

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD TLEMCEM

FACULTE DE MEDECINE DR. B. BENZERDJEB

Spécialité : Pharmacie



MEMOIRE DE DOCTORAT EN PHARMACIE

**Statut De La Vitamine D Chez Les Enfants Récemment
Diabétiques De Type 1 Hospitalisés Dans Le Service De
Pédiatrie EHS (Mère et Enfant)-Tlemcen**

Soutenu Par :

Asmaa OUASTI

Zeyneb AGUILI

Soutenu le 23 mai devant le jury composé de :

Président :	Pr. S. SMAHI	Professeur Chef service de néonatale
Encadreur :	Dr. CH. ELMEZOUAR	Maitre assistante en pédiatrie
Co-encadreur:	Dr. L. HENAOUI	Maitre de conférence B en épidémiologie
Membres :	Dr. B. BENALAL	Maitre assistante en biophysique
	Dr. S.GUENDOUIZ	Maitre assistante en Pharmacie Galénique

Année : 2016

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Table des matières

Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations.....	
Introduction générale.....	2
Revue de la Littérature	2
Chapitre 1 : Généralité sur la Vitamine D.....	3
1.1. Actualités sur la vitamine D	4
1.1.1. Historique.....	4
1.1.2. Caractéristiques chimiques de la vitamine D	5
1.2. Sources et apports nutritionnels	7
1.2.1. Sources naturelles de vitamine D	7
1.2.2. Apport complémentaire de vitamine D	7
1.3. Synthèse.....	10
1.4. Métabolisme de la vitamine D	11
1.5. Catabolisme	13
1.6. Mécanisme d'action.....	14
1.7. Rôles de la 1,25(OH) 2 D.....	14
1.7.1. Effet sur le métabolisme osseux	14
1.7.2. Effet extra osseux de la vitamine D.....	15
1.7.2.1. Fonction musculaire et chutes	15
1.7.2.2. Cancers	15
1.7.2.3. Risque cardiovasculaire.....	15
1.7.2.4. Système immunitaire.....	16
1.7.2.5. Diabète de type 1.....	16
1.7.2.6. Autres effets	16
1.8. Mécanismes de régulation	17
1.9. Le statut vitaminique D	19
1.10. Facteurs de risque et déterminants de l'hypovitaminose D.....	22
1.10.1. L'exposition au rayonnement solaire	22
1.10.2. Les facteurs cutanés	23
1.11. Déficit de la vitamine D.....	24
1.12. Vitamine D et le système immunitaire.....	27
1.12.1. L'immunité innée.....	27
1.12.1.1. La barrière cutanée muqueuse.....	27
1.12.1.2. Les macrophages	28
1.12.2. L'immunité adaptative	28

1.12.2.1. Les cellules dendritiques	28
1.12.2.2. Effets sur les lymphocytes T	28
1.12.2.3. Effets sur les lymphocytes B	29
1.12.3. Vitamine D et maladie auto-immune	30
1.12.3.1. Sclérose en plaque (SEP)	30
1.12.3.2. polyarthrite rhumatoïde (PR)	30
1.12.3.3. Psoriasis.....	31
1.12.3.4. Les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin).....	31
1.12.3.5. Maladies infectieuses	31
1.13. Aspects pharmaceutiques de la vitamine D	33

Chapitre 2 : Diabète type 1..... 35

2.1. Définition du diabète type 1.....	36
2.2. Epidémiologie	37
2.3. Facteurs déclenchant.....	38
2.3.1. Facteurs génétiques	38
2.3.1.1. Association du diabète type 1 avec les gènes du CMH.....	40
2.3.1.2. Association du diabète de type 1 aux gènes non HLA	41
2.3.2. Facteurs immunologiques	43
2.3.2.1. Déclenchement de la maladie auto-immune	43
2.3.2.2. La destruction des cellules β	43
2.3.2.3. Marqueurs humoraux du diabète de type 1	43
2.3.2.4. Destruction par l'immunité spécifique.....	44
2.3.2.5. Destruction par l'immunité innée	45
2.3.2.6. Mécanisme de la réaction auto-immune.....	45
2.3.3. Les facteurs environnementaux.....	45
2.3.3.1. Rôle de l'albumine bovine chez le nouveau-né au lait artificiel	45
2.3.3.2. Infections.....	47
2.3.3.3. Vitamine D	48
2.3.3.4. Les variations saisonnières du diabète de type 1	48
2.3.3.5. La théorie hygiéniste	49
2.3.3.6. le stress	49
2.3.3.7. La répartition géographique	49
2.3.3.8. Vaccination et diabète de type 1.....	50
2.4. Diagnostic.....	50
2.5. Les complications	51
2.5.1. Les complications aiguës	51
2.5.1.1. Hypoglycémies sévères	51
2.5.1.2. Acidocétose diabétique	51
2.5.1.3. Coma hyperosmolaire	51
2.5.2. Les complications chroniques	52

2.6.	Le suivie de la prise en charge.....	52
Chapitre 3: Relation entre Vitamine D et Diabète type 1.....		54
3.1.	Données cliniques	56
3.2.	Rôles de la vitamine D.....	59
3.2.1.	Sur l'insulinosécrétion.....	59
3.2.2.	Sur les effets périphériques de l'insuline	61
3.2.3.	Sur les paramètres de l'homéostasie glucidique.....	63
3.2.4.	Sur la composante génétique.....	64
3.2.5.	Sur les complications du diabète	66
3.2.5.1.	Complications cardiovasculaires.....	66
3.2.5.2.	Effets néphroprotecteurs de la vitamine D	68
3.3.	Rôle des analogues de la vitamine D.....	69
3.4.	Perspectives thérapeutiques	70
3.4.1.	Place de la vitamine D dans la prévention du diabète et de ses complications	70
3.4.2.	Point sur l'exposition aux UV	71
3.4.2.1.	Recommandations sur l'exposition au soleil.....	71
3.4.2.2.	Lampes UV	72
3.4.3.	En pratique à l'officine.....	73
Partie pratique.....		74
Chapitre 4: Etude Clinique		75
4.1.	Objectifs	76
4.2.	Matériel et méthodes.....	76
4.2.1.	Type d'étude.....	76
4.2.2.	Population d'étude.....	77
4.2.3.	Critères d'inclusion	77
4.2.4.	Critères de non inclusion.....	77
4.3.	Déroulement de l'étude	78
4.3.1.	Date et lieu de l'étude	78
4.3.2.	Méthodes d'étude	78
4.4.	Critères d'évaluation	78
4.4.1.	Evaluation Clinique.....	78
4.4.2.	Exploration Biologique	79
4.4.2.1.	Conditions de prélèvement.....	79
4.4.2.2.	Principe du dosage de la 25OH D Totale	80
4.4.2.3.	Principe de dosage de PTH	80
4.5.	Analyse statistique.....	80
4.5.1.	Analyse descriptive	80
4.5.2.	Les logiciels utilisés	80

Chapitre 5: Résultats	81
5.1. Analyse descriptive de la population	82
5.1.1. Age et Sexe	82
5.1.2. Indice de masse corporelle (IMC)	83
5.1.3. Phototype.....	84
5.1.4. Durée d'exposition solaire	85
5.1.5. Zone d'habitat	86
5.1.6. L'ancienneté du diabète de type 1 dans la population.....	86
5.1.7. Antécédents familiaux au diabète de type 1	87
5.1.8. La supplémentation en vitamine D durant la première année de vie.....	87
5.1.9. Apport alimentaire en vitamine D	88
5.1.10. La prévalence de l'hypovitaminose D.....	89
5.2. Prévalence de l'hypovitaminose D et facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D.....	90
5.2.1. Age	90
5.2.2. Sexe	91
5.2.3. L'indice de masse corporelle.....	91
5.2.4. Le phototype.....	92
5.2.5. Le niveau socio-économique.....	93
5.2.6. Zone d'habitat	93
5.2.7. La supplémentation en vitamine D durant la première année de vie.....	94
5.2.8. Apport alimentaire en vitamine D	94
5.3. Le statut vitaminique D chez la fratrie.....	95
Chapitre 6: Discussion	97
6.1. Prévalence de l'hypovitaminose D	98
6.2. Facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D	100
6.2.1. L'âge	100
6.2.2. Sexe	101
6.2.3. L'IMC	101
6.2.4. Le phototype.....	102
6.2.5. La durée d'exposition.....	102
6.2.6. Les conditions socio-économiques.....	103
6.2.7. La zone d'habitat.....	104
6.2.8. La supplémentation en vitamine D durant la première année de vie.....	104
6.2.9. L'apport alimentaire en vitamine D	105
Conclusion.....	106
Bibliographie	109
ANNEXE.....	118
Résumé	127
Abstract	128

Remerciements



REMERCIEMENTS

Au président du Jury,

Monsieur le Professeur M .SMAHI

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce Jury. Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à ce travail. Veuillez recevoir l'expression de mon plus profond respect.

Aux membres du Jury,

Madame le Docteur CH. ELMEZOUAR

Merci d'avoir nos acceptés avec beaucoup de disponibilité, de rigueur et d'attention. Merci pour vos critiques constructives, vos conseils votre disponibilité et vos encouragements. Soyez assuré de ma profonde gratitude

Madame le Docteur L. HENAOUI

Merci d'avoir nos acceptés avec beaucoup de disponibilité .Je vous remercie infiniment pour vos conseils et votre disponibilité m'ont été précieux pour son élaboration. Soyez assuré de ma profonde gratitude

Madame le Docteur BENALAL

Je suis très honoré de votre présence dans ce jury. Soyez assuré nos vifs remerciements et de ma parfaite considération.

Madame le Docteur S. GHANDOUZ

Je suis très honoré de votre présence dans ce jury. Soyez assuré de nos vifs remerciements et de ma parfaite considération et nos sincères reconnaissances.

Au personnel du service de Pédiatrie A du CHU Tlemcen

J

E dédie Ce travail à

A Ma Très Chère Mère

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études,

A Mon Très Cher Père

Qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir.

A Mes chères grands-mères

Que ce modeste travail, soit l'expression des vœux que vous n'avez cessé de formuler dans vos prières. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

A Mon frère Med ElAmine Et Ma sœur Sarah

En souvenir d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments. Pour toute la complicité et l'entente qui nous unissent, Merci de m'avoir toujours soutenu

A la Mémoire De Chère Basmala

Qui ont été toujours dans mon esprit et dans mon coeur, je vous dédie aujourd'hui ma réussite. Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A Ma Grande famille

Mes Oncles Abdelkader O, Benamer et Abdelkader. Mes tantes Rahma, Sabah, Samah, Djamila, ainsi que mes cousins et cousines. Qui se sont toujours intéressés à mes études et qui m'ont toujours encouragé

A Mes Chères Amies

Amina, Sarah, Dounia, Zeyneb, Hanane, et l'équipe de la Pharmacie Bensalah Pour ces merveilleux moments passés ensemble, pour vos dynamismes et vos bonnes humeurs au quotidien. Que dieu soit avec vous et votre famille et qu'il vous trace une vie pleine de bonheur, de sagesse et de foi.

A Tous Mes Amis Et Mes Collègues de la promotion

Merci pour ces merveilleux moments passés ensemble, c'est une grande fierté pour moi d'être parmi vous.

ASMAA. O

J E dédie Ce travail à:

Ma Mère

Qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon Père

Qui a décédé le samedi 25 avril 2015. Je n'arrive toujours pas à m'imaginer que je me retrouve sans père. Il me manque profondément. Après sa mort, je m'étais rendue compte à quel point je l'aimais. Merci pour les longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi. L'unique chose que je peux faire pour lui est de prier Dieu pour lui accorder Son Infinie Miséricorde et l'accueillir dans Son Eternel Paradis. Que Dieu le bénisse ; Allah yar7mou, iwassa3 3alih.

Mon frère Hossem, Mes Sœurs Amina et Sanaa,

Qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de courage et de générosité. Hossem merci pour le bonheur que tu m'apportes.

A Mes Chères Amies

kaltoum, Hayat, Khadîdja, Meriem ,fayza et Asma

Pour ces merveilleux moments passés ensemble, pour vos dynamismes et vos bonnes humeurs au quotidien. . Je profite de cette occasion pour vous dire que j'espère que vous trouverez votre bonheur dans les années à venir

A BOUBOSSELA Sofiane, Pharmacien De Stage

Pour ton soutien, pour avoir eu confiance en moi. A nos projets et à notre future vie. J'espère que nous saurons garder cette complicité qui nous lie.

A mes amies de pharmacie,

SALAH Fatiha, MILOUDI Leila, TEFALI Abdel-Waheb,

J'espère que nos chemins qui se dessinent ne nous éloigneront pas. Vous représentez beaucoup pour moi.

A BENAÏSSA.K, mon ami,

Que dieu soit avec vous et votre famille et qu'il vous trace une vie pleine de bonheur, de sagesse et de foi.

A tous mes collègues de promotion.

ZEYNEB. A

Liste des tableaux

Tableau 1 :	Répartition des apports nutritionnels conseillés	9
Tableau 2 :	Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D pour la population française	10
Tableau 3 :	Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et le sexe	92
Tableau 4 :	Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et l'IMC	92
Tableau 5 :	Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et le phototype.	93
Tableau 6 :	Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et l'exposition Au soleil	93
Tableau 7 :	Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et le niveau Socio-économique	94
Tableau 8 :	Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D Et la zone d'habitat	94
Tableau 9 :	Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D Et la supplémentation en vitamine D durant leurs premières années de vie..	95
Figure 10 :	Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D Et l'apport alimentaire en vitamine D	95
Tableau 11 :	les taux sériques de la vitamine D chez la fratrie pour 5 familles	96

Liste des figures

Figure 1 :	Structure chimique des vitamines D2 et D3 d'après Holick. M	07
Figure 2 :	Origine endogène de la vitamine	11
Figure 3 :	Métabolisme du calcium et du phosphore en raison de la carence en vitamine D ou de calcium, la vitamine D syndromes résistant	13
Figure 4 :	Synthèse et métabolisme de la vitamine D	14
Figure 5 :	Mécanismes de rétrocontrôle de la vitamine D	19
Figure 6 :	Synthèse de vitamine D sous l'influence du rayonnement solaire en fonction De la latitude terrestre	23
Figure 7 :	Hyperparathyroïdie secondaire en fonction de la concentration en 25(OH) D	25
Figure 8 :	Absorption fractionnelle de calcium en fonction de 25(OH) D	26
Figure 9 :	Répartition mondiale des concentrations en vitamine D parmi Les populations humaine	27
Figure 10 :	Avis de la nature immunologique d après Rodrigo Mora	20
Figure 11 :	Répartition mondiale du diabète et projections sur les populations Diabétiques (20-79 ans)	29
Figure 12 :	Mise en évidence par marquage immun histochimique de l'1 α -hydroxylase Présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline (B) Sur des Sections de pancréas humain	56
Figure 13 :	L'1 α -hydroxylase (A) présente au niveau des cellules sécrétrices D'insuline (B) sur des sections de pancréas humain	60
Figure 14 :	Résumé des mécanismes de l'insulinosécrétion impliquant la vitamine D...	61
Figure 15 :	Effets de la vitamine D sur le transport du glucose en réponse l'insuline Sur des cellules traitées (VD+) ou non (VD-) par la vitamine	62
Figure 16 :	Altération de la tolérance au glucose chez des souris mutantes récepteur VDR Non fonctionnel	65

Figure 17 :	Polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D chez l'homme	66
Figure 18 :	Effets néphroprotecteurs de la vitamine D	69
Figure 19 :	Programme de prévention du mélanome.....	72
Figure 20 :	Répartition de la population selon l'âge et le sexe.....	82
Figure 21 :	Répartition de la population selon l'IMC	83
Figure 22 :	Répartition de la population selon le phototype	84
Figure 23 :	Répartition de la population selon la fréquence d'exposition au soleil	85
Figure 24 :	Répartition de la population selon le niveau socio-économique	85
Figure 25 :	Répartition de la population selon la zone d'habitat	86
Figure 26 :	Répartition de la population selon l'ancienneté de la maladie	86
Figure 27 :	Répartition de la population selon les antécédents familiaux de DT	87
Figure 28 :	Répartition de la population selon la supplémentation en vitamine D durant la 1 ^{ère} année de vie	87
Figure 29 :	Répartition de la population selon l'apport en vitamine D	88
Figure 30 :	Répartition de la population selon le taux de la vitamine D	89
Figure 31 :	Répartition des enfants DT1 selon les tranches d'âge	90

Liste des abréviations

1, 25 (OH) 2D: 1, 25-diHydroxyvitamine D
25 (OH) D: 25-Hydroxyvitamine D
ABBOS : Albumine Sérique **BO**vine
AIT : Accident Ischémique **T**ransitoire
ANSES : Agence Nationale de **S**écurité **S**anitaire
Anti-TPO : Anti-**P**eroxydase
AOMI : Artériopathie **O**blitérant des **M**embres **I**nferieures
ARN : Acide Ribo**N**ucléique
AVC : Accident **V**asculaire **C**érébral
CHU: Centre **H**ospitalo-**U**niversitaire.
Cm² : Centimètre au carré
CMH : Complexe **M**ajeur d'**H**istocompatibilité
CTLA : Cytotoxique –**T** Lymphocyte-**A**ssociated protein 4
CYP: Cytochrome
DBP: Vitamin D **B**inding **P**rotein
DIAMOND: **DI**abètes **MOND**ial
DQA/B: Haplotypes Alpha/ **B**éta
DT1 : Diabète de **T**ype **1**
EURODIAB : Etude **M**ulticentrique du **D**iabète en **EURO**pe
FO: Fond d'**O**eil
GLUT-4 : Transporteur de **GLU**cose **4**
HbA1C: **H**émoglobine glyquée
HGPO: **H**yper**G**lycémie **P**rovoquée par voie **O**rale
HLA: **H**umaine **L**euocyte **A**ntigène
HTA : **H**yper**T**ension **A**rtérielle
IC : Intervalle de **C**onfiance
Ig: Immuno**G**lobulin
IL: Interleukin
IMC : Indice de **M**asse **C**orporelle
INF: **I**Nter**F**eron

Kg: KiloGramme.

mg : MilliGramme

NF-KB: Nuclear Factor-Kappa B

NHANES III: National Health and Nutrition Examination Survey

NK: Natural Killer

nm : NanoMètre

nmol/l : NanoMole par Litre

NOD: Non Obese Diabetic

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

OR : Odds Ratio

PPAR γ : Peroxysome Proliferator-Activates Receptor Gamma

PTH: Hormone Parathyroïdienne

RANK L: Receptor Activator for Nuclear Factor Ligand

RANK: Receptor Activator for Nuclear Factor K

RXR: Retinoic X factor

TCR: T-Cellule Receptor

Th: cellule-T Helper

TNF- α : Tumor Necrosis Factor-Alpha

UI : Unité Internationale

UV: Ultra-Violet

VDR: Vitamin D Receptor

VDRE : Elément de Réponse à la Vitamine D

VNTR-INS: Variable Number of Tandem Repeat- gene INSulin

μ g: MicroGramme

Introduction

Introduction générale

La vitamine D est connue et étudiée depuis de nombreuses années pour son rôle majeur dans l'homéostasie phosphocalcique qui contribue au développement et au maintien de la minéralisation osseuse. Depuis quelques années, elle occupe une place importante dans les thématiques de recherche et la littérature scientifique s'enrichit chaque jour de nouvelles données la concernant. Les études sur son métabolisme, sa structure et celle de son récepteur, ses mécanismes et son champ d'action ubiquitaire ont fait peu à peu passer ce composé du statut de vitamine à celui d'hormone. D'après de nombreux travaux, la vitamine D a de nombreuses actions extra-osseuses, lui conférant ainsi un rôle important dans des pathologies aussi variées que les cancers ou certaines pathologies auto-immunes. La vitamine D apparaît ainsi de plus en plus comme un des principaux facteurs environnementaux pouvant limiter le risque de survenue de certaines pathologies. Or les déficiences en vitamine D repérées actuellement dans la population sont loin d'être rares [1].

Dans ce contexte, il a été évoqué un lien entre la vitamine D et le diabète de type 1. En effet, cette vitamine pourrait interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insulinosécrétion, l'insulinorésistance et les paramètres de l'homéostasie glucidique. Elle pourrait également intervenir sur les complications du diabète de type 1. Cette notion récente permet une ouverture vers de nouvelles stratégies dans le traitement du diabète de type 1. Le diabète devient un véritable fléau car le nombre de personnes atteintes dans le monde est de 371 millions en 2012 et on estime à 552 millions le nombre de malades en 2030. D'où il ressort un besoin urgent d'une approche innovante dans la prévention et le traitement de cette pathologie [2].

L'objectif de notre travail est de décrire le statut vitaminique D chez les enfants diabétiques type 1 âgés de 0 à 15 ans d'une découverte récente (intervalle \leq de 1 an après la date de découverte du diabète) dans le service de pédiatrie A EHS Tlemcen .

Chapitre 1 :

Généralité sur la Vitamine D

1 Généralité sur la vitamine D

Sommaire

- 1.1. Actualités sur la vitamine D
- 1.2. Sources et apports nutritionnels
- 1.3. Synthèse
- 1.4. Métabolisme d'action de la vitamine D
- 1.5. Catabolisme
- 1.6. Mécanisme d'action de la vitamine D
- 1.7. Rôles de la 1.25(OH)₂ D
- 1.8. Statuts Vitaminique D
- 1.9. Facteurs de risque
- 1.10. Déficit en vitamine D
- 1.11. Vitamine D et le système immunitaire
- 1.12. Aspects pharmaceutiques de la vitamine D

1.1. Actualités sur la vitamine D

1.1.1. Historique

La vitamine D, découverte au début du XX^{ème} siècle. C'est Francis Glisson, qui en 1650 traite pour la première fois du rachitisme dans un ouvrage médical. En 1822, Sniadecki, met en évidence le lien entre le rachitisme et une faible exposition au soleil. Cette pathologie sévissait chez les enfants des régions à la fois peu ensoleillées ou très ensoleillées mais trop protégés du soleil. En 1919, Mellanby reconnaît que l'huile de foie de morue est un traitement efficace montrant ainsi que le rachitisme est une pathologie de carence. C'est ainsi que l'on va soupçonner l'apport d'un facteur antirachitique lors de la consommation d'huile de foie de poissons de mer (thon, morue) ou d'une exposition prolongée au soleil. Ce facteur fut nommé vitamine D [3]

Dans les mêmes conditions d'irradiation, le cholestérol purifié ne montrait pas d'activité antirachitique. Il existe effectivement des différences structurales entre le cholestérol et l'ergostérol. Ce dernier comporte deux doubles liaisons conjuguées au niveau de la chaîne latérale du cycle B tandis qu'une seule est présente dans le cholestérol. C'est ainsi qu'en 1935, Windaus montra que l'impureté photosensible" du cholestérol était le 7-déhydrocholestérol, et que ce dérivé possédait le même système de doubles liaisons conjuguées que l'ergostérol. Il fut admis que le 7-déhydrocholestérol était la véritable provitamine naturelle, dont l'irradiation solaire donnait la vitamine D3 ou cholécalciférol. Il ne restait plus qu'à identifier la substance antirachitique contenue dans les huiles de foie de poissons. Ce fut le travail de H.Brockmann qui par technique chromatographique isola et identifia sans ambiguïté la vitamine D [4].

En effet, si le rôle majeur de la vitamine D dans le métabolisme osseux est bien connu depuis des années, le Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire (BEH) du 24 avril 2012 indique que la vitamine D pourrait également jouer un rôle protecteur à l'égard de l'hypertension artérielle [5], des maladies cardiovasculaires [6] et de certains cancers et constituer un important modulateur du système immunitaire [1].

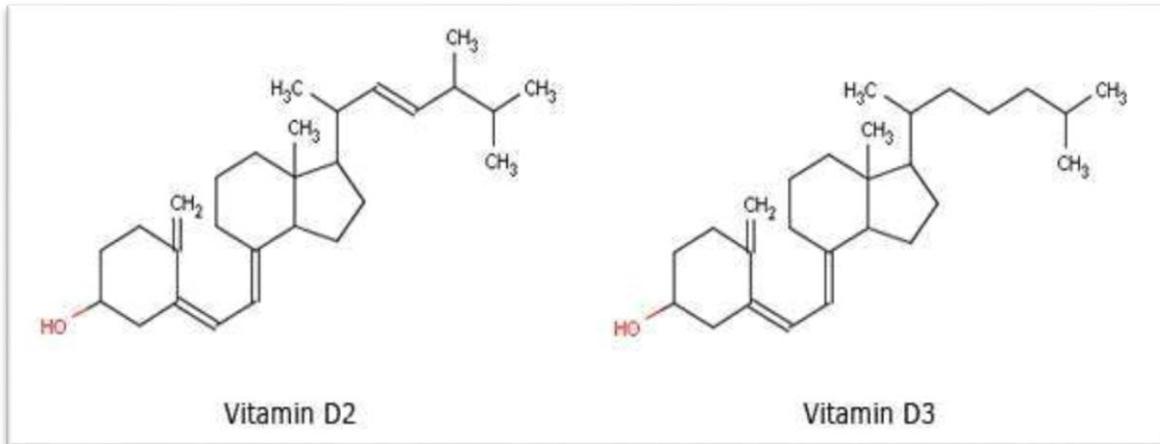
1.1.2. Caractéristiques chimiques de la vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble, considérée comme une pro-hormone (stéroïde) plutôt qu'une vitamine du groupe des sécostéroïdes de par sa structure et ses fonctions.

Elle existe sous deux formes schématisées dans la figure ci-dessous n°1[1]:

La vitamine D3 (cholécalférol)

la vitamine D2 (ergocalciférol)



Selon Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 81.

Figure. 1. structure chimique des vitamines D2 et D3 d'après Holick. M

Suite à des travaux de distillation, la vitamine D2 et la vitamine D3 ont pu être identifiées comme étant les produits du clivage photo-lytique des anneaux β de l'ergostérol d'origine végétale et du 7-déhydrocholestérol (7-DHC) de la peau. L'irradiation de la peau chez l'animal entraîne la formation d'un composé dont la structure présente une chaîne latérale de cholestérol [7].

Chez l'homme, ce composé appelé Cholécalférol (ou vitamine D3) était également synthétisé au niveau de la peau, sous l'effet des rayons ultra-violet (UV) de grande longueur d'onde. Il provient de la transformation du 7 déhydrocholestérol (7-DHC) par ces UV
Propriétés chimiques [8] :

- Photo-conversion de la 7-DHC en pré-vitamine D3.
- Conversion de la pré-vitamine D3 en vitamine D3.
- Translocation de la peau à la circulation sanguine.
- Photo-dégradation et photo-isomères de la vitamine D3

1.2. Sources et apports nutritionnels

1.2.1. Sources naturelles de vitamine D

La source principale de la vitamine D provient essentiellement de l'exposition de la peau aux rayons solaires UVB dont la longueur d'ondes se situe entre 290 et 315nm [9, 10] mais aussi de certains aliments naturellement pourvus en vitamine D. Les sources classiques de la vitamine D étant les huiles de poissons ou de foie de poissons (morue, thon), certains poissons gras (sardines et maquereaux), le jaune d'œuf, tous naturellement riches en Cholécalférol (vitamine D3). Certaines levures et certains champignons (type shiitake) contiennent naturellement de l'Ergocalciférol (vitamine D2) [1].

1.2.2. Apport complémentaire de vitamine D

Les 50 à 75% de la 25(OH) D qui proviennent de la synthèse cutanée, ne suffisent pas à couvrir les besoins de l'organisme, particulièrement dans les populations peu exposées au soleil [11, 12]. De plus, les habitudes alimentaires qui varient d'une population à l'autre peuvent expliquer les différences de statut vitaminique D dans le Monde. Ainsi, des programmes d'enrichissement en vitamine D de certains aliments ont été mis en place par différents gouvernements afin d'y améliorer la teneur en vitamine D.

En France, des apports nutritionnels conseillés (ANC) en vitamine D ont été établis mais de nombreux experts les trouvent insuffisants : un apport de 5 • g de vitamine D par jour est recommandé chez l'enfant de plus de 3 ans et chez l'adulte (soit 200 UI/J), 10 • g/J chez l'enfant de 1 à 3 ans et la femme enceinte ou en cours d'allaitement. Les experts en nutrition ont aussi fixé un seuil de tolérance et d'innocuité de la prise de vitamine D, estimé à 60 µg/J et validé à 50 µg/J (environ 2000 UI) [13].

Compte tenu de la teneur en vitamine D de ces aliments, voyons, en pratique, les quantités journalières nécessaires de chacun d'entre eux pour atteindre les besoins conseillés (apports nutritionnels conseillés) représentés par le tableau n°1 [14].

Tableau .1. Répartition des apports nutritionnels conseillés

	Ration quotidienne utile pour obtenir les ANC=400UI/J	Ration hebdomadaire utile pour obtenir les ANC =2800UI/semaine
Foie de veau	50 tranches de 100g	350 tranches de 100 g
Beurre	5 plaquettes de 250g	35 plaquettes de 250 g
Huile de foie de morue	1,5 Cuillère à café	10,5 Cuillère à café
Œufs durs	22 œufs durs moyens	154 œufs durs moyens
Sardines à l'huile	20 sardines	140 sardines
Girolles	12 portions de 60 g	84 portions de 60 g
Harengs au Vinaigre	2 portions de 60 g	14 portions de 60 g

Selon A. Ginde, A. Camargo. Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D. 2009; 169.

Le tableau ci-dessous n°2 représente les ANC de la population française [14].

Tableau .2. Apports Nutritionnels Conseillés en vitamine D pour la population française

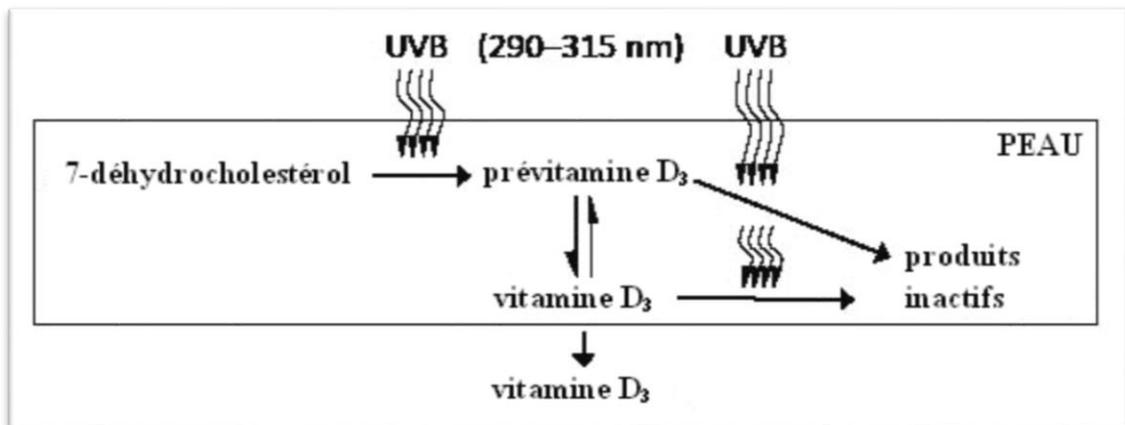
	UI/jour	µg/jour
Nourrisson	800-1000	20-25
de 1 à 3 ans	400	10
de 4 à 12 ans	200	5
de 13 à 19 ans	200	5
Homme	200	5
Femme	200	5
Femme enceinte, Allaitante	400	10
> 75 ans	400-600	10-15

Selon A. Ginde, A. Camargo. Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D. 2009; 16

1.3. Synthèse

La vitamine D est principalement d'origine endogène, synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme. Le 7-déhydrocholestérol ou provitamine D s'accumule dans la peau et subit une réaction de photolyse sous l'action des rayonnements solaires Ultra-violet (UV à 290-310 nm), qui produit le pré vitamine D (Fig. 1). Cette dernière s'isomérisé spontanément en vitamine D₃, qui libérée de la membrane plasmique rejoint la circulation sanguine.

Après une exposition aux rayonnements UV, le pic sérique de vitamine D₃ est atteint en 24 à 48 heures, puis les concentrations déclinent de façon exponentielle avec une demi-vie de 36 à 78 heures. Etant une molécule lipophile, elle peut être stockée pour une utilisation ultérieure dans le tissu adipeux ce qui prolonge sa demi-vie de 2 mois. En situation d'exposition intense au soleil, l'excès de pré vitamine D et de vitamine D₃ formées est transformé en produits inactifs (Fig. 2). Ainsi il n'y a pas d'intoxication à la vitamine D suite à une exposition intense ou prolongée au soleil [15].



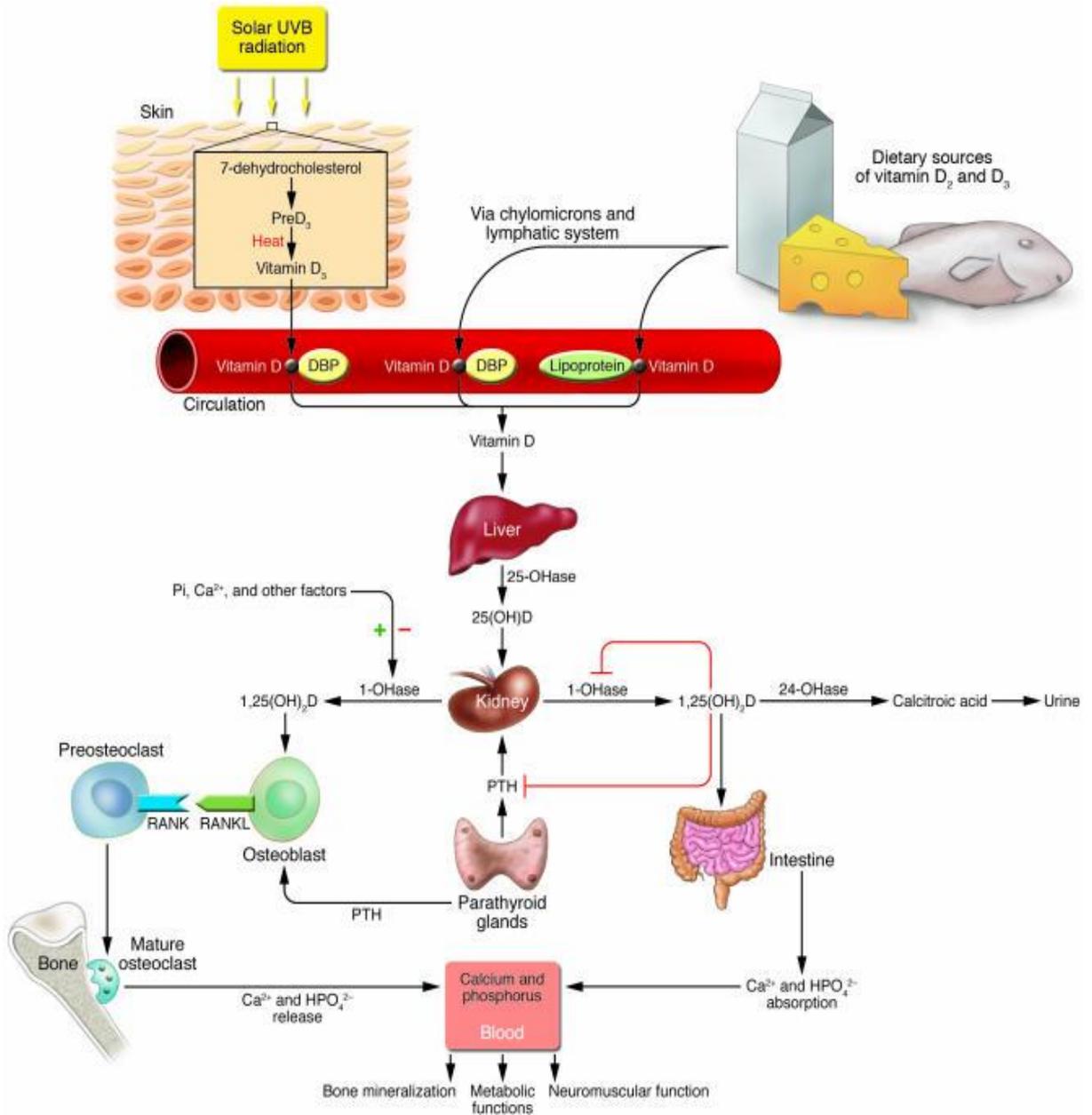
Selon Krause R, Buhning M, Hopfe Muller W, Holick MF and Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. Lancet 1998; 352.

Figure .2. Origine endogène de la vitamine D₃

1.4. Métabolisme de la vitamine D

Qu'elle soit synthétisée par la peau ou apportée par l'alimentation normale ou par suppléments, la vitamine D (D2 ou D3) est transportée dans le sang par une protéine porteuse (vitamin D Binding Protein ou DBP) jusqu'au foie où elle subit une première hydroxylation sur le carbone 25 donnant la 25-hydroxy-vitamine D ou calcidiol (25(OH)D) (Fig. 2). Cette 25(OH) D circule dans le sang (par la DBP) avec une demi-vie de l'ordre de 2 à 4 semaines. Elle est la forme de réserve de la vitamine D, se localisant principalement dans le tissu adipeux, le foie et le muscle.

Le calcidiol subit ensuite une deuxième hydroxylation au niveau des reins en 1,25(OH) 2D ou calcitriol qui est la forme active de la vitamine D (Fig. 3) [1]. Cette transformation se fait plus précisément au niveau de la membrane interne des mitochondries des cellules des tubules contournés proximaux, grâce à la 25(OH) D-1-alpha-hydroxylase. Cette enzyme est un complexe incluant un cytochrome P450 spécifique : CYP27B1. Au niveau de ce tubule contourné proximal le calcitriol induit un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse en inhibant la 25(OH)D-1-alpha-hydroxylase. Une production extra-rénale de calcitriol existe mais celui-ci ne participe pas au pool circulant. Il contribue plutôt à un apport local pour des cellules cibles proches des reins correspondant à un système de sécrétion autocrine/paracrine. La production quotidienne chez l'homme de la 1,25(OH)2D est estimée entre 0,3 et 1 µg/j, avec une demi vie dans le sérum d'environ 4 heures [15, 16] .

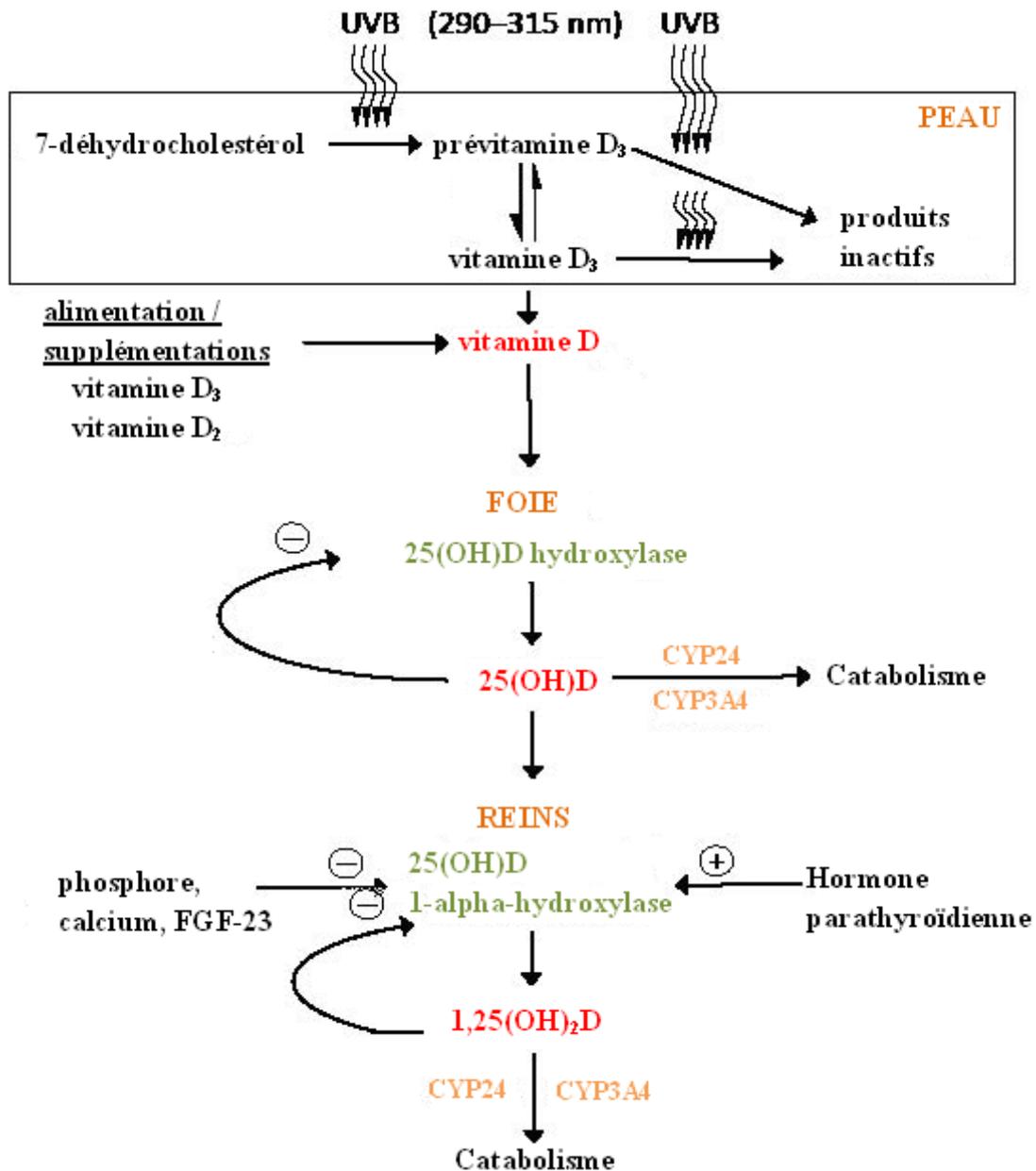


Selon Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007; 266.

Figure .3. Métabolisme du calcium et du phosphore en raison de la carence en vitamine D ou de calcium, la vitamine D syndromes résistant

1.5. Catabolisme

Le catabolisme de la 25(OH) D et de la 1,25(OH)₂D s'effectue grâce à une enzyme à cytochrome P-450 (CYP24), la 24-hydroxylase dont l'activité aboutit à des produits biologiquement inactifs de la vitamine D : 24,25(OH)₂D et 1,24,25(OH)₃D (Fig. 4) [1, 15].



Selon Stewart. R, Hirani. V. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older Residents from a national Survey population. 2010; 72.

Figure .4. Synthèse et métabolisme de la vitamine D

1.6. Mécanisme d'action

La 1,25(OH) 2D peut exercer :

- Des actions « endocrines » : la 1,25(OH) 2D produite par le rein est transportée par voie systémique jusqu'à ses tissus cibles.
- Des actions « autocrines » : de nombreux tissus expriment la 1-alpha-hydroxylase ainsi que le VDR et la 24-hydroxylase. La 25(OH) D pénètre dans ces tissus et y est hydroxylée en 1,25(OH) 2 D ou elle agit localement au niveau cellulaire, l'excès étant métabolisé en composé inactif sous l'action de la 24-hydroxylase [1] .

1.7. Rôles de la 1,25(OH) 2 D

1.7.1. Effet sur le métabolisme osseux

La vitamine D stimule l'absorption intestinale du calcium, ce qui est bénéfique à la minéralisation osseuse. Un déficit en vitamine entraîne donc, dans les cas extrêmes, un défaut de minéralisation (rachitisme chez l'enfant et ostéomalacie chez l'adulte). Dans un premier temps, la diminution de l'absorption intestinale du calcium stimule le remodelage osseux (par une élévation de la PTH) et, à long terme, contribue à l'ostéoporose et à une diminution du contenu minéral osseux.

Une étude américaine de décembre 2005 compare les densitomètres osseux (DMO) en fonction du taux de vitamine D. Les données sont ajustées en fonction du sexe, de l'âge, de l'Indice de Masse Corporelle, du tabagisme, des apports calciques, de l'utilisation d'œstrogène, du mois durant lequel le dosage de vitamine D a été effectué et de la pauvreté du patient. Cette étude montre bien que lorsque le taux sérique de vitamine D (en abscisse) est trop bas, la densité osseuse mesurée (en ordonnée) diminue, donc le risque fracturaire augmente [17].

1.7.2. Effet extra osseux de la vitamine D

1.7.2.1. Fonction musculaire et chutes

A partir de l'âge de 70 ans, une femme sur trois tombe chaque année et après une fracture du col du fémur, 20% à 25% des patient(e)s décèdent dans l'année [18] c'est pourquoi il est particulièrement important de prévenir les chutes chez le sujet âgé.

Deux études principales ont mis en évidence l'association significative qu'il existe entre carence en vitamine D et chutes :

- Tout d'abord, une étude hollandaise, en 2003, a montré que l'hypovitaminose D et l'hyperparathyroïdie étaient responsables d'un risque accru de sarcopénie chez la personne âgée [19].
- Ensuite, une étude américaine, en 2006, randomisée contre placebo, a montré que la supplémentation en vitamine D permet une diminution du risque de chute de 46% chez les femmes de plus de 60 ans. Ce bénéfice est encore plus marqué chez les femmes n'ayant que peu ou pas d'activité physique (diminution du risque relatif de 65%) [20].

1.7.2.2. Cancers

De nombreuses enquêtes épidémiologiques ont suggéré que des concentrations élevées de vitamine D sont associées à une réduction de la fréquence des cancers et à une réduction de la mortalité liée aux cancers [21], entre autres : colorectal, de prostate, du poumon, des ovaires, du sein...

1.7.2.3. Risque cardiovasculaire

L'hypovitaminose D serait un facteur de risque cardio-vasculaire direct : une étude américaine menée en 2008 montrait que pour les sujets carencés en vitamine D, le risque relatif de développer un premier événement cardiovasculaire (AVC, AIT, angor, infarctus, AOMI) était augmenté de 62%. La vitamine D aurait aussi plusieurs rôles indirects dans le risque cardiovasculaire, en agissant sur [22].

L'hypertension artérielle : une étude de 2007 montre que la concentration de vitamine D est inversement corrélée au risque de développer une hypertension [5].

- L'athérosclérose : la vitamine D diminuerait l'inflammation et la calcification des artères
- Le diabète de type 2 : la carence en vitamine D diminue la production d'insuline, augmente la résistance à l'insuline et est associée au syndrome métabolique [23]

1.7.2.4. Système immunitaire

Des observations réalisées in vitro indiquent une action stimulatrice de la vitamine D sur les macrophages et les cellules dendritiques [24]. Cependant, ce n'est qu'en 2009 que la preuve de cette action a été apportée in vivo, dans un modèle d'infection mammaire par *Streptococcus uberis* chez la vache [25].

Cette stimulation permettrait de diminuer le risque infectieux chez les patients ne présentant pas de carence en vitamine D. D'après l'étude NHANES III, le risque d'infections des voies respiratoires hautes serait plus élevé en cas de carence en vitamine D [26].

1.7.2.5. Diabète de type 1

L'administration de vitamine D semble empêcher le développement du diabète de type I. Une étude réalisée dans des régions du Grand Nord, très peu ensoleillées a montré que la supplémentation en vitamine D durant la première année de vie réduit de 78% le risque de développer un diabète de type I avant l'âge de 30 ans. Les enfants chez lesquels on soupçonnait la présence de rachitisme présentaient quant à eux, trois fois plus de risques de développer un diabète que des enfants en bonne santé [27].

1.7.2.6. Autres effets

- ❖ Dépression : il existe des récepteurs à la vitamine D dans le système nerveux central. En Angleterre, une étude menée en 2010, et regroupant plus de 2000 participants âgés en moyenne de 65 ans, a montré que les symptômes dépressifs étaient associés à une carence en vitamine D [28].

- ❖ Troubles dentaires : Dans une étude menée en 2001, les dentitions de 145 patients ont été examinées (moyenne d'âge : 71 ans). Dix-huit mois plus tard, puis à 5 ans, le risque relatif d'avoir perdu une ou plusieurs dents était augmenté de 40% puis 50% chez les patients non supplémentés par rapport à ceux qui avaient reçu une supplémentation vitamino-calcique [29].

1.8. Mécanismes de régulation

C'est au niveau de la transformation rénale de la 25OH vitamine D en 1,25 OH₂ vitamine D (rôle de l'enzyme 1 α -hydroxylase) que s'effectue le contrôle de la concentration en vitamine D active. L'hydroxylation rénale est régulée par différents systèmes selon les besoins de l'organisme (figure 5):

- la PTH (parathormone ou hormone parathyroïdienne) stimule l'expression de la 1 α hydroxylase et donc la conversion de la 25 OHD en 1,25 OH₂ D. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle négatif sur la synthèse de PTH en inhibant la synthèse par les glandes parathyroïdes.
- la calcitonine, produite par la thyroïde, stimule l'expression de la 1 α -hydroxylase et celle de PTH donc augmente la production de 1,25 OH₂ D
- l'hypocalcémie et l'hypophosphatémie stimulent l'expression de la 1 α -hydroxylase. A l'inverse l'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie l'inhibe.
- le FGF23 (Fibroblast Growth Factor) libéré par l'os en croissance, effectue un rétrocontrôle négatif sur la 1 α -hydroxylase et stimule la synthèse de la 24-hydroxylase (voie d'élimination). De plus, il diminue directement l'absorption phosphocalcique intestinale et la réabsorption rénale. Ceci entraîne une diminution de concentration de 1,25 OH₂ D. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle positif sur la synthèse de FGF23 par l'ostéocyte.
- le taux de 1,25 OH₂ D circulant s'autorégule lui-même : un excès inhibe la production et l'activité de la 1 α -hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase ce qui permet de réduire sa propre concentration [17].

1.9. Le statut vitaminique D

Le statut vitaminique D est évalué par la mesure de la 25 OHD sérique et non par la mesure de la vitamine D sérique ou de la 1,25 OHD₂ D qui est une hormone. Dans une carence vitaminique D, la 1 25 OHD₂ sérique peut être normale, basse ou élevée dépendant de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne et du FGF 23.

Le dosage de la 25 OHD sérique peut se faire en utilisant plusieurs techniques de dosage. Les méthodes de détermination de la 25(OH) D ont évolué au cours des 40 dernières années, passant de l'utilisation de la protéine de liaison et des immuno-essais à la chromatographie à haute performance associée plus récemment à la spectrométrie de masse. L'inexactitude et l'imprécision de chaque méthode ainsi que les variations inter-laboratoires rendent difficiles l'interprétation clinique du statut vitaminique D. Le programme de contrôle de qualité externe DEQAS (<http://www.deqas.org/>), qui répertorie les résultats de plus de 600 laboratoires pratiquant 12 méthodes de dosage, illustre la diversité des résultats.

La valeur seuil définissant l'insuffisance en vitamine D est difficile à déterminer ; Lips propose de définir l'insuffisance en vitamine D à partir d'une concentration de 25 OHD en dessous de laquelle il existe des effets délétères pour la santé en particulier l'os du fait de l'hyperparathyroïdie et du remodelage osseux qui en découle. En effet, la relation 25 OHD et PTH est la plus intéressante à considérer. Elle permet de définir la concentration au dessous de laquelle une hyperparathyroïdie secondaire peut apparaître. De nombreuses études dans la littérature ont démontré les variations de la PTH sérique inversement liées aux variations de la 25 OHD sérique chez les sujets adultes ou âgés. Ces études ont été bien commentées récemment par Aloia et collaborateurs [30].

Les apports calciques moyens de ces populations semblent un élément important. Schématiquement, la valeur seuil de 25OHD est aux alentours de 50 nmol/L lorsque les

apports calciques moyens sont de l'ordre 1200 à 1500 mg/jour, de 75 à 80 nmol/L lorsque les apports calciques sont de l'ordre de 700 à 1000 mg/jour [31].

Les études d'intervention ont une importance majeure pour définir les effets positifs de la vitamine D ; en effet la réduction des fractures ou la réduction de risque de chutes chez le sujet âgé ne surviennent que si la concentration de 25OHD est supérieure à 75 nmol/L ou 30 ng / ml (Bischoff-Ferrari) [31] .

Un certain consensus est d'admettre une valeur seuil de 75 nmol/ comme valeur normale ; mais il est à noter comme nous le verrons que pour une valeur entre 75 et 200 nmol/L, il n'y a aucun signe d'intoxication [32].

Si l'on accepte ce chiffre, il apparaît qu'en France le déficit en vitamine D est très fréquent [33]. Les études publiées par Le Goaziou sur plus de 1000 sujets adultes objectivent un déficit dans 80% des cas dont 20% ont une carence (taux inférieur à 30 nmol/L) [34]. Les apports journaliers conseillés par l'ANSES (AJC) pour la vitamine D en France semblent insuffisants pour atteindre cette cible minimale de 75 nmol/L Les raisons de cette déficience en France sont multiples

- Pas de supplémentation systématique du lait, des produits laitiers ou de certains nutriments en vitamine D et consommation de lait basse en particulier chez les adolescents.
- Prévention des cancers cutanés : les crèmes solaires empêchent toute synthèse de la vitamine D3.
- Diminution de l'activité physique en plein air.
- Prévalence du surpoids et de l'obésité.
- Moindre synthèse de vitamine D chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes du fait de la diminution de synthèse du 7 déhydrocholestérol.
- Pigmentation variable de la peau, la mélanine diminuant la synthèse cutanée.
- Habitudes vestimentaires, le port d'habits couvrants étant associé à des déficits profonds. Et habitudes alimentaires, la consommation de poissons marins augmentant le taux de 25 OHD (CF les Inuits, les Norvégiens).

- La saison, le lieu géographique et la pollution atmosphérique Le fait de vivre dans une région ensoleillée n'est donc pas obligatoirement synonyme de production optimale de vitamine D [34].

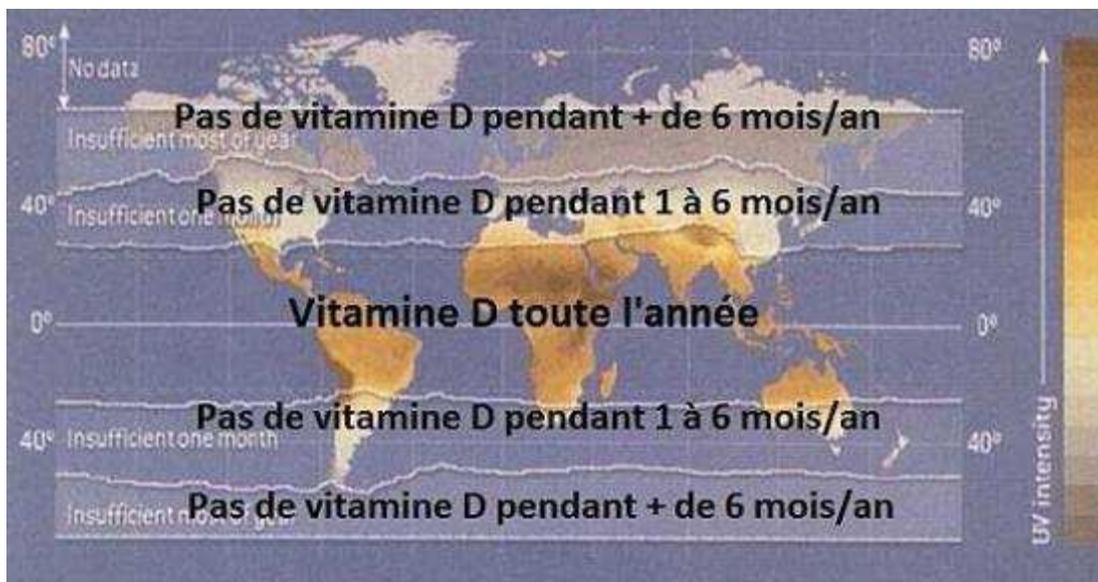
La toxicité de la vitamine : L'analyse de la littérature montre que l'intoxication à la vitamine D, caractérisée par une hypercalcémie, une hypercalciurie et des calcifications extra-squelettiques, n'est jamais associée à des concentrations de 25OHD > 250 nmol/L (et en général bien supérieures). Les dosages effectués chez des sujets exposés de façon importante et constante au soleil, (surfeurs, pêcheurs des Iles du Pacifique, des Iles Aléoutiennes) montrent des taux de 25 OHD sériques compris le plus souvent entre 100 et 200 nmol/L alors que leur bilan calcique est strictement normal [35], et en particulier sans hypercalcémie ou Hypercalciurie. Des sujets recevant des doses de 4000 UI de vitamine D par jour pendant plusieurs mois ne développent pas de signes cliniques ou biologiques d'intoxication. Néanmoins, il n'y a pas d'étude clinique dans la littérature sur la tolérance au long cours de concentrations supérieures à 150-200 nmol/L (plusieurs mois ou années) et cela dans des groupes importants de patients [3].

Faut il doser la 25 OHD sérique en pratique clinique et quand ? Il n'y a pas de consensus Aujourd'hui pour définir les patients chez qui doser la vitamine D et ceux chez qui donner de la vitamine D sans dosage préalable. Il faut certainement doser la vitamine D sérique chez des sujets présentant une pathologie, c'est à dire chez les sujets porteurs d'une maladie osseuse ou présentant des douleurs osseuses, chez les insuffisants rénaux, chez les sujets présentant une malabsorption intestinale, chez le sujet âgé présentant des chutes à répétition sans explication, et finalement lorsque un bilan phosphocalcique est demandé au même titre que la PTH sérique. Au contraire, un dosage de la 25 OHD chez le diabétique, chez le sujet atteint d'un cancer (poumon, sein ou prostate), chez le sujet présentant une maladie auto immune et le sujet HIV positif peut se discuter [36]

1.10. Facteurs de risque et déterminants de l'hypovitaminose D

1.10.1. L'exposition au rayonnement solaire

La production de vitamine D₃ est influencée par la quantité de rayonnement UVB pénétrant la peau. La saison, la latitude et l'heure du jour entraînent une modification de l'intensité du rayonnement UVB reçue par les personnes. Cette intensité doit être supérieure à 18 mJ/cm² pour être efficace. Or, elle n'est atteinte en France (latitude de 40°-50° Nord ou Sud) qu'entre les mois de juin et octobre d'où une fluctuation saisonnière importante. Pendant les mois d'hiver, les radiations sont moins intenses et de plus courtes durées. La synthèse de vitamine D₃ sera plus faible aux latitudes élevées car les radiations y sont moins intenses du fait de l'obliquité des rayons et d'une épaisseur d'atmosphère plus importante à parcourir (Fig. 6) [15].



Selon Krause R, Buhning M, Hopfe Muller W, Holick MF and Sharma AM. Ultraviolet B and blood pressure. Lancet 1998; 709.

Figure.6. Synthèse de vitamine D sous l'influence du rayonnement solaire en fonction de la latitude terrestre

D'autres facteurs peuvent influencer l'intensité du rayonnement UV. En traversant l'atmosphère, les UVB sont absorbés, dispersés ou réfléchis par de nombreuses substances telles que l'oxygène, l'azote, les aérosols, la vapeur d'eau, les particules polluantes. Ainsi, le degré de pollution atmosphérique selon l'endroit considéré aura des répercussions notables sur la pénétration des UVB. Par exemple, dans un environnement typiquement urbain, le rayonnement de surface peut être réduit de 5% [15].

1.10.2. Les facteurs cutanés

Le port de vêtements couvrant et l'usage de crème solaire par un individu limitent le rayonnement solaire ce qui diminue sa production en vitamine D₃. La surface corporelle exposée au soleil influence le statut vitaminique D d'une personne. Lors d'une exposition à 1 DEM (dose minimale érythémateux) c'est-à-dire la dose de rayonnement induisant une coloration légèrement rosée de la peau 24 heures après l'exposition, la quantité produite de vitamine D serait équivalente à l'ingestion orale de 10 000 à 20 000 UI de cette substance. D'après l'AFSSE (Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale), la dose nécessaire et suffisante d'UVB pour une synthèse adéquate de vitamine D est largement inférieure à une DEM par semaine. Selon Holick, une exposition quotidienne de quelques minutes de 25% de la surface corporelle (correspondant au visage, bras et jambes), et à une intensité de 25% de la DEM (dose retrouvée pendant les mois d'été) serait suffisante à une production optimale de vitamine D

Le type de peau est également un paramètre influençant la production de vitamine D. La mélanine responsable de la pigmentation cutanée, présente en quantité plus importante dans les peaux les plus foncées, pourrait être en compétition avec le 7-déhydrocholestérol pour l'absorption des UVB. Ainsi, à situation identique, une peau noire devrait passer deux à dix fois plus de temps exposée au soleil qu'une peau blanche pour synthétiser la même quantité de vitamine D.

L'âge peut également influencer la synthèse de vitamine D, Il est fréquemment rencontré un déficit en vitamine D chez la personne âgée qui peut s'expliquer par divers facteurs : une diminution de la synthèse du précurseur en vitamine D (provitamine D) [15].

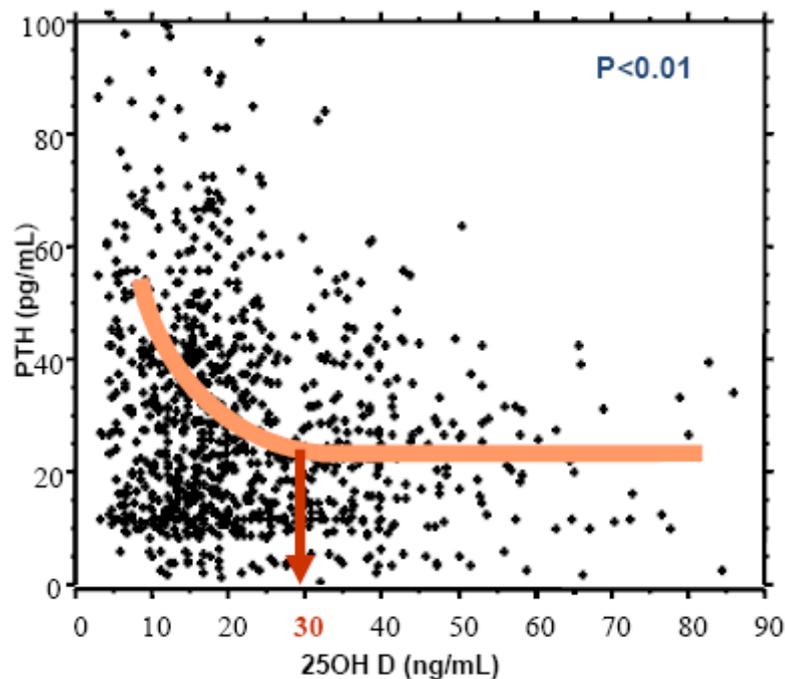
1.11. Déficit de la vitamine D

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

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

Ces seuils découlent de plusieurs notions :

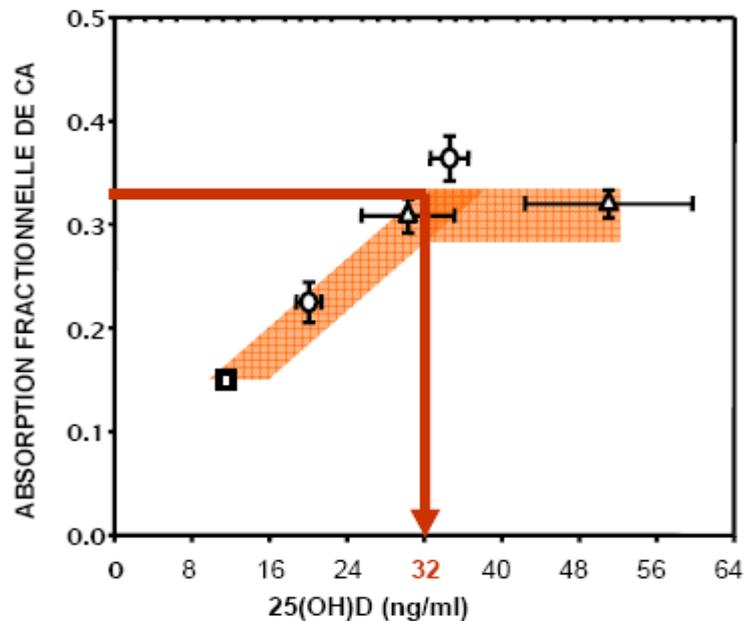
- La relation inverse entre 25(OH)D et PTH : il y a déclenchement d'une hyperparathyroïdie secondaire en cas de déficit en 25(OH)D, en-dessous de 30 ng/ml (Fig. 7) [37].



Selon Benhamou C-L, et Cortet B, La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. 2011, 673.

Figure. 7. Hyperparathyroïdie secondaire en fonction de la concentration en 25(OH)D

La relation entre 25(OH)D et l'absorption intestinale du calcium : l'absorption est optimale à partir d'un seuil de 25(OH)D de 25 ng/ml (62.5 nmol/l) et maximale à partir de 32 ng/ml (Fig. 8) [38].



Selon Heaney, R.P., Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr, 2003. 22.

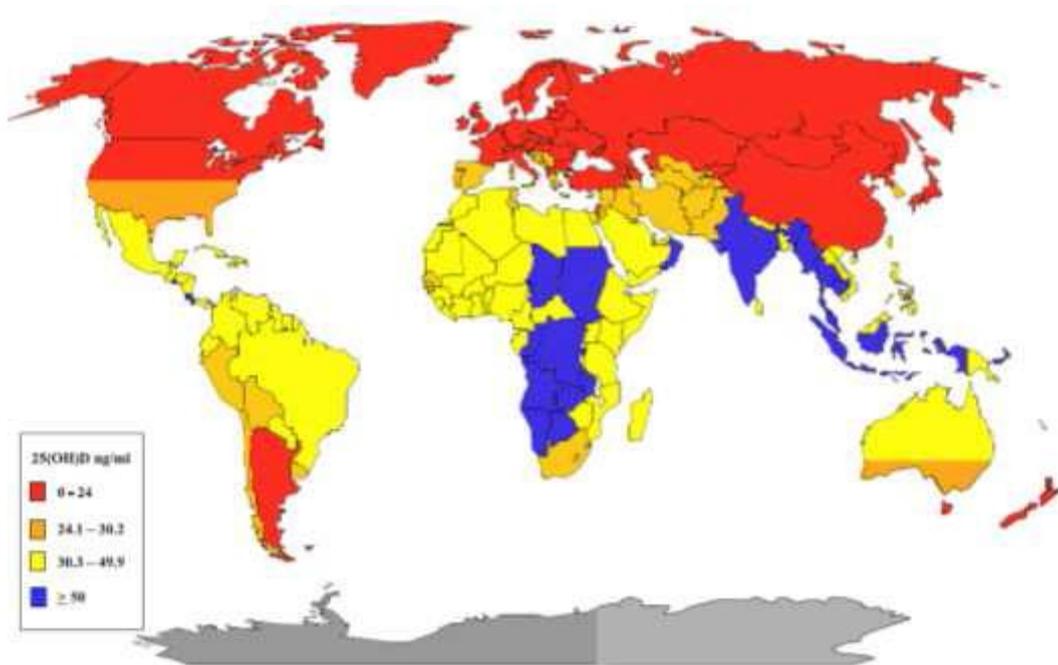
Figure .8. Absorption fractionnelle de calcium en fonction de 25(OH)D

Les concentrations en 25(OH)D qui sont atteintes dans les essais cliniques et qui ont démontré des effets osseux positifs. Les groupes à risque de carence en vitamine D sont :

- les enfants allaités. Le lait maternel contient peu de vitamine D, environ 40 UI/l alors que les Laits artificiels sont toujours enrichis jusqu'à environ 400 à 600 UI/l.
- les personnes peu exposées au soleil.
- les sujets à peau foncée ou noire.
- les populations en hiver vivant sous les latitudes supérieures à 42°.
- les végétariens et surtout les végétaliens.
- les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans.
- les alcooliques chroniques[39]..

- les femmes enceintes et allaitantes.
- les personnes atteintes de maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine D
- les personnes sujettes aux malabsorptions chroniques lipidiques [39].

Pendant longtemps, seules les populations des pays peu ensoleillés, en particulier ceux de L'Europe du Nord, ont été considérés comme étant à risque de carences ou d'insuffisances en vitamine D. En réalité, des données récentes montrent que les populations des pays tropicaux ou subtropicaux, par exemple celles situées en Amérique centrale et au Moyen-Orient, sont aussi très touchées par des déficits en vitamine D (Fig. 9. Cela s'explique par le fait que ces populations à la peau colorée riche en mélanine synthétisent moins de vitamine D et portent des vêtements couvrant [34].



Selon Chapuy, M.C., Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporos Int, 1997. p. 439.

Figure. 9. Répartition mondiale des concentrations en vitamine D parmi les populations humaines

En 1997, d'après l'étude SU.VI.MAX (Supplémentations en Vitamines et Minéraux Antioxydants), trois français sur quatre manquaient de vitamine D. En effet sur 1 569 français en bonne santé (de 35 à 65 ans) provenant de 20 villes de France, 75% étaient en déficit de vitamine D (concentration sérique de 25(OH)D < 31 ng/ml) et 14% étaient carencés (concentration sérique de 25(OH)D < 12.5 ng/ml) . De même, 90% des femmes françaises ménopausées étaient déficientes en vitamine D en 2006 d'après une autre étude cohorte menée sur 8 532 femmes (âge minimal de 48 ans) .Sur ces mêmes critères, le chiffre européen était de 80% [34].

1.12. Vitamine D et le système immunitaire

La mise en évidence de l'expression du récepteur de la Vitamine D (VDR) et des enzymes clés du métabolisme de la vitamine D, notamment la 1-alpha-hydroxylase dans les cellules du système immunitaire est le premier argument indiquant que la Vitamine D module le fonctionnement du système immunitaire. Cette expression concerne les cellules du système immunitaire inné, macrophages et cellules dendritiques, et les cellules du système immunitaire adaptatif, lymphocytes T CD4, T CD8, B et NK. La présence notamment de la 1-alpha-hydroxylase suggère la capacité de ces cellules à convertir la Vitamine D en un métabolite actif qui peut agir sur un mode paracrine et intracrine [40].

1.12.1. L'immunité innée

1.12.1.1. La barrière cutanée muqueuse

Le premier opposant à l'infection est la barrière cutanée muqueuse, en contact permanent avec les agents infectieux. Les peptides antimicrobiens jouent un rôle important dans cette défense passive: les plus connus étant les alpha-défensines et les Cathélicidine.

L'expression de la Cathélicidine humaine (IL-37) qui protège la peau par une activité antimicrobienne directe et par l'induction d'une réponse immunitaire est régulée par la vitamine D. Dans l'épiderme agressé, l'activation locale de la 1-alpha-hydroxylase présente

dans des kératinocytes augmente la synthèse de 1,25(OH) 2D, qui elle-même majore l'expression et la fonction des Cathélicidine [24].

1.12.1.2. Les macrophages

Le rôle de la défense inné et des macrophages, sous l'effet de la vitamine D, a été bien étudié. Après contact avec le bacille de Koch (BK), les monocytes ou les macrophages sur expriment le toll-lige-receptor2, le VDR et la 1-alpha-hydroxylase. La Cathélicidine est présente au niveau systémique .Ainsi, la vitamine D semble avoir un rôle fondamental et global pour la santé, avec des effets pléiotropies, à la fois locaux et systémiques. La 1,25(OH) 2 D favorise la différenciation des monocytes en macrophages, stimule la production par ces derniers de prostaglandine, une cytokine immunosuppressive et inhibe l'expression du Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF).Elle inhibe la production par les macrophages de cytokines et chémokines pro-inflammatoires [24].

1.12.2. L'immunité adaptative

1.12.2.1. Les cellules dendritiques

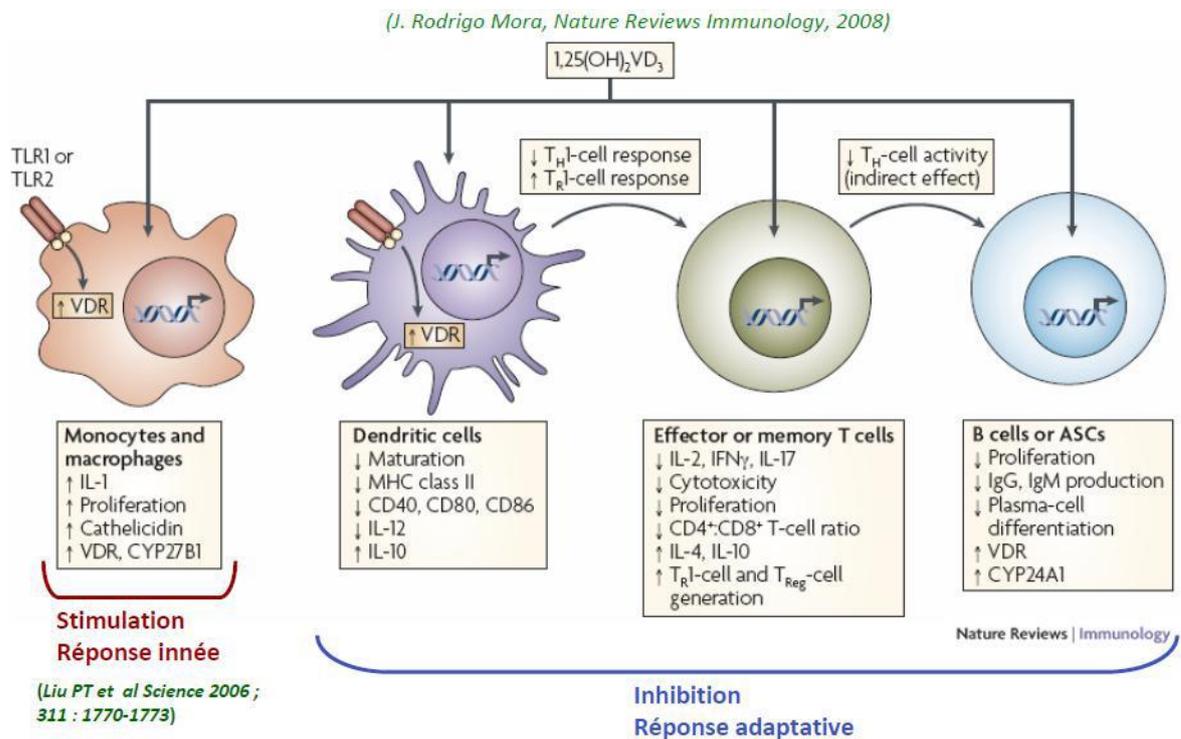
In vitro, la 1,25 (OH) 2 D inhibe la différenciation des cellules dendritiques myéloïdes et les rend immatures et tolérogènes avec inhibition du développement des Th1 et Th17, et induction des T régulateurs et sous certaines condition des Th2 également.

1.12.2.2. Effets sur les lymphocytes T

La vitamine D agit sur les lymphocytes T et B. Elle inhibe la prolifération des lymphocytes T en particulier la réponse immunitaire Th1, des lymphocytes TCD4+ et modifie la sécrétion des cytokines: diminution de IL-2 et de L'IFN- γ (cytokines pro-inflammatoire), et augmentation de L'IL- 5 et de L'IL-10 (cytokines anti-inflammatoire) qui oriente la réponse lymphocytaire T vers la voie Th2 [41].

1.12.2.3. Effets sur les lymphocytes B

Le VDR et la 1-alpha-hydroxylase sont présents dans les lymphocytes T et B. Le calcitriol diminue la prolifération des lymphocytes B activés qui expriment le VDR en induisant leur apoptose. Il inhibe la différenciation plasmocytaire et par là-même la sécrétion d'IgG et d'IgM, ainsi que la génération de cellules B mémoire [41].



Selon Munger, K.L., Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. JAMA, 2006. p. 2832.

Figure .10. Avis de la nature immunologique d après Rodrigo Mora

1.12.3. Vitamine D et maladie auto-immune

1.12.3.1. Sclérose en plaque (SEP)

Chez sept millions de sujets, un taux de 25(OH) D supérieur ou égal à 99,1 nmol/l est lié à une réduction de 62 % du risque de sclérose en plaques (SEP). Un apport de 400 UI/j de vitamine D réduit de 41 % le risque de développer une SEP.

Les effets potentiels, préventif et curatif, de la vitamine D sont également notés dans l'encéphalite allergique expérimentale (EAE). Une association entre polymorphisme du gène VDR et risque de SEP a été mise en évidence [42].

1.12.3.2. polyarthrite rhumatoïde (PR)

En 2006, dans l'étude WHI comportant 29368 femmes américaines âgées de 55 à 69 ans, suivies pendant 11 ans, 152 cas de PR ont été diagnostiqués et confirmés. Parmi les patientes qui déclaraient un apport élevé de vitamine D, le risque relatif de développer une PR était de 0,66 (IC=0,43±1,00).

Une étude récente en rhumatologie portait sur 143 femmes âgées de 50 ans en moyenne, atteintes d'arthrite. Les concentrations de 25 (OH) D dans le sérum étaient souvent très basses (inférieures à 30 ng/ml). Chez 16% des patientes les concentrations plasmatiques de 25 (OH) D étaient situées en dessous de 12,5nmol/L, ce qui est considéré comme une déficience sévère comme nous l'avons vu dans la partie précédente. En hiver, 73% des patients avaient une concentration 25 (OH) D en dessous du seuil normal. Les valeurs les plus basses étaient retrouvées chez les patients dont l'activité de la maladie était la plus sévère. Les auteurs en ont conclu que la déficience en vitamine D chez les patients susceptibles de présenter une arthrite, en aggravait le pronostic [43].

Lupus érythémateux

Il semble également exister une corrélation inverse entre statut vitaminique D et l'intensité de la maladie lupique. Des travaux menés sur des souris atteintes de lupus érythémateux disséminé montrent que l'administration de vitamine D (sous forme de vitamine D3) prévient le développement des lésions cutanées et réduit la protéinurie [44].

1.12.3.3. Psoriasis

Parmi les traitements du psoriasis, la photothérapie par UVB est utilisée dans le cas de psoriasis grave atteignant plus de 40 % du corps mais l'hypothèse d'un lien avec la vitamine D synthétisée lors de l'exposition solaire reste encore en suspens.

1.12.3.4. Les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin)

Une revue de la littérature confirme le risque élevé de déficit en vitamine D chez les enfants souffrant de MICI. Plusieurs mécanismes entrent probablement en jeu : malabsorption intestinale, diminution des apports, moindre exposition au soleil, traitements interférant dans le métabolisme de la vitamine D. Les auteurs conseillent de doser le taux de 25 OHD au moment du diagnostic et tous les 6 mois, et surtout pendant les mois d'hiver dans les latitudes nord [45].

1.12.3.5. Maladies infectieuses

Deux propriétés semblent essentielles pour expliquer l'effet de la vitamine D au niveau du système immunitaire :

- l'inhibition de la prolifération lymphocytaire T par la vitamine D.
- la capacité des macrophages à synthétiser cette vitamine

➤ **Grippes et pneumopathies**

D'après l'étude NHANES III, le risque d'infections des voies respiratoires hautes est plus élevée en cas de 25 (OH) D basse (<10ng/ml) par comparaison aux personnes avec une 25 (OH) D>30 ng/ml (OR : 1,36 ; p=0,04)

Une étude interventionnelle consistant à exposer 410 athlètes à des doses d'UVB pendant trois ans, avec un groupe témoin 446 athlètes non exposés, a permis de conforter cette hypothèse. Ainsi, dans le groupe témoin, les sujets ont eu 50% d'infections respiratoires virales supplémentaires, 300% de jours d'absence en plus et les maladies duraient 30% plus longtemps chez eux.

Par ailleurs, lors de la récente épidémie de grippe A H1N1, il a été constaté au Canada et aux USA que les personnes ayant un bon statut vitaminique D résistaient mieux à l'infection grippale. Les autorités sanitaires ont ainsi recommandé, depuis que ces observations ont été réalisées, que l'on donne de la vitamine D lors des périodes d'épidémies grippales [45].

➤ **Tuberculose**

Les monocytes et les macrophages exposés à *Mycobacterium tuberculosis* augmentent leur transcription des gènes codant pour le VDR et la 1-alpha-hydroxylase. Ainsi, la production de 1,25(OH)₂D augmente et cela engendre la production de Cathélicidine, peptide capable de stimuler l'immunité et de détruire *Mycobacterium tuberculosis* et d'autres agents infectieux. Les Cathélicidine, de même que les défensines également produites dans ces circonstances, ont des propriétés antimicrobiennes et anti-endotoxiniques. A noter, quand la valeur de 25(OH) D descend en-dessous de 20 ng/ml, les monocytes ne déclenchent plus cette réaction.

➤ **Le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)**

Une étude réalisée en 2010 sur 94 patients porteurs de VIH (50 femmes et 44 hommes de 21 à 71 ans) montre que 52 patients présentant un taux de vitamine D inférieur à 30 ng/ml, 35 sont carencés (taux inférieur à 10 ng/ml), et 7 ont un taux normal. Du fait des complications osseuses et cardiovasculaires liées à l'infection virale et aux traitements, les auteurs concluent qu'il est donc important de contrôler régulièrement les taux de vitamine D et de corriger les carences dans cette population [46].

1.13. Aspects pharmaceutiques de la vitamine D

Dans notre étude, la mise en évidence possible d'un déficit important en Vitamine D devrait nous conduire à la substitution des sujets étudiés. Il était donc souhaitable de faire une mise au point des recommandations en terme de traitement substitutif de la vitamine D (forme de vitamine D, posologie et durée de traitement).

Formes pharmaceutiques (Vidal 2015)

Cholécalciférol ou vitamine D naturelle (vitamine D3)

- ZYMAD (gouttes de 150 ou 300 UI, ampoules de 80 000 ou 200 000UI).
- ZYMADUO (gouttes de 300 UI).
- FLUOSTEROL (doses de 800 UI).
- VITAMINE D3 B.O.N (ampoules de 200 000 UI).
- UVEDOSE (ampoules de 100 000 UI).

Ergocalciférol (vitamine D2)

- STEROGYL (gouttes de 400 UI, ampoules de 600 000 UI).
- UVESTEROL (doses de 1500 UI).
- UVESTEROL ADEC (pipette de 1ml).

Dérivés hydroxylés en C25 de la vitamine D3

- CALCIFEDIOL (25(OH) D3): DEDROGYL (gouttes de 5 • g)

Dérivés hydroxylés en C1 de la vitamine D3

- ALFACALCIDOL: UN ALFA

(Gouttes de 0,1-0,25-0,5 ou 1 • g ou forme IV)

1.12.1. Quelle dose de vitamine ? À quel rythme?

Les études sont hétérogènes en termes de posologie de vitamine D administrée, si bien qu'il n'est pas toujours facile de les comparer. Certains optent pour l'administration de fortes doses de vitamine D en une fois, variant de 50000 UI à 300 000 UI, espacées de 3 à 6 mois [47] et d'autres pour l'administration quotidienne de la vitamine D avec des posologies entre 1000 UI et 5000 UI/J (135). Un apport de 1000 UI/J de vitamine D pendant au moins 6 mois permettrait d'augmenter la concentration sérique de 25(OH) D de 10 ng/ml (25 nmol/l) [48].

Un apport de vitamine D de 800 à 5000 UI/J assure aussi une qualité normale de l'appareil Musculosquelettique (baisse de l'incidence des chutes et des fractures chez le sujet âgé de plus de 65 ans) et une dose cumulée de 600 000 UI administrées de façon fractionnée sur plusieurs semaines permet de rétablir le stock de 25 (OH) D en présence d'un déficit initial [49].

Une autre étude, randomisée et contrôlée versus placebo, a mis en évidence une diminution significative du nombre de fractures après 5 ans de suivi chez des sujets traités par la vitamine D3 administrée tous les 4 mois à la dose 100 000 UI [50].

Chapitre 2 :

Diabète type 1

2 Diabète type 1

Sommaire

- 2.1. Définition du diabète type 1
- 2.2. Épidémiologie
- 2.3. Facteurs déclenchant
- 2.4. Diagnostic
- 2.5. Complication
- 2.6. Prise en charge

2.1. Définition du diabète type 1

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le diabète est une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline produite.

Le diabète de type 1 (DT1) est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices du pancréas (cellules beta). est une maladie causée par des lymphocytes TCD4 et TCD8 auto réactifs qui induisent des lésions progressives et sélectives aux cellules pancréatiques. L'hyperglycémie par carence insulinique apparaît lorsqu'il ne reste plus qu'environ 10 % des cellules beta fonctionnelles. Le processus auto-immun responsable d'une "insulite" pancréatique se déroule sur une période de plusieurs mois à plusieurs années. Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite de facteurs déclenchant. A cette phase, le diagnostic peut être réalisé avant l'apparition de l'hyperglycémie et de symptômes par la détection d'auto-anticorps [51].

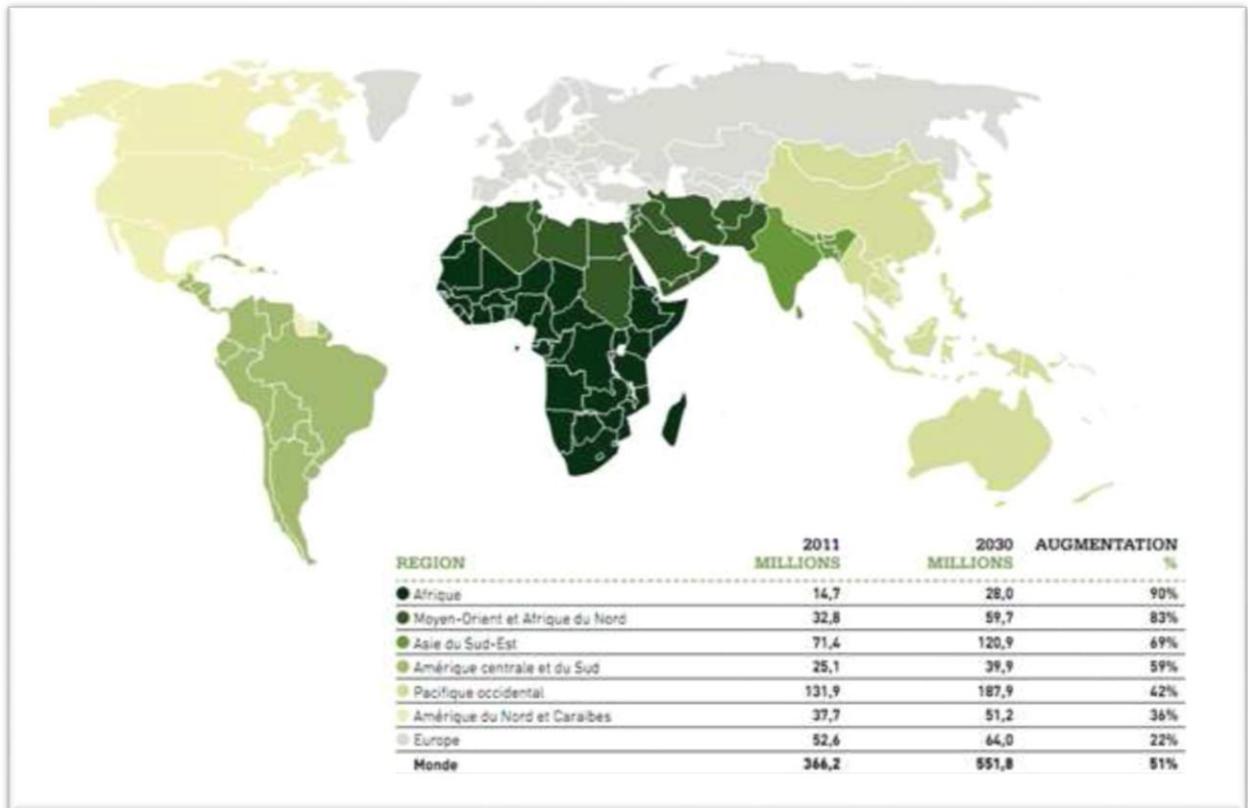
L'augmentation séculaire du taux d'incidence du DT1 de l'enfant est un phénomène qui a donné matière à de nombreuses publications et spéculations. Cette augmentation de l'incidence a été essentiellement rapportée sur le continent européen après la seconde guerre mondiale [52].

2.2. Épidémiologie

Aujourd'hui, le diabète est un véritable problème de santé publique dans le monde entier dont les pays en développement. Il est difficile d'évaluer la prévalence du diabète car cette anomalie glycémique est souvent asymptomatique et elle peut évoluer de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit porté, ainsi les chiffres sont souvent sous-estimés. Le DT1 représente 5,5% des diabètes dans le monde, contre 92% pour le DT2 et 2,5% pour les autres diabètes. Parmi ces derniers on retrouve le diabète gestationnel qui est une hyperglycémie chronique apparue pendant la grossesse [53].

Intéressons-nous plus particulièrement à l'épidémiologie du DT1. D'après les études DIAMOND et EURODIAB, on voit que l'incidence du DT1 dans le monde montre une grande disparité selon les pays. En France, en 2002, l'incidence du diabète de type 1 est d'environ 10 pour 100 000 par an, soit environ 1400 nouveaux cas de diabète de type 1 par an chez les moins de 15 ans.

Concernant l'âge de révélation et de diagnostic du DT1, on note trois pics de fréquence : les 4/6 ans, les adolescents (12/15 ans) et les adultes jeunes. Dans 80% des cas, le diagnostic se fait avant 20 ans. De plus, l'incidence du DT1 est légèrement plus élevée chez les garçons que chez les filles, cela semblerait lié à une susceptibilité plus grande à certaines infections virales chez les garçons [54].



Selon Wild, S. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 Diabetes Care, 2004. p. 53.

Figure .11. Répartition mondiale du diabète et projections sur les Populations diabétiques (20-79 ans)

2.3. Facteurs déclenchant

2.3.1. Facteurs génétiques

Le DT1 représente une maladie hétérogène dont l'hérédité est polygénique. Ce caractère héréditaire se traduit par un risque accru de la maladie chez les apparentés d'un sujet diabétique de type 1 (Tableau. 3). L'étude EURODIAB a confirmé que le risque de développer un DT1 dans une fratrie était supérieur à celui de la population générale. Il existait une association positive forte entre le taux d'incidence dans la population générale et la prévalence du DT1 dans la fratrie [55].

Des études finlandaises ont également retrouvé que les apparentés au premier degré avaient 15 à 20% plus de risque de développer un DT1 par rapport à la population générale. Les parents diabétiques ont également un risque accru d'avoir un enfant diabétique. La transmission se ferait préférentiellement d'un père à sa fille, et de façon plus prépondérante dans la tranche d'âge 0-4 ans.

La concordance du diabète entre jumeaux monozygotes est en moyenne de 33%, le risque pour le deuxième jumeau de développer un diabète étant variable selon l'âge auquel le diabète est apparu chez la premier jumeau (risque inférieur à 10% si le diabète apparaît chez le premier jumeau après 25 ans, risque supérieur à 70% si le diabète apparaît chez le premier jumeau avant 5 ans). L'analyse des sujets monozygotes confirme donc que la susceptibilité génétique ne suffit pas à elle seule à déclencher la maladie.

Lorsqu'un sujet est atteint, le risque pour les apparentés du premier degré (frère, sœur, parent, enfant) est supérieur au risque de la population générale. Dans plus de 85% des cas, le sujet qui développe un DT1 n'a pas d'antécédent familial de diabète insulino-dépendant [52] .

2.3.1.1. Association du diabète type 1 avec les gènes du CMH

Plusieurs marqueurs de susceptibilité, appelés IDDM (Tableau 2) ont été localisés. Actuellement, seuls deux gènes de susceptibilités au DT1 sont formellement identiques : les gènes du complexe HLA (Human Leucocyte Antigen) de classe II et le gène de l'insuline.

La région du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (IDDM) 4-6,12 située sur le bras court du chromosome 6 (6p21), expliquerait 40% de la susceptibilité génétique au diabète. Elle contient les gènes codant pour les molécules DR, DQ et DP, dont la fonction est de présenter les peptides antigéniques aux lymphocytes T CD4, l'interaction entre une cellule exprimant une molécule HLA présentatrice de l'antigène et un lymphocyte T exprimant un récepteur capable de reconnaître le complexe HLA peptide entraîne l'activation lymphocytaire T.

Les risques absolus de diabète associés à ces molécules sont cependant trop faibles pour que le typage HLA soit utilisé pour dépister le diabète dans la population générale. La connaissance de l'identité HLA-DR entre un sujet diabétique et un apparenté du premier degré permet cependant de préciser le risque de devenir diabétique pour ce dernier [56].

2.3.1.2. Association du diabète de type 1 aux gènes non HLA

Un deuxième variant de susceptibilité se situe dans la région du gène de l'insuline, appelé IDDM2, qui est connu sous le nom de polymorphisme 5' du gène de l'insuline (VNTR-INS).

Les études des génomes ont permis d'identifier une vingtaine de régions associées au diabète de type 1. Le polymorphisme situé au niveau d'un mini satellite (VNTR ou Variable Number of Tandem Repeat) localisé dans le promoteur du gène de l'insuline en 11p15 (IDDM2) expliquerait 10-20% de la susceptibilité génétique à la maladie. Les allèles de classe I les plus courts (26-63 répétitions), prédisposent au diabète (risque multiplié par 2 à 5) ; tandis que les allèles longs de classe III (140 à 200 répétitions) sont protecteurs (risque divisé par 3 à 5). Il s'agit d'un site de liaison du facteur de transcription Pur1 contrôlant l'intensité de la réponse insulinaire au glucose dans l'îlot et de l'expression du gène de l'insuline dans le thymus [57].

Un autre locus de susceptibilité est localisé en 2q33 (IDDM12) et concerne le polymorphisme du gène cytotoxique T-lymphocyte-associated protéine 4 (CTLA-4). La protéine CTLA-4 est impliquée dans la modulation de la réponse auto-immune. Plus de 50% de la susceptibilité génétique au DT1 attribuable à la région HLA et 10% loci VNTR-INS.

Donc, plusieurs gènes CMH et non-CMH contribuent ensemble à la susceptibilité globale au diabète de type 1. ces gènes agissent probablement à différentes étapes de la réaction auto-immune. Certains déclenchent les étapes initiales du processus diabéto-gène, étapes qui peuvent rester asymptomatiques pendant des années malgré la présence d'anticorps anti pancréatiques. En présence de certains allèles protecteurs, l'étape ultérieure de destruction des îlots n'est jamais atteinte, tandis que l'expression d'allèles plus « agressif » conduit à l'étape destructive finale et au diabète clinique. Le fait de pouvoir différencier ces étapes et les gènes qui les modulent est d'une importance capitale dans un objectif de prédiction et de dépistage de la maladie.

En résumé, on peut dire qu'en matière de diabète de type 1, il existe une hérédité de prédisposition. On ne naît pas diabétique mais on naît prédisposé à le devenir, pour cela il faut l'intervention d'un facteur déclenchant pour que la maladie se manifeste. Beaucoup d'incertitude persiste, concernant le mode de transmission. Celui-ci serait récessif ou pseudo-récessif, traduisant une expressivité réduite du gène et soulignant en même temps le rôle joué par des facteurs exogènes dans l'apparition de la maladie.

Donc pour devenir diabétique, outre l'intervention d'un facteur déclenchant, il faut être homozygote c'est-à-dire disposer de deux gènes de la maladie, l'un provenant du père et l'autre de la mère. Ces gènes sont identiques pour le mode récessif et différent mais d'action complémentaire pour le mode pseudo-récessif [57].

2.3.2. Facteurs immunologiques

2.3.2.1. Déclenchement de la maladie auto-immune

Les mécanismes initiant la rupture de la tolérance immunitaire et déclenchant l'activation initiale des lymphocytes T demeurent méconnus, plusieurs hypothèses ont été proposées, et plusieurs facteurs ont incriminés.

Le système immunitaire est orchestré principalement par deux types de cellules : les cellules présentatrices d'antigènes, particulièrement les cellules dendritiques(CD), et les lymphocytes T. les CD diffèrent fonctionnellement et phénotypiquement en fonction de leur stade de maturation. Immatures, ces cellules ont des capacités phagocytaires très importantes et phagocytent tous les débris cellulaires, bactériens, viraux... cependant ces cellules ne peuvent pas présenter les antigènes.

2.3.2.2. La destruction des cellules β

La reconnaissance du soi est une fonction du système immunitaire normal. La défaillance des mécanismes de contrôle est à l'origine de survenue de manifestation auto-immune. La destruction des cellules β du pancréas est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper (Th) et T cytotoxiques(LTc), et au cours cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes [57].

2.3.2.3. Marqueurs humoraux du diabète de type 1

Il y'a cinq auto-anticorps qui sont des marqueurs humoraux de cette réaction auto-immune

- Auto-anticorps anti-cellules des îlots pancréatiques (ICA) ; Ce sont des marqueurs avec une meilleure valeur prédictive, en raison de leur haute spécificité pour le DT1.
- Auto-anticorps anti insuline(IAA) ; Sont de faible prévalence, au moment du diagnostic. Leur taux est augmenté en particulier chez les pré-diabétiques.

mais aussi chez les sujets diabétiques nouvellement diagnostiqués

- Auto-anticorps de la décarboxylase de l'acide glutamique (GADA) ; sont des bon marqueurs de l'évolution de la maladie auto-immune, en raison de leur persistance dans le sérum de patients diabétiques de type 1 pendant de nombreuses années qui suivent le diagnostic.
- Auto-anticorps anti-tyrosine phosphates (1A213); ces anticorps sont dirigés contre deux antigènes qui sont présents sur les îlots et le cerveau et sont présenté, sous deux formes distinctes différentes par leurs poids moléculaires.
- Zinc transporteur 8 auto-anticorps(ZNT8) : ces auto-anticorps ont une prévalence élevée chez les patients nouvellement diagnostiqués .Ces auto-anticorps n'ont pas en eux même de rôle pathogène mais sont des marqueurs faibles du déroulement du processus auto-immun [58].

2.3.2.4. Destruction par l'immunité spécifique

La réaction immunitaire contre les cellules β est principalement due à un déficit dans la mise en place de la tolérance thymique. Un auto-antigène pancréatique est représenté par des cellules de type macrophagique à des cellules T. Cela est à l'origine d'une cascade d'activation cellulaire et de production de cytokines. La synergie d'éléments cellulaire et plasmatiques aboutit à la destruction des cellules β .

Les cellules TCD8 responsables de la destruction impliquent une interaction directe LT/cellule β , leur cytotoxicité relève plusieurs mécanismes. Les LTc libèrent des protéines (perforine) et des sérines estérases (granzymes) dont leur pénétration dans la cellule cible induit l'apoptose de celle-ci. Les cellules β peuvent jouer un rôle dans l'induction de l'inflammation et de la présentation de l'auto-antigène aux LTCD4 diabéto-gènes [57].

2.3.2.5. Destruction par l'immunité innée

D'autres types de cellules, y compris les NK (Naturel Killer), les lymphocytes B, les macrophages et les cellules dendritiques jouent également un rôle de coordination. Les macrophages peuvent initier la sensibilisation, le développement et l'activation des cellules T cytotoxiques au cours de DT1 [58].

2.3.2.6. Mécanisme de la réaction auto-immune

La destruction auto-immune des cellules β entraîne la libération des auto-antigènes qui sont traitées par les cellules présentatrice d'antigène (CPA) et des lymphocytes T auxiliaires (cellules Th) en association avec des molécules du CMH de classe II. IL-12 libéré par les CPA active le LTH1 ce qui entraîne l'équilibre entre les cellules effectrices et des cellules régulatrices.

Les cellules LTH1 produisent de l'IL-2, qui active les lymphocytes T cytotoxiques à devenir cytotoxique (CTL), et l'IFN- γ , ce qui peut stimuler les macrophages (MO) à devenir cytotoxique.

Ces macrophages cytotoxiques relâchent les cytokines cytotoxiques contre les cellules β pancréatiques, y compris IL-1, le TNF- α , et de l'IFN- γ , et les radicaux libres. Les cellules TH1 sécrètent aussi des cytokines qui sont directement cytotoxiques pour les cellules β [59].

2.3.3. Les facteurs environnementaux

2.3.3.1. Rôle de l'albumine bovine chez le nouveau-né au lait artificiel

Ce facteur de risque a été mis en évidence après qu'une étude cas- témoins comparant la durée d'allaitement maternel chez des enfants ayant développé par la suite un diabète de type 1 et chez leurs frères et sœurs non diabétiques ainsi que chez des enfants sains non apparentés a montré une durée d'allaitement maternel significativement plus courte chez

Les diabètes de type 1. Le rôle de déclencheur du mécanisme auto-immun détruisant les îlots B de langerhans a été attribué à l'albumine sérique bovine devant des arguments convaincants, il existe au sein cette albumine sérique bovine une séquence de 17 acides aminés baptisée ABBOS qui, par immunisation, induit la formation d'anticorps capables de se lier à une protéine de surface des cellules B pancréatiques de taille 69KDa(protéine p69), induite par l'interféron γ . Cette séquence ABBOS serait immunogène uniquement chez des sujet ayant les haplotypes HLA de classe II (DR /DQ) correspondants, capables de lier et de présenter ce peptide ABBOS aux lymphocytes T.

La destruction des cellules B serait donc facilitée par la fonction effectrice immunitaire spécifique d'ABBOS. Des épisodes infectieux banals, entraînant le passage dans la circulation d'interféron γ , induiraient l'expression de protéine p69 à la surface des cellules B, exposant transitoirement certaines de ces cellules à l'attaque immunitaire. La longue période précédant l'appariation clinique du diabète pourrait être expliquée par la nature transitoire de tels infectieux induisant l'expression de la protéine p69 sur les cellules, cet enchainement semble avoir été confirmé par l'évolution des taux d'anticorps. Anti- ABBOS chez les enfants pendant les deux années qui suivent l'installation du diabète de type 1, et par la comparaison avec le taux d'anticorps chez des sujets sains.

Des études complémentaires sont en cours pour confirmer le rôle de ce facteur qui pourrait constituer non seulement un marqueur de risque de diabète de type 1 mais un véritable facteur causal. Alors l'augmentation du risque de diabète de type 1 soit avec une exposition précoce- dans les trois premier mois- au lait de vache, soit avec un allaitement de moins de trois mois [60].

2.3.3.2. Infections

Les maladies infectieuses ont été proposées comme un modificateur de l'environnement de l'auto-immunité chez l'homme. L'infection par différents pathogènes viraux et bactériens a été proposée depuis longtemps comme l'une des étiologies du diabète auto-immun.

De nombreuses théories, allant de la cytolysse directe des cellules des îlots pancréatiques à des processus immunologiques telles que le mimétisme des antigènes et l'activation des lymphocytes poly clonaux, ont tenté d'expliquer la corrélation épidémiologique entre les infections et le diabète, appuyée par des informations provenant des études humaines et animales. La recherche d'une infection qui entraîne le déclenchement du diabète de type 1 reste jusqu'à présent peu concluante [61].

✓ les infections virales

L'hypothèse virale est évoquée depuis de nombreuses années, mais peu de progrès ont été enregistrés récemment. Deux études conduites au Massachusetts permettent de penser que certaines épidémies virales (virus coxsackie) pourraient être à l'origine de diabète de type 1.

Les infections à entérovirus au cours de la grossesse pourraient constituer un facteur de risque de diabète de type 1 chez l'enfant. Des IgM anti- entérovirus et/ou l'ARN virale ont été recherchés au cours de premier trimestre dans le sérum de 85 femmes dont l'enfant a développé un diabète de type 1 avant l'âge de 15 ans et de 172 femmes dont les enfants n'ont pas développé la maladie. Cependant, l'ARN du virus coxsackie est détecté plus fréquemment dans le plasma des enfants présentant un diabète de type 1.

L'association entre les entérovirus et le DT1 dans des études sur les animaux et l'homme a été réalisée en Finlande, où l'incidence du diabète est haute mais les infections par les entérovirus sont rares. ont indiqué que les virus ont été détectés plus souvent chez les enfants diabétiques que chez les enfants non diabétiques de mêmes parents sachant que les infections rétrovirales peuvent être influencées par le système HLA [61] .

2.3.3.3. Vitamine D

La vitamine D non seulement essentielle pour le métabolisme des os et des minéraux mais affecte également le métabolisme du glucose et la fonction immunitaire. Les cellules β qui synthétisent et sécrètent l'insuline sont altérées chez les animaux déficients en vitamine D et la tolérance au glucose est restaurée lorsque les niveaux de vitamine D sont revenus à la normale. Les cellules Monocytes dans le sang périphérique humain et les cellules T activées ont des récepteurs avec une haute affinité pour la vitamine D.

L'incidence de diabète de type 1 est réduite de façon significative avec des suppléments de vitamine D, soit chez les nourrissons à risque ou leurs mères pendant la grossesse explique que "quand une cellule T est exposée à un agent pathogène étranger, elle met au point un dispositif de signalisation ou d'antenne connu comme un récepteur de la vitamine D, avec lequel elle recherche la vitamine D. Cela signifie que la cellule T doit avoir la vitamine D, si non son activité cessera. Si les cellules T ne peuvent pas trouver suffisamment de vitamine D dans le sang, elles ne seront même pas mobiliser dans la réponse immunitaire [16].

2.3.3.4. Les variations saisonnières du diabète de type 1

Le risque de début de DT1 se corrèle avec la variation saisonnière, la proportion la plus de cas étant diagnostiquée pendant l'hiver et l'automne et la plus petite en été, particulièrement dans les pays avec des variations saisonnières extrêmes. Le caractère saisonnier au moment du diagnostic du DT1 suit un modèle sinusoïdal pour toutes les tranches d'âge. Le diagnostic est plus souvent fait en hiver et au début du printemps. Ce profil a été mis en rapport avec les infections virales saisonnières capables de déclencher une dernière poussée auto-immune et de précipiter la carence en insuline [62].

2.3.3.5. La théorie hygiéniste

L'hypothèse hygiéniste suggère une relation entre la diminution de l'incidence des maladies infectieuses et l'augmentation des maladies auto-immunes, ce qui suppose un effet protecteur des infections contre les maladies immuno-médiées [57].

2.3.3.6. le stress

Nous savons que le stress s'accompagne d'une libération de facteurs hormonaux, c'est-à-dire des catécholamines, des glucocorticoïdes, de l'hormone de croissance, et du glucagon qui viennent s'opposer aux effets hypoglycémiantes de l'insuline.

L'insuline stimule l'utilisation du glucose au niveau du foie, des muscles et des graisses pour y favoriser le stockage sous forme de glycogène. Au contraire, les hormones citées précédemment stimulent la production de glucose via une protéolyse, une lipolyse, une glycogénolyse, une néoglucogenèse et l'inhibition du transport et de l'utilisation périphérique du glucose.

2.3.3.7. La répartition géographique

La répartition géographique du diabète type 1 varie d'un pays à un autre, par exemple l'incidence en Chine est de 0,1 pour 100.000/an et augmente pour atteindre 40 pour 100.000/an en Finlande. Le niveau d'incidence en France est classé comme intermédiaire : 7,8 pour 100.000/an. Le réseau Eurodiab est un groupe collaboratif qui avait mis en place en 1998 des registres prospectifs de tous les nouveaux cas de diabète type 1 diagnostiqués avant l'âge de 15 ans afin d'étudier la fréquence de diabète type 1 de l'enfant en Europe. Les résultats d'Eurodiab ont montrés une grande disparité géographique entre le nord et le sud de l'Europe : l'incidence varie de 3,6 en Macédoine à 43,9/100000 par an en Finlande. Globalement, des taux d'incidence élevés ont été retrouvés en Europe centrale, de l'est et du sud, cependant, la Sardaigne reste une vraie exception avec un taux plus élevé que dans les pays voisins et occupe le deuxième place au niveau européen [60].

2.3.3.8. Vaccination et diabète de type 1

Aux Etats-Unis, l'augmentation régulière du diabète de type I au cours de ces dernières décennies a suscité la mise en question du rôle éventuel des nouvelles stratégies de vaccinations de l'enfant. Sur des bases expérimentales assez limitées, certains auteurs ont émis l'hypothèse d'une relation causale entre le développement d'un diabète et la vaccination contre *Haemophilus Influenzae* (Hib) chez l'enfant ayant plus de deux mois. Ces hypothèses n'ont pas été confirmées dans des études cliniques récentes. En Finlande, 100 000 enfants ont été suivis pendant dix ans dans le décours d'un essai clinique d'un vaccin Hib conjugué. Il n'y a aucune augmentation du risque de diabète lorsque l'on compare les enfants recevant le vaccin à 3, 4, 6, 14 et 18 mois aux enfants ne recevant qu'une dose à 24 mois. Aucune différence n'est non plus enregistrée avec un groupe non immunisé analysé rétrospectivement... Il n'y a donc aucune indication sérieuse d'un rôle des vaccinations ni de leur timing dans l'apparition du diabète de type 1.

2.4. Diagnostic

La révélation d'un DT1 est brutale, sans signes précurseurs. Les circonstances de diagnostic d'un DT1 sont en général les suivantes [60] :

- ✓ Présence des « signes cardinaux » caractéristiques d'un DT1 : polyurie, polydipsie, polyphagie et amaigrissement.
- ✓ Ou plus rarement : détection d'une glycosurie chez un sujet jeune en collectivité, amenant à un contrôle glycémique.
- ✓ Selon les critères de l'OMS, le diagnostic de diabète peut être retenu dans quatre situations différentes.
- ✓ Présence des quatre signes, appelés « les signes cardinaux » et une glycémie.

2.5. Les complications

2.5.1. Les complications aiguës

2.5.1.1. Hypoglycémies sévères

Des troubles de la conscience avec obnubilation et parfois perte de connaissance peuvent survenir.

A un degré de plus, des convulsions localisées ou généralisées peuvent se produire.

2.5.1.2. Acidocétose diabétique

C'est la conséquence d'un déficit insulinaire profond. Si elle survient en dehors de la période initiale, c'est le témoin d'un traitement mal conduit et il ne devrait plus se voir (défaut de surveillance, négligence de l'acétonurie).

L'acidocétose associe une déshydratation intra et extracellulaire, des déperditions électrolytiques, en particulier en potassium. L'accumulation de corps cétoniques est responsable d'une acidose métabolique.

Les signes sont d'installation progressive : exagération de la polyurie et de la polydipsie, amaigrissement, souvent troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales.

2.5.1.3. Coma hyperosmolaire

Rare chez l'enfant. La déshydratation domine, il est lié à une insuffisance d'apport hydrique ou à l'apport de grandes quantités de boissons sucrées. L'hyperglycémie est généralement très importante jusqu'à 50 mmol/l ; il existe une hypernatrémie mais pas de cétose. Les besoins en insuline sont très élevés. La réhydratation doit être prudente en raison du risque d'œdème cérébral. Le coma hyperosmolaire reste sévère avec un risque de mortalité et de séquelles important [63].

2.5.2. Les complications chroniques

Si les complications dégénératives sont rarement observées chez l'enfant, il faut les avoir en permanence à l'esprit lorsque l'on traite un enfant diabétique. L'évolution du diabète sera en effet d'autant plus prolongée que le diabète a débuté tôt et donc le risque de micro-angiopathie d'autant plus grand à l'âge adulte. Il faut réaliser une surveillance régulière vis à vis de ces complications [64] :

- ❖ Surveillance ophtalmologique: avec FO au moins annuel au moins à partir de la cinquième année de diabète à la recherche de signes débutant de micro-angiographie.
- ❖ Surveillance rénale : recherche annuelle de la micro-albuminurie qui représente le premier signe d'atteinte rénale.
- ❖ Surveillance cardio-vasculaire : surveillance de la tension artérielle.

2.6. Le suivi de la prise en charge

La prise en charge du diabète par les enfants et leur famille est quotidienne : injections, prise en charge diététique, surveillance, réflexion sur l'adaptation du traitement, hygiène de vie. Le suivi de l'enfant diabétique a pour objectif [62]:

- D'aider l'enfant et sa famille à obtenir le meilleur équilibre possible au fil du temps, afin de limiter le risque de complications à long terme.
- De poursuivre l'éducation par rapport à la prise en charge de cette affection chronique et contraignante pour faciliter l'intégration des contraintes dans la vie quotidienne.

- D'amener progressivement les enfants vers l'autonomie.

Le suivi est assuré [62]:

- ✓ En consultation : tous les 3 mois : examen du carnet de surveillance glycémique, discussion des doses d'insuline, suivi de la courbe de poids/taille, tension artérielle, dosage de l'HbA1C tous les 3 mois.
- ✓ Bilan annuel : le bilan lipidique le bilan thyroïdien et en particulier les Anticorps anti TPO micro-albuminurie prescription d'un examen ophtalmologique.
- ✓ Les journées d'éducatons thérapeutiques : sont proposées aux enfants et adolescents mais aussi aux parents et aux fratries, elles ont pour objectif d'aider à cette prise en charge en faisant évoluer les enfants vers l'autonomie et à les aider à mieux intégrer le diabète dans la vie quotidienne.

Chapitre 3

Relation entre Vitamine D
et Diabète type 1

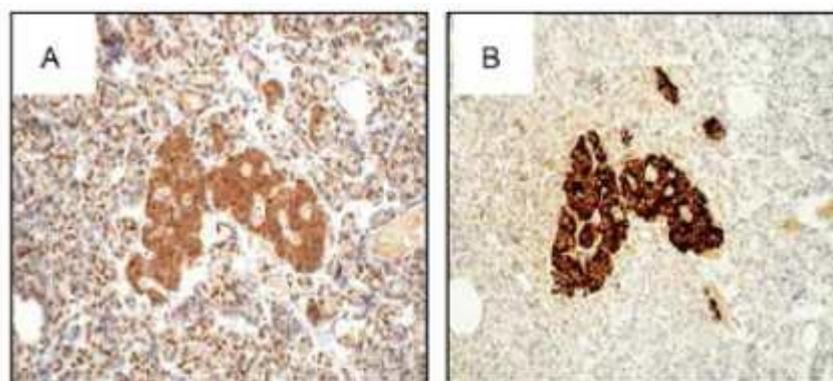
3

Relation entre vitamine D et diabète type 1

Sommaire

- 3.1. Données cliniques
- 3.2. Rôles de la vitamine D
 - 3.2.1. Sur l'insulinosécrétion
 - 3.2.2. Sur les effets périphériques de l'insuline
 - 3.2.3. Sur les paramètres de l'homéostasie glucidique
 - 3.2.4. Sur la composante génétique du diabète de type 1
 - 3.2.5. Sur les complications du diabète
- 3.3. Rôle des analogues de la vitamine D
- 3.4. Perspectives thérapeutiques

Divers travaux de recherche montrent que les activités du tissu pancréatique pourraient être régulées par la vitamine D. Cette observation s'appuie sur la mise en évidence du récepteur à la vitamine D, de la protéine de transport de la vitamine D et d'une activité 1α -hydroxylase au niveau des cellules sécrétrices de l'insuline, les cellules β de Langerhans (Fig. 12) [65].



Selon Wild, S. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, 2004: p. 1047.

Figure .12. Mise en évidence par marquage immun histochimique de l' 1α -hydroxylase (A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline (B) Sur des sections de pancréas humain

D'autres constats ont été faits à ce sujet. La concentration sérique de vitamine D serait inversement corrélée à la prévalence du diabète, d'après des analyses de données de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). Cette enquête réalisée sur la population américaine de 23 258 personnes a montré que les sujets présents dans le quartile le plus élevé de 25(OH) D auraient un risque significativement moindre de devenir diabétiques que les sujets avec les taux les plus bas. Cependant, les résultats de cette étude ne peuvent être étendus à l'ensemble de la population américaine puisqu'elle portait essentiellement sur des individus blancs non hispaniques et des individus d'origine mexicaine. Cette corrélation n'aurait pas été retrouvée dans la population noire américaine [66].

Deux études prospectives cas-témoins effectuées en 2008 parmi la population finlandaise sont venues confirmer qu'une concentration sérique élevée en vitamine D assurait une protection contre le diabète. Mais ce résultat obtenu à partir de 7 503 patients, âgés de 40 à 74 ans et suivis pendant 22 ans, n'a véritablement été significatif que chez les hommes [67].

3.1. Données cliniques

Le risque de développer un diabète de type 1 pourrait être associée à des facteurs intervenant durant la grossesse ou la petite enfance. Ainsi, une étude Norvégienne montre que les mères consommant de l'huile de foie de morue durant leur grossesse ont des enfants qui ont moins de risque de devenir diabétiques. Mais on ne sait pas si cet effet est due à la vitamine D, aux omégas 3 (acides eicosapentaïque ou docosahexanoïque) ou à la combinaison de ces 3 produits contenus dans l'huile de foie de morue.

D'autre part, une étude menée dans le nord de la Finlande, a permis de suivre les apports en vitamine D de 12058 enfants nés, lors de leur 1ère année. Le nombre de diabétiques de type 1 parmi ces enfants a été recensé Fin décembre 1997. En Finlande, l'apport en vitamine D est recommandé chez les enfants en raison du nombre de jours faible d'ensoleillement. 94% des enfants inclus dans cette étude ont reçu la dose recommandée de vitamine D (2000UI/j à cette époque) durant la première année de leur vie, parmi eux, 11,7% ont reçu un apport irrégulier et 0,3% n'ont pas été supplémentés en vitamine D [68].

L'apport de vitamine D à une dose régulière et adéquate a permis de réduire le risque de diabète de type 1 de ces enfants de 80 % par rapport à ceux qui ont reçu une dose insuffisante ou de manière irrégulière. Ainsi, l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants n'ayant pas reçu de vitamine D est de 204/100000, elle est de 96/100000 pour les enfants qui ont reçu une dose insuffisante tandis qu'elle n'est que de 24/100000 chez les enfants normalement supplémentés. Cette association a sans ambiguïtés été démontrée dans plusieurs autres études [68].

Par ailleurs, les taux sériques de vitamine D ont été mesurés tout au long de l'année chez des diabétiques de type 1 récemment diagnostiqués, ainsi que chez des sujets sains. Les résultats montrent que les taux plasmatiques moyens de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sont plus bas chez les diabétiques que chez les sujets sains (39 ± 2 versus 55 ± 4 pg/ml). D'autre part, on observe une variation saisonnière chez le groupe contrôle avec une nette augmentation en été (63 ± 4 pg/ml) et une baisse en hiver (33 ± 3 pg/ml). On n'observe pas vraiment de variation saisonnière chez les diabétiques de type 1 puisque le taux est quasiment constant quelque soit la saison (41 ± 2 pg/ml en été et 37 ± 3 pg/ml en hiver).

Chez le diabétique de type 1 il y a donc une perte du rythme saisonnier au niveau des taux sériques de vitamine D, associée à une incapacité à augmenter sa synthèse en période estivale. Les taux plasmatiques restent dans la norme (20 à 50 pg/ml) mais il apparaît quand même que le métabolisme de la vitamine D est réellement perturbé au cours de cette maladie [69].

D'autres études ont été réalisées pour voir si la vitamine D pouvait prévenir l'apparition du diabète. Chez des souris NOD (Non Obese Diabetic), modèle animal du diabète de type 1 humain, l'apport préventif de vitamine D ($5 \mu\text{g}/\text{kg}$ tous les 2 jours) permettait de réduire le

Développement de la maladie. En effet, l'incidence des diabétiques était de 56% dans le groupe contrôle alors qu'elle n'était que de 8% dans le groupe des femelles NOD traitées. Une autre étude permet de mettre en évidence une sécrétion insulinaire significativement augmentée chez les souris NOD traitées par la vitamine D (15,1 versus 6,7 pmol/mg, $p < 0,05$) ce qui confirme un effet protecteur de la vitamine D sur les cellules β pancréatiques [70].

Lorsqu'on injecte à des souris NOD des produits diabétogènes comme le cyclophosphamide, cela entraîne un diabète qui semble être dû à une perturbation des cellules régulatrices et notamment des cytokines. Il y a alors une augmentation des taux d'ARNm, des Th1 like et d'autres cytokines.

L'administration de vitamine D entraîne une suppression significative de la production de ces ARNm. Chez certaines de ces souris traitées préventivement par de la vitamine D (5 μ g/kg tous les 2 jours), il a été observé une protection nette contre le diabète induit par le cyclophosphamide. En effet, seules 17% de ces souris prédisposées au diabète ont développé cette maladie contre 68% dans le groupe ayant reçu le placebo.

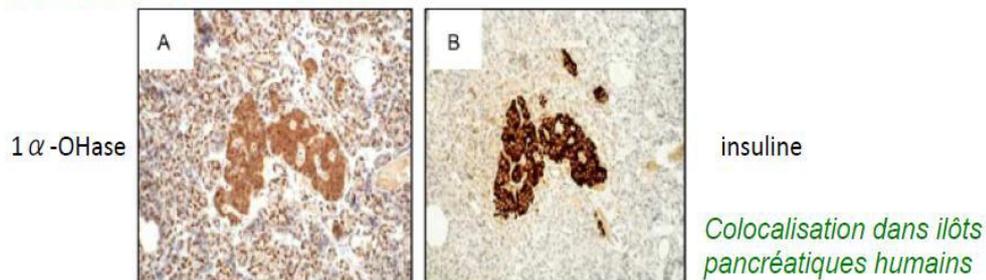
Il a été démontré expérimentalement qu'un déficit en vitamine D entraîne une diminution de la sécrétion d'insuline conduisant à une intolérance au glucose irréversible puis au diabète. Le mécanisme d'action exacte de la protection des cellules β pancréatiques par la vitamine D est encore inexplicé, mais plusieurs hypothèses ont été émises [71].

3.2. Rôles de la vitamine D

3.2.1. Sur l'insulinosécrétion

Les cellules β -pancréatiques possèdent une activité 1α -hydroxylase, qui permet l'hydroxylation de la 25(OH) D en $1,25(\text{OH})_2$ vitamine D₃ ou calcitriol. Cette forme active de la vitamine D pourra agir sur les cellules pancréatiques puisque son récepteur y est également présent. Elle interviendrait dans la croissance des cellules β , dans la synthèse d'insuline par activation de la transcription de son gène, la preuve étant que des éléments de réponse à la vitamine D (VDRE) ont été identifiés dans le promoteur du gène humain de l'insuline

Bland R, J Steroid Biochem Mol Biol, 2004



(A) Immunohisto-chemical analysis (IHC) of 1α -OHase.

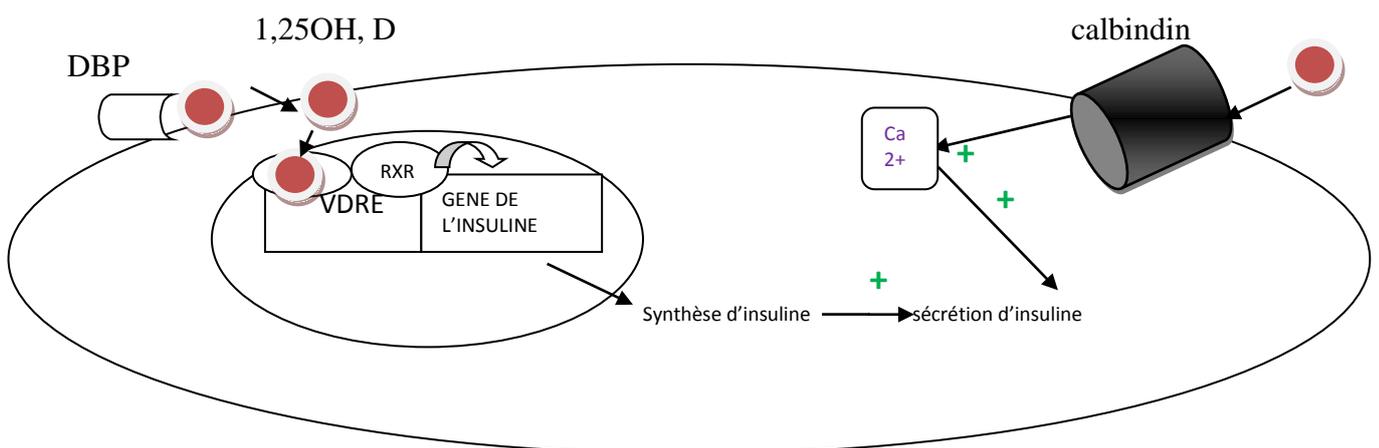
(B) IHC analysis of insulin in sections of human pancreata (positive staining brown, both X200)

Selon Wild, S. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004: p. 1050.

Figure .13. L' 1α -hydroxylase (A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline (B) Sur des sections de pancréas humain

De façon indirecte, la vitamine D a une action sur la sécrétion d'insuline via la voie de régulation du taux de calcium extracellulaire et des flux calciques transmembranaires au niveau des cellules β . En effet, les cellules β possèdent des canaux calciques voltage dépendant permettant l'entrée de calcium dans les cellules. Ce calcium sera utile aux endopeptidases calcium-dépendantes qui assurent la conversion de la pro-insuline en insuline. Ainsi, la moindre modification du flux transmembranaire de calcium aura des répercussions sur l'insulinosécrétion [51].

Quelques études ont été réalisées sur le lien entre la vitamine D et la fonction cellulaire β . Une corrélation entre la concentration sérique en 25(OH)D et la réponse insulinique a été mise en évidence mais elle disparaît après ajustement de certains paramètres (IMC, saison, Indice de Sensibilité à l'Insuline) [23]. D'après une autre étude, après ajustements, une corrélation positive significative a non seulement été montrée entre la concentration sérique en 25(OH)D et la sécrétion d'insuline mais également avec la sensibilité à l'insuline [72].

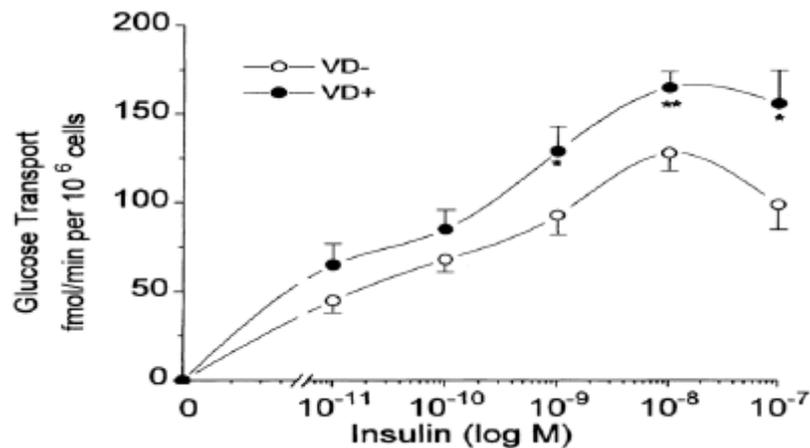


Selon Kayaniyil, S., Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care*, 2010: p. 81.

Figure .14. Résumé des mécanismes de l'insulinosécrétion impliquant la vitamine D

3.2.2. Sur les effets périphériques de l'insuline

La vitamine D exerce également une action sur les cellules périphériques cibles de l'insuline. En effet, elle favorise l'expression du récepteur à l'insuline. Elle complète l'action de l'insuline en stimulant le transport intracellulaire du glucose par une externalisation plus importante des transporteurs du glucose insulino-dépendants ou GLUT4 (Fig. 15) [72].



Selon Kayaniyil, S., Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care*, 2010; p. 90.

Figure .15. Effets de la vitamine D sur le transport du glucose en réponse à l'insuline sur des cellules traitées (VD+) ou non (VD-) par la vitamine D

Ailleurs, la vitamine D active le Peroxysome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ). Ce facteur de transcription est impliqué dans la régulation du métabolisme des acides gras contenus dans les graisses des muscles et du tissu adipeux, améliorant ainsi la sensibilité de ces tissus à l'insuline [26].

Comme au niveau des cellules β , la vitamine D intervient dans l'homéostasie calcique avec une influence sur les processus intracellulaires de réponse à l'insuline dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. Elle pourrait donc être à l'origine de potentielles altérations de l'action de l'insuline en cas de modifications des concentrations intracellulaires de calcium [32].

Des études sur la relation entre la concentration sérique en 25(OH) D et le niveau d'insulinorésistance ont été effectuées [73] :

- ✓ Chez des personnes susceptibles de présenter une insulinorésistance, la supplémentation en vitamine D augmente la sensibilité à l'insuline. Une étude contrôlée randomisée en double aveugle contre placebo a été réalisée chez 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). Parmi ces indiens, un groupe a été supplémenté en vitamine D₃ à raison d'une dose 120 000 UI, trois fois à quinze jours d'intervalle, l'autre groupe a reçu le placebo. Les résultats ont montré une augmentation significative de la sensibilité à l'insuline après une charge orale en glucose dans le groupe supplémenté en vitamine.

- ✓ De même, une étude similaire réalisée chez 81 femmes vivant en Nouvelle-Zélande, âgées de 23 à 68 ans, non diabétiques mais présentant une insuffisance en vitamine D (< 20 ng/ml) a révélé une diminution de l'insulinorésistance dans le groupe supplémenté par 4 000 UI de vitamine D par jour pendant six mois. Cette diminution est maximale lorsque la concentration en 25(OH)D est supérieure ou égale à 80 nmol/l. A également été observée une diminution de l'insulinémie à jeun.

3.2.3. Sur les paramètres de l'homéostasie glucidique

Des études ont été effectuées sur l'influence de la vitamine D sur les paramètres de l'homéostasie glucidique : glycémie, taux d'hémoglobine glyquée et IMC. D'après une étude prospective chez 142 hollandais âgés de plus de 70 ans, une corrélation 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 suite à une Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) a été observée. En revanche, peu de différences ont été observées entre le statut vitaminique D et la glycémie mesurée à jeun ou après 120 min lors d'une HGPO [74].

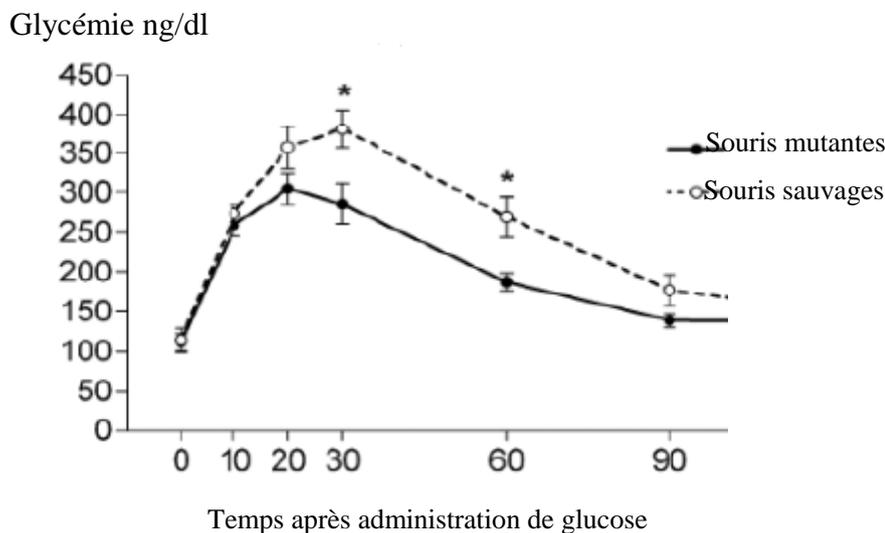
D'autres chercheurs n'ont montré aucune relation entre la 25 (OH) D et les glycémies mesurées à jeun, à 1 heure, à 1h30 et à 2h lors d'une HGPO [23]. A l'opposé, une corrélation inverse entre le taux sérique de vitamine D et la glycémie mesurée à jeun et après 2 heures lors d'une HGPO a été mise en évidence chez 524 sujets non-diabétiques, d'origine européenne, âgés de 49 à 69 ans [75]. De même, chez 381 sujets libanais, âgés de 18 à 30 ans, une relation inverse a été observée entre le niveau de 25(OH)D et la glycémie à jeun mais uniquement chez les femmes [76].

Dernièrement, une diminution de la glycémie à jeun et après 2 h lors d'une HGPO a été observée chez 3 206 sujets américains supplémentés en vitamine D lors de l'étude de la NHANES 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. Concernant l'HbA1c, elle serait en relation inverse avec 25(OH) D et plus marquée quand l'IMC augmente.

Il se dégage de ces études que la vitamine D aurait un rôle dans l'homéostasie glucidique. malgré quelques résultats contradictoires, les dernières études menées renforcent et complètent cette observation. En tout cas, les hypothèses émises précédemment sur l'insulinosécrétion et l'insulinorésistance déclenchées par un déficit en vitamine D tendent à être corroborées [77].

3.2.4. Sur la composante génétique

Les liens entre vitamine D et diabète pourraient également être expliqués par des Effets au niveau génétique. En effet, le récepteur VDR fait l'objet d'un polymorphisme génétique important et il a été mis en évidence un VDR non fonctionnel chez des souris ce qui a eu pour conséquences une altération de la tolérance au glucose pour les cellules périphériques et une diminution pour les cellules pancréatiques de leur capacité à sécréter de l'insuline (Fig.16) [78].



Selon Zeitz, U. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. 2003: p. 509.

Figure .16. Altération de la tolérance au glucose chez des souris mutantes récepteur VDR non fonctionnel

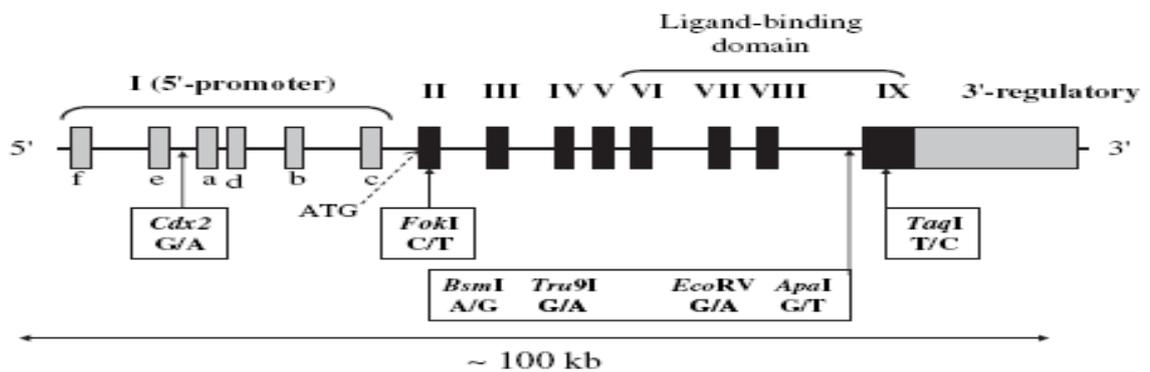
Au niveau génétique, différentes études se sont intéressées aux récepteurs de la vitamine D, car ils peuvent affecter la concentration en 1,25 dihydroxyvitamine D3 et la réponse à La vitamine D par voie orale. Quatre variantes du gène ont été identifiés [79] :

- *FokI sur l'exon 2
- *Bsm I et ApaI sur l'intron 8
- *Taq I sur l'exon 9

Dans une étude hollandaise menée dans des familles ayant des enfants diabétiques, le test transmission de Fok I- déséquilibre (diabète de type 1) a révélé une augmentation significative de la transmission de cet allèle qui est présent chez 60% de ces jeunes diabétiques ($P=0,01$) [70].

Au Japon, d'autres résultats montrent une fréquence significativement plus élevée de l'allèle BsmI chez les diabétiques de type 1 par rapport aux sujets sains ($p= 0,001$). Cette différence est d'autant plus marquée que le déclenchement de la maladie est brutal [80]. Cette transmission préférentielle de l'allèle BsmI chez les familles diabétiques de type 1 est retrouvée chez les Indiens (Asie) [81].

Ces études démontrent une association entre le polymorphisme du gène du récepteur à la vitamine D et le diabète de type 1, cette association semble être liée à l'origine ethnique des sujets [82].



Selon Palomer, X., Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab, 2008: p. 97.

Figure .17.Polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D chez l'homme

Ces polymorphismes du VDR pourraient entraîner [82] :

- une altération du métabolisme calcique et une modification du flux calcique dans les cellules
- Pancréatiques β et les cellules périphériques.
- une modulation de la fonction des adipocytes.
- une modulation de la sécrétion d'insuline.
- une modification de l'expression des cytokines.

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

Enfin, il existe un troisième polymorphisme associé aux gènes codants pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de la vitamine D.

3.2.5. Sur les complications du diabète

3.2.5.1. Complications cardiovasculaires

Des corrélations entre de basses concentrations sériques en 25(OH)D et des risques cardiovasculaires majeurs dont certains mortels ont été montrées dans plusieurs études observationnelles prospectives [27]. Citons par exemple :

- ✓ Chez les personnes déficitaires en vitamine D (< à 15 ng/ml), le risque cardiovasculaire serait deux fois plus élevé, d'après une étude effectuée chez 1 739 participants d'un âge moyen de 59 ans et n'ayant pas présenté au préalable de maladies cardiovasculaires. Ce risque persiste malgré de multiples ajustements : IMC, âge, tabac [22].
- ✓ D'autres résultats montrent significativement qu'une carence en vitamine D est prédictive d'un événement cardiaque mortel. Les taux de vitamine D chez 3 299 patients caucasiens ayant eu recours à une coronarographie ont été analysés.
- ✓ Concernant l'insuffisance cardiaque, dans le groupe en carence sévère de vitamine D (< 25nmol/l) qui comprenait 789 sujets, 50 sont décédés soit 6,3% alors que dans le groupe ayant un taux optimal en vitamine D (\geq 75 nmol/l) correspondant à 336 sujets, 6 sont décédés soit 1,8% [83]. Bien qu'il n'y ait pas d'études d'intervention montrant une

réduction de la mortalité cardio-vasculaire lors d'un traitement par vitamine D, quelques études démontrent une modification favorable des paramètres intermédiaires aux

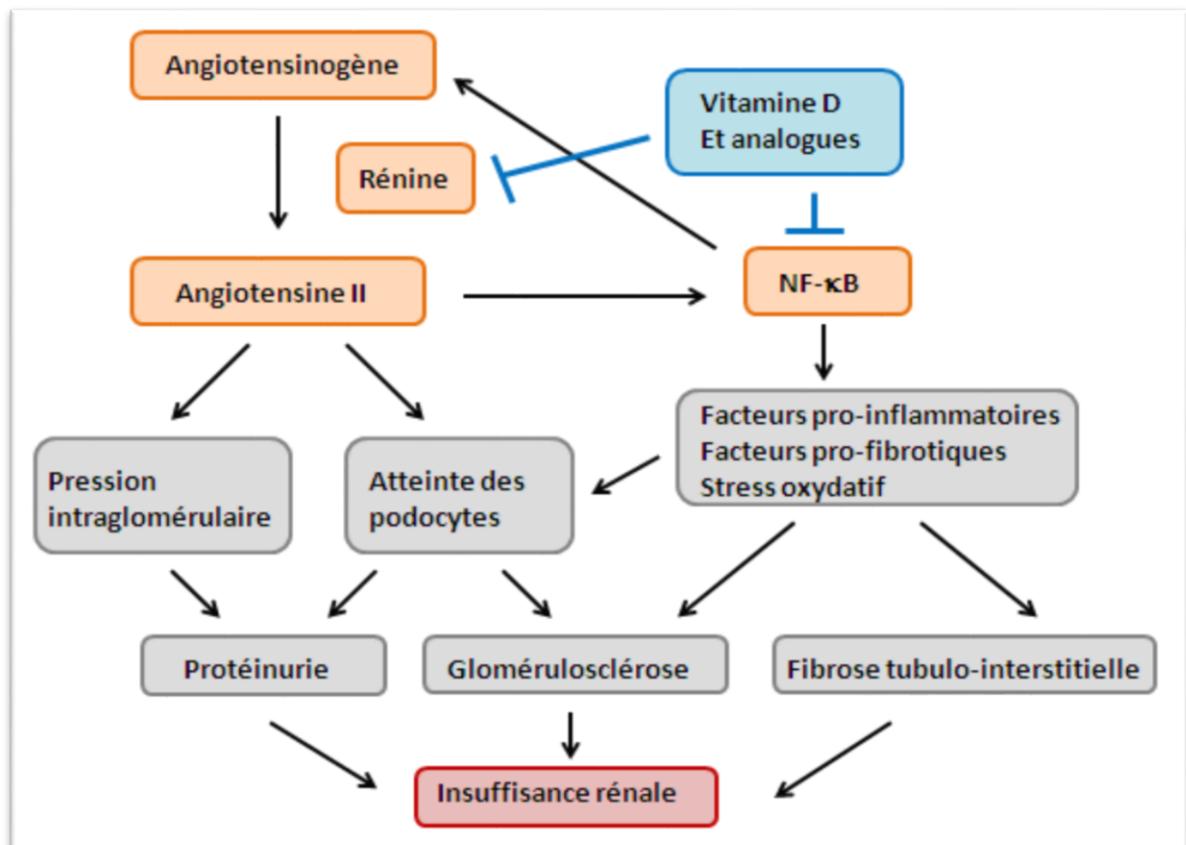
Événements cardiovasculaires comme les cytokines, la parathormone, les métalloprotéinases (enzymes impliquées dans la calcification vasculaire) [83].

- ✓ Une supplémentation en vitamine D aurait pour effet de diminuer l'HTA des patients hypertendus. Lors d'une étude, un groupe a reçu une supplémentation de 800 UI de vitamine D et 1200 mg de calcium par jour tandis qu'un autre groupe recevait 1200 mg de calcium par jour, pendant 8 semaines. On a constaté une diminution de la pression artérielle systolique de 5 mmHg chez 81% des sujets du premier groupe contre 47 % du deuxième groupe. Cependant aucun résultat significatif n'a pu être montré pour la pression diastolique [84]. Une autre étude est venue confirmer ces observations. Chez des patients diabétiques de type 2 ayant un déficit en vitamine D, un groupe a reçu une dose unique 100 000 UI de vitamine D₂ et l'autre groupe le placebo. Le groupe supplémenté a vu sa pression artérielle systolique diminuer de 7,3 mmHg vs 6,6 mmHg dans le groupe placebo [85].

De même une exposition aux rayons UVB diminuerait l'HTA. Des patients avec une HTA non traitée ont vu leur pression artérielle diminuer, en particulier ceux du groupe exposé aux UVB (PA systolique ; PA diastolique : -6 ; -6 mmHg) mais pas ceux exposés aux UVA (0 ; 2 mmHg) [27].

3.2.5.2. Effets néphroprotecteurs de la vitamine D

Le calcitriol et ses analogues auraient des effets néphroprotecteurs et antiprotéinurique [79] d'après des études observationnelles. Les études expérimentales sont en faveur d'une inhibition du système rénine-angiotensine et de la voie d'activation du NF- κ B (qui participe à la fibrose rénale) par la vitamine D (Fig. 18) [86].



Seoln Sun, J. Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006. p. 315.

Figure .18. Effets néphroprotecteurs de la vitamine D

Dans des modèles animaux de maladies rénales chroniques, les analogues de la vitamine D atténuent la fibrose tubulo-interstitielle et glomérulaire et réduisent la protéinurie. Chez la souris diabétique, l'association d'un Antagoniste des Récepteur de l'Angiotensine II (ARAII) (losartan) avec un analogue de la vitamine D (paricalcitol) empêche sensiblement le développement de la protéinurie. Chez l'homme, la 25(OH)D serait inversement associée

à la prévalence de la microalbuminurie [87]. Récemment, une étude, randomisée contre placebo, incluant des patients avec une insuffisance rénale chronique, a montré qu'un traitement par le paricalcitol diminuait l'albuminurie et les marqueurs de l'inflammation, ceci indépendamment de ses effets sur l'hémodynamique et la parathormone. Chez des patients atteints de néphropathie diabétique, une autre étude a également montré qu'un traitement par le paricalcitol à 2 µg/j diminuait l'albuminurie de 18% par rapport au groupe placebo lors d'un traitement de 24 semaines [88].

3.3. Rôle des analogues de la vitamine D

Le diabète serait dû, entre autres à une infiltration des cellules β par des cellules Th1 dépendantes de l'interleukine 12 (IL12), La présentation d'antigènes anti-ilots par les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes) serait à l'origine de ce phénomène.

Un analogue de la 1,25 dihydroxyvitamine D3 (le TX 527), non hypercalcémies, ne change pas la morphologie ou la fonction des cellules dendritiques, mais il modifie le profil de ces cellules et leurs capacités de réponse aux lymphocytes T. Il empêche ainsi la prolifération des lymphocytes T. L'action de la 1,25 di-hydroxy-vitamine D3 est similaire : elle diminue l'expression des CD40, CD80 et CD86 et la sécrétion des IL12, ce qui rend les cellules dendritiques plus tolérantes par rapport à l'immunité. Elle entraîne l'inhibition de la réponse des lymphocytes T à un auto-antigène pancréatique, ce qui bloque l'infiltration des cellules β et le développement du diabète [89].

Les analogues de la vitamine D entraînent également une baisse de la transcription d'I kappa B alpha, un inhibiteur du facteur nucléaire NF kappa B et un arrêt de la translocation nucléaire de NF kappa Bp6. Ce nouveau mécanisme d'action des analogues de la vitamine D est potentiellement intéressant pour le traitement ou la prévention du diabète de type 1 mais reste à développer.

Chez un autre modèle de souris (CD1), l'alpha-hydroxy-vitamine D3 a démontré son efficacité. L'administration multiple de faibles doses de streptozotocine induit chez ces souris une hyperglycémie et une destruction des cellules β (chez 26 des 28 souris CD1 témoins). Une administration conjointe d'alpha D-hydroxy-vitamine D3 permet de réduire le nombre de

souris diabétiques qui n'est alors plus que de 12 sur 29 souris. Cela permet également de démontrer un effet dose-dépendant de ce précurseur de la vitamine D : 0,3µg/kg est une dose efficace mais 0,2 µg/kg n'a aucun effet [71].

3.4. Perspectives thérapeutiques

3.4.1. Place de la vitamine D dans la prévention du diabète et de ses complications

Puisque le déficit en vitamine D semble intervenir dans le diabète 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 [31].

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 bénéfice/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. 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. Par ailleurs, une intoxication suite à une exposition solaire même excessive n'est pas possible du fait d'une autorégulation physiologique [90].

3.4.2. Point sur l'exposition aux UV

3.4.2.1. Recommandations sur l'exposition au soleil

Prendre un bain de soleil serait-il un moyen de se protéger du diabète ? Une exposition solaire régulière (deux à trois fois par semaine) d'environ 15 minutes à la mi-journée, des mains, des avant-bras et du visage, pendant les mois d'avril à octobre correspondrait à une dose orale de 3 000 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.

L'exposition au soleil doit être raisonnée car le risque de maladies cutanées liées aux UVB n'est pas exclu. D'après des études épidémiologiques, les cas de mélanome sont de plus en plus fréquents. Entre 1980 et 2005, l'incidence du mélanome de la peau n'a cessé d'augmenter avec un taux annuel moyen d'évolution de 3,4% chez la femme et 4,7% chez l'homme. En 2011, les taux d'incidence sont estimés à 10,1 et 9,7 pour 100 000 sujets respectivement chez la femme et l'homme et le taux de mortalité à 1,1 pour 100 000 chez chacun des deux sexes. Suite à ces résultats, l'Institut National du Cancer (INCa) a lancé des campagnes de prévention pour les cancers de la peau. Il a sorti un « mode d'emploi du soleil » où cinq soleils illustrent chacun une précaution à adopter pour bien s'en protéger (Fig.19) [1].



Selon Monnier, L., Diabétologie. Elsevier Masson, 2011: p. 1782 p.

Figure .19. Programme de prévention du mélanome [1] .

Selon l'INCa, le soleil reste donc un plaisir. Il stimule le moral et favorise la fabrication de vitamine D mais quelques minutes par jour suffisent pour profiter de ses bienfaits. Cela va dans le sens de ce que préconisent les spécialistes de la vitamine D c'est-à-dire de s'exposer quelques minutes au soleil tous les jours sans que la peau ne rougisse. Ce conseil fait donc appel à la responsabilité individuelle.

3.4.2.2. Lampes UV

L'engouement depuis quelques années des cabines de bronzage pourrait-il être un moyen de prévention du diabète et de ses complications ?

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 et 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 [91].

3.4.3. En pratique à l'officine

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 [1].

Partie pratique

Chapitre 4

Etude Clinique

4 Etude clinique

Sommaire

- 4.1. Objectif
- 4.2. Matériel et Méthodes
- 4.3. Déroulement de l'étude
- 4.4. Critères d'évaluation
- 4.5. Analyse statistique

4.1. Objectifs

Décrire le statut vitaminique D chez les enfants diabétiques type 1 âgés de 0 à 15ans d'une découverte récente (intervalle \leq de 1 an après la date de découverte du diabète) dans le service de pédiatrie A EHS TLEMCEN.

4.2. Matériel et méthodes

4.2.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive concernant le statut vitaminique D chez les enfants diabétiques type 1 âgés de 0 à 15ans d'une découverte récente (la maladie doit être diagnostiqué au plus un an avant le début de notre étude) dans le service de pédiatrie A EHS Tlemcen

4.2.2. Population d'étude

Il s'agit des enfants diabétiques de type 1 récemment diagnostiqués rassemblant des enfants suivis en consultation de diabétologie pédiatrique et/ou ayant été hospitalisés dans service pour diabète soit de façon inaugurale soit en cas de rechute, et d'autres malades dont le diabète est découvert pour la première fois.

4.2.3. Critères d'inclusion

- ✓ Enfants diabétiques (type 1).
- ✓ Diagnostiqués au plus un an avant le début de notre étude.
- ✓ Agés de 0-15 ans.
- ✓ Hospitalisés au niveau de service de pédiatrie A EHS (mère- enfants) Tlemcen.
- ✓ Consentement éclairé (parent ou tuteur légal) (Annexe 1).

4.2.4. Critères de non inclusion

Ne sont pas inclus dans l'étude les enfants :

- Souffrant déjà d'un déficit en vit D.
- Diabétiques de type 2.
- Diabétiques anciennement diagnostiqués (intervalle \geq à 1 an).
- Supplémentés en calcium, vitamine D et compléments vitaminiques dans les trois mois précédant l'inclusion.
- Présentant les maladies retentissantes sur le métabolisme de la vitamine D: hypothyroïdie, hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, enter-colopathie gastrectomie, maladie cœliaque, maladie de Lob-Stein, séquelles de brûlures étendues, syndrome néphrotique, insuffisance rénale (clearance à la créatinine \leq 30 ml/mn), insuffisance hépatique, tumeurs osseuses, granulomatoses type sarcoïdose et tuberculose.
- Qui consomment des traitements entravant le métabolisme de la vitamine D : Les anticonvulsivants, les corticoïdes, la rifampicine dans les trois mois qui précèdent l'inclusion.

4.3. Déroulement de l'étude

4.3.1. Date et lieu de l'étude

Notre travail a eu lieu au sein du service de pédiatrie A EHS Tlemcen, concernant la description du statut vitaminique D chez les enfants récemment diabétiques type 1 âgés de 0 à 15 ans sur une durée de 6 mois (du mois 10/2015 au mois 03/2016).

4.3.2. Méthodes d'étude

Selon un programme pré établi au niveau du service :

- Les cas étant colligés à partir du registre d'hospitalisation du service par un contact téléphonique avec les tuteurs légaux.
- Concernant les enfants hospitalisés sont prélevés sur place après le consentement de la mère garde malade.
- Des fiches de renseignements concernant le consentement éclairé seront remises aux tuteurs légaux des enfants diabétiques (Annexe 1).
- Un questionnaire est soumis aux parents ou tuteur (Annexe 2)
- Un examen clinique de l'enfant : mesure du poids, la taille, évaluation du phototype.

4.4. Critères d'évaluation

4.4.1. Evaluation Clinique

Voir questionnaire (Annexe 2), elle comporte notamment :

- Identification de l'enfant. (Nom et prénom, sexe, âge).
- Antécédents personnels (pathologies et/ou traitements associées) et familiaux (antécédent du dt1 dans la famille).
- IMC : en se basant sur les seuils recommandés en pratique clinique pour définir le surpoids et l'obésité chez l'enfant et l'adolescent comme définis dans les courbes de corpulence de PNNS 2010 et les références françaises et seuils de l'international Obesity task force IOTF . (Annexe 5)

- Conditions socio-économiques : le niveau socio-économique est mesuré à l'aide du niveau de revenu, d'éducation et du statut d'emploi.
- La zone d'habitat : INSEE (institut national de la statistique et des études économiques) a définis la zone d'habitat comme suit :
 - **Zone rurale** : milieu campagne ou milieu rural, désigne l'ensemble des espaces cultivés habités, elle s'oppose aux concepts de ville, d'agglomération ou de milieu urbain. La campagne est caractérisée par une faible densité par rapport aux pôles urbains environnant, par un paysage à dominante végétale.
 - **Zone urbaine** : Notion géographique utilisée en urbanisme. Les définitions et appellations d'une aire urbaine, zone occupée essentiellement par des constructions d'habitation et d'activité économique et administrative, varient selon les pays.
- Exposition au soleil évaluée par le temps (en minutes) passé à l'extérieur, port de vêtements couvrants, durée quotidienne moyenne.
- L'apport alimentaire en vitamine D : évaluation de la consommation des aliments riche en vitamine D à partir d'un score établis (Annexe 4).
- Examen clinique pour les mesures anthropométriques : mesure du poids, la taille.
- Exploration biologique (la 25(OH) D, PTH intact).

4.4.2. Exploration Biologique

4.4.2.1. Conditions de prélèvement

- ✓ Le prélèvement de sang veineux (10cc) se fait au pli du coude avec une fine aiguille sur un tube EDTA.
- ✓ Il peut être effectué même si l'enfant n'est pas à jeun.
- ✓ Le prélèvement est conservé à l'abri de la lumière.
- ✓ le tube est transporté la même matinée au service de médecine nucléaire CHU Tlemcen.
- ✓ Un numéro est récupéré.
- ✓ Les résultats seront récupérés 15 jours après.

4.4.2.2. Principe du dosage de la 25OH D Totale

Le dosage s'effectue au niveau de service de médecine nucléaire CHU Tlemcen, par une méthode d'automate.

4.4.2.3. Principe de dosage de PTH

Le dosage s'effectue au niveau de service de médecine nucléaire CHU Tlemcen, par une méthode d'automate.

4.5. Analyse statistique

4.5.1. Analyse descriptive

Analyse descriptive de la population d'étude qui concerne :

- ✓ Les caractéristiques générales ; âge, sexe, niveau socio-économique, phototype, fréquence d'exposition au soleil, région d'habitat.
- ✓ Les caractéristiques anthropométriques ; IMC.
- ✓ Les antécédents personnels et familiaux (antécédent du diabète dans la famille, supplémentation en vitamine D durant la première année de vie).
- ✓ l'apport alimentaire en vitamine D.
- ✓ Les dosages de la vitamine D et de la PTH.

4.5.2. Les logiciels utilisés

- ✓ Excel 2013 pour l'analyse descriptive.
- ✓ SPSS version 20 pour l'analyse des facteurs de risques.
- ✓ Test de khi-deux pour l'analyse.
- ✓ Un risque alpha de 5% et un seuil de significativité de $p=0,05$ sont définis pour chaque test.
- ✓ Endnote X6 pour les références.

Chapitre 5

Résultats

5

Résultats

Sommaire

- 5.1. Analyse descriptive de la population
- 5.2. Prévalence de l'hypovitaminose D et potentielle Influençant l'hypovitaminose D
- 5.3. Le statut vitaminique D chez la fratrie

5.1. Analyse descriptive de la population

L'analyse porte sur **55** enfants diabétiques de type 1 hospitalisés dans le service de pédiatrie générale A EHS-Tlemcen pour DT1 inaugural et/ou survenue de complications aiguës pour un DT1 d'une année d'évolution.

5.1.1. Age et Sexe

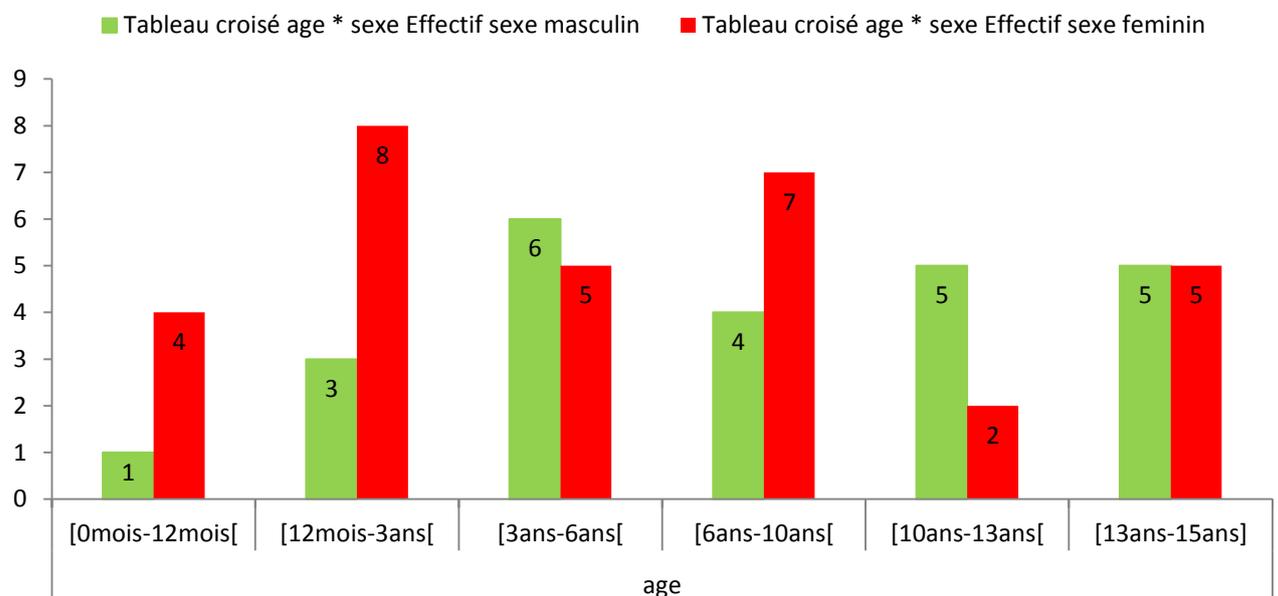


Fig.20. Répartition de la population selon l'âge et le sexe

L'âge moyen est de **6,95 ans ± 1,60**. La médiane est de **12,5 ans** [1mois-15ans]. Le sex-ratio est de 0,77.

5.1.2. Indice de masse corporelle (IMC)

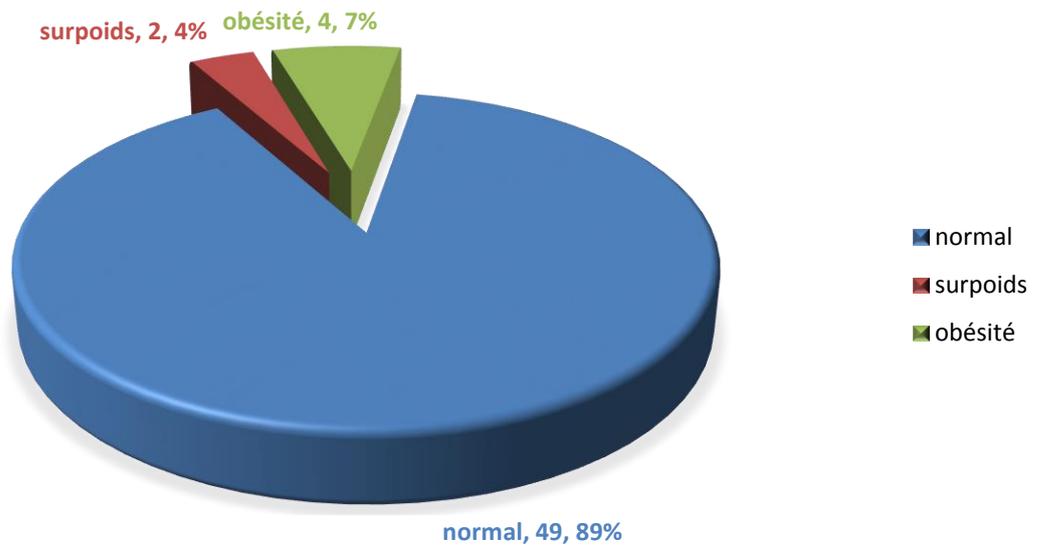


Fig.21. Répartition de la population selon l'IMC

En se basant sur les seuils recommandés en pratique clinique pour définir le surpoids et l'obésité chez l'enfant et l'adolescent comme définis dans les courbes de l'OMS, **89,1%** des enfants DT1 ont un poids normal, **3,6%** sont en surcharge pondérale et **7,3%** sont obèses.

5.1.3. Phototype

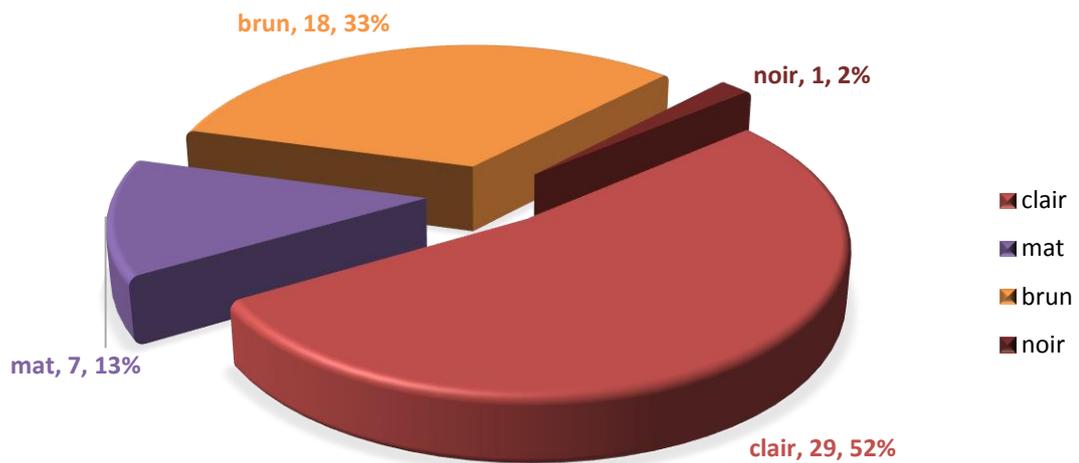


Fig.22.Répartition de la population selon le phototype

- La classe modale est représentée par le teint clair (52,7%).
- Le teint brun est retrouvé dans 32,7%.
- Le teint Mat est retrouvé dans 12,7%.
- Le teint noir est retrouvé dans 1,8%.

5.1.4. Durée d'exposition solaire

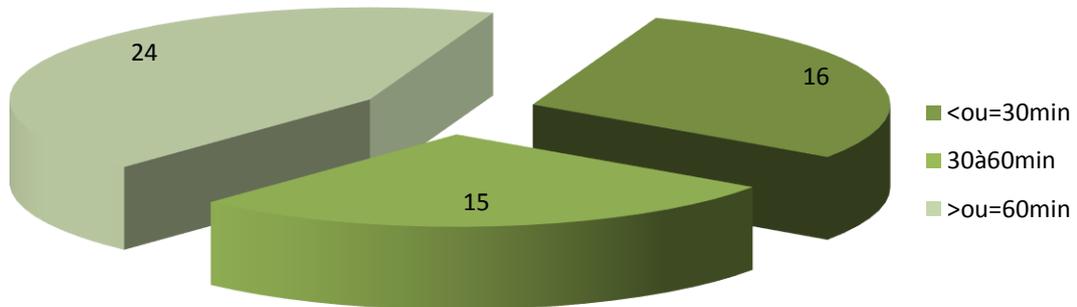


Fig.23. Répartition de la population selon la fréquence d'exposition au soleil

Plus de la majorité des enfants DT1 (70,9%) ont une exposition solaire moyenne quotidienne supérieure à 30 minutes. 29,1% des enfants DT1 ont une exposition solaire moyenne quotidienne inférieure ou égale à 30 minutes.

5.1.1. Conditions socio-économiques

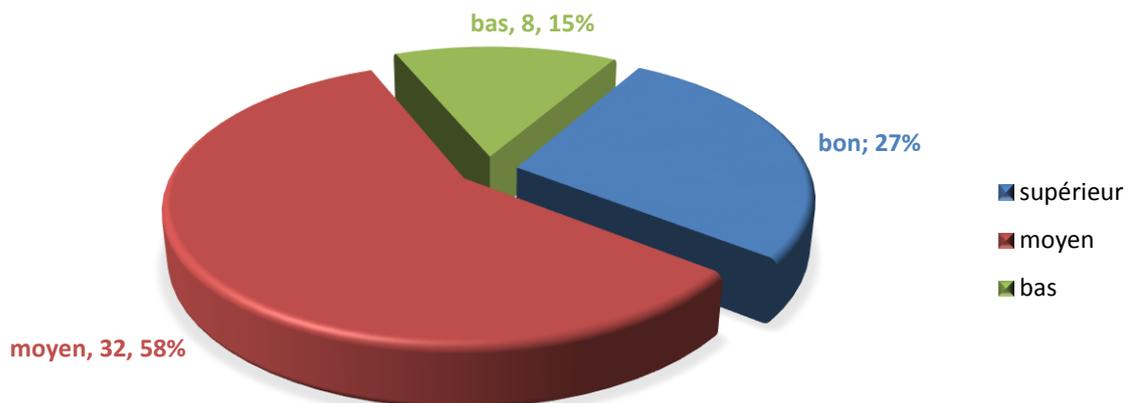


Fig.24. Répartition de la population selon le niveau socio-économique

- 58,2% = niveau socio-économique moyen.
- 27,27% = bon niveau socio-économique.
- 15% = bas niveau socio-économique.
-

5.1.5. Zone d'habitat

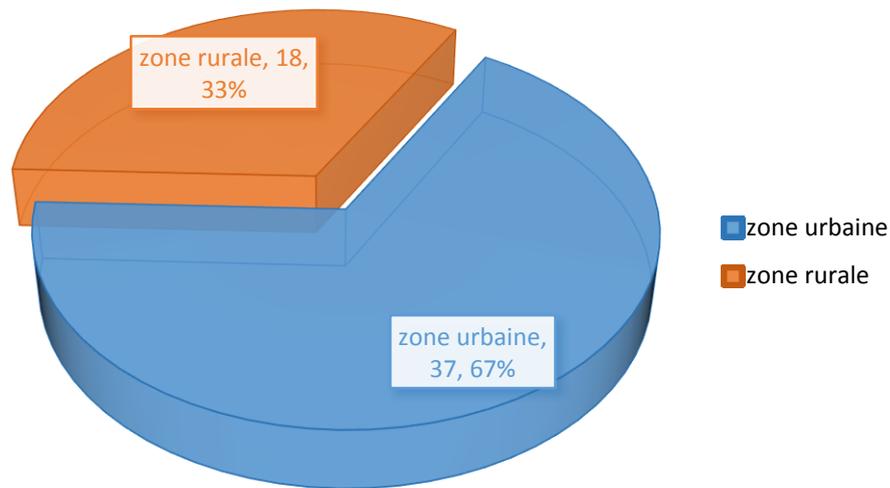


Fig.25.Répartition de la population selon la zone d'habitat

67,3% des enfants DT1 habitent en zone urbaine, et 32,7% en zone rurale.

5.1.6. L'ancienneté du diabète de type 1 dans la population

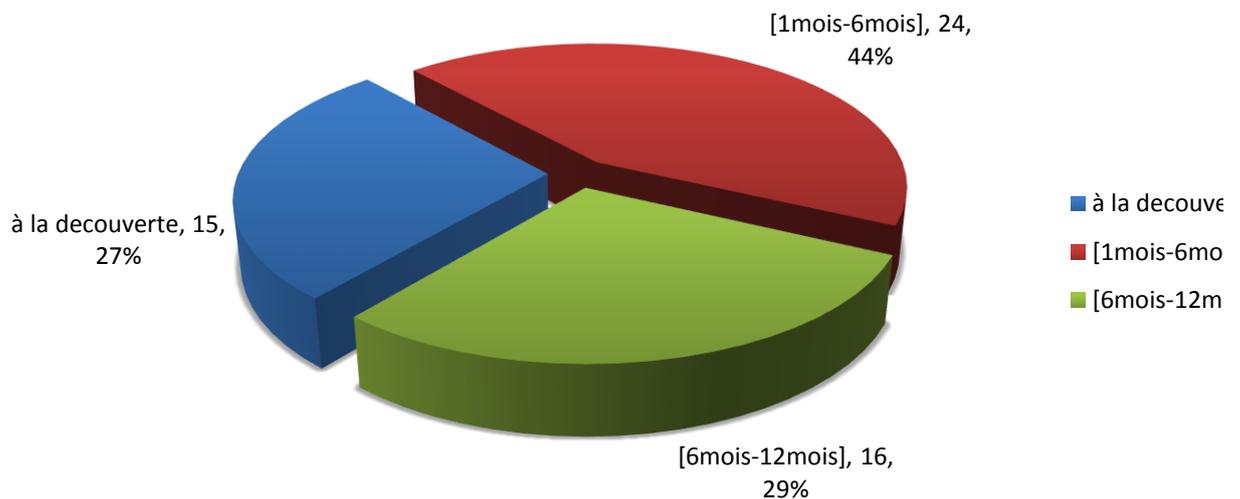


Fig.26.Répartition de la population selon l'ancienneté de la maladie

Dans notre population 43,63% (N=24) sont DT1 depuis six mois, 29,09% des enfants le sont depuis un an et 27,27% des enfants sont prélevés à la découverte de la maladie.

5.1.7. Antécédents familiaux au diabète de type 1

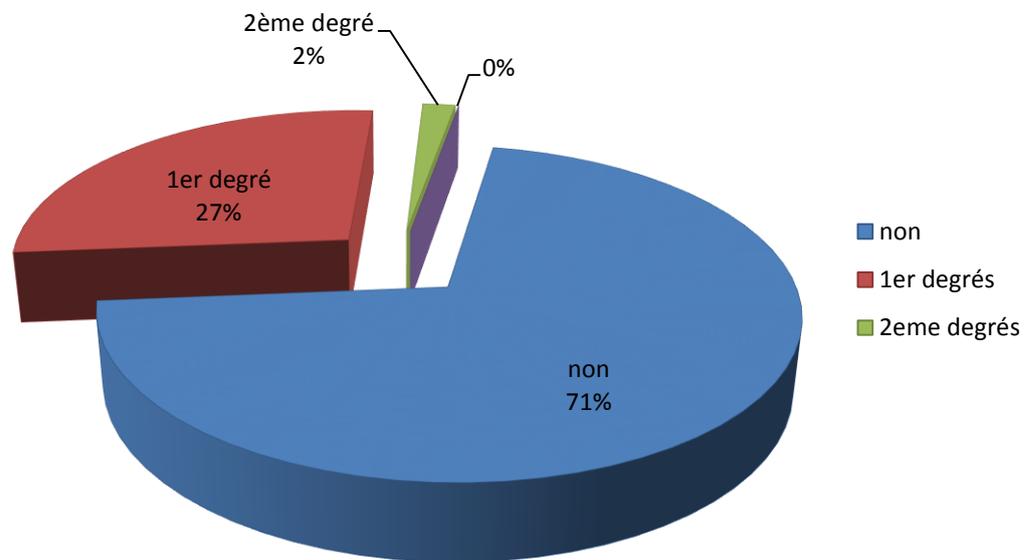


Fig.27.Répartition de la population selon les antécédents familiaux de DT1

L'absence des antécédents familiaux est retrouvée chez 71% par contre 27% ont des antécédents de 1^{er} degré ,2% ont des antécédents de 2^{ème} degré.

5.1.8. La supplémentation en vitamine D durant la première année de vie

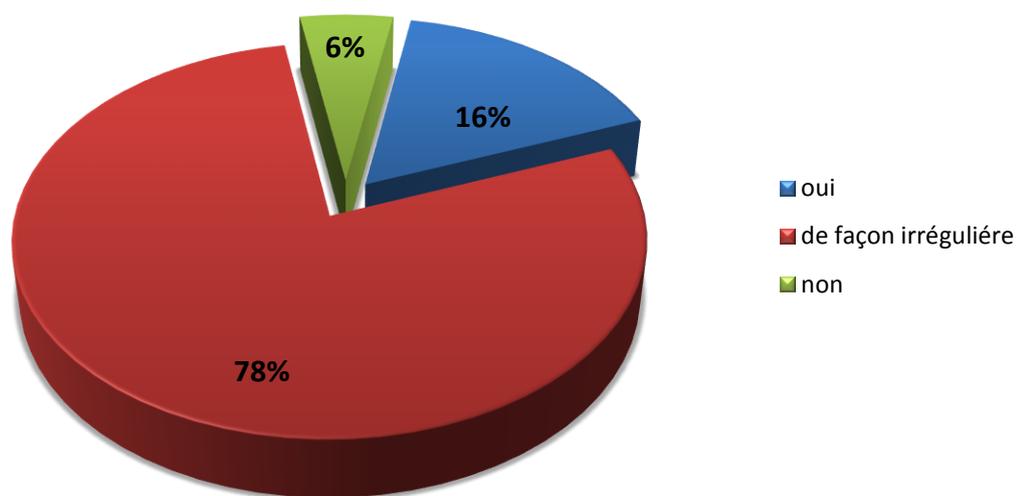


Fig.28.Répartition de la population selon la supplémentation en vitamine D durant la 1ère année de vie

- **6%** de notre échantillon ne sont pas supplémentés en vitamine D durant la première année de vie,
- **16%** le sont d'une façon irrégulière par contre **78%** ont reçu régulièrement leurs doses en vitamine D.

5.1.9. Apport alimentaire en vitamine D

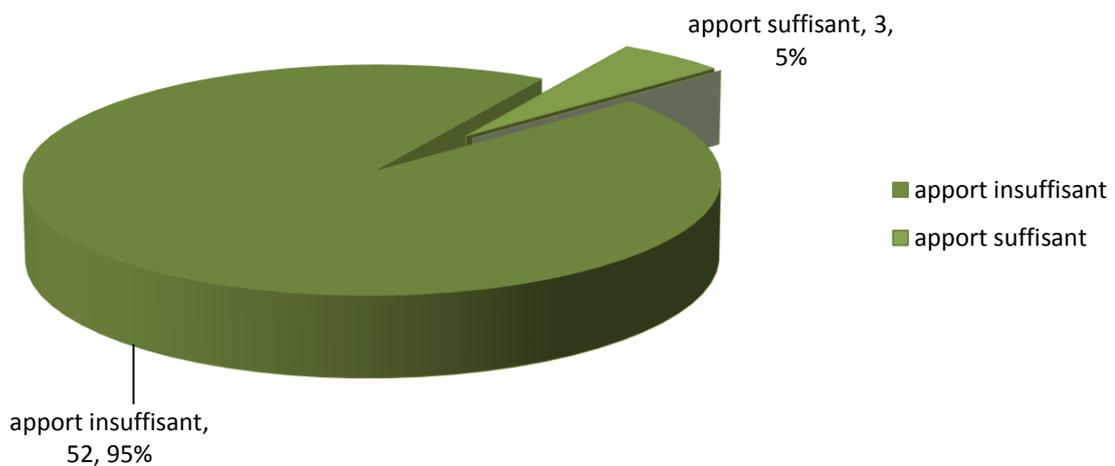


Fig.29. Répartition de la population selon l'apport en vitamine D

La grande majorité des enfants DT1 (N=52 ; 95%) ont reçu des apports alimentaires en vitamine D insuffisants, alors que seul 5% ont un apport alimentaire en vitamine D quotidien suffisant.

5.1.10. La prévalence de l'hypovitaminose D

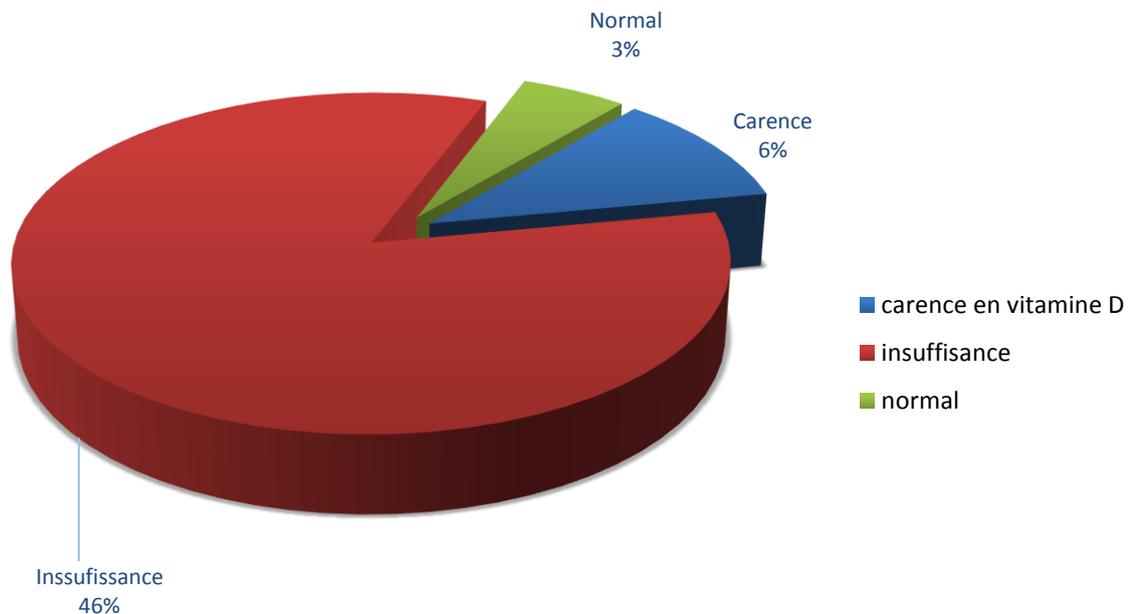


Fig.30.Répartition de la population selon le taux de la vitamine D

- Le taux sérique moyen est de **16,00 ng/ml ± 5,419**, la médiane est de 15,60 ng/l avec un minimum de **8,00 ng/ml** et un maximum de **34,45 ng/ml**.
- Dans notre population **83,60%** (N=46) ont une insuffisance en vitamine D ; **10,9%** (N=6) ont une carence en vitamine D tandis que seulement **5,5%** (N=3) ont un taux normal en vitamine D.
- Le taux sérique moyen observé chez les enfants DT1 souffrant de l'hypovitaminose D est de **15,05 ng/ml ± 0,519**, la médiane est de 15,60 ng/l avec des extrêmes de [8,00-20,50] ng/ml.

5.2. Prévalence de l'hypovitaminose D et facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D

Nous avons combiné le résultat du taux de la vitamine D avec l'âge, le sexe, l'Indice de masse corporelle, le phototype, le niveau socio-économique, la durée d'exposition solaire, la région d'habitat, la supplémentation en vitamine D durant la première année de vie, apport alimentaire en vitamine D.

5.2.1. Age

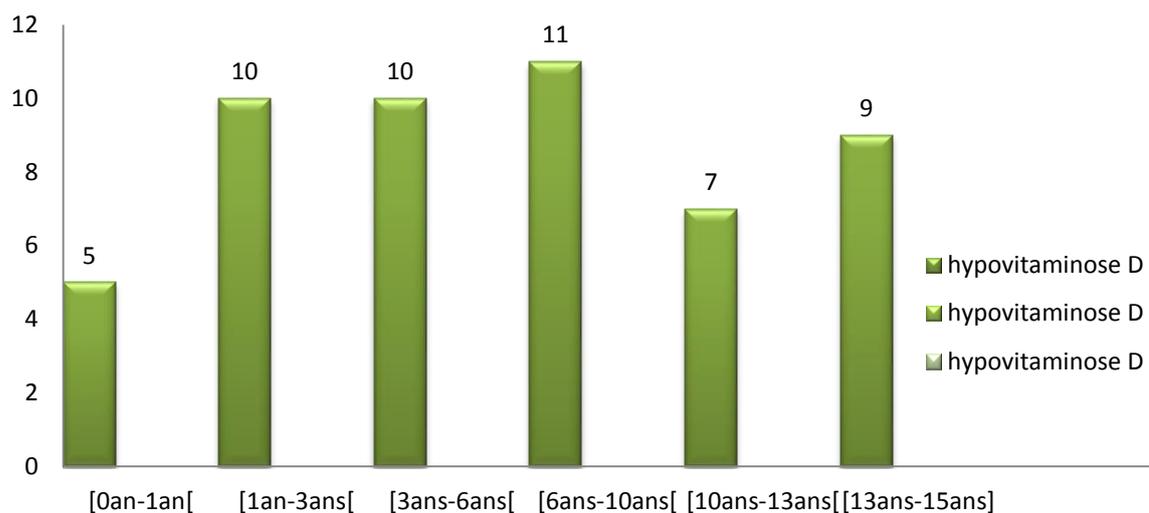


Fig.31.Répartition des enfants DT1 selon les tranches d'âge

On note que la prévalence de 'hypovitaminose D est homogène dans toutes les tranches d'âge. Cependant cette association ne présente aucune différence significative ($p > 0.05$).

5.2.2. Sexe

Tableau.3.Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et le sexe

	Le sexe		P
	Masculin	Féminin	
Moyenne (ng/ml)	15,24±0,758	14,88±0,723	NS
Hypovitaminose D [n(%)]	22(91,67%)	30(96,77%)	

L'étude de l'association entre l'hypovitaminose D et le sexe ne montre aucune différence significative.

5.2.3. L'indice de masse corporelle

Tableau.4.Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et l'IMC

	L'IMC			p
	Normal	Surpoids	Obésité	
Moyenne (ng/ml)	15,42±0,526	11,745±2,705	12,41±2,408	NS
Hypovitaminose D [n(%)]	46(93,87%)	2(100%)	4(100%)	

L'étude de l'association entre le taux de la vitamine D et l'IMC ne montre aucune différence significative.

Les enfants DT1 présentant un surpoids (N=2) ainsi ceux qui sont obèses semblent plus concernés par l'insuffisance en vitamine D avec des taux moyens de 25 OH D successives

de $11,74 \pm 2,705$ ng/ml et $12,41 \pm 2,408$ ng/ml par rapport aux enfants DT1 ayant un poids normal chez qui le taux moyen en 25OH D est de $15,42 \pm 0,526$ ng/ml.

5.2.4. Le phototype

Tableau.5.Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et le phototype

	Le phototype				P
	Clair(29)	Mat(7)	Brun(18)	Noir(1)	
Moyenne (ng/ml)	$15,15 \pm 0,750$	$15,16 \pm 1,377$	$14,60 \pm 0,900$	$19,17 \pm 0,00$	
Hypovitaminose D	26(89,65%)	7(100%)	18(100%)	1(100%)	NS

On note que l'étude de l'association entre le taux de la vitamine D et le phototype ne présente aucune différence significative.

5.1.2. La fréquence d'exposition au soleil

Tableau.6.Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et l'exposition au soleil

	La fréquence d'exposition au soleil			P
	≤ 30 min	30 à 60min	≥ 60 min	
Moyenne (ng/ml)	$15,42 \pm 0,810$	$14,96 \pm 1,100$	$14,82 \pm 0,844$	
Hypovitaminose D	16(100%)	14(93,33%)	22(91,67%)	NS

L'étude de l'association entre le taux de la vitamine D et la fréquence d'exposition au soleil ne présente aucune différence significative.

5.2.5. Le niveau socio-économique

Tableau.7.Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et le niveau socio-économique

Le taux de la vitamine D	le niveau socio-économique			P
	Bon(15)	Moyen(32)	Bas(8)	
Moyenne (ng/ml)	14,30±0,924	15,86±0,706	13,32±1,142	NS
Hypovitaminose D	14(93,33%)	30(93,75%)	8(100%)	

On note que l'étude de l'association entre le taux de la vitamine D et la supplémentation durant la 1^{ère} année de vie ne présente aucune différence significative.

5.2.6. Zone d'habitat

Tableau.8.Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et la zone d'habitat

	Région d'habitat		P
	Urbaine(37)	Rurale(18)	
Moyenne (ng/ml)	14,921±0,620	15,312±0,968	NS
Hypovitaminose D	36(97,30)	16(88,89%)	

L'étude de l'association entre le taux de la vitamine D et la région d'habitat ne montre aucune différence significative.

5.2.7. La supplémentation en vitamine D durant la première année de vie

Tableau.9.Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D et la supplémentation en vitamine D durant leurs premières années de vie

Taux de la vitamine D	la supplémentation en vitamine D durant la première année de vie			P
	Oui (43)	De façon irrégulière(9)	Non(3)	
Moyenne (ng/ml)	14,81±0,998	15,589±0,568	8,57±0,296	
Hypovitaminose D [n(%)]	40(93,02%)	9(100%)	3(100%)	NS

On note que l'étude de l'association entre le taux de la vitamine D et la supplémentation durant la 1^{ère} année de vie ne présente aucune différence significative.

5.2.8. Apport alimentaire en vitamine D

Tableau.10.Répartition des enfants DT1 selon le taux de la vitamine D l'apport alimentaire en vitamine D

Taux de la vitamine D	L'apport alimentaire en vitamine D		P
	suffisant (3)	insuffisant(52)	
Moyenne (ng/ml)	20,21±0,00	15,61±0,709	
Hypovitaminose D [n(%)]	1(33,33%)	51(98,07%)	0,006

La prévalence de l'hypovitaminose D est plus faible chez les enfants DT1 qui ont reçu un apport alimentaire en vitamine D suffisant (11%) que celle des enfants DT1 avec un apport insuffisant (98%). Uniquement 2 enfants ayant un apport alimentaire quotidien en vitamine D suffisant ne présentant pas une hypovitaminose D.

5.3. Le statut vitaminique D chez la fratrie

Dans notre étude on a essayé de doser le taux de la vitamine D chez la fratrie mais vue l'absence des moyens on a pu faire le dosage seulement pour 05 familles. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau n°8 suivant :

Tableau n°11: les taux sériques de la vitamine D chez la fratrie pour 5 familles

Famille	Membres participés	Le taux de la vitamine D ng/ml	Le taux moyen sérique (ng/ml)
Famille n°1	Enfant DT1	11,13	11,13
	sœur	22,50	22,50
Famille n°2	Enfant DT1	8,7	8,7
	Sœur	12,90	16,83
	Sœur	20,75	
Famille n°3	Enfant DT1	11,80	11,80
	Frère	19,04	19,04
Famille n°4	Enfant DT1	11,8	11,8
	Sœur	32,88	21,14
	frère	16,44	
	frère	14,12	
Famille n°5	Enfant DT1	9,04	9,04
	sœur	19,44	19,94
	frère	20,45	

On note que le taux de la vitamine D est fortement plus faible chez les enfants DT1 par rapport aux taux sériques moyens chez la fratrie.

L'hypovitaminose D est plus importante chez les enfants diabétiques de type 1.

Chapitre 6

Discussion

6 Discussion

Sommaire

- 6.1. Prévalence de l'hypovitaminose D
- 6.2. Facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D

Notre étude a permis de décrire le statut vitaminique D chez 55 enfants DT1 récemment diagnostiqués au niveau du service de pédiatrie A EHS-Tlemcen sur une durée de 6 mois (du mois 10/2015 au mois 03/2016).

Limite de l'étude :

- L'étude est réalisée sur une durée limitée (6 mois) afin de soutenir le mois de mai.
- Le refus de participation de la part des parents des enfants enregistrés dans le service suite à un appel téléphonique pour les raisons suivantes :
 - Le bilan de la vitamine D déjà réalisé à titre privé ;
 - Le suivi de la maladie se fait en privé ;
 - Un refus de participation à l'étude.
- Le questionnaire est rempli par les parents/tuteurs des enfants DT1.

6.1. Prévalence de l'hypovitaminose D

Actuellement, il n'existe pas de définition standard du statut vitaminique D.

De nombreux experts prônent des seuils de 25 OH D inférieurs à 30 ng/ml, ceci n'étant bien sûr pas un consensus absolu car d'autres s'attachent sur des valeurs de 40 ng/ml voir plus s'appuyant sur des preuves suffisantes [92]. Dans la plupart des études, on distingue :

- ✓ Un seuil de « carence » ou « déficit » avec une concentration inférieure à 10 ng/ml (25 nmol/ml)
- ✓ Un seuil « d'insuffisance en vitamine D » avec une concentration [10 et 30 ng/ml (25 à 75 nmol/ml) [18].

Dans notre étude il nous ressort que **94,45%** de notre population étudiée souffre d'une hypovitaminose D (un taux inférieur à 30ng/ml) dont **10,9%** présente une carence en vitamine D.

Les mêmes résultats sont retrouvés dans une étude réalisée sur 55 sujets diabétiques récemment diagnostiqués (âge \leq 25ans) en nord de l'inde. Les résultats montrent que le déficit en vitamine D est observé chez 91,1% des sujets diabétiques, et 58,5% des contrôles. Les taux sériques moyens de 25(OH) D sont plus bas chez les diabétiques que chez les contrôles (7,88 \pm 1,20 ng/ml versus 16,64 \pm 7,83 ng/ml) dont 60% des cas ont un déficit sévère comparé avec 8,3% chez les contrôles [93].

Ainsi une étude qui a étudié le statut vitaminique D chez des enfants et adolescents diabétiques de type 1 en Egypte (étude cas-témoins) incluant 80 DT1 diagnostiqués âgés de 6 à 16 ans et 40 en bonne santé, les niveaux de vitamine D sérique ne sont pas significativement plus faible chez les sujets diabétiques que chez les contrôles (24,7 \pm 5,6 vs 26,5 \pm 4,8 ng / ml; P> 0,05). Parmi les cas de diabète 44 (55%) étaient déficients en vitamine D; Entre-temps 36(45%) avaient le taux de vitamine D normale (P <0,01) [94].

Une autre étude réalisée à Qatar sur 170 enfants DT1 (âge<16 ans). La déficience en vitamine D est significativement élevée chez les enfants DT1 que chez les contrôles (90.6%) vs (85.3%), P = 0.009 [95].

Une autre étude est réalisée en Italie sur 58 enfants DT1 récemment diagnostiqués suivi entre mai 2010-juillet 2012 comparé avec un groupe témoin (n=166) ,le taux moyen est significativement plus faibles chez les enfants DT1 que chez les contrôles (36,2 nmol/l vs 48,7 nmol/l) ,p=0,01 .le faible taux de la vitamine D est un facteur de risque pour le développement de DT1 [OR= 3.45 pour 25(OH)D 51-74 nmol/l, OR = 5.56 pour 25(OH)D ≤ 50 nmol/l] [96].

6.2. Facteurs potentiels influençant l'hypovitaminose D

6.2.1. L'âge

Dans notre travail, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D n'est pas liée à l'âge, Les valeurs moyennes sont faibles de façon homogène dans toutes les tranches d'âge. Contrairement à DJANANE.M, qui a pu montrer dans une étude réalisée en Algérie (Tizi-Ouzou) sur 435 enfants dont l'âge moyen est de **10,23 ± 0,27 ans** une corrélation négative entre la vitamine D et l'âge (P<0,001) [97].

Ainsi Hirschler V, dans une étude en Argentine sur 290 enfants dont l'âge moyen est de 10.7±2.9 ans, a montré une corrélation inverse significative entre le taux sérique moyen de 25OHD et l'âge (r = 0,14) [98].

Dans l'étude de Maryam A Al-Ghamdi et al menée à Djeddah (Arabie Saoudite) sur 300 enfants scolarisés âgés entre 6 et 18 ans, les taux sériques moyens en vitamine D baissent de façon homogène avec l'âge. Ce taux est de 8,8 ± 3,76 ng/ml chez les enfants de 15-18 ans, il est de 16,48 ± 3,72 ng/ml chez les enfants de 6-9 ans [99].

Il semblerait que le lien entre la vitamine D et l'âge soit influencé par les habitudes de la vie : les adolescents font moins d'activités physiques, s'exposent donc peu au soleil avec une tendance sédentaire par rapport aux enfants. De même que les habitudes socioreligieuses font que les adolescentes s'exposent peu au soleil sous l'influence des vêtements couvrants ainsi les habitudes alimentaires des adolescents diffèrent des enfants.

6.2.2. Sexe

Comme l'âge, le sexe est un déterminant de l'hypovitaminose D. Il apparaît clairement dans notre étude que la prévalence de l'insuffisance en vitamine D n'est pas liée au sexe en rapport avec la valeur p. Néanmoins on note que le taux sérique moyen chez les filles (**14,88±0,723**) est faible par rapport à celui des garçons (**15,24±0,758**). Cependant une étude de la cohorte américaine National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), portant sur des enfants âgés entre 1 et 21 ans, a mis en évidence une prévalence de l'insuffisance en vitamine D de 71% chez les filles et de 67% chez les garçons [100].

De même qu'une étude réalisée par Mansour MM (**165**) à Djeddah (Arabie Saoudite) sur 510 enfants en bonne santé âgés entre 4 et 15 ans, a mis en évidence une prévalence de l'insuffisance en vitamine D plus élevée chez les filles (56,86%) que chez les garçons (43,14%) avec une différence significative (P = 0,019) [99].

6.2.3. L'IMC

L'IMC étant un déterminant important de l'hypovitaminose D, ceci trouve son explication du fait que la production hépatique de la 25 OH D est diminuée lorsque la masse grasse est importante. La vitamine D étant stockée dans les cellules adipeuses qui diminuent sa biodisponibilité [97].

L'indice de masse corporelle (IMC) n'est pas constaté comme étant facteur de risque d'hypovitaminose D. Cela est dû probablement au faible effectif des sujets en surpoids (N=2) et des sujets obèses (N=4), expliquant un manque de puissance statistique à détecter une interaction dépendante. Néanmoins, 100% de nos enfants en surpoids et obèses ont un taux sérique de 25OHD <20 ng/ml.

Djannane M n'a pas retrouvé l'indice de masse corporelle (IMC) comme étant facteur de risque d'hypovitaminose D en analyse multi variée [97].

Une étude qui a étudié le statut vitaminique D chez des enfants et adolescents diabétiques de type 1 en Egypte (étude cas-témoins) incluant 80 DT1 diagnostiqués âgés de 6 à 16 ans et 40 en bonne santé, l'indice de masse corporelle n'est pas constatée comme étant un facteur de risque ($P > 0,05$) [94].

6.2.4. Le phototype

Le phototype est une cause principale de la carence en vitamine D. Cela trouve son explication du fait que la pigmentation foncée diminue la synthèse de la vitamine D. Il est bien établi que les personnes de phototype foncé ont un taux de 25(OH) D inférieur à celui des personnes à phototype clair [100].

Dans notre étude, le phototype n'est pas un facteur de risque d'hypovitaminose D. Dans une étude américaine nationale (NHANES III), il a été noté une différence significative entre les sujets blancs, hispaniques et noirs. Les afro-américains sont les plus carencés en vitamine D et les hommes blancs le sont moins, avec toutefois une prévalence de 35% [101].

Dans une étude transversale de Stein EM et al , menée chez des filles américaines âgées entre 4 et 8 ans, les filles noires avaient des taux sériques de vitamine D plus bas que les filles blanches avec une différence significative ($p < 0,01$) [102].

6.2.5. La durée d'exposition

Nous avons retrouvé que la durée d'exposition solaire n'est pas un déterminant de l'hypovitaminose D.

DJANANE.M, a retrouvé en modèle multivarié que la durée d'exposition solaire est un déterminant de l'hypovitaminose D, avec un odds ratio de 4.9 (2.7 - 8.9) en hiver ($p < 0,001$).

Mansour MM et al, dans une enquête transversale réalisée en 2010, dans une clinique pédiatrique auprès de 510 enfants âgés entre 4 et 15 ans vivant à Djeddah (Arabie Saoudite), ont montré une corrélation inverse significative entre le taux sérique moyen de 25OH D et la durée d'exposition solaire qui est inférieure à 30 minutes par jour [99].

6.2.6. Les conditions socio-économiques

Dans notre travail, l'hypovitaminose D n'est pas liée au niveau socio-économique (qui est mesuré à l'aide du niveau de revenu, d'éducation et du statut d'emploi).

Puri S et al, lors d'un travail réalisé à New Delhi (Inde), évaluant le statut vitaminique D des écolières âgées entre 6-18 ans, randomisées en deux groupes (193 filles avec mauvaises conditions de vie et 211 filles avec bonnes conditions de vie), l'hypovitaminose D est fréquente dans les deux groupes (89,6% vs 91,9%) sans différence statistique significative [103].

Enfin, le même constat a été fait par Absoud M et al dans une enquête transversale nationale menée en Grande Bretagne, entre Janvier 1997-1998 sur le statut vitaminique D de 1102 enfants âgés de 4-18 ans, dans le modèle de régression logistique, ont montré un risque accru de carence en vitamine D et le fait d'avoir des revenus bas (OR = 2,2 [IC à 95% 1,3-3,9]) [104].

6.2.7. La zone d'habitat

L'altitude joue également un rôle positif sur la concentration de vitamine D, par le biais d'un ensoleillement de plus forte intensité en montagne qu'en plaine. En effet, les rayons UVB sont moins atténués s'ils ont une faible distance à parcourir dans l'atmosphère (ce qui est le cas en altitude). De plus en altitude les UVB sont moins atténués par les particules en suspension que les zones polluées, celles-ci étant généralement situées autour des grandes villes, plutôt en plaine [105].

Dans notre travail la zone d'habitat n'a aucune influence sur le taux de la vitamine D.

Une étude réalisée en France a montré que la répartition géographique des cas de fractures du col du fémur en France présentait des inégalités, avec une incidence plus élevée dans les régions de l'Est et du Centre que dans les régions de l'Ouest et du Sud. S'il peut exister des facteurs confondants comme le niveau socio-économique ou la démographie médicale, le niveau d'ensoleillement et donc le taux de vitamine D, n'en demeurent pas moins une hypothèse forte pour expliquer cette répartition [106].

6.2.8. La supplémentation en vitamine D durant la première année de vie

Dans notre étude le taux sérique moyen chez les non supplémentés ($8,57 \pm 0,296$ ng/ml) est plus faible par rapport aux ceux observés chez les autres enfants DT1 supplémentés ($14,81 \pm 0,998$) et ceux qui le sont de façon irrégulière ($15,58 \pm 0,568$). Mais ce paramètre n'a aucun effet sur l'hypovitaminose D.

Une étude menée dans le nord de la Finlande, a permis de suivre les apports en vitamine D de 12058 enfants nés, lors de leur 1ère année. Le nombre de diabétiques de type 1 parmi ces enfants a été recensé Fin décembre 1997. En Finlande, l'apport en vitamine D est recommandé chez les enfants en raison du nombre de jours faible d'ensoleillement.

94% des enfants inclus dans cette étude ont reçu la dose recommandée de vitamine D (2000UI/j à cette époque) durant la première année de leur vie, parmi eux, 11,7% ont reçu un apport irrégulier et 0,3% n'ont pas été supplémentés en vitamine D. L'apport de vitamine D à une dose régulière et adéquate a permis de réduire le risque de diabète de type 1 de ces enfants de 80 % par rapport à ceux qui ont reçu une dose insuffisante ou de manière irrégulière. Ainsi, l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants n'ayant pas reçu de vitamine D est de 204/100000, elle est de 96/100000 pour les enfants qui ont reçu une dose insuffisante tandis qu'elle n'est que de 24/100000 chez les enfants normalement supplémentés. Cette association a sans ambiguïtés été démontrée dans plusieurs autres études [68].

6.2.9. L'apport alimentaire en vitamine D

L'alimentation apporte en général de faibles quantités de vitamine D.

Dans cette étude l'apport alimentaire en vitamine D'est constaté comme étant un déterminant de l'hypovitaminose D ($P < 0,05$) avec un OR=1,4 (0,01 – 0,22).

Une autre étude réalisée à Qatar sur 170 enfants DT1 (age < 16 ans) par *Acta Diabetol.* Supplément de vitamine D avec le lait maternel était très pauvre chez les enfants diabétiques (37,4%) par rapport aux enfants non diabétiques (47,7 %). La majorité des sujets étudiés étaient des enfants nourris au sein (95,1 % des enfants diabétiques et 97,2 % des enfants en bonne santé) [95].

Djannane M a pu montrer dans une étude réalisée en Algérie (Tizi-Ouzou) sur 435 enfants écoliers âgés entre 5-15 ans que c'est un déterminant indépendant qui sort en analyse multivariée ($P < 0,001$) avec un OR=2.8 (1.6 - 5.1) en été et un OR= 3.3 (1.9 - 5.9) en hiver [97].

MM Salamoun et al, lors d'une étude au Liban sur 385 élèves âgés entre 10 et 16 ans réalisée entre 1999 et 2000, ont trouvé que seulement 16% de l'effectif atteignait les apports alimentaires quotidiens normalement recommandés à cet âge à savoir 200 UI/j.

Conclusion

La vitamine D peut être considérée comme une hormone dont les effets chez l'homme sont pléiotropes. Le seuil optimal en vitamine D, défini par un taux de 25(OH) D devant être supérieur à 30 ng/ml. Il en résulte un déficit latent dans la population dont les répercussions sont vraisemblablement multiples. Ce déficit peut être à l'origine de problèmes de santé publique car il est présent chez toutes les catégories de la population. Parmi ces problèmes, le diabète de type 1 a retenu plus particulièrement notre attention. Il est maintenant admis qu'une carence en vitamine D favorise ce type de diabète dont on craint une véritable "épidémie" parmi la population dans les prochaines années.

Nos données montrent une fréquence élevée de l'insuffisance en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent DT1 récemment diagnostiqués au niveau du service de pédiatrie A EHS Tlemcen. Cela est peut être expliqué par un défaut d'ensoleillement des enfants, ainsi qu'une alimentation insuffisante en aliments riches en vitamine D.

En Algérie, hormis la recommandation de prescrire deux fortes doses de vitamine D3 (une dose de 200 000 UI de vitamine D3 au premier et au 6^{ème} mois de vie), il n'y'en a pas d'autres au-delà de cet âge. Basé sur des données épidémiologiques publiées, la société française de pédiatrie recommande de prescrire à la majorité des enfants/adolescents deux doses de 80000 ou 100000 IU vitamine D3 en hiver (une en novembre et une en février).

Ainsi, ce travail plaide pour décrire le statut vitaminique D chez les enfants DT1 dans l'espoir de parvenir à une stratégie efficace de lutte contre cette nouvelle "épidémie" et un message de santé publique sur l'importance du statut de la vitamine D devraient être diffusés au public.; surtout chez les enfants et les adolescents diabétiques.

Recommandations

Recommandations pour le dosage de la 25 OH Vit D et pour la supplémentation systématiques chez les diabétiques.

L'alimentation seule étant insuffisante pour couvrir les besoins quotidiens en vitamine D, d'autant plus que peu de produits sont enrichis en vitamine D.

- ✓ Une première possibilité consiste à combiner une supplémentation alimentaire qui amène des quantités raisonnables en vitamine D (à définir par une politique nutritionnelle) avec une exposition au soleil dans les limites recommandées par les dermatologues.
- ✓ Une deuxième possibilité consiste en une supplémentation médicamenteuse en vitamine D.

À l'heure actuelle, la principale conclusion tirée est que la prévention de la carence en vitamine D est très importante, non seulement pour l'état du calcium et des os, mais également de par son rôle dans la prévention du diabète de type 1.

Bibliographie

Références Bibliographiques

1. Holick, M.F., Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 2007. 357(3): p. 266-81.
2. perlemuter L, S.J.L., De Ihortet C. , *Diabète et maladie métaboliques*. . Masson ; 2003.
3. Holick, M.F., Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*, 2006. 116(8): p. 2062-72.
4. A., F., *Vitamine D et maladies des os et du métabolisme minéral*. Masson, , 1984.: p. 316 p.
5. Forman, J.P., et al., Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. *Hypertension*, 2007. 49(5): p. 1063-9.
6. Giovannucci, E., et al., 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med*, 2008. 168(11): p. 1174-80.
7. Okano, T., et al., In vivo and in vitro conversion of 7-dehydrocholesterol into vitamin D3 in rat skin by ultraviolet ray's irradiation. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1978. 24(1): p. 47-56.
8. Tian, X.Q., et al., Kinetic and thermodynamic studies of the conversion of previtamin D3 to vitamin D3 in human skin. *J Biol Chem*, 1993. 268(20): p. 14888-92.
9. Holick, M.F., et al., Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science*, 1980. 210(4466): p. 203-5.
10. Holick, M.F., et al., Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *J Bone Miner Res*, 2007. 22 Suppl 2: p. V28-33.
11. Glerup H, M.K., Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Thomsen J, et al., Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med.*, 2000 Feb: p. ;247(2):260-8.
12. Harris, S.S., et al., Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in a low income, multiracial, elderly population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(11): p. 4125-30.
13. Munro, I., Derivation of tolerable upper intake levels of nutrients. *Am J Clin Nutr*, 2001. 74(6): p. 865-7.
14. A., M., *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Paris : Tec et Doc-Lavoisier: p. 603p.

15. Tsiaras, W.G. and M.A. Weinstock, Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*, 2011. 91(2): p. 115-24.
16. L., E., La vitamine D: nouvelles données. . *Cholé-doc.*, 2010,: p. 117 : 1-6.
17. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med*, 2004. 116(9): p. 634-9.
18. De Cock, C., et al., Vitamin D inadequacy in French osteoporotic and osteopenic women. *Joint Bone Spine*, 2008. 75(5): p. 567-72.
19. Visser, M., D.J. Deeg, and P. Lips, Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(12): p. 5766-72.
20. Bischoff-Ferrari, H.A., E.J. Orav, and B. Dawson-Hughes, Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women: a 3-year randomized controlled trial. *Arch Intern Med*, 2006. 166(4): p. 424-30.
21. Garland, C.F., et al., The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health*, 2006. 96(2): p. 252-61.
22. Wang, T.J., et al., Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2008. 117(4): p. 503-11.
23. Chiu, K.C., et al., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*, 2004. 79(5): p. 820-5.
24. Liu, P.T., et al., Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*, 2006. 311(5768): p. 1770-3.
25. Yamshchikov, A.V., et al., Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract*, 2009. 15(5): p. 438-49.
26. Ginde, A.A., J.M. Mansbach, and C.A. Camargo, Jr., Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, 2009. 169(4): p. 384-90.
27. Krause, R., et al., Ultraviolet B and blood pressure. *Lancet*, 1998. 352(9129): p. 709-10.

28. Stewart, R. and V. Hirani, Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population. *Psychosom Med*, 2010. 72(7): p. 608-12.
29. Krall, E.A., et al., Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am J Med*, 2001. 111(6): p. 452-6.
30. Bischoff-Ferrari, H.A., et al., Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2009. 169(6): p. 551-61.
31. Holick, M.F., et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011. 96(7): p. 1911-30.
32. Le Goaziou, M.F., et al., Risk factors for vitamin D deficiency in women aged 20-50 years consulting in general practice: a cross-sectional study. *Eur J Gen Pract*, 2011. 17(3): p. 146-52.
33. Vieth, R., Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr*, 1999. 69(5): p. 842-56.
34. Chapuy, M.C., et al., Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*, 1997. 7(5): p. 439-43.
35. Hathcock, J.N., et al., Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 2007. 85(1): p. 6-18.
36. Gartner, L.M. and F.R. Greer, Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guidelines for vitamin D intake. *Pediatrics*, 2003. 111(4 Pt 1): p. 908-10.
37. Benhamou C-L, S.J.-C., Cortet B, et al., La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIO. . *La Presse Médicale.* , 2011, : p. 40 : 673-682.
38. Heaney, R.P., et al., Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*, 2003. 22(2): p. 142-6.
39. Garland, C.F., et al., Vitamin D for cancer prevention: global perspective. *Ann Epidemiol*, 2009. 19(7): p. 468-83.
40. Wang, T.T., et al., Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol*, 2004. 173(5): p. 2909-12.

41. Munger, K.L., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*, 2006. 296(23): p. 2832-8.
42. Munger, K.L., et al., Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 2004. 62(1): p. 60-5.
43. Stene, L.C., et al., Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia*, 2000. 43(9): p. 1093-8.
44. Lemire, J.M., A. Ince, and M. Takashima, 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity*, 1992. 12(2): p. 143-8.
45. Lotfi, A., et al., Hypovitaminosis D in female patients with chronic low back pain. *Clin Rheumatol*, 2007. 26(11): p. 1895-901.
46. Autier, P. and S. Gandini, Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*, 2007. 167(16): p. 1730-7.
47. Romagnoli, E., et al., Short and long-term variations in serum calcitropic hormones after a single very large dose of ergocalciferol (vitamin D₂) or cholecalciferol (vitamin D₃) in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(8): p. 3015-20.
48. Heaney, R.P., et al., Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*, 2003. 77(1): p. 204-10.
49. Haines, S.T. and S.K. Park, Vitamin D supplementation: what's known, what to do, and what's needed. *Pharmacotherapy*, 2012. 32(4): p. 354-82.
50. van Groningen, L., et al., Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D-deficient adults. *Eur J Endocrinol*, 2010. 162(4): p. 805-11.
51. Knip, M., et al., Environmental triggers and determinants of type 1 diabetes. *Diabetes*, 2005. 54 Suppl 2: p. S125-36.
52. Green, A. and C.C. Patterson, Trends in the incidence of childhood-onset diabetes in Europe 1989-1998. *Diabetologia*, 2001. 44 Suppl 3: p. B3-8.
53. Wild, S., et al., Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004. 27(5): p. 1047-53.
54. L., M., *Diabétologie*. Elsevier Masson, , 2011. : p. 1782 p.
55. Knowler, W.C., et al., Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metab Rev*, 1990. 6(1): p. 1-27.

56. Bouguerra, R., et al., The global diabetes pandemic: the Tunisian experience. *Eur J Clin Nutr*, 2007. 61(2): p. 160-5.
57. Grimaldi, A., *Diabétologie*. Faculté de médecine. 2000, Fév;; p. 1-142.
58. Aribi, M., *Autoimmunity and Immunotherapy of Type 1 Diabetes*. . David Wagner, dir. *Type 1 diabetes pathogenesis genetics and immunotherapy*. , 2011.: p. 1-660.
59. Youn, W.S., H. , *Autoimmune Destruction of Pancreatic b Cells*. *American Journal of Therapeutics*. , 2005; : p. 12: 580-591.
60. perlemuter, L.S., L.; Ihortet, C., *Diabète et maladie métaboliques*. . Masson ed. e. éditions. 2003.
61. Régent, A.B., G.; Mouthon, L. , *Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie*. *La Revue de médecine interne*. , 2009: p. 30: 1-8.
62. Rodier, M., *Le diabète de type 1*. . *Endocrinologie - CHU - Nîmes*. , 2001 p. 2 :95-101
63. Grimaldi, A., *Traité de diabétologie*. Flammarion médecine-sciences 2009 p. 1044 p.
64. Monnier, L., *Diabétologie*. Elsevier Masson, 2011: p. 1782 p.
65. Zimmet, P., et al., The epidemiology and natural history of NIDDM--lessons from the South Pacific. *Diabetes Metab Rev*, 1990. 6(2): p. 91-124.
66. Scragg, R., M. Sowers, and C. Bell, Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care*, 2004. 27(12): p. 2813-8.
67. Knekt, P., et al., Serum vitamin D and subsequent occurrence of type 2 diabetes. *Epidemiology*, 2008. 19(5): p. 666-71.
68. Hyponen, E., et al., Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001. 358(9292): p. 1500-3.
69. Baumgartl, H.J., et al., Changes of vitamin D3 serum concentrations at the onset of immune-mediated type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res*, 1991. 16(3): p. 145-8.
70. Koeleman, B.P., et al., Seasonality of birth in patients with type 1 diabetes. *Lancet*, 2002. 359(9313): p. 1246-7; author reply 1247-8.
71. Mathieu, C., et al., Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia*, 1994. 37(6): p. 552-8.

72. Kayaniyil, S., et al., Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care*, 2010. 33(6): p. 1379-81.
73. Pittas, A.G., et al., The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. 92(6): p. 2017-29.
74. Baynes, K.C., et al., Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia*, 1997. 40(3): p. 344-7.
75. Forouhi, N.G., 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(10): p. 2619-25.
76. Gannage-Yared, M.H., et al., Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population. *Eur J Endocrinol*, 2009. 160(6): p. 965-71.
77. Pradhan, A.D., et al., C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 2001. 286(3): p. 327-34.
78. Zeitz, U., et al., Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J*, 2003. 17(3): p. 509-11.
79. Pani, M.A., et al., Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes*, 2000. 49(3): p. 504-7.
80. Motohashi, Y., et al., Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(7): p. 3137-40.
81. McDermott, M.F., et al., Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia*, 1997. 40(8): p. 971-5.
82. Palomer, X., et al., Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*, 2008. 10(3): p. 185-97.
83. Courbebaisse, M., et al., [Non phosphocalcic actions of vitamin D]. *Med Sci (Paris)*, 2010. 26(4): p. 417-21.
84. Pfeifer, M., et al., Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(4): p. 1633-7.
85. Sugden, J.A., et al., Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med*, 2008. 25(3): p. 320-5.
86. Sun, J., et al., Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006. 291(2): p. E315-22.

87. Alborzi, P., et al., Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial. *Hypertension*, 2008. 52(2): p. 249-55.
88. de Zeeuw, D., et al., Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2010. 376(9752): p. 1543-51.
89. Giarratana, N., et al., A vitamin D analog down-regulates proinflammatory chemokine production by pancreatic islets inhibiting T cell recruitment and type 1 diabetes development. *J Immunol*, 2004. 173(4): p. 2280-7.
90. Vieth, R., Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2004. 89-90(1-5): p. 575-9.
91. Kiraly, S.J., et al., Vitamin D as a neuroactive substance: review. *ScientificWorldJournal*, 2006. 6: p. 125-39.
92. Souberbielle, J.C., et al., Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*, 2010. 9(11): p. 709-15.
93. Laway, B.A., S.K. Kotwal, and Z.A. Shah, Pattern of 25 hydroxy vitamin D status in North Indian people with newly detected type 2 diabetes: A prospective case control study. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014. 18(5): p. 726-30.
94. Azab, S.F., et al., Vitamin D status in diabetic Egyptian children and adolescents: a case-control study. *Ital J Pediatr*, 2013. 39: p. 73.
95. Bener, A., et al., High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol*, 2009. 46(3): p. 183-9.
96. Franchi, B., et al., Vitamin D at the onset of type 1 diabetes in Italian children. *Eur J Pediatr*, 2014. 173(4): p. 477-82.
97. Djannane, M., le statut vitaminique D chez les enfants scolarisée âgés de 5-15ans à TIZI OUZOU. 2013: p. 76-133.
98. Hirschler, V., Low vitamin D concentrations among indigenous Argentinean children living at high altitudes. *Pediatr Diabetes*, 2013: p. 203-10.
99. Mansour, M.M. and K.M. Alhadidi, Vitamin D deficiency in children living in Jeddah, Saudi Arabia. *Indian J Endocrinol Metab*, 2012. 16(2): p. 263-9.

100. Mansbach, J.M., A.A. Ginde, and C.A. Camargo, Jr., Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? *Pediatrics*, 2009. 124(5): p. 1404-10.
101. Looker, A.C., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004. *Am J Clin Nutr*, 2008. 88(6): p. 1519-27.
102. Stein, E.M., et al., Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in girls aged 4-8 y living in the southeastern United States. *Am J Clin Nutr*, 2006. 83(1): p. 75-81.
103. Puri, S., et al., Vitamin D status of apparently healthy schoolgirls from two different socioeconomic strata in Delhi: relation to nutrition and lifestyle. *Br J Nutr*, 2008. 99(4): p. 876-82.
104. Absoud, M., et al., Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a Great Britain population based study. *PLoS One*, 2011. 6(7): p. e22179.
105. Melamed, M.L., et al., 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population. *Arch Intern Med*, 2008. 168(15): p. 1629-37.
106. Webb, A.R., Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006. 92(1): p. 17-25.

ANNEXE

ANNEXE 01

Fiche d'information et de consentement du parent ou du tuteur légal

Chez les enfants, la carence en vitamine D provoque le rachitisme, responsable de malformations du squelette. Chez les adultes, cette carence peut entraîner l'ostéomalacie.

D'après de nombreux travaux, la vitamine D a de nombreuses actions extra-osseuses. Il a été évoqué un lien entre la vitamine D et le diabète de type 1. La vitamine D apparaît ainsi de plus en plus comme un des principaux facteurs environnementaux pouvant limiter le risque de survenue de diabète type 1. Ces découvertes ont suscité un certain intérêt scientifique et clinique quant au rôle possible de la vitamine D dans la prévention, le développement et le traitement de cette pathologie.

Notre étude, dont nous vous invitons à y participer, se propose de rechercher auprès de votre enfant, ces situations d'insuffisance en vitamine D en répondant à un questionnaire ,la mesure du poids et la taille puis on terminera par une prise de sang pour doser la vitamine D et d'autres paramètres .

Les données qui seront recueillies resteront confidentielles.

Je soussigné, Madame, Monsieur..... avoir pris connaissance de l'objectif de l'étude et autorise ma fille, mon fils à y participer.

Signature du Parent ou Tuteur Légal

Signature du Médecin

ANNEXE 02

**CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE TIDJANI DAMERDJI
TLEMCEN
SERVICE DE PEDIATRIE A
FICHE DE RENSEIGNEMENT**

Patient N° :..... Date :..... /..... / 20.....

Nom :..... Prénom :.....

Nom de tuteur légal :.....

N° de téléphone :.....

Sexe : F G

Age :.....

Taille :.....m Poids :.....Kg IMC=poids/taille²=.....kg/m²

Normal Surpoids Obésité

Date de découverte de la maladie :...../...../.....

Antécédent de la maladie dans la famille : oui non

Si oui : 1^{er} degrés 2^{eme} degrés

Supplémenté en vitamine D durant la 1^{ere} année de vie : oui non

Niveau socio-économique : bon moyen bas

Zone d'habitat : urbaine rurale

Fréquence d'exposition au soleil : ≤30min 30 à 60min ≥60min

Phototype : clair mat brun noir

Prise de traitement influençant le taux du vit D : oui non

Autres pathologies : oui non

Si oui ; préciser :.....

Prie en cours du calcium ou la vitamine D : oui non

TEST	RESULTAT	UNITE	NORMES
PTH			
25(OH) D			

ANNEXE 03

Pigmentation cutanée : Echelle de FITZPATRICK*

Couleur de la peau	sensibilité	brule au soleil	bronzage	phototype
I. Peau blanche	Très sensible	toujours	rare	
II. Peau blanche	Très sensible	habituellement	parfois	
III. Peau blanche	sensible	parfois	habituellement	
IV. Peau mate	modérément sensible	rare	toujours	
V. Peau mate	très peu sensible	rare	naturel	
VI. Peau noire	insensible	jamais	noire	

ANNEXE 04

M. Garabédian et al. / Archives de pédiatrie 12 (2005) 410-419

417

Annexes A et B

Questionnaires sur l'exposition solaire et les apports alimentaires de vitamine D

Date de remplissage du questionnaire

Merci de répondre à ce questionnaire en ne cochant qu'une seule case par proposition
Si plusieurs réponses sont possibles, tenir compte uniquement de la réponse la plus cotée.

I. Exposition solaire sur l'année écoulée

(Entre aujourd'hui et l'an dernier à la même date)

Ne doit être considérée que votre dernière exposition au soleil pendant au moins une semaine:

- entre le 1er juin et 30 septembre dernier (en France métropolitaine ou pays de même latitude)
- ou quelle que soit la période de l'année, si pays chauds ou montagne,
- et quelle que soit l'activité (récréation, football, terrasse de café, trajet maison-école, en vacances ou activité en plein air...)

RESULTATS

- Lieu principal d'exposition solaire (en plein air) pendant la période considérée :

agglomération campagne montagne mer/plage
(coter : 1) (coter : 2) (coter : 3) (coter : 3)

- Pendant ces moments passés en plein air, avez-vous exposé au soleil ?

tête tête, bras, jambes corps entier
(coter : 0) (coter : 1) (coter : 2)

TOTAL

Votre dernière exposition solaire remonte au mois deannée

Nombre de mois écoulés depuis votre dernière exposition solaire N =.....

N	TOTAL				
	1	2	3	4	5
0	1	2	3	4	5
1	0,95	1,90	2,85	3,80	4,75
2	0,90	1,80	2,70	3,60	4,50
3	0,85	1,70	2,55	3,40	4,25
4	0,80	1,60	2,40	3,20	4
5	0,75	1,50	2,25	3	3,75
6	0,70	1,40	2,10	2,80	3,50
7	0,65	1,30	1,95	2,60	3,25
8	0,60	1,20	1,80	2,40	3
9	0,55	1,10	1,65	2,20	2,75
10	0,50	1	1,50	2	2,50
11	0,45	0,90	1,35	1,80	2,25
12	0,40	0,80	1,20	1,60	2

A l'intersection TOTAL (des points obtenus) et N (nombre de mois depuis dernière exposition), repérez

VOTRE SCORE EXPOSITION SOLAIRE = ,

2. Alimentation - Apports en vitamine D

Avez-vous pris un traitement comportant de la vitamine D seule ou en association dans les 3 derniers mois (Vitamines en ampoule ou comprimés, gélules huile foie morue...) ?

(si oui, le questionnaire est terminé, score alimentaire final de Vitamine D = 9) OUI

NON

- Évaluez votre consommation d'un ou plusieurs des poissons suivants uniquement (ne pas prendre en compte la consommation d'autres poissons tels que cabillaud, sole, merlan)

(exemple : dans la semaine, vous avez pris du poisson frais :

1 fois du saumon, 1 fois du hareng et 1 fois des sardines, cocher plus d'1 fois/semaine = cote 3)

RESULTATS

Poissons FRAIS OU CONGÈLES :

saumon, sardine, hareng, truite arc-en-ciel, maquereau, thon, anguille, flétan

moins d'1 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 0)	1 à 2 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 1)	1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 2)	plus d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter 3)	<input type="checkbox"/>
--	--	---	--	--------------------------

Poissons FUMES ou MARINES : saumon, hareng, maquereau

moins d'1 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 0)	1 à 2 fois <input type="checkbox"/> par mois (coter : 1)	1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 2)	plus d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter 3)	<input type="checkbox"/>
--	--	---	--	--------------------------

Poissons en CONSERVE : sardine, hareng, thon, maquereau, anchois

moins d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 0)	1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter : 1)	plus d'1 fois <input type="checkbox"/> par semaine (coter 3)	<input type="checkbox"/>
---	---	--	--------------------------

ALIMENTS ENRICHIS EN VITAMINE D : lait enrichi, autre boisson enrichie (soja, ...) et produits laitiers frais enrichis (yaourt, petit suisse,...)

1 à 3 bols de LAIT enrichi <input type="checkbox"/> ou de boisson enrichie par semaine (coter : 1)	au moins 4 bols de lait enrichi <input type="checkbox"/> ou de boisson enrichie par semaine (coter : 2)	<input type="checkbox"/>
---	--	--------------------------

au moins 1 produit laitier frais enrichi par jour <input type="checkbox"/> (coter : 1)	<input type="checkbox"/>
---	--------------------------

Si le total de la cotation est supérieur à 9, inscrire néanmoins 9

VOTRE SCORE APPORTS VITAMINE D

ANNEXE 05

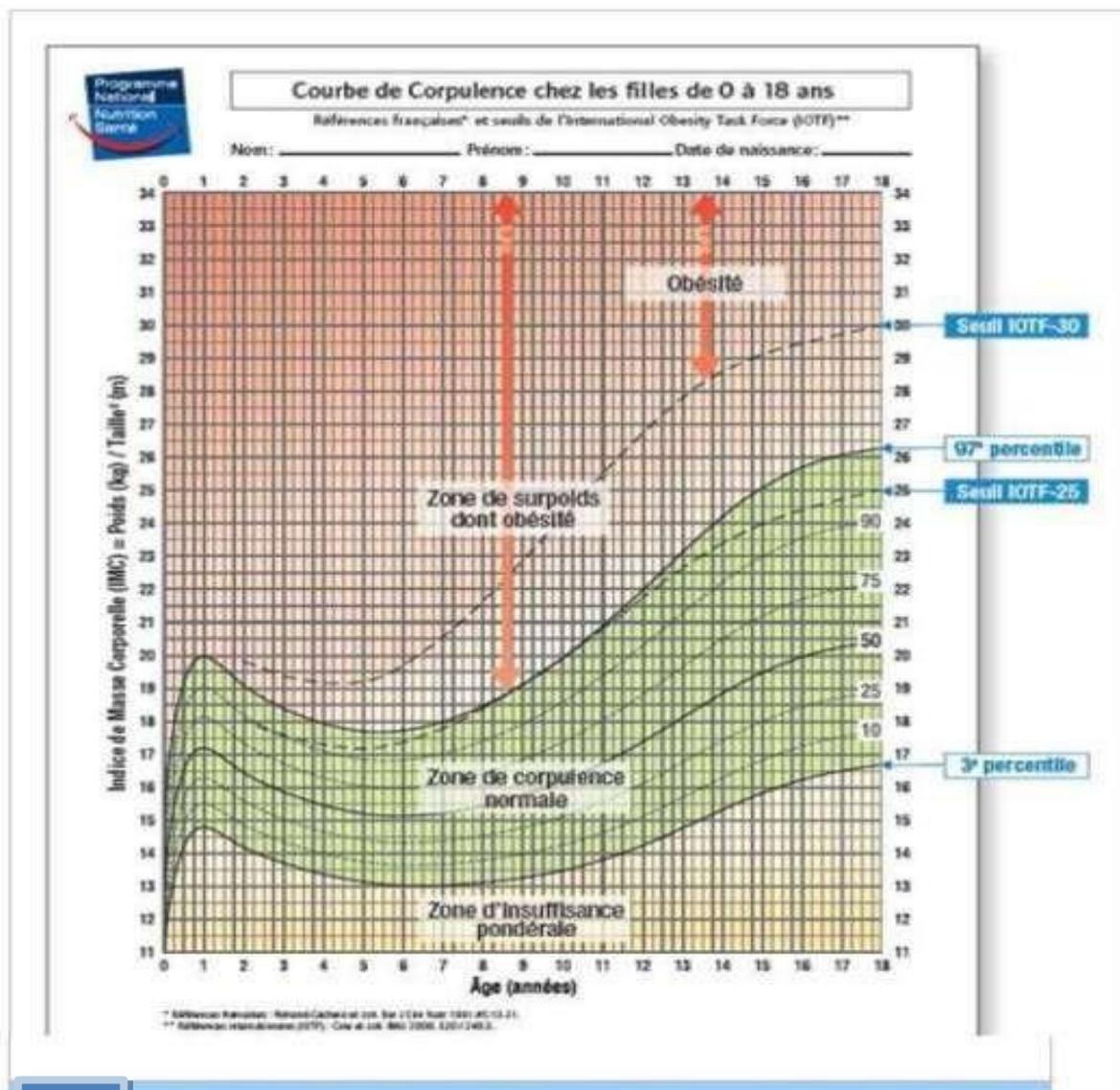


Illustration des seuils recommandés pour définir le surpoids et l'obésité chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à 18 ans, selon les courbes de corpulence du PNN S 2010⁶

L'obésité chez l'enfant et l'adolescent jusqu'à 18 ans sont ceux définis dans les courbes de corpulence du PNN S 2010 (voir tableau 3 et figure 1). Ces seuils sont issus à la fois des références françaises et des références de l'IOTF.

Tableau 3. Termes et seuils recommandés en pratique clinique pour définir le surpoids et l'obésité selon les références des courbes de corpulence du PNN S 2010 adaptées à la pratique clinique (Inpes)

IMC < 3 ^e percentile	Insuffisance pondérale
3 ^e ≤ IMC < 97 ^e percentile	Corpulence normale
IMC ≥ 97 ^e percentile	Surpoids (incluant l'obésité)
IMC ≥ seuil IOTF-30	Obésité*

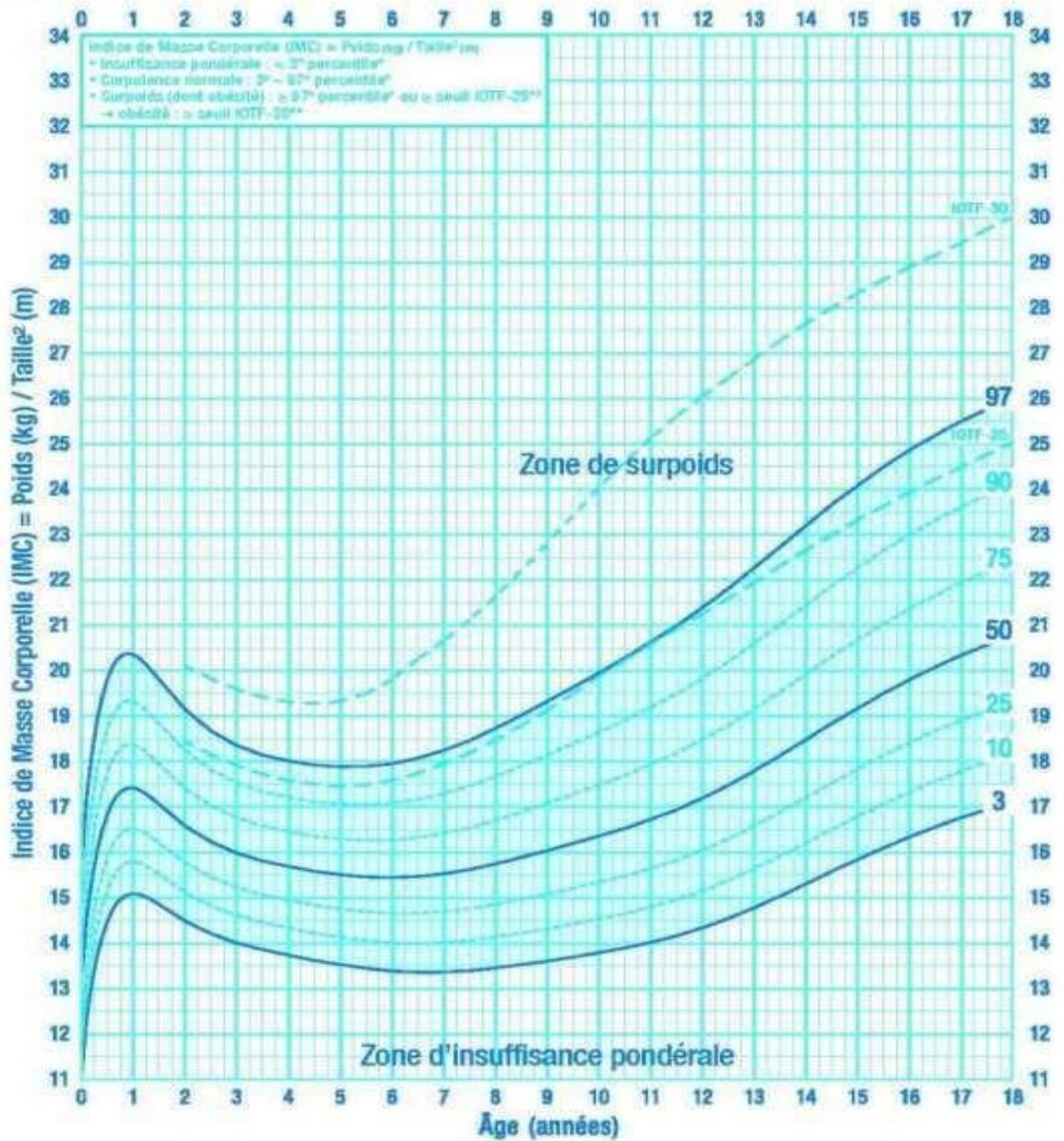
* L'obésité, qui débute à partir de l'IOTF-30, est une forme sévère de surpoids.



Courbe de Corpulence chez les garçons de 0 à 18 ans

Références françaises et seuils de l'International Obesity Task Force (IOTF)

Nom: _____ Prénom: _____ Date de naissance: _____



Résumé

Titre : Statut vitaminique D chez les enfants récemment diabétiques type 1 âgés entre 0 et 15 ans hospitalisés dans le service de pédiatrie A EHS Tlemcen.

Depuis quelques années, la vitamine D occupe une place importante dans les thématiques de recherche et dans la littérature scientifique. Actuellement, la vitamine D doit être considérée comme une hormone dont les effets dépassent la prévention du rachitisme et de l'ostéomalacie. La vitamine D aurait de nombreuses actions extra-osseuses.

Dans ce contexte, un lien a été découvert entre la vitamine D et le diabète de type 1. En effet, cette vitamine pourrait interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insulinosécrétion, l'insulinorésistance et les paramètres de l'homéostasie glucidique. Elle pourrait également intervenir sur les complications du diabète de type 1.

Objectif : L'objectif de la présente étude est de décrire le statut vitaminique D chez les enfants récemment diabétiques type 1 hospitalisés dans le service de pédiatrie A EHS Tlemcen. Dans une durée de 8 mois .

Résultats : L'âge moyen est de **6,95 ans \pm 1,60**, la concentration moyenne de la vitamine D est de **16,00 ng/ml \pm 0,419**, la médiane est de **15,60** ng/ml.

La prévalence de l'hypovitaminose D dans notre étude est de **94,45%** (pour le seuil de 30 ng/ml que nous avons adoptés dans l'étude) dont **10,9%** présente une carence en vitamine D. cela peut être expliqué par un apport alimentaire insuffisant en vitamine D ($p < 0,05$), L'hypovitaminose D n'est pas liée aux sexe, l'âge, l'IMC, phototype, la zone d'habitat, la supplémentation en 1^{ère} année ($p > 0,05$), cela peut être expliqué par la faible taille de l'échantillon.

Conclusion : L'insuffisance en vitamine D (**94,45%**) est élevée dans notre travail, un message de santé publique sur l'importance du statut de la vitamine D devraient être diffusés au public; surtout chez les enfants diabétiques.

Mots clés : vitamine D, diabète de type 1, insulinosécrétion, insulinorésistance.

Abstract

Title: Vitamin D status in children with diabetes type 1 recently diagnosed aged between 0 and 15 years old hospitalized in the pediatric service A EHS Tlemcen.

For a few years, vitamin D has played an important part role in research and scientific literature. Currently, vitamin D should be considered as an hormone whose effects go beyond the prevention of rickets and osteomalacia. Vitamin D would have many extra bone actions.

In this context, a link has been discovered between vitamin D and type 1 diabetes.

Indeed, this vitamin could interact with different pathophysiological mechanisms regulating Insulin secretion, insulin resistance and glucose homeostasis parameters. It could also intervene on complications of type 1 diabetes.

Objective: The objective of this study is to describe the vitamin D status in newly diabetic type 1 children hospitalized in the pediatric ward A EHS Tlemcen. in a period in 8 months.

Results: The average age was 6.95 ± 1.60 years, the average concentration of vitamin D is $16.00 \text{ ng / ml} \pm 0.419$, the median is 15.60 ng / ml .

The prevalence of vitamin D deficiency in our study is 94.45% (for the threshold of 30 ng / ml we have adopted in the study) of which 10.9% has a severe vitamin D deficiency that can be explained by an inadequate dietary intake of vitamin D ($p < 0, 05$) the vitamin D deficiency is not related to gender, age, BMI, skin type, habitat zone, supplementation in the first year ($P > 0.05$), this can be explained by the small model size,

Conclusion: Vitamin D deficiency (94.45%) is high in our study, a public health message about the importance of the status of vitamin D should be disseminated to the public; especially in children diabetes,

Keywords: vitamin D, type 1 diabetes, insulin secretion, insulin resistance.

الموضوع: فيتامين (د) لدى الأطفال حديثي السكري نوع 1 الذين تتراوح أعمارهم بين 0 و 15 عاما في المستشفى مؤخرا في جناح طب الأطفال بتلمسان .

في السنوات الأخيرة احتل الفيتامين (د) مكانة هامة في الموضوعية الأبحاث و المؤلفات العلمية. يعتبر الفيتامين (د) هرمونا استعمل في الوقاية من الكساح ولين العظام . كما له وظائف اخرى خارج العظام. وفي هذا السياق تم العثور على صلة بين الفيتامين (د) و مرض السكري من النوع 1. في الواقع ، قد تتفاعل هذا الفيتامين مع الآليات الفيزيولوجية المرضية المختلفة لتنظيم إفراز الأنسولين ، ومقاومة الأنسولين والمعلومات من توازن الجلوكوز . كما يمكن أن تدخل على مضاعفات مرض السكري من النوع 1.

الهدف : الهدف من هذه الدراسة هو وصف حالة الفيتامين (د) لدى الأطفال الذين يعانون من داء السكري النوع 1 في المستشفى مؤخرا في جناح طب الأطفال بتلمسان على مدى فترة 8 أشهر.

النتائج : كان متوسط العمر 6.95 سنة \pm 1,60 ، ومتوسط تركيز فيتامين (د) هو 0.419 ± 16.00 نانوجرام/مل بمتوسط 15.60 نانوجرام / مل.

انتشار نقص فيتامين (د) في دراستنا هو 94.45% (العتبة 30 نانوجرام/مل اعتمدها في الدراسة) منها 10.9% لديها نقص حاد يمكن تفسيرها من قبل إمدادات غير كافية من المواد الغذائية التي تحتوي على فيتامين (د) ($p < 0,05$). لا يرتبط نقص فيتامين (د) بالجنس والعمر ومؤشر كتلة الجسم، نوع الجلد، منطقة السكن، ($p > 0,05$) ، وهذا يمكن أن نفسره بصغر حجم العينة.

الخلاصة : ارتفاع نقص الفيتامين (د) (94.45%) بصفة ملحوظة الاونة الاخيرة ، يحثنا على نشر رسالة لصحة عامة عن أهمية الفيتامين (د) . وخاصة عند لدى الأطفال الذين يعانون من داء السكري النوع 1.