

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية
الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

Faculté de Médecine



Mémoire de fin d'études

Présenté pour l'obtention du **diplôme de Docteur en Pharmacie**

Par : BENAMARA Salih
GAOUAR Amina

Impact des mesures hygiéno-diététiques sur le taux de vitamine D chez le patient diabétique type 2

Soutenu publiquement, le 31/08/2021, devant le jury composé de :

Mme GUENDOUZ S	MAHU	Univ. Tlemcen	Présidente
M BERRICHI M	MAHU	Univ. Tlemcen	Directeur de mémoire
Mme SELAIDJI S	MAHU	Univ. Tlemcen	Examinatrice
Mme GUENDOUZ S	MAHU	Univ. Tlemcen	Examinatrice

Table des matières

Liste des abréviations.....	i
Liste des figures	v
Liste des tableaux.....	vi
Introduction.....	1
1 Définition	4
2 Critères de diagnostic.....	4
3 Types de diabète.....	6
3.1 Diabète type 1 ou le diabète insulino-dépendant (DT1).....	7
3.1.1 Définition	7
3.1.2 Epidémiologie	8
3.1.3 Physiopathologie.....	8
3.1.4 Prise en charge thérapeutique.....	8
3.1.5 Traitement insulino-therapie.....	9
3.1.5.1 Variétés d'insuline.....	9
3.1.5.1.1 L'insuline humaine recombinante.....	9
3.1.5.1.2 Les analogues rapides de l'insuline	9
3.1.5.1.3 Les formes lentes d'insuline humaine (et mélanges avec des analogues rapides) 10	
3.1.5.1.4 Les analogues lents de l'insuline	10
3.1.5.2 Vecteurs.....	10
3.1.5.3 Schémas du traitement insulino-therapie	10
3.2 Diabète gestationnel	11
3.3 Diabète de type 2 ou le diabète non insulino-dépendant (DT2).....	11
3.3.1 Définition	11
3.3.2 Epidémiologie	12
3.3.3 Physiopathologie.....	13
3.3.3.1 L'insulinorésistance.....	13
3.3.3.2 Hyperinsulinisme et diminution de l'insulino-sécrétion.....	13
3.3.4 Les complications du DNID.....	13
3.3.4.1 Les complications aiguës.....	15
3.3.4.1.1 Les hypoglycémies.....	15
3.3.4.1.2 Le coma hyperosmolaire.....	16
3.3.4.1.3 L'acidocétose	16
3.3.4.1.4 L'acidose lactique.....	16
3.3.4.2 Les complications chroniques.....	16

3.3.4.2.1	Les macroangiopathies	16
3.3.4.2.2	Les microangiopathies	17
3.3.5	Symptômes	19
3.3.6	La surveillance biologique.....	19
3.3.6.1	L'auto-surveillance glycémique	19
3.3.6.2	La mesure de l'hémoglobine glyquée HbA1c	20
3.3.7	La prise en charge du diabète de type.....	20
3.3.7.1	La prise en charge hygiéno-diététique	20
3.3.7.2	La prise en charge pharmacologique.....	21
3.3.7.2.1	Les ADO insulinosensibilisateurs : les biguanides.....	21
3.3.7.2.2	Les ADO insulinosécréteurs.....	21
3.3.7.2.3	Les incrétinomimétiques	21
3.3.7.2.4	Les ADO ralentisseurs de l'absorption intestinale de glucose : les inhibiteurs des alpha-glucosidases	22
3.4	Autres types de diabètes.....	22
4	Les Facteurs de risque.....	24
4.1	L'hypertension artérielle (HTA)	24
4.2	L'âge	24
4.3	La glycémie	25
4.4	Les facteurs génétiques.....	25
4.5	Les facteurs environnementaux.....	25
4.5.1	L'obésité.....	25
4.5.2	La sédentarité	25
4.5.3	L'alimentation.....	26
4.5.4	Le stress	26
4.5.5	Hormones et médicaments	26
4.5.6	Le tabagisme	26
5	La différence entre DT1 et DT2.....	26
6	La surveillance	27
6.1	L'autosurveillance	28
1	Historique	30
2	Définition	30
3	Les sources de la vitamine D	30
4	Physiologie de son métabolisme.....	31
5	Les effets de la vitamine D	32
5.1	Les effets classiques.....	32

5.2	Les effets non classiques de la vitamine D	35
5.2.1	Les effets cardiovasculaires.....	35
5.2.2	Les effets musculaires	35
5.2.3	Les effets sur l'immunité	36
5.2.4	Les effets sur le cancer.....	36
5.2.5	Vitamine D et système nerveux	36
5.2.6	Vitamine D et Diabète	37
5.2.6.1	Vitamine D et Diabète Type 1	37
5.2.6.2	Vitmaine D et Diabete Type 2	37
5.2.6.3	Relation entre la vitamine D et le diabète type 2	38
6	Besoins nutritionnels et recommandations.....	39
6.1	Principales sources de Vitamine D	40
7	Hypovitaminose D	40
7.1	Définition	40
7.2	Epidémiologie de l'hypovitaminose D	40
7.3	Les facteurs de risque de l'hypovitaminose D.....	41
7.4	Dépistage/ Diagnostic	42
7.5	Traitement et supplémentation.....	43
7.6	Les spécialités pharmaceutiques	44
8	La toxicité de la vitamine D	44
1	Type, contexte et période de l'étude	48
2	Population d'étude.....	48
2.1.1	Les critères d'inclusion.....	48
2.1.2	Les critères de non inclusion	48
2.1.3	Les critères d'exclusion.....	48
3	Les étapes pré-analytiques	48
3.1	Fiche d'enquête individuelle.....	48
3.2	Moyens humains et matériels	49
3.2.1	Personnes ressources	49
3.2.2	Matériel de prélèvement	49
3.2.3	Matériel d'analyse	50
3.2.3.1	Description des automates	50
3.2.3.1.1	Siemens Dimension EXL 200®.....	50
3.2.3.1.2	Bio-Rad D-10	51
3.2.4	Matériels biologiques	52
3.2.5	Autres.....	52

3.3	Le déroulement de l'études.....	53
3.3.1	Transport.....	53
3.3.2	Centrifugation et conservation	53
4	L'étape analytique	53
4.1	Méthodes de dosage.....	54
4.1.1	Dosage de la vitamine D.....	54
4.1.2	Dosage de l'HbA1c	54
4.2	Analyse statistique	55
4.2.1	Définition des variables utilisées.....	55
4.2.1.1	Variables qualitatives	55
4.2.1.2	Variables quantitatives.....	55
1	Description de la population :.....	57
1.1	Répartition selon le sexe.....	57
1.2	Répartition selon l'âge.....	57
1.3	Répartition selon l'IMC.....	59
1.4	Répartition selon le niveau socio-économique.....	60
2	Histoire du diabète	61
2.1	Répartition selon la durée d'évolution du diabète type 2	61
2.2	Répartition selon le type de traitement.....	62
2.3	Evaluation de l'autogestion hebdomadaire chez les diabétiques (Annexe 3).....	62
2.4	Niveau de risque du Seattle Score chez les patients diabétiques	63
3	Les données biologiques.....	64
3.1	Répartition selon l'équilibre glycémique.....	64
3.2	Répartition selon les taux sanguins de la vitamine D.....	65
4	Seattle score	66
4.1	L'hémoglobine glyquée (Hb1c) et Seattle Score.....	66
4.2	L'ancienneté du diabète et Seattle Score	66
4.3	Le niveau socio-économique en relation avec le risque du Seattle Score.....	67
5	Statut vitaminique D	68
5.1	Statut vitaminique D et sexe	68
5.2	Statut vitaminique D et âge	69
5.3	Statut vitaminique D et durée d'évolution du diabète.....	70
5.4	Statut vitaminique D et Seattle score	70
1	Discussion des résultats.....	73
1.1	Description de la population.....	73
1.2	Diabète et sexe	73

1.3	Diabète et âge.....	73
1.4	Diabète et corpulence	73
1.5	Etude de l'hypovitaminose D chez le diabétique.....	73
1.5.1	Hypovitaminose D et sexe	74
1.5.2	Hypovitaminose D et âge.....	74
1.5.3	Hypovitaminose D et Seattle Score	74
1.5.3.1	Seattle Score et hémoglobine glyquée	74
	Conclusion.....	76
	Annexe	77
	Bibliographie.....	82

Liste des abréviations

µg : microgramme

1,25-dihydroxyvitamine D : 1,25(OH)₂D.

25OHD : 25-hydroxyvitamine D

7-DHC : 7-déhydrocholestérol

Ac : anticorps

ADN : acide désoxyribonucléique

ANC : apports nutritionnels conseillés

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AOMI : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs ARA II : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II ARNm : acide ribonucléique messenger

AVC : accident vasculaire cérébral

C : carbone

Ca-ATPase : Adénosine triphosphatase calcium dépendante CaBPs : calcium binding proteines

CD4 : cluster of differentiation 4

CD8 : cluster of differentiation 8

CE : cholestérol-estérase

CGM : continuous glucose monitoring

CRP : protéine C réactive

CYP27B1 : cytochrome 27B1

DFG : débit de filtration glomérulaire

DG : diabète gestationnel

DT 1 : diabète de type 1

DT2 : diabète de type 2

EPSP : Etablissement public de santé de proximité

FID : Fédération Internationale du Diabète

g : gramme

GLP-1 : Glucagon-like Peptide 1

GLUT4 : transporteur de glucose-4

H : heure

HbA1c : hémoglobine glyquée

HDLc : high density lipoprotein cholesterol

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

HPLC : Chromatographie Liquide à haute performance

HTA : hypertension artérielle

IDM : Infarctus du myocarde

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IGF-I : insulin-like growth factor I

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

IR : insuffisance rénale

J : jour

Kg : kilogramme

L : litre

LCR : liquide céphalo-rachidien

LDL : Low density lipoprotein

m² : mètre carré

MCV : maladies cardiovasculaires

MEM : matrice extracellulaire du myocarde mg : milligramme

mL : millilitre

mmol : millimole

mol : mole

mOsm : milliosmole

ND : néphropathie diabétique

ng : nanogramme

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey nm : nanomètre

nmol : nanomole

NPT2b : type II sodium-dependent phosphate cotransporter o-CPC : o-crésolphtaléine-complexon

OHTAC : Ontario Health Technology Advisory Committee OMD : œdème maculaire diabétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : pression artérielle

PKc : protéine kinase C

PPAR α : peroxisome proliferator-activated receptor α PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptor γ

PR : Polyarthrite rhumatoïde

PTH : parathormone

RANKL : receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand RD : rétinopathie diabétique

SRAA : système rénine angiotensine aldostérone

TG : triglycéride

TGF β 1 : transforming growth factors β

Th : Lymphocyte T helper

TLR : toll receptor

TNF : facteur de nécrose tumorale

Treg : Lymphocyte T régulateur

TRPV6 : transient receptor potential

UI : Unité internationale

UV : ultra-violet

VDR : Vitamin D Receptor

VEGF : Vascular endothelial growth factor

Liste des figures

Figure 1. Nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde

Figure 2. Critères modifiés de diagnostic du diabète

Figure 3. Classification du diabète

Figure 4. Histoire naturelle du diabète de type 1.

Figure 5. Principaux schémas de traitement par l'insuline

Figure 6. Histoire naturelle du diabète de type 2

Figure 7. Facteurs contribuant à la destruction des cellules β et les complications liées au diabète

Figure 8. Les principales complications du diabète

Figure 9. Prévalence du diabète en fonction de l'âge

Figure 10. Structure chimique de la vitamine D2 et la vitamine D3 et de leurs précurseurs

Figure 11. Schéma du métabolisme de la vitamine D3

Figure 12. La vitamine D et homéostasie phosphocalcique

Figure 13. Cibles et actions majeures de la vitamine D3 sur les tissus périphériques

Figure 14. Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l' 1α -hydroxylase

Figure 15. La prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde en 2014

Figure 16. Automate Bio-Rad® D-10 (Originale 2021, CHU Tlemcen)

Figure 17. Principe de dosage par chimiluminescence.

Figure 18. Résultat du dosage de l'HbA1c par HPLC.

Liste des tableaux

Tableau 1. Critère de diagnostic du diabète (Association Américaine du Diabète)

Tableau 2. Les différents types de Diabète

Tableau 3. Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC)

Tableau 4. Différences entre DT1 et DT2

Tableau 5. Résumé des principales sources de vitamine D.

Tableau 6. Valeurs limites actuellement reconnues du taux de 25(OH)D

Tableau 7. Besoins quotidiens en 25(OH)D recommandés selon l'âge

Tableau 8. Les valeurs références de l'IMC.

Tableau 9. Les moyennes (jour/semaine) de l'autogestion chez les patients diabétiques.

Tableau 10. La répartition des patients selon le niveau de risque du Seattle Score.

Introduction

Les maladies non transmissibles sont en augmentation depuis quelques décennies ; parmi elles, le diabète avec ses complications. Cette pathologie, liée aux changements de mode de vie et d'habitudes alimentaires de ces 30 dernières années, voit en effet son incidence croître de manière exponentielle et touche désormais plus de 350 millions de personnes à travers le monde.

Le nombre d'individus atteints de diabète continue d'augmenter et devrait toucher plus de 500 millions de personnes d'ici 2035. Le diabète est une pathologie communément associée à des complications à la fois microvasculaires et macrovasculaires (1).

Différentes études réalisées en Algérie entre 1998 et 2014 ont démontré que le taux d'atteinte du diabète est passé de 8% à 16,5 %. Suite à une étude menée par le ministère de la santé publique, en coordination avec l'OMS, entre 2016 et 2017 sur la tranche d'âge 18-69 ans, a révélé un taux de prévalence globale de 14,4%. En plus de ces chiffres alarmants, il faut tenir compte des personnes qui ignorent qu'elles sont diabétiques car le développement de la maladie est silencieux.

C'est l'une des maladies majeures du 19^{ème} siècle, responsable de 3,8 millions de décès par année, ce qui est d'une ampleur similaire aux décès causés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (2,8 -3,5 millions), associée à un excès de morbi-mortalité cardiovasculaires, avec des coûts exorbitants des soins de santé (2). Il y a donc un réel intérêt scientifique dans l'étude de cette population.

En effet, le diabète est devenu un véritable problème de santé publique, selon la FID l'Algérie comptait 1 604 290 diabétiques en 2014, soit une prévalence de 7,54% pour la même année, 894 150 de personnes diabétiques non diagnostiqués et 1 million d'enfants diabétiques à travers le territoire national (3).

D'un autre côté, la vitamine D, dont le métabolisme intervient dans de nombreuses cascades enzymatiques, aurait un rôle dans le métabolisme glucidique. De nombreuses études portant sur un lien éventuel entre le taux de vitamine D et son implication dans l'équilibre du diabète sont répertoriées.

La découverte récente de son rôle physiologique dans la neuroprotection, l'immunité, la différenciation et la prolifération cellulaires justifie un intérêt grandissant pour cette hormone (4).

L'hypothèse que la vitamine D joue un rôle essentiel dans la physio pathogénie de plusieurs maladies a été renforcée lorsque des chercheurs rapportent une association inverse entre la concentration circulante de la 25-hydroxyvitamine D, le marqueur du statut vitaminique D, et l'incidence des maladies cardiovasculaires, du diabète de type II, de la sclérose en plaques et des cancers , ainsi que la mortalité cardiovasculaire ou de la mortalité toutes causes confondues (5).

Bien que de telles associations ne permettent pas de conclure quant à la réalité d'une relation de cause à effet entre le statut vitaminique D et l'incidence de ces maladies, plusieurs membres

de la communauté médicale et scientifique nationale et internationale ont considéré que pour favoriser un état de santé optimal, le besoin en vitamine D était très supérieur à celui permettant de prévenir le rachitisme ou l'ostéomalacie. Pour ces derniers la situation était grave : la majorité de la population mondiale présentait une insuffisance en vitamine D (5)! En effet, de nombreuses données épidémiologiques corroborées par un rationnel théorique suggèrent qu'un déficit en vitamine D, pourrait constituer un facteur de risque du diabète de type 2 et cette vitamine pourrait interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insulinosécrétion, l'insulino-résistance et les paramètres de l'homéostasie glucidique et pourrait éventuellement intervenir sur ses complications (6).

L'objectif de ce travail est donc d'étudier la corrélation entre le statut vitaminique D chez des patients diabétiques type 2 et le risque de complications possibles notamment celle du pied diabétique tout en prenant compte des mesures hygiéno-diététiques.

Chapitre I :

Le diabète

1 Définition

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il en résulte une concentration accrue de glucose dans le sang (hyperglycémie), qui peut provoquer des complications différentes.

En effet, l'insuline est la seule hormone hypoglycémisante du corps, elle stimule l'absorption du glucose sanguin par les tissus dits insulino-dépendants (tissus adipeux, muscle squelettique et le foie) et son stockage sous forme de glycogène dans ces tissus ainsi que dans les tissus non insulino-dépendants comme le cerveau ou la rétine. L'absorption et le métabolisme des glucides sont directement proportionnels à la concentration de sucre dans le sang, il est donc plus élevé dans le diabète.

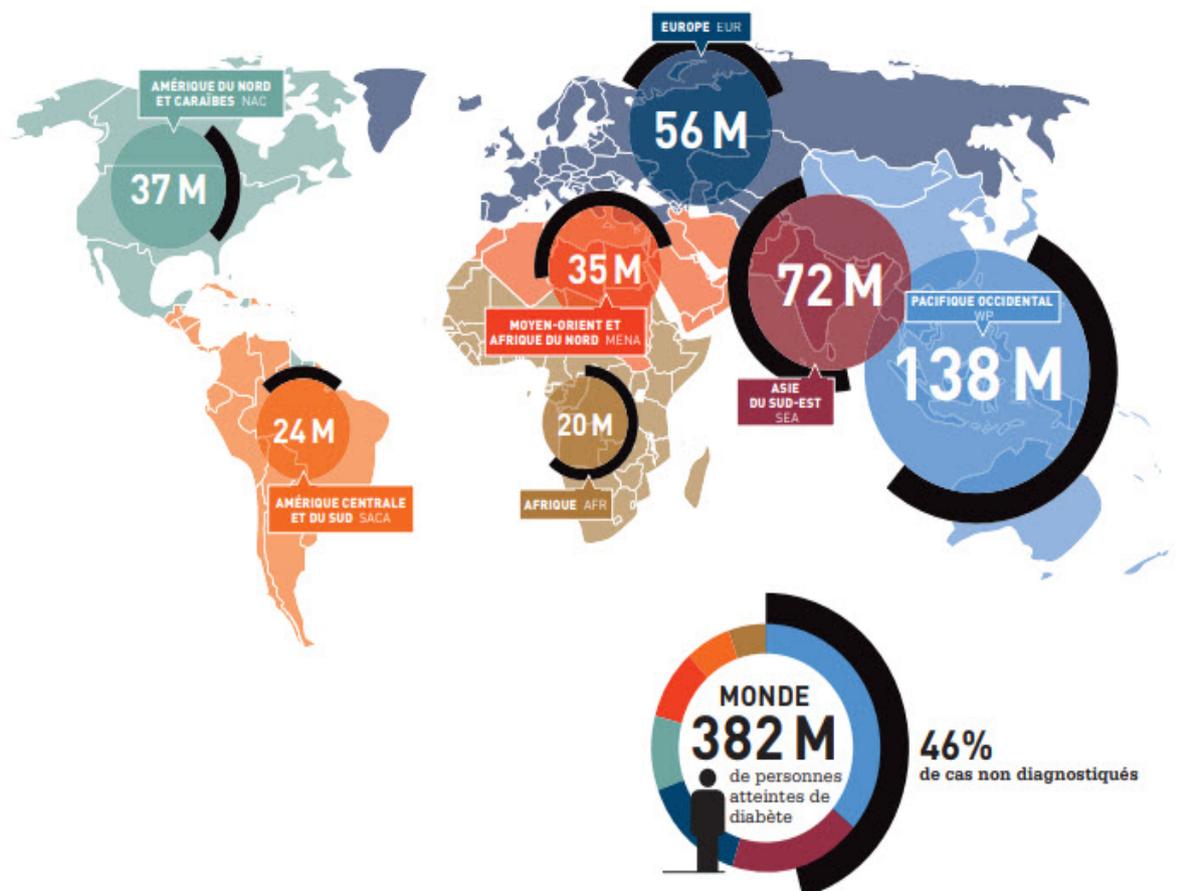


Figure 1. Nombre de personnes atteintes de diabète dans le monde (7).

2 Critères de diagnostic

Les critères établis par l'OMS sont :

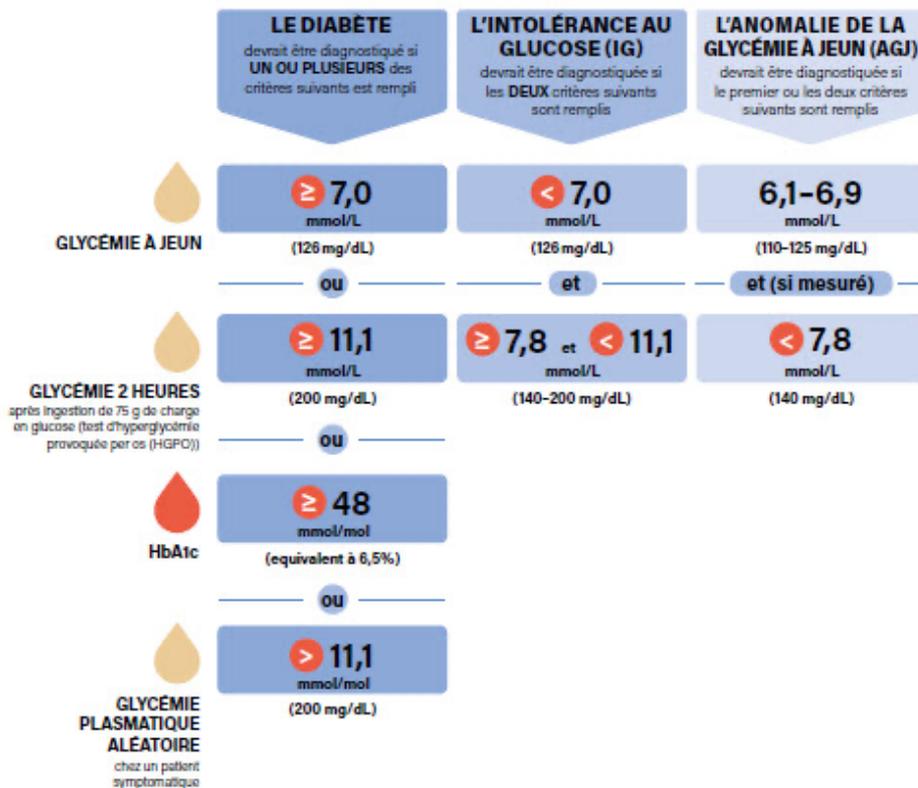
La mise en évidence d'une glycémie casuelle ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) en présence de la triade symptomatique : polyurie, polydipsie, amaigrissement.

L'existence d'une glycémie à jeun $>1,26$ g/l (7mmol/l), confirmée par un second prélèvement effectué à quelques jours ou semaines d'intervalle.

Une glycémie > 2 g/l (11,1mmol/l) après deux heures d'une consommation orale de 75g de glucose, qui devrait en principe être confirmée à distance par un prélèvement glycémique effectué à jeun ou un deuxième test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (8) (Tableau 1 Figure 2).

Tableau 1. Critères de diagnostic du diabète (Association Américaine du Diabète)(9).

TABLEAU 1: CRITÈRES DE DIAGNOSTIC DU DIABÈTE (ADA 2010)	
1.	HbA1c $\geq 6,5\%$ (dosage standardisé par rapport à des systèmes de référence du NGSP/DCCT) ou
2.	Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol /l) (jeûne depuis plus de 8 h) ou
3.	Glycémie 2h après charge orale en glucose de 75 g de glucose ≥ 2g/l (11,1 mmol/l) ou
4.	Glycémie ≥ 2g/l (11,1mmol/l) avec des symptômes classiques de diabète
<i>NGSP : National Glycohemoglobin Standardization Program DCCT : Diabetes Control and Complications Trial</i>	



Être à jeun se définit comme l'absence d'apport calorique pendant au moins 8 heures.

Le test d'HbA1c doit être effectué en laboratoire à l'aide d'une méthode certifiée NGSP et standardisée au test DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

Le test de glycémie postprandiale à 2 heures doit être effectué en utilisant une charge en glucose contenant l'équivalent de 75 g de glucose anhydre dissous dans l'eau.

Remarque : L'American Diabetes Association (ADA)² recommande de diagnostiquer le prédiabète lorsque les valeurs d'HbA1c sont comprises entre 39 et 47 mmol/mol (5,7 à 6,4 %) et en cas d'altération de la glycémie à jeun lorsque la glycémie plasmatique à jeun est comprise entre 5,6 et 6,9 mmol/l (100 à 125 mg/dl).

Figure 2. Critères modifiés de diagnostic du diabète(10).

3 Types de diabète

Il est classique de distinguer trois grandes variétés de diabète : le diabète de type I (DT1) et le diabète de type II (DT2) et le diabète gestationnel (Figure 3).

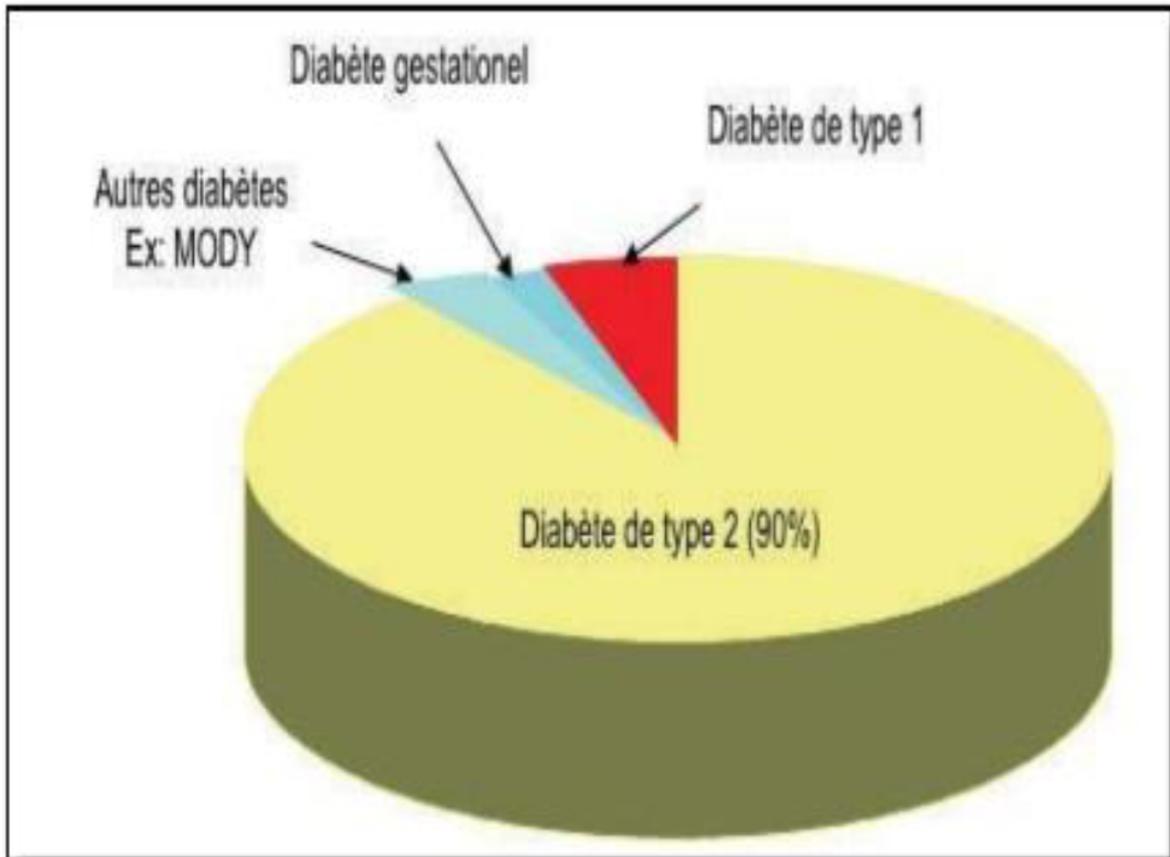


Figure 3. Classification du diabète (11).

3.1 Diabète type 1 ou le diabète insulino-dépendant (DT1)

3.1.1 Définition

Le diabète de type 1 est causé par une réponse auto-immune, dans laquelle le système immunitaire du corps attaque les cellules bêta productrices d'insuline dans les îlots pancréatiques. Les causes de ce processus destructeur ne sont pas totalement comprises, mais une susceptibilité génétique combinée à des facteurs déclencheurs environnementaux, tels qu'une infection virale, des toxines ou certains facteurs alimentaires, sont impliqués. La maladie peut se développer à tout âge, mais le Type 1 apparaît le plus souvent à l'enfance ou à l'adolescence. Les personnes atteintes de ce type de diabète auront besoin d'une insulinothérapie quotidienne pour maintenir une glycémie normale (12).

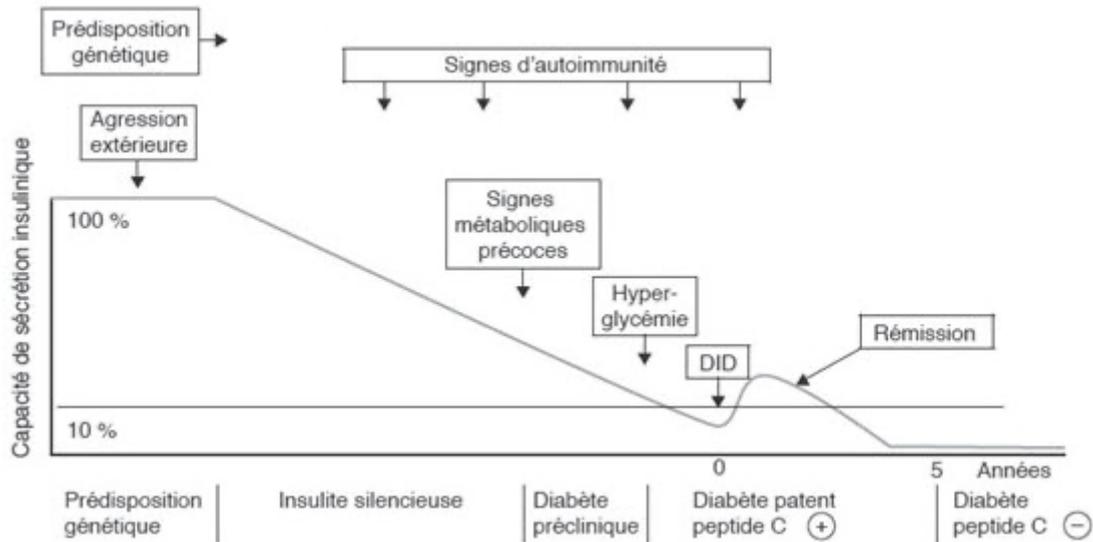


Figure 4. Histoire naturelle du diabète de type 1 (13).

3.1.2 Epidémiologie

Le diabète de type 1 (DT1) représente 10% environ de tous les cas de diabète et se déclare à l'enfance. Le diabète de type 1 survient habituellement avant 35 ans (pic à l'adolescence), mais peut survenir à tous âges.

La prévalence du diabète de type 1 dans la population de Tlemcen est de 3.7 % (14).

3.1.3 Physiopathologie

Le diabète de type 1 est une maladie chronique caractérisée par la destruction des cellules bêta qui produisent l'insuline dans le cadre d'une susceptibilité génétique, probablement en réaction à un facteur d'environnement qui reste encore inconnu. La présence d'anticorps circulants spécifiques, la susceptibilité génétique principalement associée au système MHC (major histocompatibility complex), le rôle de l'immunité cellulaire suggèrent fortement une participation auto-immune.

3.1.4 Prise en charge thérapeutique

Le traitement du diabète de type 1 demande beaucoup au patient lui-même puisque celui-ci doit assurer les contrôles glycémiques, effectuer les injections d'insuline, prévenir les complications métaboliques, adapter son traitement aux activités quotidiennes, contrôler son alimentation et adopter un mode de vie prévenant le développement des complications vasculaires à long terme.

L'éducation thérapeutique, visant à l'autonomisation maximale du patient, est en conséquence absolument nécessaire. Il doit comporter (13) :

- bilan éducatif préalable
- transfert des connaissances par l'enseignement collectif ou individualisé ;
- vérification des comportements ;

- importance des consultations infirmières et diététiques.
- Promotion de comportements sains (tabac, activité physique...)
- Éventuellement participation de patients dits « experts » ou « ressources » comme soutien.
- Il est aussi souvent nécessaire d'éduquer les membres de la famille sur de sujets particuliers (exemple ; reconnaître le malaise hypoglycémique et savoir y remédier : resucrage oral ou injection du glucagon)
- Évaluation.

3.1.5 Traitement insulinique

Les analogues de l'insuline, à actions ultrarapide et retardée, n'améliorent pas nécessairement l'hémoglobine glyquée, mais bien le confort de vie. Dans l'insulinothérapie à 2 injections quotidiennes, les analogues ultrarapides sont très utiles pour permettre une grasse matinée ou pour s'offrir des extra alimentaires (15).

Dans l'insulinothérapie basale-prandiale, les analogues à action retardée réduisent les hypoglycémies nocturnes et les hyperglycémies au lever. Une alimentation normale est préconisée pour éviter l'athérosclérose, mais la répartition nyctémérale des glucides est importante dans l'insulinothérapie en 2 injections quotidiennes d'un mélange d'insulines. Croire qu'il existe une corrélation linéaire entre x unités d'insuline et la métabolisation de y gr de glucides est anti physiologique et compter les hydrates de carbone est un non-sens (15).

3.1.5.1 Variétés d'insuline

3.1.5.1.1 L'insuline humaine recombinante

L'insuline humaine recombinante est strictement identique à l'insuline humaine. Les insulines disponibles se nomment : Actrapid®, Insuline rapide Lilly® ou Insuman®. Elles peuvent être administrées par voie IV, IM ou sous-cutanée. Injectées par voie sous-cutanée, leur temps de latence est d'environ 30 à 45 minutes, leur pic d'activité maximale survient à 2-3 heures et leur durée totale d'action est de 7 à 8 heures. Elles sont considérées comme des insulines à visée prandiale. Elles sont aussi utilisées quand il faut corriger rapidement une hyperglycémie (13).

3.1.5.1.2 Les analogues rapides de l'insuline

Les analogues rapides de l'insuline sont des molécules à activité insulinique, structurellement modifiés pour obtenir des propriétés pharmacodynamiques intéressantes quand ils sont injectés par voie sous-cutanée (raccourcissement du temps de latence, diminution de la durée d'activité), notamment en période prandiale. Les analogues rapides ont l'avantage d'être rapidement actifs (délai de 15 mn environ, pic vers 30-90 minutes, durée totale d'action : 4-6 heures) au moment de la prise alimentaire et de ne pas persister pendant la phase interprandiale. Ils seront injectés juste avant de passer à table. Ils sont aussi utiles pour des corrections d'hyperglycémie. Les analogues rapides disponibles sont lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) et glulisine (Apidra®). Ils peuvent être utilisés par voie IV, IM et sous-cutanée. Ils constituent l'insuline de choix pour les pompes à insuline (16).

3.1.5.1.3 Les formes lentes d'insuline humaine (et mélanges avec des analogues rapides)

L'insuline humaine peut être ralentie par divers procédés : par l'adjonction de protamine ou excès de Zinc. Les insulines NPH pour *Neutral Protamine Hagedorn*) sont des insulines d'action intermédiaire (9 à 16 heures).

Il existe aussi des formes proposant des mélanges pré conditionnés d'analogue rapide et d'insuline NPH à 25, 30, 50 ou 70% d'analogue rapide. Ces formes ne peuvent être administrées que par voie sous-cutanée. Elles exigent une remise en suspension soigneuse avant l'injection (13).

3.1.5.1.4 Les analogues lents de l'insuline

Les analogues lents sont obtenus soit en modifiant le point isoélectrique de la molécule (glargine ou Lantus®), insuline parfaitement soluble à pH acide dans le flacon et précipitant au pH physiologique pour former un dépôt sous-cutané à libération lente), soit en formant un analogue acylé (adjonction d'un acide gras à courte chaîne), susceptible d'être adsorbé par l'albumine et ralenti dans sa libération (détémir ou Levemir®) (13).

Les analogues lents ont une action prolongée (16-40 heures selon les molécules), sans pic d'activité, et relativement reproductible d'un jour à l'autre. Ils seront administrés en 1 ou 2 injections à heure fixe. Ils constituent des outils particulièrement utiles pour assurer une insulinsation basale. Ils ne peuvent être administrés que par voie sous-cutanée. Il s'agit de solutions limpides ne nécessitant pas de remise en suspension (16).

3.1.5.2 Vecteurs

Les vecteurs sont de deux types :

- les stylos à insuline réutilisables ou jetables pour toutes les insulines plus pratiques que les seringues jetables ;
- les pompes portables pour l'administration continue, modulée et sous-cutanée d'insuline humaine, ou mieux d'analogue rapide. Plus efficaces, plus flexibles mais plus contraignantes et plus chères que le traitement basal – bolus par injections multiples ; à réserver aux échecs de l'insulinothérapie optimisée (13).

3.1.5.3 Schémas du traitement insulinique

Les schémas sont à choisir suivant l'acceptation, l'autonomisation du patient et les objectifs thérapeutiques. Actuellement, le traitement le plus utilisé est un schéma type basal-bolus utilisant les analogues lents en 1 ou 2 injections pour assurer l'insulinsation basale et des injections prandiales d'analogues rapides pour assurer la métabolisation des repas. Ce schéma à 4 ou 5 injections quotidiennes est bien accepté parce qu'il limite le risque d'hypoglycémie, permet de moduler l'insulinothérapie aux diverses circonstances de la vie (possibilité de retarder l'heure ou de sauter un repas, grasse matinée, etc.) et de pratiquer de fréquentes corrections de doses de rapide en fonction des glycémies.

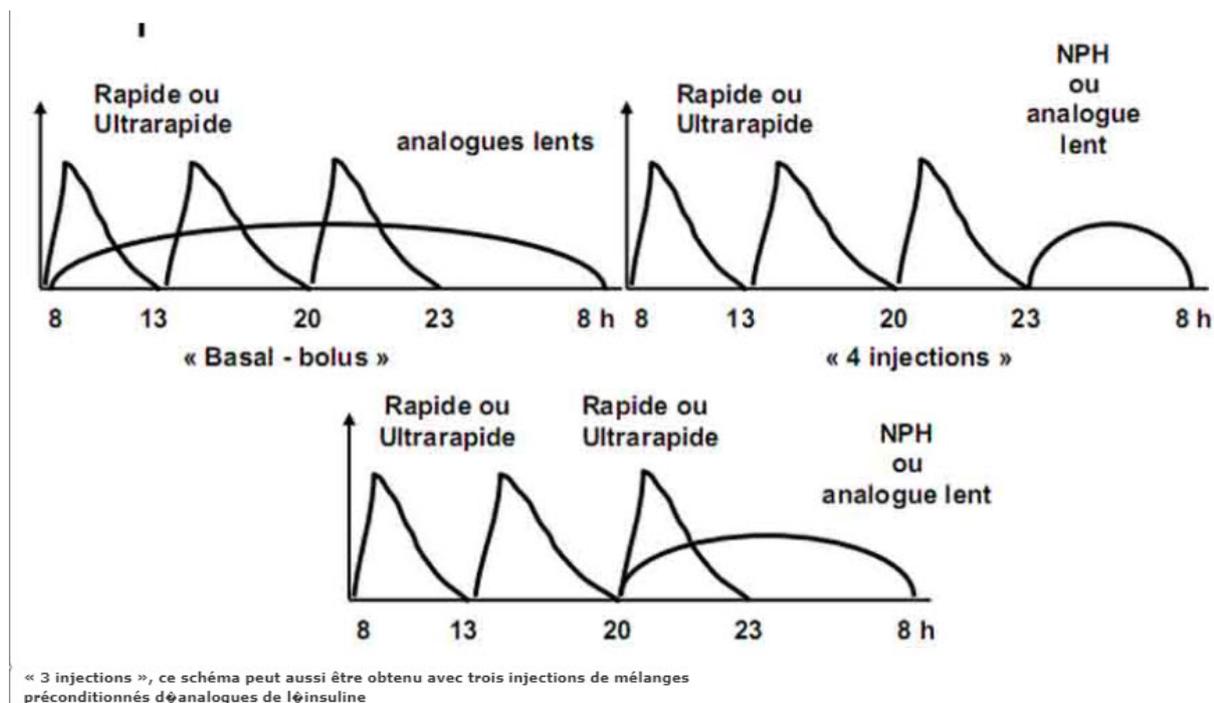


Figure 5. Principaux schémas de traitement par l'insuline (13).

3.2 Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse (17).

Durant la grossesse, le placenta produit des hormones qui bloquent l'action de l'insuline. Chez certaines femmes cela entraîne une hyperglycémie, puis un diabète (18). De plus, si la femme a donné naissance à un bébé pesant plus de 4 kg et avait développé un diabète gestationnel lors d'une grossesse précédente, ce type de diabète est plus susceptible d'apparaître lors de la prochaine grossesse. Ce trouble de la tolérance se normalise chez la majorité des femmes après l'accouchement.

3.3 Diabète de type 2 ou le diabète non insulino-dépendant (DT2)

3.3.1 Définition

Le diabète de type 2 est une maladie chronique en pleine expansion mondiale (19), entraînant un grand nombre de décès et de morbidités dans le monde (20). Aussi appelé diabète non insulino-dépendant, il est décrit sous le nom de diabète « gras » ou diabète de la maturité car il survient souvent autour de la cinquantaine chez des personnes en surpoids (21).

Dans ce cas de diabète, le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou le corps ne fonctionne pas correctement pour utiliser l'insuline qu'il fabrique. La résistance à l'insuline correspond à un défaut de signalisation des récepteurs à l'insuline dans les cellules. Celle-ci va induire l'apparition d'une hyperglycémie chronique chez les individus pré diabétiques (22). Afin de réduire l'hyperglycémie, les cellules bêta du pancréas augmentent leur capacité à produire de l'insuline. Le TD2 se produit lorsque l'expansion fonctionnelle de la cellule bêta ne peut plus compenser l'hyperglycémie chronique (22).

L'histoire naturelle du diabète de type 2 est caractérisée par une aggravation progressive du déficit en insulino sécrétion, d'où l'instauration plus précocement d'une insulinothérapie avant l'installation d'une insulino-pénie avancée (figure 6).

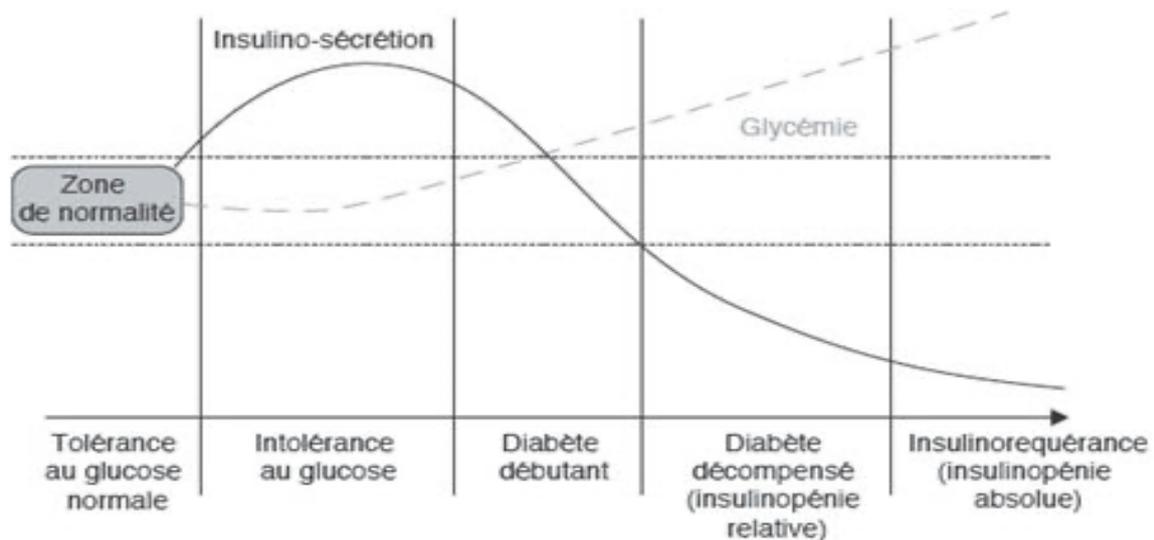


Figure 6. Histoire naturelle du diabète de type 2 (13).

3.3.2 Epidémiologie

Il faut noter qu'il est difficile de collecter des données épidémiologiques fiables sur le DT2, car il évolue souvent de manière cachée et silencieuse pendant de nombreuses années avant qu'un diagnostic ne soit posé, et reste asymptomatique pendant longtemps (23).

Selon l'OMS, le diabète concernerait 347 millions de personnes dans le monde et dans 90% des cas il s'agit de diabète de type 2.

En Algérie :

La pathologie du diabète de type 2 se classe au deuxième rang des maladies chroniques après l'hypertension (3).

3.3.3 Physiopathologie

Le diabète est une maladie chronique à évolution lente dont la physiopathologie débute plusieurs années avant qu'il soit diagnostiqué. Il existe trois phénomènes distincts qui expliquent l'apparition d'un diabète de type 2, ils sont présents à des degrés variables (24).

3.3.3.1 L'insulinorésistance

Elle se définit comme une diminution de la capacité de l'insuline à stimuler le métabolisme de ses tissus cible en particulier le foie et les muscles mais aussi le tissu adipeux (25).

Dans la plupart des cas, l'insulinorésistance est une pathologie acquise, qui est le résultat directe de l'obésité et de l'exposition chronique des tissus ciblés de l'insuline à des concentrations élevées de glucose et d'acides gras libres (AG), on parle de gluco-lipotoxicité (25).

Chez les patients atteints de diabète de type 2, le tissu adipeux résiste à l'action de l'insuline, ce qui entraîne une augmentation de la libération d'acides gras libres, qui sont libérés dans le plasma et transportés vers le foie et les muscles, cet apport excessif (captation) des AG libres au niveau hépatique et musculaire va entraîner une inhibition des voies de signalisation de l'insuline empêchant ainsi la cascade de réactions conduisant à la stimulation du transport et du métabolisme du glucose, il en résulte une augmentation de la production de glucose par le foie (contribuant à l'hyperglycémie postprandiale caractéristique du DT2) (25).

Et enfin, le tissu adipeux hypertrophié va libérer des cytokines pro inflammatoires (TNF α : tumor necrosis factor et IL6 : interleukine6) lesquelles sont impliquées dans l'insulinorésistance notamment musculaire.

3.3.3.2 Hyperinsulinisme et diminution de l'insulino-sécrétion

L'insulino-résistance hépatique (augmentation de la néoglucogenèse) et musculaire (diminution de l'utilisation du glucose) provoque une augmentation de la glycémie qui stimule les cellules β des îlots de Langerhans responsables d'un hyperinsulinisme (la glycémie à jeun est donc normale) (26).

Après plusieurs années, la sécrétion d'insuline diminue, la glycémie augmente et le diabète s'installe (24).

3.3.4 Les complications du DNID

Les complications chroniques du diabète concernent à la fois les gros vaisseaux (macro angiopathie) et les petits vaisseaux (micro angiopathie) (Figure 7; Figure 8).

Les complications microangiopathiques comprennent la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie diabétique, tandis que les complications macroangiopathiques concernent le cœur (l'insuffisance cardiaque), le cerveau et les membres inférieurs (27).

Le diagnostic précoce et la prise en charge du diabète aident à prévenir ces complications.

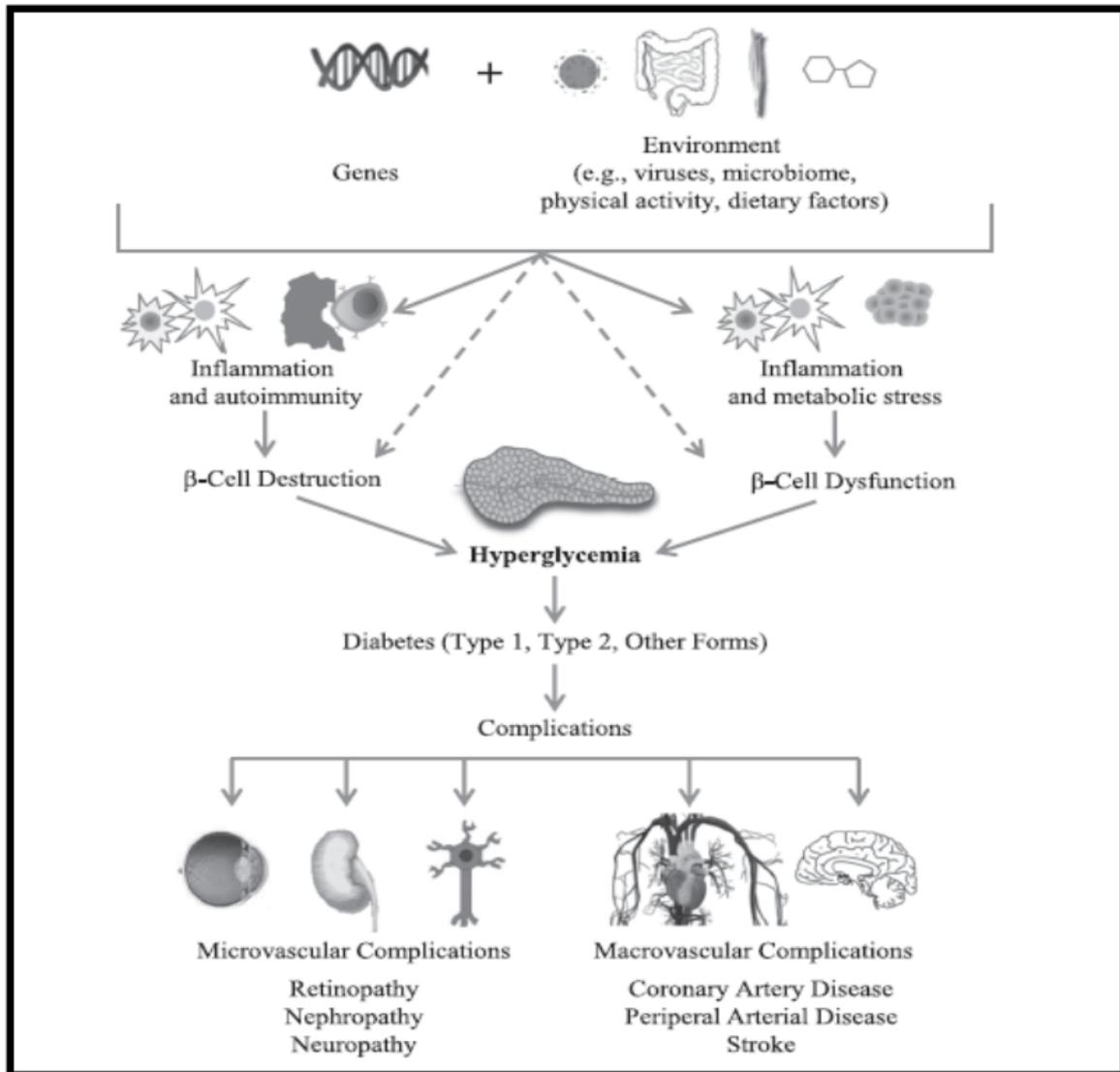


Figure 7. Facteurs contribuant à la destruction des cellules β et les complications liées au diabète (28).

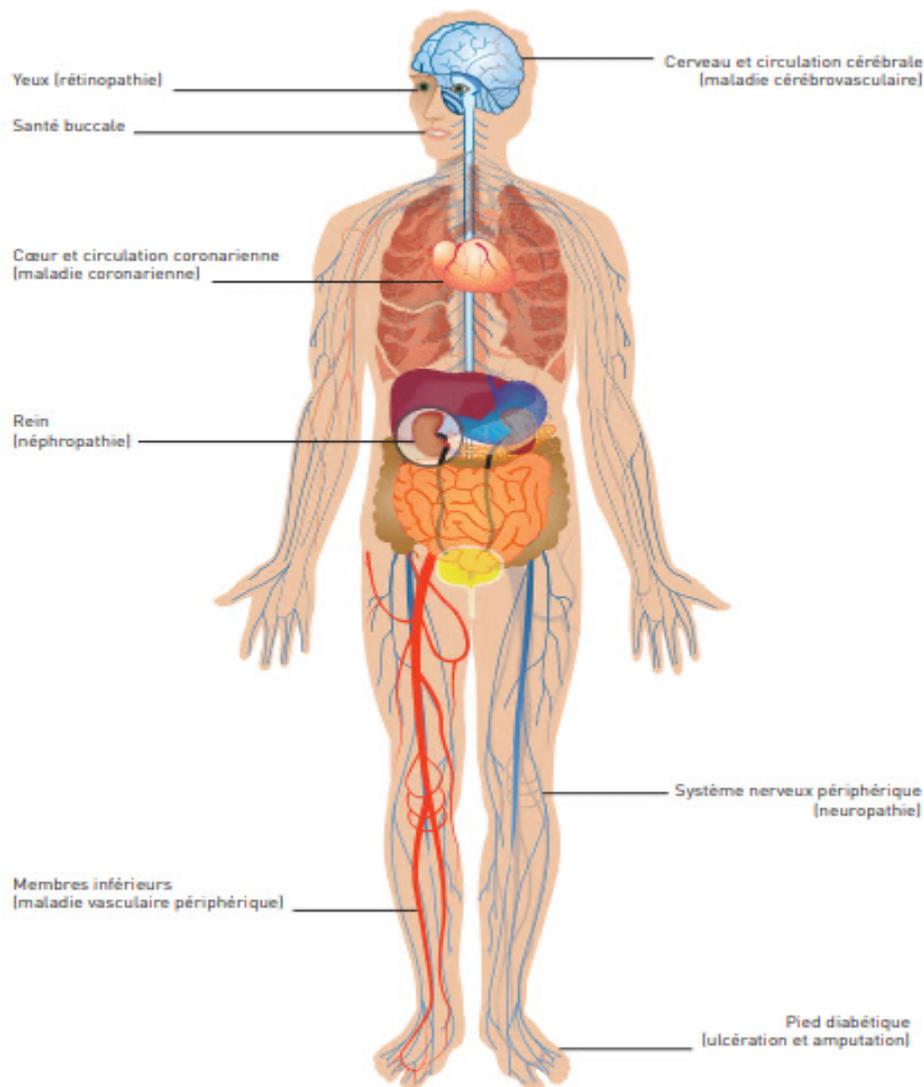


Figure 8. Les principales complications du diabète (7).

3.3.4.1 Les complications aiguës

3.3.4.1.1 Les hypoglycémies

L'hypoglycémie est une complication indissociable du traitement du diabète. Son diagnostic repose sur la triade de Whipple associant des symptômes compatibles avec une hypoglycémie, une glycémie inférieure à 0,5 g/L et une résolution rapide des symptômes avec la normalisation de la glycémie (29). Les principales causes sont l'insuline, les sulfamides et l'alcool (30).

La plupart des patients diabétiques de type 2 présentent une résistance à l'insuline, de ce fait le risque d'hypoglycémie chez eux est moins grave que chez les diabétiques de type 1 (31).

3.3.4.1.2 Le coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire constitue une forme grave de décompensation du diabète sucré. Il se caractérise par l'association d'une hyperglycémie (≥ 6 g/L (33 mmol/L)) et d'une déshydratation majeure (une osmolalité plasmatique $\geq 320 - 350$ mOsm/kg) avec troubles de la conscience sans cétose.

Les causes les plus fréquemment retrouvées sont les infections mais un certain nombre de médicaments peuvent en être la cause (les diurétiques, les corticoïdes...) (32).

3.3.4.1.3 L'acidocétose

L'acidocétose diabétique résulte d'un déficit partiel ou complet en insuline, combiné à une augmentation des hormones de contre-régulation : les catécholamines, le glucagon, le cortisol et l'hormone de croissance. Elle peut survenir chez un patient de manière inaugurale du diabète, ou chez un patient diabétique connu, sous-dosé en insuline. Elle est la conséquence d'une hyperglycémie, d'une hyperosmolalité, d'une lipolyse augmentée et d'une cétogenèse.

En l'absence d'administration d'insuline, de fluides et d'électrolytes, l'issue peut être fatale par acidose métabolique et déshydratation (33).

3.3.4.1.4 L'acidose lactique

L'acidose lactique est une acidose métabolique organique due à une accumulation d'acide lactique. Elle est susceptible de se développer chez le patient traité par metformine soit à la faveur d'une intoxication par le produit (insuffisance rénale), soit à l'occasion d'une ischémie tissulaire. La mortalité causée par celle-ci reste élevée (supérieure à 30 %) (34).

Elle est définie par la présence d'un trou anionique supérieur à 12 mmol/L, un pH artériel inférieur ou égal à 7,35 et une lactatémie supérieure à 5-6 mmol/L (29).

3.3.4.2 Les complications chroniques

3.3.4.2.1 Les macroangiopathies

Les événements athérotrombotiques restent la première cause de décès chez les patients diabétiques. En effet, le DT2 en constitue un facteur de risque car il engendre des hyperglycémies, des dyslipidémies (des anomalies quantitatives comme l'augmentation de la concentration des TG et des LDLc et la diminution des HDLc et des anomalies qualitatives à caractère athérogène) une insuffisance rénale et une hypertension, en plus d'être une pathologie prothrombotique (35,36). Enfin, la rigidification des parois vasculaires constitue également un facteur de survenue des complications vasculaires chez les sujets diabétiques (37).

3.3.4.2.1.1 Les complications cardiovasculaires

L'HTA, la maladie coronaire et l'insuffisance cardiaque aggravent le pronostic du DT2. La prévalence des événements cardiovasculaires s'élève à plus de 20% après 65 ans et le nombre d'infarctus paucisymptomatiques et de morts subites est multiplié par 3 chez les diabétique.

La cardiopathie ischémique du patient diabétique présente un certain nombre de particularités. Les lésions coronaires sont plus sévères, plus diffuses et plus souvent silencieuses. Le pronostic est plus sévère avec une mortalité plus élevée quel que soit le type de syndrome coronarien aigu(38). Le risque relatif d'insuffisance coronaire est de 2 à 4 chez les diabétiques et la mortalité coronaire serait aussi élevée chez les diabétiques sans antécédent d'IDM que chez les non diabétiques ayant un antécédent d'infarctus (39).

La cardiomyopathie diabétique est une forme particulière d'insuffisance cardiaque non coronarienne à dysfonction diastolique et celle-ci serait liée entre autres à l'hyperinsulinisme, à l'accumulation d'acides gras non estérifiés et de TG et à l'hyperglycémie (38). Elle peut se compliquer en insuffisance cardiaque dont la prévalence est multipliée par 2,5 chez les patients atteints de diabète (37) et sa mortalité est estimée en moyenne à 20% à 1 an et à 50% à 5 ans (40).

3.3.4.2.1.2 Les complications vasculaires cérébrales

Le risque relatif d'AVC chez les patients diabétiques est de 2 à 5 (39) davantage élevé chez la femme que chez l'homme. L'hémoglobine glyquée et l'hyperglycémie sont des facteurs de risque indépendants. Les AVC sont caractérisés par une origine ischémique plus fréquente, une mortalité plus élevée et un handicap résiduel plus important. Plusieurs études ont décrit une relation entre le diabète et les accidents lacunaires (38).

3.3.4.2.1.3 Les artériopathies des membres inférieurs

Le risque relatif d'artériopathie des membres inférieurs (AOMI) est de 5 à 10 chez les diabétiques type 2 (39).

Outre le déséquilibre glycémique, le tabagisme est un facteur de risque puissant pour cette affection. Les signes cliniques classiques de l'artériopathie ne sont pas spécifiques chez le patient diabétique, elle n'est que très rarement isolée et s'associe souvent à la neuropathie et à l'infection, pour aboutir à l'entité du « pied diabétique ». La prise en charge doit toujours commencer par apprécier la part de l'infection, et la traiter. Dans un deuxième temps, peuvent s'envisager des moyens de restauration artérielle, par angioplastie ou par pontages, mais qui ne permettent pas toujours d'éviter des gestes d'amputation (41).

3.3.4.2.2 Les microangiopathies

3.3.4.2.2.1 La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique (RD) est une microangiopathie avec une atteinte privilégiée des vaisseaux capillaires rétiniens constituant la complication oculaire la plus grave due au diabète. Selon la gravité elle peut être non proliférative ou proliférative. En outre, on parle de

maculopathie lorsque c'est la macula qui est atteinte. Cet ensemble de complications peut être favorisé par une mauvaise régulation du diabète, par l'hypertension et par l'insuffisance rénale (IR) (42,43).

De nombreux facteurs influent sur l'apparition ou la vitesse de progression de ces complications, citons l'ancienneté du diabète, l'équilibre glycémique et la mémoire métabolique, l'HTA et le sommeil (44).

Environ 20% des patients ont une rétinopathie, au moment du diagnostic. Après 20 ans de diabète, 60% des patients diabétiques de type 2 développent une rétinopathie dont 10 à 20% une forme proliférante (45).

Cependant, d'autres affections ophtalmologiques comme le glaucome, la cataracte ou encore la dégénérescence maculaire peuvent s'y associer (46).

3.3.4.2.2.2 *La néphropathie diabétique*

La néphropathie diabétique (ND) se caractérise par une albuminurie, une élévation progressive de la tension artérielle et une diminution progressive du débit de filtration glomérulaire (DFG) (47).

La néphropathie est sans doute celle qui engendre le pronostic le plus défavorable, puisqu'en plus d'exposer à un risque d'IR terminale, elle s'associe à une hausse importante de la morbi-mortalité cardio-vasculaire.

La physiopathologie de la ND implique : la glucotoxicité (provoquée par l'hyperglycémie conduisant à la glycation non enzymatique des protéines, aboutissant aux produits de glycations avancés générés par les produits de la voie des polyols), le stress oxydatif (étroitement lié à la glucotoxicité puisqu'il est généré suite à l'auto-oxydation du glucose en conduisant à la production de radicaux libres dont l'équilibre avec leurs dégradation est rompu) et enfin, l'hypertension intraglomérulaire joue un rôle important dans la genèse de la néphropathie diabétique, de plus, elle est présente aux différents stades d'évolution de la ND (48).

3.3.4.2.2.3 *La neuropathie diabétique*

La neuropathie diabétique est un dysfonctionnement des activités normales des nerfs de l'organisme pouvant altérer les fonctions autonomes, motrices et sensorielles (10).

Sa prévalence serait d'environ 50% après 65 ans. L'hyperglycémie et la durée d'évolution du diabète sont les deux facteurs déterminants principaux de ce type de complications (38).

Trois facteurs principaux, associés et intriqués, sont impliqués dans la physiopathologie de la neuropathie diabétique : une agression axonale directe liée à l'hyperglycémie (par l'intermédiaire des produits terminaux de la glycation, le stress oxydatif et l'activation de la voie des polyols), une axonopathie ischémique secondaire à une micro-angiopathie des vasa

nervorum et une agression autoimmune consécutive au développement d'anticorps anti-neurones (38,49).

L'expression clinique est multiple car les lésions touchent aussi bien le système nerveux périphérique que le système nerveux autonome. On distingue les mono-neuropathies uniques ou multiples (signes moteurs déficitaires et des douleurs d'exacerbation nocturne citons les cruralgies), les polynévrites diabétiques (paresthésie et dysesthésie) et les neuropathies végétatives ou autonomes (la neuropathie autonome cardiaque) (38).

3.3.4.2.2.4 *Le pied diabétique*

15 à 20% des patients diabétiques présenteront au cours de leur vie une plaie des membres inférieurs et 5 à 10% subiront une amputation (50).

Les principaux mécanismes à l'origine des lésions tiennent à deux complications du diabète, la neuropathie périphérique et l'artériopathie. En outre, l'infection qui peut survenir sur ce terrain en présence d'une plaie, est un facteur majeur de gravité. En effet, l'artériopathie est à l'origine de retard de cicatrisation et d'évolution vers la nécrose ou la gangrène pouvant conduire à l'amputation. Quant à la neuropathie, elle joue un rôle aggravant de par l'indolence qu'elle cause retardant alors le diagnostic d'infection mais aussi la persistance des forces de pression sur l'ulcération, lors de la marche, pouvant faciliter sa diffusion (51).

3.3.5 Symptômes

Les symptômes du diabète de type 2 se développent généralement sur plusieurs semaines ou mois (52) :

Une forte soif.

Une fatigue permanente.

et un besoin fréquent d'uriner peuvent être des signes de diabète de type 2.

Certaines personnes atteintes du diabète de type 2 ont peu de symptômes, voire aucun symptôme. Cependant, elles doivent quand même être traitées, pour éviter que d'autres problèmes médicaux ne surviennent par la suite, tels que des troubles rénaux (52).

3.3.6 La surveillance biologique

3.3.6.1 **L'auto-surveillance glycémique**

Chez le diabétique type 2, l'auto-surveillance glycémique n'est utile que si elle débouche sur des adaptations thérapeutiques réalisées par le patient.

L'auto contrôle glycémique par lecteur électronique assure un suivi et une autonomie correcte (53). En outre, il existe un dispositif de contrôle glycémique continu ou le CGM (Continuous Glucose Monitoring) qui ne contraint pas le patient à se piquer le doigt et dont la lecture se fait

à l'aide d'un smartphone. Il permet une analyse en continue de la glycémie interstitielle et dispose d'une mémoire de huit heures (54).

3.3.6.2 La mesure de l'hémoglobine glyquée HbA1c

L'hémoglobine glyquée regroupe toutes les formes d'hémoglobines qui ont été soumises au phénomène de glycation et l'HbA1c est caractérisée par la fixation d'une molécule de glucose à l'extrémité NH₂ du résidu valine de la chaîne β de l'hémoglobine.

La méthode de référence pour mesurer l'HbA1c est la chromatographie liquide de haute performance (HPLC) (55). L'HbA1c constitue le gold standard du suivi des patients atteints de diabète. En effet, la glycation de l'hémoglobine est un processus spontané, cumulatif et irréversible survenant pendant toute la durée de vie des globules rouges (environ 120 j) et son intensité est directement liée à la concentration de glucose, de ce fait, le dosage de l'HbA1c représente un index rétrospectif de l'équilibre glycémique. Par ailleurs, une relation a été établie entre la concentration d'HbA1c et les complications dégénératives du diabète sucré (56).

Toutefois, il conviendrait, lors de l'interprétation des résultats, de prendre en compte les limites du dosage d'HbA1c en particulier toutes les causes d'anémie ou de modification du métabolisme de l'hémoglobine (57).

3.3.7 La prise en charge du diabète de type

3.3.7.1 La prise en charge hygiéno-diététique

La prise en charge nutritionnelle du patient diabétique de type 2 constitue une étape essentielle de son traitement et s'inscrit de plus dans une prise en charge globale du risque vasculaire.

Une perte de 5% du poids initial est susceptible d'améliorer l'action de l'insuline ainsi que les facteurs de risque des MCV.

D'une manière générale, l'apport alimentaire doit respecter un certain équilibre entre glucides, lipides (60 à 70% de l'apport énergétique total doivent être répartis entre les glucides et les lipides monoinsaturés et l'apport en graisses saturées ne doit pas dépasser 10%) et protides (15% de la ration énergétique totale). Enfin, la consommation de fibres (30 à 50 g/j) doit être encouragée chez les sujets diabétiques car elle améliore l'équilibre glycémique (58).

L'activité physique joue un rôle majeur dans la prévention du DT2 chez les sujets à risque (diminution de 50% de l'incidence du DT2 chez ces sujets), ainsi que dans la prise en charge des patients diabétiques de type 2. En effet, une activité physique régulière aide à obtenir un meilleur équilibre glycémique (amélioration du taux d'HbA1c de 0,7%, en moyenne), mais participe également à diminuer les comorbidités cardiovasculaires associées au DT2 (amélioration des chiffres tensionnels, du profil lipidique et une diminution de l'insulinorésistance) et donc diminution du risque de la mortalité tout en améliorant la qualité de vie (59). L'objectif étant d'effectuer une activité d'intensité modérée (du type marche

rapide) de façon répétée, au moins 5 fois par semaine (150 min par semaine), ou tous les jours (30 min/j) (60).

3.3.7.2 La prise en charge pharmacologique

L'objectif d'un traitement par les antidiabétiques est, en règle générale, d'obtenir un taux d'HbA1c inférieur à 7%.

Cet objectif est modulé vers des valeurs plus hautes ou plus basses selon les patients. Pour répondre à ces besoins, l'arsenal thérapeutique se compose de plusieurs familles thérapeutiques :

1. Insulinosensibilisateurs: biguanides, glitazones.
2. Insulinosécréteurs: sulfamides hypoglycémiants, glinides, gliptines, agonistes du récepteur du GLP-1 injectables.
3. Ralentisseurs de l'absorption intestinale du glucose : inhibiteurs des alpha-glucosidases.

3.3.7.2.1 Les ADO insulinosensibilisateurs : les biguanides

Cette classe est représentée uniquement par la metformine qui est anti hyperglycémiant mais jamais hypoglycémiant. Elle réduit la glycémie basale et postprandiale en :

- Inhibant la néoglucogénèse et la glycogénolyse
- Augmentant la sensibilité à l'insuline
- Retardant l'absorption intestinale du glucose

3.3.7.2.2 Les ADO insulinosécréteurs

3.3.7.2.2.1 Les sulfamides hypoglycémiants

Les sulfamides se fixent sur la protéine SUR (Sulfonyl Urea Receptor) des canaux K_{ATP} des cellules β des îlots de Langerhans. Ils induisent la fermeture des canaux potassiques ATP-sensibles, la dépolarisation des cellules et la sécrétion de l'insuline via l'entrée de calcium. L'efficacité hypoglycémiant des sulfamides dépend donc de la capacité résiduelle du pancréas à sécréter de l'insuline.

3.3.7.2.2.2 Les glinides

En Algérie, nous retrouvons uniquement le répaglinide qui est un dérivé de l'acide carbamoylmethyl-benzoïque. Il n'appartient pas à la famille des sulfamides mais se fixe également sur la protéine SUR (site distinct des sulfamides). Il ferme les canaux ATP-dépendants de la membrane des cellules β , dépolarise ces membranes et permet l'ouverture des canaux calciques. L'entrée du Ca^{+2} dans la cellule est à l'origine de la sécrétion de l'insuline : action insulinosécrétagogue.

3.3.7.2.3 Les incrétinomimétiques

L'intestin est impliqué dans le contrôle de l'homéostasie glucidique. Il s'agit de «l'effet incrétine»: la libération par l'intestin, suite à l'arrivée du bol alimentaire, de facteurs qui augmentent de façon considérable la réponse sécrétoire d'insuline (60%) lorsque la glycémie

est élevée. Les deux peptides à l'origine de cette effet insulino-sécréteur sont le «glucagon-like peptide» (GLP-1) et le «glucose dependent insulintropic peptide» (GIP).

3.3.7.2.3.1 Les inhibiteurs de la DPP-4 : les gliptines

Ces médicaments inhibent la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4/hydrolase). Cette enzyme inactive le GLP-1 et le GIP. L'augmentation du GLP-1 et du GIP provoque une diminution de la sécrétion de glucagon et l'augmentation de la sécrétion d'insuline. Ils agissent essentiellement sur la glycémie postprandiale.

3.3.7.2.3.2 Les agonistes du GLP-1

Les propriétés pharmacologiques et modes d'action des agonistes du récepteur au glucagon-like peptide-1 (GLP-1) sont multiples et leurs différences d'efficacité dépendent des effets sur le récepteur du GLP-1 (GLP-1R) et du profil pharmacocinétique. Les molécules à courte durée d'action agissent sur la vidange gastrique, modulant la glycémie et adaptant la sécrétion d'insuline et de glucagon à la glycémie; elles sont particulièrement efficaces sur le contrôle glycémique post-prandial (61).

Les molécules à longue durée d'action agissent davantage sur la sécrétion d'insuline, le glucagon et la dépense énergétique, adaptant mieux la glycémie, notamment à jeun. Le GLP-1 agit par des voies nerveuses (nerf vague : axe intestin-cerveau-pancréas) et endocrine. La présence d'une neuropathie autonome pourrait modifier son action (61).

3.3.7.2.4 Les ADO ralentisseurs de l'absorption intestinale de glucose : les inhibiteurs des alpha-glucosidases

L'acarbose est un pseudo tétra saccharide d'origine bactérienne qui agit par inhibition compétitive et réversible des alpha-glucosidases intestinales (enzymes qui hydrolysent les poly-, oligo-, et disaccharides en monosaccharides absorbables tels le glucose et le fructose) et diminue ainsi la dégradation des carbohydrates en monosaccharides absorbables. L'acarbose agit donc en diminuant l'hyperglycémie postprandiale et n'entraîne pas d'hyperinsulinémie.

3.4 Autres types de diabètes

Tableau 2. Les différents types de Diabète (62)

Autres diabètes	Commentaires
Diabète gestationnel	
Diabète génétique monogénique	MODY 1-6 Diabète mitochondrial Syndrome de Wolfram ou DIDMOAD (diabète insipide, diabète sucré, atrophie optique, surdité)
Atteinte anatomique du pancréas endocrine	Pancréatite chronique (calcifiée ou non) Pancréatectomie totale Cancer du pancréas Hémochromatose Mucoviscidose
Inhibition fonctionnelle de l'insulinosécrétion	Hypokaliémies (diurétiques sulfamides, laxatifs, hyperaldostéronismes, etc.) Diabète transitoire induit par un jeûne prolongé avec dénutrition Phéochromocytome (rare, l'hypersécrétion de catécholamines entraîne aussi une insulino-résistance) Somatostatine (rarissime)
Diabète du glucagonome (rarissime)	Il s'accompagne de lésions cutanées spécifiques
Défauts génétiques de l'action de l'insuline : insulino-résistance primitive profonde <i>± acanthosis nigricans</i>	Anomalie ou absence de récepteurs de l'insuline Diabète lipoatrophique Anomalies primitives post-récepteurs
Insulino-résistance secondaire	Hypercorticisme (corticoïdes, plus rarement hypercorticisme) Acromégalie Hyperthyroïdie
Diabètes iatrogènes	Corticoïdes (sous toutes les formes) et immunosuppresseurs (diabètes post-transplantation) Diurétiques hypokaliémisants, laxatifs Progestatifs de synthèse de type norstéroïdes Sympathomimétiques (Salbutamol®) Antiprotéases utilisées dans le traitement du Sida Vacor®, pentamidine Interféron (discuté)

4 Les Facteurs de risque

4.1 L'hypertension artérielle (HTA)

L'hypertension est au contraire dans la plupart des cas une hypertension artérielle essentielle qui précède même le diabète une fois sur deux. Habituellement, elle complique un syndrome d'insulinorésistance métabolique avec obésité androïde. L'association HTA et diabète est particulièrement délétère pour les tissus cibles de l'hypertension. L'objectif est de réduire la tension artérielle en dessous de 140/90 mmHg (63).

4.2 L'âge

Constitue un facteur de risque important dans le développement de la maladie. Le diabète de type 2 est trois fois plus élevé chez les gens âgés de plus de 65 ans que chez les gens âgés entre 35 et 65 ans. Près de la moitié des adultes atteints de diabète a entre 40 et 59 ans. Plus de 80 % des 184 millions de personnes atteintes de diabète appartenant à cette catégorie d'âge vivent dans des pays à faible et moyen revenu. Au cours des prochaines années, cette catégorie d'âge continuera à rassembler le plus grand nombre de personnes atteintes de diabète. D'ici 2035, ce chiffre devrait atteindre 264 millions. Bien que le nombre d'enfants atteints du diabète de type 2 ait augmenté, en raison du surpoids (7).

À nouveau, plus de 86 % de ces personnes vivront dans des pays à faible et moyen revenu. Bien que le nombre d'enfants atteints du diabète de type 2 ait augmenté, en raison du surpoids(7)

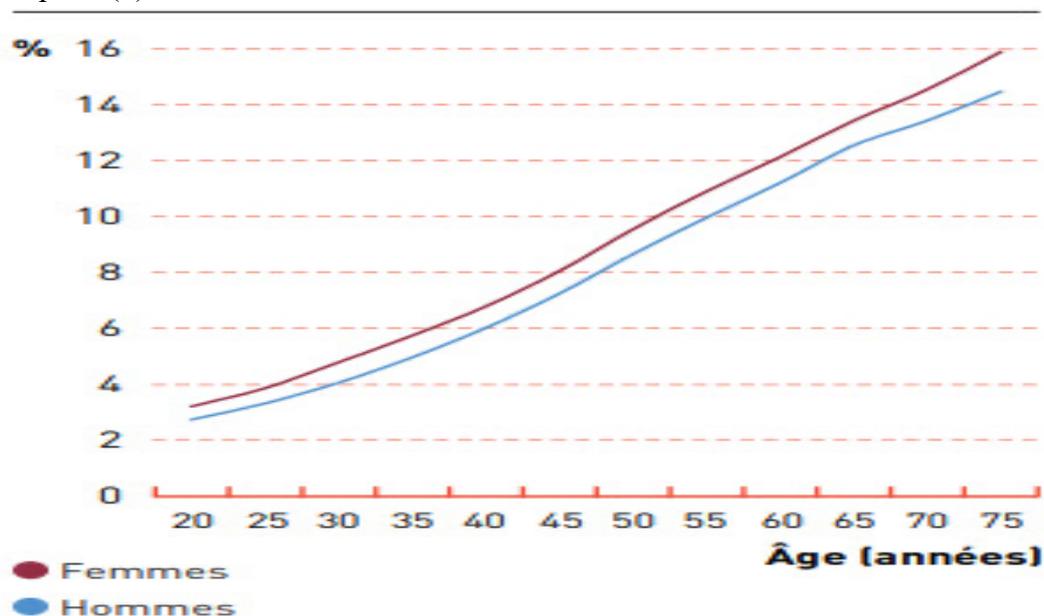


Figure 9. Prévalence du diabète en fonction de l'âge (7).

4.3 La glycémie

Des études prospectives ont montré que les individus ayant des glycémies tant à jeun qu'après HGPO, juste en dessous du seuil définissant le diabète avaient un risque considérablement accru de devenir diabétiques (64).

4.4 Les facteurs génétiques

La présence d'un diabétique de type 2 dans une famille augmente le risque de survenue du diabète chez les autres membres de cette famille, ce qui est en faveur d'une participation génétique dans l'apparition du diabète de type 2 (65).

4.5 Les facteurs environnementaux

4.5.1 L'obésité

L'existence d'une obésité est un facteur de risque important de développer un DNID chez un sujet génétiquement prédisposé (80% des diabétiques de type 2 sont obèses ou en surpoids, particulièrement lorsqu'il s'agit d'une obésité abdominale liée à l'augmentation du tissu gras viscéral) (66).

La définition de l'obésité repose sur le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) qui est le rapport entre le poids exprimé en kilogrammes et la hauteur en mètres au carré (11).

Un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² définit l'obésité dans les deux sexes pour l'adulte (11).

Tableau 3. Classification du risque pour la santé en fonction de l'indice de masse corporelle (IMC) (7).

Classification	Catégorie de l'IMC (kg/m ²)	Risque de développer des Problèmes de santé
Poids insuffisant	< 18,5	Accru
Poids normal	18,5 - 24,9	Moindre
Excès de poids	25,0 - 29,9	Accru
Obésité, classe I	30,0 - 34,9	Élevé
Obésité, classe II	35,0 - 39,9	Très élevé
Obésité, classe III	>= 40,0	Extrêmement élevé

4.5.2 La sédentarité

La sédentarité a été définie comme un facteur de risque de diabète sur les résultats d'études épidémiologiques et d'études d'interventions en prévention primaire chez les sujets intolérants au glucose. Ces dernières montraient une réduction significative de l'incidence du diabète dans les groupes des patients pratiquant une activité physique régulière (2h30/semaine) ou traités par

l'association régime + activité physique par rapport aux groupes des patients ne suivant pas un programme d'activité physique intensif (67).

4.5.3 L'alimentation

Une alimentation hypercalorique ne participe à l'éclosion d'un diabète de type 2 que lorsqu'elle provoque une obésité, donc le régime alimentaire contribue au développement du DNID de deux manières (68).

- A travers l'apport de calories et l'obésité qui peut en résulter, et si l'activité physique est réduite.
- La constitution des aliments semble intervenir dans le déclenchement du DNID chez des individus génétiquement prédisposés, indépendamment de l'obésité. La controverse persiste toujours concernant le rôle de la consommation du sucre pur dans l'induction du DNID, par contre la relation inverse entre la ration des fibres alimentaires et le diabète paraît mieux établie (68).

4.5.4 Le stress

Différents stress (infarctus du myocarde, chirurgie, infection, brûlures étendues et traumatismes) peuvent s'associer à un trouble de la tolérance glucidique lié aux hormones libérées (STH, catécholamine..) influençant la sécrétion et l'action de l'insuline (68).

4.5.5 Hormones et médicaments

Plusieurs endocrinopathies peuvent s'associer à un diabète : hypercholestérolémie et hyperthyroïdie. Aussi la prise de certains médicaments tels que les pilules contraceptives, corticoïdes et diurétiques.

4.5.6 Le tabagisme

Les personnes atteintes de diabète, notamment de type 2, sont également exposées à un risque élevé de maladies cardiovasculaires. La combinaison du diabète et du tabagisme accentue le risque de maladies cardiovasculaires et aggrave les complications du diabète telles que la néphropathie ou la rétinopathie. De plus, au cours des dernières décennies, des données scientifiques ont fait leur apparition suggérant un lien entre le tabagisme et le développement du diabète de type 2 (69). C'est l'association d'un terrain génétique et de certains facteurs de milieu qui amène l'éclosion d'un diabète type 2 (70).

5 La différence entre DT1 et DT2

La différenciation entre le diabète de type 1 et de type 2 n'est pas toujours évidente en pratique clinique, c'est pourquoi, différents tests biologiques (Tableau 4) évaluant la présence d'auto anticorps dirigés contre le pancréas, peuvent aider le clinicien en permettant de confirmer le diagnostic de diabète de type 1 ou d'évoquer la présence d'une forme particulière de diabète le LADA (latent auto immune diabète in adults), lequel se définit comme un diabète d'apparition

à l'âge adulte et dans lequel on détecte la présence d'anticorps dirigés contre le pancréas avec une détérioration progressive de la sécrétion d'insuline (50% des patients deviennent insulinoquérants à 6 ans) (71).

Tableau 4. Différences entre DT1 et DT2 (72)

	Type 1	Type 2
Age du diagnostic	Enfance et adolescence	Adulte
Population diabétique concernée	< 10%	> 90%
Mode d'apparition	Rapide (semaines)	Variable, souvent insidieux (mois voir années).
Auto-immunité	Présente	Absente
Obésité	Absente	Fréquente
Génétique	2 à 4% de parents avec un diabète.	80% de parents avec un diabète.
Sensibilité à l'insuline	Normale	Diminuée
Sécrétion de l'insuline	Absente	Variable
Injection d'insuline	Indispensable	Dans 20% des cas.
Complications sur le long terme	Pas avant 5 ans et surtout les petits vaisseaux sanguins (rétine, reins, etc.)	Dans 30% des cas, elles sont déjà présentes au moment du diagnostic.
		Les complications concernent surtout les grands vaisseaux sanguins (cœur, cerveau, etc.).

6 La surveillance

♦ Hémoglobine glyquée

- fraction la plus spécifique : HbA1c

- L'objectif pour le diabétique adulte est une valeur **inférieure ou égale à 7%**, tolérance jusqu'à 8% pour l'enfant de 6 à 12 ans et 8,5% pour le jeune enfant (<6ans). Chez le sujet âgé l'objectif est à discuter en fonction de l'état clinique (62).
- reflète l'équilibre des deux à trois mois précédents (7 % = glycémie moyenne de 1.5 g/l, 9 % = glycémie moyenne de 2.1 g/l)(62)
- le meilleur indicateur du risque de complications
- cause d'erreur : anémie hémolytique, urémie, hémoglobinopathie, traitement par EPO. Dans ces cas, le dosage de fructosamine peut avoir un intérêt.
- ♦ **Autres éléments de surveillance**
 - consultation spécialisée au moins 3 à 4 fois par an
 - profil lipidique, créatinine, microalbuminurie, ECBU, ECG une fois par an
 - examen ophtalmologique (FO ou rétinographie par caméra non mydriatique) au moins une fois par an pour ce qui est du dépistage. Dès qu'il y a des lésions de rétinopathie diabétique la prise en charge par l'ophtalmologiste peut être plus rapprochée.

6.1 L'autosurveillance

- But : suivre son diabète, adapter ses doses, avoir une idée de l'équilibre moyen, gérer les situations d'urgence.
- Place de l'autosurveillance urinaire faible : cétonurie matinale, en cas d'hyperglycémie, de troubles digestifs, ou de maladie intercurrente. A noter qu'il est actuellement possible de mesurer les corps cétoniques sur le sang capillaire avec certains appareils.
- Autosurveillance glycémique : au moins 4 fois par jour (pré-prandial + coucher) et de temps en temps 3 h du matin et post-prandiales. Les lecteurs portables sont de plus en plus simples et rapides à la condition d'une bonne technique de production de la goutte de sang. Leur exactitude, environ 15 % de variation par rapport à la glycémie de laboratoire, suffit pour l'autocontrôle glycémique par le patient ou les soignants (62).
- Utilité d'un carnet de surveillance du diabète bien tenu. Utilisation possible de logiciels d'analyse des données.

Chapitre II :

Vitamine D

1 Historique

La découverte de la vitamine D est associée à la prévention et à la guérison du rachitisme. En 1924, plusieurs chercheurs ont démontré que le rayonnement ultra-violet (UV) avait la capacité de convertir une substance présente dans certains aliments et dans la peau en une substance active curative contre le rachitisme. Celle-ci était de type vitaminique et ils l'ont dénommée vitamine D.

En 1936, Windaus et ses collaborateurs parviennent à établir la structure exacte du principe actif et de son précurseur. Et c'est en 1952 que Woodward réalise la synthèse de la vitamine D₃.

En 1967, Norman découvre que la vitamine D était convertie par l'organisme en une véritable hormone stéroïde, le calcitriol ou 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D). En 1969, il découvre un récepteur nucléaire spécifique de la vitamine D (Vitamin D Receptor (VDR)), présent dans la majorité des tissus et organes. Plus tard, furent décrits des récepteurs situés sur les membranes cellulaires.

A la fin du 20^e siècle, des études ont suggéré que la diminution des taux circulants de vitamine D était associée à des anomalies du métabolisme glucidique d'où est née l'hypothèse qu'une carence en vitamine D serait un facteur de risque de diabète (73).

2 Définition

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

Pour quantifier la vitamine D dans le médicament ou l'alimentation, on utilise l'unité internationale (UI) ou le microgramme (µg) mais en biologie la concentration sérique ou plasmatique est exprimée en nmol/L ou en (ng/mL).

Ces unités sont liées par la relation : 100 UI=2,5 µg ; 1 nmol/l=0,4 ng/ml (5). La vitamine D existe sous différentes formes

3 Les sources de la vitamine D

On rencontre la vitamine D sous deux formes liposolubles relativement stables, notamment à la chaleur : La vitamine D₃ ou le cholécalférol, d'origine animale, et la vitamine D₂ ou ergocalciférol, d'origine végétale (Figure 9) (74,75).

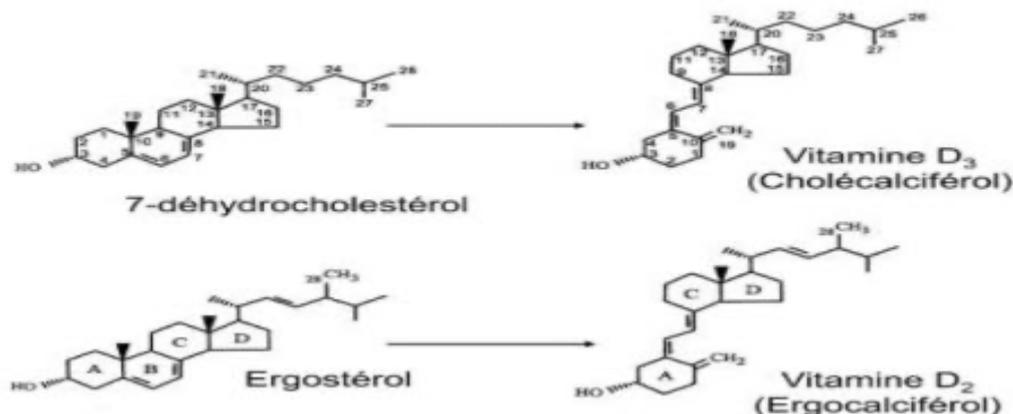


Figure 10. Structure chimique de la vitamine D₂ et la vitamine D₃ et de leurs précurseurs (76).

Les sources exogènes de la vitamines D₃ sont peu nombreuses, les aliments qui en contiennent sont essentiellement : les poissons gras, les huiles de foie de poissons et les jaunes d’œufs. Elle est également présente naturellement en petite quantité dans le lait, le pain ou les céréales, et en plus grande quantité quand ils sont enrichis.

On peut également trouver une quantité de 25- hydroxyvitamine D (25OHD) naturellement dans les aliments, cependant, elle n’est pas prise en compte dans le calcul des apports exogènes de vitamine D (74). Quant à la vitamine D₂, celle-ci n’est présente que dans un certain nombre d’aliments d’origine végétale, dont les champignons et les levures (76) (Annexe I).

4 Physiologie de son métabolisme

La vitamine D est une préhormone synthétisée au niveau de l’épiderme à partir de son précurseur – le 7 déhydrocholestérol - sous l’effet des ultraviolets B solaires. L’hydroxylation hépatique de la vitamine D₃ produit la 25-hydroxyvitamine D, forme de réserve de la vitamine D₃ et dont la demi- vie plasmatique est de deux à trois semaines. La 25-OH-D₃ est ensuite prise en charge par la protéine plasmatique DBP (vitamin D binding protein) pour être transportée jusqu’au rein. La seconde étape est une hydroxylation en position 1 par la CYP27B1 mitochondriale qui permet la production de 1,25-dihydroxyvitamine D₃, forme biologiquement active et dont la demi-vie plasmatique est d’environ quatre heures. En parallèle à cette production rénale majeure, « des sites mineurs de production ont été identifiés dans le placenta, le cerveau, la prostate, kératinocytes, les ostéoblastes et les macrophages qui expriment CYP27B1.» (77).

Ces sites de production ne contribuent cependant pas à la formation de 1,25 (OH)₂D₃ plasmatique. Une fois synthétisée, la forme active diffuse dans l’organisme et agit au niveau de ses organes cibles (intestin, os, reins, parathyroïdes), mais elle agit également au niveau de l’épiderme où elle participe au maintien de l’intégrité du tissu ou encore le système nerveux central où elle assure une action protectrice (synthèse de facteurs neurotrophiques). D’autres

facteurs comme l'IGF-1 (insuline-like growth factor), la calcitonine, l'insuline interviennent dans la régulation de la CYP27B1 (77).

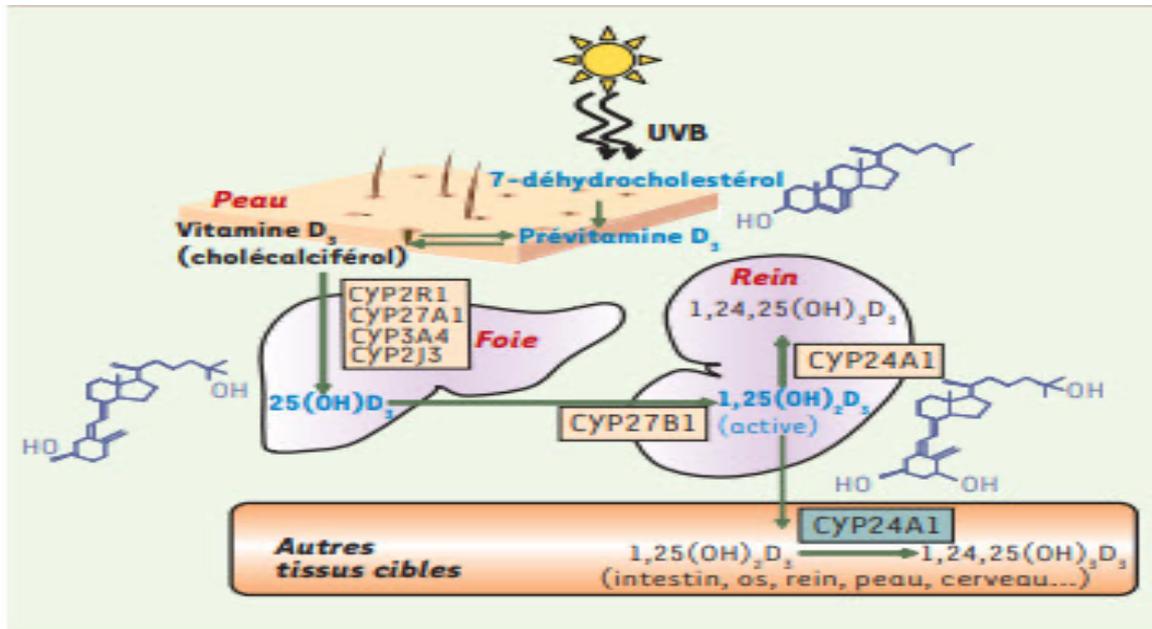


Figure 11. Schéma du métabolisme de la vitamine D3 (77)

La 1,25(OH)₂D₃ est hypercalcémiant, elle agit au niveau intestinal et permet une augmentation de l'absorption du calcium alimentaire. Au niveau osseux, elle active la résorption osseuse en favorisant l'activation des cellules souches mésenchymateuses de l'os en ostéoclastes. Au niveau rénal, elle augmente la réabsorption tubulaire de calcium par son action sur le canal épithélial calcique.

L'action de la 1,25(OH)₂D₃ s'exerce via deux voies différentes :

- La première implique sa liaison au VDR (*vitamin D receptor*) qui entraîne une activation ou une répression de la transcription de gènes cibles
- Une voie dite « non génomique », plus rapide, où intervient un VDR membranaire qui active la voie de transduction (par l'intermédiaire de la protéine kinase C) et qui modifie le métabolisme des phospho-inositides et la distribution intracellulaire du calcium

5 Les effets de la vitamine D

5.1 Les effets classiques

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

Au niveau intestinal : l'absorption du calcium et des phosphates se fait par deux processus. L'un est passif paracellulaire, se fait en fonction du gradient de concentration et du gradient

électrochimique entre la lumière intestinale et le plasma, et l'autre est actif transcellulaire, médié par la 1,25(OH)₂D. Celle-ci stimule dans l'entérocyte différents gènes dont les produits participent à ce dernier type de transport : La TRPV6, une protéine qui crée un canal calcique dans l'entérocyte faisant enfermer le calcium à l'intérieur de vésicules et s'y lie à la calbindine 9K (un autre produit de ces gènes). Ensuite, le calcium est extrudé vers le plasma, via un échangeur sodium-calcium ou une Ca-ATPase, suite à la fusion des vésicules avec la membrane basolatérale des entérocytes. Enfin, la NPT2b qui est un cotransporteur sodium-phosphate (78,79).

Ce processus actif est prépondérant lorsque les apports calciques ou phosphorés sont faibles ou dans des conditions physiologiques (croissance, grossesse) ou pathologiques (granulomatoses, hyperparathyroïdies. . .) durant lesquelles la concentration plasmatique de la 1,25(OH)₂D est élevée (80).

Un déficit profond en vitamine D induit des pathologies caractérisées par un défaut de minéralisation osseuse, le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie chez l'adulte. Un déficit moins profond n'entraîne pas de défaut de minéralisation mais favorise une ostéoporose (81).

Au niveau rénal : Le calcitriol stimulerait la réabsorption tubulaire du calcium. Lors d'un déficit en vitamine D celle-ci est diminuée, indépendamment du niveau de PTH (78).

Au niveau de l'os : Dans les ostéoblastes, la 1,25(OH)₂D stimule la production de RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand), cytokine stimulant la résorption par les ostéoclastes.

Enfin, la 1,25(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif de la sécrétion de PTH par les parathyroïdes, limitant ainsi l'hyperplasie des parathyroïdes en cas d'hyperparathyroïdies (78).

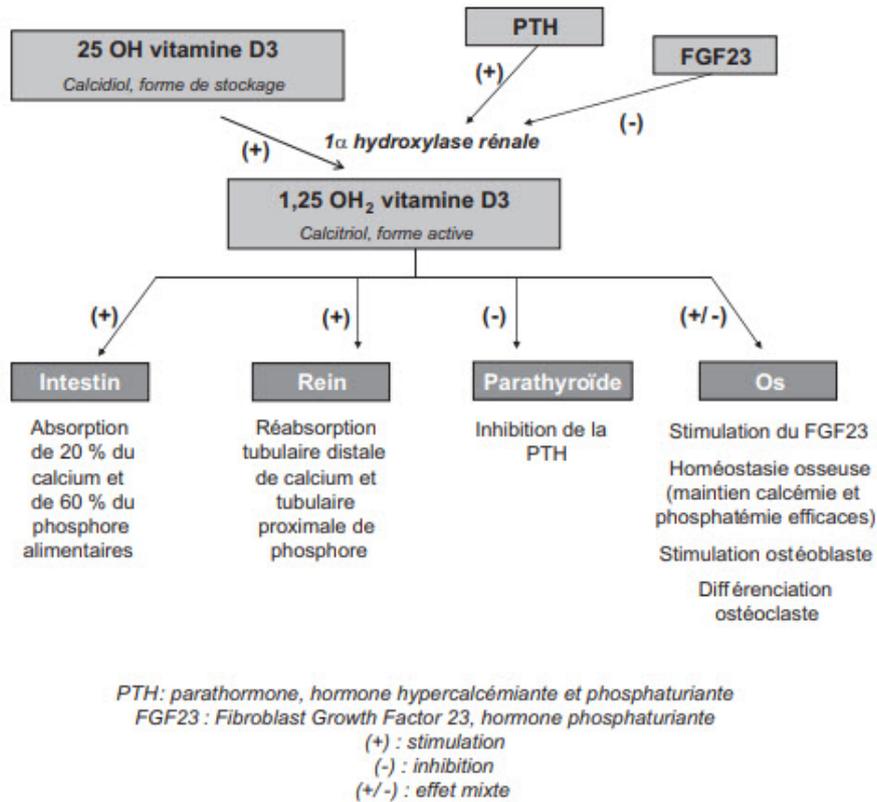


Figure 12. La vitamine D et homéostasie phosphocalcique (82).

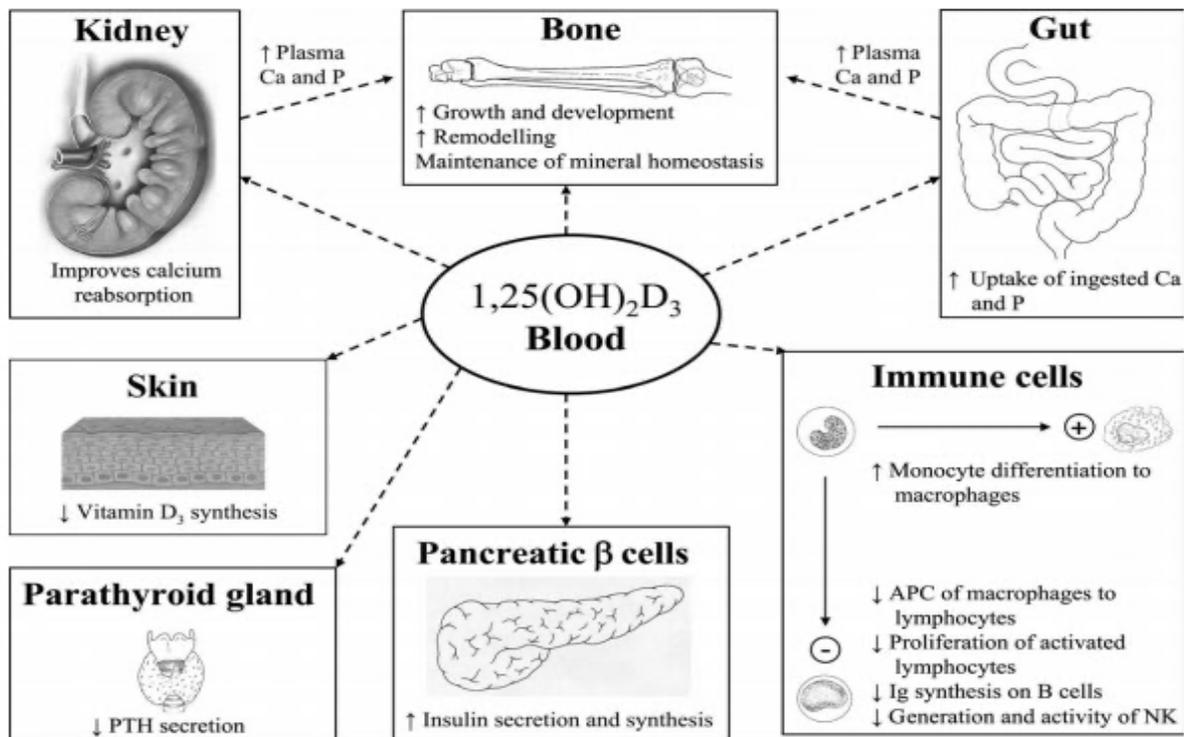


Figure 13. Cibles et actions majeures de la vitamine D₃ sur les tissus périphériques (83)

5.2 Les effets non classiques de la vitamine D

5.2.1 Les effets cardiovasculaires

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

En effet, la vitamine D agit via des mécanismes directs sur les cellules endothéliales et indirects sur plusieurs facteurs pouvant moduler le risque cardiovasculaire. La 1,25(OH)₂D aurait un effet anti-hypertrophique en inhibant la prolifération des cardiomyocytes, et en stimulant celle des cellules musculaires lisses des vaisseaux et l'expression du VEGF (Vascular endothelial growth factor).

Elle aurait aussi des effets sur le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) en contrôlant l'expression du gène de la rénine. De plus, la 1,25(OH)₂D inhibe la sécrétion des peptides natriurétiques dans les myocytes ventriculaires. Enfin, le calcitriol influence le développement de l'insuffisance cardiaque en ayant des effets sur la matrice extracellulaire du myocarde (MEM) (par régulation de l'expression de certaines métalloprotéases, et des inhibiteurs des métalloprotéases) et améliore la contractilité du cœur en augmentant le calcium intracellulaire.

D'autres part, la vitamine D a des effets indirects car elle contrôlerait la sécrétion de l'insuline et la sensibilité à l'insuline, diminuerait l'inflammation, contrôlerait des protéines impliquées dans la formation de calcifications vasculaires et réduit la sécrétion de la PTH (80,84).

5.2.2 Les effets musculaires

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

Certaines études d'observation ont retrouvé une association significative entre une hypovitaminose D et une sarcopénie chez les sujets âgés dont la relation de causalité n'a pas été démontrée. Les hypovitaminoses D sévères peuvent être responsables de tableaux myopathiques parfois sévères régressifs après supplémentation. Le déficit en vitamine D pourrait favoriser par ailleurs les douleurs musculaires non spécifiques ou de fibromyalgie dans certaines populations, avec régression après traitement du déficit vitaminique. Le déficit en vitamine D pourrait également favoriser les myopathies des statines (85).

Il a également été mis en évidence une relation entre des taux sériques abaissés de 25OHD et une diminution des capacités musculaires des membres inférieurs ou une réduction des performances physiques induisant une augmentation du risque de chutes chez les sujets âgés,

de ce fait, le traitement par vitamine D (800 UI/j au moins) associé à du calcium réduirait ce risque et donc la diminution du risque des fractures fémorales et autres fractures non vertébrales (80,85).

5.2.3 Les effets sur l'immunité

La vitamine D semble être un immunomodulateur et ce, est démontré par de nombreuses études qui sont en faveur d'une diminution de l'immunité acquise et une stimulation de l'immunité innée (80) du fait de la présence du VDR et de la CYP27B1 sur les cellules immunitaires à savoir : les Lymphocytes T et B (LT et LB), les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène. Le mécanisme de ces effets immunorégulateurs est en partie lié à la stimulation de la synthèse de TGF β 1 et d'Interleukine 4 (IL-4) et nécessite la présence de calcium (84). Il est ainsi admis que la vitamine D diminue la différenciation et la prolifération des cellules dendritiques, favorise une réponse cytokinique de type Th2 plutôt que Th1, abaisse le rapport CD4/CD8, favorise la différenciation des cellules T régulatrices (Treg), défavorise la différenciation des cellules Th17 et diminue la différenciation des lymphocytes B et leur production d'anticorps (80).

Cette inhibition de l'immunité acquise par la 1,25(OH) $_2$ D semble bénéfique dans un certain nombre de pathologies auto-immunes ou à composante auto-immune comme la sclérose en plaques (SEP), le diabète de type 1 (DT1), la polyarthrite rhumatoïde ou encore le lupus (86). Quant à l'immunité innée, la vitamine D induit l'autophagie des macrophages humains contre les pathogènes opportunistes, en augmentant l'expression des TLR (toll receptor), et de divers peptides antimicrobiens (87) tel que la cathélicidine active contre les infections dues aux bacilles de la tuberculose (88).

5.2.4 Les effets sur le cancer

La vitamine D, par l'intermédiaire du VDR, agit sur l'expression de nombreux gènes pouvant avoir un rôle essentiel dans la prolifération tumorale à savoir : les gènes agissant sur la production d'antioxydants et la réparation de l'ADN les gènes contrôlant le cycle, la différenciation et la prolifération cellulaires ; les gènes contrôlant l'apoptose et l'angiogénèse (85).

Des taux circulants de vitamine D bas (< 25 nmol/L) ont été associés à un risque accru de cancer colorectal et du cancer du sein (89). Et les sujets qui avaient les plus forts apports en vitamine D et/ou les plus fortes concentrations de 25OHD, avaient un risque relatif de cancers de prostate, pancréas et de poumon significativement plus faible (80).

5.2.5 Vitamine D et système nerveux

Le VDR est largement exprimé dans le cerveau. La 1,25(OH) $_2$ D agit de manière paracrine ou autocrine au niveau du système nerveux puisque sa synthèse locale est réalisée par les neurones et les cellules microgliales exprimant la 1- α -hydroxylase. De plus, elle est également présente dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et les gènes codant pour sa biosynthèse et sa dégradation sont exprimés dans le cerveau. De ce fait, le calcitriol aurait plusieurs effets sur le système nerveux. D'abord, elle régule l'expression de facteurs neurotrophiques. Elle peut également agir sur des processus de plasticité neuronale. Enfin, la vitamine D exerce des effets

neuroprotecteurs directs, notamment en induisant la synthèse de protéines de liaison au calcium et en diminuant l'expression des canaux calciques voltage-dépendants de type L.

La vitamine D aurait un effet modulateur dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, mais jouerait aussi un rôle dans la survenue de la maladie de Parkinson, de la dépression et de SEP (90).

5.2.6 Vitamine D et Diabète

L'hypothèse du rôle d'une carence en vitamine D en tant que facteur de risque de diabète concerne aussi bien le diabète de type 1 (DT1) que le diabète de type 2 (DT2). Elle est née de constatations épidémiologiques et de données expérimentales.

5.2.6.1 Vitamine D et Diabète Type 1

L'existence d'un gradient croissant de fréquence du diabète de l'équateur vers les pôles, une plus grande fréquence du DT1 chez les enfants nés au printemps ou au début de l'été et son déclenchement plus fréquent durant l'hiver ont été interprétés comme la conséquence d'un moindre ensoleillement et d'une photosynthèse réduite ou retardée de vitamine D, fut-ce in utero. Cette hypothèse a été confortée par des études écologiques et des cas-témoins. Il existe une association entre l'incidence du DT1 et le statut vitaminique chez l'enfant et la femme enceinte, ainsi qu'une relation inverse entre les apports en vitamine D sous forme de compléments alimentaires ou de supplémentation et les variations saisonnières de l'incidence du DT1 (91). Des données plus fondamentales crédibilisent également la relation entre vitamine D et DT1. La cellule β -pancréatique exprime le récepteur de la vitamine D et possède une activité 1 α -hydroxylase. En régulant la concentration calcique extracellulaire et les flux calciques transmembranaires, la vitamine D contribue à moduler la sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline (92).

Enfin, les propriétés immuno-modulatrices de la vitamine D sont à même d'agir sur le processus auto-immun conduisant au DT1 (92). Les études de supplémentation vitaminique randomisées manquent encore pour préciser l'intérêt d'une majoration des apports en vitamine D pour la prévention du DT1. Des données expérimentales ou factuelles permettent quelques espoirs (93).

Une supplémentation en 1-25(OH)₂D prévient le diabète chez la souris NOD. Une supplémentation importante, à hauteur de 2 000 UI/j durant la première année de vie chez l'enfant, diminue significativement l'incidence du DT1 avant l'âge de 30 ans (Risque relatif, RR = 0,22) alors que les enfants ayant présenté une carence vitaminique ont un risque multiplié par trois (94).

5.2.6.2 Vitamine D et Diabète Type 2

En plus d'un rôle vraisemblable sur l'insulinosécrétion, la vitamine D aurait un effet bénéfique sur l'action de l'insuline, soit directement en favorisant l'expression du récepteur de l'insuline, soit indirectement en assurant un flux calcique transmembranaire et un pool calcique

cytosolique optimal. Le calcium est un ion nécessaire à la bonne réalisation des processus intracellulaires médiés par l'insuline (92).

En théorie, une altération du métabolisme calcique peut être responsable d'une diminution de l'action de l'insuline dans les tissus cibles, due à une perturbation de la transduction du signal « insuline » entraînant une moindre externalisation des transporteurs de glucose GLUT4. L'amélioration de la sensibilité à l'insuline serait aussi médiée par la capacité de la vitamine D d'activer le peroxydase proliférateur activé récepteur gamma (PPAR γ), facteur de transcription intervenant dans la régulation du métabolisme des acides gras dans les muscles squelettiques et le tissu adipeux (95).

Par ailleurs, la vitamine D pourrait améliorer la sensibilité à l'insuline et favoriser la survie des cellules β -pancréatiques en les protégeant de l'apoptose et en modulant la production et les effets des cytokines pro-inflammatoires qui sont à l'origine de l'état d'inflammation de bas grade présent dans le DT2 (96).

Elle est aussi responsable de l'augmentation de la sécrétion d'insuline par d'autres mécanismes tels que la modulation directe de la croissance des cellules β (83).

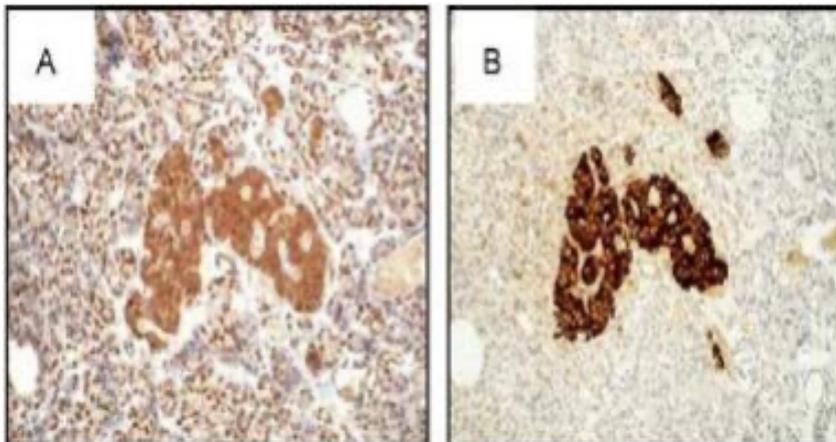


Figure 14. Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l' 1α -hydroxylase(97).
(A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline
(B) sur des sections de pancréas humain

5.2.6.3 Relation entre la vitamine D et le diabète type 2

Il est bien établi que le statut en vitamine D est diminué dans l'obésité (98). Une corrélation négative entre la concentration en vitamine D et divers paramètres de l'obésité (indice de masse corporelle, tour de taille) a été décrite dans plusieurs études. Elle a été interprétée comme la conséquence d'une moindre disponibilité de la vitamine D alimentaire ou issue de la photosynthèse en rapport avec une séquestration dans le tissu adipeux. Il n'a pas été démontré de bénéfice d'une supplémentation vitaminique sur l'incidence de l'obésité.

Une diminution de la vitamine D a également été observée dans le syndrome métabolique qui est fortement relié au risque de DT2. Une relation inverse entre la concentration de vitamine D

et le syndrome métabolique a été décrite dans la grande étude de population nord-américaine NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) (99). Dans une étude prospective d'une durée de 10 ans, le taux de vitamine D était inversement associé au risque de syndrome métabolique (100).

L'inflammation de bas grade associée à l'insulinorésistance dans l'obésité viscérale, le syndrome métabolique et le DT2 pourrait être atténuée par la vitamine D qui possède des propriétés régulatrices sur la synthèse des cytokines pro inflammatoires (92). Une supplémentation en vitamine D est à même d'entraîner une diminution des taux de protéine C réactive (CRP) (101).

6 Besoins nutritionnels et recommandations

En France, en 2001, l'ANSES a établi les valeurs d'apports nutritionnels conseillés (ANC) de 5µg/j (200 UI/j) pour les enfants de 4 ans, les adolescents et les adultes, à 10 µg/j (400UI/j) pour les enfants de moins de 3 ans, les femmes enceintes et allaitantes, et jusqu'à 15µg/j (600 UI/j), pour les personnes âgées (102).

En dehors de toute pathologie et selon les données de la littérature internationale, les apports quotidiens conseillés sont de 20 µg/j à 25 µg/j (800 à 1000 UI/j).

Bien qu'il y ait des produits enrichis en vitamine D, la recommandation est de négliger les apports de ces aliments pour le calcul de la posologie à prescrire, et de les considérer comme un apport additionnel minime (103).

De façon approximative, on peut considérer comme suffisante une exposition au soleil selon les critères suivants : exposition des jambes et des bras (avec protection solaire sur le visage), durant 5 à 30 minutes, deux fois par semaine entre dix et quinze heures (104). Toutefois, si l'exposition solaire favorise la synthèse de vitamine D, avec un effet prouvé sur l'os et le muscle, il faut rester prudent dans les consignes d'exposition au soleil compte tenu du lien très fort existant entre l'exposition au soleil et le risque de mélanomes (105).

6.1 Principales sources de Vitamine D

Tableau 5. Résumé des principales sources de vitamine D.

Aliments	Portion	Vitamine D UI
Huile de foie de morue	15 ml (1 cuillère à soupe)	~1400
Saumon frais sauvage	100 g	600-1000
Saumon rose en conserve	100 g	300-600
Anguille	100 g	~800
Sardine	100 g	~450
Bolets secs/morilles sèches	100 g	~130
Lait (écrémé, 1%, 2% et 3,25%)	250 ml (1 tasse)	~100
Margarines molles	15 ml (1 cuillère à soupe)	~65 à 110
Beurre	100 g	~50
Jaune d'œuf	1	~40

• 25-OH vitamine D: 1 UI = 25 ng = 0,025 µg.
• ng/ml* 2,496 → nmol/l (ng/ml = µg/l).
• ounces* 28,3 → g (ounces* 29,6 → ml).
* Memo conversion.

7 Hypovitaminose D

7.1 Définition

Les experts considèrent tous qu'il faut plutôt déterminer les concentrations de 25OHD au-dessous et au-dessus desquelles il peut exister des effets délétères d'un manque ou d'un excès de vitamine D. On parlera alors de valeurs « souhaitables » ou « recommandées » plutôt que de valeurs « normales » ou « de référence » (106).

De nombreux experts considèrent que les valeurs souhaitables pour la 25OHD se situent entre 30 et 70 ng/mL (75 et 175 nmol/L) ; ces valeurs varient selon les auteurs. Un taux se trouvant entre 10 et 30 ng/mL (25 et 75 nmol/L) reflète une insuffisance en vitamine D et un taux inférieur à 10 ng/mL (25 nmol/L) signe une grave carence (103).

7.2 Epidémiologie de l'hypovitaminose D

Le déficit en vitamine D est un problème fréquent et sous diagnostiqué, on estime qu'au niveau mondial un milliard de personnes seraient concernées (107).

L'hypovitaminose D touche quasiment toutes les tranches d'âge et sa prévalence varie selon les seuils retenus pour définir le statut de carence ou d'insuffisance. Néanmoins, quel que soit le seuil retenu, cette prévalence est forte (108).

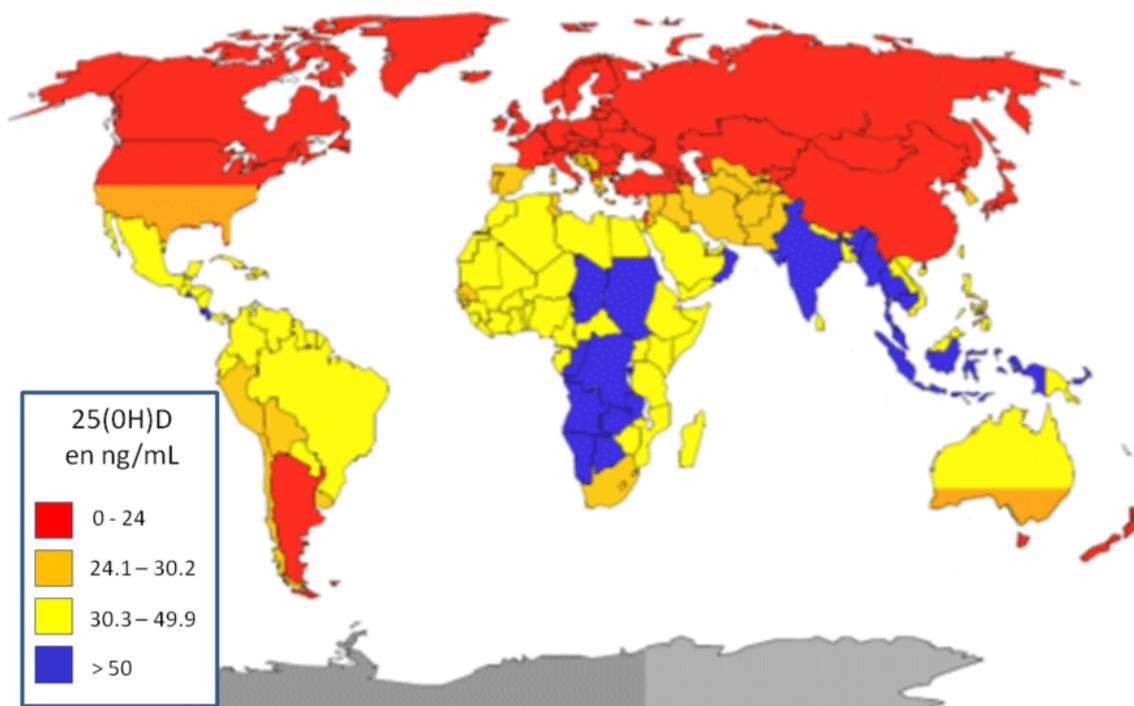


Figure 15. La prévalence de l'hypovitaminose D dans le monde en 2014(109).

En Algérie : peu d'études ont été menées dans ce contexte. Une hypovitaminose D a été retrouvée chez 85% des femmes ménopausées (110) et sa prévalence chez les enfants et adolescents scolarisés âgés de 5 à 15 ans est de 29,89% en été et de 41,42% en hiver au niveau de Tizi-Ouzou (111) et est de 74% chez les adolescents de Sidi M'hemed à Blida, dont 19% ont une carence (<10ng/mL) (112).

7.3 Les facteurs de risque de l'hypovitaminose D

Les études épidémiologiques réalisées sur le sujet ont permis d'identifier des facteurs de risque de déficit en vitamine D :

- les sujet âgés : le vieillissement cutané diminue la capacité de la peau de produire de la vitamine D en raison de la moindre disponibilité du 7-dihydrocholestérol
- les personnes en surpoids et obèses, la chirurgie bariatrique : l'obésité augmente le risque de carence en vitamine D car étant une vitamine liposoluble, elle est séquestrée par la masse grasse
- les sujets à peau pigmentée : ces sujets ont une protection naturelle contre le soleil car la mélanine absorbe les UVB, ils nécessitent une exposition 3 à 5 fois plus longue que les sujets à peau claire pour la synthèse de la même quantité de vitamine D
- une exposition solaire insuffisante : port de vêtements couvrants, manque d'activité en extérieur
- un régime végétalien
- un syndrome de malabsorption
- l'insuffisance rénale chronique

- les lésions cutanées comme les brûlures diminuent la production de vitamine D
- la prise de certains traitements : les anticonvulsivants et antirétroviraux par exemple peuvent favoriser une carence en vitamine D par augmentation de l'activité hépatique du cytochrome P-450 et donc le catabolisme de la 25-(OH)-vitamine D (113).

7.4 Dépistage/ Diagnostic

Autrefois, les carences en vitamine D étaient suspectées par la présence des signes cliniques accompagnant le rachitisme ou ostéomalacie carencielle. Mais ces signes cliniques étant peu spécifiques, surtout chez l'adulte (manifestations douloureuses, fatigabilité musculaire, impotence), le diagnostic de polyarthrite, voire de "sénescence" était souvent posé ou même parfois ignoré.

Depuis, les méthodes de dosage de la vitamine D plasmatique sont apparues. On peut ainsi savoir si un patient est carencé ou non et mettre en place des mesures préventives ou thérapeutiques. Ce dosage est devenu essentiel à la détermination du statut vitaminique D et a pris un essor considérable. Cependant il reste difficile à mettre au point (114).

En 2010, la British Columbia et l'Ontario Health Technology Advisory Committee (OHTAC) ne recommandent pas les dosages de 25OHD pour dépister une insuffisance, ou au cours d'une supplémentation en vitamine D à l'exception des patients souffrant d'ostéoporose, de rachitisme, d'ostéopénie, de douleurs osseuses inexplicables, de fractures inhabituelles, de syndrome de malabsorption, de maladies rénales ou traités avec des médicaments affectant le métabolisme de cette vitamine. En 2011, la Société américaine d'endocrinologie ajoute comme indication de dosage de la vitamine dans l'hyperparathyroïdie (I ou II), l'insuffisance hépatocellulaire, l'obésité (IMC > 30), certains lymphomes et les maladies granulomateuses (87).

Le dosage est également recommandé chez les femmes enceintes et allaitantes, les populations migrantes issues de pays ensoleillés, les personnes âgées avec antécédents de chutes ou de fractures non traumatiques. Pour ceux considérés comme à faible risque de déficit en vitamine D, le dosage n'est pas recommandé (87).

Tableau 6. Valeurs limites actuellement reconnues du taux de 25(OH)D(115)

*Facteur de conversion: 1 ng/ml = 2,496 nmol/l.		
	25(OH)D	
	ng/ml (= µg/l)*	nmol/l
Taux normal	≥ 30	> 75
Insuffisance en vitamine D	21-29	52,5-75
Carence en vitamine D	≤ 20	< 50

7.5 Traitement et supplémentation

Il est préférable de prescrire la vitamine D3 car la demi-vie de la 25OHD3 est nettement plus longue que celle de la 25OHD2 permettant de maintenir un statut vitaminique D satisfaisant plus longtemps. La réponse à la supplémentation en vitamine D dépend des concentrations initiales de 25OHD et de la quantité de masse grasse (88).

Il faut utiliser des doses de vitamine D plus importantes chez les sujets obèses, âgés et les mélanodermes. Souberbielle et al. ont proposé de donner 100 000 UI de vitamine D3 toutes les 2 semaines pendant 2 mois si la concentration de 25OHD est égale ou à inférieure à 10 ng/mL, pendant 6 semaines si la concentration est comprise entre 11 ng/mL et 20 ng/mL et pendant 4 semaine si elle est supérieure à 21 ng/mL (88).

Certaines indications quant à l'apport nécessaire en vitamine D pour maintenir une bonne santé ont été proposées, et on site :

400 UI/j sont suffisantes pour prévenir le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez l'adulte, mais pas assez pour atteindre les valeurs souhaitables de 25OHD.

700 à 1 000 UI/j représentent le minimum nécessaire pour réduire le risque de chutes chez les aînés et 400 à 800 UI par jour pour réduire le risque de fractures.

1 000 UI/j sont nécessaires pour que 50 % des adultes atteignent des niveaux 25OHD au-dessus de 30 ng/ml, et 2000 UI par jour pour que 85% à 90% des adultes atteignent ce seuil (116).

Tableau 7. Besoins quotidiens en 25(OH)D recommandés selon l'âge(115).

Age	Dose quotidienne pour la santé osseuse	Dose quotidienne pour les bénéfices non osseux	Dose quotidienne pour maintenir un taux sanguin de 25(OH)D > 30 ng/ml
0-1	400 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
1-18	600 UI/j	Inconnu	1000 UI/j
19-50	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
50-70	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
> 70	800 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
Grossesse et lactation	600 UI/j	Inconnu	1500-2000 UI/j
Obésité	Inconnu	Inconnu	

Bien qu'aucune supplémentation préventive n'est recommandée en dehors des Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) (117). Les schémas de supplémentation en vitamine D chez l'enfant sont classiquement les suivants : apports journaliers entre 0 et 18 mois (dose entre 600 et 1000 UI/j, doublée en cas de facteurs de risque de carence), puis apports journaliers ou ponctuels chez les enfants de 18 mois à 5 ans (1000 UI/j ou 100 000 UI tous les 3 mois) et enfin apports ponctuels de 5 à 13 ans (100 000 UI par an, à l'entrée de l'hiver). Pour tous les enfants de plus de 3 ans et les adolescents, les apports conseillés en vitamine D sont de 200 UI/j (118) .

7.6 Les spécialités pharmaceutiques

La vitamine D est disponible sous forme de substituts pharmaceutiques. Certains sont de la vitamine D₃, d'autres de la vitamine D₂ (annexe II).

Certains dérivés hydroxylés de la vitamine D ne sont réservés qu'aux traitements de certaines pathologies et cela sous strict contrôle médical.

Les gouttes de 25OHD₃ sont à utiliser en cas d'insuffisance hépatique et s'il existe un certain degré de malabsorption.

Les dérivés 1-hydroxylés (alfacalcidol et calcitriol) sont à réserver à certaines pathologies comme l'hypo ou la pseudohypoparathyroïdie, l'insuffisance rénale chronique... (107).

8 La toxicité de la vitamine D

La vitamine D est potentiellement toxique. Les taux de toxicité se situent au-delà de 250 nmol/L. Il n'y a pas de risques de toxicité liés à la synthèse cutanée de vitamine D et l'intoxication est extrêmement rare. Elle engendre une hypercalcémie et une

hyperphosphatémie, une hypercalciurie avec un risque de lithiase urinaire et de néphrocalcinose. Des cas d'hypersensibilité à la vitamine D ont été rapportés lors de l'administration de vitamine D chez des sujets souffrant de maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose et la tuberculose. Par ailleurs, les traitements par dérivé 1-hydroxylé de la vitamine D, échappant à la régulation physiologique, pourront avoir en cas de surdosage des conséquences, en particulier, rénales (85).

PARTIE PRATIQUE

Chapitre I : Matériel et méthodes

1 Type, contexte et période de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale, portant sur les taux de vitamine D chez des diabétiques de type 2 connus, qui s'est déroulée au sein du laboratoire de biochimie du CHU de Tlemcen en collaboration avec les diabétologues de la polyclinique de Sidi Chaker (Établissement public de santé de proximité avec une maison diabétique intégrée). Elle s'est étalée sur une période de 4 mois (du 15 décembre 2020 au 15 avril 2021).

2 Population d'étude

Notre étude a ciblé de 51 patients diabétiques suivis au niveau :

- De la polyclinique Sidi Chaker (EPSP).

2.1.1 Les critères d'inclusion

- Diabétique type 2 ;
- Âge > 18 ans ;
- Tous sexes confondus ;
- Consentement des patients éligibles.

2.1.2 Les critères de non inclusion

- Refus de participation à l'étude ;
- DT1.

2.1.3 Les critères d'exclusion

- Grossesse.

3 Les étapes pré-analytiques

3.1 Fiche d'enquête individuelle

Cette étude a été menée à l'aide d'une fiche d'enquête individuelle préétablie à partir des objectifs fixés concernant les patients diabétiques de type 2 ; les données sont recueillies par administration indirecte (l'enquêteur remplit la fiche par interrogatoire direct des patients) (Annexe III). Les variables d'intérêt ont été préalablement définies.

Cette fiche se décline sous forme de plusieurs volets, à savoir :

Volet 1 : Identification qui traite des données sociodémographiques :

- Age ;
- Sexe ;

- Profession ;
- Lieu de résidence;

Volet 2 : Données cliniques et traitements associés du patient :

- Poids ;
- Taille ;
- IMC ;
- Tour de taille ;
- Durée d'évolution du diabète ;
- Type de traitement du diabète ;
- Taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) ;
- Complications microangiopathiques du diabète (rétinopathie, néphropathie, neuropathies, pieds diabétiques)

Volet 3 : Facteurs de risque :

- En rapport avec l'hygiène de vie (consommation de tabac) ;
- En rapport avec le pied diabétique par calcul d'un score de 'The Seattle Diabetic Foot'

Le score= A1C *0.0975 +0.7101 (Si présence de neuropathie) + 0.3888 (Si vision atteinte) - 0.3206 (Si présence tinea pedis) + 0.4579 (Si présence d'onychomycose) + 0.7784 (antécédent du pied ulcéreux) + 0.943 (antécédent d'amputation). Si score >2.00 = risqué élevé de complication du pied diabétique (122).

Volet 4 : The Arabic Summary of Diabetes Self-Care Activities measure :

- La mesure des activités d'autogestion du diabète (une version arabe validée) (120).

3.2 Moyens humains et matériels

3.2.1 Personnes ressources

- Deux étudiants en 6e année pharmacie ;
- Personnel médical et paramédical de la polyclinique de Sidi Chaker ;
- Personnel du laboratoire de biochimie du CHU Tlemcen.

3.2.2 Matériel de prélèvement

- Épicrânienne 20G ;
- Gants ;
- Garrot ;
- Coton, alcool chirurgical à 70o et sparadraps ;
- Portoir ;
- 1 tube EDTA par patient ;
- 1 tube hépariné par patient ;

3.2.3 Matériel d'analyse

- Centrifugeuse ;
- Micropipette ;
- Eppendorf ;
- Congélateur ;
- Automate de la marque Siemens Dimension EXL 200® ;
- Réactif :
 - *Dimension EXL Vitamin D 200 Tests ;
 - *Dimension EXL Vitamin D Calibrator ;
 - *D-10 Dual Program Reorder Pack ;
 - *Lyphochek Diabetes Control Bilevel 740 ;

3.2.3.1 Description des automates

3.2.3.1.1 *Siemens Dimension EXL 200®*

L'analyseur Dimension EXL 200® est un système contrôlé par logiciel et entièrement automatisé, destiné à la chimie clinique et aux analyses immunologiques. Il est conçu pour les déterminations quantitatives et qualitatives in vitro à l'aide de tests variés. Il utilise des technologies éprouvées et chimiluminescence LOCI®, pour des résultats rapides et fiables de 102 paramètres notamment celui de la Vitamine D (121).



Figure 15. Automate Siemens Dimension EXL 200 (Originale 2021, CHU Tlemcen).

3.2.3.1.2 Bio-Rad D-10

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



Figure 16. Automate Bio-Rad® D-10 (Originale 2021, CHU Tlemcen)

3.2.4 Matériels biologiques

- Plasma récupéré à partir de sang total veineux sur un tube hépariné
- Plasma récupéré à partir de sang total veineux sur un tube EDTA ;
- Sang total veineux sur un tube EDTA.

3.2.5 Autres

- Papier blanc A4 ;
- Micro-ordinateur ;
- Office 2016 (word, excel) ;
- Logiciel IBM Spss ;
- Étiquettes pour tubes ;
- Imprimante.

3.3 Le déroulement de l'études

Après l'obtention des autorisations écrites déposées auprès du médecin-chef de service de biochimie du CHU Tidjani Damerdji et du coordinateur de la polyclinique Sidi chaker de Tlemcen, les malades sont interrogés lors de leurs rendez-vous habituels à la polyclinique ; la fiche de renseignements a été dûment remplie lors des consultations médicales par entretien direct avec le médecin traitant, les patients et consultation de leurs dossiers médicaux.

Les prélèvements ont eu lieu à partir du 15/12/2020 au niveau de la salle de soin de la polyclinique de 8h30 à 11h du matin, tous les jours de la semaine sauf le weekend.

3.3.1 Transport

Le sang prélevé recueilli sur des tubes d'héparinate de Lithium et EDTA est directement acheminé au laboratoire de biochimie sur des portoirs (pour maintenir la position verticale des tubes) et en respectant les conditions de conservation des spécimens biologiques (4°C, assurée par une glacière).

3.3.2 Centrifugation et conservation

Au niveau du laboratoire une centrifugation a été réalisée à raison de 3000 tours/min pendant 5 min, pour récupérer le plasma des tubes héparinés et un des tubes EDTA. Le sérum récupéré de ces derniers est directement aliquoté dans des eppendorfs et mis sitôt au congélateur.

4 L'étape analytique

Cette dernière comporte les étapes suivantes :

- Dosage de l'HbA1c sur tube EDTA par l'automate Bio-Rad® D10 ;
- Dosage de la vitamine D sur tube EDTA par l'automate Siemens Dimension EXL 200.

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

4.1 Méthodes de dosage

4.1.1 Dosage de la vitamine D

Le dosage de la vitamine D se fait avec la méthode de chimiluminescence (CMIA) par compétition.

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

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

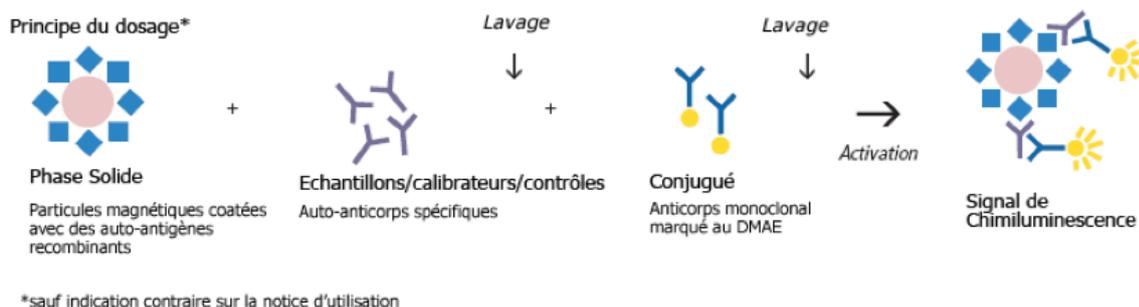


Figure 17. Principe de dosage par chimiluminescence.

Valeurs de références :

Vitamine D : 30 - 40 ng/mL.

4.1.2 Dosage de l'HbA1c

Le logiciel D-10 effectue la réduction des données brutes collectées à partir de chaque analyse. L'étalonnage à deux niveaux est utilisé pour la quantification des valeurs d'HbA1c. Un rapport d'échantillon et un chromatogramme sont générés pour chaque échantillon. Le pic A1c est calculé à l'aide d'un algorithme gaussien exponentiellement modifié (EMG) qui exclut les zones de pic labiles A1c et carbamylées de la zone de pic A1c (Figure 18).

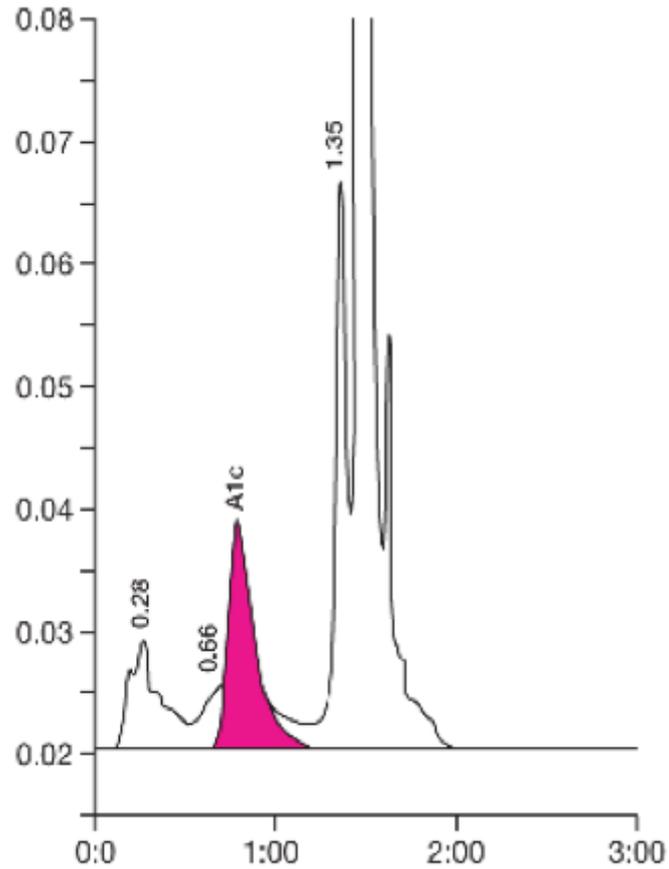


Figure 18. Résultat du dosage de l'HbA1c par HPLC.

Normes :

Non diabétique : <6%

4.2 Analyse statistique

4.2.1 Définition des variables utilisées

Les variables utilisées sont :

4.2.1.1 Variables qualitatives

Le sexe les tranches d'âge, niveau socio-economique et risque du pied diabétique.

4.2.1.2 Variables quantitatives

Âge, l'IMC, la durée d'évolution du diabète, HbA1c, et le taux de vitamine D.

Après contrôle des données, la saisie et l'analyse sont effectuées au moyen du logiciel SPSS – IBM version 16.0 et de l'excel version 2016.

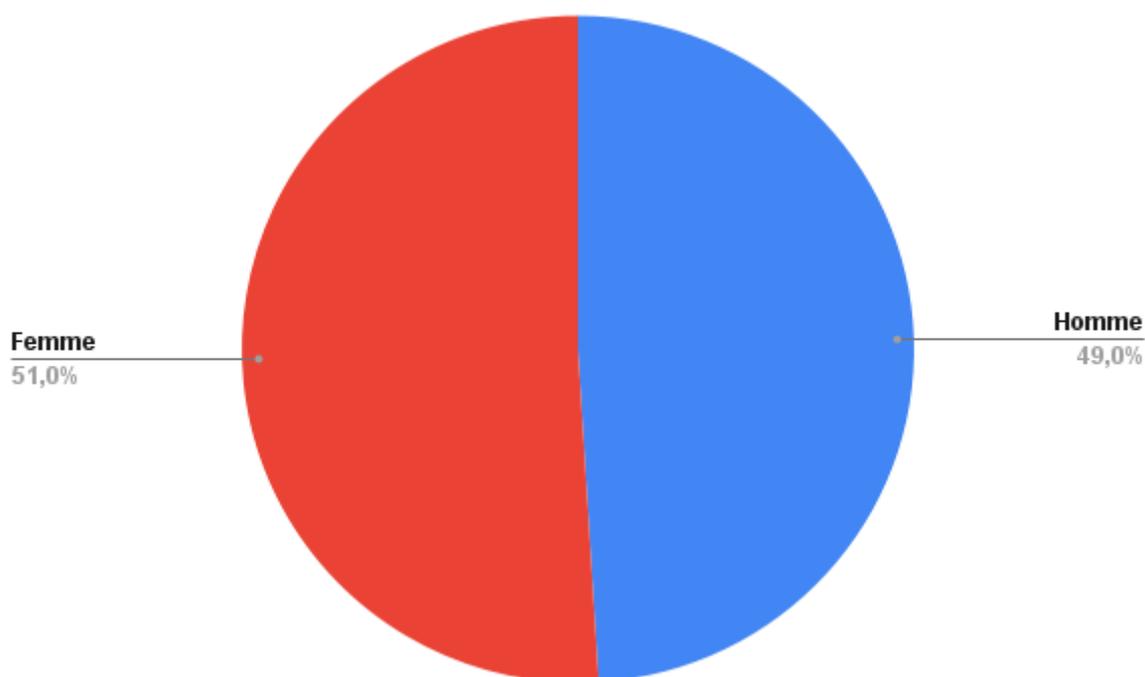
Chapitre II :

Résultats

1 Description de la population :

1.1 Répartition selon le sexe

Au total 51 patients diabétiques, sont inclus dans notre étude ; 26 patients sont de sexe féminin (51.0%) 25 patients de sexe masculin (49%), avec un sex-ratio de 0,96. (Graphe 1)

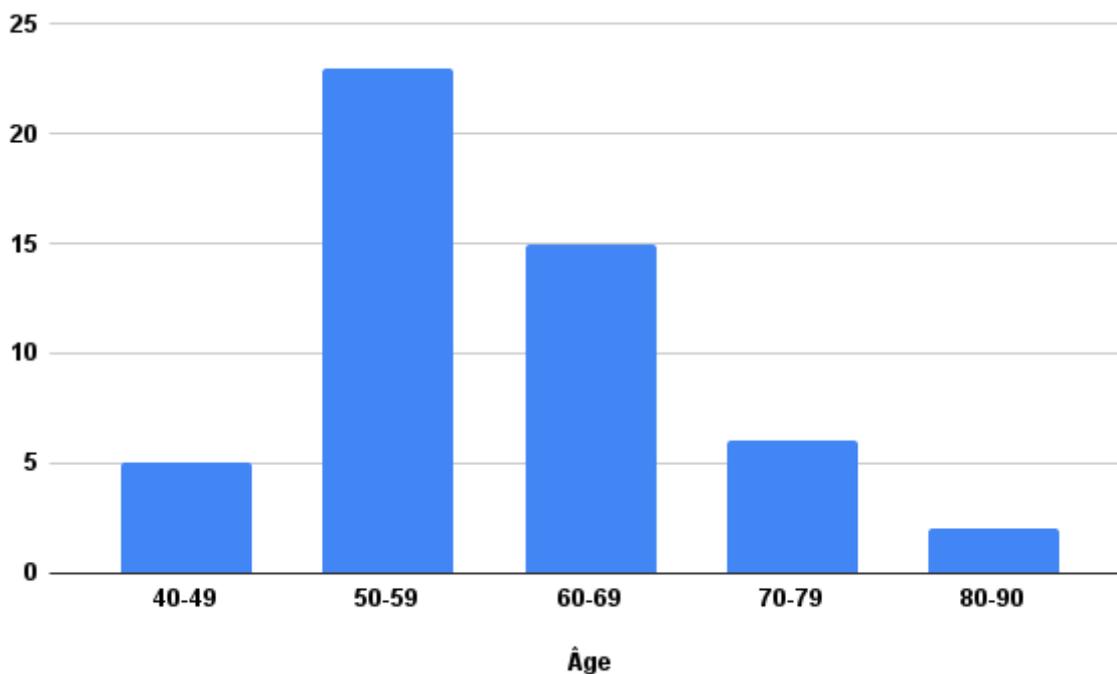


Grappe 1. Répartition des patients diabétiques selon le sexe.

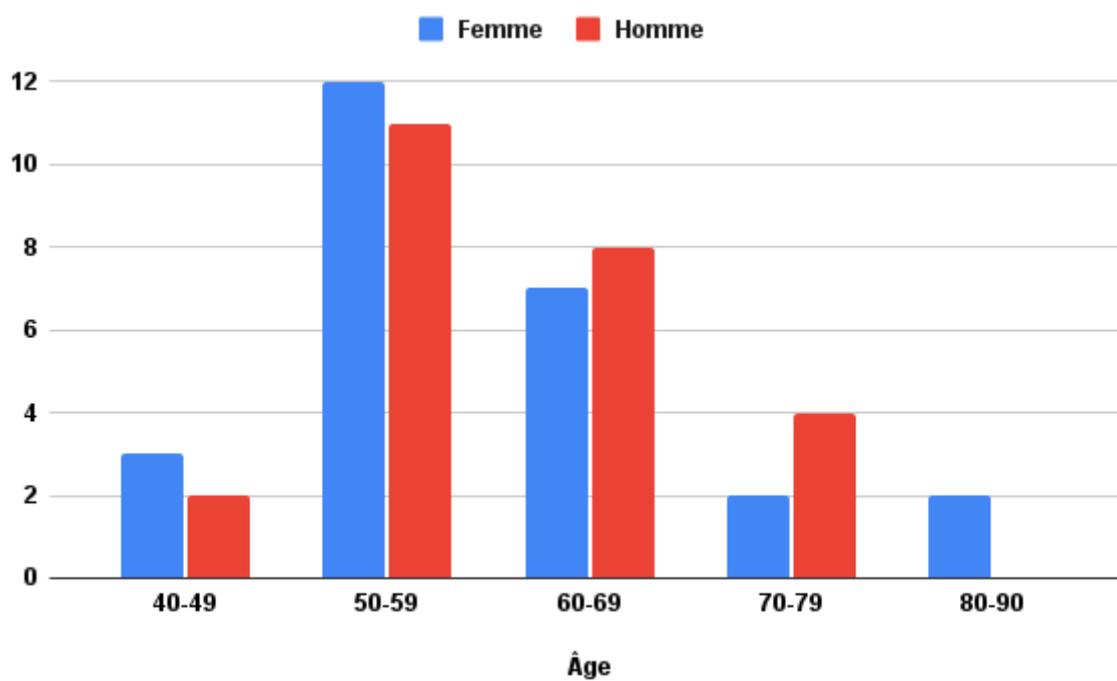
1.2 Répartition selon l'âge

L'âge moyen des patients est de 59.86 ans, allant de 49 à 81 ans. La tranche d'âge la plus représentée dans notre série est comprise entre 50 et 59 ans.

La répartition des diabétiques selon les tranches d'âge est représentée dans le graphe 2. Et la répartition selon les tranches d'âges et le sexe est représentée dans le graphe 3.



Graphe 2. Répartition des patients selon les tranches d'âges



Graphe 3. Répartition des patients selon la tranche d'âge et le sexe.

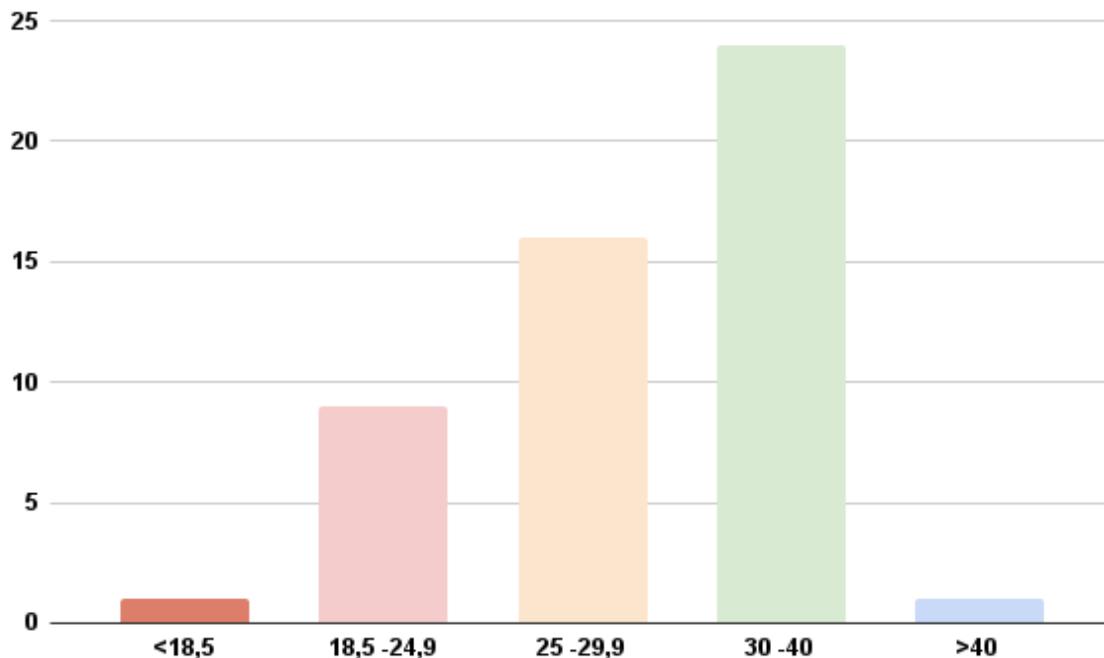
1.3 Répartition selon l'IMC

Valeur de l'IMC	
<18.5	Maigreur
18.5-24.9	Normal
25-29.9	Surpoids
30-40	Obésité
>40	Obésité massive

Tableau 8. Les valeurs références de l'IMC.

La répartition des diabétiques selon l'IMC est représentée dans le graphe 4.

Sur l'ensemble de la population d'étude, 80,39 % ont présenté une corpulence supérieure à la normale, avec un IMC moyen de 29,99, allant de 18,75 à 40,5 Kg/m.

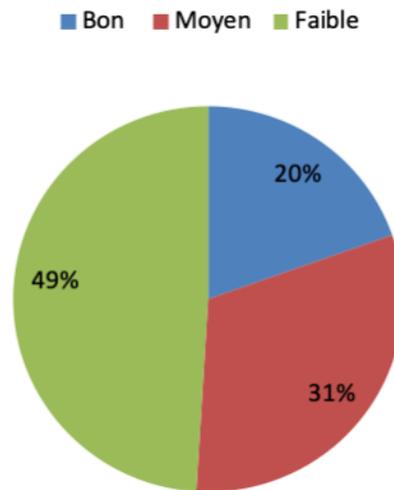


Graphe 4. Répartition des patients selon l'IMC.

1.4 Répartition selon le niveau socio-économique

La répartition des diabétiques selon le niveau socio-économique est représentée dans le graphe 5.

Sur l'ensemble de la population d'étude, une grande majorité a un niveau socio-économique faible.



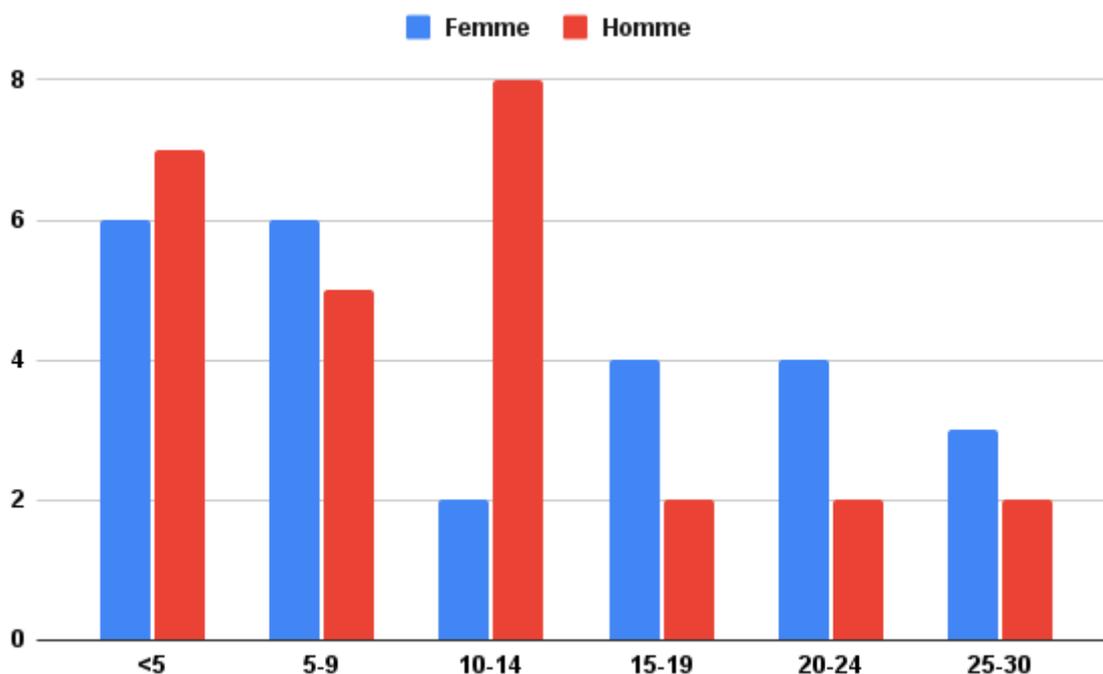
Graphe 5. Répartition des patients selon le statut socio-économique.

2 Histoire du diabète

2.1 Répartition selon la durée d'évolution du diabète type 2

La répartition des sujets diabétiques selon la durée d'évolution du diabète type 2 et le sexe est représentée dans le graphe 6.

La durée moyenne d'évolution du diabète est de 8,32 ans, allant de 1 an à 24 ans.



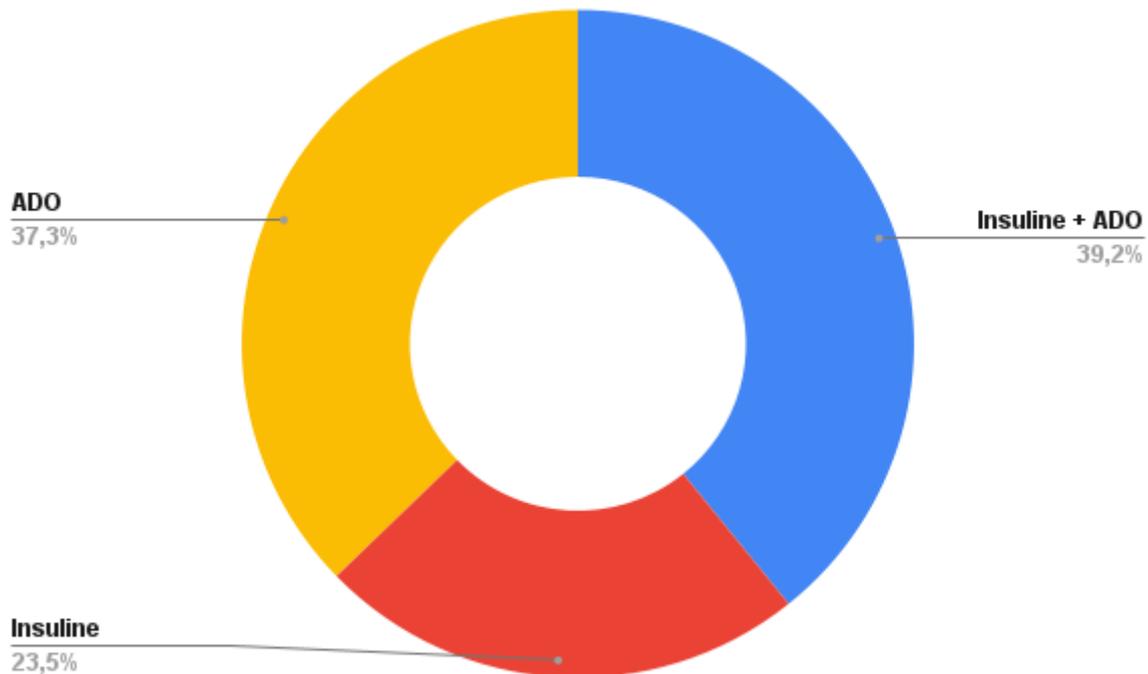
Graphe 6. La répartition des sujets diabétiques selon la durée d'évolution du diabète et le sexe.

Cette répartition montre une prédominance féminine pour une durée d'évolution <5 ans et de 5-9 ans.

2.2 Répartition selon le type de traitement

La répartition des sujets diabétiques selon leur type de traitement antidiabétique est représentée dans le graphe 7.

La majorité de nos patients sont mis sous antidiabétiques oraux et insuline, suivis de patients sous anti diabétiques oraux uniquement. Une minorité est sous insuline uniquement.



Graphe 7. Répartition des patients selon le traitement antidiabétique.

2.3 Evaluation de l'autogestion hebdomadaire chez les diabétiques (Annexe 3)

Tableau 9. Les moyennes (jour/semaine) de l'autogestion chez les patients diabétiques.

	Moyenne (jours /semaine)	Ecart type	P (p-value)	Moyenne de référence (jours/semaine)
Régime alimentaire	1.76	3.38	=0.001	7
Exercice physique	2.31	2.59	<0.001	5
Test sanguin capillaire	3.74	2.56	=0.043	3
Soin des pieds	2.72	2.93	<0.001	7

L'étude de l'autogestion chez la population diabétique montre des moyennes (jours/semaine) assez faibles par rapport aux valeurs de références (122–124), Néanmoins on remarque que la moyenne des tests capillaires 3,74 est au-dessus de la valeur recommandée qui est de 3.

2.4 Niveau de risque du Seattle Score chez les patients diabétiques

Tableau 10. La répartition des patients selon le niveau de risque du Seattle Score.

Seattle Groupes	Moyenne Seattle Score	Nombre de patients	Ecart type	
0	1.116523	11	0.25	Risque faible 1
1	1.745459	11	0.15	Risque faible 2
2	2.257608	6	0.15	Risque élevé
3	3.730957	23	0.38	Risque très élevé
Total	2.565479	51	1.15	

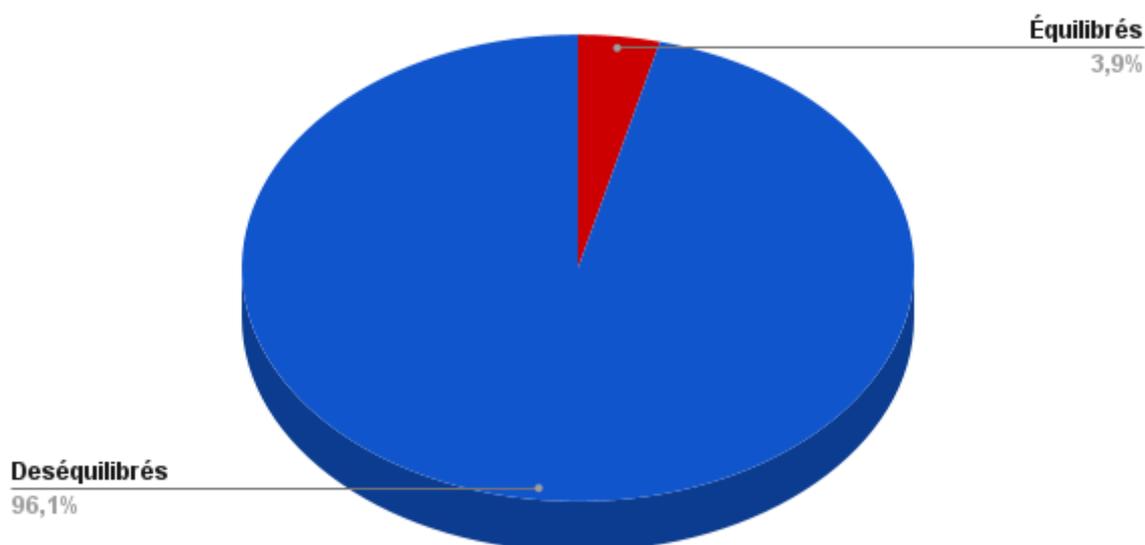
Dans notre population la moyenne générale du Seattle Score est de 2.56 ± 1.15 , avec une prédominance du groupe 3 qui représente le risque le plus élevé du score.

On remarque que la moyenne générale du Seattle Score est au-dessus de la valeur de référence >2 (122), c'est-à-dire que le risque de développer un pied diabétique chez cette population est élevé et statistiquement significatif ($p=0.001$).

3 Les données biologiques

3.1 Répartition selon l'équilibre glycémique

La répartition des sujets diabétiques selon leur équilibre glycémique est représentée dans le graphe 8.



Graphe 8. Répartition des patients selon l'équilibre glycémique.

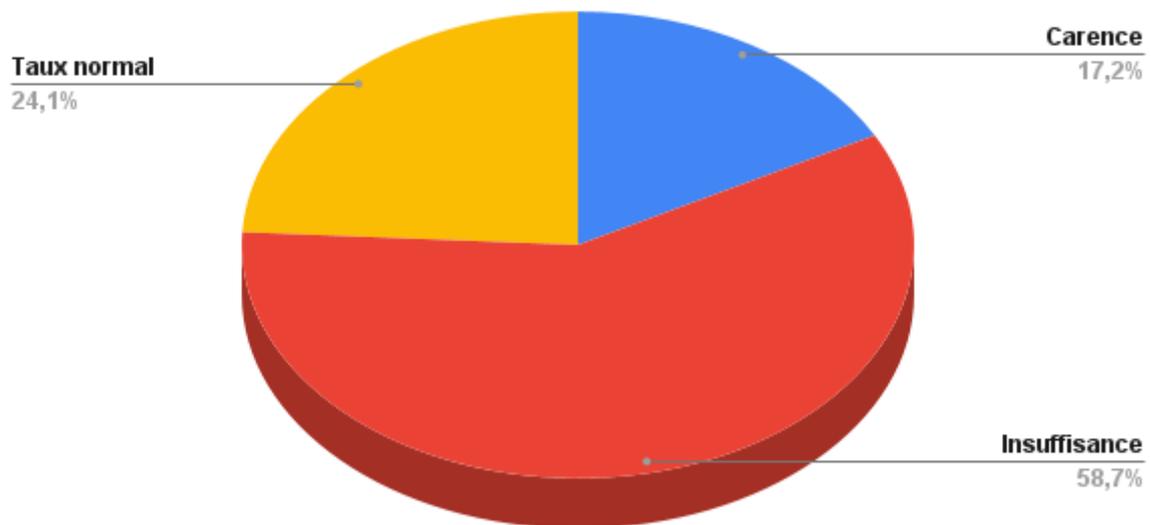
Dans notre population la moyenne de l'HbA1c est de $8,92 \pm 1,49$, allant de 6 à 14,3 %. En fonction des valeurs d'HbA1c mesurées, les patients sont répartis en deux groupes :

- Équilibrés : englobe les patients ayant une $HbA1c \leq 7\%$;
- Déséquilibrés : les patients dont l'HbA1c est $> 7\%$.

3.2 Répartition selon les taux sanguins de la vitamine D

Notre population présente un taux moyen en vitamine D de 25.912 ± 4.83 ng/ml, cette moyenne est significativement faible par rapport à la limite inférieure des normes de la vitamine D qui est égale à 30 ng/ml. Le taux de vitamine D varie avec un taux maximum de 34 et un minimum de 18.

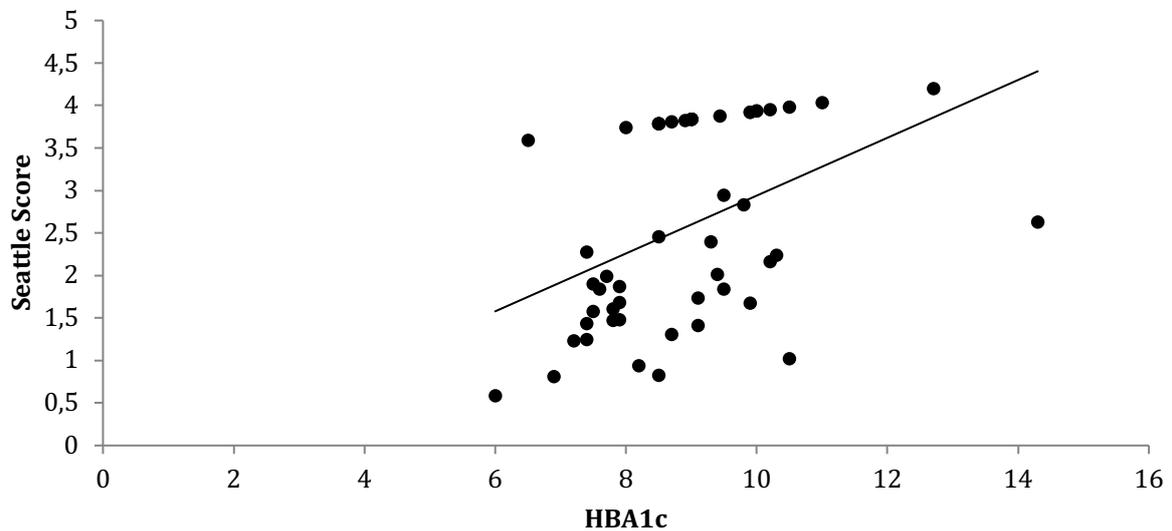
Selon le graphe 9 on constate que plus de de notre population présente une insuffisance en Vitamine D.



Graphe 9. Répartition des patients selon le taux sanguin de la vitamine D.

4 Seattle score

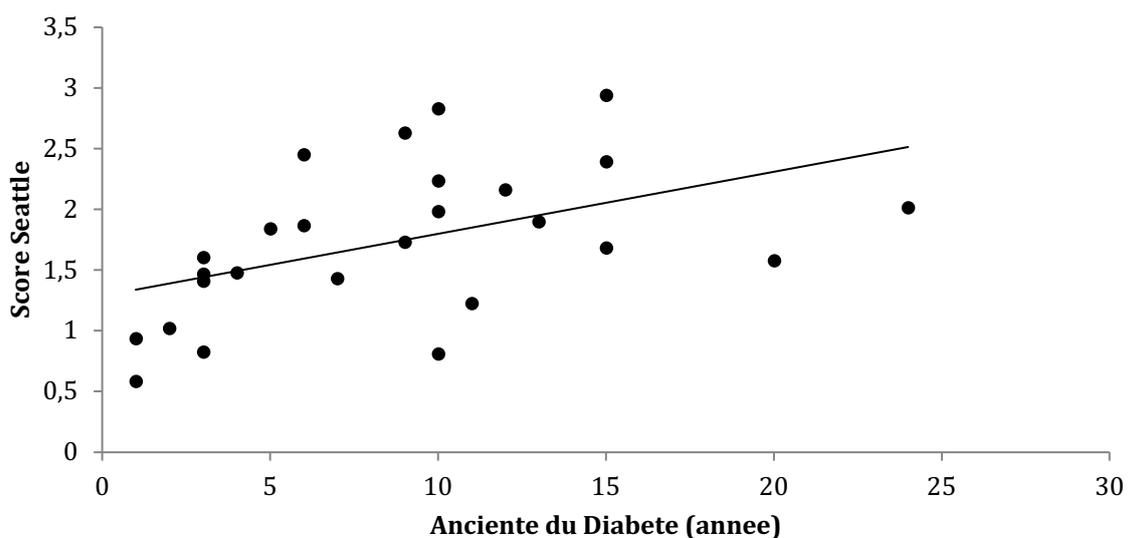
4.1 L'hémoglobine glyquée (HbA1c) et Seattle Score



Graphe 10. Corrélation entre les taux d'hémoglobine glyquée et le Seattle score.

Les résultats de l'étude montrent un taux d'hémoglobine glyquée chez la population diabétique qui suit une corrélation positive avec les résultats du Seattle Score. C'est à dire que l'augmentation de l'hémoglobine glyquée entraîne une augmentation statistiquement significative du Seattle Score ($p < 0.001$).

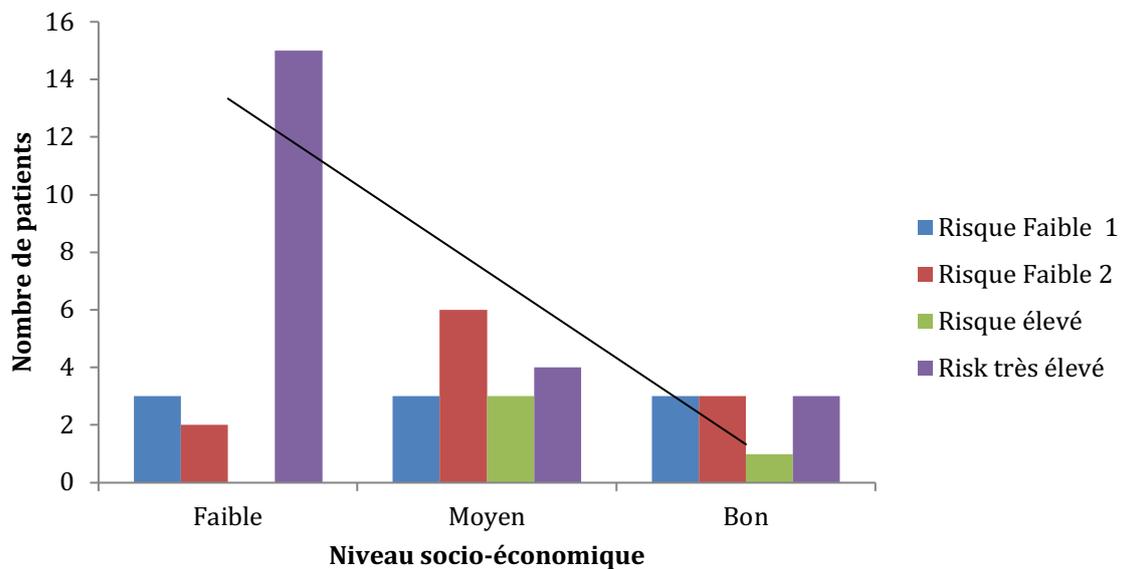
4.2 L'ancienneté du diabète et Seattle Score



Graphe 11. Corrélation entre l'ancienneté du diabète et le Seattle score.

L'étude de l'ancienneté du diabète est en corrélation positive directe avec les résultats du Seattle Score. C'est à dire que l'augmentation de l'ancienneté du diabète entraîne une élévation statistiquement significative du Seattle Score ($p=0.0013$).

4.3 Le niveau socio-économique en relation avec le risque du Seattle Score



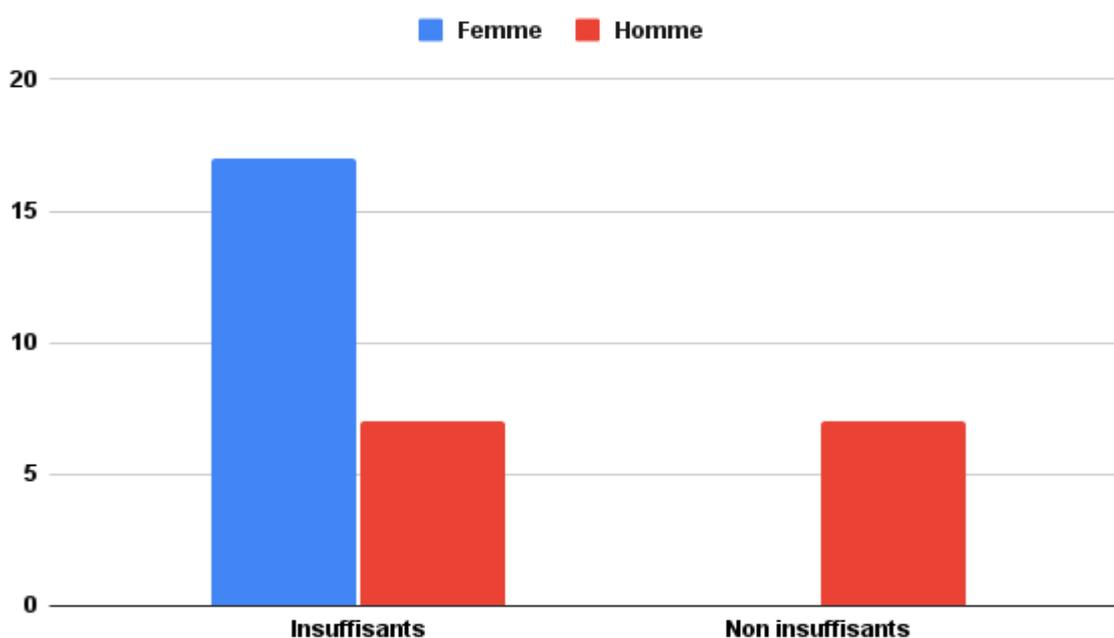
Graphe 12. La répartition des patients selon le niveau socio-économique et le Seattle Score.

On constate une corrélation négative statistiquement significative entre le niveau socio-économique et le risque de développement du pied diabétique ($p=0.023$).

5 Statut vitaminique D

5.1 Statut vitaminique D et sexe

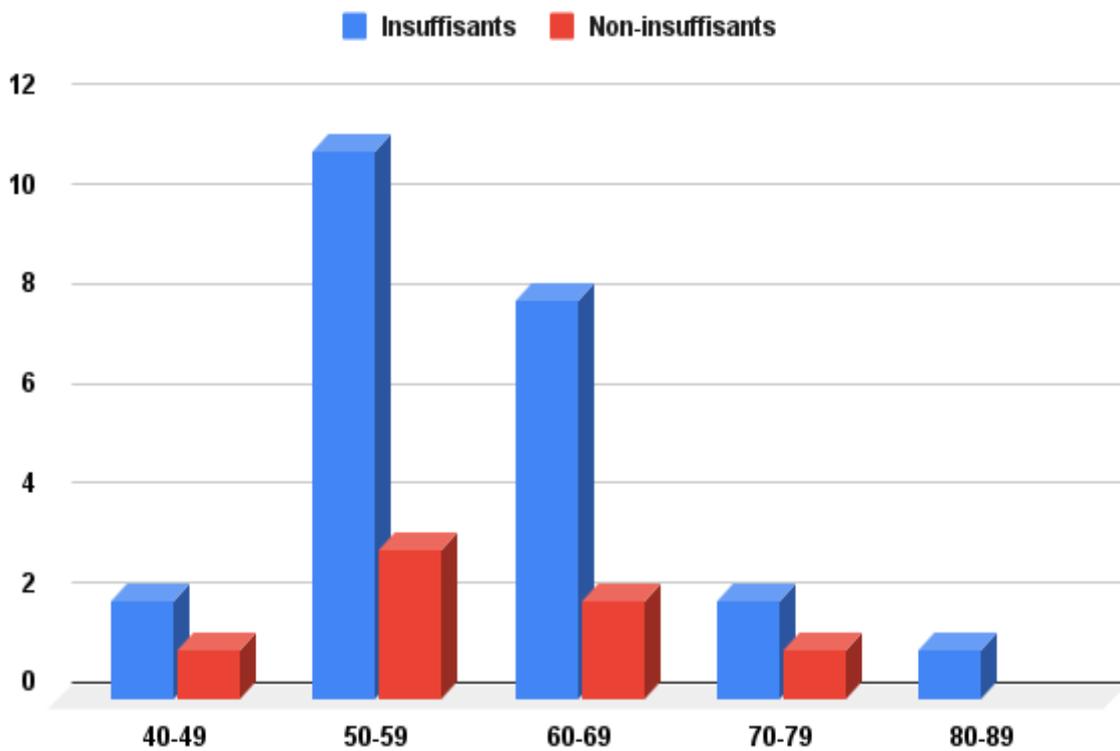
La répartition des patients selon le statut vitaminique D et le sexe est représentée dans le graphe 13.



Graphe 13. Répartition des patients selon le statut vitaminique D et le sexe.

L'étude du statut vitaminique D et le sexe chez la population diabétique a révélé que l'hypovitaminose D est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes. Il existe une relation statistiquement significative ($p < 0.001$) entre le statut de la vitamine D et le sexe.

5.2 Statut vitaminique D et âge

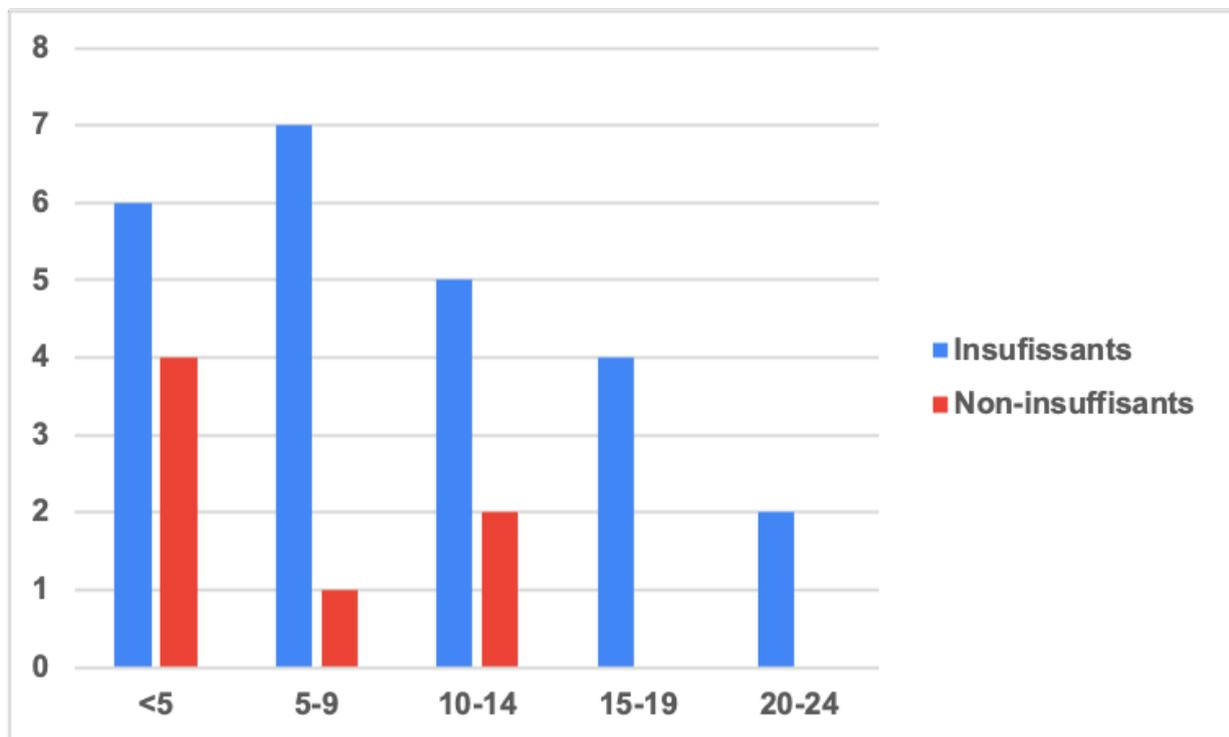


Graphe 14. Répartition des patients selon le statut vitaminique D et la tranche d'âge.

La répartition des patients selon le statut vitaminique D et la tranche d'âge ne montre pas de corrélation statistiquement significative entre ces deux variables.

5.3 Statut vitaminique D et durée d'évolution du diabète

La répartition des patients selon leur statut vitaminique D et la durée d'évolution du DT2 est représentée dans le graphe 15.

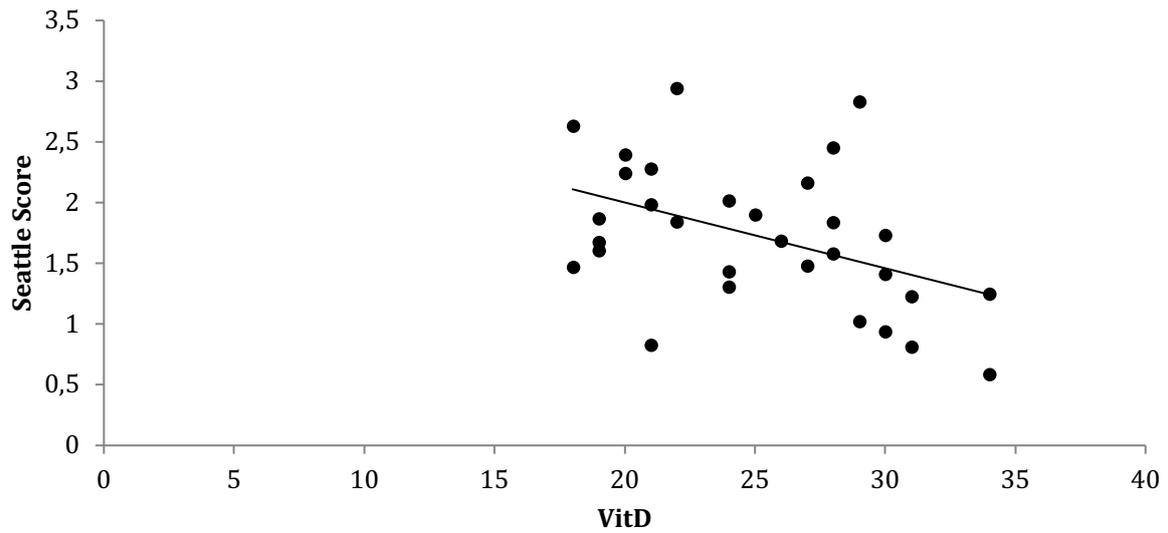


Graphe 15. Répartition des patients selon leur statut vitaminique D et la durée d'évolution du DT2.

L'analyse statistique ne montre pas une corrélation statistiquement significative entre le statut de la vitamine D et l'ancienneté du diabète.

5.4 Statut vitaminique D et Seattle score

La répartition des patients selon leur statut vitaminique D et le Seattle score est représentée dans le graphe 12.



Grphe 16. Corrlation entre le statut vitaminique D et le Seattle score.

L'étude du statut vitaminique D des patients diabtiques montre que les rultats du Seattle Score sont en corrlation ngtive. Cela veut dire qu'une diminution du taux de vitamine D est en relation directe avec une augmentation statistiquement significative du Seattle Score ($p=0.009$).

Chapitre III :

Discussion

1 Discussion des résultats

1.1 Description de la population

A la lumière des données épidémiologiques concordantes qui rapportent une relation entre l'hypovitaminose D et l'élévation du Seattle Score chez les diabétiques avec la non-observance du traitement remarqué chez la majorité de cette population, nous avons réalisé cette étude portant sur les mesures hygiéno-diététiques et son impact sur le statut vitaminique D chez une population de 51 diabétiques connus et consultants à la polyclinique Sidi Chaker de Tlemcen.

1.2 Diabète et sexe

Nos résultats montrent que le diabète touche les deux sexes avec une très légère prédominance féminine (51% pour les femmes et 49% pour les hommes). Toutefois, ces résultats ne permettent pas d'affirmer qu'il y a un lien particulier entre le diabète (DT1 ; DT2) et le sexe féminin, certaines explications trouvées dans la littérature impliquent la longévité du sexe féminin par rapport au sexe masculin. Mais aussi faut-il ajouter que les critères de recrutement sont différents d'une étude à une autre. Par contre, l'étude de ZAOUI et al, rapportent que les hommes sont plus touchés que les femmes (20,4% vs 10,7%) et cela peut s'expliquer par le fait que les hommes sont quelquefois des fumeurs ou bien des anciens tabagiques ce qui pourrait favoriser une insulino-résistance impliquée dans la physiopathologie du DT2 (14).

1.3 Diabète et âge

Le diabète était souvent considéré, à tort, comme la maladie des personnes âgées, surtout le diabète de type 2. Cependant, une littérature bien documentée s'appuie sur les progrès de la recherche médicale de ces dernières années pour affirmer l'incidence du DT2 dans la population jeune (123). Toutefois, il reste toujours vrai que le risque de développer un diabète augmente avec l'âge. Notre série est cohérente avec les autres études faites objectivant un âge moyen des patients autour de 59 ans, avec une prédominance de la tranche d'âge entre 50 et 59 ans.

1.4 Diabète et corpulence

Dans notre étude, 82,35% ont présenté une corpulence supérieure à la normale avec un IMC moyen de 29,99 kg/m. Ceci concorde avec plusieurs autres travaux mettant en évidence le surpoids chez le diabétique notamment celui de Zeghari et al (124).

1.5 Etude de l'hypovitaminose D chez le diabétique

La plupart des publications réalisées à ce jour rapportent la haute prévalence de l'hypovitaminose D chez le diabétique. Dans notre population, le taux moyen de la 25OHD est

de 25,912 ng/mL, 75,9% de nos patients présentent une carence ou une insuffisance en vitamine D.

1.5.1 Hypovitaminose D et sexe

On a trouvé une relation statistiquement significative ($p < 0.001$) entre le statut de la vitamine D et le sexe féminin. Dans notre pays, l'Algérie, compte tenu des habitudes vestimentaires et culturelles, ainsi que l'utilisation de crèmes solaires, les femmes sont plus touchées par la carence et le déficit en vitamine D (125).

Nos résultats concordent avec les études menées par Safi et al. (125), Sipahi et al. (126) et Chonchol et al (127).

1.5.2 Hypovitaminose D et âge

La synthèse cutanée de la vitamine D sous l'effet des UVB diminue avec l'âge du fait de la diminution de la concentration de 7-DHC dans les couches profondes de l'épiderme. Toutefois, dans le travail qu'on a mené, on n'a pas pu trouver une corrélation significative entre les taux bas en vitamine D et l'âge avancé des patients. Ces résultats concordent avec certaines études comme celle de Chonchol et al (127). Mais pas avec d'autres, comme par exemple celle de Safi et al. (125). Ce qui peut être expliqué par le nombre réduit de notre échantillon.

1.5.3 Hypovitaminose D et Seattle Score

L'étude du statut vitaminique D des patients diabétiques montre que les résultats du Seattle Score sont en corrélation négative. Cela veut dire qu'une diminution du taux de vitamine D est en relation directe avec une augmentation statistiquement significative du Seattle Score et par la suite une augmentation du risque de complication du pied diabétique. Cette étude est la première de son genre et qui met en évidence ce lien entre le risque de développer une ulcération des membre inférieure suite à un diabète mal équilibrée et l'hypovitaminose D en Algérie. Cette hypovitaminose peut être due à une nutrition mal équilibrée et pauvre. Ceci est confirmé dans notre étude par une moyenne de 1.76 jour sur 7, exprimée par le questionnaire de Diabetes Self-Care Activities Measure, qui est significativement très faible et aussi par le niveau socio-économique où l'on retrouve une hypovitaminose D plus exprimée. Ce dernier résultat a été déjà montré dans des études ultérieures chez les femmes (120), et les sujets obèses (128).

Donc, nous pouvons supposer qu'un faible niveau socio-économique équivaut à un régime alimentaire non-équilibré qui à son tour ne permet pas d'obtenir un taux normal de vitamine D.

1.5.3.1 Seattle Score et hémoglobine glyquée

On a trouvé une relation statistiquement significative ($p < 0.001$) entre le Seattle score et l'HbA1c. C'est à dire que plus le taux d'HbA1c est élevé, plus le Seattle score l'est aussi. Cela a déjà été mentionné dans la littérature (122).

Conclusion

Conclusion

L'objectif de ce travail était d'évaluer la relation entre les mesures hygiéno-diététiques, le statut vitaminique D et le risque du pied diabétique chez les patients diabétiques, puis de le décrire et enfin d'établir une corrélation entre la vitamine D et certains paramètres cliniques et biologiques.

L'analyse qui en découle a abouti au fait que la prévalence de l'hypovitaminose D chez les patients diabétiques type 2 est élevée, alarmante, et qu'elle prédomine essentiellement chez les femmes.

Malgré l'âge avancé chez nos patients, aucune relation significative n'a pu être mise en évidence avec les taux de vitamine D.

En ce qui concerne les paramètres biologiques, il existe une corrélation significative entre l'équilibre glycémique et le Seattle score. Aussi, on retrouve une corrélation négative et significative du Seattle score avec les taux de la 25OHD. Cette hypovitaminose peut être expliquée par un faible statut socio-économique mais surtout par une alimentation mal-équilibrée vu que l'Algérie est un pays où le soleil n'en manque pas.

Les résultats de cette étude donnent un aperçu sur un échantillon de la population tlemcenienne mais ne peuvent pas être généralisés sur toute la population. Par conséquent, des études d'intervention randomisées de grande envergure restent à entreprendre pour démontrer avec certitude le rôle de l'hypovitaminose D dans la survenue du diabète de type 2 et des mesures de sensibilisation et de prévention chez cette population devraient être menées. D'ores et déjà, une politique de supplémentation vitaminique D paraît légitime dans le but de maintenir un état de santé optimal chez tous les sujets présentant une subcarence.

Limites de l'étude

La réalisation de cette présente étude a été confrontée à des limites, on cite essentiellement :

Le nombre réduit des patients, une étude sur une série plus grande serait plus discriminative.

Annexe

Annexe I

Sources	Teneurs en vitamine D
Saumon, frais, sauvage (/100g)	600-1000 UI vitamine D ₃
Saumon, frais, d'élevage (/100g)	100-250 UI vitamine D ₃ ou D ₂
Saumon, en boîte (/100g)	300-600 UI vitamine D ₃
Sardines, en boîte (/100g)	300 UI vitamine D ₃
Maquereau, en boîte (/100g)	250 UI vitamine D ₃
Thon, en boîte (/100g)	230 UI vitamine D ₃
Huile de foie de morue (/1 cuillère à café)	400-1000 UI vitamine D ₃
Champignons Shiitake, frais (/100g)	100 UI vitamine D ₂
Champignons Shiitake, séchés au soleil (/100g)	1600 UI vitamine D ₂
Jaune d'œuf entier	20 UI vitamine D ₃
Exposition au soleil en été ^a	1000-3000 UI vitamine D ₃
^a Correspondant à l'exposition des jambes et des bras pendant 5 à 10 minutes au soleil (dépend de l'heure de la journée, de la saison, de la latitude et de la pigmentation de la peau).	

Annexe II

Type de vitamine D	Spécialité pharmaceutique
Vitamine (Cholecalciférol)	D3 ADRIGYL® 10 000 UI/ml solution buvable en goutte UVEDOSE® 100 000UI solution buvable VITAMINE D3 BON® 200 000UI/ml solution injectable en IM ZYMA D® 10 000 UI solution buvable en ampoule ZYMA D® 50 000 UI solution buvable en ampoule ZYMA D® 80 000UI solution buvable en ampoule ZYMA D® 200 000 UI solution buvable en ampoule
Vitamine (Ergocalciférol)	D2 STEROGYL® 15A 600 000 UI solution buvable en ampoule STEROGYL® 15H 600 000 UI solution injectable en IM en ampoule STEROGYL® 2 000 000 UI/100ml solution buvable en goutte UVESTEROL® D 5000 UI/ ml solution buvable
25-hydroxy-vitamine D	DEDROGYL® 0,15mg/ml solution buvable en goutte
1,25-Dihydroxycholécalférol	ROCATROL®, 0,25µg capsule molle

Centre Hospitalo-Universitaire Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen

1-Fiche de renseignements :

Profession : Femme Homme

Tour de taille : Age :

Taille : Poids : IMC :

Statut socio-économique :

Ancienneté du diabète :

Traitement antidiabétique: ADO Insuline ADO+insuline

Tabagisme:.....N° de téléphone :...../...../...../...../.....

Adresse :

Taux d'hémoglobine glyquée (Hb1c) :

2-Seattle Score (probabilité de développer un pied diabétique)

	Présent/Absent	
1. Neuropathie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Mauvaise vision	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Tinea pedis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Onychomycose	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Antécédents d'ulcère plantaire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Antécédents d'amputation de membre inférieur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

0,7101*(neuropathie) + 0,3888*(mauvaise vision) + 0,3206*(tinea pedis) +
4579*(onychomycose) + 0,7784*(antécédents d'ulcère plantaire) +
0,943* (antécédents d'amputation de membre inférieur) =

Centre Hospitalo-Universitaire Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen

3-The Arabic Summary of Diabetes Self-Care Activities measure.

ملخص أنشطة العناية الشخصية لمرض السكري .

No.	Items	الأجوبة	السؤال	التسلسل
	Diet		التغذية	
1	During the last seven days, for how many days did you follow a healthy diet?	0-1-2-3-4-5-6-7	خلال السبعة أيام الماضية, كم عدد الأيام التي اتبعت فيها نظام غذاء صحي؟	1
2	How well did you follow your diet during the last month (rate of days in the week)	0-1-2-3-4-5-6-7	ما مدى إتباعك لنظامك الغذائي خلال الشهر الماضي (كم معدل عدد الأيام خلال الأسبوع) ؟	2
	Exercise		الرياضة	
3	During the last seven days, for how many days did you practice physical activities in general for at least 30 minutes?(Total minutes of activities including walking)	0-1-2-3-4-5-6-7	خلال السبعة أيام الماضية, كم عدد الأيام التي مارست فيها في أنشطة بدنية بصفة عامة لمدة 30 دقيقة على الأقل (مجموع الدقائق الكلية للأنشطة بما فيها المشي)	3
4	During the last seven days, for how many days did you practice a strict training exercise session (such as swimming, walking ...etc) exclude activities that are performed around your house or at your work?	0-1-2-3-4-5-6-7	خلال السبعة أيام الماضية, كم عدد الأيام التي مارست فيها في جلسة تمرين رياضي محدد (السباحة, المشي... الخ) عدا تلك التي تقوم بها في محيط منزلك أو التي تكون جزءا من عملك؟	4
	Blood Sugar Testing		فحص سكر الدم	
5	During the last seven days, for how many days did you test your blood sugar level?	0-1-2-3-4-5-6-7	خلال السبعة أيام الماضية, كم عدد الأيام التي فحصت فيها سكر الدم؟	5
6	During the last seven days, for how many days did you test your blood sugar level according to your physician's instructions?	0-1-2-3-4-5-6-7	خلال السبعة أيام الماضية, كم عدد الأيام التي فحصت فيها سكر الدم حسب العدد المذكور في تعليمات طبيبك؟	6
	Foot Care		العناية بالقدم	
7	During the last seven days, for how many days did you check your feet?	0-1-2-3-4-5-6-7	خلال السبعة أيام الماضية, كم عدد الأيام التي فحصت فيها قدميك؟	7
8	During the last seven days, for how many days did you check the interior of your shoes (to insure that there are no materials that could cause any injury to your feet)?	0-1-2-3-4-5-6-7	خلال السبعة أيام الماضية, كم عدد الأيام التي فحصت فيها حذائك من الداخل (للتأكد من عدم وجود أشياء تسبب الجروح مثل قطع في الحذاء أو نتوءات)؟	8

Score:

Références bibliographiques

Bibliographie

1. Picard F, Adjedj J, Varenne O. Le diabète, une pathologie prothrombotique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. 1 oct 2017;66.
2. Arbouche Z, Lezzar A, Salah-Mansour A, Zinai S. Le transfert des insulines humaines vers les analogues de l'insuline entraîne une amélioration de l'HbA1c et une réduction des hypoglycémies chez les patients diabétiques de type 2 : données de la cohorte algérienne de l'étude Alchieve. *Médecine des Maladies Métaboliques*. déc 2012;6(6):511-8.
3. Boudiba. A et Mimouni-Zerguini. S. Améliorer la prévention et le soin du diabète en Algérie. 2008;
4. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *Med Sci (Paris)*. déc 2006;22(12):1095-100.
5. Guillaud J-C. La vitamine D. Paris: Lavoisier-Médecine sciences; 2015. (Professions santé).
6. Cavalier E, Delanaye P, Souberbielle J-C, Radermecker R-P. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus: Where do we stand? *Diabetes & Metabolism*. sept 2011;37(4):265-72.
7. Hirst M. .Atlas du diabète de la FID 6e édition. Fédération Internationale du Diabète. 2013.
8. Blickle J-F. Diabète. In: *Nutrition clinique pratique [Internet]*. Elsevier; 2011 [cité 16 août 2021]. p. 183-200. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294709319000152>
9. Tableau 1: Critères de diagnostic du diabète (ADA 2010) | Le Généraliste [Internet]. 2010 [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://www.legeneraliste.fr/actu-medecale/tableau-1-criteres-de-diagnostic-du-diabete-ada-2010>
10. 20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur:
https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200302_133352_2406-IDF-ATLAS-FRENCH-BOOK.pdf
11. OMS (2016). Site Web de la Journée mondiale de la Santé 2016 :
<http://who.int/campaigns/world-health-day/2016/en>.
12. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for

2045. Diabetes Res Clin Pract. avr 2018;138:271-81.
13. SFEndocrino Polycopié des enseignants en Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (3ème édition 2015) Item UE8-OT-245 Diabète sucré de types 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. [Internet]. SFEndocrino. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=693#>
 14. Zaoui S, Biémont C, Meguenni K. Approche épidémiologique du diabète en milieux urbain et rural dans la région de Tlemcen (Ouest algérien). 2007;17(1).
 15. Dorchy H. Management of type 1 diabetes (insulin, diet, sport): « Dorchy's recipes ». Revue médicale de Bruxelles. 1 janv 2010;31:S37-53.
 16. SFEndocrino [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <http://www.sfendocrino.org/article.php?id=693#>
 17. Emile C. Le point sur le diabète gestationnel. Option/Bio. juin 2013;24(493):16-7.
 18. Balduyck M (2014). Régulation de la glycémie et exploration biologique du diabète : Diagnostic et surveillance biologique du diabète. Cours faculté de pharmacie, Université de Lille. 2014.
 19. Abdelaziz AB, Thabet H, Soltane I, Gaha K, Gaha R, Tlili H, et al. Knowledge of patients with type 2 diabetes about their condition in Sousse, Tunisia/Connaissances des patients diabétiques de type 2 sur leur maladie à Sousse (Tunisie). Eastern Mediterranean Health Journal. 1 mai 2007;13(3):505-15.
 20. GARNEAU A., 2009 -. Un nouveau venu dans le traitement du diabète de type 2. PHARMAS-TU LU ? Vol. 12, n°2, P01. 2009.
 21. AWIPH. Le diabète. 2013;
 22. Simoni Y. L'immunité innée dans le diabète sucré. Médecine humaine et pathologie. Université René Descartes - Paris V; 2013.
 23. Hirwa RT. Déterminants du déclin cognitif au cours du vieillissement : rôle du diabète de type 2 et des médicaments antidiabétiques [Internet] [phdthesis]. Université Paris Saclay (COMUE); 2015 [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01253849>
 24. Bories T. Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. :116.
 25. Girard J. Place de l'insulinorésistance dans la physiopathologie du diabète de type 2. Elsevier Masson SAS. 2008;Vol 2.
 26. Bories T. Prise en charge thérapeutique des patients diabétiques de type 2 par les médecins généralistes de l'Eure. 2012.

27. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, et al. Differentiation of Diabetes by Pathophysiology, Natural History, and Prognosis. *Diabetes*. févr 2017;66(2):241-55.
28. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, Darsow T, Eckel RH, Groop L, Groop PH, Handelsman Y, Insel RA, Mathieu C, McElvaine AT, Palmer JP, Pugliese A, Schatz DA, Sosenko JM, Wilding JPH, Ratner RE (2017). Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes*. 66(2): 241-255.
29. Orban J, Ichai C. Complications métaboliques aiguës du diabète. *Réanimation*. déc 2008;17(8):761-7.
30. Bertherat J. Hypoglycémies de l'adulte. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. janv 2006;3(2):1-8.
31. Wens J, Sunaert P, Nobels F, Feyen L, Crombruggen PV. Recommandations de Bonne Pratique. *DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2*. Société Scientifique de Médecine Générale; 2007.
32. Borot S, Kleinclauss C, Penfornis A. Coma hyperosmolaire. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. janv 2007;4(1):1-8.
33. Tenoutasse S, Mouraux T, Dorchy H. [Diabetic ketoacidosis: diagnosis, management, prevention]. *Revue médicale de Bruxelles*. 1 janv 2010;31:S71-6.
34. Blicklé JF. Complications métaboliques aiguës (comas chez le diabétique). *Diabetologie*.
35. Vergès B. Dyslipoprotéïnémie Et Diabète. *Traité de Diabétologie*; 2012.
36. Picard F, Adjedj J, Varenne O. Le diabète, une pathologie prothrombotique. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*. déc 2017;66(6):385-92.
37. Joubert M. Cardiomyopathie du diabète : nouvelles données physiopathologiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*. déc 2018;12(8):657-62.
38. Schlienger J-L. Complications du diabète de type 2. *La Presse Médicale*. mai 2013;42(5):839-48.
39. Cosson E, Valensi P. Complications Cardiovasculaires Chez Le Diabétique. *Traité de Diabétologie*; 2012.
40. Bauduceau B, Bordier L, Chanudet X. Une complication mal connue du diabète : la cardiomyopathie diabétique. *Médecine des Maladies Métaboliques*. déc 2011;5(6):605-9.
41. Fredenrich A, Bouillanne P-J, Batt M. Artériopathie diabétique des membres inférieurs. *EMC - Endocrinologie*. avr 2004;1(2):117-32.
42. Haute Autorité de Santé. Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète [Internet]. 2015 [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/jcms/c_2012494/fr/prevention-et-depistage-du-diabete-de-type-2-et-des-maladies-liees-au-diabete

43. Buyschaert M. Diabétologie clinique [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782804166366-diabetologie-clinique>
44. Orssaud C. Les complications ophtalmologiques du diabète. *Revue Francophone d'Orthoptie*. avr 2019;12(2):77-84.
45. Raccach D. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. *EMC - Endocrinologie*. janv 2004;1(1):29-42.
46. BAUDUCEAU B, BORDIER L. Management of Diabetes in Elderly. *International Journal of Medicine and Surgery*. 1 mai 2017;4.
47. de Préneuf H. Néphropathies diabétiques. *EMC - Néphrologie*. janv 2006;1(1):1-16.
48. Weekers L, Krzesinski jean-marie. La néphropathie diabétique. *Revue médicale de Liège*. 1 janv 2005;60.
49. Dive D, Lievens I, Moonen G, Wang FC. [Diabetic peripheral neuropathy]. *Rev Med Liege*. juin 2005;60(5-6):490-7.
50. Fougère E. Le pied diabétique. *Actualités Pharmaceutiques*. sept 2019;58(588).
51. Malgrange D. Physiopathologie du pied diabétique. *La Revue de Médecine Interne*. sept 2008;29:S231-7.
52. Queen's Printer and Controller of HMSO. Diabète. 2008;
53. Grimaldi A. *Traité de diabétologie*. 2e éd. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2009. (Traités).
54. Sicard J. Avancées dans la prise en charge du diabète. *Actualités Pharmaceutiques*. oct 2017;56(569):39-43.
55. Monnier L, Martin-Colette C. *L'insulinothérapie dans le diabète de type 2*. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014.
56. Gillery P. Dosage de l'HbA1c et des produits d'Amadori en biologie humaine. 2014;
57. Gillery P. Le dosage de l'hémoglobine A1c en 2013. *Médecine des Maladies Métaboliques*. juin 2013;7(3):256-61.
58. Paquot N. LE RÉGIME ALIMENTAIRE CHEZ LE PATIENT DIABÉTIQUE DE TYPE 2. 2005;
59. Duclos M, Oppert J-M, Vergès B, Coliche V, Gautier J-F, Guezennec C-Y, et al. Activité physique et diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. févr 2012;6(1):80-96.
60. Mollet E. Activité physique, diabète et autres facteurs de risque cardiovasculaire. *EMC - Kinésithérapie - Médecine physique - Réadaptation*. janv 2007;3(2):1-6.

61. Burcelin R, Bertolini M. Caractéristiques physiologiques et pharmacologiques des agonistes des récepteurs au GLP-1 pour le traitement du diabète de type 2. *Médecine des Maladies Métaboliques*. sept 2013;7(4):331-9.
62. Item 233 a : Diabète sucré de type 1. :24.
63. Grimaldi - 2011 - L'éducation thérapeutique du patient diabétique, o.pdf [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.se-for.com/medias/MMM-incertitude.pdf>
64. LAHRECHE I, CHIHA K. Incidence de diabète de type 2 comportement alimentaire glucidique et lipidique. Université des Frères Mentouri Constantine; 2016.
65. LANGE G. L'AGE MOYEN DE DECOUVERTE DU DIABETE DE TYPE 2 DIFFERE SIGNIFICATIVEMENT SELON LA CATEGORIE SOCIALE. UNIVERSITE PARIS 7 – DENIS DIDEROT; 2004.
66. Ciangura C, Poitou-Bernert C. Complications des obésités. *EMC - Endocrinologie - Nutrition*. janv 2011;8(1):1-12.
67. EMO S. Activité physique et santé (étude comparative de trois villes européennes) [Internet]. Université de Rouen; 2004. Disponible sur: <http://www.sudoc.fr/083315179>
68. Charpentier G, Halimi S. O46 Après échec d'une bithérapie par metformine et sécretagogue insulinique, la pioglitazone permet d'obtenir un bon contrôle glycémique chez près de la moitié des patients à condition d'être ajoutée tôt. *Diabetes & Metabolism*. mars 2008;34:H23-4.
69. Ko, G. T, Cockram, C. S. Lien entre le tabagisme et le développement du diabète de type 2. 2005;
70. Lezoul ZA. Les effets du traitement substitutif post menoposique chez la diabetique de type 2, sur le metabolisme des lipoproteines et le metabolisme glucidique. Université d'Alger; 2007.
71. Stenstrom G, Gottsater A, Bakhtadze E, Berger B, Sundkvist G. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Definition, Prevalence, -Cell Function, and Treatment. *Diabetes*. 1 déc 2005;54(Supplement 2):S68-72.
72. Guardia PA. Quelles sont les différences entre le diabète de type 1 et de type 2 ? [Internet]. *Diabète & Nutrition*. 2015 [cité 22 août 2021]. Disponible sur: <https://diabetnutrition.ch/quelles-sont-les-differences-entre-le-diabete-de-type-1-et-de-type-2/>
73. Schlienger JL, Monnier L. Histoire de la vitamine D, une centenaire à laquelle on prête peut-être davantage qu'elle ne peut tenir. *Médecine des Maladies Métaboliques*. juin 2019;13(4):375-83.

74. Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. Cahiers de Nutrition et de Diététique. 1 mai 2014;49.
75. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C, Cavalier É. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? La Revue de Médecine Interne. oct 2008;29(10):815-20.
76. Guillaud J-C. La vitamine D. Paris: Lavoisier-Médecine sciences; 2015. (Professions santé).
77. Vitamine D : métabolisme, régulation et maladies associées. MEDECINE/SCIENCES [Internet]. 2006; Disponible sur: https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5935/MS_2006_12_1095.pdf?sequence=5
78. Courbebaisse M, Souberbielle J-C. Équilibre phosphocalcique : régulation et explorations. Néphrologie & Thérapeutique. avr 2011;7(2):118-38.
79. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiological Reviews. janv 2016;96(1):365-408.
80. Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, et al. Actualité sur les effets de la vitamine D et l'évaluation du statut vitaminique D. Annales d'Endocrinologie. déc 2008;69(6):501-10.
81. Souberbielle J-C, Maruani G, Courbebaisse M. Vitamine D : métabolisme et évaluation des réserves. La Presse Médicale. oct 2013;42(10):1343-50.
82. Bacchetta J, Ranchin B, Dubourg L, Cochat P. Vitamine D : un acteur majeur en santé ? Archives de Pédiatrie. déc 2010;17(12):1687-95.
83. Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, Mauricio D. Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. mars 2008;10(3):185-97.
84. Courbebaisse M, Cormier C. Vitamine D et santé cardiovasculaire. OCL. mai 2014;21(3):D308.
85. De Jaeger C, Cherin P. Vitamine D : effets sur la santé . Recommandations de bon usage. Médecine & Longévité. déc 2010;2(4):182-99.
86. Souberbielle J-C. Actualités sur la vitamine D. Cahiers de Nutrition et de Diététique. avr 2013;48(2):63-74.
87. Dutau G, Lavaud F. Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. Revue Française d'Allergologie. oct 2012;52:S10-8.
88. Hiffler L. Vitamine D et infection par le VIH. 2015 [cité 19 août 2021]; Disponible sur: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.1.4924.8802>

89. Espié M, Wassermann J, de Kermadec E, Lalloum M, Coussy F. Vitamine D et cancers. *La Presse Médicale*. oct 2013;42(10):1405-11.
90. Millet P, Landel V, Virard I, Morello M, Féron F. Rôles bénéfiques de la vitamine D sur la neurodégénérescence et les troubles mentaux. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. déc 2014;49(6):279-93.
91. Pittas AG, Dawson-Hughes B. Vitamin D and diabetes. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. juill 2010;121(1-2):425-9.
92. Schlienger J-L, Luca F, Griffon C. Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*. oct 2010;4(5):558-62.
93. Mathieu C, Waer M, Laureys J, Rutgeerts O, Bouillon R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D3. *Diabetologia*. juin 1994;37(6):552-8.
94. Dong J-Y, Zhang W, Chen J, Zhang Z-L, Han S-F, Qin L-Q. Vitamin D Intake and Risk of Type 1 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 12 sept 2013;5(9):3551-62.
95. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 juin 2007;92(6):2017-29.
96. Schlienger J-L, Luca F, Griffon C. Déficit en vitamine D et risque de diabète. *Médecine des Maladies Métaboliques*. oct 2010;4(5):558-62.
97. Bland R, Markovic D, Hills CE, Hughes SV, Chan SLF, Squires PE, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. mai 2004;89-90:121-5.
98. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1 sept 2000;72(3):690-3.
99. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER. Relation of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels with metabolic syndrome among US adults. *European Journal of Endocrinology*. juill 2008;159(1):41-8.
100. Forouhi NG, Luan J, Cooper A, Boucher BJ, Wareham NJ. 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*. 1 oct 2008;57(10):2619-25.
101. Timms PM. Circulating MMP9, vitamin D and variation in the TIMP-1 response with VDR genotype: mechanisms for inflammatory damage in chronic disorders? *QJM*. 1 déc 2002;95(12):787-96.

102. Martin A. The « apports nutritionnels conseillés (ANC) » for the French population. *Reprod Nutr Dev.* mars 2001;41(2):119-28.
103. Souberbielle J-C, Benhamou CL, Cortet B, Rousière M, Roux C, Abitbol V, et al. Rapport de la HAS sur les dosages de vitamine D : ne passons pas d'une situation extrême à une autre situation tout aussi extrême. *La Presse Médicale.* janv 2014;43(1):5-8.
104. Amstutz et Cornuz - 2011 - Vitamine D actualité et recommandations.pdf [Internet]. [cité 23 août 2021]. Disponible sur: https://www.revmed.ch/view/503511/4140199/RMS_idPAS_D_ISBN_pu2011-43s_sa01_art01.pdf
105. Briot K, Audran M, Cortet B, Fardellone P, Marcelli C, Orcel P, et al. Vitamine D : effet osseux et extra-osseux ; recommandations de bon usage. *La Presse Médicale.* janv 2009;38(1):43-54.
106. Souberbielle J-C. Épidémiologie du déficit en vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* déc 2014;49(6):252-9.
107. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 19 juill 2007;357(3):266-81.
108. Personne V, Partouche H, Souberbielle J-C. Insuffisance et déficit en vitamine D : épidémiologie, indications du dosage, prévention et traitement. *La Presse Médicale.* oct 2013;42(10):1334-42.
109. Marie. Vitamine D: pourquoi nous en manquons tous et que faire ? [Internet]. HOTSTEPPERS. 2014 [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.hotsteppers.fr/vitamine-d-en-manquons-faire/>
110. Lehtihet S, Kerri F, Djoudi H, Hamoumraoui N. Statut de la vitamine D et ration calcique chez les femmes ménopausées dans la région Centre. [Alger]; 2015.
111. Djenane M. Prévalence et évaluation des facteurs de risque de l'hypovitaminose D chez les adolescents scolarisés dans la daïra de Sidi M'Hamed. UMMTO; 2013.
112. Sokhal S. Prévalence et évaluation des facteurs de risque de l'hypovitaminose D chez les adolescents scolarisés dans la daïra de Sidi M'Hamed. [Alger]; 2015.
113. Urrutia-Pereira M, Solé D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr.* mars 2015;33(1):104-13.
114. Hollis BW. Editorial: The Determination of Circulating 25-Hydroxyvitamin D: No Easy Task. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* juill 2004;89(7):3149-51.
115. Amstutz V, Cornuz J. Vitamine D : actualité et recommandations. *Revue Médicale Suisse.* 2011;7.

116. Bosomworth J. Atténuer la carence épidémique en vitamine D: La tourmente des données scientifiques. 1 janv 2011;
117. Chikh O. La vitamine D est la clé de tous les métabolismes. 2016 [cité 19 août 2021]; Disponible sur: <http://ao.um5.ac.ma/xmlui/handle/123456789/15251>
118. Bacchetta J. Vitamine D en pédiatrie. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. nov 2019;32(6):310-21.
119. ENM-Test-MARS-267ba388.pdf [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://upb-avb.be/assets/ENM-Test-MARS-267ba388.pdf>
120. AlJohani KA, Kendall GE, Snider PD. Psychometric Evaluation of the Summary of Diabetes Self-Care Activities–Arabic (SDSCA-Arabic): Translation and Analysis Process. *J Transcult Nurs*. janv 2016;27(1):65-72.
121. Dimension EXL 200 [Internet]. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: <https://www.siemens-healthineers.com/fr-ch/integrated-chemistry/systems/dimension-exl-200-integrated-chem-sys>
122. Boyko EJ, Ahroni JH, Cohen V, Nelson KM, Heagerty PJ. Prediction of Diabetic Foot Ulcer Occurrence Using Commonly Available Clinical Information: The Seattle Diabetic Foot Study. *Diabetes Care*. 1 juin 2006;29(6):1202-7.
123. Perin C. Le diabète : les clés pour le soigner. 2011.
124. Zeghari L, Aboussaleh Y, Sbaibi R, Achouri I, Benguedour R. Le surpoids, l'obésité et le contrôle glycémique chez les diabétiques du centre de référence provincial de diabète (CRD), Kénitra, Maroc. *Pan Afr Med J [Internet]*. 2017 [cité 25 août 2021];27. Disponible sur: <http://www.panafrican-med-journal.com/content/article/27/189/full/>
125. Safi S, Ouleghzal H, Khaldouni I, Hassikou H, Ballouch L, Bamou Y, et al. Statut de la vitamine D chez les patients diabétiques de type 2 marocains. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 28 févr 2015;9.
126. Sipahi S, Acikgoz SB, Genc AB, Yildirim M, Solak Y, Tamer A. The Association of Vitamin D Status and Vitamin D Replacement Therapy with Glycemic Control, Serum Uric Acid Levels, and Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Med Princ Pract*. 2017;26(2):146-51.
127. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney International*. janv 2007;71(2):134-9.
128. Léger-Guist'hau J, Domingues-Faria C, Miolanne M, Peyrol F, Gerbaud L, Perreira B, et al. Low socio-economic status is a newly identified independent risk factor for poor vitamin

D status in severely obese adults. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*.
2017;30(2):203-15.1