmacien</i>	102
4.2.2- <i>Interactions médicamenteuses</i>	103
4.2.3- <i>contre indications</i>	104

CONCLUSION

RESUME



L'importance d'une bonne nutrition n'est pas une idée nouvelle... Hippocrate avait dit, il y a 400 ans avant JC que la 1^{ère} médecine de l'homme était son alimentation. Selon la médecine chinoise millénaire, la prévention et traitement des maladies reposent sur l'emploi bien précis des aliments comme étant des remèdes [1].

Une progression de la recherche sur les relations entre alimentation et santé ont été remarqué, ainsi un lien entre les carences alimentaires et les maladies a été démontré. L'exemple de la carence en vitamine A, en iode et en vitamine D induisant respectivement la cécité, le crétinisme et le rachitisme.

L'histoire de la vitamine D remonte aux années 1600, alors qu'un dénommé Glisson décrivait la situation clinique fréquente du rachitisme avec ses déformations osseuses et son hypotonie chez des enfants de villes industrialisées des pays du nord de l'Europe [2]. Au XIX^e siècle en France, Bretonneau et Trousseau démontrent l'importance de l'huile de foie de morue contre le rachitisme. Dans les années 1900, Palm et Huldschinsky ont mis en évidence le rôle préventif et curatif des rayons solaires ultraviolets B, alors que Steenbock démontre la synthèse de la vitamine D à partir de la peau sous l'influence des UV. Puis les étapes s'accélérent dans les années 1930 avec l'identification de l'ergocalciférol ou vitamine D2, obtenu par irradiation de l'ergostérol végétal, et la synthèse du cholécalciférol ou vitamine D3 [2].

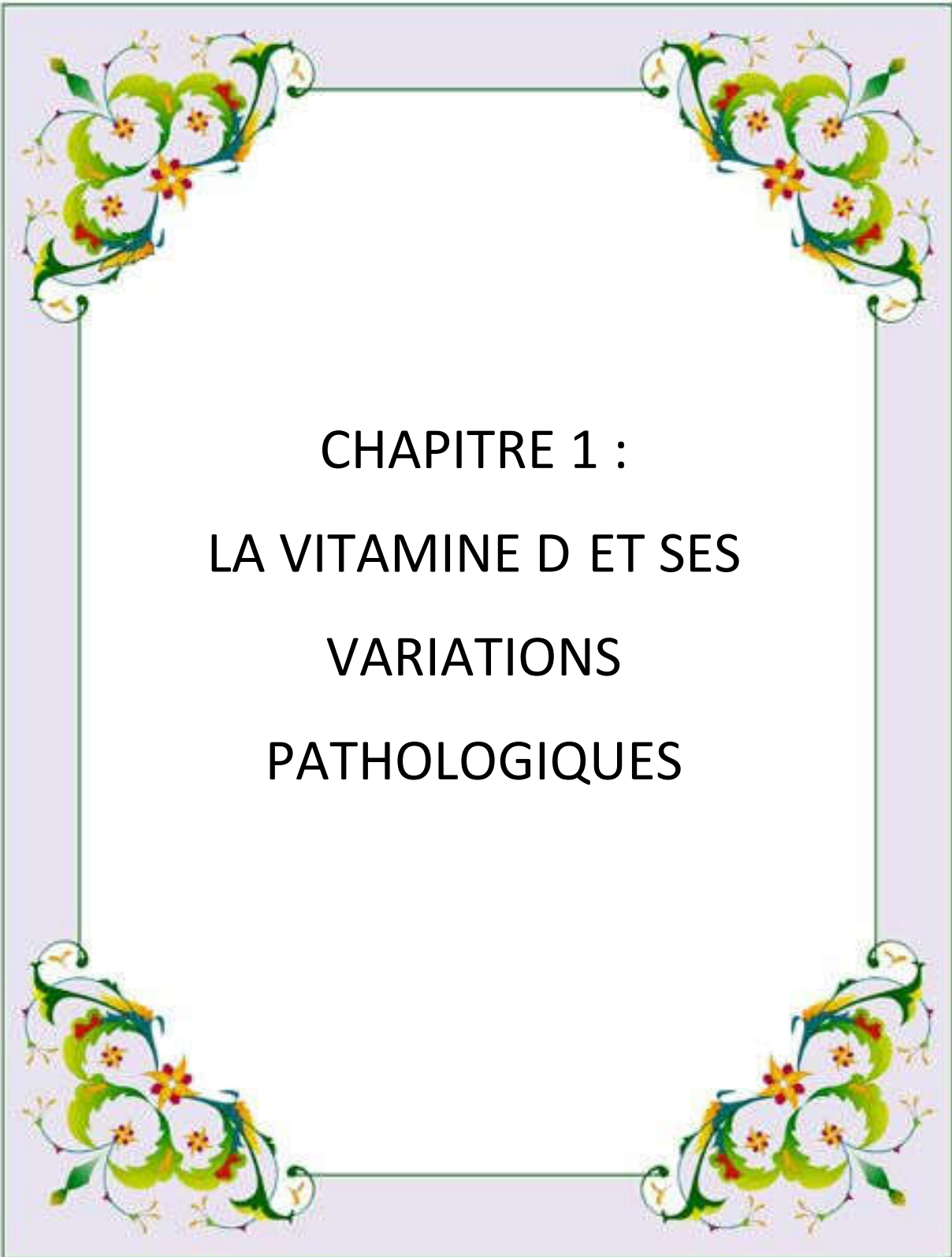
Ces dernières années, le thème de la vitamine D a fait l'objet de plusieurs publications accentuant ces effets osseux et extraosseux laissant croire que la vitamine D n'est pas une simple vitamine mais un élément qui peut guérir différents états pathologiques allant du traitement d'une dépression jusqu'au traitement des cancers et la réduction de la mortalité de façon générale [3].

La vitamine D apparaît ainsi de plus en plus comme un des principaux facteurs environnementaux pouvant limiter le risque de survenue et d'évolution de certaines pathologies chroniques notamment les maladies cardiovasculaires et métaboliques [4]. C'est ainsi que l'implication de la vitamine D dans le diabète de type 2 a été évoqué. 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 [5].

Les objectifs de cette étude s'articulent sur les points suivants :

- Rappels sur la vitamine D : ses différentes formes, source, synthèse, métabolisme, déficit... ainsi sur le diabète de type 2 : définition, Physiopathologie, complications..
- Réaliser une synthèse sur les liens mis en évidence dans de nombreux travaux de recherche entre le statut vitaminique D et le diabète de type 2.
- Décrire les effets de la vitamine D sur le diabète et ses complications.
- Place du Pharmacien d'officine dans la prise en charge du patient diabétique et déficitaire en vitamine D.

A decorative border with four ornate floral corner pieces. Each corner piece features green leaves, yellow and red flowers, and blue and green vines. The border is set against a light purple background.

CHAPITRE 1 :
LA VITAMINE D ET SES
VARIATIONS
PATHOLOGIQUES

1) Les formes de la vitamine D

La vitamine D ou calciférol existe sous deux formes:

- La première forme est la **vitamine D2**, dérivant d'un stérol végétal nommé ergostérol d'où son nom d'ergocalciférol.
- La deuxième forme est la **vitamine D3** ou cholécalciférol.

Les deux formes peuvent être apportées par les médicaments lors d'une supplémentation en vitamine D et seule la vitamine D3 qui peut être synthétisée au niveau de la peau après irradiation solaire du 7-déhydrocholestérol.

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 [6].

2) Constitution et caractéristiques chimiques

Toutes les vitamines ont la même structure primaire. Il s'agit des sécostérols, avec un système triène à double liaison, une chaîne latérale attachée au carbone 17 et un groupe hydroxyle sur le carbone 3. La vitamine D est insoluble dans l'eau, soluble dans les graisses et l'alcool. Elle est dégradée par la lumière, l'oxygène et les acides. Moins thermosensible que la vitamine A, elle est stable jusqu'à 38 °C. Un microgramme (μg) de vitamine D correspond à 40 unités internationales (UI) et à 2,6 nmol. La vitamine D2 (ergocalciférol) (figure 1 b) ne diffère de la D3 (cholécalciférol) (figure 1a) que par un CH_3 et une double liaison supplémentaires entre les carbones 22 et 23 dans la chaîne latérale.

En pratique, c'est la vitamine D3, dite naturelle, qui est la forme médicamenteuse la plus utilisée aujourd'hui, sa biodisponibilité semblant meilleure [7].

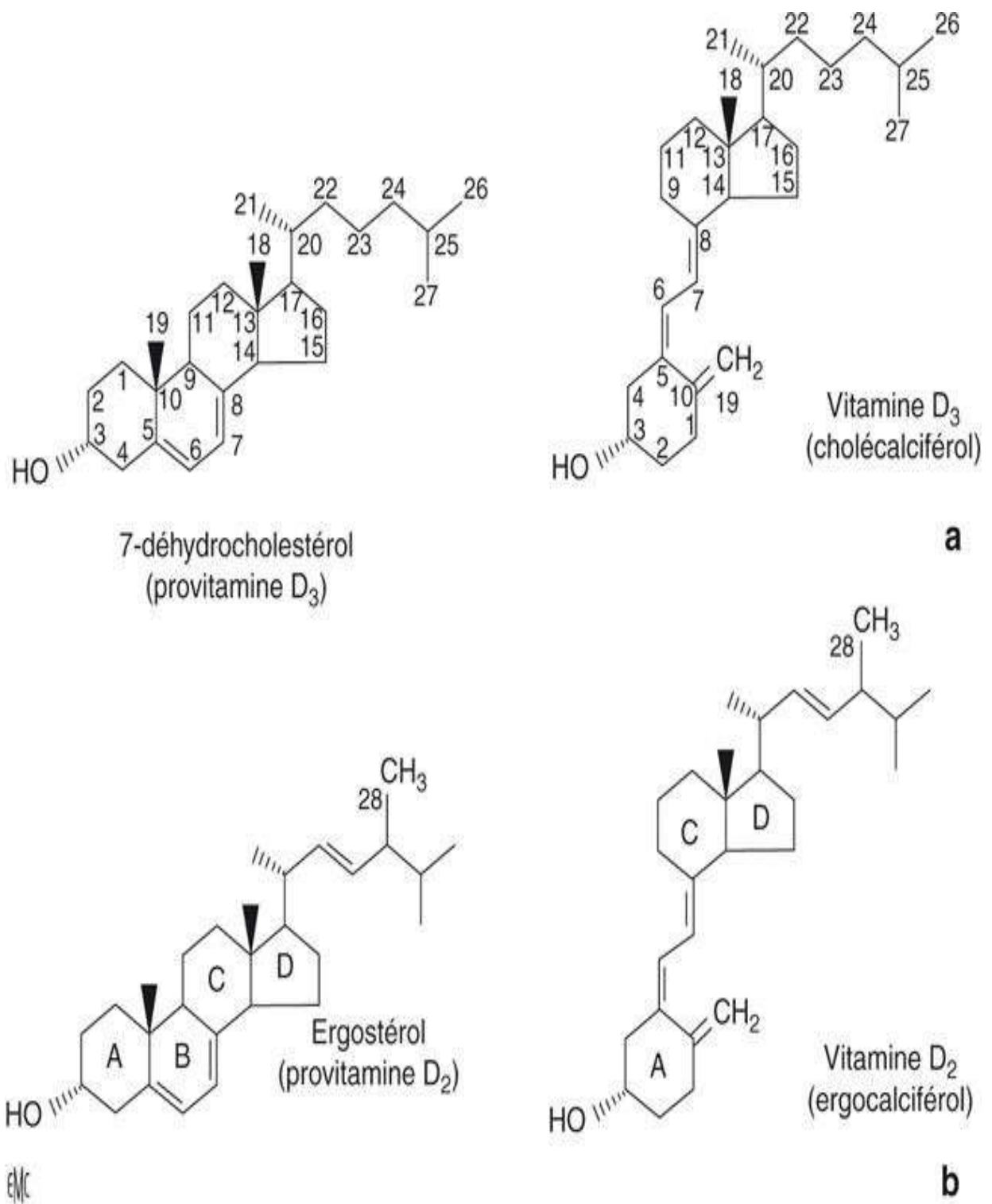


Figure 1: Structure chimique de la cholécalférol (a) et de l'ergocalciférol (b) [8]

3) Source / besoins nutritionnels et synthèse de la vitamine D

La vitamine D n'est pas apportée exclusivement par l'alimentation comme les autres vitamines. Elle présente une origine exogène (correspond à l'apport alimentaire), ainsi qu'une origine endogène (suite à une néosynthèse intervenant au niveau de l'épiderme) [9].

a) La peau = source endogène

C'est la principale source d'apport en vitamine D. la synthèse de la vitamine D₃ se fait au niveau de la peau ayant comme précurseur la provitamine D₃ (7-dehydrocholestérol). Les rayonnements ultraviolets B (UVB) permettent la transformation de cette dernière en pré-vitamine D₃. La vitamine D₃ est synthétisée sous l'influence de la chaleur à partir de la pré-vitamine D₃.

La quantité de vitamine D synthétisée peut être diminuée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée: durée d'exposition solaire, saison, latitude, tranche horaire, pigmentation de la peau, habillement, utilisation d'écrans solaires, pollution de l'air, poids et âge (voir partie suivante) [10].

La pré-vitamine D₃ et la vitamine D₃ peuvent se convertir en formes inactives (forme non toxique de vitamine D) lors d'une exposition de longue durée (figure 2).

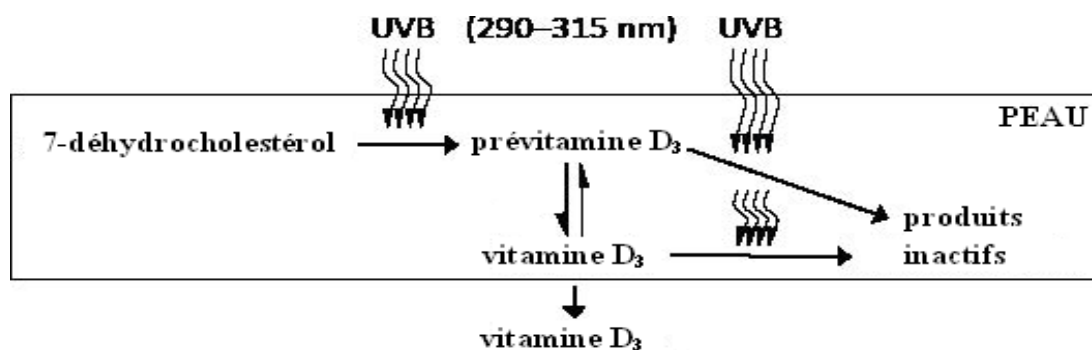


Figure 2 : Synthèse de la vitamine D₃ à partir de la peau [11]

b) L'alimentation = source exogène

La majorité des aliments très riches en vitamine D sont des produits peu courants dans l'alimentation quotidienne (Tableau I).

En ce qui concerne les produits laitiers, le lait entier est le seul lait qui contient de la vitamine 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 [10]. Les préparations lactées pour nourrissons, contiennent en moyenne 400 UI/L, d'où la nécessité d'un apport de 1 litre /jour de lait pour satisfaire le besoin journalier d'un nourrisson (400 UI) [10].

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 [10].

Tableau I: Aliments contenant naturellement de la vitamine D [10]

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

Dans le tableau II sont indiqués les apports conseillés en vitamine D selon les tranches d'âge [12].

Tableau II : Apports nutritionnels conseillés en vitamine D $\mu\text{g}/\text{j}$ [12]

Tranches d'âges	Apports conseillés $\mu\text{g}/\text{j}$
Nourrissons	20-40
Enfants 1-3 ans	10-20
Enfants 4-12 ans	5-15
Adolescents 13-19 ans	5-15
Adultes	5-15
Personnes âgées	10-20
Femmes enceintes et allaitantes	10-25

4) Facteurs influençant le statut en vitamine D

La synthèse cutanée de vitamine D sous l'effet des UVB peut être diminuée par l'âge, par certaines conditions d'exposition cutanée : durée d'exposition solaire, saison, latitude, tranche horaire, pigmentation de la peau, habillement, utilisation d'écrans solaires, pollution de l'air. L'âge est un facteur influençant la concentration de 7-déhydrocholestérol ; un sujet âgé de 20 ans est plus susceptible de produire la vitamine D à travers la peau qu'un sujet âgé de 70 ans avec un taux 4 fois plus important [13].

La synthèse de vitamine D sous l'effet des UVB diffère d'une personne à une autre selon la pigmentation de chaque peau « mélanine ». Plus la mélanine est élevée moins la vitamine D est synthétisée. Chez les sujets ayant une peau blanche, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est moins importante que les sujets ayant une peau noire : Les phototypes cutanés permettent de classer les individus selon la réaction de leur peau à une exposition solaire (classification de Fitzpatrick) (Tableau III) :

Tableau III: Classification de Fitzpatrick [14]

Phototype	Couleur de la peau	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

La synthèse de vitamine D par la peau est également influencée par la saison, l'horaire d'exposition (entre 10 h 00 et 15 h 00 mieux pour la synthèse en vitamine D) et la latitude. Afin d'assurer des apports en vitamine D corrects, on peut s'exposer 5 à 10 minutes bras et jambes tous les jours entre 10 h 00 et 15 h 00 au printemps, été et automne. Une étude conduite chez 15 sujets a montré que l'exposition sous une véranda de 30 minutes par jour pendant 4 semaines permettait d'augmenter les concentrations de vitamine D de 7,4 ng/mL comparativement à ceux qui étaient exposés 0 ou 15 minutes/j [13].

L'utilisation de certains médicaments comme les anticonvulsivants, les glucocorticoïdes, la rifampicine et la cholestyramine, peuvent réduire la concentration sérique de 25OHD [13].

Le poids, à travers l'indice de masse corporelle et la quantité de masse grasse, affecte également la biodisponibilité de la vitamine D par un effet de séquestration dans les compartiments de masse grasse; il existe une corrélation inverse entre les taux de vitamine D et la quantité de masse grasse dans le corps [13].

5) Métabolisme et catabolisme

a) Métabolisme et distribution

Après l'absorption de la D2 ou D3 dans l'intestin grêle grâce à des sels biliaires (chylomicrons), ou la synthèse cutanée de la D3, ces vitamines sont transportées par voie sanguine par une protéine porteuse, la vitamin D binding protein (DBP), jusqu'au foie pour subir une première transformation. La vitamine est hydroxylée en position 25, par l'enzyme 25-hydroxylase pour former la 25OHD (25- hydroxy-cholécalciférol ou calcidiol). Cette hydroxylation n'est pas régulée. La 25OHD (forme inactive) représente la forme circulante de l'organisme, souvent considérée comme une forme de réserve. La 25OHD circule dans le sang avec une demi-vie de l'ordre de trois à quatre semaines. Elle entre dans les cellules du tubule proximal rénal, soit sous sa forme libre (non liée à la DBP), soit associée à la DBP en se liant à une protéine de surface, la mégaline. Une seconde hydroxylation a ensuite lieu au niveau des reins (cellules tubulaires) par l'enzyme 1-alpha hydroxylase « en position 1 (cytochrome p450 27B1 (CYP27B1) », pour donner la forme active de la vitamine D; 1,25(OH)₂D (1,25 dihydroxy-cholécalciférol ou calcitriol). C'est ce métabolite actif qui régule l'absorption du calcium par les cellules intestinales [16].

Cette hydroxylation rénale est étroitement régulée et est stimulée principalement par la parathormone (PTH), par une hypophosphatémie ou de faibles apports alimentaires en calcium et est inhibée par le fibroblast growth factor 23 (FGF23) et une hyperphosphatémie. La synthèse de la forme active de la vitamine D est sous le contrôle hormonal de la PTH et du FGF23. La 1,25(OH)₂D agit comme ligand et activateur d'un récepteur nucléaire et peut être également d'un récepteur membranaire [16].

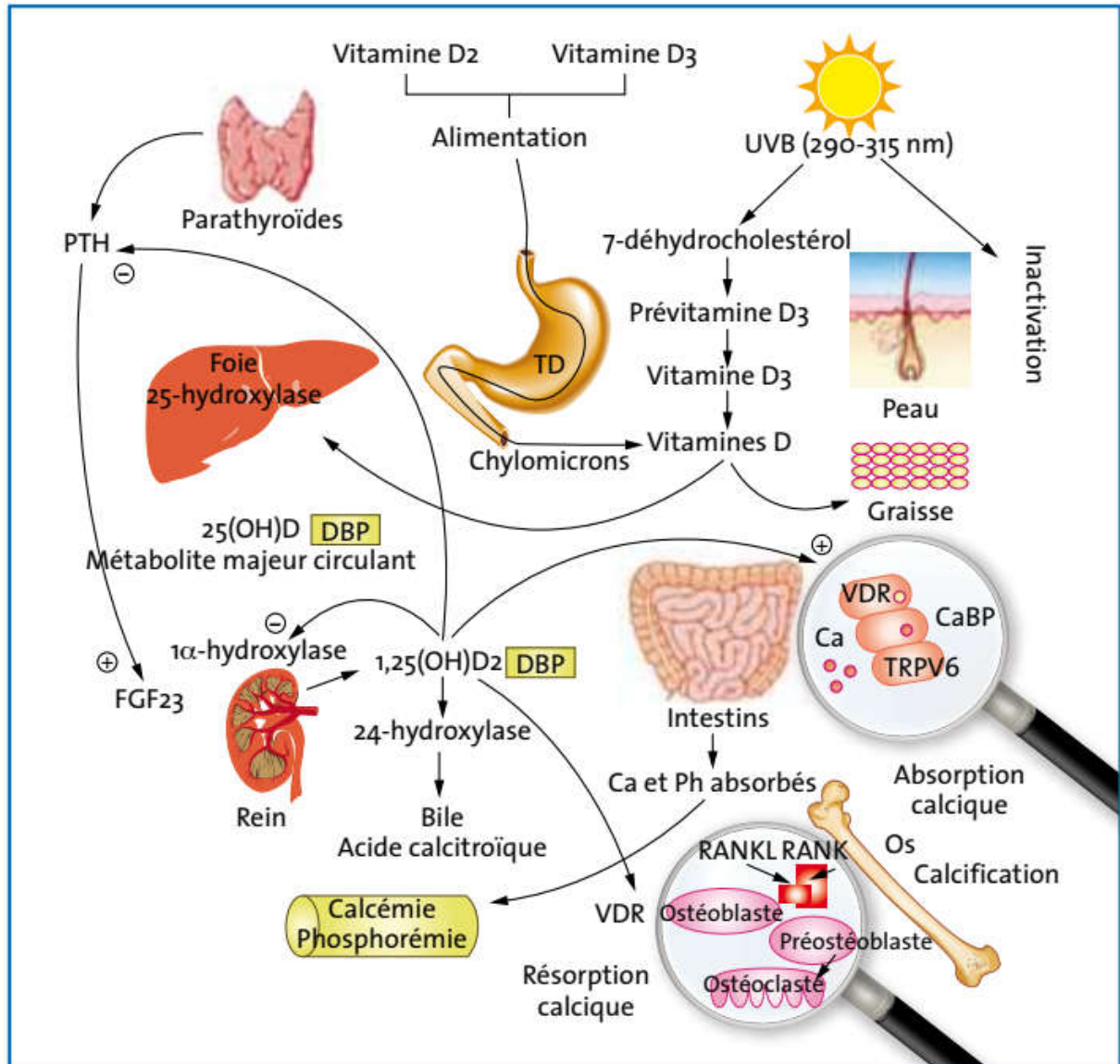


Figure 3: Les voies de métabolisme de la vitamine D[15]

Ca : Calcium	FGF : Fibroblast growth factor	TD : Tube digestif
CaBP : Calcium-binding protein	Ph : Phosphore	UVB : Rayons ultraviolets B
DBP : D-binding protein	PTH : Parathormone	VDR : Récepteur vitaminique D

La distribution de la vitamine D dans l'organisme varie selon la molécule. Le cholécalciférol, qui représente 65 % de l'ensemble de la vitamine D de l'organisme, est principalement stocké dans le tissu grasseux (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 grasseux et 15 % dans les autres tissus) [19].

b) Catabolisme

Le catabolisme 1,25(OH)₂ (vitamine D active) dépend de sa concentration circulante au sein des cellules cibles. La transformation de 1,25(OH)₂D en 1,24,25-trihydroxyvitamine D (1,24,25(OH)₃D) est catalysée par La CYP24A1. Cette transformation constitue la première étape du catabolisme de la vitamine D donnant une forme inactive, l'acide calcitroïque. CYP24A1 est ubiquitaire permet le contrôle du taux de vitamine D active à l'échelle de l'organisme [11].

6) Rôle physiologique

6.1- Mécanisme d'action de la forme active

La forme active de la vitamine D, le 1,25(OH)₂D peut présenter des effets génomiques et non génomiques. Les effets génomiques impliquent un récepteur nucléaire spécifique, le vitamin D receptor (VDR). Presque Toutes les cellules constituent des cibles potentielles du vitamine D, puisque ce VDR est exprimé dans tous les tissus. La distribution ubiquitaire du VDR permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25(OH)₂D. La vitamine D est alors impliquée dans plusieurs voies métaboliques, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose ou encore l'angiogenèse... [18].

Au niveau la cellule, la 1,25(OH)₂D se lie au VDR constituant un complexe VDR-1,25(OH)₂D, qui s'associe au récepteur de l'acide rétinoïque, le retinoid X receptor (RXR), formant l'hétérodimère RXR-VDR. Ce dernier se couple à l'ADN par le biais d'un ligand, en des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), dans les régions promotrices des gènes dont l'expression est ainsi activée ou réprimée. Des coactivateurs ou de

corépresseurs seront donc indispensables dans la fixation du ligand au VDR. De même le niveau de méthylation et d'acétylation de la chromatine sont des éléments qui vont orienter la régulation génique dans le sens de l'induction ou de la répression. Enfin, le VDR a également la capacité de réguler l'expression génique indépendamment de la présence de ligand, en s'hétérodimérisant avec RXR sur des régions promotrices. La régulation génique par le VDR et la vitamine D nécessite alors, l'intervention de plusieurs cofacteurs de transcription. La vitamine D pouvait avoir des effets épigénétiques, comme prouvé via la régulation génique médiées par le VDR. En effet, en régulant l'expression d'histone méthylases et de DNA méthyltransférases, la vitamine D exerce des effets sur le niveau de méthylation des histones et des îlots CpG. La vitamine D agit sur la régulation mais également le recrutement d'histone acétylases (HAT) et d'histones désacétylases (HDAC), permettant ainsi de jouer sur le niveau d'acétylation des histones. La vitamine D permet la modulation de l'activité de facteurs de transcription et la régulation de l'expression de miRNAs [18].

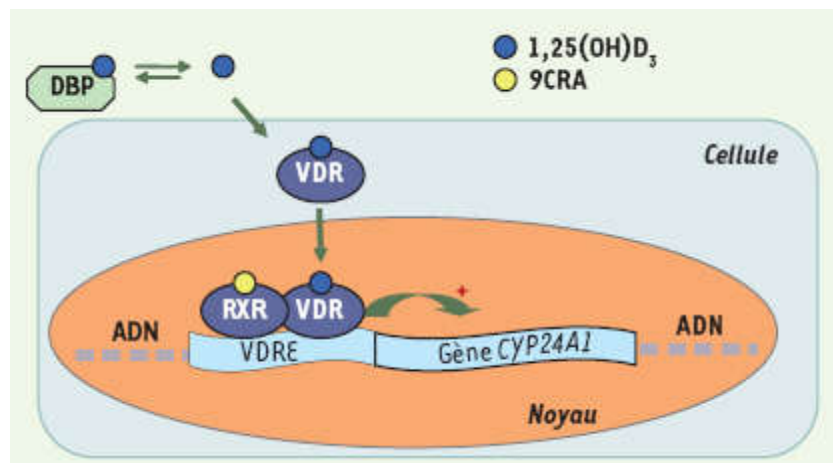


Figure 4: Mécanisme d'action de la forme active de la vitamine D[17]

Les effets non génomiques de la vitamine D et ses métabolites dépendent d'un récepteur membranaire, la protéine disulfide isomérase famille A membre 3. Ce récepteur joue un rôle dans le captage du calcium dans l'entérocyte, les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules du pancréas. Le récepteur se fixe et s'active par le calcitriol, en activant de nombreuses voies. L'exemple de transduction du signal parmi lesquelles, les phospholipases C et A2, les MAP kinases, la protéine kinase C ainsi que les canaux calciques qui vont être à l'origine des

réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes) médiées par ce récepteur en réponse au calcitriol[18].

a) *Action classique : métabolisme phosphocalcique*

Le maintien de l'homéostasie phospho-calcique constitue le rôle principale de la vitamine D, 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) auxquels il faut ajouter une action au niveau des glandes parathyroïdiennes [20]:

– **Au niveau de l'intestin (figure 5)** : la fonction principale de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ est d'activer au niveau de l'intestin, l'absorption du calcium(se fait principalement au niveau du duodénum et du jéjunum) et des phosphates [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 [21].

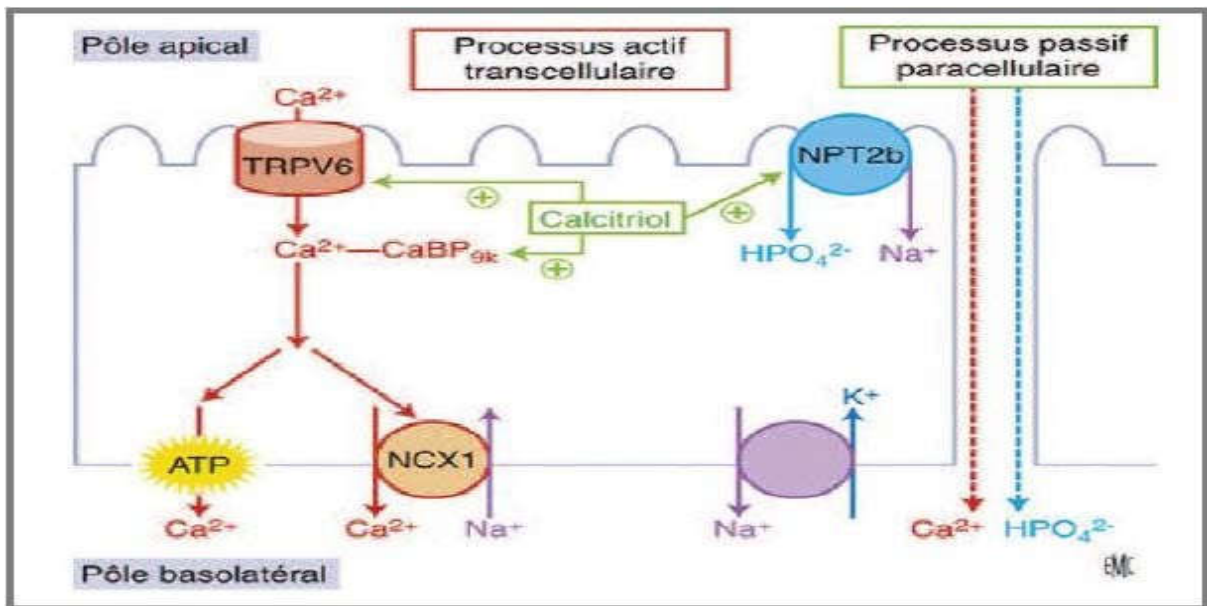


Figure 5 : Absorption intestinale du phosphate et du calcium [21]

– **Au niveau des reins (Figure 6) :** la 1,25(OH)₂D permet de diminuer la fuite urinaire de calcium par une augmentation de sa réabsorption au niveau du tube contourné distal [21].

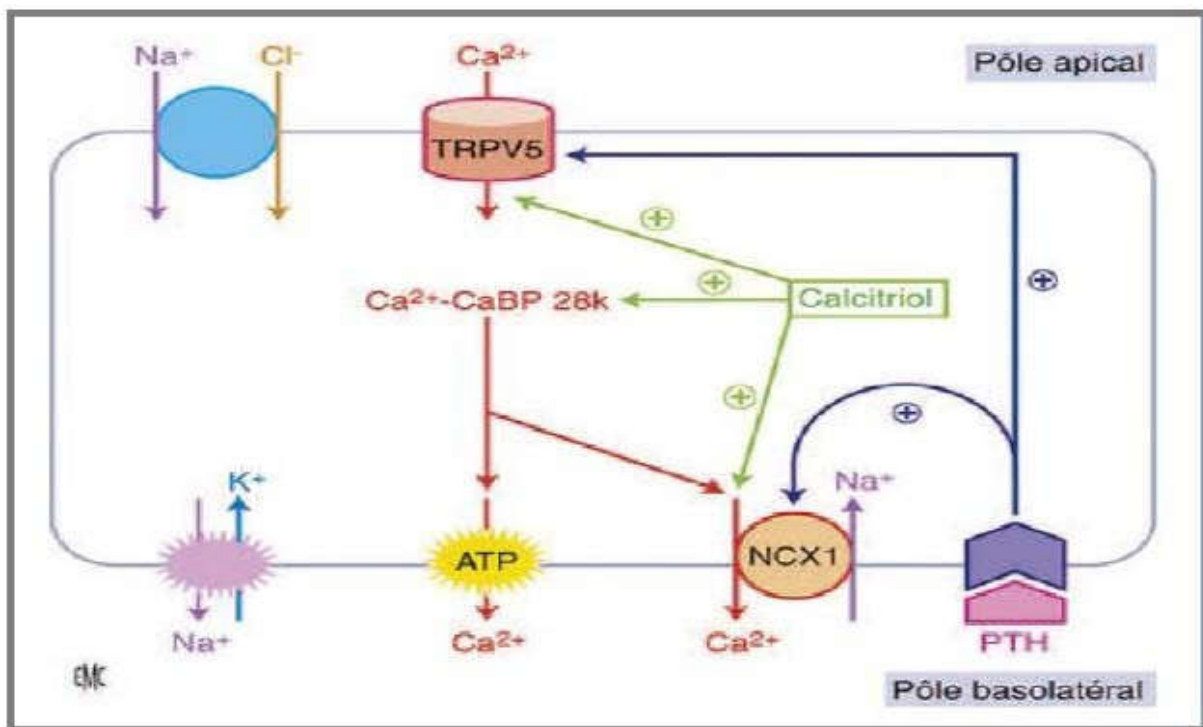


Figure 6: Réabsorption du calcium au niveau du tube distal [21]

- **Au niveau de l'os :** la forme active de la vitamine D favorise la minéralisation des matrices osseuses et cartilagineuses par une augmentation des concentrations extracellulaires disponibles en calcium et en phosphates. La 1,25(OH)₂D 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(OH)₂ 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 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.

b) Action non classique

La vitamine D a un effet protecteur contre les infections, les pathologies auto-immunes, les cancers et les affections cardiovasculaires [22].

De nombreuses données ont permis de montrer qu'un déficit en vitamine D est un facteur de risque de survenue de diabète, de cancer (et en particulier cancers du côlon, de la prostate et du sein), de maladies inflammatoires ou dysimmunitaires (sclérose en plaques, psoriasis, polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux) et d'infection (tuberculose, épisodes ORL hivernaux). Ces associations sont d'ailleurs cohérentes avec la notion épidémiologique classique d'un risque accru de diabète et de pathologies dysimmunitaires quand la latitude augmente[22].

Au niveau cellulaire, la vitamine D pourrait inhiber la voie des lymphocytes TH1 en stimulant la voie TH2, alors qu'au niveau cytokinique, l'activation du VDR (vitamin D receptor) induit à la fois une diminution des cytokines pro-inflammatoires (tumor necrosis factor α [TNF α]), interleukine1, interféron γ) et une augmentation des cytokines anti-inflammatoires (notamment, l'interleukine 10). A noter également que la vitamine D entraîne une augmentation des agents antithrombotiques (antithrombine 3 et thrombomoduline). Parallèlement à ces effets hormonaux systémiques, la vitamine D semble agir comme une cytokine, avec un rôle paracrine local sur la croissance et la différenciation

cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse et l'immunomodulation. En effet, si la 1-alpha hydroxylation est essentiellement rénale, des synthèses locales de vitamine D par cette enzyme ont également été décrites au niveau de nombreux types cellulaires (macrophages, ostéoblastes, kératinocytes, cellules placentaires).

D'autres part, la vitamine D a deux propriétés qui sont connues niveau du système immunitaire: l'inhibition de la prolifération lymphocytaire T par la vitamine D d'une part, et la capacité des macrophages à synthétiser cette vitamine d'autre part. La connaissance de la biologie de la vitamine D au niveau du macrophage a en effet récemment progressé de manière considérable. La 1-25(OH)₂D₃ produite localement active le macrophage grâce à la synthèse de la cathélicidine. Chez des patients adultes en hémodialyse, il a été récemment montré que des concentrations sériques de cathélicidine dans le tertile inférieur étaient associées à un risque accru de mortalité par infection [22].

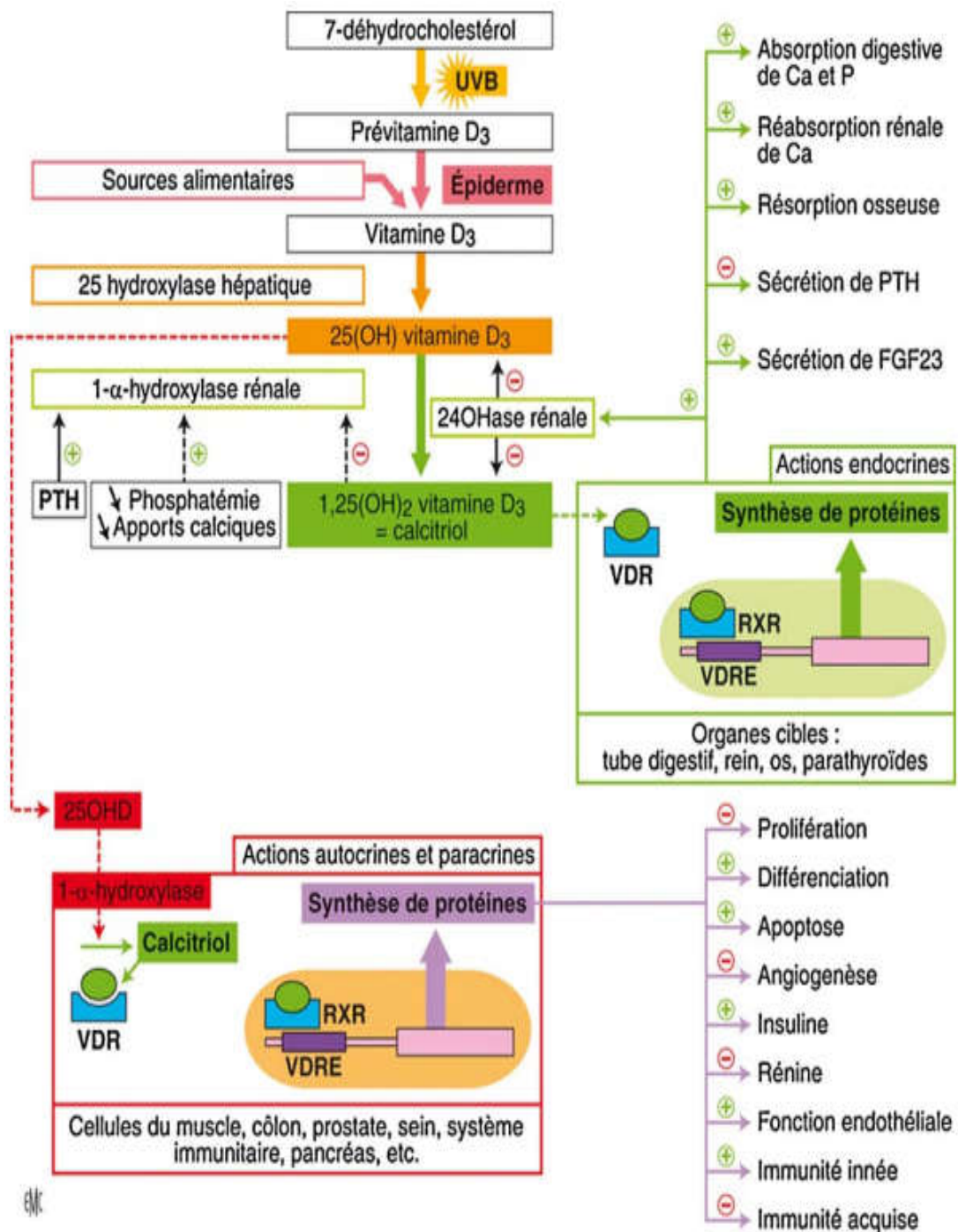


Figure 7: Résumé du rôle physiologique de la vitamine D [21]

Tableau IV : Tissus cibles et effets biologiques de la vitamine D [16]

Tissus cibles classiques	Effets biologiques	Maladies
Intestin	Absorption de calcium et phosphate	Rachitisme Ostéomalacie
Os	<i>Turn over</i> et minéralisation osseux	Ostéoporose
Rein	Réabsorption de calcium et phosphate	
Cartilage de croissance	Fonction de chondrocytes hypertrophiques	Rachitisme Retard de croissance
Glandes parathyroïdes	Contrôle production et sécrétion de PTH	
Non classiques		
Peau	Cycle de renouvellement de cheveux	Alopécie
Système immunitaire native	Stimulation de macrophages	Infections bactériennes
Système immunitaire acquise	Inhibition de cellules Th1	Maladies auto-immunes (T1DM, MS, Crohn...)
Prolifération cellulaire	Contrôle du cycle cellulaire	Cancer Colon > sein > prostate
Cardiovasculaire	Régulation de Rénine, coagulation et cellules endothéliales	HTA, thromboses risques CV
Muscle	Maturation et fonction musculaire	Sarcopénie? Chutes

PTH: parathormone ; T1DM: Type 1 *Diabetes Mellitus*.

7) Examen biologique

a- Dosage de 1,25(OH)₂D ou 25OHD ?

La détermination du statut de la vitamine D ne dépend pas de la 1,25(OH)₂D même si c'est bien la forme active de la vitamine D [23]. En cas d'insuffisance en vitamine D, la 1,25(OH)₂D peut être basse, normale, ou élevée, car le déficit stimule la PTH et par conséquent la 1-alpha-hydroxylase. L'insuffisance en vitamine D dépend de la mesure de la 25OHD (le stock de vitamine D de l'organisme) [23].

b- Evaluation du statut vitaminique

L'évaluation du statut vitaminique D d'un patient peut être aisément réalisée par le dosage de la 25(OH)D sérique qui est le reflet des stocks vitaminiques D. Le prélèvement doit être pratiqué sur du sang veineux, à jeun, et gardé à l'abri de la lumière. Le dosage de la forme active: 1,25(OH)₂D n'est pas pertinent sauf pour des indications particulières dans l'exploration secondaire d'anomalies du bilan phosphocalcique [24].

Pour doser la 25(OH)D on doit utiliser une technique qui doit impérativement reconnaître les deux formes: 25(OH)D₂ et 25(OH)D₃, sous peine de résultats faussés. Il convient de rendre le résultat global (D₂ + D₃) qui constitue la seule information importante pour le clinicien [24]. Il n'existe pas de technique de référence aujourd'hui ni de standard international. Les méthodes immunologiques et les méthodes séparatives non immunologiques, à détection directe, sont les méthodes utilisées.

Le principe du dosage par la méthode immunologique compétitive se base sur la compétition du 25(OH)D et un traceur marqué pour leur reconnaissance par un anticorps anti-25(OH)D. Les marqueurs peuvent se présenter sous différentes formes: des isotopes radioactifs (méthodes radioimmunologiques), des enzymes (méthodes enzymoimmunologiques) ou des molécules phosphorescentes (méthodes luminoimmunologiques).

Le principe de la méthode séparative, non immunologique, à détection directe, se base sur la séparation physico-chimique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) suivie d'une spectrométrie de masse.

Les 2 techniques de dosage peuvent présenter des interférences modifiant les résultats soit par manque de spécificité ou de sensibilité. Au total, aucun dosage ne semble exempt de problèmes de détermination. Cependant, la spectrométrie de masse en tandem couplée à une chromatographie en phase liquide est sur le point de devenir une méthode de référence [25].

Les valeurs de référence ont longtemps varié d'un laboratoire à l'autre et sont encore très débattues mais la plupart des experts considèrent actuellement qu'un taux de 25(OH)D compris entre 30 et 80 ng/ml (75 à 200 nmol/l) est souhaitable. Cette norme est dite « fondée sur la santé » c'est-à-dire qu'il ne s'agit pas d'une valeur normale pour une population type mais d'une concentration de vitamine D en-dessous de laquelle on peut considérer que le patient est en risque de développer des problèmes osseux [24].

Au Maroc, il n'existe pas à l'heure actuelle une méthode de dosage standardisée, ce qui rend difficile l'établissement des valeurs de référence, et réduit la comparabilité entre les résultats. Il est préférable d'effectuer toujours les contrôles dans le même laboratoire ou dans un laboratoire qui utilise une technique de dosage identique [28].

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

Afin 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 [26,27]:

- Une rare exposition solaire (ne sortant pas, style vestimentaire couvrant, maladie contre-indiquant l'exposition solaire...).
- Une ostéoporose avérée.
- Une maladie favorisant l'ostéoporose: Polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, malabsorption, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, Cushing, 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, héparine au long cours (plus de 3mois) y compris HBPM, les antiaromatases, les analogues de la GnRH (gonadoréline).
- Des chutes à répétition non expliquées.

- Une maladie chronique sévère (diabète, BPCO, hépatopathies, néphropathies, insuffisance cardiaque ou respiratoire, cancer, obésité, maladies autoimmunes).
- Et chez les femmes enceintes devant accoucher en hiver ou au printemps.

Selon la GRIO (Groupe de recherche et d'information sur les ostéoporoses), la majorité des sujets de ≥ 65 ans, peuvent être traités sans dosage préalable indispensable de 25(OH)D, Ceci mérite néanmoins quelques commentaires: La possibilité de traiter sans dosage préalable indispensable ne signifie pas qu'aucun de ces sujets ne nécessite de dosage de 25(OH)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 inexplicées; 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)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 [28].

8) Déficit et toxicité de la vitamine D

8.1- Valeurs recommandées

Tableau V : Valeurs recommandées de la vitamine D selon le GRIO [24]

	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 recommandé	30 à 70	75 à 175
Possible intoxication vitaminique D	> 150	> 375

8.2- Déficit

a) Définition

Le taux plasmatique de 25OH vitamine D est le meilleur paramètre pour définir la réserve en vitamine D de l'organisme car il est stable sur plusieurs semaines, n'est pas régulé activement et la production de 25OH vitamine D dépend directement du substrat à disposition [29].

La définition du déficit en vitamine D est, par contre, sujette à controverse et a été modifiée ces dernières années. Des valeurs recommandées se substituent à la valeur normale définie dans une population donnée par la moyenne +/- 2DS (déviations standard). Ces valeurs recommandées ont été récemment redéfinies en tenant compte de plusieurs paramètres comme l'absorption intestinale du calcium, l'apparition de symptômes de rachitisme, d'ostéomalacie, le risque de fracture et l'obtention d'un plateau de la PTH. A noter qu'il s'agit, pour la plupart, d'études effectuées chez l'adulte et en particulier chez des sujets âgés ou chez la femme ménopausée. En effet, dans cette dernière population, l'absorption du calcium au niveau de l'intestin passe de 45 à 65% lorsque les taux de 25OH vitamine D sont optimisés à

75 nmol/L. Chez l'adulte (> 60 ans), des taux de vitamine D optimisés à 75–110 nmol/L sont bénéfiques sur le risque de chutes et de fractures [29].

Chez l'enfant, peu de données sont disponibles. Selon une revue de la Cochrane database de 2010[29], la supplémentation en vitamine D n'a pas d'effet sur le contenu minéral osseux total, ni sur la densité minérale osseuse de la hanche et de l'avant bras chez des patients ayant un taux de vitamine D supérieur à 35 nmol/L [29].

Ainsi, si un taux de vitamine D supérieur à 50 nmol/L semble protéger contre le rachitisme et l'ostéomalacie, des taux à 75nmol/L semblent potentialiser chez l'adulte et le sujet âgé les effets de la vitamine D sur l'os. C'est pourquoi, actuellement, la plupart des experts internationaux se sont accordés pour fixer chez l'adulte et l'enfant le seuil du déficit en vitamine D à 50nmol/L et celui de l'insuffisance en vitamine D à 75 nmol/L. Ces nouveaux taux actuellement recommandés ne sont pas consensuels et sont proposés uniquement en considération des conséquences sur le métabolisme osseux (Tableau V) [29].

b) Prévalence

De nombreuses études ont évalué la prévalence de l'insuffisance en vitamine D mais la difficulté de leur interprétation vient de la définition de cette insuffisance. Trois seuils sériques sont envisageables [13]:

- celui pour lequel il existe une hyperparathyroïdie secondaire; 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;

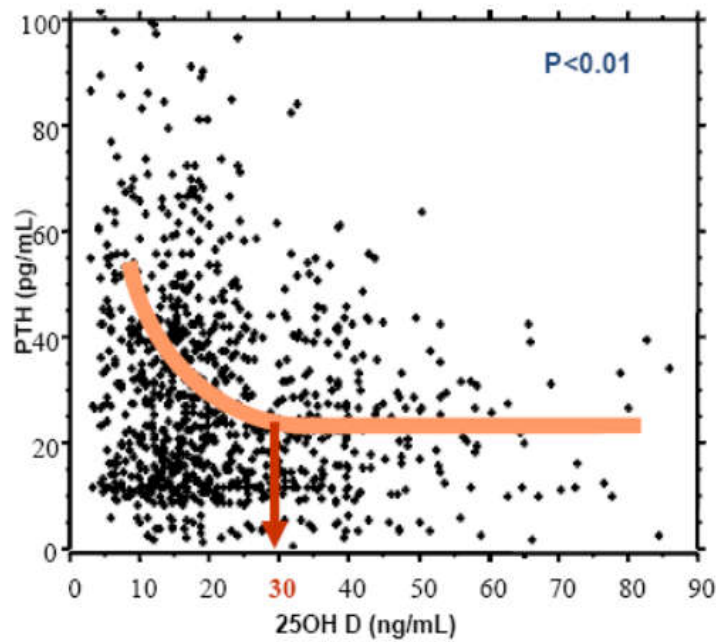


Figure 8 : Hyperparathyroïdie secondaire en fonction de la concentration en 25(OH)D [30]

- celui pour lequel la PTH commence à augmenter en réponse à l'insuffisance;
- celui pour lequel il existe un effet clinique, et qui lui même peut être variable en fonction de l'organe considéré.

Les groupes à risque de carence en vitamine D sont [31]:

- les enfants allaités. Le lait maternel contient peu de vitamine D, environ 40 UI/l alors que les laits artificiels sont enrichis jusqu'à environ 400 à 600 UI/l;
- les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans;
- les femmes enceintes et allaitantes;
- les personnes ayant une exposition solaire limitée;
- les personnes n'ayant pas la peau blanche;
- les végétaliens;
- les alcooliques chroniques;
- les personnes ayant une pathologie héréditaire du métabolisme de la vitamine D;

c) Etiologie

La fréquence de l'hypovitaminose D est particulièrement élevée au Maroc où plus de 90% des femmes sont concernées. Cette situation n'est toutefois pas propre au Maroc. En effet, plus de 80% des Français sont également touchés, et à l'échelle mondiale, on estime qu'un milliard de personnes auraient un déficit [28].

A l'heure actuelle, on observe une augmentation du déficit en vitamine D, probablement secondaire aux modifications comportementales, sous toutes les latitudes et sur tous les continents, avec comme conséquence une production endogène de vitamine D devenant négligeable [29]. A noter que l'épidémie d'obésité vient aggraver ce problème, la majorité des patients obèses stockant leur vitamine D dans le tissu adipeux, ce qui engendre un déficit. De plus, quand des patients adultes sont exposés simultanément au soleil ou reçoivent une dose orale de 50000 UI de vitamine D, les patients obèses ne sont pas capables d'augmenter leur taux sanguin de vitamine D de plus de 50% contrairement aux autres. Les autres facteurs responsables d'une hypovitaminose D sont répertoriés dans le tableau VI [29].

Tableau VI : Etiologie de l'hypovitaminose D [29]

Facteurs de risque déficit en 25 OH vitamine D
Facteurs environnementaux et géographiques
Tendance à l'autolimitation de l'exposition solaire et crèmes solaires
Enfants avec peau pigmentée
Variation saisonnière
Obésité car la vitamine D, liposoluble est séquestrée dans le tissu adipeux
Enfants vivants sous des latitudes élevées
Déficit d'apport
Pauvreté de l'alimentation occidentale en vitamine D
Anciens prématurés (stocks non constitués sur le dernier trimestre de la grossesse)
Enfants nés de mère déficitaire en vitamine D
Allaitement maternel exclusif
Traitement augmentant la dégradation de la vitamine D
Traitement anticonvulsivant, stéroïdien ou antifongique
Diminution de la biodisponibilité
Pathologies associées à une malabsorption (coeliakie, Crohn, atresie des voies biliaires, mucoviscidose)
Perte rénale
Syndrome néphrotique
Diminution de l'hydroxylation
Insuffisance hépatique
Insuffisance rénale

8.3- Toxicité

L'intoxication à la vitamine D est extrêmement rare. Il n'y a pas de risque de toxicité lié à la synthèse cutanée de vitamine D (autorégulation) [16]. Un surdosage en vitamine D peut avoir comme conséquences cliniques: asthénie, nausées et vomissements, céphalées, vertiges, troubles du comportement, anorexie, polyurie, polydipsie, déshydratation, lithiase calcique,

hypertension, calcifications artérielles, insuffisance rénale. Elle a été décrite avec la vitamine D de synthèse [32].

Au niveau biologique, l'hypervitaminose D est responsable d'une tendance à l'hypophosphatémie et à l'hypercalcémie, qui elle-même engendre une baisse de la sécrétion de PTH. Cette hypoparathyroïdie sera responsable d'une hypercalciurie, puis de calculs rénaux. A un degré plus important, il existe un risque d'hypercalcémie mais celle-ci n'apparaît que dans des cas extrêmes et vraisemblablement pas à des concentrations de 25(OH)D inférieures à 130 ng/ml [33]. Le seuil sérique de toxicité ne fait pas l'objet de consensus. Il est estimé entre 220 et 375 nmol/l (88 et 150 ng/ml) de 25(OH)D. De même, la dose minimale ingérée toxique chez l'adulte n'est pas sûre et elle est probablement égale à 4 000 à 10 000 UI par jour pendant plusieurs mois [33].

Chez le nouveau-né, il y a un risque au-delà d'une prise quotidienne supérieure à 50µg par jour soit 2000UI (erreur de dosage des gouttes dans le biberon), où elle se traduit par un bombement douloureux des fontanelles. Chez l'enfant elle entraîne une perte d'appétit, une soif intense, de la diarrhée et une polyurie.

La prise en charge de l'hypervitaminose se base sur l'arrêt de la vitamine D, la diminution des apports calciques, l'hydratation et l'administration des corticoïdes stéroïdiens [34].

9) Supplémentation médicamenteuse en vitamine D

9.1. Vitamine D2 (Ergocalciférol) ou D3 (Cholécalciférol) ?

La demi vie de la D3 est plus longue que celle de la D2, c'est pour cela que, les experts recommandent une supplémentation par la D3 plutôt que la D2. Ceci est expliqué par la faible affinité de la vitamine D2 à la protéine porteuse DBP (D-BindingProtein), réduisant ainsi sa demi-vie par rapport à la vitamine D3 [30]. La prise espacée de vitamine D3 permettrait d'augmenter la concentration de 25OHD de façon plus importante et plus prolongée que la D2 [36]. En revanche, en cas de prise journalière, les deux formes semblent équivalentes [37].

Au Maroc, nous disposons de la vitamine D3, en gouttes (Vital-D3® flacon contenant 500 gouttes de 200 UI chacune, D3NORM® flacon contenant 30ml chaque goutte renferme 100

UI), en ampoule buvable (D-CURE® 4 ampoules contenant 25000 UI chacune, D-CURE FORTE® 3 ampoules contenant 100.000 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 [38]. Cependant, elle n'est pas encore disponible dans les pharmacies d'officine.

Tableau VII : Liste des différentes préparations pharmacologiques disponibles (disponibles au Maroc ou à l'étranger) [28]

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	1ml (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

9.2. 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) [39, 40]. 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 [41]. 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).

9.3. 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 [42]. 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) [43]. 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 [44]. 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 [45, 46].

Les sociétés savantes GRIIO, ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis), IOF (International Osteoporosis Foundation), US (Endocrine Society), IOM (Institute Of Medicine), AGS (American Geriatric Society) 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.

a) Traitement d'attaque

Plusieurs schémas thérapeutiques ont été proposés, mais la plupart des experts se basent en partie sur les propositions de Holick [28]:

- 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.

En adaptant ces recommandations aux spécialités disponibles au Maroc, nous proposons les recommandations suivantes qui sont représentées dans le Tableau suivant:

Tableau VIII : Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie pour le traitement de l'hypovitaminose D chez l'adulte [28]

	Taux de 25OHD en ng/mL			Traitement d'entretien
	25OHD ≤ 10	10 < 25OHD ≤ 20	20 < 25OHD < 30	
D CURE® 25 000 UI	Deux ampoules par semaine pendant huit semaines	Deux ampoules par semaine pendant six semaines	Deux ampoules par semaine pendant quatre semaines	Une ampoule mensuelle
Vital D3® 200 UI	Dix à vingt gouttes par jour pendant trois mois	Cinq à dix gouttes par jour pendant trois mois	Cinq gouttes par jour pendant trois mois	Quatre à six gouttes par jour
Ergogyl® 200 000 UI	Deux prises de la totalité de l'ampoule espacées d'un mois	Trois prises de la moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 jours	Une ampoule en une seule prise	La moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) tous les 3 mois
	Quatre prises de la moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 jours		Deux prises de la moitié de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 100 000 UI) espacées de 15 jours	
Sterogyl® 600 000 UI	Deux prises du tiers de l'ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 200 000 UI) espacées d'un mois		Le tiers d'une ampoule après dilution dans un verre de lait entier (soit 200 000 UI) en une seule prise	—

b) Traitement d'entretien

La posologie recommandée est de [28]:

- 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

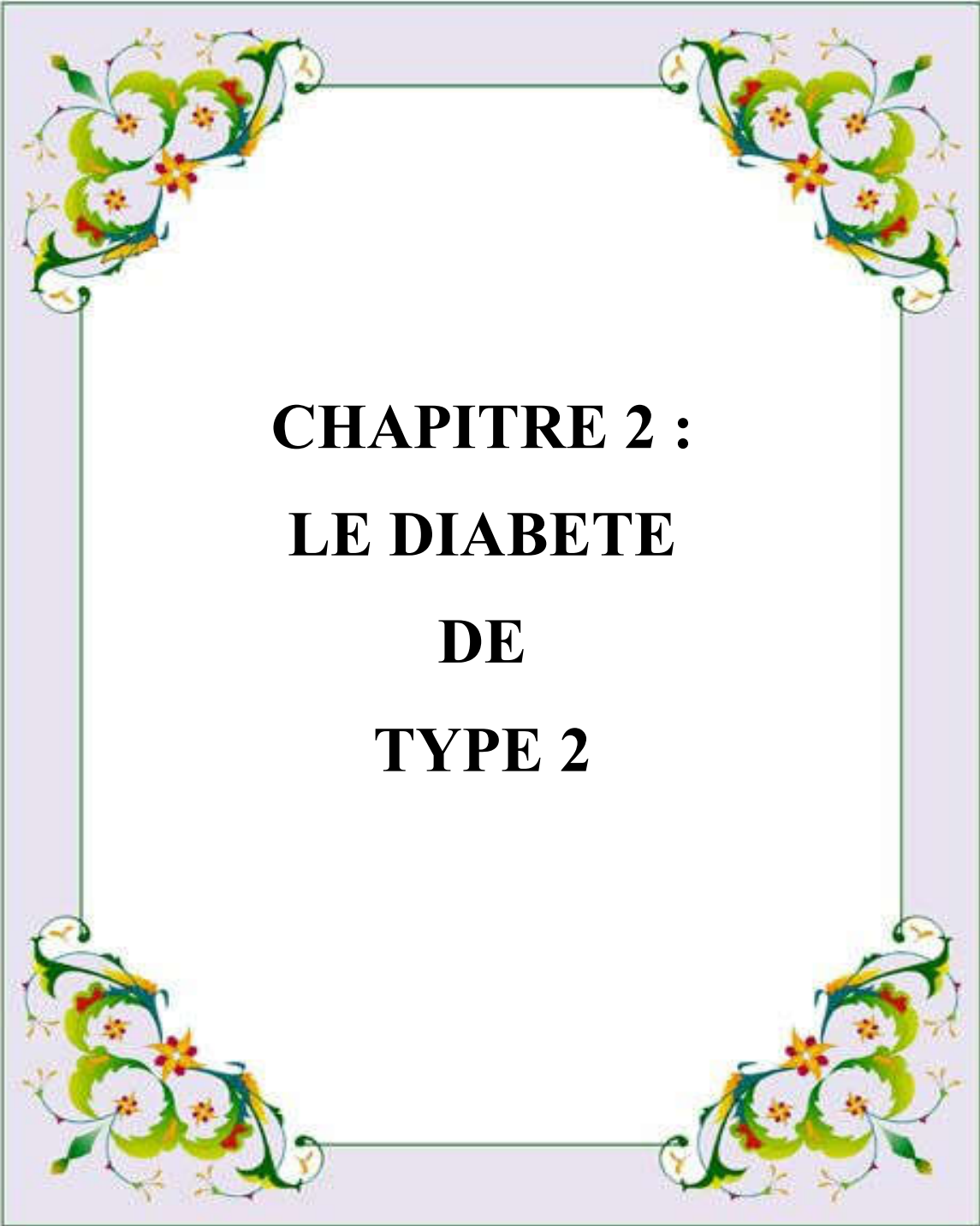
En adaptant ces recommandations aux spécialités disponibles au Maroc, nous recommandons l'un des schémas suivants: (Tableau VIII)

- 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 IX).

Tableau IX : Exemples d'associations contenant de la vitamine D3 [28]

Association contenant de la vitamine D3	Nom commercial	Composition	Coût
Calcium - 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
Bisphosphonates - Vitamine D3	Fosavance 70 mg / 5600 UI Comprimé	Alendronate 70mg Vitamine D3 5600 UI	294 Dhs



CHAPITRE 2 :
LE DIABETE
DE
TYPE 2

1) Introduction

Le diabète est un problème majeur de santé publique, par sa prévalence importante et croissante d'une part, et son impact socio-économique d'autre part [49]. De ce fait, le diabète constitue actuellement l'une des pathologies le plus préoccupantes, tant dans les pays industrialisés que dans les pays en développement.

Actuellement, au Maroc, pays en pleine phase de transition démographique, nutritionnelle et épidémiologique [50, 51], le diabète s'annonce comme un important enjeu de santé publique et représente un défi auquel les médecins sont confrontés dans leur pratique quotidienne. Une prise en charge rigoureuse de la maladie diabétique s'impose. Elle inclut, outre le contrôle de l'ensemble des facteurs de risque associés, le contrôle glycémique qui représente un objectif thérapeutique majeur. Bien qu'il soit établi clairement que l'amélioration du contrôle glycémique ralentit la progression des complications liées au diabète [52, 53].

Le diabète est une affection du métabolisme caractérisée par un taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie). Environ 10 % des diabétiques sont touchés par un diabète de type 1, caractérisé par un défaut presque complet de sécrétion d'insuline. Les autres cas de diabète sont représentés dans la quasi-totalité par des diabètes de type 2 (90 % des cas) dont les causes sont plus complexes (Tableau X) [54].

Tableau X: Caractéristiques des diabètes de type 1 et 2[55]

	Diabète de type 1	Diabète de type 2
Fréquence relative	10-15%	85-90%
ATCD familiaux	+	+++
Age de début	avant 30 ans	après 40 ans
Mode de début	brutal	progressif
Surpoids	absent	présent
Symptômes	+++	—
Insulinosécrétion	néant	persistante
Cétose	fréquente	absente
MAI associées*	oui	non
Auto-anticorps	présents	absents
Groupe HLA	oui	non
Traitement	insuline	régime, exercice, ADO**

* MAI : maladies auto-immunes - **ADO : anti-diabétiques oraux

1.1- 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) [56,57].

Le diabète de type 2, appelé également diabète gras, diabète de la maturité, ou le diabète non insulino-dépendant (DNID), 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 [56].

1.2- Diagnostic

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 [58]:

- 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= Hyper Glycémie Provoquée par voie Orale).
- 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 [58].

L'OMS a définie 2 classes intermédiaires [59]:

- IFG: hyperglycémie modérée à jeun
- IGT: intolérance au glucose

Ces deux états traduisent un état métabolique intermédiaire de régulation du glucose entre le diabète et l'état homéostatique de la glycémie. Ces deux états représentent des états subnormaux de la régulation du glucose. Une glycémie inférieure à 1,10 g/l soit 6,1 mmol/l ne traduit pas une anomalie de la glycémie. L'IFG est définie pour des valeurs de concentration du glucose sur plasma à jeun situées entre 1,10 g/l et 1,26 g/l, alors que l'IGT est déterminée par des valeurs de concentration du glucose situées entre 1,40 et 2 g/l après charge orale de 75 grammes de glucose lors d'un test d'hyperglycémie provoquée orale sans que la glycémie à jeun dépasse 126 mg/dl. IFG et IGT traduisent des anomalies de la glycorégulation. Si une hyperglycémie provoquée orale est réalisée, certains individus ayant une IFG auront soit une intolérance soit un diabète. Ce test étant seul à pouvoir les différencier, il est donc recommandé de le réaliser à toute personne présentant une IFG. IGT et IFG ne sont pas à proprement parler des entités cliniques mais plutôt une catégorie à risque de développer un diabète ou une maladie cardio-vasculaire [59].

Tableau XI : Valeurs diagnostiques définies par l'OMS pour le diabète, l'IGT et l'IFG[59]

Concentration en glucose en mmol/l (mg/dl)			
	Sang Total veineux	capillaire	Plasma veineux
Diabète : à jeun ou HPGO	≥6.1(≥110)	≥6.1(≥110)	≥7.0(≥126)
	≥10.0(≥180)	≥11.1(≥200)	≥11.1(≥200)
IGT : à jeun ou HPGO	<6.1(<110)	<6.1(<110)	<7.0(<126)
	≥6.7(≥120)	≥7.8 (≥140)	≥7.8(≥140)
IFG : à jeun ou HPGO	≥5.6(≥100)	≥5.6(≥100)	≥6.1(≥110)
	<6.7(<120)	<7.8(<140)	<7.8(<140)

2) Epidémiologie

Le diabète est considéré comme un vrai problème de santé publique, prouvé par les données épidémiologiques. Sa propagation dans le monde fait de lui une épidémie dans des Pays tels que l'Asie et les Etats-Unis. Les enfants atteints du diabète de type 2 sont de plus en plus nombreux, ceci peut être expliquer par le changement de mode de vie de la population (réduction de l'activité physique, déséquilibre de l'alimentation qui amène l'obésité) [60].

Le diabète de type 2 représente environ 91,9% des cas de diabète. Il est difficile de détecter le diabète de type 2 car il présente des formes asymptomatiques [60].

Le diabète comme épidémie du 21ème siècle:

Aucun continent n'est épargné par le diabète (figure 9)



Figure 9 : Répartition mondiale du diabète selon la FID [61]

Au Maroc, la maladie constitue un problème de santé publique de par sa double retombée épidémiologique et économique. Le diabète provoque plus de 24 000 décès par an et, entre 2011 et 2015, le nombre de diabétiques au Maroc est passé de 1,5 million d'individus à plus de 2 millions, âgés de 20 ans et plus, soit une augmentation de 25 % en 5 ans. Par ailleurs, 625 000 personnes sont traitées pour le diabète dans les hôpitaux et centres de santé nationaux, dont 15 000 enfants atteints de diabète de type 1. Quatre-vingts pour cent des cas de diabète au Maroc sont de type 2, c'est-à-dire liés à l'obésité et au mode de vie. Les données du département de la Santé montrent que le diabète représente la première affection de longue durée (ALD) des assurés de la Caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS) et de la Caisse nationale de sécurité sociale (CNSS), soit respectivement 40 % et 29 %. Aussi les médecins insistent-ils sur la prévention, car le pourcentage de malades

pris en charge en ALD ne dépasse pas les 3 % et consomme à peu près 50 % du budget mis à la disposition de toutes les maladies [62].

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 [61].

3) Physiopathologie

Définition du diabète de type 2, selon l'OMS : « un déficit variable de l'insulino-sécrétion associé à un déficit variable de la sensibilité à l'insuline ». Ces 2 déficits résultent de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs d'environnement, au premier rang desquels, la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides, et la sédentarité [63].

L'insuline (hormone sécrétée par le pancréas) joue un rôle dans le contrôle de l'équilibre glycémique. Si perturbation de ce dernier on aura un diabète de type 2 dans l'avenir [63].

3.1- L'histoire naturelle du diabète de type 2

Au début de l'histoire naturelle du diabète de type 2, la sécrétion de l'insuline reste maintenue. Plus on avance dans cette histoire plus la sécrétion d'insuline diminue (figure10).

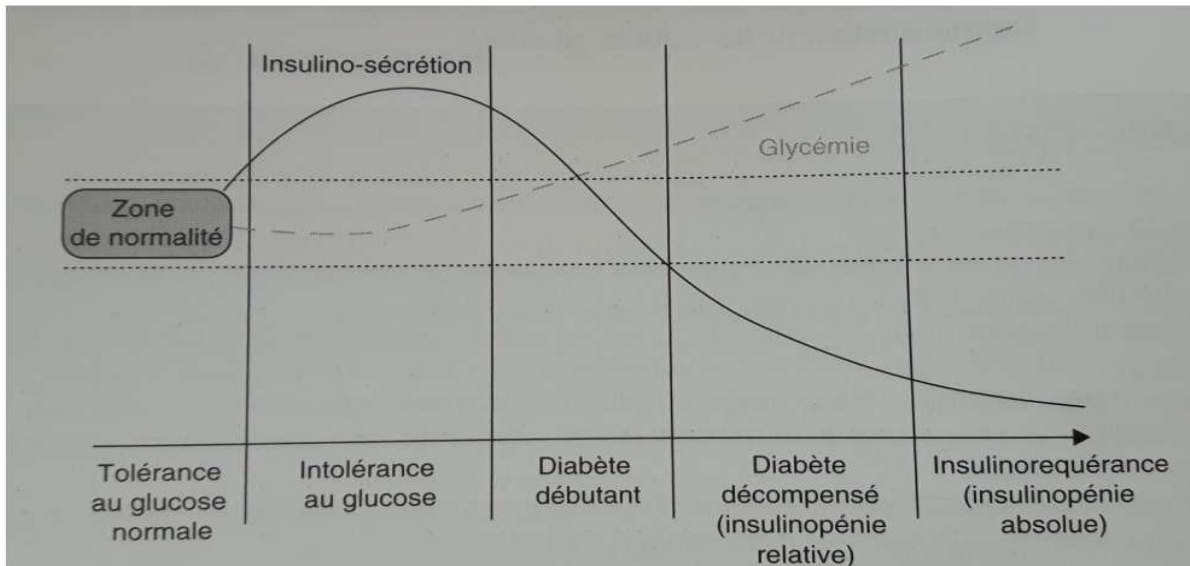


Figure 10: Histoire naturelle du diabète de type 2[65]

Lorsqu'on pose le diagnostic du diabète de type 2 à un stade avancé on remarque : 50% de la capacité de sécrétion d'insuline a été perdu. On parle d'une insulino-résistance et un déficit de la sécrétion.

Une insulino-résistance qui est à l'origine d'un excès d'adiposité abdominale (signe par lequel le diabète de type 2 déclenche), se traduit par, une réduction de l'action de l'insuline sur les tissus cibles: diminution de l'utilisation du glucose par les muscles, accroissement de la production de glucose par le foie et libération d'acides gras libres par le tissu adipeux. A ce stade et dans le cas où il n'y a pas d'insulinopénie préexistant, les cellules bêta des îlots de Langerhans vont augmenter leur production d'insuline pour compenser (Il n'y a donc pas encore de diabète). Cette situation peut perdurer plusieurs années, aggravant ainsi l'obésité abdominale.

Une fois que le mécanisme de compensation de l'insulino-résistance devient défaillant, on aura un patient avec une glycémie qui s'élève et donc diabète. L'âge et la durée du diabète aggrave l'insulinopénie conduisant à un diabète insulinonécessitant (Le traitement nécessite de l'insuline) [64]. Cette insulinopénie s'aggrave selon l'équilibre glycémique : la résistance à

l'action de l'insuline entraîne une hyperglycémie quasi constante qui correspond à une glucotoxicité pour les cellules bêta des îlots de Langerhans. D'autre part l'insulinorésistance amène une augmentation des acides gras libres qui ont une action lipotoxique sur les cellules bêta. Le déficit de sécrétion d'insuline par les cellules bêta des îlots de Langerhans est expliqué par la lipotoxicité et la glucotoxicité [64,65].

3.2- Pathogenèse du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est caractérisé par deux anomalies essentielles: les troubles de la sécrétion insulinaire et l'insulino-résistance des tissus périphériques. L'une ou l'autre de ces anomalies pouvant s'exprimer à des degrés variables selon les individus et au cours de la maladie.

3.2.1- Anomalies de l'insulinosécrétion

La sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas permet chez un individu sain de réguler sa glycémie autour de la normale c'est-à-dire 80 mg/dl en dehors des repas et 120 mg/dl en période post-prandiale. Ainsi, la fonction pancréatique cellulaire β s'adapte à la sensibilité périphérique des tissus au glucose afin de prévenir les hyperglycémies. Dans le diabète de type 2, une défaillance des cellules β engendre une production moindre d'insuline qui va entraîner une élévation anormale de la glycémie. La captation du glucose par les tissus périphériques et son utilisation hépatique à des fins de synthèse de glycogène et d'acides gras vont être diminuées contribuant au maintien du glucose dans le sang et ainsi à l'élévation de la glycémie. Ce défaut de sécrétion d'insuline est expliqué par des anomalies qualitatives et/ou quantitatives dans le fonctionnement des îlots de Langerhans [66].

a) Anomalies fonctionnelles

- Anomalie de la pulsativité de la sécrétion d'insuline : la sécrétion de l'hormone d'insuline se fait par un mode pulsatile, c'est-à-dire, dans une période de 60 à 120 minutes un pic de sécrétion toutes les 10 à 15 minutes qui se réunit à un « fond » de sécrétion basale oscillant lentement. C'est ce mode pulsatile qui s'avère le plus efficace d'un point de vue métabolique.

Une diminution ou une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline est observé lors des stades avancées du diabète de type 2 [66].

- Anomalie de la cinétique de l'insulinosécrétion : La réponse sécrétoire diminue et le pic précoce de sécrétion de l'insuline disparaît chez le diabétique de type 2 sont des données qui sont observées depuis plus de 30 ans et ont été confirmées depuis par de nombreux auteurs. Une fois que la valeur de la glycémie à jeun est supérieure à 1,15 g/l, la phase précoce disparaît. Or, cette phase précoce est essentielle, elle agit comme un signal en préparant le foie à assurer une bonne partie de la clairance du glucose [66].

- Anomalie sécrétrice par augmentation du rapport pro-insuline/insuline: les dosages spécifiques de l'insuline et de ses précurseurs ont permis de montrer sans ambiguïté le déficit d'insulinosécrétion au cours du diabète de type 2 mais cela a également permis de révéler une hypersécrétion de pro-insuline et de peptides immatures. Ces anomalies caractéristiques du diabète de type 2 apparaissent dès les stades initiaux de la maladie.

- Evolution des altérations fonctionnelles : il a été montré que le patient diabétique de type 2 subissait une réduction progressive de l'insulinosécrétion au cours du temps alors que l'insulinorésistance ne s'aggravait pas. Grâce à des travaux réalisés sur cette régression continue de l'insulinosécrétion, il est possible d'en déduire par extrapolation la date du début de la maladie qui se situe en moyenne à 7,5 années avant que le diagnostic ne puisse être clairement établi. Il a également été déduit que le patient devenait insulinonécessitant 10 à 12 ans après la date du diagnostic [66].

b) Anomalies quantitatives des cellules β

De nombreux travaux montrent une diminution de la masse des cellules β chez les diabétiques. On constate souvent une perte de 50% de la fonction pancréatique à la découverte du diabète. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette perte de masse cellulaire β dont principalement une apoptose accrue des cellules β et l'existence d'une amyloïdose pancréatique.

- L'apoptose excessive des cellules β : celle-ci semble être un élément majeur dans la physiopathologie du diabète de type 2. Il y a une surexpression des gènes pro-apoptotiques amplifiée par l'hyperglycémie et la dyslipémie [67].

- L'amyloïdose pancréatique : un dépôt amyloïde est fréquemment observé dans le diabète de type 2. Il est retrouvé chez 90% des patients [68].

3.2.2- Altération de l'insulino-sensibilité

Le diabète de type 2 se définit par une insulino-résistance contre laquelle il faut un excès d'insuline pour obtenir une réponse. Elle traduit donc une réduction de l'activité de l'insuline sur ses tissus cibles : muscle, foie et tissu adipeux. L'altération de la sensibilité à l'insuline est processus lent lié pour une à une hygiène de vie mal adaptée.

a) Au niveau musculaire

L'insulino-résistance musculaire est commune à tous les diabétiques de type 2 et apparaît très tôt dans la maladie; c'est un des premiers mécanismes de la maladie. Parmi les principales causes évoquées on trouve: des troubles au niveau du transport membranaire du glucose (déficit quantitatif et qualitatif des transporteurs du glucose), une réduction de la synthèse de glycogène ainsi que d'autres anomalies des voies métaboliques [69].

b) Au niveau du tissu adipeux

Chez le diabétique de type 2, le tissu adipeux est souvent en excès. Dans cette situation, l'insuline, qui est une hormone anti-lipolytique, se trouve dans l'incapacité d'inhiber complètement la triglycéride lipase. D'où, une libération excessive d'acide gras libres circulant qui perturbe le métabolisme glucidique musculaire et hépatique.

Outre leur fonction de stockage des graisses, les adipocytes ont une action endocrinienne essentielle dans le métabolisme énergétique. Ils sécrètent toute une série d'adipokines dont les: leptines, adiponectines... aux fonctions hormonales. En cas de surpoids ou d'obésité, la fonction endocrine de l'adipocyte hypertrophié devient perturbée. Ce dysfonctionnement a un retentissement sur l'ensemble du métabolisme lipido-glucidique avec pour conséquence

d'aggraver l'insulino-résistance. L'adiponectine, diminuée en cas de diabète de type 2, est pourtant une des rares adipokines qui contribue à améliorer l'insulino-sensibilité par potentialisation des effets de l'insuline, par diminution de la production hépatique de glucose, par augmentation de l'utilisation musculaire du glucose et par un effet anti-inflammatoire direct [69].

c) Au niveau hépatique

Le foie, destiné à maintenir la glycémie en période inter-prandiale, est le principal organe fournisseur de glucose libre. Il ne consomme que 25% du glucose ingéré lors d'un repas. Il intervient vraisemblablement dans la genèse du diabète de type 2 même si son rôle reste difficile à appréhender [69].

3.2.3- Toxicité des dérivés glucidiques et lipidiques

Une fois enclenché, le diabète de type 2 est à l'origine d'un cercle d'auto-aggravation.

a) Glucotoxicité

L'hyperglycémie chronique comme est toxique sur les cellules β . Une fois installée, l'hyperglycémie entraîne une diminution de l'insulino-sécrétion. A cela, vient se rajouter l'insulino-résistance qui s'aggrave avec le temps. Au début de la maladie, l'élévation de la glycémie est compensée par une augmentation de l'insulinosécrétion. Cette réaction d'hyperinsulinisme réactionnel se poursuit jusqu'à une valeur seuil de glycémie à jeun située entre 1,20 et 1,30 g/l. Au-delà de cette limite, la sécrétion d'insuline s'épuise progressivement. Les cellules β deviennent beaucoup moins sensibles à l'hyperglycémie. Le stade d'insulinodéficience s'instaure lorsque la glycémie à jeun dépasse 2 g/l [70].

b) Lipotoxicité

Le diabète de type 2 peut donner des effets néfastes dus à l'augmentation de la masse grasse. C'est le résultat d'une élévation des acides gras libres issus d'une augmentation de la lipolyse. Ceci engendre par compétition une diminution du transport du glucose et de sa production au

niveau hépatique, une diminution de la captation du glucose par le muscle et une altération de l'action de l'insuline sur le tissu adipeux [70].

4) Dépistage et Facteurs de risque

4.1- Dépistage du diabète de type 2

4.1.1- Diagnostic

Caractéristiques du diabète de type 2 [71] :

- Le diabète est une affection grave et très fréquente, mais il peut être asymptomatique.
- Une rétinopathie diabétique peut traduire une présence précoce du diabète de type 2 (plus de 10 ans). L'augmentation de la résistance à l'insuline, qui est souvent présente depuis longtemps est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire.
- Les personnes plus jeunes et les enfants présentant une obésité morbide sont de plus en plus atteints du diabète de type 2.
- Le diabète peut se présenter sous forme bénigne, et par conséquent présenter des complications chroniques plus ou moins avancées.
- Un test sanguin simple permet le diagnostic.
- Un traitement mis à disposition a permis de ralentir les complications du diabète.
- La détection précoce du diabète reste la clé de l'amélioration du pronostic.

4.1.2- Gestion

On ne peut dépister toute la population, en raison du rapport coût/bénéfice défavorable. D'où la nécessité du ciblage des personnes à risque, tout en adoptant une stratégie de prévention cardio-vasculaire [71].

4.1.3- Détection de personnes à risque

Les personnes à risque qui nécessitent un suivi [71] :

- les personnes souffrant d'affections pouvant provoquer le diabète (pancréatite, alcoolisme..), ou présentant des antécédents des troubles glycémiques (par exemple diabète de grossesse ou hyperglycémie de stress en cas d'intervention chirurgicale);
- les personnes recevant des médicaments tels que: corticostéroïdes, neuroleptiques atypiques, inhibiteurs de protéase;
- les personnes âgées d'au moins 45 ans:
 - avec des parents atteints du diabète de type 2 ou présentant des signes caractéristiques de syndrome métabolique;
- les personnes âgées d'au moins 65 ans (+/- facteurs de risque complémentaires).

On parle du diagnostic en procédant à un test chez les personnes qui présentent des symptômes ou troubles faisant penser au diabète de type 2 (soif, infections urogénitales à répétition, signes de complications liées au diabète).

4.1.4- Type et fréquence du test de diabète de type 2

La mesure de la glycémie se fait à partir d'un échantillon de sang (de préférence sang veineux). La détection du diabète exige un traitement. Un dépistage annuel est conseillé, en cas de glycémie à jeun anormale ou d'intolérance au glucose. Cependant, une glycémie qui se situe dans les valeurs normales, nécessite un contrôle tous les trois ans. Le diabète gestationnel ou un stress causant l'hyperglycémie nécessite un test chaque année. Les facteurs de risque doivent être traités, peu importe le résultat du test, pour réduire et prévenir le risque cardio-vasculaire et l'évolution vers le diabète [71].

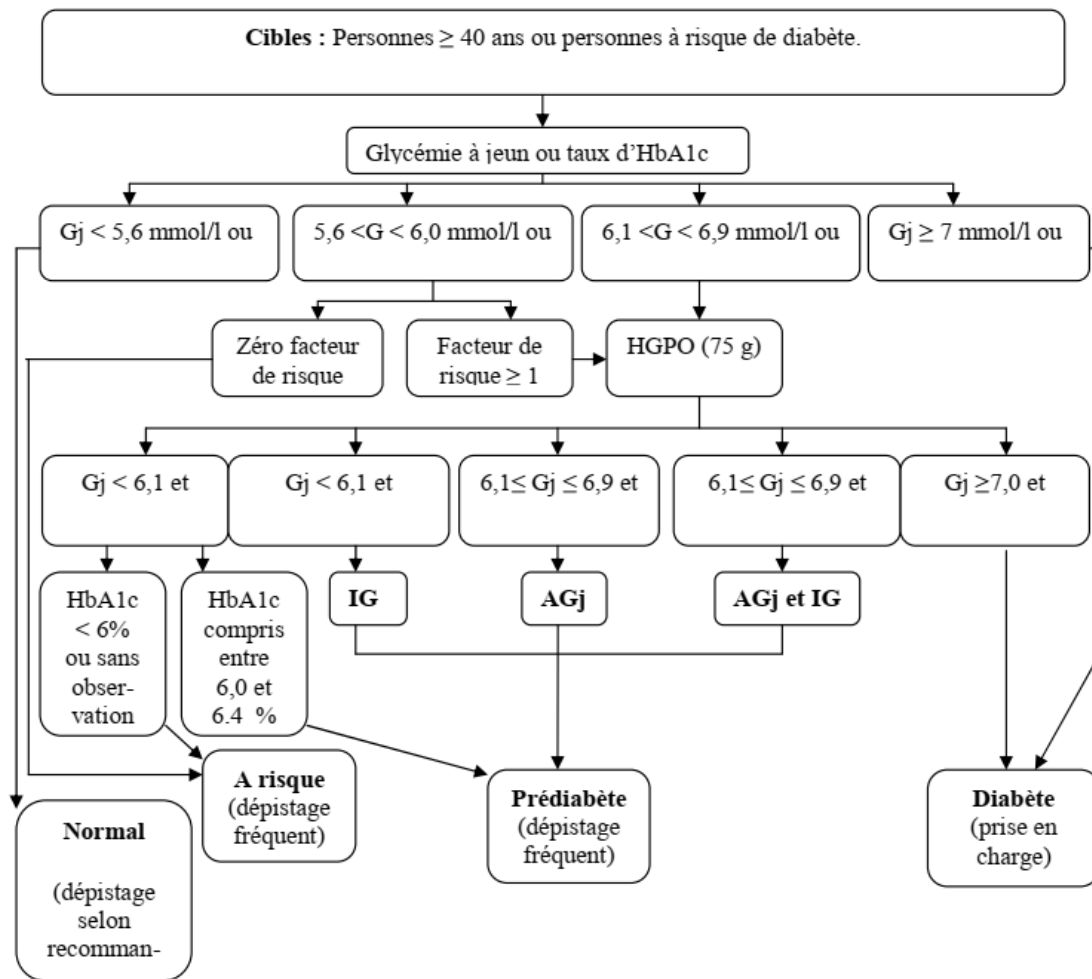


Figure 11 : algorithme de dépistage et de diagnostic du diabète de type 2 [72]

IG : intolérance au glucose, AGJ : Anomalie de la Glycémie à jeun

4.1.5- Investigations biologiques du dépistage

a) Dosage du glucose sanguin

Au laboratoire la concentration du glucose est recherchée dans le plasma ou le sérum veineux. En cas d'analyse différée, il est primordial d'entreposer convenablement l'échantillon à fin de préserver son intégrité. Par contre à domicile, le glucose est dosé instantanément sur une goutte de sang, prélevée en général au bout du doigt dans une région riche en vaisseaux capillaires. Le piquage du doigt se fait à l'aide d'un stylo auto-piqueur. Les résultats finaux sont exprimés en grammes par litre (g/l) ou en millimoles (mmol/l) [73].

La glycémie augmente naturellement après les repas du fait de l'apport en glucose de l'alimentation. C'est ainsi que la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale ne mesurent pas le même mécanisme de charge en glucose. Alors que la glycémie à jeun évalue le mécanisme de libération du glucose dans le sang, la glycémie post-prandiale juge quant à elle, le mécanisme de métabolisation et de stockage.

b) Hyperglycémie provoquée par voie orale

Pour réaliser le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), le patient absorbe en 5 minutes 75g de glucose dilué dans 200 à 300 ml d'eau. La glycémie est alors mesurée toutes les ½ heures pendant 3 heures. L'interprétation des résultats porte essentiellement sur les valeurs glycémiques trouvées à l'état initial et ceux trouvées après 2 heures [74]. En pratique, le recours à l'HGPO est réservé à des situations particulières, en particulier pour le dépistage des troubles de glycorégulation durant la grossesse. Il s'agit en fait d'un protocole lourd, demandant pour le patient des préparatifs de plusieurs jours, une vidange gastrique optimisée, consommateur de temps, immobilisant le sujet pendant au moins 2 heures, créant des conditions artificielles de surcharge glucidique très éloignées de la physiologique normale et montrant une faible reproductibilité et une variation intraindividu [75].

c) Glycosurie

À des taux de glucose dépassant 10 micro-molles par litre d'urine, les diabétologues et endocrinologues orientent en premier lieu leurs investigations vers un diabète sucré. L'analyse est réalisée sur une miction fraîche [76]. La recherche qualitative est réalisée au moyen de bandelettes réactives (Combur-test BœhringerMannheim, Multistix Ames-Bayer ...) qui utilise la réaction glucose-oxydase /peroxydase et la tétraméthylbenzidine comme indicateur. La coloration passe du jaune au vert en présence de glucose. Celle-ci est sensible à l'interférence de nombreuses substances réductrices présentes dans les urines [76]. Le dosage quantitatif quant à lui, est effectué sur des spectrophotomètres et analyseurs automatisés. Le protocole analytique met en jeu des réactions enzymatiques à la glucose oxydase. L'analyse est réalisée sur un échantillon d'urine fraîchement émise ou collectée sur les 24 dernières

heures. En cas d'analyse différée, il est recommandé de conserver les urines au frais afin d'éviter l'action bactérienne [76].

d) HbA1c "hémoglobine glyquée"

Le dosage de l'hémoglobine glyquée est utilisé pour le diagnostic du diabète. L'hémoglobine glyquée est l'expression qui regroupe toutes les formes d'hémoglobines comportant des valines et/ou des lysines glyquées par le glucose, le fructose, le glucose 6-phosphate et/ou le fructose 1,6 diphosphate. Or, pour le diagnostic et la surveillance du diabète de type 2, c'est plutôt l'HbA1c qui est recommandé. Le prélèvement peut d'ailleurs être effectué à tout moment de la journée sans que la personne soit à jeun [73]. Le dosage de l'HbA1c est réalisable par plus d'une trentaine de méthodes, y compris les plus récemment développées, telle que la technique de couplage HPLC-spectrométrie de masse, validée par l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and laboratory medicine) en vue de l'adopter comme méthode de référence [77].

e) Fructosamines

La fructosamine désigne l'ensemble des protéines glyquées présentes dans le sérum. 80 % de ces protéines sont constituées par de l'albumine. Sachant que l'albumine a une demi-vie plus courte (14-20 jours) que l'hémoglobine, aussi bien fructosamine que albumine glyquée fournissent des informations sur le contrôle de la glycémie sur une période beaucoup plus courte que ne le fait l'HbA1c [76].

4.2- Facteurs de risque

Pour éviter l'apparition du diabète, il est important que toute personne doit connaître les facteurs de risque qui peuvent le développer.

4.2.1- Les facteurs de risque non modifiables

a) L'âge

Avant 40ans la prévalence de diabète est faible. A partir de 40 ans, l'augmentation semble régulière (selon les données de l'InVS (*Institut de Veille Sanitaire*), sans que l'on puisse déterminer un seuil particulier. la prévalence du diabète est observée chez les 2 sexes, elle est plus élevée chez les hommes que chez les femmes dans les tranches d'âge jeune [77,78].

b)) L'origine ethnique et la modification du mode de vie

D'après les données de l'OMS, la prévalence de diabète de type 2 est plus élevé dans les populations d'origine non caucasienne et ayant adopté un mode de vie occidental par rapport aux populations caucasiennes ou non caucasiennes ayant conservé un mode de vie traditionnel.

Le diabète de type 2 présente l'origine ethnique ainsi que le changement du mode de vie (=migration de la campagne vers les villes ou de pays en voie de développement vers les pays développés) comme facteurs de risque pour son développement [78,79].

4.2.2- Les facteurs liés au mode de vie

a) La sédentarité

La sédentarité est un facteur de risque de diabète, cela a été prouvé par des études épidémiologiques. Ces dernières sont réalisées chez des sujets intolérants au glucose et montrant une réduction significative de l'incidence de diabète dans les groupes de patients pratiquant une activité physique intense.

L'accroissement de l'activité physique est responsable d'une augmentation du captage du glucose par les muscles et d'affaiblissement du phénomène de l'insulinorésistance [78,79].

b) Le tabac

Les résultats de plusieurs études épidémiologiques ont prouvé la survenue du diabète lors de la consommation de tabac.

Dans l'étude DESIR (Données Epidémiologiques sur le Syndrome d'Insulino-Résistance) [80], il y avait plus de fumeurs diabétiques chez les hommes que de fumeurs non diabétiques (32 % contre 23 %) mais la différence n'était pas interprétable, la comparaison ne faisant pas intervenir l'intensité de la consommation.

A ce jour, la relation entre tabac et diabète reste encore discutable [78,79].

4.2.3- Les facteurs de risque cardio-vasculaires

a) L'obésité

Des études épidémiologiques ont montré que l'excès pondéral (surpoids et obésité) constitue un risque d'apparition et d'aggravation du diabète de type 2.

Le surpoids et l'obésité sont définis comme une accumulation anormale ou excessive de graisses qui peut nuire à la santé et que l'on peut évaluer par l'IMC (Indice de Masse Corporelle) ainsi par d'autres indicateurs anthropométriques (la mesure du tour de taille, tour de hanches et rapport tour de taille/tour de hanches).

- On parle de Surpoids Si l'IMC est compris entre 25 et 29,9 kg/m² ;
- On parle d'Obésité de grade I ou modérée Si l'IMC est compris entre 30 et 34,9 kg/m² ;
- On parle d'Obésité de grade II ou sévère Si l'IMC est compris entre 35 et 39,9 kg/m² ;
- On parle d'Obésité de grade III ou morbide Si l'IMC supérieur à 40 kg/m².

Dans l'étude française DESIR [80], les valeurs moyennes d'IMC et de chacune des mesures des indicateurs anthropométriques sont significativement moins élevées chez les non diabétiques que chez les diabétiques.

L'obésité représente donc un marqueur principal pour sélectionner la population cible [78,79].

b) L'hypertension artérielle

L'étude DESIR [80] a été faite chez des personnes diabétiques et non diabétiques contrôlant leur pression artérielle. Les résultats ont montré qu'une augmentation des cas d'hypertension

artérielle (pression systolique > 160 mmHg ou pression diastolique > 95 mmHg ou hypertension traitée) chez les personnes diabétiques (hommes 57 %, femmes 27%) par rapport aux personnes non diabétiques (hommes 22 %, femmes 17%).

Pour sélectionner la population cible, on peut utiliser l'hypertension artérielle comme marqueur de risque de diabète de type 2 [78,79].

c) L'anomalie du profil lipidique

On désigne par anomalie lipidique; la baisse de concentration de HDL cholestérol et l'augmentation des triglycérides. Ces derniers sont plus fréquemment retrouvés associés au développement du diabète. On trouve un risque moins élevé chez l'homme que chez la femme.

Dans l'étude DESIR [80], les traitements pour dyslipidémies étaient moins fréquents chez les hommes non diabétiques (10 %) que chez les hommes diabétiques (19 %).

Même si les anomalies lipidiques sont moins associées à l'apparition du diabète, elles peuvent être retenues comme marqueurs de risque de diabète de type 2 pour sélectionner la population cible.

Il est souhaitable de retenir les valeurs déjà définies dans les recommandations existantes de l'ANAES pour les anomalies lipidiques (HDL-cholestérol 0,35 g/L (0,9 mmol/L), triglycérides 2g/L (2,3 mmol/L), en raison de l'absence de seuil à risque reconnu et spécifique du diabète de type 2 [78,79].

4.2.4- Les antécédents

a) Les antécédents familiaux

Des études épidémiologiques ont démontré qu'une augmentation du risque de survenue de diabète de type 2 chez les sujets ayant des antécédents familiaux de diabète.

Les données de l'étude DESIR [80] montrent l'apparition plus fréquente du diabète chez les antécédents familiaux de cette maladie par rapport aux non diabétiques (28 % contre 18 % chez les hommes, et 36 % contre 21 % chez les femmes).

La présence d'antécédents familiaux de diabète peut constituer un facteur de risque de diabète pouvant être utilisé pour sélectionner la population cible.

Dans le but de définir les sujets à risque avec le marqueur d'antécédents familiaux, il faut contrôler l'existence d'antécédents du premier degré (père, mère, frère, sœur) [78,79].

b) Les antécédents de diabète gestationnel

Le diabète gestationnel correspond à une complication médicale de la grossesse, définie comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à un taux élevé de glycémie avec sévérité variable.

Des données des études ont montré qu'une diminution de cas de diabètes chez les femmes n'ayant pas eu un diabète gestationnel correspondant en moyenne à une diminution du risque de 14 fois.

Pour sélectionner la population cible du dépistage, on peut considérer le diabète gestationnel comme étant un marqueur de risque de diabète de type 2 [78,79].

c) Les antécédents d'enfants de poids de naissance élevé

Des études anciennes ont constaté qu'un enfant né avec un poids élevé, sa mère peut développer le diabète.

Dans l'étude DESIR [80], une diminution significative d'antécédents d'accouchements de nouveau-nés de poids de naissance de moins de 4 kg a été retrouvée chez les femmes non diabétiques par rapport aux femmes diabétiques (17% contre 33 %).

On peut considérer qu'il existe une relation entre macrosomie fœtale et risque de diabète maternel et de retenir ce marqueur pour sélectionner la population cible, en raison de l'absence de démonstration claire liée en grande partie aux insuffisances méthodologiques des études, [78,79].

5) Complications

5.1- complications aiguës (métaboliques)

a) Coma acido-cétosique

L'acidose métabolique résulte de la consommation cellulaire des lipides en cas d'absence de glucose intracellulaire (dû à l'absence d'insuline), elle se manifeste par les symptômes suivant: une hyperglycémie avec une polyurie, déshydratation, polydipsie, hypotension, troubles digestifs (nausée, vomissement, douleurs abdominales), asthénie.

L'étiologie n'est pas claire dans quelques cas .Un déficit en insuline peut être à l'origine de ce coma à causes de différents mécanismes; soit dû à l'arrêt de l'insulinothérapie soit dû à un traitement mal adapté. Les sujets diabétiques de type 1 sont plus susceptible de développer ce coma que les sujets diabétiques de type 2.

Les symptômes du coma acido-cétosique peuvent s'aggraver donnant des troubles de la conscience. Une hyper ventilation s'installe et déclenche une polypnée évocatrice. L'haleine du patient aura donc une odeur caractéristique cétonique. Des signes de déshydratation générale peuvent être observés (sècheresse des muqueuses, soif intense, hypotension, pli cutané...).

Le diagnostic nécessite les mesures de la cétonurie, la glycosurie et la glycémie (glycémie qui est $\geq 2,5$ dans ce cas). Le dosage de la kaliémie oblige la réalisation de l'ionogramme.

L'apport rapide d'insuline IV et une réhydratation par un sérum salé isotonique représentent le traitement de ce coma, ainsi qu'une surveillance de la kaliémie qui risque de diminuer; De ce fait un apport potassique est associé [81,82].

b) Coma hyperosmolaire

Les symptômes de ce coma regroupent une hyperglycémie majeure avec une déshydratation liée à une diurèse osmotique ainsi une altération de la conscience. Les sujet âgé, diabétique de type 2 sont les plus touchés avec un risque élevé de mortalité.

Plusieurs facteurs de risques peuvent déclencher ce coma: une déshydratation provoquée par hyperthermie brutale suite à une infection, une perte hydrique liée à des troubles digestifs (diarrhées, vomissements,...), la prise de certains médicaments comme certains diurétiques, ...

La glycémie dans ces conditions peut atteindre 15g/l.

Une réhydratation avec une solution isotonique de chlorure de sodium en perfusion intraveineuse, et un suivi du taux de la glycémie représentent le traitement de ce coma. L'administration de l'insuline dépend de la valeur de la glycémie [81,82].

c) Hypoglycémie et coma hypoglycémique

Le coma hypoglycémique est considéré comme une urgence médicale chez le sujet diabétique. L'hypoglycémie peut survenir après un exercice physique imprévu, des erreurs diététiques, des vomissements, ou une origine iatrogène.

Les valeurs de l'hypoglycémie mineure sont comprises entre 0,40 et 0,70g/l. Une fois que la glycémie est inférieure à 0,40 g/l on parle d'hypoglycémie majeure voire coma. Une hypoglycémie persiste plus de 90 minutes, peut causer des lésions cérébrales irréversibles.

On peut détecter l'hypoglycémie par les signes suivant: pâleur, sueurs, tremblements, troubles de la vision, vertiges, sensation de malaise, sensation de faim, nervosité. En cas d'hypoglycémie vérifiée, le traitement sera un resucrage. Le sérum glucosé en perfusion doit être administré en 1^{ère} intention en cas de coma hypoglycémique en associant le glucagon par voie intramusculaire [81,82].

Tableau XII: Diabète de type 2 et complications métaboliques [83, 84, 85]

Type de la pathologie	Facteurs de prédiction et/ou examens diagnostiques
Acidocétose (diabète de type 1 : 2/3; diabète de type 2 : 1/3)	<ul style="list-style-type: none"> • constatation d'une cétonurie • cétonémie $\geq 0,6$ mmol/L • Recherche de l'acétone si glycémie capillaire $> 2,40$ g/L • circonstances à risques (grossesse, stress grave, infection, traitement cortisonique...) • signes évocateurs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, somnolence, troubles respiratoires...)
Hypoglycémie iatrogènes	<ul style="list-style-type: none"> • hypoglycémie : $<0,60$ g/L (3,3 mmol/L) ; • signes neurovégétatives révélateurs (sueurs, flush, sensation de faim, tremblement, ...) • signes d'une neuroglucopénie révélateurs (céphalées, diplopie, troubles du comportement, convulsions, coma...) • posologies en insulino-sécrétagogues puissants (sulfamides et glinides) • alcoolisme (inhibition de la néogluco-genèse hépatique) • médicaments amplificateurs des hypoglycémies (β-bloquant, anti-inflammatoire non stéroïdien, antimycotique, antalgique) • bilan neurologique (EEG, imagerie du cerveau, exploration des carotides)
Coma hyperosmolaire	<ul style="list-style-type: none"> • négligence de la surveillance des hyperglycémies • état sévère d'hydratation (vomissements, diarrhée, mucite, canicule...) • erreur thérapeutique (diurétiques, corticoïdes, ...)
Acide lactique (accumulation des lactates)	<ul style="list-style-type: none"> • Lactates > 6 mmol/L • trou anionique important • glycémie modérément élevée • insuffisance rénale • signes révélateurs (polypnée, oligurie, hypotension, somnolence, coma, ...)

5.2- Complications chroniques (dégénératives)

L'hyperglycémie chronique peut être causée par des anomalies métaboliques et vasculaires générant des complications dégénératives qui touchent l'intégralité des vaisseaux.

Les microangiopathies et les macroangiopathies interviennent selon des dynamiques différentes, mais sont indissociables, les premières prenant le pas sur les secondes.

Dans le cas des macroangiopathies, le diabète représente un des facteurs de risque si associé à d'autres facteurs tels que le tabagisme, la dyslipidémie ou l'hypertension artérielle. Dans le cas de microangiopathies, le facteur de risque majeur est l'hyperglycémie chronique. La rétine, le glomérule rénal et le nerf périphérique sont les tissus les plus touchés lors d'une microangiopathie.

La rigidité et la porosité des membranes cellulaires suite à des modifications structurales sont induites par l'hyperglycémie, perturbant par ceci les fonctions majeures des cellules. Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent expliquer la toxicité cellulaire du glucose amenant à un dysfonctionnement endothélial.

Certains diabétiques peuvent être protégés de ces complications, malgré un mauvais suivi glycémique, ceci est dû à la présence d'un facteur génétique [82, 86,87].

a) Rétinopathie diabétique

En France la cécité est causée principalement par le diabète chez les sujets moins de 50 ans. L'évolution est dangereuse car les signes fonctionnels, comme la baisse de l'acuité visuelle, sont tardifs. En effet la baisse de l'acuité visuelle, les troubles de la vision des couleurs, la déformation des images, la sensation de voile sont des signes beaucoup trop tardifs. Ces signes représentent des lésions avancées nécessitant une surveillance avant qu'ils ne soient présents.

Au moment du diagnostic 20% des cas manifestent cette complication. Elle est retrouvée chez 60% des diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie.

Une hyperglycémie chronique non détectée est la cause majeure de la rétinopathie diabétique. Sa survenue est corrélée à la durée du diabète et au degré d'équilibre glycémique. La rétinopathie diabétique peut être aggravée par l'hypertension artérielle [82, 86,87].

Le diagnostic de ces lésions se fait par un examen biomicroscopique du fond d'œil après une dilatation pupillaire ou par une photographie du fond d'œil sans dilatation.

Le tableau suivant illustre la classification de la rétinopathie diabétique en fonction des lésions observées: (Tableau XIII)

Tableau XIII: Classification des rétinopathies diabétiques [88]

Stade	Lésions	Altération de la vision	Traitement
<u>Non proliférante*</u>	Dilatation capillaire Microanévrismes Exsudats Hémorragies	Non	Normalisation glycémique Contrôle tensionnel
<u>Préproliférante, minime, modérée ou sévère, et proliférante</u>	Zones d'ischémies nombreuses Hémorragies rétinienne en tache ou AMIR Néovaisseaux	Possible	Contrôle tensionnel Panphotocoagulation au laser Normalisation glycémique prudente
<u>Proliférante compliquée</u>	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.

Un examen ophtalmologique qui permet le contrôle de la pression intraoculaire, l'acuité visuelle et l'état du cristallin, est réalisé lors du dépistage.

L'équilibre glycémique représente le traitement de première intention, permettant l'arrêt du développement de la rétinopathie diabétique mais ne permet pas son amélioration. La prévention peut se faire aussi par un équilibre tensionnel. Une panphotocoagulation rétinienne permet la régression d'une rétinopathie existante [82, 86,87].

b) Néphropathie diabétique

La néphropathie diabétique est la plus grave des complications microangiopathiques car elle associe atteinte rénale, qui est un facteur de risque cardiovasculaire majeur, au diabète. Le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 est augmentée 3 à 4 fois en présence d'une néphropathie. La maladie rénale est en soi un facteur de risque cardiovasculaire. Ce risque est d'autant plus faible que le débit de filtration glomérulaire est élevé. Ceci rejoint les résultats des études montrant la relation entre le diabète, la néphropathie et la de maladie coronaire.

La néphropathie diabétique se manifeste lèremment par une atteinte glomérulaire avec une élévation de la pression intraglomérulaire. Les glomérules se dilatent et filtrent mieux à court terme. Au début on aura une hyperfiltration glomérulaire suivi d'une altération du filtre glomérulaire par des mécanismes mal expliqués. La croissance de l'albuminurie témoigne de l'atteinte glomérulaire, s'associant une pression artérielle augmentée et un débit de filtration glomérulaire diminué. La microalbuminurie évolue alors en macroalbuminurie et protéinurie.

Le patient diabétique de type 2 est amené à surveiller sa protéinurie par bandelette urinaire standard une fois par ans. La positivité des résultats oblige l'élimination des autres étiologies de la néphropathie diabétique (glomérulopathie non diabétique, infection urinaire). La négativité des résultats nécessite une mesure de la microalbuminurie. Une double positivité du résultat permet de considérer la présence de pathologie. Le traitement n'est mis en place qu'après la répétition du dépistage 2 fois dans les 6 mois suivants.

La confirmation du diagnostic de la néphropathie nécessite la présence d'une rétinopathie (qui affirme l'exposition à une hyperglycémie prolongée) et d'une albuminurie augmentée. [82, 87,89].

Le tableau suivant représente la classification des néphropathies diabétiques (Tableau XIV):

Tableau XIV : Classification des néphropathies diabétiques [88]

Classification des néphropathies diabétiques

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4	Stade 5
	Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire	Phase silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie	Insuffisance rénale
Années après le diagnostic	1	2 à 6	7 à 15	15 à 20	20 à 30
Albuminurie	Normale	Normale	Microalbuminurie (30 à 300 mg/j ou 20-200 mg/L)	Protéinurie (albuminurie > 300 mg/j ou 200 mg/L)	Protéinurie massive à faible lorsque la fonction rénale est profondément altérée
Pression artérielle	Normale	Normale	Peut être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne	Souvent élevée	Souvent élevée
Filtration glomérulaire	Elevée (de l'ordre de +20%)	Elevée à normale	Normale ou discrètement abaissée	Baisse de 10 ml/min/an en absence de traitement	Basse à effondrée

c) Neuropathie diabétique

Les neuropathies diabétiques représentent une complication grave du diabète sucré.

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

L'examen clinique et l'interrogatoire (sensibilité, douleurs des membres inférieurs ainsi que des plaintes fonctionnelles (telles que des troubles du transit ou un dysfonctionnement érectile)) sont nécessaires pour le dépistage. L'examen des pieds est systématique. Un test simple et standardisé est utilisé : le monofilament. Un fil nylon rigide est appliqué sur la face plantaire et on évalue le résultat en fonction du nombre d'applications détectées [82].

d) Macroangiopathie

La macroangiopathie se définit par l'atteinte des artères de gros et moyen calibre que sont les artères coronaires, les artères à destination cervicale et les artères des membres inférieurs. Selon des études les maladies cardiovasculaires représentent la cause majeure des décès de 75% des diabétiques [82].

La complication vasculaire se caractérise en cas de diabète par sa précocité, sa sévérité et sa plus grande fréquence. La macroangiopathie diabétique réunit la médiocalcose (calcification de la paroi artérielle) et l'athérosclérose qui entraîne une souffrance endothéliale suite à une potentialisation par l'hyperglycémie.

Le diabète augmente 10 fois les risques d'AOMI (Artérite Oblitérante des Membres Inférieurs), et 3 fois les risques d'Accident vasculaire cérébral et d'infarctus du myocarde. Le patient diabétique de type 2 est donc un sujet à haut risque cardiovasculaire. Pour évaluer le risque cardiovasculaire, d'autres facteurs cardiovasculaires s'ajoutent au diabète comme l'âge (>50 ans chez l'homme et >60 ans chez la femme), l'hypertension artérielle, le tabac, antécédents familiaux d'AVC, la sédentarité, un bilan lipidique défavorable...

Une macroangiopathie dépistée repose sur: l'identification des facteurs de risques cardiovasculaires chez le patient, puis l'évaluation des atteintes artérielles, la recherche d'une éventuelle coronaropathie, d'atteintes carotidiennes, et d'artériopathie des membres inférieurs.

La prévention individuelle est primordiale dans le traitement de la Macroangiopathie; en éliminant les facteurs de risques, en respectant les règles hygiéno-diététiques, et en introduisant une activité physique régulière [82].

e) Pied diabétique

On observe chez 1 diabétique sur 10 une amputation de l'orteil.

Le pied diabétique est défini, selon le consensus international sur le pied diabétique de 2007, comme une infection, ulcération ou destruction des tissus profonds du pied associée à une neuropathie et/ou une artériopathie périphérique des membres inférieurs chez le diabétique [81,82].

Quatre facteurs de risques principaux sont identifiés [81,82] :

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

6) Prise en charge du diabète de type 2

6.1- Le rôle du patient

La prise en charge se base sur le soin adapté au patient et répondant à ses besoins individuels. Dans cette démarche le clinicien et le patient s'entraident par la discussion des choix menant à des actions thérapeutiques convenables [90].

6.2- Individualisation des cibles glycémiques

La survenue des complications diabétiques est liée au contrôle de la glycémie. Il est nécessaire de bien gérer le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) (en ciblant un taux <7%) dans une phase précoce de la maladie .La figure 12 illustre les éléments permettant de viser une qualité d'équilibre glycémique. Chez le patient avec une faible durée connue de diabète, une longue espérance de vie, une absence de complications cardio-vasculaires, un objectif plus strict (par exemple HbA1c 6-6,5%) peut être fixé, à condition qu'il puisse être atteint sans hypoglycémie. Par contre, chez le patient présentant des antécédents d'hypoglycémie sévère, une espérance de vie limitée, des complications avancées, la présence de comorbidités

importantes ou encore chez qui il est difficile d'atteindre l'objectif malgré une intensification thérapeutique, une cible d'HbA1c plus élevée (par exemple, 7,5-8,0%, ou même légèrement supérieure) semble plus appropriée. Il est essentiel d'individualiser les cibles et impliquer le patient pour améliorer l'observance thérapeutique [90].

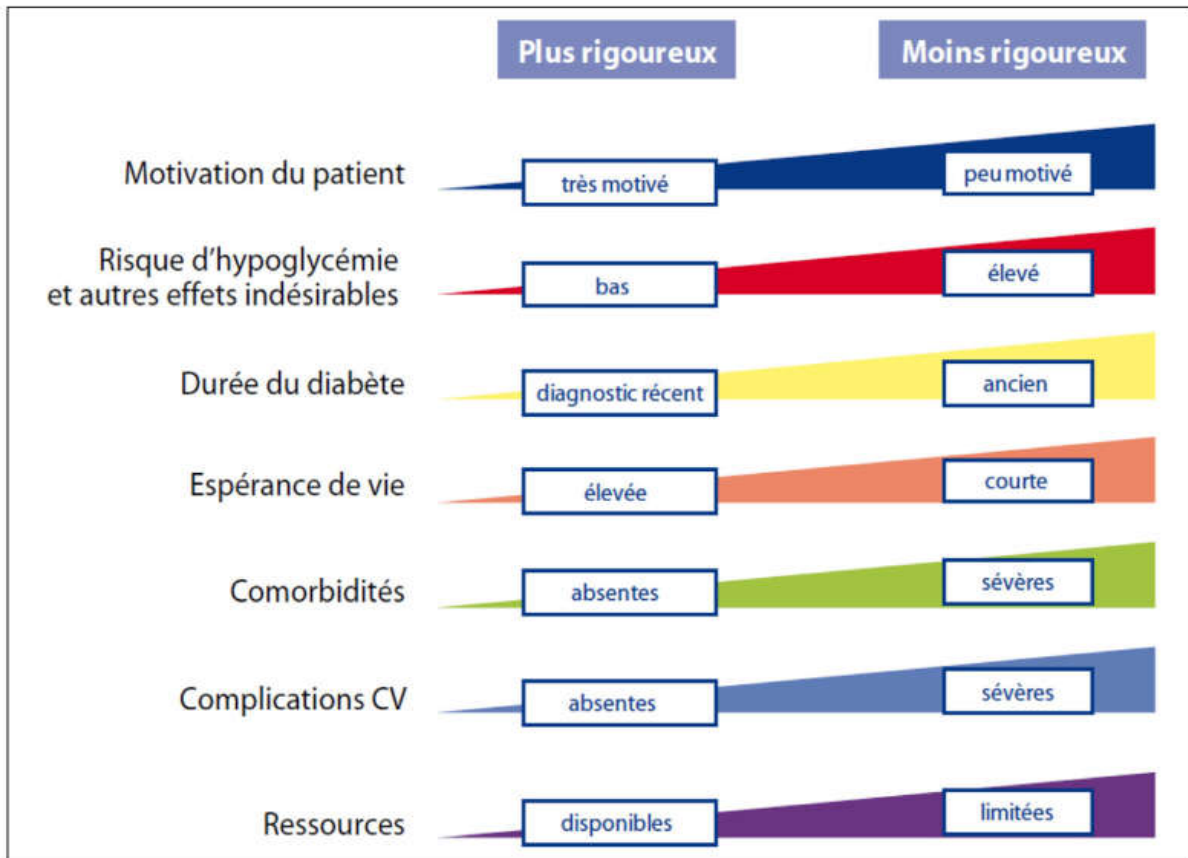


Figure 12 : Equilibration de la glycémie chez les patients diabétiques (type 2)[90]

CV : cardio-vasculaire

6.3- Prise en charge non médicamenteuse du diabète de type 2

Avant de passer à la démarche médicamenteuse, il est nécessaire d'adopter des mesures hygiéno-diététiques convenables.

a) Nutrition

Un surpoids est observé chez un grand nombre des diabétique de type 2. La diminution de la charge pondérale de 5 à 10% du poids sera nécessaire au diagnostic de la maladie. Cette diminution de poids a une efficacité vis à vis de la diminution de l'HbA1c. La mise en place d'un régime modérément hypocalorique est donc recommandé [82, 91, 92].

La prescription diététique doit être personnalisée en fonction des habitudes culinaires du patient, de ses goûts et de son poids. Les erreurs qualitatives du patient doivent être corrigées pour atteindre l'équilibre alimentaire répondant aux objectifs. De ce fait, des principes d'équilibre alimentaire ont été mis en place [82, 91, 92].

- ✓ Diviser les repas sur trois prises par jour avec la possibilité d'ajouter une collation à 16-17h.
- ✓ Adapter l'apport calorique au poids
- ✓ Répartir l'apport glucidique, lipidiques, et protéiniques respectivement entre 50 à 55%, 30 à 35% et 15 à 20%.
- ✓ Consommer les glucides complexes (légumes, féculents), pour favoriser la satiété.
- ✓ Limiter l'apport en graisse et favoriser les graisses insaturées.

b) Activité physique

L'activité physique joue un rôle important dans l'amélioration du traitement du diabète, en renforçant les capacités musculaires et cardiaques, en réduisant le risque de maladies cardiovasculaires, et en maîtrisant le poids [92, 93].

La consommation du glucose, la diminution de l'HbA1c, la tension artérielle et taux du cholestérol sont aussi influencés par l'activité physique.

L'activité physique permet la prévention du diabète en améliorant la sensibilité à l'insuline. La mise en place de cette activité physique doit être progressive. L'instauration de l'activité physique doit être aussi personnalisée [92, 93].

6.4- Prise en charge médicamenteuse

a) Les antidiabétiques oraux

Parmi les antidiabétiques oraux (ADO), la metformine est le seul ADO prescrit en première intention en monothérapie permettant une réduction de la mortalité cardiovasculaire dans le diabète de type 2. La prescription de metformine doit être progressive chez le sujet âgé nécessitant un suivi de la clairance et de la créatinine. Les sulfamides hypoglycémiantes sont recommandés en cas d'insuffisance rénale évoluée (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min), à la place des biguanides tout en surveillant le taux de glycémie. L'étude UKPDS (L'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study), a démontré que 20 % des patients administrant les sulfamides hypoglycémiantes ont développés une hypoglycémie, et les patients âgés de plus de 70 ans avaient développé une hypoglycémie sévère. L'hypoglycémie provoquée par les sulfamides est plus grave que celle observée avec l'insuline. D'où l'importance du répaglinide dans l'insuffisance rénale, et chez les patients âgés de plus de 75ans. L'acarbose est un hypoglycémiant post prandiale provoquant des troubles digestifs potentiels d'où la limitation de son emploi [94].

Les incrétines comportent deux familles de médicaments, les agonistes du glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) et les inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Parmi les agonistes du GLP-1, deux molécules sont commercialisées l'exénatide et le liraglutide, et dont la tolérance de cette dernière est meilleure. L'efficacité de ces molécules se manifeste chez les patients déséquilibrés et administrant la metformine à forte dose. Cependant, les effets indésirables (trouble digestif, mal tolérance des injections, anorexie) accompagnant le traitement limite leurs prescriptions. Les inhibiteurs de la DPP-4 (sitagliptine, vildagliptine et saxagliptine) sont mieux tolérés en les associant avec la metformine et moins tolérés en les associant avec les sulfamides hypoglycémiantes ou aux glinides, en augmentant le risque d'hypoglycémie. Des études de la linagliptine, un inhibiteur de la DPP-4 sont en cours de développement pour l'avenir [94].

b) L'insulinothérapie

L'insulinothérapie de première intention, consiste sur une seule injection d'une insuline intermédiaire ou d'un analogue lent, répond aux règles pratiques suivantes [95]:

- Dose initiale faible, dans l'ordre de 10 à 12 unités
- Autosurveillance glycémique au réveil, en fin d'après-midi en cas d'association d'un sulfamide hypoglycémiant
- Définition d'un objectif glycémique pour la glycémie au réveil, habituellement 0.80 g/l à 1.20 g/l
- Information du patient sur la nécessité d'augmenter régulièrement la dose d'insuline et sur le fait que la dose permettant d'atteindre l'objectif dépasse souvent 40 unités
- Augmentation de la dose tous les 2 ou 3 jours
- Accompagnement par un personnel de santé pour l'augmentation de la dose chaque fois que nécessaire

En cas d'échec ($hbA1c > 8\%$), une insulinothérapie intensifiée (2 à 4 injections par jour) doit être mise en œuvre par exemple soit:

- 2 à 3 mélanges: Intermédiaire + Analogue rapide en pré-prandial ou
- une basale lente + 1 à 3 Analogues rapides en pré-prandial (schéma basal-bolus).

A ce stade, les antidiabétiques oraux peuvent être poursuivis, en l'absence d'intolérance et de contre-indication. A l'étape de l'insulinothérapie du diabétique de type 2, la consultation médicale est nécessaire en cas de difficultés. A l'étape de l'insulinothérapie fractionnée (>1 injection), ce recours devient indispensable [95].

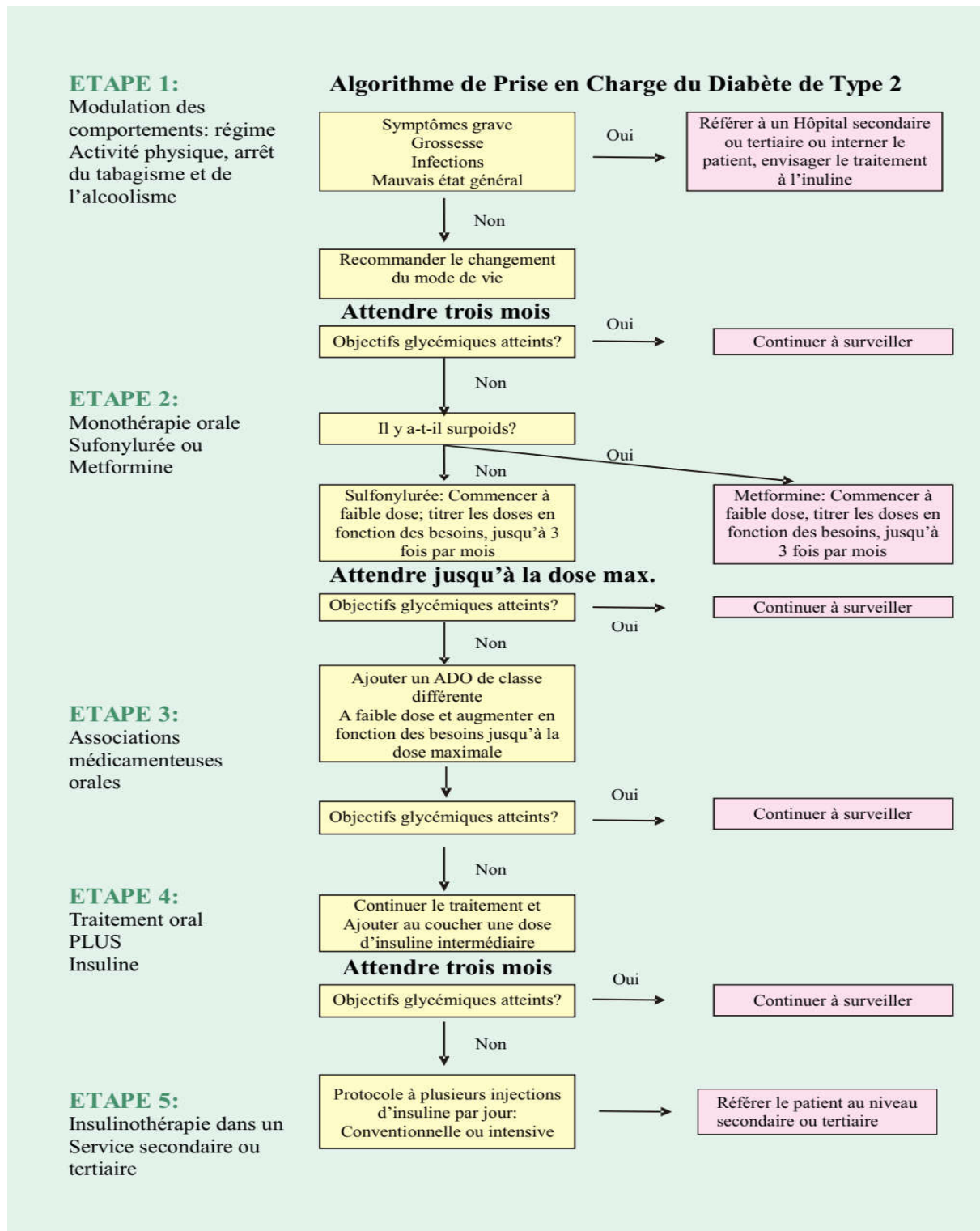
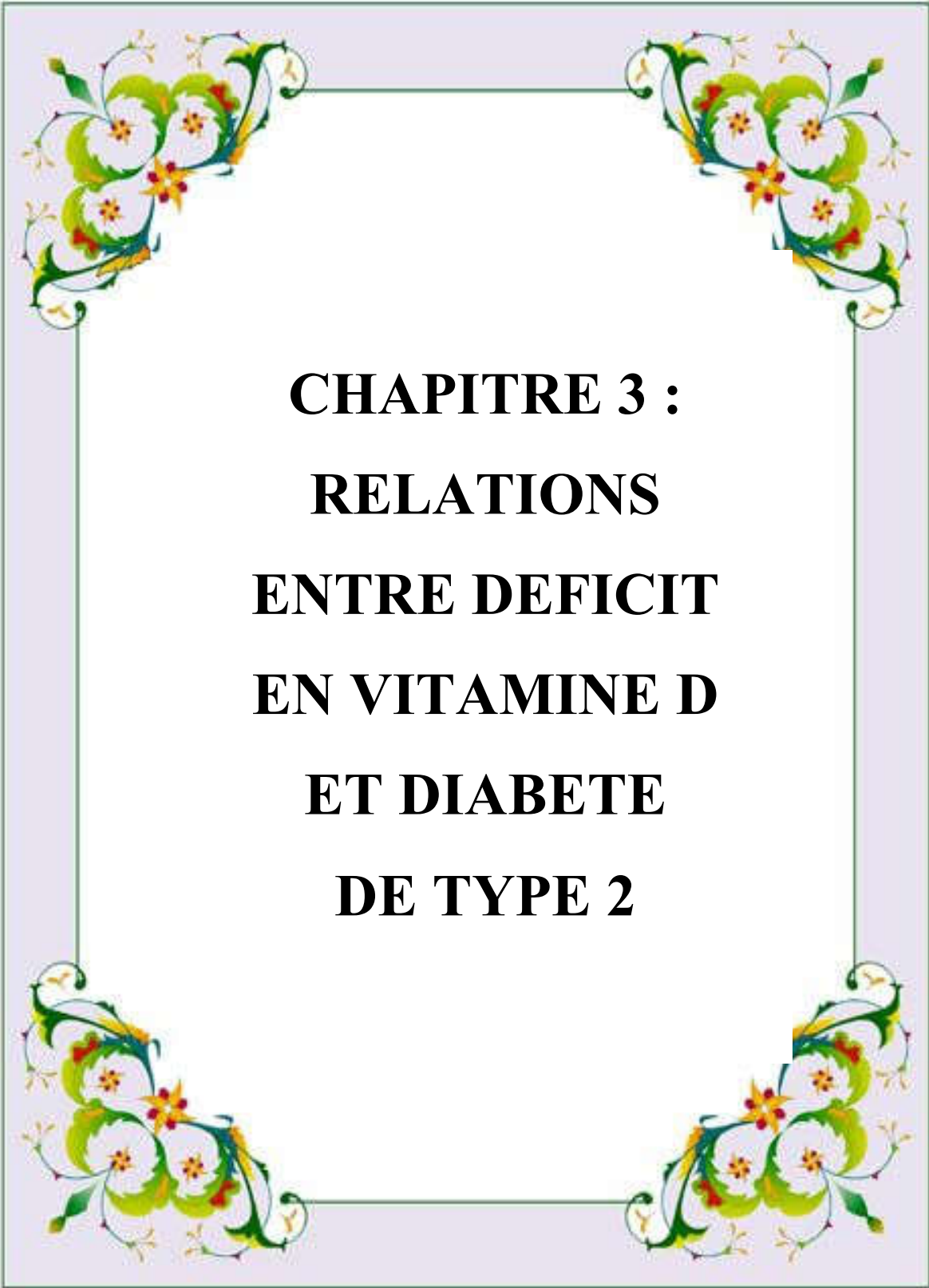


Figure 13 : Algorithme de prise en charge du Diabète de Type 2 [96]



**CHAPITRE 3 :
RELATIONS
ENTRE DEFICIT
EN VITAMINE D
ET DIABETE
DE TYPE 2**

1) Introduction

Le rôle de la vitamine D ne se limite pas seulement à favoriser l'absorption et la fixation du calcium et/ou du phosphore dans l'organisme. Elle interagit également avec l'expression de certains gènes, dont l'effet se répercute sur le système immunitaire, et intervient ainsi dans les diabètes de type 1 et de type 2, via une amélioration de la sensibilité à l'insuline et de l'intolérance au glucose [97].

Plusieurs études ont démontré chez l'homme, que la concentration sérique de 25OHD est inversement liée à la prévalence du diabète de type 2, au taux d'hémoglobine glyquée et à la résistance à l'insuline. Le promoteur du gène humain de l'insuline contient le VDR (vitamin D receptor) et la α -hydroxylase contenus dans les cellules β du pancréas et les VDRE (vitamin D responsive éléments). La transcription du gène humain de l'insuline, l'expression du récepteur à l'insuline et le transport de glucose sont stimulés par la vitamine D. Chez les souris invalidées pour le VDR, la sécrétion d'insuline est modifiée. La sécrétion de cette dernière et la tolérance au glucose sont provoqués par le traitement en vitamine D3 chez les rats ayant un déficit en cette vitamine. La résistance à l'insuline est influencée par la vitamine D ce qui est expliqué par le contrôle du gène de l'adiponectine par le calcitriol, selon des études [98]. D'autres études d'intervention démontrent l'influence positive de la vitamine D sur des paramètres intermédiaires de résistance à l'insuline [99].

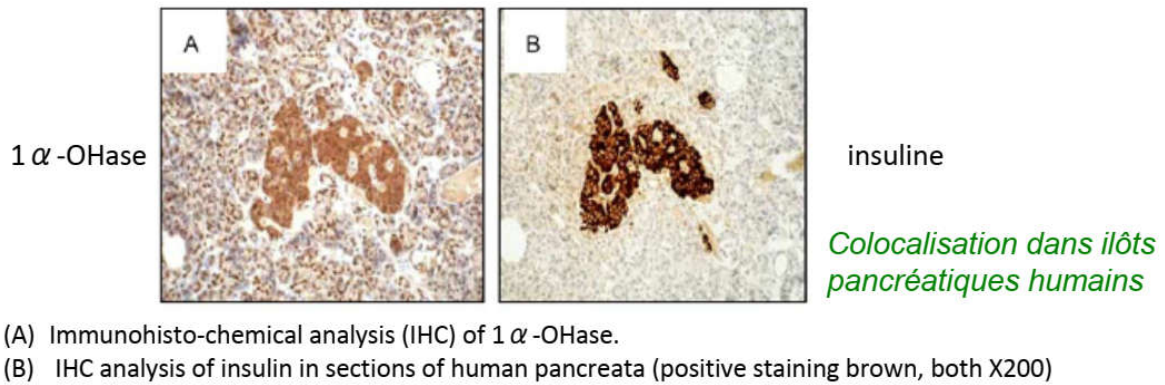


Figure 14 : Mise en évidence par marquage immunohisto-chimique de l'1 α -hydroxylase (A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline (B) sur des sections de pancréas humain [100]

2) Rôle de la Vitamine D

2.1- Sur l' insulinosécrétion et l'insulinorésistance

L'hydroxylation de la 25(OH) D en 1,25(OH) 2 vitamine D3 ou calcitriol est catalysée par la 1 α -hydroxylase au niveau des cellules pancréatiques. La forme active de la vitamine D a une action sur la croissance des cellules β , et joue un rôle dans la synthèse d'insuline via l'activation de la transcription de son gène [101].

La vitamine D agit indirectement sur la sécrétion d'insuline via la voie de régulation en régulant le taux de calcium extracellulaire et les flux calciques transmembranaires au niveau des cellules β , et ceci par le biais des canaux calciques voltage dépendant. La pro-insuline sera converti en insuline sous l'action des endopeptidases calcium-dépendantes. De ce fait, l'insulinosécrétion dépend directement du flux transmembranaire du calcium [101].

Des études ont mis en évidence la liaison entre la concentration sérique en 25(OH)D et la réponse insulinaire, ce qui n'est plus valable après modification de certains paramètres (IMC, saison, Indice de Sensibilité à l'Insuline) [102]. Selon les résultat d'une étude différente, l'ajustement de ces paramètres ne modifie pas la liaison entre la concentration sérique en 25(OH)D et la sécrétion d'insuline ,et à des effets positifs sur la sensibilité à l'insuline [103].

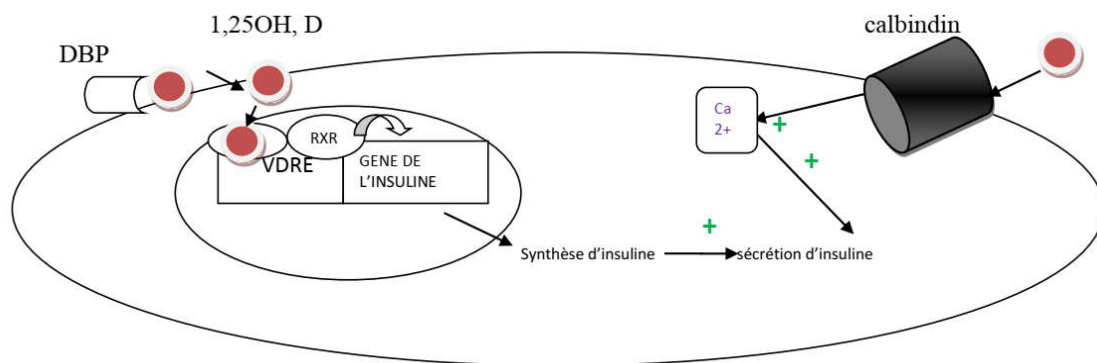


Figure 15 : Résumé des mécanismes de l'insulinosécrétion impliquant la vitamine D[104]

Les études suivantes montrent le lien entre la concentration sérique en 25(OH)D et le niveau d'insulinorésistance:

- Une étude incluant une centaine d'indiens, âgés de plus de 35 ans, non diabétiques mais avec un tour de taille supérieur à 78 cm (signifiant une prise de poids et donc une susceptibilité à présenter une insulinorésistance), un groupe parmi eux a subi une supplémentation en vitamine D (120 000 UI trois fois à quinze jours d'intervalle) et le reste ont reçu le placebo. Le résultat a montré que le groupe supplémenté en vitamine D a augmenté sa sensibilité à l'insuline après administration orale du glucose [105].

- Une autre étude a démontré les mêmes résultats, chez un groupe de 81 femmes vivant en Nouvelle-Zélande, âgées de 23 à 68 ans, non diabétiques avec une insuffisance en vitamine D (< 20 ng/ml). Le groupe supplémenté par 4 000 UI de vitamine D par jour pendant six mois a diminué son insulinorésistance. Cette diminution est minimale lorsque la concentration en 25(OH)D est inférieure ou égale à 80 nmol/l [106].

2.2- Sur les effets périphériques de l'insuline

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 le pouvoir de la vitamine D de stimuler le facteur de transcription (le peroxyome proliferator activateur receptor gamma) intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux. 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 [107].

2.3- Sur les paramètres de l'homéostasie glucidique

Une relation inverse entre le statut du patient en vitamine D et la glycémie (mesurée à 60 minutes) et l'insulinémie (mesurée à 0, 60 et 120 minutes) après HGPO, a été observée dans une étude prospective réalisée chez 142 hollandais âgés de plus de 70 ans [108].

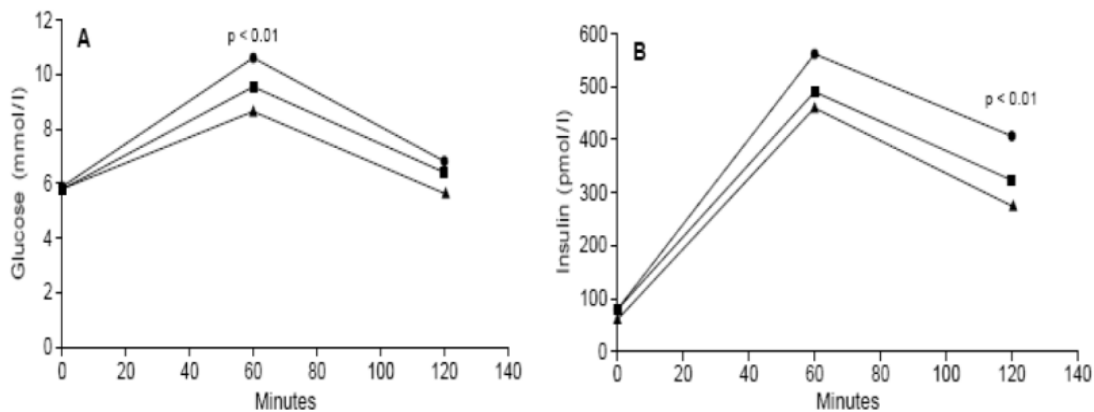


Figure 16 : La glycémie [A] et l'insulinémie [B] après une HGPO [107]
• faible, ■ moyen et élevé

D'autres chercheurs ont mesuré la glycémie à jeun, à 1 heure, 1h30 et à 2h lors d'une HGPO mais n'ont observé aucune relation entre les 2 paramètres (25(OH)D et la glycémie). A l'opposé, chez 524 sujets non-diabétiques, d'origine européenne, dont l'âge compris entre 49 à 69 ans, une relation inverse entre le taux sérique de vitamine D et la glycémie mesurée à jeun et après 2 heures lors d'une HGPO a été mise en évidence [109].

Une relation inverse a été observée entre la de 25[OH]D et la glycémie à jeun, chez 381 sujets libanais, âgés de 18 à 30 ans, mais uniquement chez les femmes [110]. Par ailleurs, chez 3206 sujets américains supplémentés en vitamine D, une diminution de la glycémie à jeun et après 2 h lors d'une HGPO a été observée. Lors de l'étude de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) réalisée de 2003 à 2006, après ajustement d'IMC, cette relation persiste pour la glycémie mesurée à 2h [HGPO] mais pas pour la glycémie à jeun [111]. Concernant l'HbA1c, elle serait en relation inverse avec la 25[OH] D et plus marquée quand l'IMC augmente [112].

Malgré quelques résultats contradictoires, on peut déduire que la vitamine D a un rôle dans l'homéostasie glucidique.

2.4- Sur la composante inflammatoire du diabète de type 2

Une inflammation systémique est directement liée au diabète de type 2, induisant une élévation des marqueurs de l'inflammation ce qui peut traduire un diabète de type 2. En effet, plusieurs études ont mis en évidence l'importance de ces marqueurs utilisés dans la prédiction d'un diabète de type 2 [113,114]. L'inflammation systémique serait impliquée dans l'insulino-résistance, en particulier dans la captation du glucose. La neutralisation du TNF- α chez les rats obèses provoquerait une augmentation de 2,6 fois la captation du glucose induite par l'insuline [115]. Un taux de cytokines élevées définit une insulino-déficience, par le déclenchement l'apoptose des cellules β pancréatiques.

De ce fait, la vitamine D a un effet sur les cytokines en diminuant l'insulino-résistance et favorisant la survie des cellules β , ceci par différents mécanismes:

- Le promoteur des gènes de cytokines contient des VDRE. Ainsi, la vitamine D interférerait avec les facteurs de transcriptions impliqués dans la production nucléaire des cytokines [116,117].

- L'activation du facteur nucléaire κ - β (élément impliqué dans la régulation des cytokines pro-inflammatoires) peut être diminuée par la vitamine D [118].

- La vitamine D permet la survie des cellules β par les cytokines en agissant sur la voie de régulation de l'expression de la calbindine (protéine de liaison du calcium), l'apoptose étant dépendante de la concentration en calcium [119].

2.5- Sur la composante génétique du diabète de type 2

La relation entre vitamine D et diabète de type 2 peut être génétiquement observée. En effet, le récepteur VDR est caractérisé par un polymorphisme génétique. Chez les souris un VDR non fonctionnel a été observé provoquant une altération de la tolérance des cellules périphériques au glucose et diminuant la capacité des cellules pancréatiques à sécréter de l'insuline [120].



Figure 17 : Tolérance des souris mutantes à récepteur VDR non fonctionnel au glucose [120]

Chez l'homme, une prédisposition au développement d'un diabète de type 2 a été mise en évidence, traduisant les polymorphismes du VDR [101].

Conséquences des polymorphismes du VDR:

- une altération du métabolisme et du flux calcique dans les cellules pancréatiques β et les cellules périphériques;
- une modulation de la fonction des adipocytes ainsi que de la sécrétion d'insuline;
- un changement de l'expression des cytokines.

De même, il existe un polymorphisme des gènes codants pour la protéine de transport de la vitamine D où certains variants peuvent influencer l'apport de vitamine D aux cellules pancréatiques β , provoquant des anomalies au niveau de ces cellules et des modifications dans la tolérance au glucose.

Enfin, les gènes codants pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de la vitamine D sont associés à un troisième polymorphisme pouvant déclencher le diabète de type 2 notamment avec la 1 α -hydroxylase mais ces résultats sont en cours de confirmation [101].

2.6- Sur les complications du diabète

2.6.1- les complications macrovasculaires du diabète

Globalement, de nombreuses études expérimentales ont démontré une relation entre une carence en vitamine D et la survenue de calcifications vasculaires [97].

Plusieurs études cliniques associent le déficit en vitamine D à la mortalité cardiovasculaire. En effets, une diminution de la concentration sanguine de 25(OH)D conduit à la progression de l'athérosclérose et de la rigidité artérielle, et d' autres facteurs de risque cardiovasculaire. Martins et al. [121] ont noté qu'une faible concentration de 25(OH)D est remarquée chez les femmes et les personnes âgées en particuliers. Dans l'étude les 15 000 personnes ont été divisée en quatre groupes en fonction de leur concentration de 25(OH)D; un risque d'HTA multiplié par 1,3, un risque de diabète multiplié par 2, un risque d'obésité multiplié par 2,3 et un risque d'une hypertriglycémie élevée multiplié par 1,4, sont observés chez les personnes avec les concentrations basses (moins de 21 mg/ml) [97].

Cependant, à ce jour, aucun lien entre la supplémentation en vitamine D et les complications cardiovasculaires n'a été démontré. Ainsi, une étude importante sur plus de 30 000 femmes ménopausées s'est intéressée au fait de savoir si une supplémentation en calcium et vitamine D diminue les complications cardiovasculaires [122]. Sur un suivi prolongé de 7 ans, aucune différence n'a été noté significative concernant les décès cardiovasculaires, les infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux, malgré la supplémentation des femmes en carbonate de calcium (500 mg) et de la vitamine D (200 UI) deux fois par jour ou du placebo. Or, des données fournies par la Framingham heart study, notamment celles de Wang et al. [123] ont démontré qu'avec un niveau inférieur à 15 mg/l de sang, le risque d'accidents cardiaque est pratiquement doublé. Ceci dit, la question de l'intérêt de la prise de vitamine D n'est pas définitivement tranchée [97].

2.6.2- les complications micro-vasculaires du diabète

a) Effets néphroprotecteurs de la vitamine D

D'après des études observationnelles, Le calcitriol et ses analogues auraient des effets néphroprotecteurs et antiprotéinuriques [124]. Les études expérimentales ont démontré que la vitamine D a un effet inhibiteur du système rénine-angiotensine et de la voie d'activation du NF- κ B (qui participe à la fibrose rénale) [125].

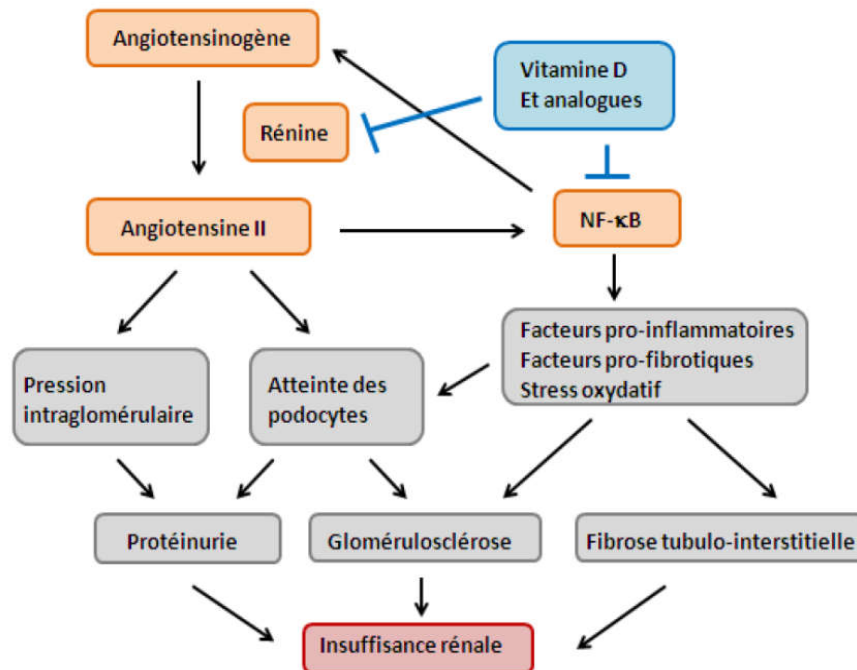


Figure 18 : Effets néphroprotecteurs de la vitamine D[125]

Des études d'observation ont mis en évidence une relation inverse entre le taux de 25OHD et l'albuminurie ou la vitesse de progression vers la dialyse. Les données expérimentales en faveur de l'effet néphroprotecteur de la vitamine D sont les suivantes. Dans des modèles animaux de maladie rénale chronique, les analogues de la vitamine D atténuent la fibrose tubulo-interstitielle et glomérulaire, réduisent le débit de protéinurie, la production de matrice extracellulaire, les marqueurs de transition épithélio-mésenchymateuse et la voie du TGF- β .

Une étude récente, randomisée contre placebo, incluant des patients avec une insuffisance rénale chronique, a montré qu'un traitement par paricalcitol (analogue du calcitriol) diminuait l'albuminurie et les marqueurs de l'inflammation par comparaison au placebo, ceci indépendamment de ses effets hémodynamiques et sur la parathormone [99].

b) la rétinopathie diabétique

L'angiogenèse est inhibée par la vitamine D dont le taux traduit la sévérité de la rétinopathie diabétique (RD). Ceci a été prouvé par plusieurs études [126].

Dans une étude réalisée par le Service d'endocrinologie diabétologie, de l'hôpital militaire de Tunis, en Tunisie, incluant Quatre-vingt patients diabétiques, les sujets diabétiques avec rétinopathie présentait un taux de la vitamine D (25(OH) D3) plus faible que les sujets diabétiques sans rétinopathie. Une relation entre la valeur de la 25 (OH) D3 et le degré de la sévérité de la rétinopathie a été démontré; les patients atteints de RD proliférante avaient un taux de la vitamine D plus faible que les 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 [126].

Une autre étude incluant 581 patients diabétiques de type 2, a relevé une corrélation entre la diminution de la 25(OH) D3 et l'existence d'une rétinopathie diabétique proliférante. Les mêmes auteurs ont noté que la baisse de la 25(OH) D3 est corrélée au nombre de complications micro-vasculaires [127].

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, les patients atteints de diabète de type 2 avec 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 [128].

c) Neuropathie diabétique

Les liens physiopathologiques entre vitamine D et fonction nerveuse restent à démontrer chez l'homme. Toutefois, chez les animaux la vitamine D est impliquée dans la fonction nerveuse en régulant les taux de neurotrophine et dans l'homéostasie calcique neuronale. Par ailleurs, le déficit en vitamine D est impliqué dans l'ischémie nerveuse via le stress oxydatif et la production de produits avancés de la glycation contribuant ainsi au développement de la neuropathie périphérique [131].

2.7-Sur les facteurs de risque du diabète de type 2

a) L'obésité

L'obésité est un facteur de risque indépendant reconnu de déficit en vitamine D. Selon les études et les critères retenus pour définir le statut en vitamine D, la fréquence des déficits varie entre 21 et 81 % chez l'obèse. Les critères actuellement admis (carence pour des taux de 25OH vitamine D inférieure à 50 nmol/L et insuffisance pour des taux compris entre 50 et 75 nmol/L) rapportent que chez des sujets obèses (IMC moyen : $56,4 \pm 12,3$ kg/m²), la fréquence des carences est de 61 % et celle des insuffisances de 90 % contre respectivement 12 et 32 % chez des témoins appariés pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et l'exposition solaire. Finalement c'est tout l'axe parathyroïde-vitamine D qui est influencé par l'IMC, et l'obésité est associée à un taux accru d'hyperparathyroïdie qui varie de 25 à 50 % selon les études. En définissant l'hyperparathyroïdie par un taux de PTH supérieure à 70 ng/L, on trouve que 49 % des sujets obèses sont en hyperparathyroïdie, contre 2 % pour les sujets témoins [129].

Mécanismes expliquant la carence en vitamine D chez l'obèse : Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer l'association entre l'obésité et l'hypovitaminose D: carence d'apport alimentaire, moindre exposition solaire du fait de la sédentarité ou encore un rétrocontrôle négatif sur la synthèse hépatique de 25OH vitamine D par la 1,25(OH)₂ vitamine D qui est augmentée en cas d'obésité. Il est toutefois démontré que s'ils existent, ces

mécanismes sont secondaires et que des mécanismes spécifiques sont en cause. Il est rapporté dans plusieurs études que les taux circulants de 25OH vitamine D sont corrélés négativement à l'IMC et à l'adiposité et, qu'à l'inverse, les taux de PTH sont corrélés positivement à ces deux paramètres. Les études de régression multiples montrent, après ajustement sur l'âge, l'apport alimentaire et l'exposition solaire, que l'IMC et l'adiposité sont les seuls déterminants des taux circulants de 25OH vitamine D. De plus, chez les sujets obèses, les taux circulants de vitamine D ne diffèrent pas entre les saisons hivernales et estivales, à la différence de ce que l'on observe chez les sujets de poids normaux. Tout cela rend compte d'un métabolisme particulier de la vitamine D au cours de l'obésité. La moindre réponse à l'exposition solaire pourrait être due à une moindre conversion cutanée de la provitamine D3 en prévitamine D3 comme cela est suggéré par les travaux de Wortsman et al.[132]. La deuxième théorie retenue est celle d'une diminution de 50 % de la biodisponibilité de la vitamine D synthétisée par voie cutanée du fait de sa séquestration dans les adipocytes sous cutanés [129].

Conséquences de la carence : Les conséquences chez le sujet obèse du déficit chronique en vitamine D sont débattues. Dans la population générale, le déficit en vitamine D est associé à une augmentation des événements cardiovasculaire et l'augmentation de la PTH est un facteur prédictif indépendant de mortalité cardiovasculaire. Les conséquences métaboliques de l'altération de l'axe parathyroïde-vitamine D chez l'obèse morbide sont plus controversées [129].

b) L'hypertension artérielle

Quelques données, principalement obtenues par des études transversales, relevaient déjà il y a quelques décennies la possibilité d'association entre le taux sérique de 1,25 dihydroxyvitamine D (calcitriol) et la pression artérielle. De très nombreuses études récentes, notamment celle de Phan et Burnier [133], ont montré que chez la souris, la vitamine D, dans sa forme active, serait un régulateur du système rénine- angiotensine et de l'hypertrophie des cardiomyocytes. Plusieurs éléments de preuve, comme dans l'enquête de la National health and nutrition examination survey (NHANES), suggèrent par ailleurs que les niveaux plus élevés de vitamine D, sous la forme active, seraient associés à une faible prévalence de l'HTA

diastolique. Ainsi, dans un modèle de rat hypertendu, l'administration de vitamine D a permis de diminuer la pression artérielle. Les enquêteurs pensent que la large distribution tissulaire des récepteurs de la vitamine D, qui comprend les cellules musculaires lisses vasculaires, l'endothélium et les cardiomyocytes, expliqueraient ces résultats encourageants. L'effet de la vitamine D, selon Phan et Burnier [133], est assuré par l'intermédiaire d'un récepteur à la vitamine D ubiquitaire, qui appartient à la super famille des récepteurs nucléaires [97].

Par ailleurs, plusieurs études ont montré que l'activation du calcitriol in vitro entraînerait directement la suppression du gène codant pour la rénine responsable de la prolifération et de la croissance des cellules musculaires lisses vasculaires, et inhibe également la libération des cytokines inflammatoires. Ainsi, l'absence de récepteurs de la vitamine D aurait pour conséquence une régulation renforcée du système rénine-angiotensine aboutissant à une HTA et surtout à une hypertrophie ventriculaire gauche [97].

Dans les populations plus éloignées de l'équateur, avec moins d'exposition au soleil, a été observée une fréquence plus élevée d'HTA, un phénomène qui a été attribué à la plus forte prévalence de la carence en vitamine D dans les régions avec une exposition moindre à la lumière du soleil. Dans une étude de population souffrant d'HTA, l'exposition aux rayons ultraviolets B, trois fois par semaine pendant trois mois, a entraîné une augmentation de la 25(OH)D de plus de 180 % et la pression artérielle est devenue normale. Tout ceci ouvrirait également un débat sur l'HTA à rénine basse dans les populations vivant sous les tropiques, dont la rigidité artérielle accrue a été démontrée et où, a contrario, il est observé les chiffres tensionnels les plus élevés chez des patients asymptomatiques [97].

Un essai d'intervention par vitamine D et calcium contre placebo montre une réduction de 6 mmHg de la pression artérielle systolique chez des sujets hypertendus [134]. Une autre étude montre une diminution de la pression artérielle par les UVB (ultraviolets B) versus les UVA (ultraviolets A) [135] lorsque les concentrations de 25(OH)D augmentent de 23 ng/ mL à 60 ng/mL sous UVB. Une méta-analyse de 11 essais randomisés avec des dérivés hydroxylés (actifs) de la vitamine D (1,25(OH)₂D ou analogue) ou non hydroxylés (formes natives) confirme la réduction de la pression artérielle systolique de 2 à 6 mmHg chez des patients hypertendus (mais pas chez les normotendus), avec un effet plus important pour les dérivés

non hydroxylés de la vitamine D. Cet effet de réduction de la pression artérielle paraît plus important chez des patients ayant une insuffisance en vitamine D ($25(\text{OH})\text{D} < 32 \text{ ng/mL}$). En revanche, une méta-analyse de 10 essais montre seulement une tendance à une baisse non significative de la pression artérielle systolique et aucun effet sur la diastolique [130].

3) Perspectives thérapeutiques

3.1- Place de la vitamine D dans la prévention du diabète de type 2 et de ses complications

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 [136].

Tableau XV : Indications pour le dépistage d'un déficit en vitamine D[136]

Pathologies	Sujets	Médicaments	Supplémentation en vitamine D
Rachitisme. Ostéomalacie. Ostéoporose. IRC. Insuffisance hépatique. Sd de malabsorption. Fibrose kystique. MICI. Chirurgie bariatrique. Entérite radique . Hyperparathyroïdie. Sarcoidose. 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.

Il est recommandé chez les sujets obèses, des doses deux à trois fois supérieures aux doses prévues pour la population générale de la même classe d'âge. Ainsi, le traitement recommandé pour un déficit est de 6 000 à 10 000 UI/j jusqu'à obtention d'un taux de 30 ng/ml suivi d'une dose d'entretien quotidienne de 3 000 à 6 000 UI. Comme pour tout traitement, surtout dans le cadre de la prévention, il convient de prendre en compte la balance bénéfique/risque si l'on décidait de mettre en place une supplémentation de masse dans nos sociétés où le déficit est si fréquent. Le risque théorique est celui d'une intoxication à la vitamine D mais il est évalué comme quasi-nul. Une supplémentation de 10 000 UI/j pendant

cinq mois ne provoquerait pas de toxicité [137]. Des effets toxiques n'apparaîtraient qu'à une dose de 50 000 UI/j qui pourrait conduire à des taux de 25(OH)D supérieurs à 374 nmol/L, entraînant un risque d'hypercalcémie chronique [138]. Par ailleurs, une intoxication suite à une exposition solaire même excessive n'est pas possible du fait d'une auto-régulation physiologique.

3.2- Quelques études courtes

- La vitamine D pourrait contribuer à la prévention du diabète de type 2, selon une étude australienne [139].

Une étude d'observation a été menée auprès de 5 200 personnes en bonne santé, suivies durant 5 ans. La moyenne d'âge des participants était de 51 ans au début de l'étude. Les chercheurs ont mesuré le taux physiologique de vitamine D (25 hydroxycholecalciférol - 25(OH)D) de chacun des sujets et ont évalué leur apport en calcium à l'aide d'un questionnaire, au début et à la fin de l'étude. Au bout de 5 ans, 199 personnes étaient devenues diabétiques parmi les participants, soit 3,8 % de la cohorte.

L'analyse des résultats indique que les participants qui avaient un taux optimal de vitamine D - 75 (nmol/l) - voyaient leur risque de souffrir du diabète réduit de 44 % à 57 %, comparés à ceux qui présentaient des taux de 40 nmol/l ou moins. L'apport en calcium n'aurait aucune incidence sur l'apparition du diabète de type 2.

Les chercheurs soulignent toutefois que ces résultats ne permettent pas d'établir un lien de cause à effet: on ne peut conclure qu'un apport supplémentaire en vitamine D chez les patients qui ont des taux bas aurait conduit à prévenir l'apparition du diabète. Il est possible que la carence ou l'insuffisance en cette vitamine ne soit pas la cause de la maladie, mais plutôt une manifestation de sa progression [139].

- La vitamine D pourrait aider à réduire la glycémie chez les personnes atteintes de diabète de type 2, selon une étude iranienne [140]. L'essai clinique a été mené auprès de 90 personnes diabétiques qui prenaient, 2 fois par jour durant 3 mois, une boisson au yogourt enrichie ou non en vitamine D. Un premier groupe devait prendre un yogourt à boire ordinaire

contenant naturellement une teneur en calcium de 150 mg et aucune trace de vitamine D. Un second groupe recevait une boisson au yogourt identique, mais enrichie de 500 UI de vitamine D. Le yogourt remis au 3^e groupe était lui aussi enrichi de 500 UI de vitamine D et contenait 250 mg de calcium.

Selon les résultats, les participants qui avaient eu droit à une des 2 préparations enrichies en vitamine D ont bénéficié d'une réduction de leur glycémie sanguine, tandis qu'on a observé une augmentation chez ceux qui prenaient le yogourt à boire ordinaire. Les taux sanguins de sucre avaient augmenté de 16 mg/dl chez ces derniers, tandis qu'ils avaient diminué de 12 mg/dl chez les sujets qui prenaient l'une des 2 préparations enrichies en vitamine D.

Les auteurs rapportent que les participants qui avaient pris le yogourt enrichi avaient en plus perdu, en moyenne, de 1 kg à 2,5 kg durant l'étude, tandis que le poids des autres sujets était demeuré stable. Ils ont noté, chez ceux qui avaient pris de la vitamine D, une baisse significative de l'indice de masse corporelle et des taux de masse adipeuse [140].

➤ Une étude s'est donnée comme objectif de répondre à: «une supplémentation en vitamine D diminue ou non le risque de diabète?». L'essai clinique a été mené auprès des adultes qui avaient au moins 3 critères glycémiques de prédiabète (glycémie à jeun entre 1 et 1,25 g/l, glycémie 2 heures après 75 g de glucose entre 1,40 et 1,99 g/l ou hémoglobine glyquée entre 5 et 6,4 %) et qui n'avaient pas de critère diagnostique de diabète, à recevoir 4000 U/jour de vitamine D3 ou du placebo et cela quelle que soit la concentration basale de 25 OH vitamine D. Le critère d'évaluation principal était le temps parcouru jusqu'à l'apparition d'un diabète.

Un total de 2423 participants a été randomisé: 1 211 dans le groupe vitamine D et 1212 dans le groupe placebo. Au 24^e mois, la concentration moyenne de 25 OH vitamine D dans le sérum du groupe vitamine D était de 54,3 ng/ml (elle était de 27,7 ng/ml au début de l'étude) alors qu'elle était de 28,8 ng/ml dans le groupe placebo (elle était de 28,2 ng/ml au début de l'étude dans ce groupe). Après un suivi médian de 2,5 années, un diabète est survenu chez 293 participants du groupe vitamine D et chez 323 du groupe placebo (9,39 pour 100 personnes/année dans le groupe vitamine D et 10,6 pour 100 personnes/année dans le groupe

placebo). Le hazard ratio pour la vitamine D en comparaison du placebo était de 0,88 (IC 95 % = 0,75 à 1,04 ; p = 0,12). L'incidence des événements secondaires n'était pas différente entre les deux groupes.

Les chercheurs ont conclu : Chez les personnes à risque élevé de diabète de type 2 qui ne sont pas sélectionnées pour une carence en vitamine D, la supplémentation en vitamine D à une dose de 4 000 U/jour ne s'accompagne pas d'une réduction du risque de diabète en comparaison du placebo [141].

➤ Une étude prospective a été réalisée au niveau de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl, Meknès, Maroc, incluant 211 patients Marocains atteints de diabète de type 2 (DT2) afin d'évaluer le lien entre diabète et statut de la vitamine D. Le statut de la Vit D chez ces patients, ainsi que la relation entre le taux sérique de la [25(OH)D] et les différents paramètres cliniques et biologiques ont été étudiés par les réalisateurs de cette étude. Les patients avec DT2 avaient un taux bas de 25(OH)D ($10,95 \pm 6,99$ ng/ml); 52,1 % avaient une carence en Vit D (< 10 ng/ml) et 46,0 % avaient un déficit en Vit D (> 10 à < 30 ng/ml). Il existe une relation inversement proportionnelle entre la concentration sérique de 25(OH)D et le sexe féminin, la durée du diabète, l'indice de masse corporel (IMC). Cette relation est à la limite de la significativité pour l'âge, l'hypertension artérielle, et l'excrétion urinaire d'albumine. Le tabac est aussi un facteur influençant la 25(OH)D. Après analyse de régression multivariée, le sexe féminin, l'âge > 45 ans, et l'IMC > 25 kg/m², étaient indépendamment associés à la carence en Vit D. Les résultats ont révélé une fréquence élevée de la carence et le déficit en Vit D chez les marocains atteint de DT2, en particulier chez les femmes dont l'âge est supérieur à 45 ans, et en surpoids ou obèses, sans être influencés par les paramètres métaboliques et les complications diabétiques et le traitement [156].

➤ Afin d'évaluer le statut de la vitamine D dans une population de diabétiques marocains, d'identifier les différents facteurs déterminant une carence et d'établir les corrélations entre ce statut et les différents paramètres métaboliques, cardiovasculaire et d'équilibre glycémique, une étude rétrospective s'est réalisée, étalée sur sept ans. Les données concernant 366 diabétiques suivis dans le Service d'endocrinologie, CHU Hassan II, Fès, Maroc, dont 286 diabétiques type 2 et quatre-vingt diabétiques type 1, ont été recueillies. Un

déficit en vitamine D a été noté chez 93 % de cette population, une carence en vitamine D (< 10 ng/mL) chez 27,3 %, une insuffisance sévère (entre 10 et 20 ng/mL) chez 56,8 % et une insuffisance modérée (entre 20 et 30 ng/mL) chez 9 %. Les taux de la vitamine D étaient normaux (> 30 ng/mL) chez 6,8 % des sujets. Une corrélation significative était constatée entre le statut de la vitamine D et le sexe, le tabagisme et l'obésité ($p < 0,05$). Aucune corrélation significative n'a en revanche été observée entre le statut de la vitamine D et l'âge, la durée d'évolution du diabète et son type, le déséquilibre glycémique et les complications dégénératives ($p > 0,05$). La vitamine D a été corrigée chez 196 patients (83 %); une amélioration significative de l'hémoglobine glyquée était observée trois mois après traitement: elle passait de 10,73 2,6 % à 7,68 3,3 % après la cure de vitamine D ($p = 0,007$). Les auteurs ont conclu: La prévalence élevée d'insuffisance en vitamine D chez les patients diabétiques du Maroc, pays bénéficiant d'un ensoleillement important, est alarmante. Le déficit en vitamine D est plus marqué chez les femmes et les obèses. La correction de l'insuffisance en vitamine D permet un meilleur équilibre glycémique [142].

3.3- Point sur l'exposition aux UV

a) Recommandations sur l'exposition au soleil

Prendre un bain de soleil serait-il un moyen de se protéger du diabète de type 2 ?

Une exposition solaire régulière des mains, des avant-bras et du visage 15 minutes, deux à trois fois par semaine, pendant les mois d'avril à octobre correspondrait à une dose orale de 3000 UI de vitamine D. En dehors de ces mois, les rayons du soleil n'entraînent pas de production de vitamine D. De plus, les surfaces de peau découvertes sont faibles, excepté le visage, à cette période de l'année. La supplémentation en vitamine D reste alors la meilleure solution pendant l'hiver [138].

L'exposition au soleil doit être raisonnée car le risque de maladies cutanées liées aux UVB n'est pas exclu.

Précautions simples à prendre au soleil

Une exposition prolongée au soleil peut être la cause de certains cancers et des effets néfastes au niveau cutané, oculaire et immunitaire [143].

Des précautions simples s'installent (sont tirées du Sun Wise School Program) [143] :

- **Eviter l'exposition solaire prolongée :**

Il faut limiter l'exposition entre 10 heures du matin et 4 heures de l'après-midi, car à ces heures les UV sont plus forts.

- **Faire attention à l'indice UV**

Eviter la surexposition aux rayons du soleil.

- **Se protéger par l'ombre**

Une fois que les rayons UV sont plus forts, il faut chercher l'ombre, l'exemple de l'arbre, du parasol, tout en sachant qu'ils n'offrent pas une protection totale.

- **Penser à des vêtements protecteurs**

Le chapeau à large bord peut protéger les yeux, les oreilles, le visage et la nuque du soleil. Les lunettes de soleil protègent l'œil contre les lésions oculaires provoquées par les UVA et les UVB.

- **Utiliser l'écran solaire**

Appliquer l'écran sur les parties du corps restant exposées au soleil. Il faut noter que l'emploi de l'écran solaire ne signifie pas qu'il faut prolonger la durée d'exposition.

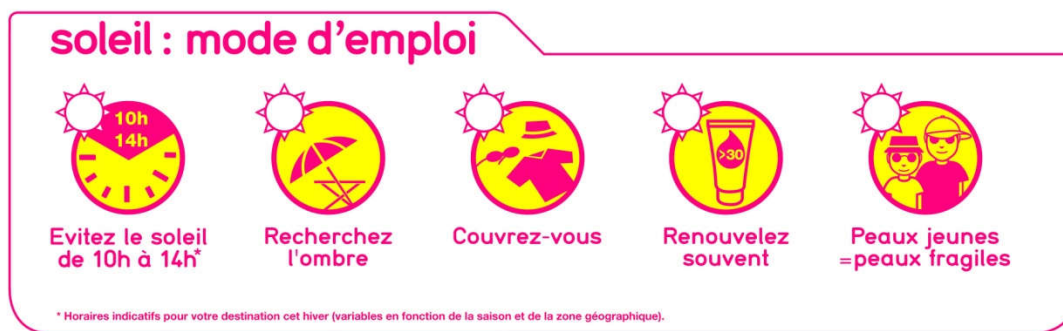


Figure 19 : Programme de prévention du mélanome [138]

b) Lampes UV

En 2010, 13,4% des français déclaraient avoir déjà utilisé des UV artificiels au moins une fois au cours de leur vie, majoritairement des femmes jeunes âgées de 20 à 25 ans. Ces lampes de bronzage ne sont pas équivalentes au soleil car elles utilisent principalement des UVA et certains des UVB en petite quantité. L'innocuité de ces lampes reste à démontrer. Parmi les nouveaux cas de mélanomes cutanés en France, 4,6% seraient attribuables aux cabines de bronzage. De plus, le vieillissement prématuré de la peau a largement été prouvé. Elles peuvent également être responsables d'atteintes oculaires et de brûlures cutanées.

La réglementation française en vigueur aujourd'hui donne un cadre aux contrôles des appareils de bronzage artificiel, fixe des valeurs limites d'éclairement énergétique maximal délivré par les appareils et en interdit l'accès aux mineurs. Cependant, la nature même du rayonnement émis par les cabines, les doses élevées d'UV autorisées, les restrictions d'usage peu contraignantes, ainsi que le manque de moyens techniques et humains des services de contrôle, ne permettent pas de garantir un total respect de la réglementation et une innocuité de cette méthode pour les personnes.

Il en va donc aux professionnels de santé d'avertir les patients sur les méfaits de ces lampes et de dénoncer un certain nombre d'idées reçues. Parmi ces dernières, il faut insister sur le fait

que les lampes UV ne préparent pas à une exposition au soleil pour éviter le coup de soleil, qu'elles n'augmentent pas les taux de vitamine D et donc qu'elles ne sont pas une alternative thérapeutique aux pathologies liées à un déficit en vitamine D [144].

4) Rôle du Pharmacien d'officine

4.1- Dans la prise en charge du patient diabétique de type 2

Le rôle du pharmacien est le conseil du patient, son suivi pour l'aider à bien gérer et prévenir les maladies notamment le diabète de type 2. Le pharmacien est le professionnel de santé le plus souvent au contact avec les patients, il peut recueillir facilement les informations sur le patient, maintenir son suivi (apparition de complications aiguës ou chroniques), expliquer le traitement prescrit ... [145].

4.1.1- Le dépistage à l'officine

En France ; Suite à l'arrêté du 1 août 2016, les pharmaciens d'officines ont le droit d'effectuer le test capillaire d'évaluation de la glycémie. Ce test se fait dans un cadre légal publié au journal officiel tout en respectant une démarche qualité pour le professionnel de santé (traçabilité, formation, respect des recommandations fabricant et communication appropriée avec le patient) [146].

Les valeurs obtenues permettent de soupçonner l'existence du diabète en cas d'hyperglycémie [147]:

- Glycémie $>$ ou égale 1,26 g/L ou $>$ ou égale 7 mmol/L à jeûn depuis au moins 8h vérifiée à deux reprises.
- Glycémie $>$ 2 g/L ou $>$ 11 mmol/L à n'importe quel moment de la journée.

Le patient est ensuite invité à aller consulter son médecin traitant afin de réaliser une prise de sang. Les conseils hygiéno-diététiques lui sont également promulgués.

4.1.2- Les règles hygiéno-diététiques

L'alimentation du diabétique joue un rôle essentiel dans l'équilibre du diabète au même titre que les traitements et l'activité physique. Toute prise en charge du diabétique de type 2 débute

donc par la mise en place de mesures hygiéno-diététiques. Ces règles s'articulent autour d'une réduction du poids corporel, d'un sevrage tabagique et d'une activité physique régulière [148].

a) Les habitudes alimentaires

Le patient doit être sensibilisé au fait que les changements d'habitudes alimentaires devront être pérennes afin d'optimiser les résultats liés à son traitement.

Pour une alimentation équilibrée:

- Protéines : 12 à 15 % de l'apport énergétique total (AET).
- Glucides : 50 à 55 % de l'AET avec deux tiers de glucides complexes et un tiers de glucides simples.
- Lipides : 30 à 35 % de l'AET avec un rapport optimal oméga 6/ oméga 3 = 5.

Une couverture optimale en acides gras essentiels notamment polyinsaturés (oméga 3), tout en veillant à respecter un apport suffisant en glucides et en protéines de bonne valeur biologique. Il convient de programmer une perte de poids progressive (5 à 10 %) qui permettra une diminution de l'insulinorésistance, donc une meilleure réponse aux traitements. Il existe autant de prises en charge diététiques que de patients. Ce programme doit donc correspondre aux caractéristiques physiologiques et aux habitudes de vie individuelles, aux coutumes familiales ou religieuses, et à l'activité professionnelle (travail physique ou travail de bureau) [148].

b) Les règles hygiéno-diététiques de base

Les principales recommandations hygiéno-diététiques doivent être rappelées au patient diabétique de type 2 qui doit particulièrement savoir éviter une hypoglycémie [148]:

- ✓ faire trois repas par jour +/- une collation selon l'activité physique;
- ✓ ne pas sauter de repas;
- ✓ surveiller son poids régulièrement (pas plus d'une fois par semaine et toujours dans les mêmes conditions);

- ✓ boire régulièrement tout au long de la journée, au minimum 1,5 litre sous différentes formes;
- ✓ pratiquer une activité physique régulière (marche, jardinage, natation...), 30 minutes par jour ou deux heures par semaine;
- ✓ peser les féculents et le pain dans les premiers temps pour s'assurer d'un bon apport en glucides complexes;
- ✓ réduire la consommation de graisses saturées (mauvaises graisses) qui ont un rôle néfaste en augmentant le taux de cholestérol; ces produits ne contiennent pas de glucides mais favorisent la prise de poids s'ils sont consommés en excès;
- ✓ réduire la consommation de sucres rapides (bonbons, chewing-gums, confiture, chocolat, sodas, pâtisseries, alcool).

c) Une alimentation variée

Il est possible de varier son alimentation dès lors que les équivalences glucidiques entre des aliments d'un même groupe sont connues [148].

d) La notion d'index glycémique

Plus un aliment glucidique a un index glycémique (InG) élevé, plus sa consommation a pour effet d'accroître la glycémie du patient. Les aliments ayant ainsi un InG supérieur à 70 (celui du glucose étant de 100) doivent être limités. L'InG d'un aliment peut toutefois se voir augmenté s'il lui est conféré une texture hachée ou moulinée. De même si l'aliment subit une cuisson prolongée, sa digestion sera plus rapide et la glycémie plus élevée. L'InG d'un aliment dépend également de la composition du repas. La présence de protéines et de lipides (molécules plus longues) au sein d'un même repas a pour effet de ralentir la digestion et de limiter la réponse glycémique de la prise alimentaire dans sa globalité [148].

4.1.3- Prise en charge médicamenteuse

4.1.3.1- Antidiabétiques autres que l'insuline

a) Indication et bénéfices

Biguanide : La metformine constitue la classe médicamenteuse de référence des ADO afin de traiter le diabète de type 2. Elle peut diminuer ou normaliser l'hyperglycémie chez le diabétique quelque soit son niveau pondéral, son âge, et la durée du diabète (diminution de

l'HbA1c de l'ordre de 1 à 1.5%). Son avantage est le fait d'être le seul antidiabétique oral qui a fait la preuve en monothérapie ainsi qu'elle permet une réduction de mortalité cardiovasculaire dans le DT2, comme elle ne provoque pas la prise de poids même si elle est associée à un traitement du diabète qui favorise la prise de poids. Elle a aussi l'avantage de ne pas provoquer d'hypoglycémie [151].

Les sulfamides hypoglycémiantes : peuvent diminuer ou normaliser l'hyperglycémie chez le diabétique de type 2 quelque soit son poids (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1 à 1.5%). Si un sulfamide n'a pas donné un résultat à dose maximale ça ne sert à rien de le changer par un autre sulfamide. Il ne faut jamais associer un sulfamide à un glinide [151].

Les glinides : La répaglinide constitue la molécule de cette classe thérapeutique. Elle augmente l'insulinosécrétion avec une action plus rapide et un pouvoir hypoglycémiant proche de celui des sulfamides hypoglycémiantes (diminution de l'HbA1c de l'ordre de 1%).

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales : Ils ont un pouvoir hypoglycémiant de l'ordre de -0.5 à -1% d'HbA1c. Ils sont actifs sur la glycémie post prandiale.

Les inhibiteurs de la DPP-4 : En cas d'inefficacité de la monothérapie (par metformine), on passe à la bithérapie (metformine + DPP-4). Les inhibiteurs de la DPP-4 sont appelés aussi gliptines permettent une réduction de la glycémie à jeun et postprandiale. Sitagliptine, linagliptine, saxagliptine et vildagliptine sont les molécules existantes, mais seule la Sitagliptine est commercialisée au Maroc. Sa dose journalière recommandée est 100mg [151].

Les agonistes du GLP-1 : S'ils n'ont pas d'effet en monothérapie, on passe à la bi ou trithérapie. Cette classe contient 2 molécules sous forme de solution injectable : L'Exenatide (non commercialisé au Maroc) et la Liraglutide (en cours d'AMM au Maroc).

b) Effets indésirables

Biguanide : Les professionnels de santé conseillent la prise de la metformine au cours de repas pour éviter les effets indésirables. L'acidose lactique est le principal effet indésirable de cette classe. D'autres effets peuvent survenir tels que: diarrhée, perte d'appétit, nausées.

Les sulfamides hypoglycémiantes : Le principal effet indésirable de cette classe est l'hypoglycémie qui est le plus souvent grave et plus prolongée que celle observée lors d'insuline. Les facteurs de risque de survenue d'hypoglycémies sont l'âge, l'insuffisance rénale, prise d'alcool, exercice physique inhabituel, prise de certains médicaments tels que Miconazole, Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion..., suppression d'un repas, malnutrition.... [151].

Les glinides : La répaglinide présente l'hypoglycémie comme effet secondaire principal mais avec une fréquence faible par rapport aux sulfamides hypoglycémiantes. Les sujets âgés et insuffisants rénaux peuvent utiliser la répaglinide pour se traiter mais avec prudence. En cas d'insuffisance hépatique ou grossesse, la repaglinide est contre indiquée.

Les inhibiteurs des alpha-glucosidases intestinales : Ils présentent des effets tolérables qui peuvent même disparaître avec le temps. Ces effets sont souvent digestifs ; diarrhée, inconfort intestinal, météorisme, flatulence.

Les inhibiteurs de la DPP-4 et Les agonistes du GLP-1 : Les effets de cette classe sont observés au début du traitement. Vu que les molécules existantes sont sous forme de solution injectable, elles peuvent induire des rougeurs ou des prurits au niveau du site d'injection. Les troubles digestifs ainsi que les infections des voies respiratoires hautes peuvent être observables [151].

c) Interactions médicamenteuses

L'association de certains médicaments avec les ADO peut modifier l'équilibre glycémique, en induisant une hyper ou une hypoglycémie.

Parmi les médicaments qui peuvent induire l'hyperglycémie : Les diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide...) les thiazidiques (hydrochlorothiazide, altizide..), les béta-2 sympathomimétiques (salbutamol, terbutaline..), les hormones thyroïdiennes, les glucocorticoïdes, les immunosuppresseurs, les neuroleptiques et les antirétroviraux. .

Certains médicaments peuvent diminuer la tolérance au glucose tels que les progestatifs, la testostérone..., d'autres peuvent diminuer la libération d'insuline tel que le diazoxide [149].

Les médicaments donnant une hypoglycémie sont : les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de sérotonine), la quinine, les salicylés à dose élevée, le tramadol, l'alcool, certains antibiotiques (fluoroquinolone, tétracycline, trimétoprime-sulfaméthoxazole) . Il faut faire attention lors de la prise des bêta-bloquants (surtout les non cardiosélectifs) et les antihypertenseurs centraux car ils peuvent masquer les signes d'une hypoglycémie [149].

Tableau XVI : Tableau récapitulatif des Antidiabétiques autres que l'insuline[149]

Famille	Baisse HbA _{1c}	Mode d'action	Principaux effets indésirables et interactions médicamenteuses	Moment de prise
Biguanide	1-2%	Retarde l'assimilation des glucides et des lipides au niveau de l'intestin Inhibe la production de glucose hépatique Diminue l'insulino-résistance hépatique et musculaire →Augmentation de l'utilisation des glucides par les tissus	Troubles digestifs +++ surtout au début du traitement (effet diminué si introduction progressive) Risque d'acidose lactique : attention chez les insuffisants rénaux (même modérés), hépatiques et respiratoires, attention à l'alcool et aux produits de contraste iodés	Pendant ou à la fin du repas
Sulfamides hypoglycémisants	1-2%	Action direct sur les cellules béta-pancréatiques → sécrétion d'insuline Inhibe la production de glucose hépatique Stimule la glycogénogénèse Augmente le nombre de transporteur actif du glucose →Augmentation de l'utilisation des glucides par les tissus	Hypoglycémie : Attention chez les insuffisants rénaux et hépatiques sévères. Troubles digestifs, cutanées, hématologiques et hépatiques, hyponatrémie, effet antabuse Prise de poids (cause : sécrétion d'insuline + resucrage en cas d'hypoglycémie) Nombreuses interactions avec les inhibiteurs enzymatiques (Miconazole, Fluconazole) et autres (Glinides, Bactrim®,...)	Avant le repas (le matin en 1 prise ou avant chaque repas)
Glinides	0,5-1%	Action directe sur les cellules béta-pancréatiques → sécrétion d'insuline	Hypoglycémie : surtout si saut de repas Troubles digestifs, visuelles, hépatiques Prise de poids (cause : sécrétion d'insuline + resucrage en cas d'hypoglycémie) Echec secondaire Nombreuses interactions avec les inhibiteurs enzymatiques	Avant chaque repas (action brève)
Inhibiteurs des alpha glucosidases	0,5-1%	Liaison aux alpha-glucosidases	Troubles digestifs (effet diminué si introduction progressive) Augmente les enzymes hépatiques → contre indication avec les insuffisants hépatiques	Début du repas
Analogues de la GLP-1	1%	Liaison au récepteur GLP-1 sur les cellules béta-pancréatiques : Perte de poids (diminution de la vidange gastrique et de la sensation de faim) Augmente l'insulino-sécrétion Diminue la sécrétion de glucagon, Diminue la fabrication de glucose par le foie	Troubles digestifs : (effet diminué si introduction progressive) Réaction au point d'injection Thyroïdite, pancréatite aigue Nombreuses interactions médicamenteuses par diminution de l'absorption des médicaments par voie orale	Byetta® : max 1 heure avant le repas. pas après. 2 ^{ème} injection espacée d'au moins 6 heures. Victoza® : 1 injection par jour à la même heure
Inhibiteurs de la DPP4	<1%	Inhibe l'enzyme DPP4 responsable de la dégradation de GLP-1	Troubles digestifs : (effet diminué si introduction progressive) Infections respiratoires, affections rhumatismales	1 ou 2 fois par jour

4.1.3.2- Linsuline

a) Indications

L'insulinothérapie est le traitement de choix des diabétiques de type 1. Elle est utilisée chez les diabétiques de type 2, en cas de [149]:

- Grossesse
- HbA1c $\geq 8\%$ même si le patient avait une polythérapie par les ADO associés à des mesures hygiéno-diététiques.

b) contre-indications

L'insuline est contre indiquée lors d'une hypoglycémie ou en cas d'hypersensibilité à l'insuline ou à l'un des composants [149].

c) Effets-indésirables et interactions médicamenteuses

Les principaux effets indésirables de l'insuline sont l'hypoglycémie ou la prise de poids (surtout dans les premiers mois).

L'apparition de l'hypoglycémie due à un surdosage en insuline, prise d'aliment insuffisante, activité physique inhabituelle, abus d'alcool... Si l'apport du sucre était tardif, des symptômes d'hypoglycémie se présentent (sensation de faim, agressivité, somnolence, diplopie, palpitation, sueurs, fatigue, pâleur, troubles de la concentration, de la coordination motrice ou de la parole). L'hypoglycémie peut évoluer vers le coma hypoglycémique [149].

Au niveau des points d'injections peuvent apparaître une rougeur, un œdème, un prurit ou encore des lipodystrophies (anomalies du tissu adipeux). Il est recommandé de décaler les sites d'injection afin d'éviter le remaniement du tissu adipeux sous-cutané. On peut observer une éruption généralisée sur tous le corps réunie d'autres symptômes (dyspnée, tachycardie, hypotension artérielle), c'est ce qui oblige la prise d'un antihistaminique, voire de l'adrénaline et des glucocorticoïdes.

L'hypokaliémie et les troubles de l'acuité visuelle représentent d'autres effets indésirables de l'insuline [149].

Les médicaments susceptibles d'augmenter ou de diminuer la glycémie cités avant sont les mêmes qui présentent des interactions médicamenteuses avec l'insuline.

4.2- Dans la prise en charge du patient déficitaire en vitamine D

Afin d'ajuster les schémas d'attaque et d'entretien de la supplémentation, il faut connaître la valeur du début, pour avoir un taux optimal de 25-(OH)- vitamine D et donc l'obtention de l'objectif thérapeutique [28].

4.2.1- Conseils du pharmacien

4.2.1.1- Exposition solaire : La personne doit soit :

- S'exposer tous les jours, bras et jambes entre 10h et 15h au printemps, été et automne pendant 5 à 10 minutes [13].

- S'exposer trois fois par semaine, tête et bras exposés pendant 10 minutes [13].

Le pharmacien doit signaler au patient les facteurs influençant la synthèse de la vitamine D (l'âge, écran solaire, vêtements..).

4.2.1.2- Aliments contenant naturellement de la vitamine D (Tableau 1)

4.2.1.3- Expliquer les causes du déficit autres que l'exposition solaire et Aliment

Il existe des pathologies (maladie inflammatoire intestinale, insuffisance pancréatique, insuffisance rénale, stéatorrhée..) et des traitements (certains anticonvulsivants tels que la carbamazépine, la phénytoïne ...) qui peuvent interférer avec l'absorption, la métabolisation, ou la distribution de la vitamine D [150].

4.2.1.4- Pathologies dues à un déficit en vitamine D

a) Pathologies squelettiques

- **Chez l'enfant**

Le rachitisme correspond à une insuffisance de minéralisation de l'os et du cartilage, donnant des déformations osseuses touchant le squelette, des troubles respiratoires et une tétanie. Le

rachitisme est causé soit par un manque en vitamine D, soit lié à une résistance à la vitamine D, soit encore à une maladie hépatique ou rénale. [150].

- *Chez l'adulte*

L'ostéomalacie est une décalcification osseuse induite par la réduction de la minéralisation.

Une ostéoporose est définie par une masse osseuse basse et une détérioration de l'architecture microscopique du tissu osseux d'où un risque élevé de fractures. L'ostéoporose se présente sous 2 formes, elle peut être primaire (post-ménopausique 'Type I', sénile 'Type II'), ou secondaire à un déficit d'hormones sexuelles, un excès d'hormones thyroïdiennes, une élévation de la résorption osseuse, une ostéomalacie, une maladie inflammatoire, une anorexie... [150].

- b) Pathologies extra-squelettiques*

Plusieurs études ont traité le lien entre un taux sérique en vitamine D bas et différentes pathologies telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires, la sclérose en plaques, le cancer et les maladies respiratoires. Un lien a été établi. Les résultats d'autres études randomisées contrôlées ont montré que la morbi-mortalité liée aux pathologies vasculaires n'est pas réduite lors d'une supplémentation en vitamine D plus au moins calcium [150].

4.2.2- Interactions médicamenteuses

- Le métabolisme de la vitamine D est diminué par des inducteurs enzymatique tels que; la rifampicine (antibiotique antituberculeux), les anticonvulsivants (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne...) [47].

- L'assimilation de la vitamine D est réduite lors de l'association concomitante de l'orlistat (traitement de l'obésité) [47].

- l'association : Calcium - vitamine D peut avoir certaines interactions avec :

* La digoxine (cardiotonique) donnant un trouble du rythme. Il faut un contrôle de l'ECG et de la calcémie [48].

* Glucocorticoïdes en diminuant l'absorption du calcium et en inhibant l'hydroxylation de la vitamine D [48].

* Tétracyclines VO, biphosphonates, estramustine, fer, fluorure de sodium : Diminution de l'absorption digestive des tétracyclines, biphosphonates, estramustine, fer, fluorure de sodium. Il faut décaler les 2 médicaments de 2h d'intervalle [48].

* Diurétiques thiazidiques: Risque d'hypercalcémie par diminution de l'élimination urinaire du calcium [48].

4.2.3- contre indications

La supplémentation en vitamine D est contre indiquée lors des poussées de granulomatose (petites tumeurs inflammatoires), ainsi que lors d'une hypercalciurie ou calculs rénaux à base de calcium [47].

4.3- Dans la prise en charge du déficit en vitamine D et le diabète de type 2

A l'officine, il est difficile de faire le lien entre les prescriptions de vitamine D et le diabète. Cependant, on peut constater que de très nombreuses ordonnances comportent une prescription de vitamine D. Une des spécialités que l'on retrouve fréquemment dans le monde est le Colécalciférol [138].

Le pharmacien d'officine est en première ligne dans la chaîne de soins. Par sa proximité et la fréquence des rencontres avec le patient (tous les 1 à 3 mois) lors du renouvellement des ordonnances, il est l'un des contributeurs à l'amélioration de l'adhésion thérapeutique du patient, si importante dans les maladies chroniques telles que le diabète, que ce soit au travers de l'aide à la compréhension de la maladie et des traitements, de la promotion du bon usage du médicament, de l'apprentissage des techniques de prise des médicaments et d'autosurveillance glycémique, ou encore du soutien des patients au quotidien [152].

Il est recommandé à tous diabétiques de faire les analyses de la vitamine D.

En officine, le pharmacien doit répondre à n'importe quelle question posée par le patient :

Est-ce que la prise de la vitamine D est obligatoire le matin?

Réponse : cela n'a pas d'importance .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 [41].

Avec quelle boisson je dois la prendre ?

Réponse : avec de l'eau, du jus d'orange ou encore pure, l'absorption est la même.

Est-ce que ça énerve ?

Réponse : non, la vitamine D n'a pas de propriété psychostimulante, au contraire, elle aurait un effet régulateur de l'humeur selon certaines études [153,154].

Lieux d'injection de l'insuline ?

Réponse : L'insuline doit être injectée dans les tissus sous-cutanés au niveau de la paroi antérieure de l'abdomen (tout en évitant la zone située autour du nombril), les régions antéro-externes des cuisses, les régions supéro-externes des fesses et les faces antéro-externes des bras[155].

L'absorption est plus rapide par la paroi abdominale puis par ordre décroissant, les bras, le haut des fesses et des cuisses.

Il faut changer régulièrement l'emplacement des injections pour prévenir les lipodystrophies pouvant perturber la résorption de l'insuline [155].

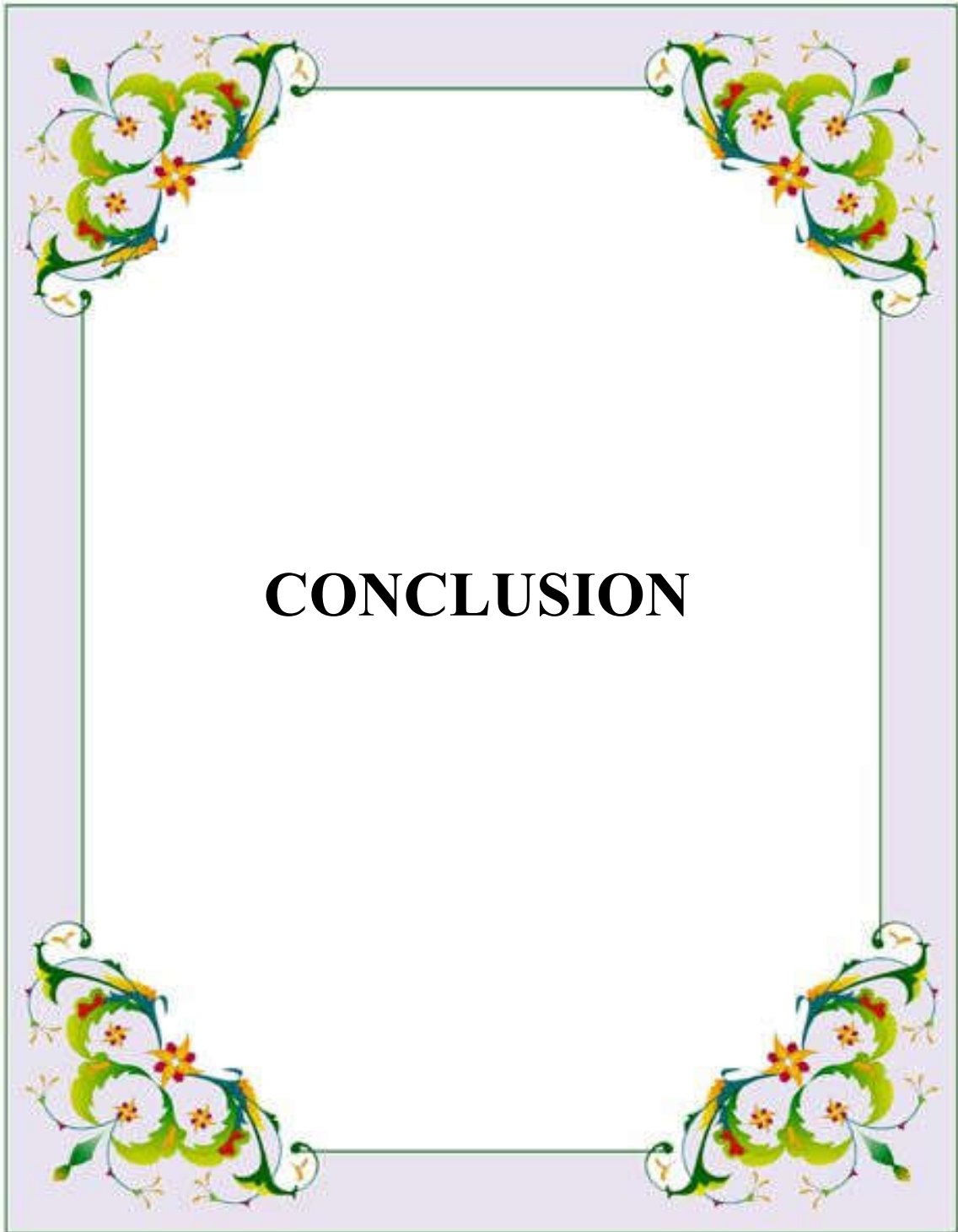
L'insuline permettra de garder ma glycémie normale, ça va pas provoquer un risque ?

Réponse : L'insuline provoque un risque d'hypoglycémie. Tout patient diabétique traité par l'insuline devra connaître les symptômes de l'hypoglycémie, informer son entourage de ce risque et porter sur soit une carte ou un bracelet d'identification portant les informations nécessaires le concernant [155].

Hiérarchie des réponses physiologiques à l'hypoglycémie: sueur, pâleur, sensation de faim, paresthésies, tachycardie, palpitations, tremblements, anxiété, agressivité, crampes abdominales.... Puis: faiblesse, somnolence, mal de tête, vertiges, difficulté de se concentrer,

confusion, impression de chaleur, désarticulation de la parole, comportement bizarre, troubles de la vue et perte de conscience.

Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par administration orale de glucose ou de produits sucrés. Il est donc recommandé aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux quelques morceaux de sucre, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit sucré [155].



La prévalence de l'insuffisance et de la carence en vitamine D est importante dans toutes les populations, cela exige des suppléments recommandés par les autorités de santé.

Actuellement, La connaissance de la physiologie de la vitamine D a considérablement progressé ce qui met en valeur ses effets. Elle est considérée non seulement comme une hormone qui prévient du rachitisme et de l'ostéomalacie mais aussi une hormone qui joue un rôle important dans la santé globale (effet osseux et extra-osseux). Dans ce contexte, un lien a été découvert entre la vitamine D et le diabète de type 2.

Plusieurs études ont démontré que même dans un pays bien ensoleillé comme le nôtre, la prévalence de l'hypovitaminose D était très élevée. Cela veut dire en d'autres termes que ce phénomène n'est pas uniquement l'apanage des pays peu ensoleillés, il est paradoxalement également fréquent dans les pays où l'ensoleillement peut être important. Ceci s'explique en grande partie par l'éviction de l'exposition au soleil (protection excessive, style vestimentaire), exacerbée par un apport alimentaire pauvre en vitamine D, le tout concourant au caractère très étendu de cette « épidémie » au plan géographique.

Le diabète de type 2 devient un véritable fléau mondial. Il ressort un besoin urgent d'une approche innovante dans la prévention et le traitement afin de réduire l'hyperglycémie, de ralentir non seulement le développement de complications micro- et macro-vasculaires, mais également d'atténuer ses effets délétères sur les cellules bêta pancréatiques.

Il existe toujours des études en cours pour la relation entre le diabète de type 2 et la vitamine D mais jusqu'à maintenant il n'y a pas de recommandations.



RESUME

Titre : Diabète de type 2 et déficit en vitamine D

Auteur : ELABRIDID Chaima

Directrice de thèse : Professeur Saïda TELLAL

Mots clés : Vitamine D, Diabète de type 2, Déficit, Prévention, Prise en charge.

La vitamine D a toujours eu une place à part dans l'histoire de la vitaminologie. Elle figure ainsi souvent dans les thématiques de recherche et la littérature scientifique s'enrichit chaque jour de nouvelles données la concernant. Elle peut être dosée par des méthodes recommandées afin d'évaluer l'état du patient. 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 systèmes, cardiovasculaire, endocrinien et immunitaire. C'est ainsi qu'un lien a été évoqué entre la vitamine D et le diabète de type 2.

Le diabète de type 2 dans sa forme « commune » est une maladie multifactorielle. L'hyperglycémie est due à une production glucosée hépatique excessive et à une réduction du captage du glucose, liée à une diminution de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité.

Nombreuses études ont montré qu'un déficit en vitamine D est un facteur de risque de survenue du diabète de type 2. Ceci suggère que la vitamine D pourrait contribuer à la prévention du diabète de type 2, comme elle pourrait aider à réduire la glycémie. Les études dans ce sens sont toujours en cours mais jusqu'à maintenant il n'y a pas de recommandations. D'autres recherches sont ainsi nécessaires pour démontrer l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D dans la prévention et le traitement du diabète de type 2.

ABSTRACT

Title: Type 2 Diabetes and Vitamin D Deficiency

Author: ELABRIDDI Chaima

Thesis Director: Professor Saïda TELLAL

Key Words: Vitamin D, Type 2 Diabetes, Deficiency, Prevention, Management.

Vitamin D has always had a special place in the history of vitaminology. It is therefore often included in research topics, and the scientific literature is enriched every day with new data concerning it. It can be measured by recommended methods to assess the patient's condition. It has been recognized for several decades as a major player in bone and calcium-phosphorus metabolism. However, numerous studies have highlighted several extra-bone functions of this vitamin, giving it an essential role in the functioning of several organs and systems, cardiovascular, endocrine and immune. Thus, a link has been suggested between vitamin D and type 2 diabetes.

Type 2 diabetes in its "common" form is a multifactorial disease. Hyperglycemia is due to excessive hepatic glucose production and reduced glucose uptake, linked to decreased insulin secretion and insulin sensitivity.

Numerous studies have shown that vitamin D deficiency is a risk factor for the development of type 2 diabetes. This suggests that vitamin D may help prevent type 2 diabetes, just as it may help lower blood glucose levels. Studies in this area are still ongoing but so far there are no recommendations. Further research is needed to demonstrate the value of vitamin D supplementation in the prevention and treatment of type 2 diabetes.

ملخص :

العنوان: مرض السكري من النوع 2 ونقص فيتامين د

الكاتب: العبريدي شيما

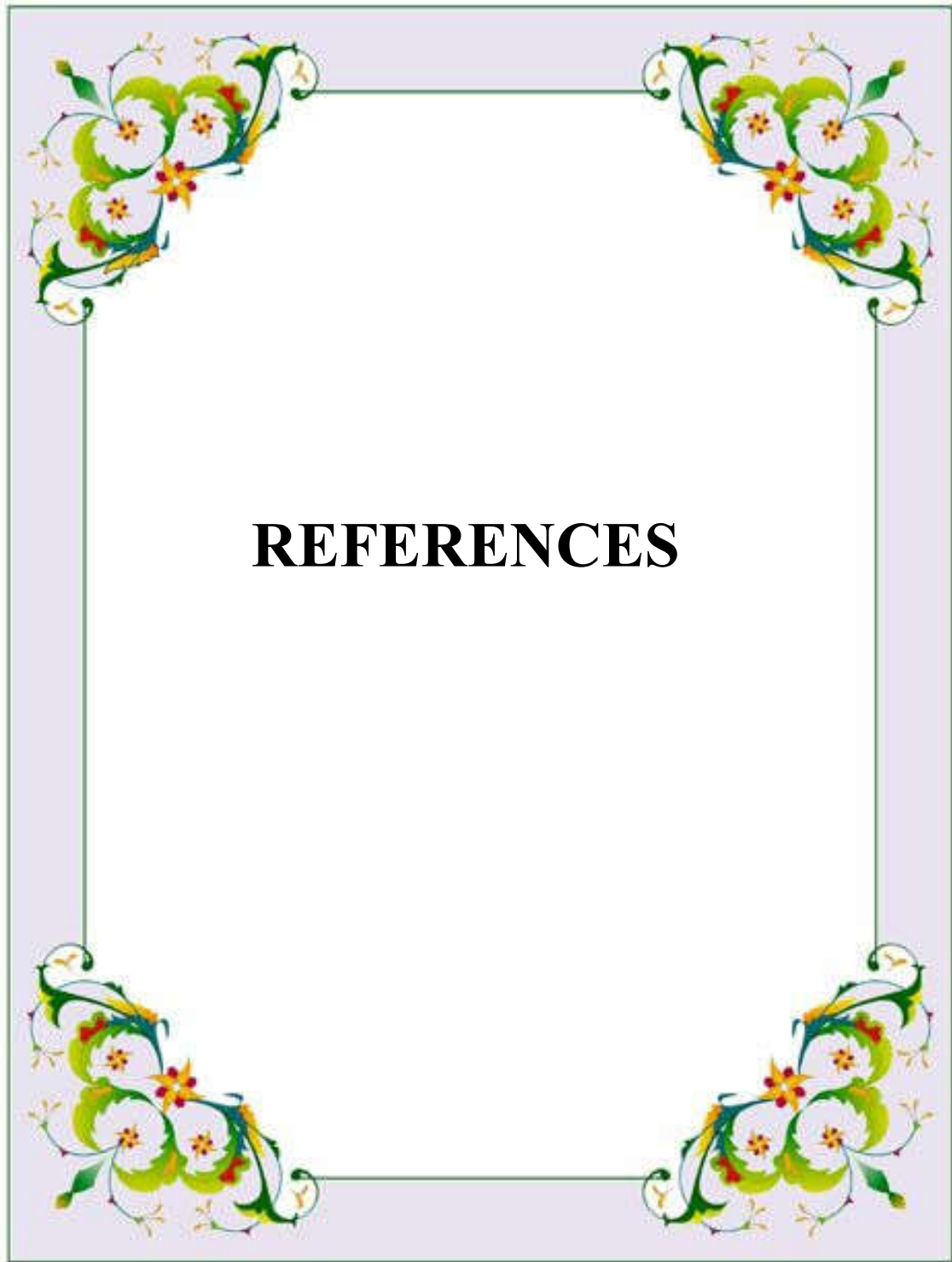
المشرف على الأطروحة: الأستاذة سعيدة طلال

الكلمات المفتاحية: فيتامين د ، داء السكري من النوع 2 ، النقص ، الوقاية ، تدبير.

كان لفيتامين د دائما مكانة خاصة في تاريخ علم الفيتامينات. لذلك غالبًا ما يتم تضمينه في موضوعات البحث ويتم إثراء الأدبيات العلمية كل يوم ببيانات جديدة تتعلق به. يمكن قياسه بالطرق الموصى بها لتقييم حالة المريض. تم التعرف عليه لعدة عقود كالعنصر الرئيسي في استقلاب العظام والفسفوكالس. ومع ذلك ، فقد جعلت العديد من الدراسات من الممكن تسليط الضوء على العديد من الوظائف العظمية الإضافية لهذا الفيتامين ، مما يمنحه دورًا أساسيًا في عمل العديد من الأجهزة والأنظمة ، مثل القلب والأوعية الدموية والغدد الصماء والمناعة. وبالتالي ، تم اقتراح وجود صلة بين فيتامين د ومرض السكري من النوع 2 .

مرض السكري من النوع 2 في صورته "الشائعة" هو مرض متعدد العوامل. يحدث ارتفاع السكر في الدم بسبب زيادة إنتاج الجلوكوز في الكبد وانخفاض امتصاص الجلوكوز ، المرتبط بانخفاض إفراز الأنسولين وحساسية الأنسولين .

أظهرت العديد من الدراسات أن نقص فيتامين (د) هو عامل خطر للإصابة بمرض السكري من النوع 2. وهذا يشير إلى أن فيتامين (د) قد يساعد في الوقاية من مرض السكري من النوع 2 ، حيث قد يساعد في خفض نسبة السكر في الدم. الدراسات في هذا الاتجاه لا تزال جارية ولكن لا توجد توصيات حتى الآن. لذلك ، هناك حاجة إلى مزيد من البحث لإثبات قيمة مكملات فيتامين (د) في الوقاية من مرض السكري من النوع 2 وعلاجه .



- [1] Organization Mondiale de la Santé (OMS), "Diet, Nutrition and the prevention of chronic diseases": <http://www.greenfacts.org/fr/alimentation-nutrition>
- [2] Mallet, E. (2014). Vitamine D. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pédiatrie, 4-002.
- [3] Wacker M, Holick MF. Vitamin D effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5:111-48
- [4] Yetley EA. Assessing the vitamine D status of the US population. *Am J Nutr* 2008; 88:558S.
- [5] 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.
- [6] Delhoménie M. La vitamine D. *Pratique en nutrition*. 2011, 25 : 44-47.
- [7] Holick Michael F. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 1995; 61, no 3: 638S-645S.
- [8] J.-C. Guillaud. Vitamines liposolubles (A, D, E et K). EMC - Endocrinologie-Nutrition 2009:1-21 [Article 10-540-A-10]
- [9] Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3): 266-81.
- [10] I.ALILOU, S.SAFI, Y.BAMOU,..All. Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques type 2.2013, Université MOHAMMED V- Souissi. FMPR. Thèse N°240 RABAT, page 6
- [11] Tsiaras William G. and Martin A. Weinstock. Factors influencing vitamin D status. *Acta dermato-venereologica*; 2011,91: 115-124.
- [12] Garabédian M. La vitamine D: pour qui et à quelle dose? *Nutri-doc*. 2011, 92.
- [13] BRIOT Karine, AUDRAN Maurice, CORTET Bernard, et al. Vitamine D: effet osseux et extra-osseux; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale* ; 2009. 38,1 : 43-54.
- [14] Vincent A, Bernard F, Jacques C, Marc-Antoine K. Vitamine D : actualité et recommandations *Rev Med Suisse* 2011; 7:2332-2338.
- [15] http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2013/11/Mallet_metabolismevitD.pdf Consulté le 29 Février 2020.
- [16] De Jaeger, C., & Cherin, P. (2010). Vitamine D : effets sur la santé . *Recommandations de bon usage. Médecine & Longévité*, 2(4), 182–199. doi:10.1016/j.mlong.2010.06.001
- [17] Tissandie E, Gueguen Y, and Souidi, M. Vitamin D: metabolism, regulation and associated diseases. *Medecine sciences: M/S*; 2006. 22(12), 1095.
- [18] Landrier, J.-F. Vitamine D: sources, métabolisme et mécanismes d'action. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* ; 2014, vol. 49, no 6, p. 245-251.
- [19] HEANEY Robert P., HORST Ronald L., CULLEN Diane M., et al. (2009). Distribution et statut de la vitamine D3 dans l'organisme. *Journal de l'American College of Nutrition* ; vol. 28, n ° 3, p. 252-256.

- [20] Eesterle Laure. La vitamine D: nouvelles données. Centre de Recherche et d'Information Nutritionnelles; 2010, vol. 117.
- [21] SOUBERBIELLE Jean-Claude et. COURBEBASSE Marie. Equilibre phosphocalcique: régulation et explorations. Néphrol. ther. 2011
- [22] Bacchetta, J., Ranchin, B., Dubourg, L., & Cochat, P. (2010). Vitamine D : un acteur majeur en santé ? Archives de Pédiatrie, 17(12), 1687–1695.
- [23] HEANEY Robert P., and Michael F. HOLICK. "High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health." Mayo Clinic proceedings; 2006 Vol. 81. No. 3.
- [24] BENHAMOU Claude-Laurent, SOUBERBIELLE Jean-Claude, CORTET Bernard, et al. La vitamine D chez l'adulte: recommandations du GRIO. Presse Med ; 2011, vol. 40, no 7/8, p. 673-82.
- [25] Tai SS-C, Bedner Mary, Phinney Karen W. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-OH D3 and 25-OH D2 in human serum using isotope dilution liquid chromatography tandem mass spectrometry. Analytical chemistry. 2010, 82 : 1942-1948.
- [26] 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
- [27] Yu CK, Sykes L, Sethi M et al. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. Clin Endocrinol (Oxf) 2009;70:685.
- [28] F. Abourazzak, H. Khazzani, S.Mansouri..All Recommandations de la Société Marocaine de Rhumatologie sur la vitamine D chez l'Adulte. Rev Mar Rhum 2016;35: 3-15
- [29] la Tour AT, Wilhelm-Bals A, et Tang EGN, Genève Le point sur la vitamine D
- [30] 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.
- [31] Delhoménie M. La vitamine D. Pratique en nutrition [Internet]. Mars 2011 nt.univangers.fr/article/282692/resultatrecherche/1.
- [32] Everett PC. The prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in a haematology-oncology clinic. Clinical Journal of Oncology Nursing. 2008; 12 (1):33-35 64
- [33] Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S et al. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. Am J Clin Nutr 2008; 88:513S-9S.
- [34] Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al. Effect of Vitamin D on Falls: A Meta-analysis. JAMA 2004; 291:1999-2006.
- [35] Houghton HOUGHTON, Lisa A. et VIETH Reinhold. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. The American journal of clinical nutrition; 2006, vol. 84, no 4, p. 694-697.

- [36] ARMAS Laura AG, HOLLIS Bruce W et HEANEY Robert P. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 2004. 89, no 11: 5387-5391..
- [37] HOLICK, Michael F, BIANCUZZO Rachael M., CHEN Tai C, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.2008; 93:677-681.
- [38] HMAMI F, OULMAATI A, AMARTI A, et al. Surdosage ou hypersensibilité à la vitamine D?. *Archives de Pédiatrie*.2014 ; 21, no 10, p. 1115-1119.
- [39] ISH-SHALOM Sophia, SEGAL Elena, SALGANIK Tina et al. Comparaison de la vitamine D3 quotidienne, hebdomadaire et mensuelle dans les protocoles de dosage d'éthanol pendant deux mois chez les patients âgés ayant subi une fracture de la hanche. *Le Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008; 93 :3430-3435.
- [40] Vieth R. How to optimize vitamin D supplementation to prevent cancer, based on cellular adaptation and hydroxylase enzymology. *Anticancer Res* 2009;29:3675-84.
- [41] Mulligan GA, Licata A. Taking vitamin D with the largest meal improves absorption and results in higher serum levels of 25-hydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res* 2010;25:928-30.
- [42] Heaney RP, Davies KM, Chen TC, et al. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr* 2003;77:204.
- [43] BISCHOFF-FERRARI, H. A. How to select the doses of vitamin D in the management of osteoporosis. *Osteoporosis international*.2007; 18 :401-407.
- [44] BLUM Miriam, DALLAL Gerard E, et DAWSON-HUGHES, Bess. Body size and serum 25 hydroxy vitamin D response to oral supplements in healthy older adults. *Journal of the American College of Nutrition*.2008; 27. 274-279.
- [45] SANDERS KM., STUART Amanda L et al. Vitamine D orale annuelle à haute dose et chutes et fractures chez les femmes âgées: un essai contrôlé randomisé. *Jama*. 2010; 303: 1815-1822.
- [46] SMITH Helen, ANDERSON Fiona et al. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women—a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology*.2007 ; 46 no 12 :1852-1857.
- [47] https://www.doctissimo.fr/html/nutrition/vitamines_mineraux/vitamine_d.htm#interactions Consulté le 5 Mars 2020 .
- [48] <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/calcium-et-vitamine-d> Conduité le 5 Mars 2020 .
- [49] Massi-Benedetti, M. (2002). The Cost of Diabetes Type II in Europe; The CODE-2 Study. *Diabetologia*, 45(7), S1.
- [50] Amuna P, Zotor FB. Epidemiological and nutrition transition in developing countries: impact on human health and development. *Proc Nutr Soc* 2008;67:82-90.
- [51] Benjelloun S. Nutrition transition in Morocco. *Public Health Nutr* 2002;5:135-40.

- [52] Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
- [53] Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, Fedder DO. Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004;27:17-20.
- [54] Stéphane Dalle Diabète : Quelles cibles et quels objectifs ? Institut de Génomique Fonctionnelle, Inserm U1191, UMR CNRS 5203, Université de Montpellier, 141 rue de la Cardonille, 34094 Montpellier, France Reçu le 28 juin 2017
- [55] Michel Rodier ; Définition et classification du diabète. *Endocrinologie - CHU – Nîmes Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique - 2001 - vol.25 - n°2*
- [56] Observatoire Régional de la santé Réunion. *Le diabète*. Ile de La Réunion, France: ORS Réunion; 2015.
- [57] Haute Autorité de Santé. *Guide de parcours de soins: Diabète de type 2*. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2014.
- [58] American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes*. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl. 1). http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full. Consulté le 15 Mars 2020.
- [59] CONSULTATION, OMS Définition, diagnostic et classification du diabète sucré et de ses complications. 1999.
- [60] <https://pepите-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/df3153a3-690c-4b3c-9e4b-ffc53033e8b8> Consulté le 16 Mars 2020 .
- [61] Fédération Internationale du Diabète. *Atlas du diabète de la FID*. 7e éd. Bruxelles: FID; 2015. <URL>:<http://www.diabetesatlas.org/>. Consulté le 30 Jan 2020. ISBN: 978-2-930229-81-2.
- [62] Belhadj, M., Lhassani, H., & Khochtali, I. (2019). *Prise en charge du diabète de type 2 dans les pays du Maghreb : état des lieux*. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 13, eS4–eS7. doi:10.1016/s1957-2557(19)30198-1
- [63] Girard, J. (1999). *Fondements physiopathologiques du diabète de type 2: Diabète de type 2*. *La Revue du praticien (Paris)*, 49(1), 22-29.
- [64] Talbert M, Willoquet G et Gervais R. *guide pharmaco clinique.: Le Moniteur des pharmacies*; 2013: 584- 632.
- [65] Young J. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. 2007
- [66] Monnier L. *Diabétologie*. Elsevier Masson, 2011. 1782 p.
- [67] Unger RH, Zhou YT. Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover. *Diabetes*. 2001, 50 : S118-121.
- [68] Grimaldi A. *Traité de diabétologie*. Flammarion médecine-sciences, 2009. 1044 p.
- [69] Ryder JW, Yang J, Galuska D, et al. Use of a novel impermeable biotinylated photolabeling reagent to assess insulin- and hypoxia-stimulated cell surface GLUT4 content in skeletal muscle from type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 2000, 49 : 647-654.

- [70] Clerk LH, Rattigan S, Clark MG. Lipid infusion impairs physiologic insulin-mediated capillary recruitment and muscle glucose uptake in vivo. *Diabetes*. 2002, 51 : 1138-1145.
- [71] Wens J, Sunaert P, Nobels F, et al. Diabète sucré de type 2 http://rml-liege.be/docs/RBP_Diabete2_recommandations_SSMG.pdf
- [72] National Institute Health and Clinical Excellence. Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38. London, UK: NICE; 2012. :www.guidance.nice.org.uk/ph38. Date de consultation: le 20 Mars 2020.
- [73] Maitrejean M, Deom A. Glucose et hémoglobine glyquée (HbA1c): mesure et référence. Fiche technique 21. 2008. Chêne-Bourg, Suisse: Centre CSCQ/OMS; 2008.
- [74] Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Objectifs du contrôle de la glycémie. *Can J Diabetes* 2013; 37(Suppl 5):394-397.
- [75] Trahair LG, Horowitz M, Chinmay S, and al. Impact of gastric emptying to the glycemic and insulinemic responses to a 75-g oral glucose load in older subjects with normal and impaired glucose tolerance. *Physiol Rep* 2014;2(11):10p.
- [76] Marzouk S, Deom A, Rossier MF. Fructosamine, glucose, HbA1C et glucomètres. Fiche technique 22. 2008. Chêne-Bourg, Suisse: Centre CSCQ/OMS; 2008.
- [77] Jeppsson JO, Kobold U, Barr J, et al. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Approved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:78-89.
- [78] AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'ÉVALUATION EN SANTÉ, et al. Guide méthodologique: comment évaluer a priori un programme de dépistage. Guide pratique. St Denis la Plaine: ANAES, 2004.
- [79] Chanson P., Timsit J. et Charbonnel, B. (2000). Données actualisées de l'UKPDS: implications pour la prise en charge des patients diabétiques de type 2. *Médecine thérapeutique/Endocrinologie*, 2(3), 207-16.
- [80] BALKAU B., LANGE C., CAILLEAU M., et al. Chez qui dépister le diabète de type 2 en France? Un score prédictif issu de l'étude prospective DESIR. *Médecine des Maladies Métaboliques*.2009; 3: 198-202.
- [81] Talbert M, Willoquet G, Gervais R. Guide Pharmaco Clinique. In: GPC 2013: guide pharmaco clinique. Rueil-Malmaison: Le Moniteur des pharmacies; 2013. p. 584- 632.
- [82] Young J. *Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques*. 2007
- [83] Wémeau JL, Vialettes B, Schlienger JL. *Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien*. Paris, France: Masson; 2014. ISBN:9782294715846.
- [84] Rosival V (2014) Interesting Development in the Pathophysiology of Diabetic Ketoacidotic Coma. *J Diabetes Metab* 2014;5(11):455-456. doi:10.4172/2155-6156.1000455.

- [85] Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Risque d'acidocétose diabétique avec les gliflozines, une nouvelle classe d'antidiabétiques oraux. [Communiqué C.B.I.P, Gent, 19 Juin 2015]. <URL>:http://www.cbip.be/Nieuws/Artikel.cfm?welk =717. Consulté le 25 Mars 2020 .
- [86] Raccach D. Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC-Endocrinologie.20041(1): 29-42.
- [87] Schlienger JL. (2013). Complications du diabète de type 2. La Presse Médicale, 42(5), 839-848.
- [88] Organisation mondiale de la santé: Les dix principales causes de mortalité. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/>. Consulté le 28 Mars 2020.
- [89] Préneuf H. Néphropathies diabétiques. EMC—Néphrologie.2011; 1: 1-16.
- [90] SCHEEN A, et Mathieu C. RECOMMANDATIONS 2012 EN DIABÉTOLOGIE Prise en charge de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2: une approche centrée sur le patient. Revue Médicale de Liège.2012; 67(12): 623-631.
- [91] Haute Autorité de santé. Guide parcours de soins–Diabète de type 2 de l'adulte. Mars, 2014, p. 2014-04.
- [92] Masseboeuf N et Bertoglio JB. Nutrition et Diététique et Diabète. Référentiel de bonnes pratiques. Médecine Mal Métaboliques.2014;8: 1-75.
- [93] Duclos M, Oppert JM, Verges B. et all. (2013). Physical activity and type 2 diabetes. Recommendations of the SFD. diabetes and physical activity working group. Diabetes & metabolism, 39(3), 205-216.
- [94] Graillet D, Quipourt V, Bouillet B, et all. (2012). Diabète de type 2 chez le sujet âgé: quelles spécificités?. La Revue de médecine interne, 33(10), 575-579.
- [95] http://www.medecine.ups-tlse.fr/dcem3/module14/diabetologie/Chap05_TRAITEMENT_DIABETE_TYPE%202.pdf Consulté le 4 Avril 2020 .
- [96] https://www.worlddiabetesfoundation.org/sites/default/files/Type_2_CPG_French_0.pdf Consulté le 4 Avril 2020 .
- [97] Nkembe, C.-A., Myara, J., Helft, G., & Blacher, J. (2009). Vitamine D et risque cardiovasculaire. Médecine Des Maladies Métaboliques, 3(3), 247–250. doi:10.1016/s1957-2557(09)74739-x
- [98] SUN Xiaocun et ZEMEL Michael B. Calcium and 1, 25-OHD3 regulation of adipokine expression. Obesity. 2007. 15:348.
- [99] Courbebaisse, M., Souberbielle, J.-C., Prié, D., & Thervet, É. (2010). Effets non osseux de la vitamine D. Médecine/sciences, 26(4), 417–421. doi:10.1051/medsci/2010264417
- [100] WILD Sarah, ROGLIC Gojka, GREEN Anders et al. Prévalence mondiale du diabète: estimations pour l'an 2000 et projections pour 2030. Diabetes care. 2004 ; 27, n ° 5, p. 1047-1053.

- [101] Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2008, 10 : 185-197.
- [102] CHIU Ken C, CHU Audrey GO, Vay Liang W, et al. L'hypovitaminose D est associée à une résistance à l'insuline et à un dysfonctionnement des cellules β . *Le journal américain de la nutrition clinique*. 2004; 79: 820-825.
- [103] Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2010, 33 : 1379-1381.
- [104] Kayaniyil, S., Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care*, 2010: p. 81.
- [105] Nagpal J, Pande JN. et Bhartia A. (2009). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabetic Medicine*, 26(1), 19-27.
- [106] Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial. *The British journal of nutrition*. 2010, 103 : 549-555.
- [107] Schlienger, J.-L., Luca, F., & Griffon, C. (2010). Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 4(5), 558–562. doi:10.1016/s1957-2557(10)70122-x
- [108] Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, et al. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*. 1997, 40 : 344- 347.
- [109] Forouhi NG, Luan J, Cooper A, et al. Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. *Diabetes*. 2008, 57: 2619-2625.
- [110] Gannagé-Yared M-H, Chedid R, Khalife S, et al. Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *European journal of endocrinology*. 2009, 160 : 965-971.
- [111] Zhao G, Ford ES, Li C. Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes. *Diabetes care*. 2010, 33 : 344-347.
- [112] Hyppönen E, Power C. Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity. *Diabetes care*. 2006, 29 : 2244-2246.
- [113] Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA: the journal of the American Medical Association* .2001, 286 : 327- 334.

- [114] Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al. The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Diabetes*. 2001, 50 : 2384- 2389.
- [115] Halse R, Pearson SL, McCormack JG, et al. Effects of tumor necrosis factor-alpha on insulin action in cultured human muscle cells. *Diabetes*. 2001, 50 : 1102- 1109.
- [116] Van EE et Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-OH D3: basic concepts. *Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2005; 97: 93-101.
- [117] Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice. *Endocrinology*. 2005, 146 : 1956-1964.
- [118] Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20. *Endocrinology*. 2002,143 : 4809-4819.
- [119] Christakos S, Barletta F, Huening M, et al. Vitamin D target proteins: function and regulation. *Journal of cellular biochemistry*. 2003, 88 : 238-244.
- [120] Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2003, 17 : 509-511.
- [121] Martins D, Wolf M, Pan D, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007;167:1159-65.
- [122] 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]
- [123] Wang TJ, Judd S and Tangpricha V. (2008). Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *Circulation* ; 1170: 503.
- [124] Li Y-C. Renoprotective effects of vitamin D analogs. *Kidney international*. 2010, 78 : 134-139.
- [125] Sun J, Kong J, Duan Y, et al. (2006). Increased NF-κB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 291 :315-322
- [126] N. Hebaili (Dr) a, A. Jaidane (Dr) b, C. Zouaoui (Dr) b, J. Bousselmi (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.
- [127] 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.
- [128] Luo BA, Gao F and Qin LL. (2017). The association between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies. *Nutrients* ;9(3) :307

- [129] Bouvard, B., Annweiler, C., Sallé, A., Beauchet, O., Chappard, D., Audran, M., & Legrand, E. (2010). Les effets extra-osseux de la vitamine D. *Revue Du Rhumatisme*, 77, A18–A25.
- [130] Cormier, C., & Courbebaisse, M. (2013). Influence de la vitamine D sur le risque cardiovasculaire. *La Presse Médicale*, 42(10), 1364–1370. doi:10.1016/j.lpm.2013.09.002
- [131] Sallé, A. (2018). Le diabète, facteur de dénutrition et de carences en micronutriments ? *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 32(1), 8–21. doi:10.1016/j.nupar.2017.09.002
- [132] Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. (2000). Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American journal of clinical nutrition*, 72(3), 690-693.
- [133] Phan O, Burnier M. Vitamine D et hypertension : quel lien ? *Rev Méd Suisse* 2007;3:2022-4, 2025.
- [134] Pfeifer M, Begerow B, Minne H, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D3 and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1633-7
- [135] Krause R, Buhning M, Hopfenmuller W, Holick M, Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet* 1998;352:709-10.
- [136] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. (2011). Évaluation, traitement et prévention de la carence en vitamine D: un guide de pratique clinique de l'Endocrine Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.96 (7), 1911-1930.
- [137] Vieth R. (2004). Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 89, 575-579.
- [138] Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England Journal of Medicine*. 2007, 357 : 266-281.
- [139] Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ et al. [Serum 25-Hydroxyvitamin D, Calcium Intake, and Risk of Type 2 Diabetes After 5 Years](#). *Diabetes Care*, 34(5):1133-8, mai 2011
- [140] 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.
- [141] Pittas A.G. et al. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019 : DOI : 10.1056/NeJMoa1909906.
- [142] Damoune, I., & Ajdi, F. (2019). Vitamine D et diabète. *Médecine thérapeutique*, 25(2), 148-152.
- [143] https://www.who.int/uv/sun_protection/fr/
- [144] Cabines de bronzage et risque de mélanome - Actualités - Institut National Du Cancer [Internet]. <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/7079>. 25 février 2013.
- [145] http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_BADIA_MELANIE.pdf

- [146] Le dépistage par test capillaire d'évaluation de la glycémie – Ordre National des Pharmaciens Disponible sur : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Le-depistage> Consulté 20 Avril 2020 .
- [147] Journal Officiel de la République Française, arrêté du 1er aout 2016. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000032967712&dateTexte&categorieLien=id>
- [148] Pillon, F., Tan, K., Jouty, P., & Frullani, Y. (2014). Rôle du pharmacien dans la prise en charge du patient diabétique de type 2. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(541), 29–34. doi:10.1016/j.actpha.2014.10.006
- [149] [file:///C:/Users/HP/Downloads/P20143328%20\(6\).pdf](file:///C:/Users/HP/Downloads/P20143328%20(6).pdf) Consulté le 1 Mai 2020 .
- [150] <https://conseil-scientifique.public.lu/dam-assets/publications/examens-laboratoire/vitamine-d-long.pdf> Consulté le 1 Mai 2020 .
- [151] <http://www.anam.ma/upload/document/Diabetedetype2.pdf> Consulté le 1 Mai 2020 .
- [152] Bedhomme, S., Roche, B., Ramin, M., Tauveron, I., & Vennat, B. (2012). Place du pharmacien d'officine dans l'éducation thérapeutique du patient diabétique. *Médecine Des Maladies Métaboliques*, 6(5), 435–440. doi:10.1016/s1957-2557(12)70450-9
- [153] Stio M, Lunghi B, Lantomasi T, et al. Effect of vitamin D Deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on metabolism and D-glucose transport in rat cerebral cortex. *Journal of Neuroscience Research*. 1993, 35 : 559-66.
- [154] Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, et al. Vitamin D as a neuroactive substance: review. *The Scientific World Journal*. 2006, 6 : 125-139.
- [155] https://pharmacie.ma/page/111/dossier_mini_guide_de_linsulinothérapie Consulté le Mai 2020 .
- [156] Safi S, Ouleghzal H, Khaldouni I, Hassikou et all. Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains. *Médecine Des Maladies Métaboliques*.2015: 9 :67–72.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.





قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أهسه بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي.
- أن أبحل أساتذتي اللذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفح.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو احتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي

"والله على ما أقول حميد"



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 94

سنة: 2020

مرض السكري من النوع 2 ونقص فيتامين د أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيدة: العبريدي شيماء

المزادة في 1996/12/5 بمراكش

لنيل شهادة دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: فيتامين د ، داء السكري من النوع 2 ، النقص ، الوقاية ، تدبير.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد: ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرفة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذ في علم الكيمياء الحيوية

مشرف

السيد: ياسين سخسوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد: أحمد كوزي

أستاذ في طب الأطفال