

TLEMCEM

N° D'ORDRE



UNIVERSITE DE TLEMCEM- ABOU-BEKR BELKAID

FACULTE SNV/STU- DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie

Mémoire

Présenté pour obtenir le Diplôme d'Etudes Supérieures

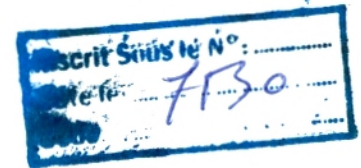
Option : **Biochimie**

Par

SALAH Asma et SEBAA Bouchra

Soutenu le

01/10/2013



Intitulé :

Apport alimentaire de la vitamine D chez les enfants diabétiques de type 1



JURY :

Dr HADDOUCHE Mustapha
Dr ARIBI Mourad
Mme BRAHAMI Nabila

Maître de Conférences B
Professeur
Maître-assistant A

Président
Promoteur
Examinatrice

01 octobre 2013

TLEMCEN

N° D'ORDRE



UNIVERSITE DE TLEMCEN- ABOU-BEKR BELKAID
FACULTE SNV/STU- DEPARTEMENT DE BIOLOGIE
Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie

Mémoire

Présenté pour obtenir le Diplôme d'Etudes Supérieures

Option : **Biochimie**

Par

SALAH Asma et SEBAA Bouchra

Soutenu le

01/10/2013

Intitulé :

Apport alimentaire de la vitamine D chez les enfants diabétiques de type 1

JURY :

Dr HADDOUCHE Mustapha
Dr ARIBI Mourad
Mme BRAHAMI Nabila

Maître de Conférences B
Professeur
Maître-assistant A

Président
Promoteur
Examinatrice

Résumé

Introduction : le diabète de type 1 (DT1) est la conséquence d'une carence de l'insulinosécrétion due à la destruction spécifique des cellules β des îlots de Langerhans par un processus autoimmunitaire.

Objectif : étudier l'apport alimentaire chez les enfants diabétiques de type 1 d'une atteinte récente.

But : montrer le rôle immuno-modulateur de vitamine D dans le processus d'autoimmunité au cours de DT1.

Matériels et méthodes : La population étudiée a été composée de 30 enfants et adolescents atteints de DT1 inaugurale (14 garçons, 16 filles ; âge 12.87 ± 1.21 ans), hospitalisés au service de pédiatrie de E.S.H de Tlemcen et d'autres cas ambulatoires au centre médicale de Sidi Shaker de Tlemcen et 30 contrôles (13 garçons, 17 filles ; âge 13.39 ± 0.51). L'enquête alimentaire est déterminée par la méthode des rappels des 24heures.

Résultats : les résultats de la comparaison entre patients et contrôles indiquent que l'apport alimentaire en vitamine D chez les patients diabétiques de type 1 sont très significativement diminués (faibles) ($p < 0.01$) par rapport aux contrôles.

Conclusion : Un faible apport alimentaire en vitamine D pourrait augmenter le risque du DT1.

Mots clés : diabète de type 1, autoimmunité , vitamine D.

Abstract

Introduction: Type 1 diabetes (T1D) is the result of a deficiency of insulin due to the specific destruction of β cells in the islets of Langerhans by an autoimmune process.

Objective: Try to study food intake in children with diabetes type 1 a recent achievement.

Aim: to show the immunomodulatory role of vitamin D in the process of autoimmunity in T1D.

Materials and methods: 30 children and adolescents T1D patients (14 boys, 16 girls, age 12.87 ± 1.21 years) and 30 healthy control subjects (13 boys, 17 girls, age 13.39 ± 0.51), were recruited for a prospective case-control at the Pediatrics Departement of Tlemcen EHS.

Results: The results of the comparison between patients and controls suggest that dietary intake of vitamin D in patients with type 1 diabetes are significantly reduced (low) ($p < 0.01$) compared to controls.

Conclusion: A low dietary intake of vitamin D may increase the risk of T1D.

Keywords: Type 1 diabetes, autoimmunity, vitamin D.

Avant propos

On tient à remercier en premier lieu, notre encadreur Docteur Mourad Aribi, professeur, pour la confiance qu'il nous a accordé en acceptant d'encadrer ce modeste travail.

On tient à adresser nos sincères remerciements aux membres de jury pour leur honorable présence à :

Mr Haddouche Mustapha, maitre de conférence B, président.

Et Mme Brahami Nabila, maitre assistantA, examinatrice.

On remercie aussi tous les membres qui travaillent dans le laboratoire de Biologie Moléculaire Appliqué et Immunologie (Biomolim), en particulier les doctorantes Warda et Lamia qui nous ont dirigé.

Ce travail a pour objectif d'étudier l'apport alimentaire chez les enfants diabétiques de type 1 d'une atteinte récente.

Le présent mémoire est structuré en six chapitres :Revue de la littérature, Matériels et méthodes, Résultats et interprétation, Discussion, Conclusion et perspectives, Bibliographie.

Il s'inscrit dans le cadre de notre formation universitaire pour l'obtention du Diplôme d'Etude Supérieure en biologie, option : Biochimie.

Je dédie ce modeste travail à :

Mes chers parents qui m'ont soutenue durant mon chemin d'étude.

A ma unique sœur Amel que j'aime beaucoup

A tout les personnes que j'estime. BOUCHRA

Je dédie ce modeste travail à :

Mes parents, ma petite sœur Samah, mes frères, ma grand belle famille et tous mes amis.
ASMA

Table des matières

Résumé	ii
Abstract	iii
Avant-propos	iv
Table des matières	v
Liste des tableaux	vii
Liste des figures	viii
Liste des abréviations	ix
Introduction	1
Chapitre 1. Revue de la littérature	4
1.1. Histoire naturelle du diabète de type 1	4
1.1.1. Définition	4
1.1.2. Facteurs déclenchant	4
1.1.2.1. Facteurs d'environnements	4
1.1.2.2. Facteurs génétiques	4
1.1.3. Les phases du diabète de type 1	5
1.1.4. La destruction des cellules β	6
1.1.4.1. Marqueurs humoraux de diabète de type 1	7
1.1.4.2. Destruction par l'immunité spécifique	7
1.1.4.3. Destruction par l'immunité innée	8
1.1.4.4. Mécanisme de la réaction auto-immune	8
1.2. Lymphocytes et immunité	10
1.2.1. Aperçu générale sur le système immunitaire	10
1.2.2. Lymphocytes et immunité cellulaire	11
1.2.2.1. Phase d'induction	11
1.2.2.2. Phase d'amplification	12
1.2.2.3. Phase d'activation	12
1.2.2.4. Phase effectrice	12
1.3. Vitamine D et auto-immunité	14
1.3.1. Définition, origine, métabolisme	14
1.3.2. Rôle de la 1,25 (OH) 2D	16

1.3.3. Vitamine D et système immunitaire	16
1.3.3.1. L'immunité inné	16
1.3.3.2. L'immunité adaptative	17
1.3.4. Vitamine D et maladies auto-immunes	18
1.3.4. Vitamine D et diabète	19
Chapitre2.Matériels et méthodes	20
2.1. Population étudiée	20
2.2. Etude épidémiologique	20
2.2.1. Questionnaire individuel	20
2.2.2. Questionnaire et l'enquête alimentaire	20
2.2.3. Traitements des données	20
Chapitre3.Résultats et interprétation	22
Chapitre4.Discussion	24
Chapitre5.Conclusion et perspectives	27
Chapitre6.Références bibliographiques	28
ANNEXE	

Liste des tableaux

Tableau 1.1: Risque absolu de diabète pour un apparenté de premier degré d'un sujet diabétique.....	5
Tableau 3.1: Apport alimentaire en vitamine D chez les patients diabétiques de type 1 et des contrôles.....	23

Liste des figures

-Figure 1.1 : Histoire naturelle de diabète de type 1.....	6
- Figure 1.2 : Étiologie du diabète de type 1.....	9
- Figure 1.3 : Mode d'action des cellules cytotoxiques.....	13
- Figure 1.4 : Différences structurelles entre vitamine D3 et D2 et leurs métabolites.....	14
- Figure 1.5 : Synthèse de la vitamine D.....	15
- Figure 1.6 : Les effets de la vitamine D sur le système immunitaire.....	18
- Figure 3.1. Teneur nutritionnelle en vitamine D quotidienne chez les enfants diabétiques de type 1 et chez les enfants contrôles. $**p < 0,01$	23

Liste des abréviations

Foxp3 : forkhead box protein 3
UVB : rayonnement ultraviolet B
DBP : vitamine D Binding Protein
25(OH) D: Calcidiol
1,25(OH) 2D : Calcitriol
VDR : Recepteur de la vitamine D
PTH: parathormone
LT: Lymphocyte
LCD8=LTc=CTL: lymphocytes T cytotoxiques
LCD4=LTh :lymphocyte T helper
APC= CPA : cellules présentatrices d'antigène
DT1 : diabète de type 1
CMH : complexe majeur d'histocompatibilité
HLA : humain leucocyte antigen
IL : interleukine
IL-2: interleukine-2
IFN- γ : interféron- γ
MO: macrophage
TNF- α : tumoral necrosis factor- α
Ig : immunoglobuline
LB : lymphocyte B
TCR : T cell receptor
CD3 : marqueur des lymphocytes T
CD4 : marqueur des lymphocytes helper
CD8 : marqueur des lymphocytes cytotoxiques
UI : unité internationale

Introduction

Le système immunitaire a la mission de contrôler les interactions entre l'organisme et son environnement. Cela implique la mise en place d'une frontière entre ces deux espaces. Le caractère perméable dans les deux sens peut entraîner des anomalies responsables de maladies auto-immunes (Miossec, 2004).

Le diabète de type 1 (DT1) est dû à une destruction auto-immune des cellules β du pancréas qui produisent l'insuline. Ce type représente environ 3 à 5% de l'ensemble des cas de diabète. Il se développe le plus souvent chez les enfants et les jeunes adultes, mais peut se déclarer à n'importe quel âge. Les personnes touchées par le DT1 sont tributaires des injections d'insuline pour survivre (Morel *et al.*, 2012).

Cette maladie, est initiée par activation d'une réaction auto-immune. Les mécanismes moléculaires initiaux qui conduisent à cette destruction auto-immune ne sont toujours pas entièrement identifiés (Ongagna et Sapin, 2004).

Les connaissances épidémiologiques concernant le diabète de type 1 ont progressé notablement, ainsi la fréquence et la répartition géographique sont aujourd'hui mieux connues grâce à la multiplication des enquêtes, qui ont également permis de mettre en évidence de facteurs de risque.

Le diabète est une pathologie d'une surveillance épidémiologique régulière depuis de nombreuses années notamment à travers l'enquête transversale dénommée Echantillon National Témoin Représentatif des personnes Diabétiques (ENTRED) effectué en 2001 et 2003 et en 2007 et 2010 confié à l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS). Cette enquête exploite également certaines bases médico-administratives (Morel *et al.*, 2012).

Jusqu'à présent, il n'existe aucun traitement préventif ou curatif dont l'efficacité serait avérée pour ce type de diabète (fédération international de diabète 2011). La prévalence mondiale du DT1 a été estimée à 171 millions de cas parmi la population adulte (Wild *et al.*, 2004). Son incidence annuelle varie considérablement d'un pays à l'autre (de moins de 1 pour 100,000 habitants en Asie pour environ jusqu'à 25/100, 000 habitants / an en Amérique du Nord, plus de 30 pour 100,000 en Scandinavie et jusqu'à 41/100, 000 habitants / année en Europe). Il est en augmentation constante dans le monde entier, en particulier chez les enfants âgés de moins de cinq ans (Kajander *et al.*, 2000 ; Vija *et al.*, 2009). Selon le groupe d'étude du diabète européen (EURODIAB), la prévalence du DT1 en Europe augmentera de manière significative chez les enfants de moins de 15 ans pour atteindre 160.000 cas en 2020 (Patterson *et al.*, 2009).

Ces données donnent lieu à un nombre croissant de patients atteints de diabète de longue date et avec un risque de complications graves (Kessler, 2010). Ceux-ci comprennent les maladies

cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale et acidocétocse (ACD) (Boettler, 2010).

Selon la fédération internationale de diabète, le nombre mondial des diabétiques est de 371 millions en 2012.

Les données épidémiologiques sur DT1 sont souvent incomplètes car des nombreux pays et en particuliers les pays en voie de développement n'enregistrent pas l'incidence exacte de cette maladie (Soltesz *et al.*, 2007).

De même, l'Algérie est considérée comme un pays à moyenne risque pour le DT1 (DIAMOND Project Group 2006). Selon le registre national du diabète en 2005, l'incidence de diabète de type 1 chez les enfants et les adolescents a été estimé à 9 pour 100,000 (Boudiba et Mimouni-Zerguini, 2008).

A Tlemcen, l'étude du profil épidémiologique et thérapeutique du diabète de type 1 chez les enfants de moins de 5 ans au sein du service de pédiatrie de l'EHS TLEMEN allant du 1^{er} JANVIER 2007 au 31 DECEMBRE 2011 a révélée une fréquence hospitalière de 3,03 % dont 1,51 % des enfants de moins de 5 ans. 182 enfants diabétiques ont été diagnostiqué ces 5 années dont 59 ont moins de 5 ans. L'incidence du DT1 chez les moins de 5 ans est de 70,05 par 100 000 habitants durant ces 5 ans et de 19,26 par 100 000 habitants pour l'année 2011 (Service Pédiatrique, EHS TLEMEN, 2011).

Cette réaction auto-immune peut survenir sur un terrain de susceptibilité génétique (Grimaldi, 2000). Mais l'absence de concordance complète pour la maladie chez les jumeaux monozygotes et l'augmentation rapide de l'incidence du DT1 suggèrent que des facteurs d'environnement peuvent moduler les stades initiaux et l'évolution de la maladie auto-immune (Dubois-Lafroque et Timsit, 2000).

Au cours de cette maladie les îlots de Langerhans sont infiltrés par des cellules mononucléées (insulite), principalement les lymphocytes T et B (Bouhour et Coutant, 2005). Plusieurs données plaident en faveur de l'implication de la vitamine D dans l'immunité aussi bien innée qu'adaptative (Bahri *et al.*, 2013).

Un faisceau d'arguments suggère que la vitamine D pourrait être un facteur environnemental protecteur vis-à-vis des maladies auto-immunes et avoir un effet bénéfique dans le traitement de ces pathologies.

À ce jour, les études interventionnelles manquent et devront déterminer s'il existe, par analogie au seuil d'homéostasie osseuse, un seuil d'homéostasie immunologique à atteindre dans le cadre de la prévention et du traitement des maladies auto immuns (Schoindrea Y et al 2, 2012).

Ainsi, dans notre étude, nous avons essayé d'étudier l'apport alimentaire chez les enfants diabétiques de type1 d'une atteinte récente.

Chapitre 1. Revue de la littérature

1. Histoire naturelle du diabète de type 1

1.1.1. Définition

Le DT1 est une maladie auto-immune caractérisée par la destruction des cellules β du pancréas, qui entraîne la dépendance à l'insuline (Dirlewanger *et al.*, 2011).

Cette maladie, autrefois appelée diabète insulino-dépendant, est une maladie causée par des lymphocytes TCD4 et TCD8 autoréactifs qui induisent des lésions progressives et sélectives aux cellules β pancréatiques (Aribi, 2011).

1.1.2. Facteurs déclenchant

1.1.2.1. Facteurs environnementaux

Des facteurs d'environnements sont probablement à l'origine du processus auto-immun (Grimaldi, 2000). Certains facteurs toxiques pourraient intervenir pour déclencher le diabète chez des sujets prédisposés. Il semblerait aussi qu'une prise de poids précoce du nourrisson notamment par l'introduction précoce de lait maternisé augmente le risque du diabète (Perlemuter *et al.*, 2003), sans oublier les infections virales (Aribi, 2011). Un nombre important de virus ont été associés au DT1, y compris les entérovirus, les rotavirus, le virus des oreillons et aussi le Cytomégalovirus (Filippi et von Herrath, 2008).

1.1.2.2. Facteurs génétiques

Mais un facteur d'environnement déclenche la maladie sur un terrain génétique de prédisposition (Grimaldi, 2009). La principale région génomique contrôlant cette prédisposition familiale est celle du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ; cette partie du génome joue un rôle central dans la réaction immune (Rodier, 2001).

Le DT1 est une maladie polygénique et multifactorielle. Son association avec certains allèles HLA classe II n'explique pas à elle seule le développement de la maladie. D'autres facteurs génétiques interviennent certainement dans la susceptibilité à cette maladie. Le gène CTLA-4 (Cytolytic T lymphocyte antigen 4) situé sur le chromosome 2q33 est un bon candidat en raison de son rôle dans la régulation négative de l'activation lymphocytaire T (Kamoun A *et al.*, 2001).

Tableau 1.1: Risque absolu de diabète pour un apparenté de premier degré d'un sujet diabétique (Bouhour N et Coutant R, 2005).

Patient diabétique	Risque
-Père	6 % (pour son enfant)
-Mère	2 % (pour son enfant)
-Père et mère	30 % (pour leur enfant)
-Frère ou sœur	5 % (pour le frère ou la sœur)
-Jumeau monozygote	33 % (pour son jumeau)
-Deux personnes atteintes	30 %
-Population générale	0,3 %

1.1.3. Les phases du diabète de type 1

Le déroulement de la maladie est représenté en trois phases successives

- Une phase de latence qui se caractérise par une prédisposition génétique.
- Une phase préclinique silencieuse, caractérisée par l'activation du système immunitaire contre les îlots de Langerhans par une destruction progressive des cellules β .
- Phase clinique, c'est l'augmentation de l'insuline, l'hyperglycémie (Bouhour et Coutant, 2005).

L'hyperglycémie apparait lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20% de cellules β pancréatiques fonctionnelles (Grimaldi, 2000).

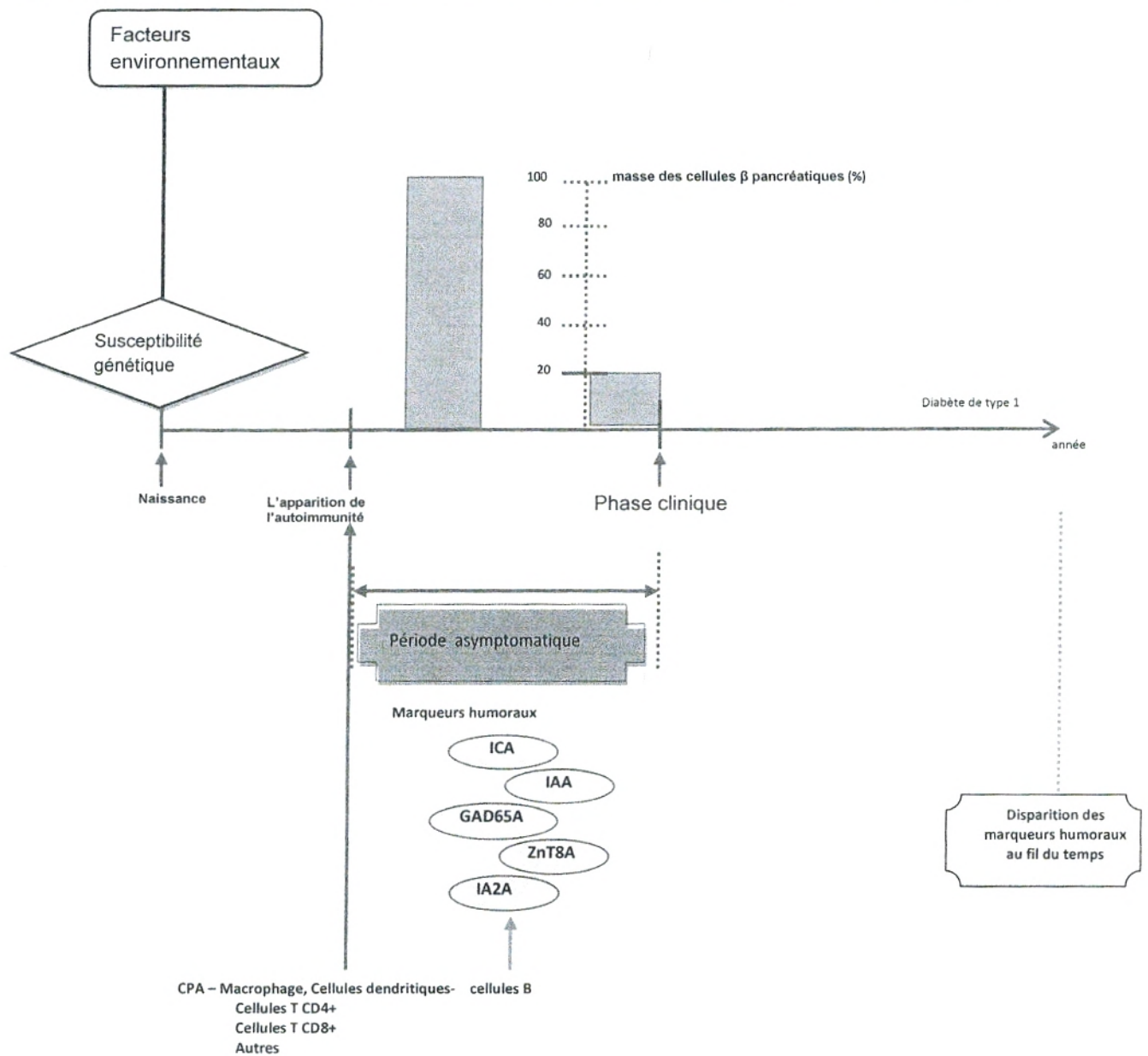


Figure 1.1 : Histoire naturelle du diabète de type 1 (Aribi, 2011).

1.1.4. La destruction des cellules β

La reconnaissance du soi est une fonction du système immunitaire normal. La défaillance des mécanismes de contrôle est à l'origine de survenue de manifestation auto-immune (Régent *et al.*, 2009).

La destruction des cellules β du pancréas est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper (Th) et T cytotoxiques(LTc) (Grimaldi, 2000), et au cours cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques (Perlemuter 2003).

1.1.4.1. Marqueurs humoraux du diabète de type 1

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

-Autoanticorps anti-cellules des îlots pancréatiques (ICA)

Ce sont des marqueurs avec une meilleure valeur prédictive, en raison de leur haute spécificité pour le DT1.

- Autoanticorps anti insuline(IAA)

Sont de faible prévalence, au moment du diagnostic. Leur taux est augmenté en particulier chez les prédiabétiques, mais aussi chez les sujets diabétiques nouvellement diagnostiqués.

-Autoanticorps de la décarboxylase de l'acide glutamique (GADA)

Sont des bons marqueurs de l'évolution de la maladie auto-immune, en raison de leur persistance dans le sérum de patients diabétiques de type 1 pendant de nombreuses années qui suivent le diagnostic.

-Auto anticorps anti-tyrosine phosphatase (IA2 β)

Ces anticorps sont dirigés contre deux antigènes qui sont présents sur les îlots et le cerveau et sont présentés, sous deux formes distinctes différant par leurs poids moléculaires.

-Zinc transporteur 8 autoanticorps(ZNT8)

Ces autoanticorps ont une prévalence élevée chez les patients nouvellement diagnostiqués (Aribi, 2011).

Ces autoanticorps n'ont pas en eux même de rôle pathogène mais sont des marqueurs faibles du déroulement du processus auto-immun (Grimaldi, 2000).

1.1.4.2. Destruction par l'immunité spécifique

La réaction immunitaire contre les cellules β est principalement due à un déficit dans la mise en place de la tolérance thymique (Aribi, 2011).

Un auto-antigène pancréatique est représenté par des cellules de type macrophagique à des cellules T. Cela est à l'origine d'une cascade d'activation cellulaire et de production de cytokines. La synergie d'éléments cellulaire et plasmatiques aboutit à la destruction des cellules β (Michel Petit *et al*, 2005).

Les cellules TCD8 responsables de la destruction impliquent une interaction directe LT/cellule β , leur cytotoxicité relève plusieurs mécanismes.

Les LTc libèrent des protéines (perforine) et des sérines estérases (granzymes) dont leur pénétration dans la cellule cible induit l'apoptose de celle-ci (Grimaldi, 2009).

Les cellules B peuvent jouer un rôle dans l'induction de l'inflammation et de la présentation de l'auto-antigène aux LTCD4 diabétogènes (Aribi, 2011).

De nombreuses populations de LT exercent également des fonctions régulatrices (Régent *et al.*, 2009), et il y a un équilibre entre ces LT régulateurs et LT effectrices, certains facteurs génétiques et environnementaux pourrait entrainer le dérèglement de cette balance, qui peuvent induire des maladies auto-immune y compris le diabète de type 1 (Aribi, 2011).

1.1.4.3. Destruction par l'immunité innée

D'autres types de cellules, y compris les NK (Naturel Killer), les lymphocytes B, les macrophages et les cellules dendritiques jouent également un rôle de coordination (Wagner, 2011).

Les macrophages peuvent initier la sensibilisation, le développement et l'activation des cellules T cytotoxiques au cours de DT1 (Aribi, 2011).

1.1.4.4. Mécanisme de la réaction auto-immune

La destruction auto-immune des cellules β entraîne la libération des auto-antigènes qui sont traitées par les cellules présentatrice d'antigène (CPA) et des lymphocytes T auxiliaires (cellules Th) en association avec des molécules du CMH de classe II. IL-12 libéré par les CPA active le LTH1 ce qui entraîne l'équilibre entre les cellules effectrices et des cellules régulatrices. Les cellules LTH1 produisent de l'IL-2, qui active les lymphocytes T cytotoxiques à devenir cytotoxique (CTL), et l'IFN- γ , ce qui peut stimule les macrophages (MO) à devenir cytotoxique. Ces macrophages cytotoxiques relâchent les cytokines cytotoxiques contre les cellules β pancréatiques, y compris IL-1, le TNF- α , et de l'IFN- γ , et les radicaux libres. Les cellules TH1 sécrètent aussi des cytokines qui sont directement cytotoxiques pour les cellules β (Youn et Sook, 2005).

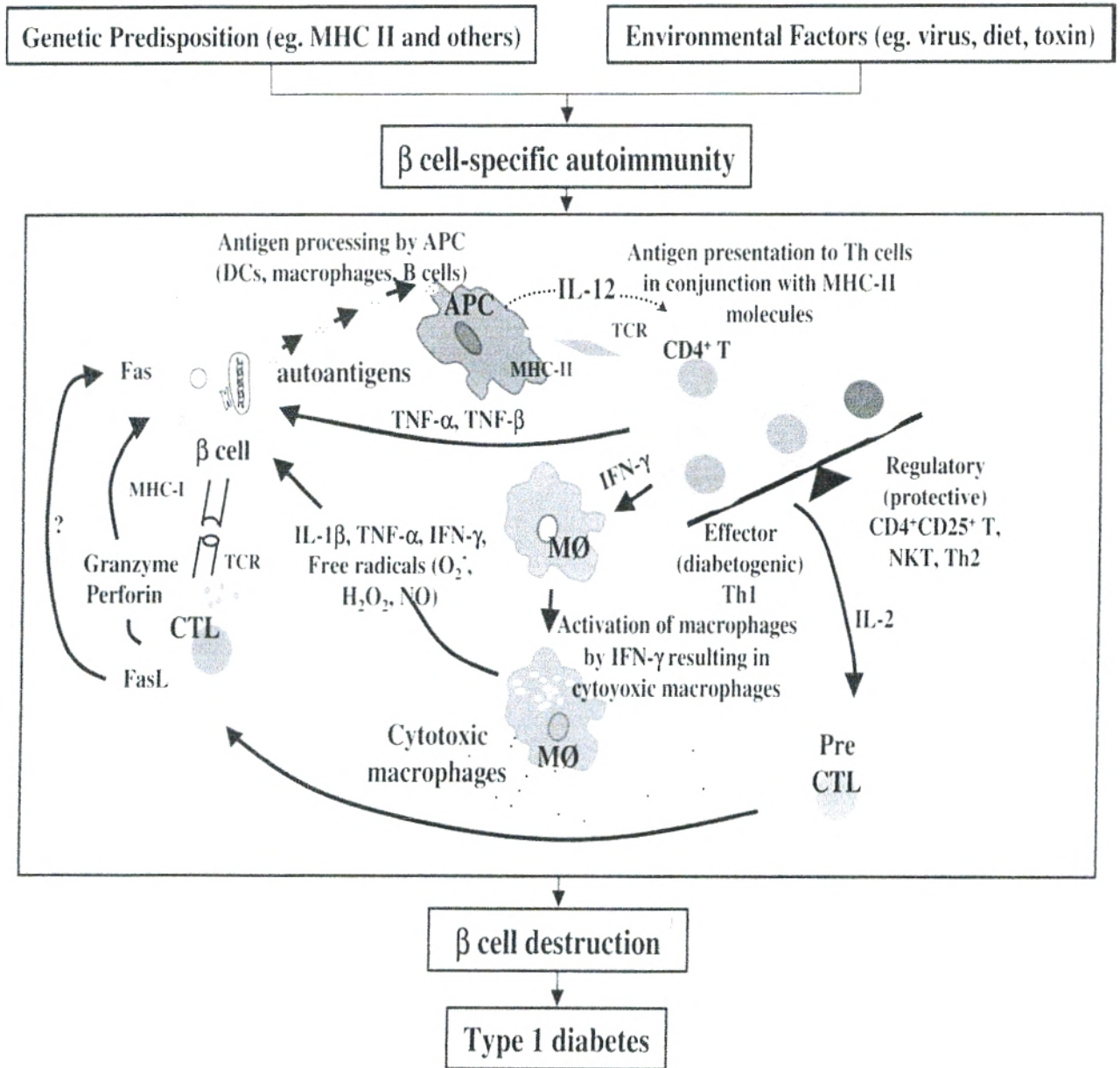


Figure 1.2: Étiologie du diabète de type 1 (Youn W et Sook H, 2005).

1.2. Lymphocytes et immunité

1.2.1. Aperçu générale sur le système immunitaire

Le système immunitaire est apparu au cours de l'évolution afin de protéger les organismes contre les agents infectieux. Non traités, les individus atteints de déficiences immunitaires meurent en bas âge suite à des infections. Dès lors, la sélection naturelle au cours de l'évolution a favorisé le développement d'un système immunitaire efficace. Une réponse immunitaire comporte deux phases : une réponse spécifique à un antigène donné et une amplification non spécifique des effets de cette réponse. Lorsque cet antigène est rencontré pour la deuxième fois, la réponse spécifique est amplifiée et survient plus rapidement. Ce souvenir de la réponse initiale, ou mémoire immunitaire, explique l'efficacité de la protection.

L'immunité non spécifique ou innée intervient non seulement dans l'amplification de la réponse spécifique, mais elle prépare aussi le terrain pour le développement de la réponse immunitaire adaptative. Il ne suffit donc pas qu'un antigène soit étranger pour déclencher une réaction immunitaire spécifique ; il doit aussi représenter une menace pour l'organisme et déclencher une réaction inflammatoire liée à l'activation des phagocytes et de diverses protéines plasmatiques, entre autres celles qui font partie du système du complément.

Les réponses immunitaire spécifiques sont soit humorales soit cellulaires. Les réponses humorales aboutissent à la production d'anticorps capables de se lier à un antigène donné. Tous les anticorps sont de structure semblable appelée immunoglobulines (Ig). Celles-ci peuvent être transmises passivement d'un individu à un autre par injection de sérum.

Par contre l'immunité cellulaire ne peut être conférée que par l'administration de cellules. Les meilleurs exemples de réponses immunitaires cellulaires sont le rejet de greffe par les cellules lymphoïdes et la maladie du greffon contre l'hôte, au cours de laquelle des cellules présentes dans le greffon attaquent un receveur dont l'immunité est affaiblie.

Le rôle vital joué par les lymphocytes dans les deux types de réponse immunitaire a été démontré par Gowans, qui a ponctionné et drainé le canal thoracique de rats et obtenu ainsi une population cellulaire contenant plus de 95% de lymphocytes. Il a montré que ces cellules pouvaient rendre capable un receveur de produire des anticorps et de rejeter des greffes de tissu cutané. Cette expérience de transfert de réponse immunitaire a démontré sans équivoque que le lymphocyte est à la base des deux types de réponse immunitaire spécifique.

La distinction entre immunité cellulaire et humorale a été établie par des expériences sur animaux et par l'étude de patients immunodéficients. Des animaux thymectomisés ou congénitalement athymiques (des enfants peuvent également naître sans thymus) ne peuvent rejeter une greffe, mais sont capables d'un certain type de réponse humorale.

Par contre, les enfants incapables de produire des anticorps peuvent rejeter des greffes et semblent se défendre normalement contre de nombreuses infections virales et fongiques.

Comme l'immunité cellulaire dépend de la présence d'un thymus intact, les lymphocytes qui l'assurent sont appelés cellules ou lymphocytes T (cellules dépendantes du thymus). De même, les lymphocytes productrices d'anticorps, qui dépendent de l'équivalent de la moelle osseuse, s'appellent cellules ou lymphocytes B. Sous l'effet d'une stimulation antigénique, les LB se différencient en plasmocytes, qui sécrètent des anticorps. Actuellement, les voies de différenciation des cellules assurant l'immunité cellulaire et l'immunité humorale sont relativement bien connues.

Une réponse immunitaire se déroule en deux phases :

1-La phase de reconnaissance, qui implique les cellules présentatrices d'antigènes (y compris les cellules B) et les lymphocytes T, l'antigène étant reconnu comme étranger ou comme une menace.

2-La phase effectrice, au cours de laquelle les anticorps (produits des cellules B) et les lymphocytes T effecteurs éliminent l'antigène (Chapel *et al*, 2004).

1.2.2. Lymphocytes et immunité cellulaire

La réaction à médiation cellulaire met en jeu deux types de LT, les LT helpers et les LT cytotoxiques (Baudry et Brezellec, 2006).

Les LT sont les cellules centrales du système immunitaire, tiennent leur nom de leur site de maturation dans le thymus (Goldsby *et al*, 2003), tous possèdent un récepteur pour l'antigène dit : TCR, liée à la molécule CD3 et spécifique d'un clone donnée des lymphocytes (Letonturier, 2001). Aussi elles expriment des marqueurs de surfaces telles que CD8 pour les LTc, CD4 pour les LTh (De Franco *et al*, 2009).

1.2.2.1. Phase d'induction

Afin que les LT naïves puissent développer une réponse immunitaire, elles doivent d'abord reconnaître à la fois l'antigène et le CMH qui lui sont présentés (Delves *et al*, 2008).

Cette reconnaissance se fait par les récepteurs T présentée à la surface des lymphocytes T.

La fixation du récepteur T sur l'antigène, est le premier signal nécessaire pour la sélection clonale mais il ne suffit pas à déclencher l'activation des LT8, il y a nécessité d'une double stimulation de cette cellule.

L'antigène est présenté aux LT4 par des macrophages. A la suite de la reconnaissance par fixation de la cellule cible sur les récepteurs spécifiques du LT4, ceux-ci sont sélectionnés et activés. Il s'ensuit une prolifération puis une différenciation clonale en LT4 sécrétant d'interleukines. Les interleukines sécrétées jouent le rôle de second signal qui va activer les LT8 sélectionnés (Baudry et Brezellec, 2006).

1.2.2.2. Phase d'amplification

Ainsi vont apparaître d'une part des cellules cytotoxiques de type CD8, d'autre part des cellules mémoires à vie longue capables, lors d'un nouveau contact avec l'antigène, d'une forte prolifération et d'une production importante de cytokines (Létonturier, 2001).

1.2.2.3. Phase d'activation

L'activation des cellules T naïves est appelée sensibilisation. Elle est marquée par une succession de changements des molécules à la surface des cellules activées qui reconnaissent une prolifération rapide pendant laquelle leur nombre peut augmenter de 10 000 fois. A la fin de cette phase d'expansion clonale les cellules T ont acquis leurs caractéristiques de cellules effectrices (De Franco *et al*, 2009).

L'activation des LTCD8 se fait dans les organes lymphoïdes secondaires (Espinosa et Chillet, 2006). Le contact activateur entre la cellule qui présente le complexe épitope/CMH I et le lymphocyte TCD8 se fait par le couple CD80 ou 86 de la cellule cible «présentatrice» et CD28 du lymphocyte T. Le couple CD40 (sur la cellule cible) et son ligand (sur LT) peuvent aussi servir de coactivateur (Vuitton, 2009).

1.2.2.4. Phase effectrice

Les lymphocytes effecteurs quittent l'organe lymphoïde secondaire où ils ont été activés pour rejoindre les tissus infectés (Espinosa et Chillet, 2006).

Ces cellules cytotoxiques sont très intelligentes, elles savent reconnaître à la surface des cellules infectées les épitopes du virus qui les infecte.

La cytotoxicité déclenchée par le contact direct entre les LTc et sa cible peut se produire par l'injection de poison mortel (perforine, granzyme) et d'une cytokine cytotoxique, la lymphotoxine (TNF- β) (Vuitton, 2009).

La cytotoxicité médiée par la perforine implique une exocytose de granules au contact de la cellule cible par une voie dépendante du calcium. Les molécules de perforine se polymérisent pour

former un canal dans la membrane de la cellule cible permettant l'entrée des molécules de granzyme, qui vont amorcer la cascade de l'apoptose (Rey *et al*, 2005), qui induisent la mort programmée de la cellule cible (De Franco *et al*, 2009).

L'activation des cellules cytotoxiques est un phénomène finement contrôlé par des lymphocytes régulateurs TCD4+ CD25+ (Rey *et al*, 2005).

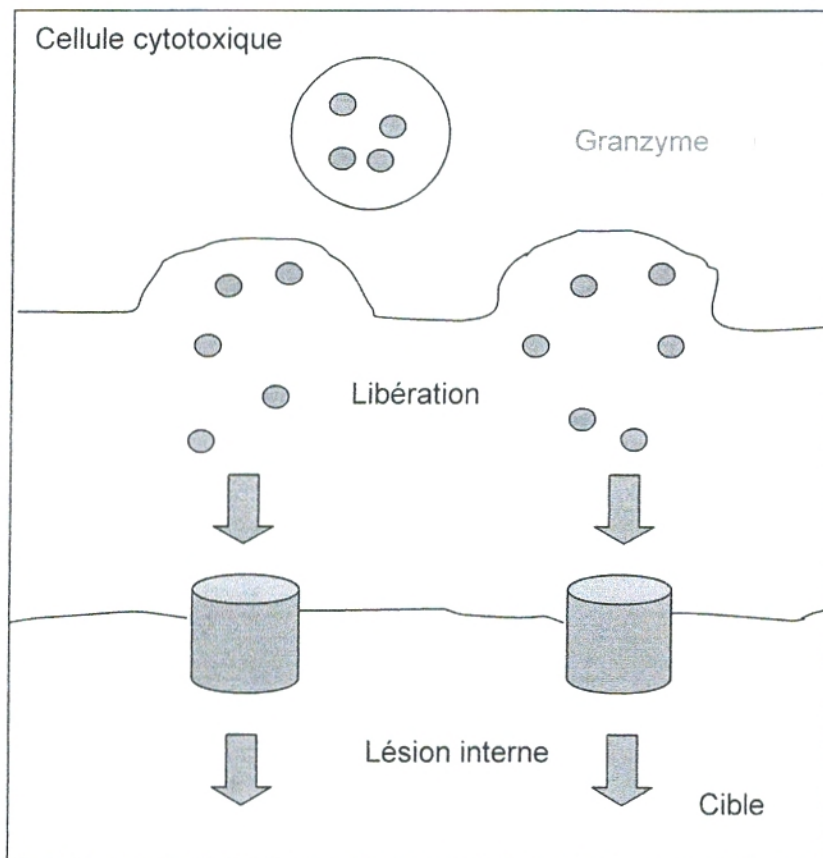


Figure 1.3: Mode d'action des cellules cytotoxiques (Genetet, 2002).

1.3. vitamine D et auto-immunité

1.3.1. vitamine D, origine et métabolisme

Le terme « vitamine D » inclut la vit D2 ou ergocalciférol d'origine végétale et la vit D3 ou cholécalciférol d'origine animale qui sont des sécostéroïdes (Schoindrea *et al.*,2012). Elle peut être d'origine exogène qui est représenté par des sources alimentaire soit animale (poissons gras) soit végétale ou d'origine endogène secondaire à l'exposition solaire sous l'influence des rayonnements UVB (Dutau, 2012 ;Gaillard et Desbène, 2013), ainsi la principale source de la vit D chez l'homme provient de l'exposition au soleil (90-95%), les rayonnements UVB (290-315nm) photolysent le 7-DHC (7-Déhydrocholestérol) de l'épiderme en prévitamine D3 celle-ci subit une isomérisation thermique pour former la D3 (Mistretta *et al.*,2008) .

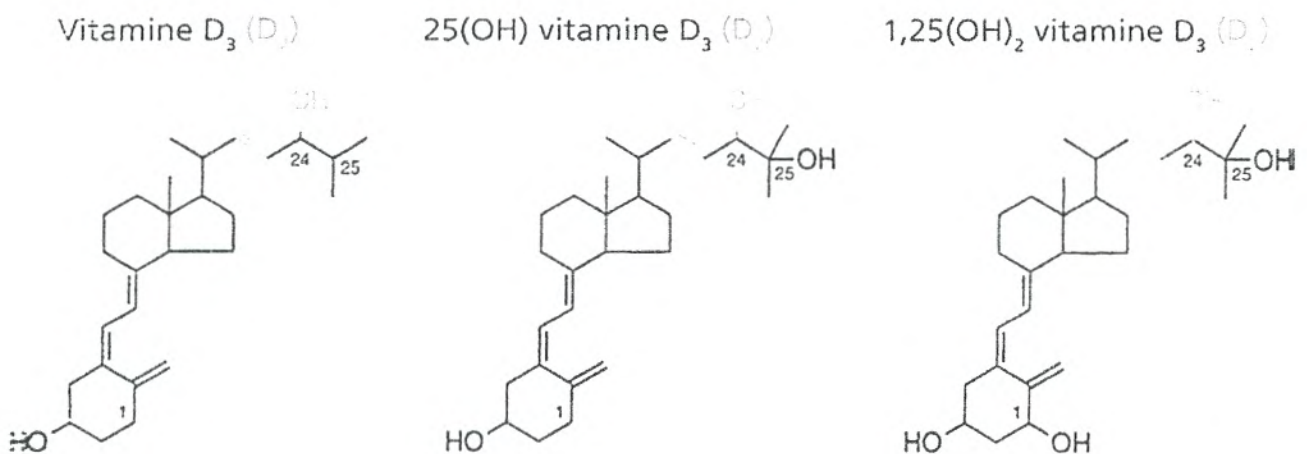


Figure 1.4 Différences structurales entre vitamine D3 et D2 et leurs métabolites (Gaillard et Desbène, 2013).

La vitamine D a une structure moléculaire de stéroïde .Elle existe sous différentes formes différant entre elles par leur degré d'hydroxylation (Gaillard et Desbène, 2012) .C'est une vrai hormone en raison de la grande variété de ses effets systémique extra osseux au niveau de nombreuses cibles.

Qu'elle provienne de l'alimentation ou d'une supplémentation médicamenteuse, la vit D n'est pas biologiquement active. (Dutau *et al* ; 2012).

Elle est absorbée dans tout l'intestin grêle, associée à des sels biliaires et des acides gras libres. L'intestin peut également absorber des métabolites de la vit D, comme la 25-hydroxyvitamine D(25(OH)D) ou la 1,25-dihydroxyvitamine D(1,25(OH)2D).

La vit D et ses métabolites sont des stéroïdes et sont donc liposolubles /hydrophobes. Ils doivent par conséquent être transportés par des proteines dans les milieux aqueux comme le plasma. Quelle que soit son origine elle est transportée dans le sang par une proteine porteuse: vitamin D binding protein (DBP).

Dans le foie, la vit D est hydroxylée sur le carbone 25 sous l'action d'une vitamine D-25-hydroxylase pour former la 25(OH) D ou calcidiol. Cette hydroxylation n'est pas régulée ; cela veut dire que plus la quantité de vit D synthétisé ou ingéré est importante, plus la quantité de 25(OH)D formé est grande .Puis la 25(OH)D est reléguée dans la circulation avec une demi-vie de deux à trois semaines.

Dans le rein, grâce à une enzyme, la 1-alpha hydroxylase, la 25(OH) D est hydroxylée sur le carbone 1 pour former la 1,25(OH)2D ou calcitriol. Cette hydroxylation rénale est régulée et stimuler principalement par la parathormone (PTH), par une hypophosphatémie ou de faibles apports alimentaires en calcium ou en phosphate ,ainsi par la production del'IGF1.

Elle est inhibée par une hyperphosphatémie et par la 1,25(OH) 2D elle-même ainsi par la production de(FGF-23).Enfin la 1,25(OH)2D ou le calcitriol est le métabolite actif de la vit D et sa demi-vie dans le sérum est de quatre heures environ.(Du Cheyron, 2011 ;Gaillard et Desbène, 2012) .

Une fois synthétisé, la vit D active diffuse dans l'organisme, et agit sur ces organes cibles tels que l'intestin, l'os les reins et les parathyroïdes, d'autres sites d'actions ont été identifiés (Tissandié et al., 2006).

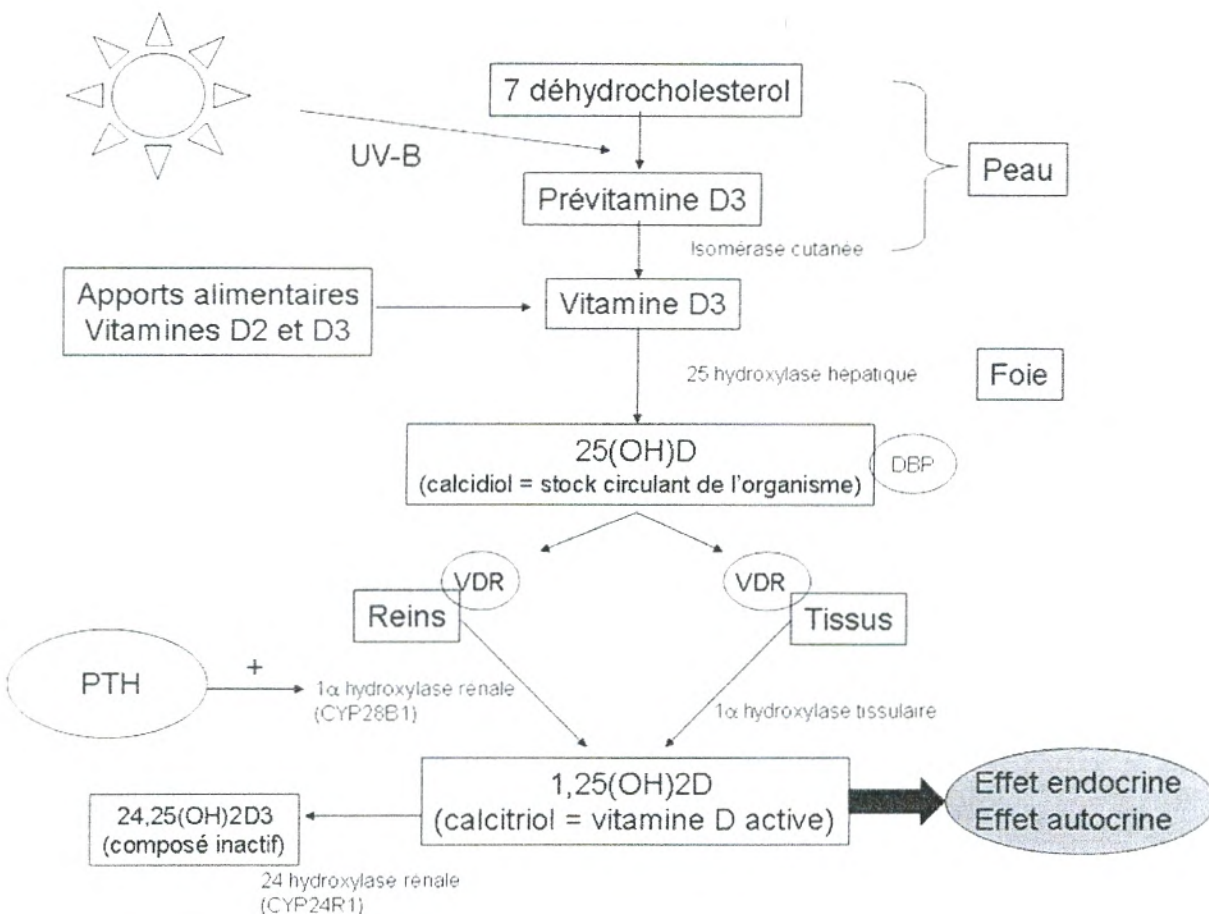


Figure 1.5 : Synthèse de la vitamine (Du Cheyron et Lucidarme, 2011)

1.3.2. Rôle de la 1,25(OH) 2D

La 1,25(OH)2D a un rôle majeur dans la régulation du métabolisme phosphocalcique et dans l'homéostasie calcique, et on agissant à la fois sur les parathyroïdes, le rein et l'intestin. La 1,25(OH) 2D maintient des taux de calcium physiologique en augmentant l'absorption intestinale du calcium, et en agissant directement sur l'os, via une action sur le récepteur de la vitamine D (Vitamin D receptor, VDR) situé dans les ostéoblastes.

Le VDR lié à la vitamine D active le système RANK/RANKL qui augmente l'ostéoclastogenèse, et favorise ainsi la libération du calcium et du Phosphore. En cas d'apports insuffisants en calcium, la 1,25(OH)2D et la PTH augmentent la mobilisation du calcium par le squelette .Par ailleurs, plusieurs autres propriétés ont été démontrées ; de nombreuses cellules comme celles du cerveau, de la prostate, du sein, du colon, du muscle et les cellules de l'immunité possèdent des récepteurs de la 1,25(OH)2D. Ces tissus sont également capables d'hydroxyler la 25(OH) D en 1,25(OH) 2D car ils expriment la 1 α -hydroxylase. La 1,25(OH) 2D contrôle l'expression de plus de 200 gènes, incluant des gènes qui régulent la prolifération des cellules saines et cancéreuses, leur différenciation, l'apoptose et l'angiogenèse .Des données récentes ont illustré le rôle de la vitamine D sur les muscles. Le récepteur VDR à la vitamine D est ubiquitaire et présent dans les cellules musculaires, sur les quelles la1,25(OH) 2D peut avoir un effet à la fois génomique (augmentation de la surface des fibres musculaires de type 2) mais également un effet non génomique (augmentation de la disponibilité du calcium cytosolique) (Briot *et al*, 2008).

1.3.3. La vitamine D et le système immunitaire

Les études expérimentales montrent que la vitamine D est un puissant immunomodulateur, ce qui suppose de possibles conséquences sur le contrôle du système immunitaire et de l'auto-immunité *in vivo* (Briot, 2010).

Des arguments forts suggèrent un rôle important de la vitamine D dans l'immunité, aussi bien via une action endocrine que par l'intermédiaire d'une action autocrine, entraînant une inhibition de l'immunité acquise et une stimulation de l'immunité inné. En effet , le VDR est présent dans les cellules immunitaires telles que les lymphocytes T et B , les macrophages et les cellules présentatrices d'antigène , alors que la 1-alpha-hydroxylase a également été mises en évidence dans ces cellules (Du Cheyron, 2011).

1.3.3.1. L'immunité innée

A) La barrière cutané muqueuse

Le premier opposant à l'infection est la barrière cutanéomuqueuse , en contact permanent avec les agents infectieux . Les peptides antimicrobiens jouent un rôle important dans cette défense passive : les plus connus étant les alpha-défensines et les cathélicidines (Bouvard *et al* ,2010).

L'expression de la cathélicidine humaine (IL-37) qui protège la peau par une activité antimicrobienne directe et par l'induction d'une réponse immunitaire est régulée par la vitamine D. Dans l'épiderme agressé, l'activation locale de la 1-alpha-hydroxylase présente dans des kératinocytes augmente la synthèse de 1,25(OH) 2D, qui elle-même majore l'expression et la fonction des cathélicidine (Bouvard *et al* ; 2010).

B) Les macrophages

Le rôle de la défense innée et des macrophages, sous l'effet de la vitamine D, a été bien étudié. Après contact avec le bacille de Koch (BK), les monocytes ou les macrophages sur expriment le toll-like-receptor2, le VDR et la 1-alpha-hydroxylase.

La cathélicidine est présente au niveau systémique. Ainsi, la vitamine D semble avoir un rôle fondamental et global pour la santé, avec des effets pléiotropes, à la fois locaux et systémiques (Mallet, 2010).

La 1,25(OH) 2 D favorise la différenciation des monocytes en macrophages, stimule la production par ces derniers de prostaglandine, une cytokine immunosuppressive et inhibe l'expression du Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF). Elle inhibe la production par les macrophages de cytokines et chémokines pro-inflammatoires (Guillot *et al* ; 2010).

1.3.3.2. L'immunité adaptative

a) Les cellules dendritiques

In vitro, la 1,25 (OH) 2 D inhibe la différenciation des cellules dendritiques myéloïdes et les rend immatures et tolérogènes avec inhibition du développement des Th1 et Th17, et induction des T régulateurs et sous certaines conditions des Th2 également (Bouvard *et al* ; 2010).

b) Effets sur les lymphocytes T

La vitamine D agit sur les lymphocytes T et B. Elle inhibe la prolifération des lymphocytes T en particulier la réponse immunitaire Th1, des lymphocytes TCD4+ et modifie la sécrétion des cytokines : diminution de IL-2 et de L'IFN- γ (cytokines pro-inflammatoires), et augmentation de L'IL-5 et de L'IL-10 (cytokines anti-inflammatoires) qui oriente la réponse lymphocytaire T vers la voie Th2 (Bacchetta *et al* ; 2010).

c) Effets sur les lymphocytes B

Le VDR et la 1-alpha-hydroxylase sont présents dans les lymphocytes T et B (Souberbielle *et al* ; 2008).

Le calcitriol diminue la prolifération des lymphocytes B activés qui expriment le VDR en induisant leur apoptose. Il inhibe la différenciation plasmocytaire et par là-même la sécrétion d'IgG et d'IgM, ainsi que la génération de cellules B mémoire (Schoindre *et al* ; 2011).

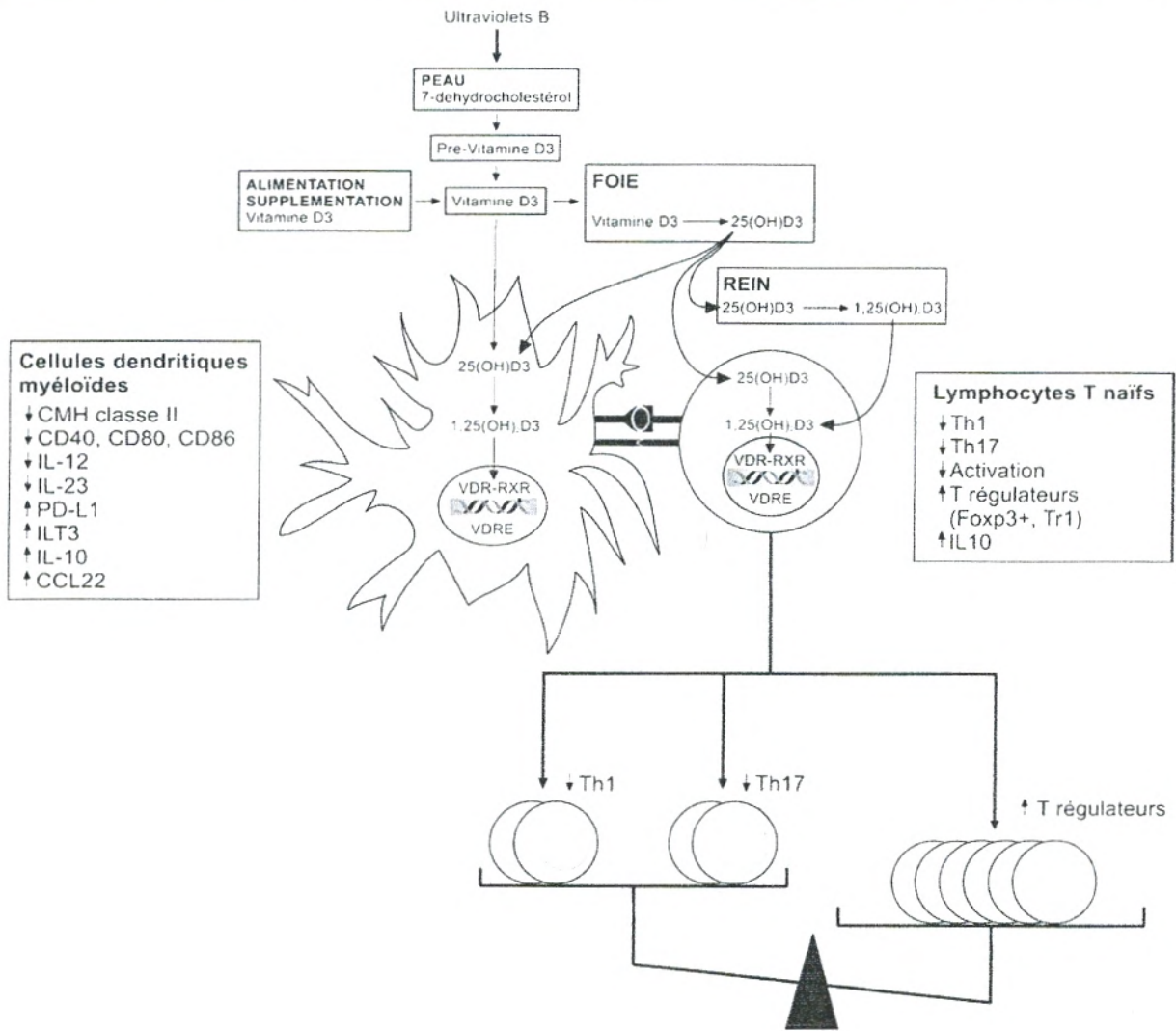


Figure 1.6 : les effets de la vitamine D sur le système immunitaire (Schoindrea *et al.*, 2012).

1.3.4. Vitamine D et maladies auto-immunes

Les études d'observation prospectives (Framing-ham, Nurses Health Study) et les études de contrôle de cas ont décelé une association entre les taux bas de vitamine D et l'augmentation du nombre de maladies auto-immunes, telles la sclérose en plaques , la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé et les maladies intestinales inflammatoires .On a aussi trouvé une relation inverse entre la consommation de vitamine D et l'incidence du diabète de type 2 par diminution de la production d'insuline. Du point de vue physiopathologique, on a pu montrer l'existence d'un effet de la vitamine D sur les monocytes , les macrophages et les lymphocytes T et B exprimant le VDR . On ne sait pas dans quelle mesure des cofacteurs inconnus ici aussi jouent un rôle dans ces phénomènes ; on ne dispose pas de suffisamment de données (Franzini, 2009).

1.3.5. Vitamine D et diabète de type 1

Les cellules B pancréatiques possèdent également des récepteurs de la vitamine D , laquelle est indispensable pour la production et la sélection normale d'insuline . Il est par ailleurs apparu que le traitement de cellules B avec la forme 1,25(OH) 2D inhibe la sécrétion de protéines néfastes qui contribuent à la destruction de ces cellules (Baeke *et al.*, 2009).

Il semble également que la substitution en vitamine D au cours de la grossesse et durant la petite enfance diminue l'incidence de diabète de type 1 (Franzini, 2009).

Chapitre 2. Matériels et méthodes

2.1. Population étudiée

La population étudiée a été composée de 30 enfants et adolescents atteints de DT1 inaugurale (14 garçons, 16 filles ; âge 12.87 ± 1.21 ans), hospitalisés au service de pédiatrie de E.S.H de Tlemcen et d'autres cas ambulatoires au centre médicale de Sidi Shaker de Tlemcen et 30 contrôles (13 garçons, 17 filles ; âge 13.39 ± 0.51). Le questionnaire englobe plusieurs questions posées aux patients et à leur parents comprenant des données démographiques, la date de diagnostic, l'aspect physique, et les habitudes alimentaires.

2.2. Etude épidémiologique

2.2.1. Questionnaire individuel

La collecte d'information des patients atteints de diabète de type 1 et des contrôles a été recueillie à l'aide d'un questionnaire portant sur les paramètres épidémiologiques que sont l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), les paramètres environnementaux qui sont le phototype, la durée d'exposition au soleil.

2.2.2. Questionnaire et l'enquête alimentaire

Une enquête alimentaire a pour but de recueillir les enseignements sur l'état nutritionnel d'une population donnée. La méthode la plus utilisée pour évaluer les apports alimentaires des populations est le rappel alimentaire des 24h. Cette évaluation de l'état nutritionnel a pour but de définir si l'alimentation est quantitativement et qualitativement correcte, donc identifier des déficits d'apports vitaminiques.

Nous avons proposés 30 rappels des 24h pour chaque patient et contrôle et on leur a demandé de noter les aliments et les boissons consommés sur une période d'un mois. Ce questionnaire permet de détailler la consommation et la quantité de tous les aliments de la saison au cours des 6 repas de la journée (petit déjeuner, collation de la matinée, le déjeuner, collation de l'après midi, le dîner, la collation après dîner) (Annexe B).

2.2.3. Traitements des données

Après le recueil des données, les aliments consommés sont convertis en énergie et en nutriment par l'utilisation d'un logiciel intégrant la composition des aliments consommés (Nutrilog version 2.31). Les calculs pour la consommation moyenne en éléments nutritifs ont été réalisés en utilisant la base de données alimentaire française.

Ce logiciel permettra de connaître : L'apport énergétique quotidien, la consommation journalière globale de protéines, de lipides, et de glucides et l'apport en micronutriments et les vitamines.

Chapitre 3. Résultats et interprétation

3.1. Analyse Statistique

Le logiciel SPSS 16.0 a été utilisé pour toutes les analyses statistiques. La comparaison de moyennes entre deux groupes a été réalisée par le test-t de Student. Les données ont été présentées sous forme de valeurs \pm erreur standard de la moyenne. La relation entre deux variables a été effectuée par le test de Pearson ou Spearman. La valeur de $p < 0,01$ a été comme statistiquement très significative.

3.2. Apport alimentaire en vitamine D chez la population étudié

Tableau 3.1 : Apport alimentaire en vitamine D chez les patients diabétiques de type 1 et des contrôles

Variable	Contrôles	Patients diabétiques de type 1	P
Vitamine D	1,76 ; \pm 0,21	0,81 ; \pm 0,13	0,000

Les résultats de la comparaison entre patients atteints de diabète de type 1 et contrôles pour l'apport alimentaire en vitamine D sont représentés dans la figure 3.1 :

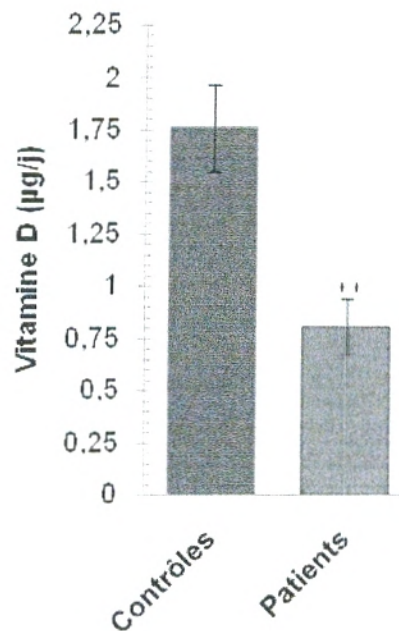


Figure 3.1. Teneur nutritionnelle en vitamine D quotidienne chez les enfants diabétiques de type 1 et chez les contrôles sains. ** $p < 0,01$.

D'après l'analyse des données il y a une différence très significative pour l'apport en vitamine D ($p < 0,01$). Selon la figure 3.1 l'apport de la vitamine D chez les patients atteints de diabète de type 1 est de $0,76 \mu\text{g/j}$, elle est en dessous de celle des contrôles qui est égale à $1,75 \mu\text{g/j}$.

Chapitre 4. Discussion

Le diabète de l'enfant (DT1) est le plus souvent insulino-dépendant et résulte de la destruction auto-immune des cellules pancréatiques insulinosécrétrices. L'incidence de ce diabète infantile est en augmentation depuis ces quinze dernières années (Bouhours et Coutant., 2005).

Cependant les connaissances sur la vitamine D ont beaucoup progressé ces dernières années. La vitamine D ne peut plus être considérée comme uniquement nécessaire à la prévention du rachitisme/ostéomalacie mais de très nombreuses données épidémiologiques et expérimentales sont en faveur d'un rôle dans la prévention de nombreuses affections (certains cancers et maladies auto-immunes notamment le diabète de type 1) (Cavalier et Souberbielle, 2009).

Ce travail consiste en une étude prospective qui se base sur l'apport alimentaire en vitamine D sur une population atteinte du diabète de type 1, et des contrôles sains.

Notre enquête alimentaire a pour but de démontrer l'évidence d'une relation entre vitamine D et DT1, qui est une relation certainement liée aux propriétés immunomodulatrices de la vitamine D.

D'après les résultats obtenus l'apport alimentaire en vitamine D est très significativement plus faible chez les patients diabétiques de type 1, comparés aux témoins et selon la littérature une carence en vitamine D a été associée à plusieurs maladies auto-immunes tels que le diabète de type 1 (Ritterhouse *et al*, 2011).

Des études expérimentales *in vitro* et *in vivo* ont montré chez les animaux que l'administration de vitamine D semble empêcher le développement du diabète de type I. En effet, la vitamine D pourrait agir comme agent immunosuppresseur réduisant la prolifération anormale de lymphocytes et la production de cytokines (médiateurs de l'inflammation) au niveau du pancréas, dans les maladies auto-immunes. Cette hypothèse semble se vérifier chez l'homme grâce à l'étude réalisée auprès de 10 366 enfants nés en 1969 en Laponie et dans le Nord de la Finlande (région d'Oulu). (Dans ces régions, il y a seulement 2 heures de soleil par jour en décembre contre 23 heures en juin).

Ces nourrissons ont été suivis jusqu'en 1997. La présence de diabète a été diagnostiquée chez 81 d'entre eux. Pour les enfants qui avaient quotidiennement 2000 UI de vitamine D pendant leur première année, le risque de développer un diabète de type I avant l'âge de 30 ans était réduit de 78 %. Les enfants chez lesquels on soupçonnait la présence de rachitisme présentaient quant à eux, trois fois plus de risques de développer un diabète que des enfants en bonne santé.

Un enfant en Finlande a environ 400 fois plus de risques de présenter un diabète qu'un enfant au Venezuela. En ce qui concerne les jumeaux homozygotes, la concordance est faible, ce qui

suggère qu'en dépit des prédispositions génétiques, les facteurs environnementaux sont importants.

L'ensemble de ces observations suggère que le développement d'un diabète de type I peut être accru par une faible consommation de vitamine D chez les enfants porteurs d'un gène de sensibilisation pour ce type de diabète (Souberbielle *et al*, 2012).

Ces observations est confirmées par C.S.Zipitis en s'appuyant sur les résultats d'une méta-analyse regroupant des cas témoins et des cohortes dont 5 présentaient des critères d'inclusion satisfaisants. Une supplémentation en vitamine D protégerait contre le développement d'un diabète de type I (Souberbielle *et al*, 2012).

Ces auteurs souhaitent cependant que soient développées des études contrôlées, randomisées pendant une longue période, qui s'appliquent à un plus grand nombre de sujets. Le protocole devrait être rigoureusement défini, en particulier en ce qui concerne la forme de la vitamine D et les doses administrées, afin d'éviter le développement d'une hypervitaminose, qui aurait pour conséquence des dépôts anormaux de calcium dans les tissus comme les reins, les vaisseaux sanguins, le coeur et les poumons, la dose de vitamine D prescrite étant équilibrée vis à vis de ses actions sur l'os et sur la glycémie.

On retrouve, d'autre part dans la littérature de nombreuses relations entre vitamine D et diabète :

- La vitamine D stimule l'expression du récepteur de l'insuline et le transport de glucose en réponse à l'insuline. Ces résultats fournissent la preuve que la vitamine D3 agit comme stimulateur génomique de la réponse insulinaire dans le contrôle du transport du glucose, chez des personnes en bonne santé.
- La vitamine D3 active directement le peroxisome proliferator receptor δ dans les muscles et le tissu adipeux régulant ainsi les sources énergétiques d'origines lipidique et glucidique.
- La vitamine D3 maintient l'homéostasie calcique essentielle dans le processus cellulaire de réponse à l'insuline, dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. Deux études contrôlées randomisées en double aveugle ont montré que la vitamine D3 améliore la sensibilité post prandiale à l'insuline chez les sujets susceptibles de présenter une insulino-résistance. (Souberbielle *et al*, 2012).

Il existe un lien entre la carence en vitamine D et l'augmentation du risque de diabète de type 1 et d'autres maladies autoimmunes chez les êtres humains et les animaux. Les souris non obèses souffrant d'une carence en vitamine D et de diabète développent le diabète de type 1 plus tôt et présentent une évolution plus grave de la condition que celles affichant des niveaux adéquats de vitamine D. Ces résultats viennent confirmer des données épidémiologiques ayant mis en évidence une multiplication par trois du diabète de type 1 en cas de carence en vitamine D en

début de vie. En conséquence, des liens ont pu être établis entre des zones géographiques et l'exposition correspondante au soleil et l'incidence de diverses maladies autoimmunes. A la vue de ces divers éléments, la prévention de la carence en vitamine D, en particulier en début de vie, est vivement recommandée (Baecke et al ; 2009)

Chapitre 5. Conclusion et perspectives

Les données récentes sur les effets de la vitamine D notamment sur le système immunitaire ont fait reconsidérer le bien fondé des recommandations en vitamine D. Elles donnent des arguments supplémentaires en faveur des stratégies de prévention de certaines maladies autoimmunes comme le DT1. Ces nouvelles données suggèrent aussi qu'un apport plus élevé en vitamine D pourrait réduire le risque de DT1 qui apparait dans l'enfance.

Au terme de notre étude préliminaire et dont l'objectif est de montrer le niveau de l'apport alimentaire en vitamine D chez enfants diabétiques de type 1. A la lumière de nos résultats, il a été constaté une diminution de l'apport de la vitamine D au début de la maladie.

Chapitre 6. Références bibliographique

A

Aribi M. Autoimmunity and Immunotherapy of Type 1 Diabète. In: David Wagner, dir. Type 1 diabete pathogenesis genetics and immunotherapy. Croatia : In Tech ; 2011. 1-660.

B

Bachetta J, Ranchin B, Dubong L, Cochat P. Vitamin D revisited: A cornerstone of health?. 2010. 21-27. Elsevier Masson.

Baeke F et al. le diabète et la promesse d'un rôle préventif et thérapeutique pour la vitamine D. 2009, Juin ; 2 :35-37.

Bahri L, Sanhaji L, Tayeb Z, et al. Vitamine D et immunité. Revue marocaine de rhumatologie. 2013; 23 : 30-6.

Baudry C, Brezellec H. Microbiologie-immunologie. 2^{ème} édition. France : Wolters Kluwer ; 2006.

Boettler, T. Von Herrath M. Immunotherapy of type 1 diabetes--how to rationally prioritize combination therapies in T1D. *International Immunopharmacology*. 2010, Dec; 12 : 1491-1495.

Boudiba Assia, Mimouni –Zerguini Safia. Improving care and prevention for people with diabetes in Algeria. *Diabete voice*, 2008; 53: 19-21.

Bouhour N et Coutant R. Clinique et diagnostic du diabète de l'enfant. EMC-Pédiatrie. 2005 ; 2 : 220-242.

Bouvard B, Annveiller C, Sallé A, Beauchet O, et al. Les effets extra-osseux de la vitamine D: faits, questions et controverses. *Revue du rhumatisme*. 2010 ; 77S: A18-A25.

Briot K, Audran M, Cortel B et al. Vitamine D : effets osseux et extra-osseux recommandation de bon usage. *Presse Med*. 2009 ; 38 : 43-54 . Elsevier Masson.

Briot K. Réflexion rhumatologique, dossier vitamine D N°128 Avril 2010 Tome 14 Service de Rhumatologie. Hopital Cochin. 75014 Paris.

C

Cavalier E et Sourberbielle J-C. La vitamine D : effets « classiques », « non classiques » et évaluation du statut du patient. Médecine Nucléaire. 2009, Jan ; 33 :7-16.

Chapel H, Haney M, Misbah S, Snowden N. Immunologie Clinique. 4ème édition.Bruxelles: de boeck; 2004.

D

De Franco A L, Locksley R M, Robertson M. Immunité. Bruxelles : de boeck. 2009.

Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I. Fondements de l'immunologie. Bruxelles : de boeck ; 2008.

Dirlewanger M, Schwitzgebel V M, Hauschild M, Phan-Hug F. Diabète de l'enfant, de l'insulino-vers l'immunothérapie : une prise en charge globale du présent vers le futur. Rev Med Suisse. 2011; 7: 430-436.

Dubois-Lafrogue D, Timsit J. Diabète de type 1 et environnement. Médecine/science. 2000, Oct ;16 : 1045-50.

Du Cheyron D, Lucidarme O. La vitamine D : une nouvelle cible pour les réanimateurs. Réanimation. 2011, Mar ; 20:327-34.

Dutau G, et Lavaud F. Vitamine D, immunité, asthme et symptômes d'atopie. Revue française d'allergologie. 2012 ; 52 : S10-S18.

E

Espenosa E et Chillet P. immunologie. Paris : Ellipses ; 2006.

F

Fédération internationale de diabète. Plan mondiale contre le diabète. 2011; 1-28.

Filippi C M et von Herrath M G. Viral Trigger for Type 1 Diabetes. Américain diabète association. 2008, Nov ; 57(11): 2863–2871.

Franzini C, Wertli M. Vitamine D- Ses effets moins connus. Medizinische Poliklinik Kantonsspital Winterthur. Forum Med Suisse. 2009 ; 9 (13) : 260-264.

G

Gaillard O et Desbène C. Caractéristiques immunoanalytiques des vitamines D (formes 25(OH) D et 1,25(OH) 2D) :Immunoanalytical characteristics of vitamin D (25(OH) D and 1,25(OH) 2D). Immuno-analyse et biologie spécialisée. 2013 ; 28 : 84-90.

Genetet N. Immunologie. 4^{ème} édition. Paris : éditions médicales internationales. 2002.

Goldsby R, Kindt T, Osborne B. Immunologie le cours de Janis kuby. Paris : Dunod ; 2003.

Grimaldi A. Diabétologie. Faculté de medecine. Université Pierre et Marie Curie. 2000, Fév ; 1-142.

Grimaldi A. Traité de diabétologie. 2 ème édition. Paris : Flammarion ; 2009.

Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanach N, Boissier M-C. Vitamine D et inflammation. Revue du Rhumatisme. 2010. Publié Par Elsevier Masson.

K

Kajander, M., Moltchanova, E., Libman, I., LaPorte, R. & Tuomilehto, J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000, Oct; 10: 1516-1526.

Kamoun A H, Hmida S, Smaoui N, Kaabi H, et al. Étude de l'association entre diabète type 1 et polymorphisme du gène CTLA-4 dans une population tunisienne. *PatholBiol*. 2001, Jan; 49: 794-8.

Kessler L. Human pancreatic islet transplantation in type 1 diabetes. State of this art. *Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique*, 2010, Oct; 10 : 589-596.

L

Letonturier P. Immunologie. 7ème édition. Paris: Masson; 2001.

M

Mallet E. We thought everything had been said about vitamin D, but deficiency still exists and it is not only bone effects. CHU Charles-Nicolle, Rouen et centre de référence des maladies rares du calcium-phosphore, France. Elsevier Masson. 2010.

Michel Petit J, Altman J-J, Belon J P. Endocrinologie et diabétologie. Paris : Masson ; 2005.

Miossec P. Pathologies auto-immunes Aspect épidémiologique diagnostiques et principe de traitement. La revue de praticien. 2004 ; 54 : 2187-2193.

Mistretta V I, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C, et Cavalier E. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? La revue de médecine interne. 2008, Avr ; 29 : 815-20.

Morel A, Lecoq G, Jourdain-Menninger. Evaluation de la prise en charge de diabète. Inspection générale des affaires sociales. 2012, Avr ; 1-249.

O

Ongagna J et Sapin R. Diabète de type 1 et auto-immunité. Biotribune. 2004, Mars ; 9 :42-43.

P

Patterson, C.C., Dahlquist, G.G., Gyürüs, E., Green, A., Soltész, G. & EURODIAB Study Group. Incidence trends for childhood type 1 diabetes in Europe during 1989-2003 and predicted new cases 2005-20: a multicentre prospective registration study. *Lancet*, 2009, juin; 9680 : 2027-2033.

perlemuter L, Sélan J L, De l'hortet C. Diabète et maladie métaboliques. 4^{ème} éditions. Paris : Masson ; 2003.

R

Régent A, Bussone G, Kaveri S V, Mouthon L. Auto-immunité humorale et cellulaire : de la physiologie à la pathologie. La Revue de médecine interne. 2009 ; 30 : 1-8.

Rey J, Olive D, Sébahoun G, O'Callaghan T, Costello R T .Les effecteurs cytotoxiques : données récentes. Bull Cancer. 2005, Sept; 92(11) : 935-43.

Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and inpatients with systemic lupus erythematosus. AnnRheum Dis. 2011 Sep;70 (9): 1569-74.

Rodier M. Le diabète de type 1. Endocrinologie - CHU – Nîmes. Médecine Nucléaire - Imagerie fonctionnelle et métabolique. 2001 ; 2 :95-101.

S

Schoindrea Y, Terrier B, Kahn J-E, et al. Vitamine D et auto-immunité. Première partie : aspects fondamentaux. La Revue de médecine interne. 2012 ; 33 : 80-86.

Schoindrea Y, Terrier B, Kahn J-E, et al. Vitamine D et auto-immunité. Deuxième partie : aspects cliniques. La Revue de médecine interne. 2012 ; 33 : 87-93 .

Soltész G, Patterson CC, Dahlquist G, EURODIAB Study Group. Worldwide childhood type 1 diabetes incidence_what can we learn from epidemiology? Pediatr Diabetes, 2007; 8: 6-14.

Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, Cavalier E, Cornier C. Update on vitamine D and evaluation of vitamin D statuts. Published in : Annales d'encrinologie. 2008 ; Vol 69.

Souberbielle Y, Duhamal J.F, Lapillonne A, Godeau P, Tron F, Menkès J, et al. Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D Rapport, conclusions et recommandations. ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE. Mai 2011 – Février 2012. 40.

T

Tissandié E, Guéguen Y, Lobaccaro J-M-A, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. Médecine/Science. 2006 , Déc ; 22 : 1095-100.

V

Vija L, Farge D, Gautier J-F, Vexiau P, Dumitrache C, Bourgarit A, Verrecchia F, et Larghero J. Mesenchymal stem cells: Stem cell therapy perspectives for type 1 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 2009, Avr; 2 : 85-93.

Vuitton D A. Immunologie. France: Pradel; 2009.

W

Wagner D. The role of T cells in type 1 diabetes .In: David Wagner, dir. Type 1 diabete pathogenesis genetics and immunotherapy. Croatia: In Tech; 2011. 1-660.

Wild S, Roglic G, Green A, Sicree, R. & King H. Global prevalence of diabetes:estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004, Mai; 5: 1047-1053.

Y

Youn W et Sook H. Autoimmune Destruction of Pancreatic b Cells.American Journal of Therapeutics. 2005; 12: 580-591.

ANNEXE A

QUESTIONNAIRE

Code :

Date de l'enquête :

Service :

Malade : (hospitalisé)....., (ambulatoire).....

N° du dossier médical.....

1. DONNES DEMOGRAPHIQUE ET ASPECT PHYSIQUE :**1.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES :**

Nom : Prénom

Sexe :(Masculin)....., (Féminin).....

Age :

Date & lieu de naissance :

Résidence:.....

Ethnie :

Groupe sanguin :

1.2. ASPECT PHYSIQUE :

Poids (kg) :

Taille (cm) :

Indice de masse corporelle (IMC = kg/m^2) :

Pratiquez-vous une activité sportive ? : (oui).....(non).....

Avez-vous perdu ou gagez du pois dernièrement : (oui)....., (non).....

Combien ? :

Obésité : (oui), (non).....

La couleur de votre peau ? :

Troubles neurologiques (oui).....,(non).....

Greffé : (oui).....,(non).....

2. DIAGNOSTIC:

2.1. HISTOIRE DE LA MALADIE ET DIAGNOSTIQUE CLINIQUE :

Age du diagnostique :

Symptômes précédent le diagnostique :

Acidocétose ou une réaction à l'insuline : (oui)..... ; (non).....

Date de la première injection de l'insuline :.....

Doses et type d'insuline.....

Habitude alimentaires : (riche en glucide)....., (riche en lipides).....,
(riche en protéines).....,(équilibrée) :.....

Intolérance à un aliment particulier.....

Avez-vous l'habitude de sauter un repas ? (oui).....(non).....

vos habitudes alimentaires sont elles influencées par votre état physique ? (oui).....(non).....

Prenez vous des aliments riche en vitamine D?

(poisson, graisse, lait, œufs, fromage,céréales) :(oui).....(non).....

Prenez vous des suppléments alimentaires (vitamine D)?

(oui).....(non).....

Les quels ?

Habitez vous dans un endroit : (humide).....(ensoleillé)

Pendant combien de temps exposez vous au soleil par jour ? : 5mn 10mn.....

15mn..... 30mn.....

Plus.....

Tabagisme : (oui).....(non).....

Alcoolisme : (oui)....., (non).....

Stress : (oui)....., (non).....

Infection : (oui)....., (non).....

Inflammation : (oui)....., (non).....

Problèmes particuliers : (oui).....(non).....

Les quels ?

2.2. HISTOIRE DU DIABETE DE TYPE 1 DANS LA FAMILLE :

Nature de la parenté : (première degré) (collatérale).....

Sexe : (masculin).....(féminin).....

État diabétique

Décédé : (oui).....(non).....

ANNEXE B

Pr N. Mesli, Service d'hématologie-CHU-TLEMCEN.

Code :

Pr. M. Aribi. Laboratoire de biologie moléculaire appliquée et immunologie nouveau-pôle

Université de TLEMCEN.

Enquête diététique d'évaluation de la consommation alimentaire quotidienne.

Etude prospective dans la région de TLEMCEN.

Patient : M

né(e) le :

Le : / /	Menu précis	Quantités
Petit déjeuner Lieu : Heure : Pensez aux boissons		
Matinée Lieu : Heure : Pensez aux boissons		
Déjeuner Lieu : Heures Pensez aux graisses d'ajout au sel et aux boissons.		

Le : / /	Menu précis	Quantités
Après –midi Lieu : Heure : Pensez aux boissons		
Dîner Lieu : Heure : Pensez aux graisses d'ajout au sel et aux boissons		
Soirée et nuit Lieu : Heure Pensez aux boissons		

**Apport alimentaire de la vitamine D chez les enfants diabétiques de type 1.
SALAH Asma et SEBAA Bouchra, DES Biochimie, UAB-TLEMCCEN, 2013.**

Résumé

Introduction : le diabète de type 1 (DT1) est la conséquence d'une carence de l'insulinosécrétion due à la destruction spécifique des cellules β des îlots de Langerhans par un processus autoimmun .

Objectif : étudier l'apport alimentaire chez les enfants diabétiques de type 1 d'une atteinte récente.

But : montrer le rôle immuno-modulateur de vitamine D dans le processus d'autoimmunité au cours de DT1.

Matériels et méthodes : La population étudiée a été composée de 30 enfants et adolescents atteints de DT1 inaugurale (14 garçons, 16 filles ; âge 12.87 ± 1.21 ans), hospitalisés au service de pédiatrie de E.S.H de Tlemcen et d'autres cas ambulatoires au centre médicale de Sidi Shaker de Tlemcen et 30 contrôles (13 garçons, 17 filles ; âge 13.39 ± 0.51). L'enquête alimentaire est déterminée par la méthode des rappels des 24heures.

Résultats : les résultats de la comparaison entre patients et contrôles indiquent que l'apport alimentaire en vitamine D chez les patients diabétiques de type 1 sont très significativement diminués (faibles)($p < 0.01$) par rapport aux contrôles.

Conclusion : Un faible apport alimentaire en vitamine D pourrait augmenter le risque du DT1.

Mots clés : diabète de type 1 , autoimmunité , vitamine D.

Abstract

Introduction: Type 1 diabetes (T1D) is the result of a deficiency of insulin due to the specific destruction of β cells in the islets of Langerhans by an autoimmune process.

Objective: Try to study food intake in children with diabetes type 1 a recent achievement.

Aim: to show the immunomodulatory role of vitamin D in the process of autoimmunity in T1D.

Materials and methods: 30 children and adolescents T1D patients (14 boys, 16 girls, age 12.87 ± 1.21 years) and 30 healthy control subjects (13 boys, 17 girls, age 13.39 ± 0.51), were recruited for a prospective case-control at the Pediatrics Departement of Tlemcen EHS.

Results: The results of the comparison between patients and controls suggest that dietary intake of vitamin D in patients with type 1 diabetes are significantly reduced (low) ($p < 0.01$) compared to controls.

Conclusion: A low dietary intake of vitamin D may increase the risk of T1D.

Keywords: Type 1 diabetes, autoimmunity, vitamin D.

ملخص

مقدمة: مرض السكري نوع 1 (T1D) هو نتيجة لنقص الأنسولين بسبب تدمير الخلايا β في جزر لانجرهانز عن طريق عملية المناعة الذاتية

الهدف: في محاولة لدراسة الاستهلاك الغذائي في الأطفال الذين يعانون من داء السكري من النوع 1.

الغرض: لإظهار دور المناعة من فيتامين D في عملية المناعة الذاتية في داء السكري 1.

المواد والطرق: 30 مريض من الأطفال والمراهقين مع داء السكري من النوع 1 و 30 شخصا من الأصحاء لخدمة طب الأطفال تلمسان. يتم تحديد المسح الغذائي من خلال طريقة تذكير 24 ساعة.

النتائج: نتائج المقارنة بين المرضى وضوابط تشير إلى أن المتحصلات الغذائية من فيتامين (د) في المرضى الذين يعانون من داء السكري من النوع 1 منخفضة بشكل كبير مقارنة مع الأصحاء.

الخلاصة: المدخول الغذائي منخفض من فيتامين (د) قد يزيد من خطر T1D.

كلمات البحث: مرض السكري نوع 1، المناعة الذاتية، وفيتامين D.