

Année universitaire 2012-2013

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marine VIVIEN

née le 5 novembre 1988 à Angers (49)

**LE DIABÈTE DE TYPE 2
ET LE DÉFICIT EN VITAMINE D**

soutenue publiquement le 30 mai 2013

JURY :

Présidente :	Madame Françoise FOUSSARD
Directeur :	Monsieur Gérald LARCHER
Membres :	Monsieur Fabrice DETALLANTE
	Monsieur François COGNÉE





université
angers

UFR SCIENCES
PHARMACEUTIQUES
ET INGÉNIERIE DE LA SANTÉ

Année universitaire 2012-2013

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Marine VIVIEN

née le 5 novembre 1988 à Angers (49)

**LE DIABÈTE DE TYPE 2
ET LE DÉFICIT EN VITAMINE D**

soutenue publiquement le 30 mai 2013

JURY :

Présidente : Madame Françoise FOUSSARD
Directeur : Monsieur Gérald LARCHER
Membres : Monsieur Fabrice DETALLANTE
Monsieur François COGNÉE



Département Pharmacie

16, Boulevard Daviers - 49045 ANGERS Cedex - Tél. : 02 41 22 66 00 - Fax : 02 41 22 66 34



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée Marine VIVIEN

déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature :

PROFESSEURS

Discipline

BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie
BOUET Gilles	Chimie Physique Générale et Minérale
BOURY Franck	Biophysique
CALENDA Alphonse	Biologie Moléculaire - Biotechnologie
DUVAL Olivier	Chimie Thérapeutique
FOUSSARD Françoise	Biochimie Générale et Clinique
JARDEL Alain	Physiologie
LAGARCE Frédéric	Pharmacotechnie-Biopharmacie
MAHAZA Chetaou	Bactériologie - Virologie
MARCHAIS Véronique	Bactériologie et Virologie
MAURAS Geneviève	Biologie Cellulaire
MAURAS Yves	Toxicologie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale – Chimie analytique
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie
ROBERT Raymond	Parasitologie et Mycologie médicale
SAULNIER Patrick	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
SERAPHIN Denis	Chimie Organique
VENIER Marie-Claire	Pharmacotechnie

MAITRES DE CONFERENCES

ANNAIX Véronique	Biochimie Générale et Clinique
BASTIAT Guillaume	Biophysique pharmaceutique et biostatistiques
BAGLIN Isabelle	Pharmaco - Chimie
BATAILLE Nelly	Biologie Cellulaire et Moléculaire
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie et Pharmacocinétique
CLÈRE Nicolas	Pharmacologie
CORVEZ Pol	Sémiologie
DERBRE Séverine	Pharmacognosie

MAITRES DE CONFERENCES

DUBREUIL Véronique	Chimie analytique
ÉVEILLARD Matthieu	Bactériologie - Virologie
FAURE Sébastien	Pharmacologie Physiologie
FLEURY Maxime	Immunologie
GALLAND Françoise	Biophysique
GIRAUD Sandrine	Biologie moléculaire et cellulaire
GUILET David	Chimie Analytique
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie Organique
JOLIVET Jean-Paul	Biophysique
KHAN Mustayeen	Chimie Générale et Minérale
LANDREAU Anne	Botanique
LARCHER Gérald	Biochimie Générale et Clinique
LE RAY Anne-Marie	Valorisation des substances naturelles
LICZNAR Patricia	Bactériologie - Virologie
MALLET Marie-Sabine	Chimie Analytique et Bromatologie
MAROT Agnès	Parasitologie et Mycologie médicale
MILTGEN-LANCELOT Caroline	Management et gestion des organisations de santé
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie
OGER Jean-Michel	Chimie
PECH Brigitte	Pharmacotechnie
SCHINKOVITZ Andréas	Pharmacognosie
TRICAUD Anne	Biologie Cellulaire
A.H.U.	
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique
PRAG (Professeurs Agrégés)	
HANOTTE Caroline	Economie – Gestion
ROUX Martine	Espagnol
PRCE (Professeurs certifiés affectés dans l'enseignement supérieur)	
GENARD Nicole	Anglais
LECOMTE Stéphane	Anglais

*A Madame Françoise FOUSSARD ;
Merci d'avoir accepté la Présidence de ma thèse et de vous être rendue disponible.*

*A Monsieur Gérard LARCHER ;
Merci d'avoir dirigé ma thèse avec beaucoup de disponibilité, de rigueur
et d'attention. Merci pour vos critiques constructives et vos encouragements.*

*A Monsieur Fabrice DETALLANTE et Monsieur François COGNÉE ;
Merci d'avoir accepté avec enthousiasme d'être membre du jury de ma thèse.*

*A mes parents ;
Merci de m'avoir toujours soutenu et « supporté » pendant ce travail et pendant toutes ces
années d'études, qui me permettent aujourd'hui d'exercer le métier qui me passionne.
Je n'en serais pas là aujourd'hui sans toute votre aide et vos encouragements.
Merci d'avoir cru en moi. Je vous aime.*

*A ma sœur ;
Merci pour ton aide précieuse pour la correction et la relecture attentive de ma thèse.
Merci pour tes encouragements tout au long de mes études.*

*A mes grands-parents ;
qui ont toujours suivi mon parcours avec grand intérêt.*

*A toute ma famille, mes oncles, tantes, cousins et cousines ;
qui se sont toujours intéressés à mes études et qui m'ont toujours encouragé.*

*A Monsieur Pol CORVEZ ;
Merci pour votre aide précieuse lors de la mise en page de ce travail.*

A Anne-Sophie ;

Merci d'être à mes côtés. Merci pour tes encouragements et tes conseils qui m'ont permis de prendre le recul nécessaire pour me permettre d'avancer dans ce travail.

A Sébastien ;

Merci de m'avoir guidé dans le métier de pharmacien et de m'avoir donné l'envie de continuer dans cette voie. Merci d'être là dans les bons comme dans les mauvais moments.

Merci de m'avoir toujours encouragé.

A mes amis, Clémence, Aurélie, Amélie, Matthieu, Charlotte, Sandrine, Marie ;

Merci pour votre soutien et votre curiosité concernant ce travail.

Liste des figures

Figure 1 : Déformations du squelette observées au cours du rachitisme	16
Figure 2 : Formule développée plane de la vitamine D ₂ ou ergocalciférol	17
Figure 3 : Formule développée plane de la vitamine D ₃ ou cholécalciférol	17
Figure 4 : Origine endogène de la vitamine D ₃	20
Figure 5 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D	21
Figure 6 : Synthèse de vitamine D sous l'influence du rayonnement solaire en fonction de la latitude terrestre	22
Figure 7 : Action génomique de la vitamine D	24
Figure 8 : Rôles de la vitamine D sur le métabolisme phosphocalcique et sur les autres métabolismes	27
Figure 9 : Hyperparathyroïdie secondaire en fonction de la concentration en 25(OH)D.	29
Figure 10 : Absorption fractionnelle de calcium en fonction de 25(OH)D	30
Figure 11 : Répartition mondiale des concentrations en vitamine D des populations humaines	31
Figure 12 : Déficit en vitamine D chez les français	32
Figure 13 : Répartition mondiale et projections des populations diabétiques (20-79 ans)	39
Figure 14 : Distribution des différents types de diabète en France selon l'étude Entred (2007-2010)	40
Figure 15 : Prévalence du diabète traité par département français en 2009	41
Figure 16 : Réduction de l'insulinosécrétion dans le diabète de type 2	43
Figure 17 : Evolution de la contribution des différents substrats au cours de l'exercice musculaire	51
Figure 18 : Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l'1 α hydroxylase présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline sur des sections de pancréas humain.....	64
Figure 19 : Risque relatif de l'incidence du diabète de type 2 ajusté en fonction des apports en calcium et en vitamine D	65
Figure 20 : Effets de la vitamine D sur le transport du glucose en réponse à l'insuline sur des cellules traitées ou non par la vitamine D	66

Figure 21 : Glycémie et insulinémie mesurées lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale en fonction du statut vitaminique D	68
Figure 22 : Altération de la tolérance au glucose chez des souris mutantes à récepteur VDR non fonctionnel	70
Figure 23 : Polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D chez l'homme	70
Figure 24 : Effets néphroprotecteurs de la vitamine D	73
Figure 25 : Programme de prévention du mélanome	79
Figure 26 : Ventes unitaires d'Uvedose® de 2005 à 2011 d'après les données du laboratoire CRINEX	81
Figure 27 : Répartition des ventes d'Uvedose® par prescripteurs en fonction des spécialités d'après les données du laboratoire CRINEX	82
Figure 28 : Répartition des prescriptions d'Uvedose® en 2012 chez les patients femmes et hommes d'après les données du laboratoire CRINEX	82
Figure 29 : Répartition des ventes d'Uvedose® en 2012 en fonction de l'âge des patients d'après les données du laboratoire CRINEX	83

Liste des tableaux

Tableau I :	Apports nutritionnels conseillés en vitamine D pour la population française	18
Tableau II :	Sources alimentaires de vitamine D d'après la base de données Ciqual ...	19
Tableau III :	Formes médicamenteuses de la vitamine D	33
Tableau IV :	Principales complications chez les sujets obèses	49
Tableau V :	Définition du syndrome métabolique selon l'OMS (1998)	75
Tableau VI :	Indications pour le dépistage d'un déficit en vitamine D	76
Tableau VII :	Apports recommandés et apports maximaux d'après l'Endocrine Society	77

Abréviations

1,25(OH) ₂ D	Calcitriol
25(OH)D	Calcidiol
ADA	American Diabetes Association
ALD	Affections de Longue Durée
ARA II	Antagoniste des Récepteurs à l'Angiotensine II
BHT	ButhylHydroxyToluène
DEM	Dose Minimale Erythémale
HbA1c	Hémoglobine A1c, principale fraction glyquée
HGPO	HyperGlycémie Provoquée par voie Orale
HOMA	HOMeostatic Model Assessment
HPLC	Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance
HTA	HyperTension Artérielle
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Indice de Masse Corporelle
INCa	Institut National du Cancer
InVS	Institut de Veille Sanitaire
NF-KB	Nuclear Factor-Kappa B
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Pression Artérielle
PPAR _γ	Peroxisome Proliferator-Activates Receptor Gamma
PTH	ParaTHormone
RCP	Résumés Caractéristiques des Produits
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-Alpha
UI	Unité Internationale
VDR	Récepteur de la Vitamine D
VDRE	Eléments de Réponse à la Vitamine D

Table des matières

Liste des figures	7
Liste des tableaux	9
Abréviations.....	10
Introduction	14
Chapitre 1 : La vitamine D et ses variations pathologiques.....	15
1. Historique.....	16
2. Différentes formes de vitamine D	17
3. Sources de vitamine D	18
4. Synthèse	19
5. Métabolisme.....	20
6. Catabolisme.....	21
7. Facteurs influençant le statut en vitamine D	22
7.1. L'exposition au rayonnement solaire	22
7.2. Les facteurs cutanés	23
8. Rôles physiologiques	24
8.1. Régulation du métabolisme phosphocalcique	25
8.2. Autres fonctions de la vitamine D.....	26
9. Examens biologiques	28
10. Déficit.....	29
11. Supplémentation médicamenteuse en vitamine D	32
11.1. Indications pour une supplémentation en vitamine D.....	32
11.2. Médicaments disponibles	33
11.3. Correction d'une insuffisance en vitamine D.....	34
11.4. Maintien d'un statut vitaminique D optimal	35
11.5. Pharmacocinétique	35
11.6. Surdosage	35
11.7. Interactions médicamenteuses.....	36
Chapitre 2 : Le diabète de type 2.....	37
1. Définition	38
2. Epidémiologie	38
2.1. Le diabète dans le monde	39

2.2. Le diabète en France	40
3. Physiopathologie	42
3.1. Anomalies de l'insulinosécrétion	42
a) Anomalies fonctionnelles.....	42
b) Anomalies quantitatives des cellules β	44
3.2. Altération de l'insulino-sensibilité	44
a) Au niveau musculaire	45
b) Au niveau du tissu adipeux	46
c) Au niveau hépatique	46
3.3. Toxicité des dérivés glucidiques et lipidiques.....	47
a) Glucotoxicité.....	47
b) Lipotoxicité	47
4. Facteurs de risque.....	47
4.1. Composante génétique.....	47
4.2. Facteurs environnementaux	48
a) Surpoids et obésité	48
b) Alimentation	49
c) Activité physique	50
5. Complications	51
5.1. Complications aiguës	51
a) Acido-cétose diabétique.....	52
b) Coma hyperosmolaire	52
c) Acidose lactique.....	52
5.2. Complications chroniques	53
a) Rétinopathie	53
b) Néphropathie.....	53
c) Troubles cardiovasculaires.....	54
d) Neuropathie.....	55
6. Prise en charge	56
6.1. Recommandations actuelles	56
a) Recommandations nutritionnelles.....	56
b) Activité physique	58
c) Traitements médicamenteux	59

d) Prévention des complications	60
6.2. Education thérapeutique	62
Chapitre 3 : Relations entre déficit en vitamine D et diabète de type 2.....	63
1. Rôles de la vitamine D	65
1.1. Sur l'insulinosécrétion	65
1.2. Sur les effets périphériques de l'insuline.....	66
1.3. Sur les paramètres de l'homéostasie glucidique.....	68
1.4. Sur la composante inflammatoire du diabète de type 2.....	69
1.5. Sur la composante génétique du diabète de type 2.....	70
1.6. Sur les complications du diabète.	71
a) Complications cardiovasculaires	71
b) Effets néphroprotecteurs de la vitamine D.....	72
1.7. Points discutables	73
a) Données anthropométriques.....	74
b) Données biologiques	74
c) Variations des taux de vitamine D	75
d) Anomalies métaboliques	75
2. Perspectives thérapeutiques	76
2.1. Place de la vitamine D dans la prévention du diabète de type 2 et de ses complications	76
2.2. Point sur l'exposition aux UV	78
a) Recommandations sur l'exposition au soleil	78
b) Lampes UV	79
2.3. En pratique à l'officine	80
Conclusion.....	84
Bibliographie	85

INTRODUCTION

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

Dans ce contexte, il a été évoqué un lien entre la vitamine D et le diabète de type 2. En effet, cette vitamine pourrait interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insulinosécrétion, l'insulinorésistance et les paramètres de l'homéostasie glucidique. Elle pourrait également intervenir sur les complications du diabète de type 2. Cette notion récente permet une ouverture vers de nouvelles stratégies dans le traitement du diabète de type 2. Le diabète devient un véritable fléau car le nombre de personnes atteintes dans le monde est de 371 millions en 2012 et on estime à 552 millions le nombre de malades en 2030 dont 85 à 95% seront concernés par le diabète de type 2. D'où il ressort un besoin urgent d'une approche innovante dans la prévention et le traitement de cette pathologie. De récentes données épidémiologiques attribuent à neuf cas sur dix de diabète de type 2 de mauvais comportements alimentaires et habitudes de vie, eux-mêmes susceptibles d'être corrigés.

L'objectif de cette thèse est de réaliser une synthèse sur les liens mis en évidence dans de nombreux travaux de recherche entre le statut vitaminique D et le diabète de type 2, de décrire les effets de la vitamine D sur le diabète et ses complications en tenant compte du statut vitaminique des patients, et enfin d'étudier l'intérêt d'une éventuelle supplémentation en vitamine D des patients. La dernière partie concernera mon expérience de la pratique officinale dans ce cadre.

CHAPITRE 1 : LA VITAMINE D ET SES VARIATIONS PATHOLOGIQUES

1. Historique

Le rachitisme est une maladie de la croissance des os provoquant un ramollissement et des déformations du squelette (Fig. 1). C'est Francis Glisson, qui en 1650 traite pour la première fois du rachitisme dans un ouvrage médical. En 1822, Sniadecki, met en évidence le lien entre le rachitisme et une faible exposition au soleil. Cette pathologie sévissait chez les enfants des régions à la fois peu ensoleillées ou très ensoleillées mais trop protégés du soleil. En 1919, Mellanby reconnaît que l'huile de foie de morue est un traitement efficace montrant ainsi que le rachitisme est une pathologie de carence. C'est ainsi que l'on va soupçonner l'apport d'un facteur anti-rachitique lors de la consommation d'huile de foie de poissons de mer (thon, morue) ou d'une exposition prolongée au soleil. Ce facteur fut nommé vitamine D [1].

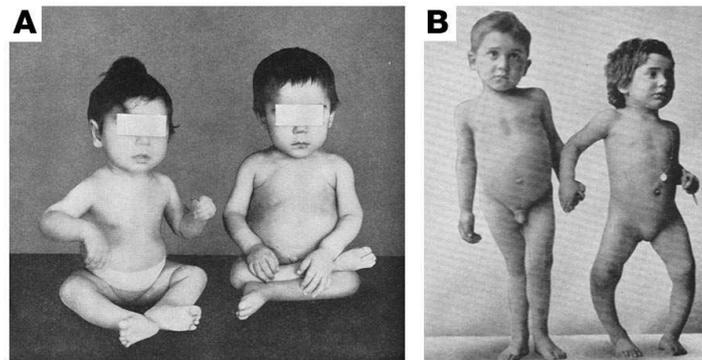


Figure 1 : Déformations du squelette observées au cours du rachitisme. (A) Enfants âgés de dix mois (sœur) et deux ans et demi (frère) montrant un élargissement des os du poignet et une posture typique du rachitisme. (B) Mêmes enfants quatre ans plus tard, montrant un retard de croissance et des signes cliniques classiques : genoux cagneux et jambes arquées ainsi que d'autres déformations du squelette [1].

En 1920, H. Steenbock et A.F. Hess débutèrent des travaux sur l'identification de la vitamine D avec l'aide d'A. Windaus. Ils démontrèrent que l'irradiation de l'ergostérol à des longueurs d'onde comprises entre 250 et 300 nm conduit à un produit ayant de fortes propriétés antirachitiques. Ce produit fut par la suite utilisé sous le nom de vitamine D₁ qui en fait, s'est révélé être un mélange de la véritable vitamine appelée vitamine D₂ (produit actif) et d'un stéréoisomère de l'ergostérol [2].

Dans les mêmes conditions d'irradiation, le cholestérol purifié ne montrait pas d'activité antirachitique. Il existe effectivement des différences structurales entre le cholestérol et l'ergostérol. Ce dernier comporte deux doubles liaisons conjuguées au niveau de la chaîne latérale du cycle B tandis qu'une seule est présente dans le cholestérol. C'est ainsi qu'en 1935, Windaus montra que "l'impureté photosensible" du cholestérol était le 7-déhydrocholestérol, et que ce dérivé possédait le même système de doubles liaisons conjuguées que l'ergostérol. Il fut admis que le 7-déhydrocholestérol était la véritable provitamine naturelle, dont l'irradiation solaire donnait la vitamine D₃ ou cholécalciférol. Il ne restait plus qu'à identifier la substance antirachitique contenue dans les huiles de foie de poissons. Ce fut le travail de H. Brockmann qui par technique chromatographique isola et identifia sans ambiguïté la vitamine D [3].

2. Différentes formes de vitamine D

La vitamine D ou calciférol existe sous deux formes :

- La première est la vitamine D₂, dérivant d'un stérol végétal nommé ergostérol d'où son nom d'ergocalciférol (Fig. 2). Elle peut être apportée par les médicaments lors d'une supplémentation en vitamine D;
- La deuxième forme est la vitamine D₃ ou cholécalciférol (Fig. 3), synthétisée au niveau de la peau après irradiation solaire du 7-déhydrocholestérol ou apportée par voie orale (alimentation ou médicaments).

Les vitamines D₂ et D₃ ont des activités différentes suivant les espèces animales. En revanche leur activité est similaire chez l'homme. Ainsi sous le terme de « vitamine D » sont regroupées les vitamines D₂ et D₃ pour apprécier le statut vitaminique D chez l'homme [4].

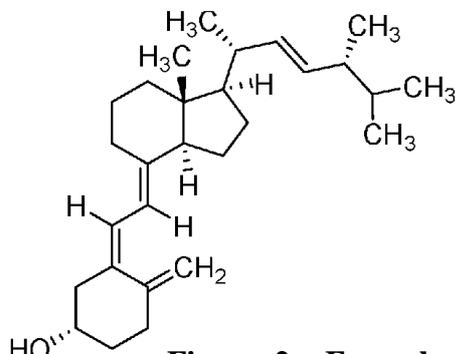


Figure 2 : Formule développée plane de la vitamine D₂ ou ergocalciférol.

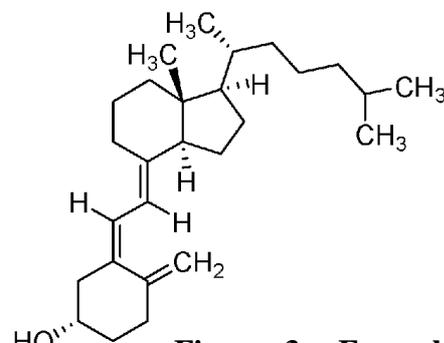


Figure 3 : Formule développée plane de la vitamine D₃ ou cholécalciférol.

3. Sources de vitamine D

La vitamine D de notre organisme provient pour les deux tiers d'une synthèse endogène et pour un tiers d'un apport exogène. Donc, contrairement aux autres vitamines, la source majeure de vitamine D n'est pas alimentaire. C'est pourquoi le terme de « vitamine » D est inapproprié, il faudrait plutôt la considérer comme une pro-hormone [4].

En France, il a été constaté que l'alimentation n'apporte que de 2 à 4 $\mu\text{g/j}$ de vitamine D, soit 80 à 160 UI/j [5]. Or, les besoins d'un adulte sont, à ce jour, estimés en moyenne à 10 $\mu\text{g/j}$, soit 400 UI/j. Dans le tableau I sont indiqués les apports conseillés en vitamine D selon les tranches d'âge. Ces valeurs ont été déterminées à partir de la population française. Par ailleurs, il existe des valeurs maximales qui correspondent aux apports conseillés dans le cas d'exposition solaire estivale insuffisante ou absente [6].

Tableau I : Apports nutritionnels conseillés en vitamine D pour la population française [6].

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

La plupart des aliments sont pauvres en vitamine D. Les sources alimentaires principales sont les poissons gras et, à un moindre degré, certaines viandes dont le foie d'animaux d'élevage, le beurre et les œufs (tableau II) [7].

Tableau II : Sources alimentaires de vitamine D d'après la base de données Ciqual.

Produits	µg/100 g
Huile de foie de morue	200
Saumon, hareng, anchois, pilchard	10-20
Sardine, truite arc en ciel, maquereau, margarine	8-12
Anguille, thon, huître, caviar, jaune d'œuf	3-8
Truite de rivières, limande, œufs de lompe	1,5-3
Rouget, foie de génisse et d'agneau, beurre, jambon, lard, pâté, champignons	0,6-1,5

Cependant, depuis 2001 l'ajout de vitamine D est autorisé dans le lait et produits laitiers frais de consommation courante (Arrêté du 11/10/2001, JO du 19/10/2001). Ces sources peuvent donc fournir un apport non négligeable aux personnes ne consommant par exemple peu de poissons gras [4].

4. Synthèse

La vitamine D est principalement d'origine endogène, synthétisée dans les couches profondes de l'épiderme. Le 7-déhydrocholestérol ou provitamine D s'accumule dans la peau et subit une réaction de photolyse sous l'action des rayonnements solaires Ultra-Violets (UV à 290-310 nm), qui produit de la prévitamine D (Fig. 4). Cette dernière s'isomérisse spontanément en vitamine D₃, qui libérée de la membrane plasmique rejoint la circulation sanguine. Après une exposition aux rayonnements UV, le pic sérique de vitamine D₃ est atteint en 24 à 48 heures, puis les concentrations déclinent de façon exponentielle avec une demi-vie de 36 à 78 heures. Etant une molécule lipophile, elle peut être stockée pour une utilisation ultérieure dans le tissu adipeux ce qui prolonge sa demi-vie de 2 mois.

En situation d'exposition intense au soleil, l'excès de prévitamine D et de vitamine D₃ formées est transformé en produits inactifs (Fig. 4). Ainsi il n'y a pas d'intoxication à la vitamine D suite à une exposition intense ou prolongée au soleil [8,9].

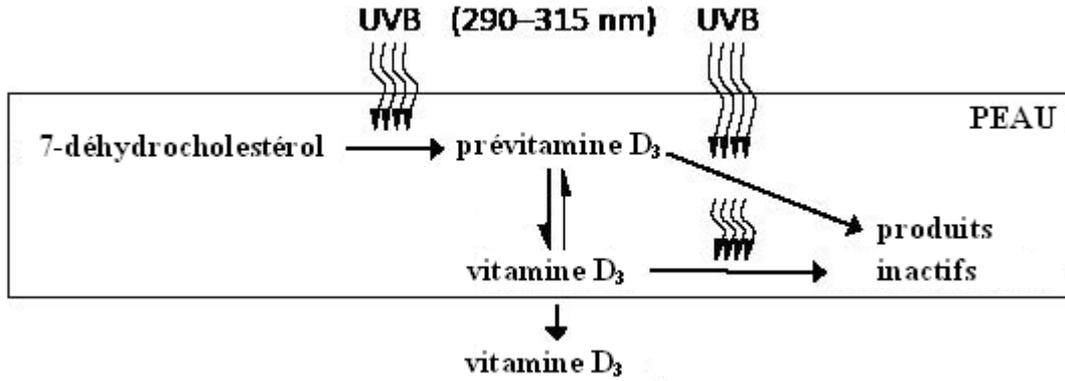


Figure 4 : Origine endogène de la vitamine D₃ [8].

5. Métabolisme

Qu'elle soit synthétisée par la peau ou apportée par l'alimentation normale ou par supplémentation, la vitamine D (D₂ ou D₃) est transportée dans le sang par une protéine porteuse (vitamin D Binding Protein ou DBP) jusqu'au foie où elle subit une première hydroxylation sur le carbone 25 donnant la 25-hydroxy-vitamine D ou calcidiol (25(OH)D) (Fig. 5). Cette 25(OH)D circule dans le sang (par la DBP) avec une demi-vie de l'ordre de 2 à 4 semaines. Elle est la forme de réserve de la vitamine D, se localisant principalement dans le tissu adipeux, le foie et le muscle.

Le calcidiol subit ensuite une deuxième hydroxylation au niveau des reins en 1,25(OH)₂D ou calcitriol qui est la forme active de la vitamine D (Fig. 5). Cette transformation se fait plus précisément au niveau de la membrane interne des mitochondries des cellules des tubules contournés proximaux, grâce à la 25(OH)D-1-alpha-hydroxylase. Cette enzyme est un complexe incluant un cytochrome P450 spécifique : CYP27B1. Au niveau de ce tubule contourné proximal le calcitriol induit un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse en inhibant la 25(OH)D-1-alpha-hydroxylase. Une production extra-rénale de calcitriol existe mais celui-ci ne participe pas au pool circulant. Il contribue plutôt à un apport local pour des cellules cibles proches des reins correspondant à un système de sécrétion autocrine/paracrine. La production quotidienne chez l'homme de la 1,25(OH)₂D est estimée entre 0,3 et 1 µg/j, avec une demi-vie dans le sérum d'environ 4 heures [5,8].

6. Catabolisme

Le catabolisme de la 25(OH)D et de la 1,25(OH)₂D s'effectue grâce à une enzyme à cytochrome P-450 (CYP24), la 24-hydroxylase dont l'activité aboutit à des produits biologiquement inactifs de la vitamine D : 24,25(OH)₂D et 1,24,25(OH)₃D (Fig. 5) [8].

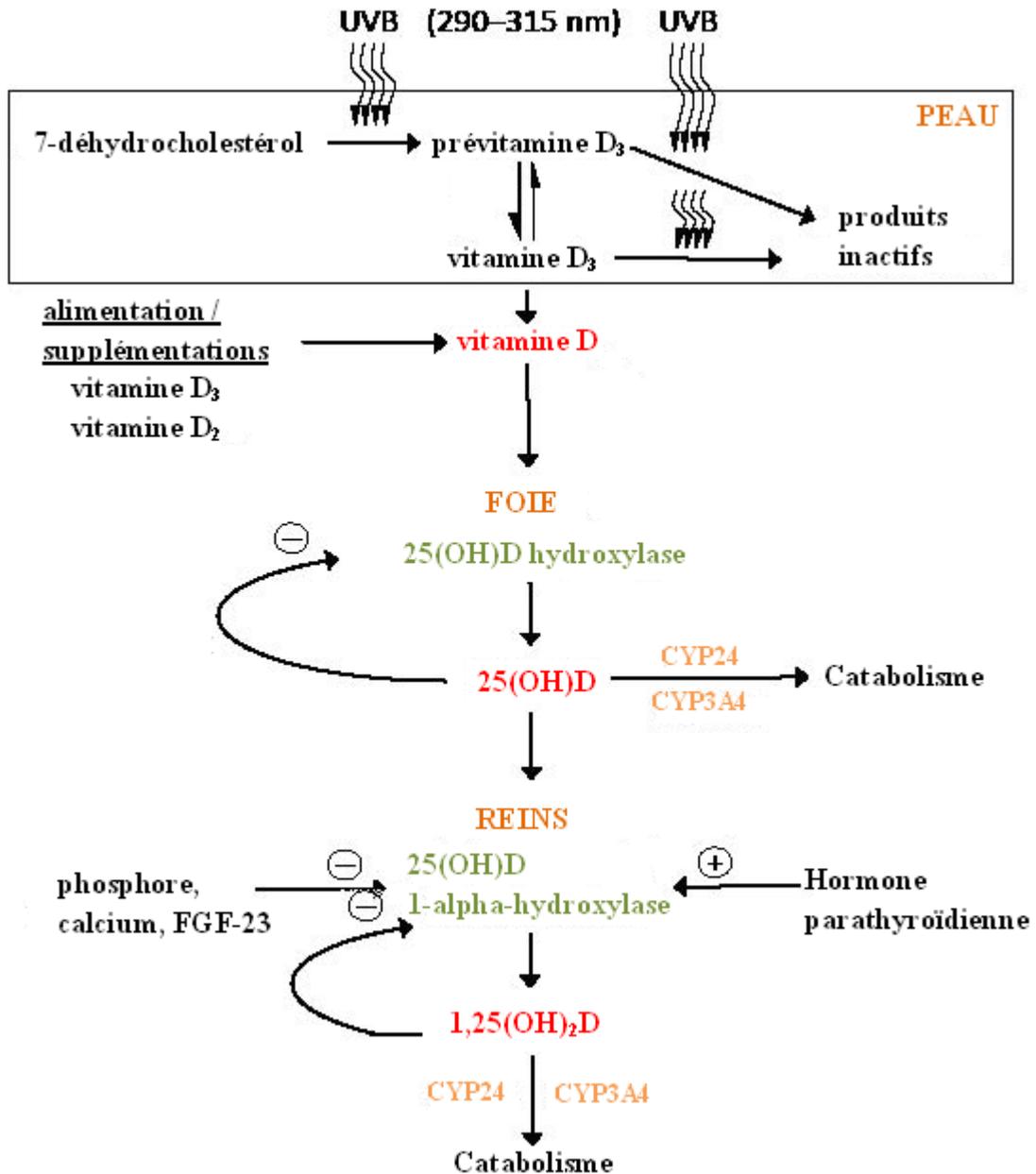


Figure 5 : Synthèse et métabolisme de la vitamine D [8].

7. Facteurs influençant le statut en vitamine D

7.1. L'exposition au rayonnement solaire

La production de vitamine D₃ est influencée par la quantité de rayonnement UVB pénétrant la peau. La saison, la latitude et l'heure du jour entraînent une modification de l'intensité du rayonnement UVB reçue par les personnes. Cette intensité doit être supérieure à 18 mJ/cm² pour être efficace. Or, elle n'est atteinte en France (latitude de 40°-50° Nord ou Sud) qu'entre les mois de juin et octobre d'où une fluctuation saisonnière importante. Pendant les mois d'hiver, les radiations sont moins intenses et de plus courtes durées. La synthèse de vitamine D₃ sera plus faible aux latitudes élevées car les radiations y sont moins intenses du fait de l'obliquité des rayons et d'une épaisseur d'atmosphère plus importante à parcourir [8] (Fig. 6).

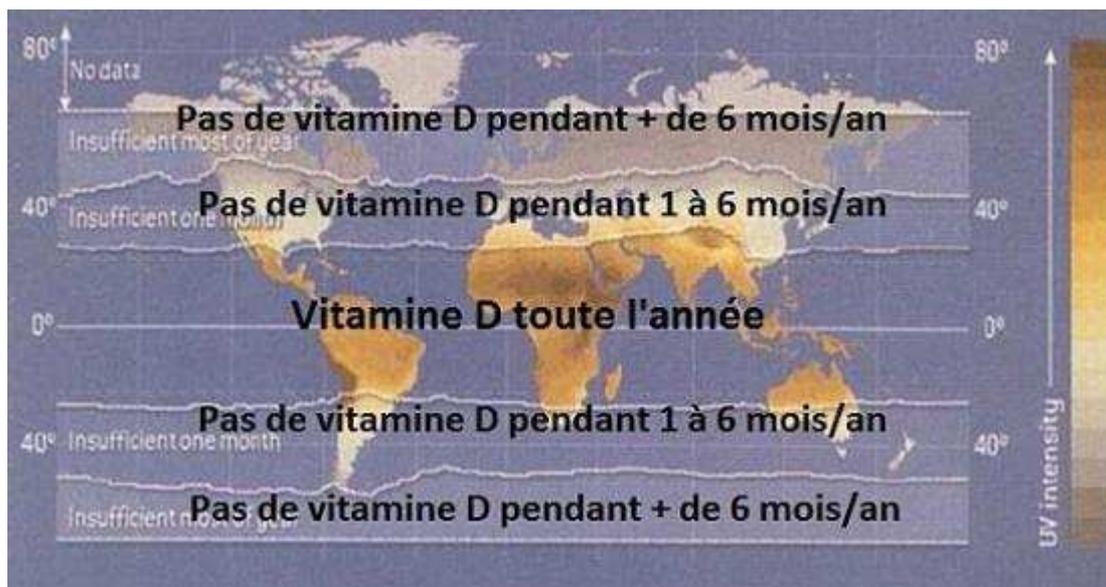


Figure 6 : Synthèse de vitamine D sous l'influence du rayonnement solaire en fonction de la latitude terrestre [10].

D'autres facteurs peuvent influencer l'intensité du rayonnement UV. En traversant l'atmosphère, les UVB sont absorbés, dispersés ou réfléchis par de nombreuses substances telles que l'oxygène, l'azote, les aérosols, la vapeur d'eau, les particules polluantes. Ainsi, le degré de pollution atmosphérique selon l'endroit considéré aura des répercussions notables sur la pénétration des UVB. Par exemple, dans un environnement typiquement urbain, le rayonnement de surface peut être réduit de 5% [8].

7.2. Les facteurs cutanés

Le port de vêtements couvrant et l'usage de crème solaire par un individu limitent le rayonnement solaire ce qui diminue sa production en vitamine D₃.

La surface corporelle exposée au soleil influence le statut vitaminique D d'une personne. Lors d'une exposition à 1 DEM (dose minimale érythémale) c'est-à-dire la dose de rayonnement induisant une coloration légèrement rosée de la peau 24 heures après l'exposition, la quantité produite de vitamine D serait équivalente à l'ingestion orale de 10 000 à 20 000 UI de cette substance. D'après l'AFSSE (Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale), la dose nécessaire et suffisante d'UVB pour une synthèse adéquate de vitamine D est largement inférieure à une DEM par semaine [11]. Selon Holick, une exposition quotidienne de quelques minutes de 25% de la surface corporelle (correspondant au visage, bras et jambes), et à une intensité de 25% de la DEM (dose retrouvée pendant les mois d'été) serait suffisante à une production optimale de vitamine D [12].

Le type de peau est également un paramètre influençant la production de vitamine D. La mélanine responsable de la pigmentation cutanée, présente en quantité plus importante dans les peaux les plus foncées, pourrait être en compétition avec le 7-déhydrocholestérol pour l'absorption des UVB. Ainsi, à situation identique, une peau noire devrait passer deux à dix fois plus de temps exposée au soleil qu'une peau blanche pour synthétiser la même quantité de vitamine D [8].

L'âge peut également influencer la synthèse de vitamine D. Il est fréquemment rencontré un déficit en vitamine D chez la personne âgée qui peut s'expliquer par divers facteurs : une diminution de la synthèse du précurseur en vitamine D (provitamine D), une exposition moins importante aux rayonnements solaires, une diminution des apports alimentaires en vitamine D (dénutrition) et une insuffisance rénale fréquemment retrouvée [8].

8. Rôles physiologiques

La forme active de la vitamine D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) se lie à un récepteur nucléaire, le VDR (Récepteur de la Vitamine D) puis l'ensemble se fixe sur une portion de l'ADN nucléaire appelée Elément de Réponse à la Vitamine D (VDRE) entraînant la régulation de l'expression de divers gènes (Fig. 7) [13]. Le VDR est quasi ubiquitaire, détecté dans plus de trente tissus chez l'homme dont les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules β du pancréas, les cellules endothéliales, les neurones, les lymphocytes T de la peau, les cellules du système immunitaire cutané, etc. De plus, il existe un polymorphisme du VDR responsable d'une susceptibilité individuelle aux effets biologiques de la vitamine D [14].

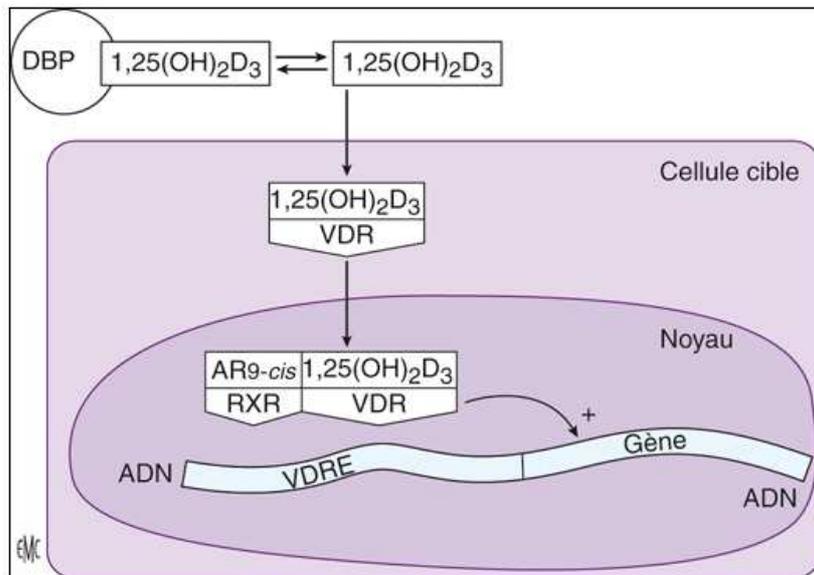


Figure 7 : Action génomique de la vitamine D [13].

L'action non-génomique de la vitamine D est de mieux en mieux connue. Elle serait capable d'agir de façon très rapide sur des tissus cibles (comme par exemple les ostéoblastes) en activant des voies de signalisation classiques impliquant les protéines kinases A et C, les phospholipases C par l'intermédiaire d'un récepteur non identifié différent du VDR [15].

8.1. Régulation du métabolisme phosphocalcique

Le rôle principal de la vitamine D est de maintenir l'homéostasie phospho-calcique, entraînant une augmentation de la calcémie et de la phosphatémie. Pour ce faire, elle agit principalement à trois niveaux du métabolisme phosphocalcique qui sont l'intestin (absorption), le rein (excrétion) et l'os (stockage) [5] auxquels il faut ajouter une action au niveau des glandes parathyroïdiennes :

- Au niveau de l'intestin : la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ a comme fonction principale de stimuler l'absorption intestinale du calcium et des phosphates. Pour le calcium, elle se fait principalement au niveau du duodénum et du jéjunum mettant en jeu un double processus. Un processus passif faisant passer le calcium ionisé par transport para-cellulaire, représentant 5 à 10% du calcium apporté *per os*. Un processus actif, sous la dépendance de la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ et de son récepteur nucléaire qui permet d'activer le transporteur membranaire du calcium, représente 30 à 40% du calcium ingéré. L'absorption de calcium est optimale pour un taux de vitamine D supérieur à 32 ng/ml.

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

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

- Au niveau des glandes parathyroïdiennes : les glandes parathyroïdiennes produisent la PTH qui est avec la $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ le principal régulateur hormonal de l'homéostasie phosphocal-

cique. Les glandes parathyroïdiennes possèdent des récepteurs sensibles à la calcémie. Ainsi, une baisse de la calcémie entraînera une augmentation de la sécrétion de PTH.

La 1,25(OH)₂D exerce un rétrocontrôle négatif sur les glandes parathyroïdes qui se traduit par une inhibition de la synthèse et de la sécrétion de PTH. Par contre, la PTH active la vitamine D ce qui a pour effets de stimuler la réabsorption rénale du calcium et l'ostéolyse contribuant à libérer du calcium pour maintenir la calcémie.

8.2. Autres fonctions de la vitamine D

Des études récentes ont suggéré qu'une supplémentation régulière en vitamine D diminuerait la mortalité [16]. C'est pourquoi de nombreuses équipes s'intéressent depuis maintenant plusieurs années, aux autres rôles de la vitamine D.

La vitamine D intervient dans l'immunité, de par ses effets immunomodulateurs *in vitro* et *in vivo* et selon deux processus : l'activation des systèmes non spécifiques et l'inhibition des systèmes antigène-spécifiques de défense immunitaire. Ceci pourrait ouvrir la voie à de nouvelles thérapeutiques pour certaines maladies auto-immunes et pour les rejets de greffes [5]. La vitamine D intervient également dans la différenciation et la prolifération cellulaire des kératinocytes (utile pour le traitement du psoriasis) mais aussi de certaines lignées tumorales exprimant le VDR [5]. Elle est en lien également avec la neuro-protection, le contrôle de la sécrétion d'insuline, le contrôle du système rénine/angiotensine, etc. Il a été rapporté une corrélation entre la vitamine D et une diminution de la mortalité cardiovasculaire, du risque de cancer (sein, côlon, prostate), de diabète de type 2, d'asthme, d'allergie et de douleurs musculosquelettiques, etc [5].

Ainsi, la vitamine D, en plus de son rôle fondamental dans l'homéostasie phosphocalcique, a des actions multiples (Fig. 8) qui sont peu à peu découvertes sur des tissus-cibles éloignés de son site de production ou d'absorption [17].

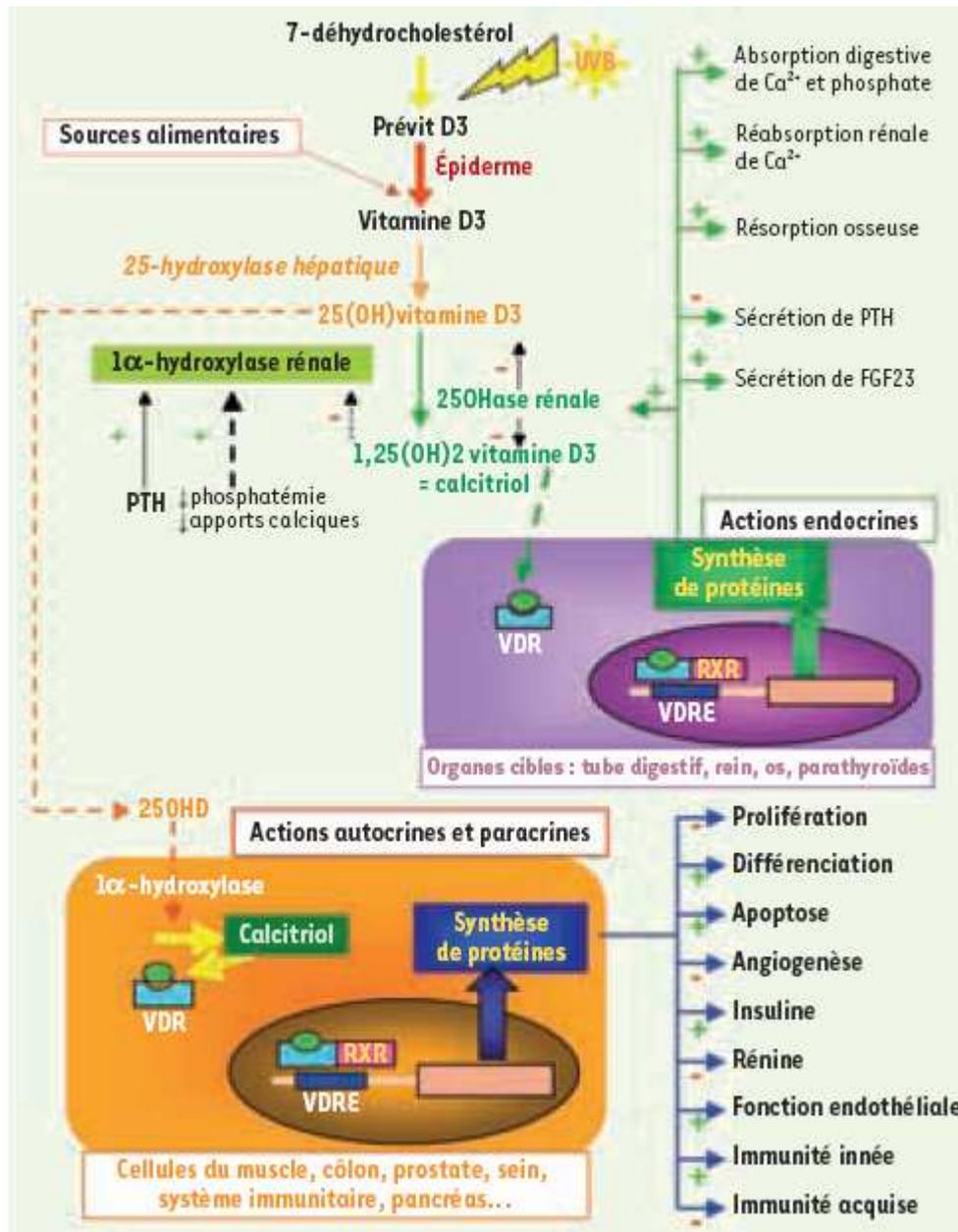


Figure 8 : Rôles de la vitamine D sur le métabolisme phosphocalcique (effets osseux, en vert) et sur les autres métabolismes (effets extra-osseux en bleu).

9. Examens biologiques

L'évaluation du statut vitaminiq ue D d'un patient peut être aisément réalisée par le dosage de la 25(OH)D sérique qui est le reflet des stocks vitaminiq ues D. Ce dosage est réalisé au laboratoire d'analyses pour un coût d'environ 26 € (code acte B1139), remboursé par la Sécurité Sociale. Le dosage de la forme active : 1,25(OH)₂D n'est pas pertinent sauf pour des indications particulières dans l'exploration secondaire d'anomalies du bilan phosphocalcique [18].

La technique utilisée pour doser la 25(OH)D doit impérativement reconnaître les deux formes : 25(OH)D₂ et 25(OH)D₃, sous peine de résultats faussés. Il convient de rendre le résultat global (D₂ + D₃) qui constitue la seule information importante pour le clinicien [18]. Il n'existe pas de technique de référence aujourd'hui ni de standard international. Deux types de méthodes sont utilisés : les méthodes immunologiques et les méthodes séparatives non immunologiques, à détection directe. Les méthodes immunologiques compétitives consistent en un dosage dans lequel la 25(OH)D et un traceur marqué entrent en compétition pour leur reconnaissance par un anticorps anti-25(OH)D. Les marqueurs peuvent être des isotopes radioactifs (méthodes radioimmunologiques), des enzymes (méthodes enzymoimmunologiques) ou des molécules phosphorescentes (méthodes luminoimmunologiques). Les méthodes séparatives, non immunologiques, à détection directe, reposent sur un processus de séparation physico-chimique des molécules à analyser, par chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC) suivie d'une spectrométrie de masse. Les techniques de dosage présenteraient des interférences surestimant les résultats par manque de spécificité pour certaines et sous-estimant par manque de sensibilité pour d'autres. Au total, aucun dosage ne semble exempt de problèmes de détermination. Cependant, une nouvelle technique est sur le point de devenir une méthode de référence : la spectrométrie de masse en tandem couplée à une chromatographie en phase liquide, une fois étalonnée à l'aide d'un matériau de référence présentant des valeurs certifiées de 25(OH)D₂, 25(OH)D₃ et 3-epi-25(OH)D (isomère inactif de la vitamine D). Les problèmes de standardisation des dosages devraient donc être résolus dans les années à venir [19].

Les valeurs de référence ont longtemps varié d'un laboratoire à l'autre et sont encore très débattues mais la plupart des experts considèrent actuellement qu'un taux de 25(OH)D compris entre 30 et 80 ng/ml (75 à 200 nmol/l) est souhaitable. Cette norme est dite « fondée sur la santé » c'est-à-dire qu'il ne s'agit pas d'une valeur normale pour une population type mais d'une concentration de vitamine D en-dessous de laquelle on peut considérer que le patient est en risque de développer des problèmes osseux [18].

10. Déficit

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

- un seuil de « carence » ou « déficit » où la concentration est inférieure à 10 ng/ml (25 nmol/ml) ;
- un seuil « d'insuffisance en vitamine D » où la concentration est comprise entre 10 et 30 ng/ml (25 à 75 nmol/ml) [18].

Ces seuils découlent de plusieurs notions :

- La relation inverse entre 25(OH)D et PTH : il y a déclenchement d'une hyperparathyroïdie secondaire en cas de déficit en 25(OH)D, en-dessous de 30 ng/ml (Fig. 9) [20].

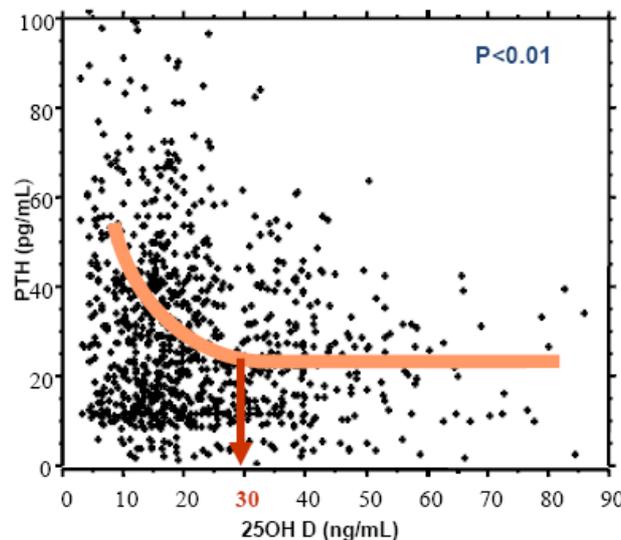


Figure 9 : Hyperparathyroïdie secondaire en fonction de la concentration en 25(OH)D.

- La relation entre 25(OH)D et l'absorption intestinale du calcium : l'absorption est optimale à partir d'un seuil de 25(OH)D de 25 ng/ml (62.5 nmol/l) et maximale à partir de 32 ng/ml (Fig. 10) [21].

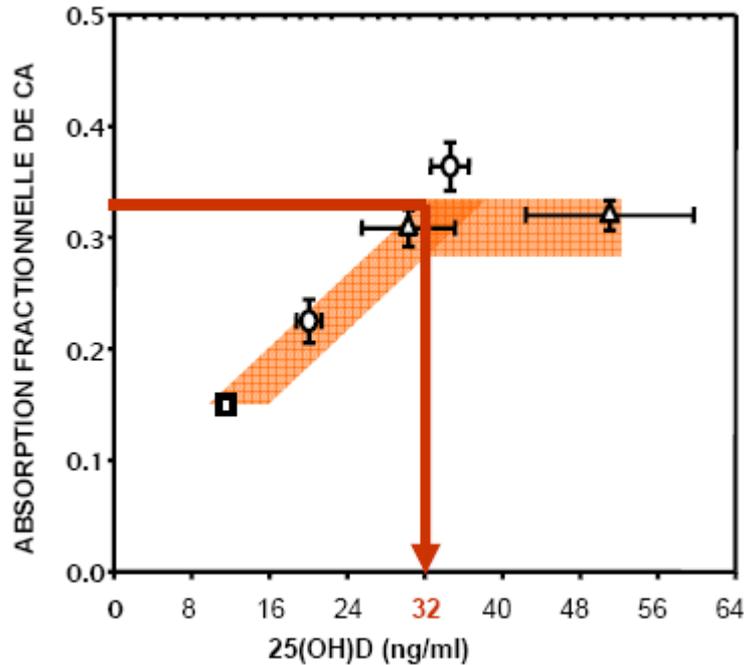


Figure 10 : Absorption fractionnelle de calcium en fonction de 25(OH)D.

- Les concentrations en 25(OH)D qui sont atteintes dans les essais cliniques et qui ont démontré des effets osseux positifs.

Les groupes à risque de carence en vitamine D sont [22] :

- les enfants allaités. Le lait maternel contient peu de vitamine D, environ 40 UI/l alors que les laits artificiels sont toujours enrichis jusqu'à environ 400 à 600 UI/l;
- les personnes peu exposées au soleil;
- les sujets à peau foncée ou noire;
- les populations en hiver vivant sous les latitudes supérieures à 42°;
- les végétariens et surtout les végétaliens;
- les enfants jusqu'à l'âge de 2 ans;
- les alcooliques chroniques;
- les femmes enceintes et allaitantes;
- les personnes atteintes de maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine D;
- les personnes sujettes aux malabsorptions chroniques lipidiques.

Pendant longtemps, seules les populations des pays peu ensoleillés, en particulier ceux de l'Europe du Nord, ont été considérés comme étant à risque de carences ou d'insuffisances en vitamine D. En réalité, des données récentes montrent que les populations des pays tropicaux ou sub-tropicaux, par exemple celles situées en Amérique centrale et au Moyen-Orient, sont aussi très touchées par des déficits en vitamine D (Fig. 11). Cela s'explique par le fait que ces populations à la peau colorée riche en mélanine synthétisent moins de vitamine D et portent des vêtements couvrant [23].

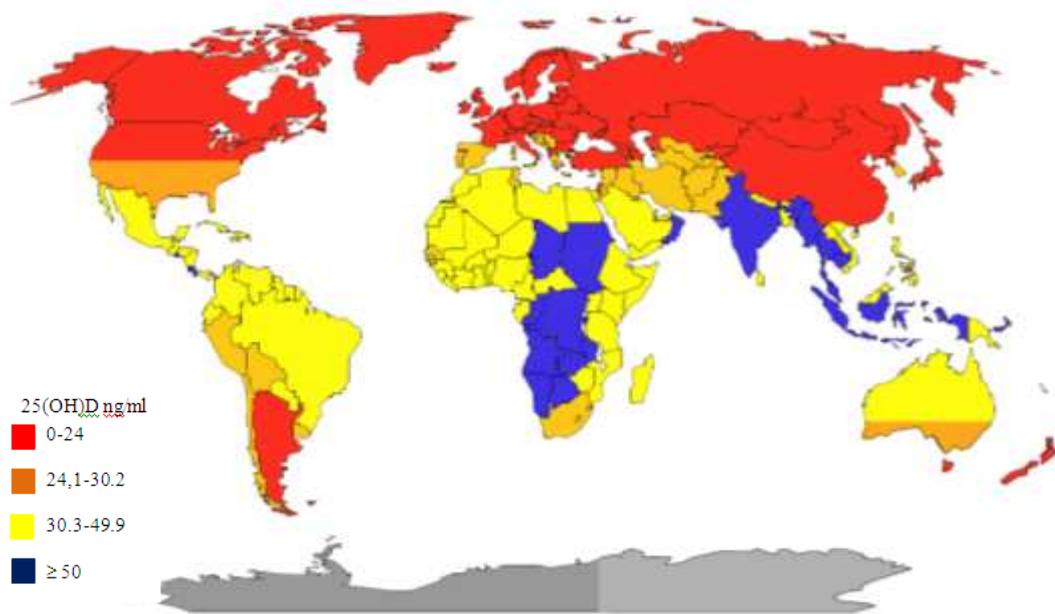


Figure 11 : Répartition mondiale des concentrations en vitamine D parmi les populations humaines.

En 1997, d'après l'étude SU.VI.MAX (SUpplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants), trois français sur quatre manquaient de vitamine D. En effet sur 1 569 français en bonne santé (de 35 à 65 ans) provenant de 20 villes de France, 75% étaient en déficit de vitamine D (concentration sérique de 25(OH)D < 31 ng/ml) et 14% étaient carencés (concentration sérique de 25(OH)D < 12.5 ng/ml) (Fig.12) [24]. De même, 90% des femmes françaises ménopausées étaient déficientes en vitamine D en 2006 d'après une autre étude cohorte menée sur 8 532 femmes (âge minimal de 48 ans) (Fig.12). Sur ces mêmes critères, le chiffre européen était de 80% [25].

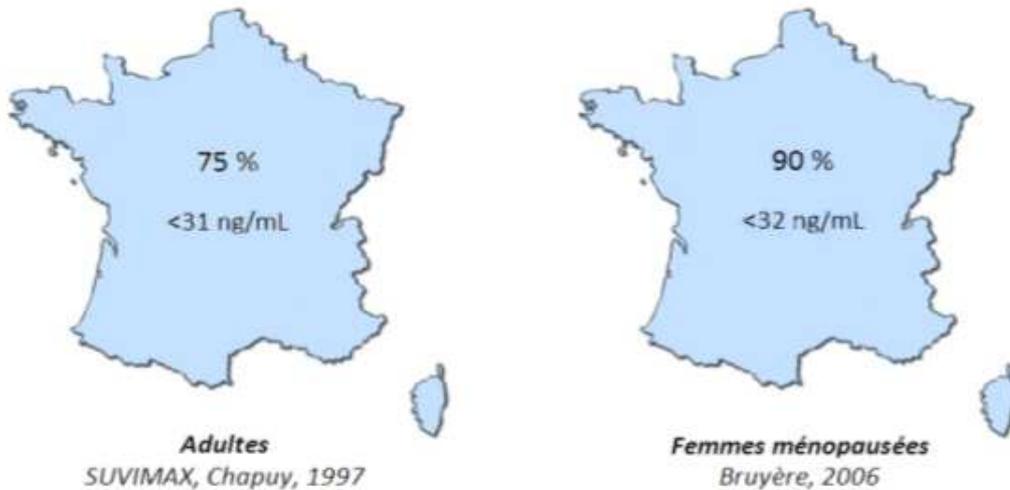


Figure 12 : Déficit en vitamine D chez les français.

11. Supplémentation médicamenteuse en vitamine D

Dans le cas d'excès en vitamine D, le seuil de toxicité 25(OH)D se situe à 150 ng/ml (375 nmol/l).

11.1. Indications pour une supplémentation en vitamine D

Une supplémentation en vitamine D est indiquée dans les pathologies suivantes [22] :

- le rachitisme : 1 000 à 4 000 UI par jour durant trois mois, ou une charge unique de 600 000 UI *per os*;
- l'ostéomalacie : 1 200 UI par jour ou une charge de 300 000 UI mensuelle, jusqu'à guérison clinique et normalisation de la calciurie des 24 heures;
- l'ostéoporose : 800 UI de vitamine D associées à 1 000 mg de calcium par jour;
- l'hypoparathyroïdie : 40 à 400 UI de 25(OH)D ou 20 à 200 UI de 1,25(OH)₂D par jour.

Les suppléments sont d'usage chez :

- les prématurés, les nourrissons noirs vivant en climat tempéré ou les enfants cloîtrés : 400 UI par jour;
- les enfants jusqu'à 18 mois;
- les personnes âgées de plus de 65 ans.

Selon Benhamou [26], les recommandations consistent en une supplémentation systématique en vitamine D chez les personnes souffrant d'ostéoporose, ou à autonomie réduite ou vivant en institution. Il n'existe pas de consensus sur la supplémentation en vitamine D, ce qui pourrait expliquer sa trop rare pratique et la prévalence élevée du déficit.

11.2. Médicaments disponibles

Diverses spécialités médicamenteuses existent pour vitamine D en fonction du dosage exprimé en UI (Unité Internationale) sachant qu'une UI équivaut à 0,025 µg de vitamine D (tableau III) [27].

Tableau III : Formes médicamenteuses de la vitamine D

Type de vitamine D	Spécialités médicamenteuses
Vitamine D ₃ ou cholécalciférol	Zyma D 10 000 UI/ml gouttes®, 300 UI par goutte
	Zyma D 200 000®, 1 ampoule à 200 000 UI
	Zyma D 80 000®, 1 ampoule à 80 000UI
	Vitamine D ₃ B.O.N, 1 ampoule à 200 000 UI
	Uvedose®, 1 ampoule à 100 000 UI
	Adrigyl®, 300 UI par goutte
Vitamine D ₂ ou ergocalciférol	Stérogyl gouttes® 400 UI par goutte
	Stérogyl 15H ou 15A®, 1 ampoule à 600 000 UI
	Uvestérol D®, 1500 UI par ml
Hydroxy-25-cholécalciférol	Dédrogyl®, 5µg par goutte
Dihydroxy-1,25-cholécalciférol	Rocaltrol®, 0,25µg par capsule
Alfacalcidol ou 1α(OH)D ₃	Un-alpha®, 0,1µg par goutte ou 0,25 ou 0,50 ou 1 µg par capsule.

Il existe une préférence pour l'utilisation de la vitamine D₃ par rapport à la vitamine D₂. Cela est surtout marqué si les doses sont prises de manière espacée. En effet, plusieurs études montrent qu'une supplémentation espacée en vitamine D₃ comparée à celle en vitamine D₂, à posologie égale, permet le maintien du taux sérique en 25(OH)D plus longtemps. En revanche, cette différence n'est pas observée quand on utilise des doses journalières [18].

Dans certaines situations, des dérivés de la vitamine D seront préférés :

- l'hydroxy-25-cholécalciférol (Dédroyl®) en cas d'insuffisance hépatique pour pallier à l'absence de première hydroxylation hépatique ou dans le cas d'usage de médicaments inducteurs enzymatiques hépatiques pouvant perturber la pharmacocinétique de la vitamine D;
- la dihydroxy-1,25-cholécalciférol (Rocaltrol®) ainsi que l'alfacalcidiol ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$, Un-alpha®) en cas d'insuffisance rénale terminale, d'hypo et de pseudo-hypoparathyroïdies et de certains diabètes phosphatés [18].

A côté de ces formes utilisées pour la supplémentation, il existe de nombreuses associations de calcium et de vitamine D sous forme de comprimés ou de sachets. Elles apportent le plus souvent : 400 à 500 mg de calcium et 400 à 500 UI de vitamine D ou 800 à 1000 mg de calcium et 800 UI de vitamine D. Il existe également des associations de bisphosphonates avec de la vitamine D. Le risque que comporte la prise de ces formes associées est l'inobservance du patient. En effet, il semblerait qu'il soit plus facile de prendre une ampoule tous les trois mois que de prendre un comprimé tous les jours. Des dosages sériques de vitamine D peuvent être réalisés en cas de doute sur l'adhésion au traitement [18].

11.3. Correction d'une insuffisance en vitamine D

En cas de carence avec une concentration en $25(\text{OH})\text{D} < 10$ ng/ml, il est préconisé quatre prises de 100 000 UI de vitamine D espacées de quinze jours. En cas d'insuffisance avec une concentration en $25(\text{OH})\text{D}$ entre 10 et 20 ng/ml, il faut trois prises de 100 000 UI espacées de quinze jours. Si la concentration en $25(\text{OH})\text{D}$ est comprise entre 20 et 30 ng/ml, deux prises de 100 000 UI espacées de quinze jours devront être suivies. Ceci n'est qu'un schéma posologique indicatif car des doses de 80 000 à 200 000 UI sont disponibles et il faut alors adapter ce schéma. Il est recommandé de contrôler le taux de vitamine D trois mois après la fin du traitement d'attaque pour vérifier que la supplémentation a permis d'atteindre un taux de $25(\text{OH})\text{D}$ supérieur ou égal à 30 ng/ml.

La prise de fortes doses (500 000 ou 600 000 UI) une à deux fois par an, n'est actuellement pas recommandée car des essais cliniques ont montré qu'elle pouvait paradoxalement entraîner un excès de chutes suivies de fractures osseuses chez les patients ainsi traités [18].

11.4. Maintien d'un statut vitaminique D optimal

Pour cela il faut assurer un apport journalier de 800 à 1200 UI de vitamine D ou administrer une ampoule de 100 000 UI tous les trois mois [18].

11.5. Pharmacocinétique

La vitamine D est absorbée au niveau de la portion duodéno-jéjunale de l'intestin grêle. Cette absorption se réalise de façon passive, la vitamine D est liposoluble et traverse la muqueuse intestinale sous forme de micelles. La formation de ces micelles est favorisée par les sels biliaires et les sucs pancréatiques. L'absorption de la vitamine D étant favorisée par la présence de lipides, il est préférable de la prendre pendant un repas [8]. Cependant, peu d'études se sont penchées sur la chronopharmacologie de la vitamine D ce qui explique que les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) des spécialités de la vitamine D ne préconisent pas de moment particulier pour sa prise *per os*. Une étude a ouvert le débat en montrant que l'efficacité et les effets secondaires de la vitamine D chez des rats néphrectomisés sont variables selon le moment de prise confirmant pour cette vitamine des effets dépendant d'un cycle journalier [28].

La vitamine D est dégradée relativement rapidement par la lumière, l'oxygène et les acides. Elle doit, par conséquent, être conservée dans des flacons opaques et hermétiquement fermés. Relativement stable à la chaleur, les composés cristallisés peuvent être conservés à des températures allant jusqu'à 38°C.

11.6. Surdosage

Les signes cliniques d'un surdosage en vitamine D sont une anorexie, une soif intense, ainsi que des troubles digestifs de type nausées, vomissements et diarrhées. Les intoxications à la vitamine D sont rares car il faudrait plusieurs jours à plusieurs semaines de traitements à 100 000 UI par jour pour aboutir à des signes cliniques évidents et une hypercalcémie pathologique. Ce risque survient pour une concentration en vitamine D autour de 250 ng/ml. Les posologies recommandées sont en général très éloignées de ces valeurs toxiques [18].

11.7. Interactions médicamenteuses

Certains anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine), mais aussi la rifampicine et les antirétroviraux entraînent une augmentation du catabolisme de la vitamine D par une augmentation de l'activité du cytochrome CYP3A4 pouvant entraîner des déficits [22].

CHAPITRE 2 : LE DIABÈTE DE TYPE 2

1. Définition

Le diabète dit sucré est un trouble du métabolisme glucidique chronique. Il comprend principalement les types 1 et 2. Le type 2 est appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) ou diabète gras ou diabète de la maturité (ancien qualificatif car habituellement observé chez les plus de 40 ans) [29]. Il survient classiquement chez l'adulte présentant dans 80 % des cas, une obésité ou du moins un excès pondéral. Il est quelquefois précédé du diabète de type 1. Au début de la maladie, la production d'insuline par le pancréas est normale (voire excessive) mais les cellules de l'organisme chargées de capter et d'utiliser le glucose deviennent insensibles à l'insuline, d'où une augmentation de la glycémie.

Le diabète est diagnostiqué, selon l'ADA (American Diabetes Association) par la présence d'au moins un des critères suivant [30] :

- hémoglobine glyquée HbA1c $\geq 6,5\%$;
- glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) ;
- glycémie mesurée à 2 h lors d'une HyperGlycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) avec 75 g de glucose ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l) ;
- symptômes d'hyperglycémie associés à une glycémie à toute heure ≥ 2 g/l (11,1 mmol/l).

Le diagnostic doit être confirmé à distance par le même ou un autre de ces critères sauf s'il existe des signes cliniques évidents (polyurie, polydipsie, amaigrissement). Dans ce cas, la seule mesure anormale suffit pour porter le diagnostic de diabète [31].

2. Epidémiologie

Aujourd'hui, le diabète de type 2 est un véritable problème de santé publique en France mais également dans le monde entier dont les pays en développement. C'est le diabète le plus fréquent (environ 90% des diabétiques connus). Il est difficile d'évaluer la prévalence du diabète de type 2 car cette anomalie glycémique est souvent asymptomatique et elle peut évoluer de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années avant que le diagnostic ne soit porté, ainsi les chiffres sont souvent sous-estimés [32].

2.1. Le diabète dans le monde

Dans le monde, en 2012, l'International Diabetes Federation (IDF) estime que 371 millions de personnes seraient atteintes de diabète dont 50% de cas non diagnostiqués soit une prévalence de 8,3%. Ce nombre devrait atteindre 552 millions de personnes d'ici 2030 (9,9%). Ces chiffres sont en constante augmentation en raison de la croissance de la population mondiale, du vieillissement de cette population, de la fréquence de l'obésité, du changement de style de vie et de la tendance à la sédentarité. Cette hausse est particulièrement élevée dans les pays à faibles et moyens revenus, se situant en Afrique, sur les bords de la Méditerranée orientale, au Moyen-Orient ainsi que dans le sud-est asiatique (Fig.13) [33,34].

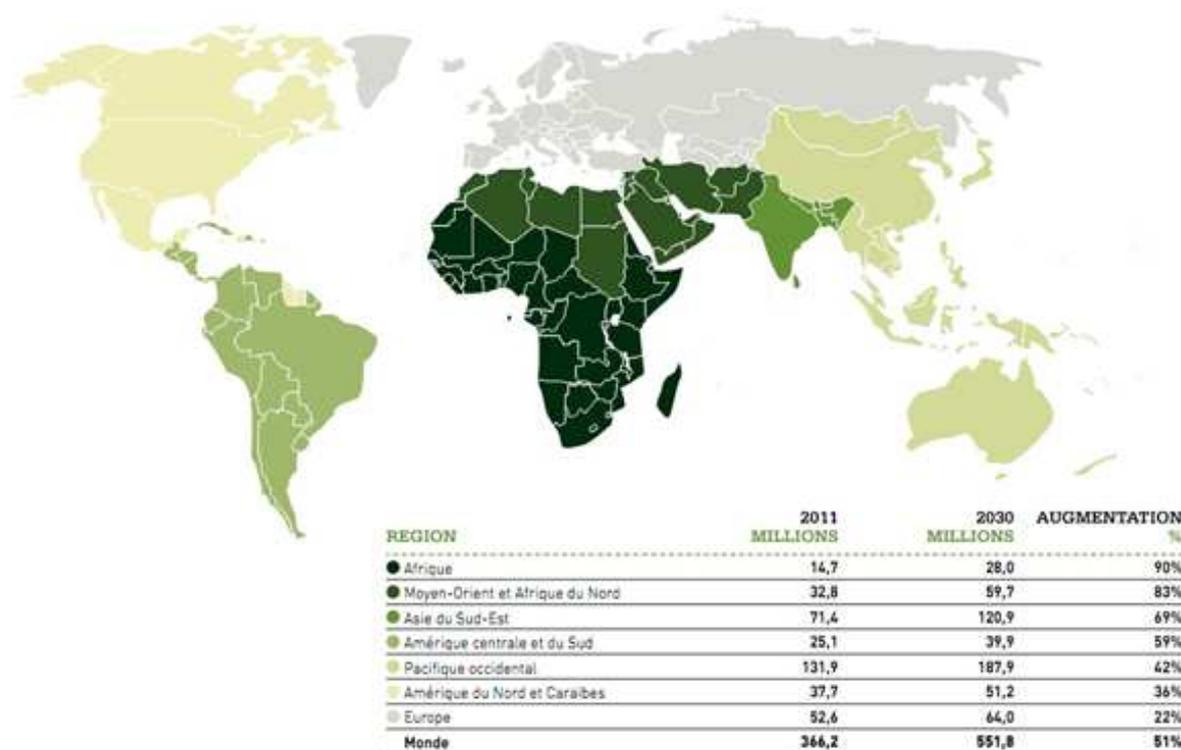


Figure 13 : Répartition mondiale du diabète et projections sur les populations diabétiques (20-79 ans).

Le diabète de type 2 concerne à lui seul 85 à 95% des patients diabétiques selon les pays. La prévalence mondiale du diabète de type 2 en 1995 était de 4% d'après l'OMS et devrait passer à 5,4% en 2025, soit un passage de 135 à 300 millions de diabétiques de type 2. L'OMS assimile alors le diabète de type 2 comme une « épidémie mondiale non contagieuse » [35,36].

2.2. Le diabète en France

En France, depuis 2001, l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) développe un programme de surveillance épidémiologique du diabète. Ce programme vise à fournir divers indicateurs sur cette maladie [29] :

- fréquence, gravité et évolution ;
- prévalence, incidence et taux de mortalité ;
- caractéristiques socio-économiques ;
- complications ;
- types de populations touchées ;
- qualité de la prise en charge médicale ;
- qualité de vie du diabétique.

Pour réaliser ce programme de surveillance épidémiologique, l'InVS s'est appuyé sur l'étude Entred qui s'est déroulée sur deux périodes de 2001 à 2003 et de 2007 à 2010 à partir d'un échantillon national témoin représentatif de la population de personnes diabétiques. Avec l'aide de l'assurance maladie, la prévalence du diabète traité pharmacologiquement a été estimée à 4,6% en 2011 ce qui correspond à plus de 3 millions de personnes, avec un pic de prévalence chez les personnes âgées de 75 à 79 ans et chez les hommes. Le diabète de type 2 représente 91,9% des cas de diabète en France (Fig.14). En 2006, on estimait qu'une personne sur cinq dans la tranche d'âge 18-74 ans était non diagnostiquée.

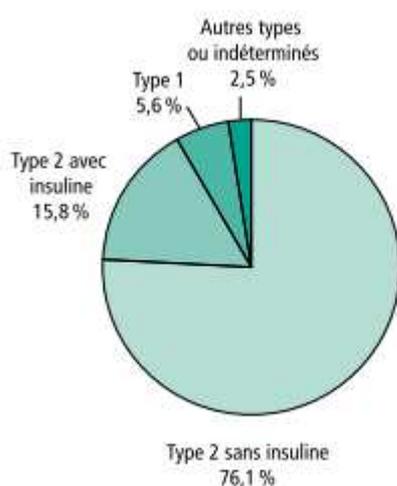


Figure 14 : Distribution des différents types de diabète en France selon l'étude Entred (2007-2010).

Le diabète (types 1 et 2) touche particulièrement les départements d'outre-mer (la Réunion : 8,1%, la Guadeloupe : 8,1%, la Martinique : 7,4%, la Guyane : 7,3%). Dans les départements de métropole, la prévalence est élevée dans le nord, le nord-est et dans certains départements d'Ile-de-France, mais reste faible en Bretagne (Fig.15).

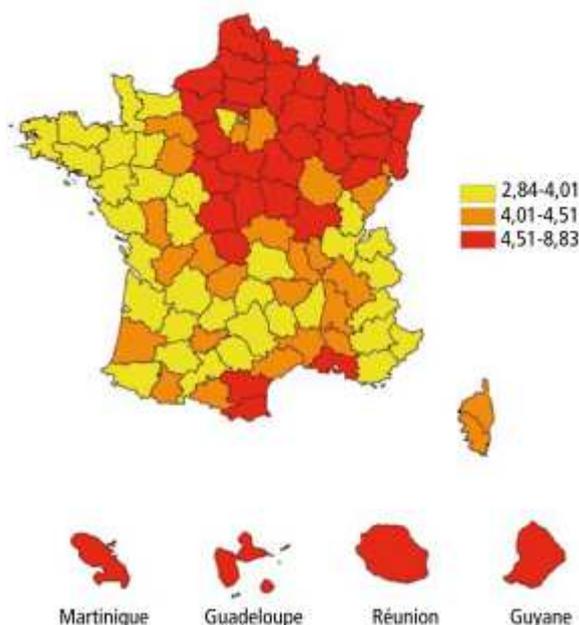


Figure 15 : Prévalence du diabète traité par département français en 2009.

La prévalence du diabète est inversement proportionnelle au niveau socio-économique ce qui signifie qu'il est plus élevé dans les milieux défavorisés.

Concernant l'incidence du diabète, celle-ci est mal connue. Cependant, une estimation a pu être réalisée à partir des cas répertoriés de prise en charge des ALD (Affections de Longue Durée). Ainsi en 2006, environ 178 000 personnes ont été admises en ALD-diabète sur demande du médecin traitant, en France métropolitaine. Comparé à la situation en 2000, il ressort que le nombre d'admissions a augmenté de 32% entre 2000 et 2006.

Chaque année, il y a en moyenne 34 600 décès où le diabète et ses complications figurent parmi les principales causes. En 2009, on estimait sa responsabilité dans 6,3% de l'ensemble des décès survenus en France.

Concernant les complications, le diabète serait à l'origine de 9 000 amputations, 12 000 hospitalisations pour infarctus du myocarde et près de 3 000 nouveaux cas d'insuffisance rénale terminale.

3. Physiopathologie

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

3.1. Anomalies de l'insulinosécrétion

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

a) Anomalies fonctionnelles

Ces anomalies sont au nombre de quatre :

- Anomalie de la pulsativité de la sécrétion d'insuline : l'insuline est une hormone qui est sécrétée à l'état basal selon un mode pulsatile c'est-à-dire, un pic de sécrétion toutes les 10 à 15 minutes qui se superpose à un « fond » de sécrétion basale oscillant lentement, avec une périodicité de 60 à 120 minutes. C'est ce mode pulsatile qui s'avère le plus efficace d'un point de vue métabolique. Dès les stades les plus précoces du diabétique de type 2, il existe une diminution ou une disparition de la sécrétion oscillatoire rapide de l'insuline [37].

- Anomalie de la cinétique de l'insulinosécrétion : la diminution de la réponse sécrétoire et la perte du pic précoce de sécrétion de l'insuline chez le diabétique de type 2 sont des données qui sont observées depuis plus de 30 ans et ont été confirmées depuis par de nombreux auteurs. Cette phase précoce disparaît dès que la glycémie à jeun dépasse 1,15 g/l.

Or, cette phase précoce est cruciale, elle agit comme un signal en préparant le foie à assurer une bonne partie de la clairance du glucose [37].

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

- Evolution des altérations fonctionnelles : il a été montré que le patient diabétique de type 2 subissait une réduction progressive de l'insulinosécrétion au cours du temps alors que l'insulinorésistance ne s'aggravait pas. Grâce à des travaux réalisés sur cette régression continue de l'insulinosécrétion, il est possible d'en déduire par extrapolation la date du début de la maladie qui se situe en moyenne à 7,5 années avant que le diagnostic ne puisse être clairement établi. Il a également été déduit que le patient devenait insulinonécessitant 10 à 12 ans après la date du diagnostic (Fig.16) [37].

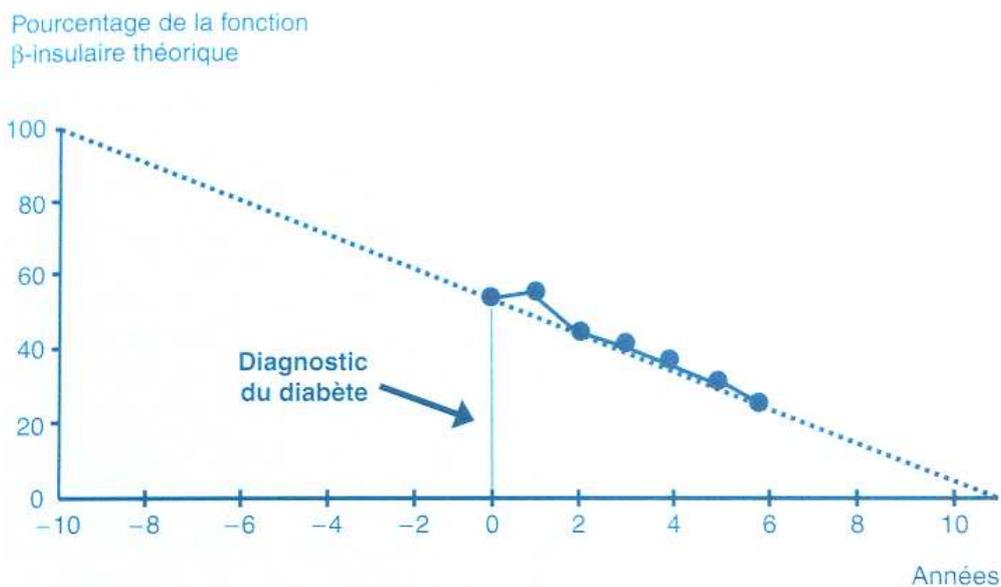


Figure 16 : Réduction de l'insulinosécrétion dans le diabète de type 2.

b) Anomalies quantitatives des cellules β

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

- L'apoptose excessive des cellules β : celle-ci semble être un élément majeur dans la physiopathologie du diabète de type 2. Il y a une surexpression des gènes pro-apoptotiques amplifiée par l'hyperglycémie et la dyslipémie. Les mécanismes conduisant à la mort des cellules β sont complexes. Sont souvent impliqués une surproduction de céramides, de facteurs de transcription tels que NF- κ B et d'oxyde nitrique synthase (NOS) [38].

- L'amyloïdose pancréatique : un dépôt amyloïde est fréquemment observé dans le diabète de type 2. Il est retrouvé chez 90% des patients. Une hypothèse a été émise sur un lien entre ce dépôt et la diminution de la masse cellulaire β . Le peptide amyloïde est coproduit avec l'insuline car les deux gènes ont un promoteur commun. Ainsi une hypersécrétion d'insuline, en réaction avec la résistance à son action, conduirait donc à augmenter la sécrétion du peptide amyloïde. Ce dernier en excès précipite et forme des fibrilles qui sont à l'origine de la dégénérescence des îlots de Langerhans [31].

L'atteinte de l'insulinosécrétion par les anomalies fonctionnelles et par la diminution de la masse cellulaire bêta est dégressif et irréversible tout au long de la vie du patient diabétique de type 2.

3.2. Altération de l'insulino-sensibilité

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

a) Au niveau musculaire

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

- Les transporteurs du glucose : Il existe 5 types de transporteurs spécifiques du glucose appelés GLUT dont seul le type 4 est insulino-dépendant (GLUT4). Chez les diabétiques de type 2, il y a un défaut de translocation de ces GLUT4. Ainsi, le transport du glucose sanguin vers le muscle est perturbé [39].

- La synthèse de glycogène : elle a lieu normalement en période post-prandiale sous l'influence de l'hyperglycémie et de l'hyperinsulinémie. Chez le diabétique, elle est diminuée notamment par une absence d'activation de la glycogène synthase musculaire.

- Autres anomalies métaboliques au niveau musculaire :

- Troubles métaboliques : la relation entre les acides gras et le glucose circulant est également un élément majeur de l'insulino-résistance au niveau du muscle. Il est admis que les acides gras libres entrent en compétition avec le glucose en tant que substrat énergétique au niveau musculaire, entraînant une moindre utilisation du glucose par les patients diabétiques. En fait, les acides gras libres augmentés exerceraient une inhibition sur l'hexokinase musculaire. En phosphorylant le glucose, cette enzyme assure son maintien dans la cellule.
- Composante hémodynamique : les chercheurs suspectent chez les diabétiques de type 2 la présence d'anomalies vasculaires ayant des répercussions sur l'hémodynamique. Une réduction du flux sanguin réduirait l'apport d'insuline au contact de ses récepteurs.
- Induction de la synthèse de β hydroxystéroïde déshydrogénase : l'expression intramusculaire de la 11- β -hydroxystéroïde déshydrogénase serait augmentée. Or cette enzyme permet la synthèse du cortisol actif à partir de la cortisone inactive. Ainsi, cette production excessive au niveau musculaire de cortisol, hormone hyperglycémiant, ne fait qu'aggraver les effets de l'insulinorésistance.

b) Au niveau du tissu adipeux

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

Outre leur fonction de stockage des graisses, les adipocytes ont une fonction endocrinienne primordiale dans le métabolisme énergétique. Ils sécrètent toute une série d'adipokines dont les: leptines, adiponectines... aux fonctions hormonales. En cas de surpoids ou d'obésité, la fonction endocrine de l'adipocyte hypertrophié est perturbée. Ce dysfonctionnement a un retentissement sur l'ensemble du métabolisme lipido-glucidique avec pour conséquence d'aggraver l'insulino-résistance. L'adiponectine, diminuée en cas de diabète de type 2, est pourtant une des rares adipokines qui contribue à améliorer l'insulino-sensibilité par potentialisation des effets de l'insuline, par diminution de la production hépatique de glucose, par augmentation de l'utilisation musculaire du glucose et par un effet anti-inflammatoire direct en diminuant la production de TNF α .

c) Au niveau hépatique

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

Les spécialistes ont observé une production hépatique de glucose chez les diabétiques de type 2 de 25% supérieure à celle de sujets normaux. Elle s'expliquerait par une stimulation de la néoglucogenèse même en présence d'une glycogénolyse. Cette activation de la voie néoglucogénique proviendrait d'une diminution de l'effet de l'insuline et de l'afflux de précurseurs glucoformateurs dont l'origine reste à préciser. Curieusement, ce glucose d'origine néoglucogénique ne semblerait pas être libéré dans le torrent circulatoire comme le démontre l'élévation du glucose-6-phosphate au niveau de la cellule hépatique. D'autres mécanismes doivent être mis en jeu pour expliquer le rôle du foie dans ce diabète. De même, le rôle des

autres organes participant au métabolisme du glucose (reins, intestin) reste à préciser dans la genèse du diabète.

3.3. Toxicité des dérivés glucidiques et lipidiques

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

a) Glucotoxicité

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

b) Lipotoxicité

L'augmentation de la masse grasse a de nombreux effets néfastes qui s'entretiennent dans le diabète de type 2. En effet, il en résulte une élévation des acides gras libres issus d'une augmentation de la lipolyse. Ceci engendre par compétition une diminution du transport du glucose et de sa production au niveau hépatique, une diminution de la captation du glucose par le muscle et une altération de l'action de l'insuline sur le tissu adipeux [40].

4. Facteurs de risque

Le diabète de type 2 est une maladie complexe, multifactorielle résultant de l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques.

4.1. Composante génétique

Aujourd'hui, de plus en plus d'arguments soutiennent l'hypothèse d'une composante génétique dans la genèse du diabète de type 2. Il a été montré par des études épidémiologiques que la prévalence du diabète de type 2 était sujette à de grandes variations selon l'origine des populations. Dans les populations homogènes sur le plan ethnique comme les Indiens Pima ou les populations des îles du pacifique Sud, la fréquence du diabète de type 2 est d'au moins

50%. Un brassage ethnique a fait baisser la prévalence de 83% chez les individus insulaires d'origine. Le même constat a été fait chez certaines populations d'Amérique [41,42].

Des études familiales ont été menées pour évaluer le risque de diabète de type 2 quand un sujet de la fratrie est atteint de diabète. Il en résulte que dans la population européenne ce risque est de 3,5%. Ce faible taux milite en faveur de causes multifactorielles du diabète de type 2. Grâce à de nouvelles études, 2 à 5% des diabètes de type 2 ont été associés à des anomalies moléculaires, les chercheurs tentant d'identifier les mutations géniques qui en sont responsables. Concernant les formes monogéniques, des mutations sur cinq gènes différents ont été trouvées mais il reste encore à faire le lien entre ces mutations, les protéines issues des gènes mutés et le développement du diabète de type 2 aux traits cliniques multiples [31].

4.2. Facteurs environnementaux

a) Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité sont des facteurs majeurs dans l'apparition ou l'aggravation du diabète de type 2. Ils sont définis comme une accumulation anormale ou excessive de graisses qui peut nuire à la santé et que l'on peut évaluer par l'IMC (Indice de Masse Corporelle) :

- Surpoids pour un IMC compris entre 25 et 29,9 kg/m² ;
- Obésité de grade I ou modérée pour un IMC compris entre 30 et 34,9 kg/m² ;
- Obésité de grade II ou sévère pour un IMC compris entre 35 et 39,9 kg/m² ;
- Obésité de grade III ou morbide pour un IMC supérieur à 40 kg/m².

L'obésité devient un problème de santé de plus en plus préoccupant compte tenu de l'évolution de sa prévalence. En 2008, dans le monde, plus de 1,4 milliard d'adultes étaient estimés en surpoids et plus de 500 millions obèses. La prévalence a doublé entre 1980 et 2008. Le problème qui était autrefois réservé aux pays à revenu élevé existe aussi désormais dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. En France, les enquêtes ObEpi ont étudié la prévalence et l'évolution de l'obésité. En 2012, l'enquête confirmait que l'obésité gagnait du terrain avec une prévalence de 6,9 millions d'obèses en France soit 15% de la population française auxquels s'ajoutent 32% de personnes en surpoids [43].

L'obésité est responsable de nombreuses complications indiquées dans le tableau IV [31].

Tableau IV : Principales complications chez les sujets obèses.

Complications	Effets physiopathologiques
Complications cardiovasculaires	Insuffisance coronaire, hypertension artérielle, accidents vasculaires cérébraux, thrombose veineuse profonde, embolies pulmonaires, insuffisances cardiaques, altération de l'hémostase.
Complications métaboliques	Insulino-résistance, diabète de type 2 , dyslipidémie, hyperuricémie.
Complications respiratoires	Syndrome d'apnée du sommeil, insuffisance respiratoire, hypertension artérielle pulmonaire.
Complications ostéo-articulaires	Gonarthrose, lombalgies, trouble de la statique.
Complications digestives	Lithiase biliaire, stéatose hépatique, reflux gastro-oesophagien.
Cancers hommes	Prostate, colorectal, voies biliaires.
Cancers femmes	endomètre, voies biliaires, col utérin, ovaires, seins, colorectal
Complications endocriniennes	Infertilité, dysovulation, hypogonadisme.
Complications rénales	Protéinurie, glomérulosclérose.
Autres	Hypersudation, mycoses des plis, lymphoedème, hypertension intracrânienne, complications obstétricales, risque opératoire.

D'après l'étude OBEpi 2012, on trouve trois fois plus de cas de diabète chez des individus en surpoids et sept fois plus chez des individus obèses que dans la population de poids normal [43]. L'obésité est généralement la conséquence d'un déséquilibre entre les calories consommées et les calories dépensées. Une consommation excessive d'aliments très caloriques sans une augmentation de l'exercice physique conduit à une prise de poids. La seule diminution de l'exercice physique conduira également à un déséquilibre énergétique et à une prise de poids.

b) Alimentation

Les habitudes alimentaires des populations ont été bouleversées depuis la seconde moitié du 20^{ème} siècle. La ration calorique quotidienne a ainsi considérablement augmenté, alors que les dépenses énergétiques ont dans un même temps diminué. L'amélioration des conditions socio-économiques a permis un meilleur accès de la majorité de la population à une alimentation plus variée. Malheureusement, cette population est également soumise à une offre pléthorique d'aliments.

Le changement de mode de vie, dont la « course contre le temps » qui caractérise nos sociétés, a également des retentissements catastrophiques sur notre manière de nous alimenter comme les repas pris « sur le pouce » ou pas du tout, l'émergence de la restauration rapide qui n'est pas toujours exemplaire en matière d'équilibre nutritionnel.

Ces modes de vie entraînent également de fréquents grignotages entre les repas qui ont tendance à se généraliser parmi la population, dont les plus jeunes sont influencés par la publicité et soumis à l'omniprésence d'une nourriture facile à consommer, induisant ainsi une surconsommation.

Ces modifications dans nos habitudes alimentaires sont non seulement quantitatives mais également qualitatives avec d'évidentes erreurs alimentaires: consommation excessive de graisses (fromage, viandes grasses, beurre, charcuteries, sauces, plats préparés...) et de sucres rapides au détriment des sucres lents et des fibres alimentaires [44].

c) Activité physique

Depuis quelques décennies, de profondes modifications dans notre mode de vie ont fait diminuer nos dépenses énergétiques de la vie quotidienne. La mécanisation a réduit considérablement certaines tâches habituelles qui étaient consommatrices d'énergie musculaire (déplacements à pied, activités rurales, travaux de force, etc). En outre, un constat a été fait quant à la pratique des activités physiques qui diminuent de manière alarmante dans la population ce qui laisse la place à une sédentarité accrue. Or, l'activité physique régulière présente de nombreuses vertus, en particulier celle de limiter le diabète de type 2. De nombreuses études montrent qu'elle pourrait prévenir l'apparition du diabète ou retarder ses complications lorsque ce dernier est en place, et s'intégrer efficacement dans un projet thérapeutique de stabilisation du diabète.

L'activité physique est définie par tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques, entraînant une dépense d'énergie supérieure à celle du repos. Lors de l'activité physique, le métabolisme glucidique est fortement sollicité. Dans un premier temps, les réserves de glycogène musculaires sont utilisées puis lors d'exercices de durée prolongée, ce sont les réserves de triglycérides musculaires et adipeuses qui sont mobilisées. Pour maintenir la glycémie, la production hépatique de glucose est d'abord due à la glycogénolyse hépatique elle est ensuite remplacée par la néoglucogenèse au fur et à mesure que la durée de l'exercice augmente (Fig 17).

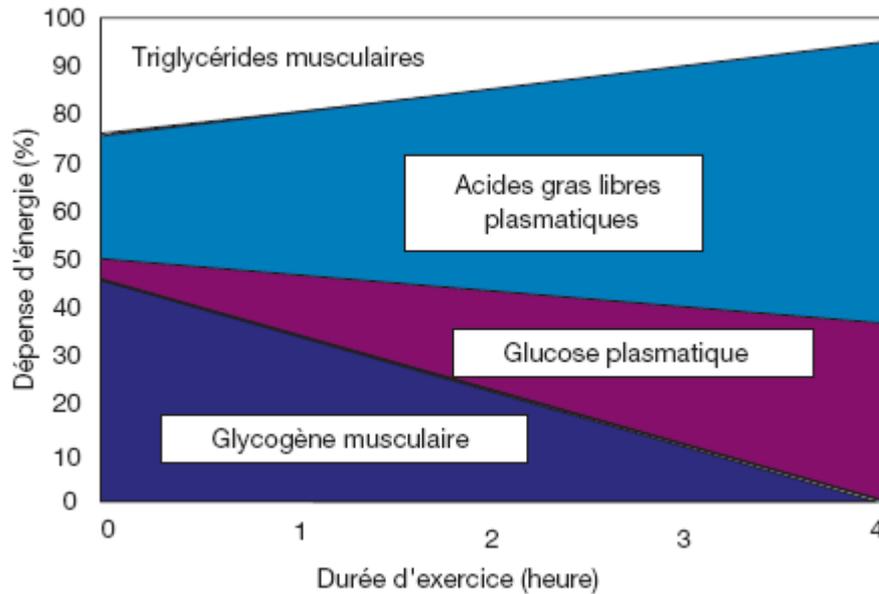


Figure 17 : Evolution de la contribution des différents substrats au cours de l'exercice musculaire.

En période d'activité musculaire, l'adaptation métabolique est déclenchée par la libération de catécholamines (noradrénaline et adrénaline) qui diminuent l'insulinosécrétion, permettant une lipolyse plus accrue et donc une libération d'acides gras libres. Ainsi, les sources énergétiques pour le muscle seront le glucose issu de la glycogénolyse (et néoglucogénèse) et les acides gras d'origine lipolytique. Après l'effort, il y a une augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline ce qui favorise la reconstitution des réserves en glycogène musculaire par stimulation de la glycogène synthase [45].

Au total une bonne hygiène de vie associant activité physique, qualité alimentaire et sommeil est un facteur primordial pour prévenir l'apparition ou l'aggravation de l'insulino-résistance et ses complications.

5. Complications

5.1. Complications aiguës

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

a) Acido-cétose diabétique

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

Cette complication résulte d'un désordre métabolique provoqué par une carence insulinique. Le glucose ne peut plus pénétrer dans les cellules entraînant un déficit intracellulaire en glucose. Ceci engendre un déficit en oxaloacétate au niveau mitochondrial, porte d'entrée du cycle de l'acide citrique qui de ce fait fonctionne au ralenti. Associé à cela, il y a une augmentation des hormones de la contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol) qui vont stimuler la lipolyse au niveau du tissu adipeux et favoriser la libération d'acides gras libres. Ces acides gras vont être captés par les cellules puis dégradés au niveau mitochondrial en acétyl-CoA. Celui-ci ne pouvant intégrer le cycle de l'acide citrique par manque d'oxaloacétate va être orienté vers la cétogenèse. Les acides cétoniques libérés dans le sang vont être à l'origine d'une hypercétonémie, d'une cétonurie et d'une acidose, soit une acido-cétose qui sans intervention peut être fatale. Au niveau clinique, un signe facilement détectable est la mauvaise haleine due à l'élimination d'acétone (un des trois corps cétoniques) très volatil par voie respiratoire. Le contrôle de cette complication consiste à mesurer la glycémie et l'acétonémie capillaire et à détecter ces composés dans les urines à l'aide d'une bandelette urinaire [31].

b) Coma hyperosmolaire

Il est décrit par l'association d'une hyperglycémie (≥ 6 g/l) et d'une déshydratation cellulaire (osmolalité plasmatique ≥ 320 -350 mOsm/kg) majeures sans cétose pouvant aller jusqu'aux troubles de la conscience. Les facteurs déclenchants sont une infection, des vomissements, des diarrhées, une prise de corticoïdes ou de diurétiques. Cette complication concerne plus particulièrement les personnes âgées et peut s'installer sur plusieurs jours. Le patient doit être au plus vite hospitalisé pour qu'il subisse une réhydratation et une insulinothérapie [31].

c) Acidose lactique

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

l'asthénie, les crampes, les douleurs abdominales et thoraciques. Un traitement hospitalier doit être mis en place avec une épuration extra-rénale du sang et un apport massif de solutés tampons [37].

5.2. Complications chroniques

Ces complications surviennent plusieurs années après le début de la maladie. Les hyperglycémies répétées finissent par altérer la structure et la fonctionnalité des vaisseaux sanguins, on a alors deux grands types de complications :

- la microangiopathie diabétique qui touche les vaisseaux de petits calibres comme les capillaires ;
- la macroangiopathie diabétique qui touche les vaisseaux de moyens et gros calibres comme les artères.

a) Rétinopathie

La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez les sujets de moins de 60 ans dans les pays industrialisés. Elle reste silencieuse pendant de nombreuses années et ne devient symptomatique qu'au stade des complications. Seul un examen régulier et systématique permet de la diagnostiquer précocement et de la traiter [37].

Le mécanisme physiopathologique résulte d'une ischémie des capillaires rétiens puis des artérioles rétiniennes aboutissant à une ischémie rétinienne totale. Le mécanisme de ces occlusions n'est pas encore élucidé et plusieurs pistes sont étudiées : la glycation des protéines, la production de radicaux libres [31].

b) Néphropathie

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

- une phase asymptomatique avec hyperfiltration glomérulaire et microalbuminurie ;
- une phase de protéinurie avec hypertension artérielle, rétention sodée et altération modérée de la fonction rénale ;
- une phase d'insuffisance rénale chronique.

Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont complexes. Seraient en cause des modifications structurales du glomérule rénal par vasodilatation de l'artériole afférente et vasoconstriction de l'artériole efférente. Cela induirait une élévation du débit sanguin rénal et de la pression capillaire glomérulaire avec augmentation de la perméabilité aux protéines telles que l'albumine. Plusieurs voies sont mises en cause : voie des produits avancés de la glycation, voie du stress oxydatif [31].

c) Troubles cardiovasculaires

La macroangiopathie touchant le système cardiovasculaire concerne un grand nombre de diabétiques et est à l'origine de 60 à 70% de la mortalité des diabétiques de type 2. Elle associe deux anomalies histopathologiques :

- l'athérome, d'installation lente et progressive, caractérisée par l'accumulation de lipides et d'éléments fibreux ;
- l'artériosclérose qui est une sclérose de la paroi artérielle.

L'élévation du risque cardiovasculaire d'un patient diabétique par rapport à un sujet non diabétique est de :

- deux à cinq fois pour l'accident vasculaire cérébral ;
- deux à quatre fois pour l'insuffisance coronaire ;
- cinq à dix fois pour l'artérite des membres inférieurs.

Ces chiffres restent assez hétérogènes car il faut en plus considérer l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire présentés par chaque patient : antécédents familiaux, tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie.

Les mécanismes physiopathologiques associés au diabète sont:

- l'HTA (deux fois plus fréquent) et l'hyperlipidémie (cinq à dix fois plus fréquent) qui contribuent au syndrome métabolique et augmentent considérablement le risque cardiovasculaire ;
- les anomalies quantitatives des lipoprotéines dont une hypertiglycémie retrouvée chez 20 à 50% des diabétiques et évoluant parallèlement à la surcharge pondérale ;
- les complications thrombotiques liées à l'athérosclérose ;

- une accélération du vieillissement de la paroi artérielle qui elle-même auto-aggrave l'athérosclérose et majore son retentissement cardiaque ;
- une accélération de la nécrose tissulaire lors d'un accident ischémique aigu [31].

d) Neuropathie

Parmi les patients diabétiques, 50% auraient une neuropathie après 25 ans de diabète et 7% présenteraient une neuropathie symptomatique dès la découverte du diabète. La prévalence augmente selon l'âge du patient, la durée du diabète et le déséquilibre glycémique. D'autres facteurs élèvent le risque de neuropathie tels que le tabagisme, l'alcool, l'HTA et l'obésité. La neuropathie diabétique peut toucher le système nerveux périphérique, autonome ou végétatif. Il s'agit dans la plupart des cas d'une atteinte axonale et démyélinisante. Elle s'exprime de façon variable avec des symptômes dits positifs et négatifs qui prédominent la nuit et lors de l'immobilité. Parmi les symptômes positifs, nous avons : les paresthésies spontanées, les dysesthésies (par exemple : l'intolérance au contact des draps), les troubles sensitifs subjectifs distaux (par exemple : la sensation de marcher sur du coton), les douleurs (par exemples : les brûlures, les décharges électriques...), prédominant aux membres inférieurs et les crampes. Concernant les symptômes négatifs, il en existe plusieurs : les hypo ou anesthésies, les troubles de l'équilibre et la faiblesse musculaire.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces symptômes sont principalement dus à une ischémie du tissu nerveux et à la glucotoxicité. Cette dernière génère des produits dérivés par la voie des polyols et par la glycation non enzymatique des protéines.

Une des conséquences majeures de cette neuropathie diabétique concerne le pied du diabétique. Dix pour cent des diabétiques sont hospitalisés pour une plaie chronique du pied. A cause de la neuropathie, le patient ne sent pas la douleur qui assure habituellement la protection du pied contre les agressions (chaussures qui font mal, durillons, ongles mal taillés...). Le mal perforant plantaire est la complication du pied la plus fréquente. Elle est caractérisée par une hyperkératose au niveau des points d'appuis, formant des durillons qui faute d'être douloureux sont négligés et deviennent alors de véritables corps étrangers. Une poche liquidienne se forme sous le durillon. En station debout ou lors de la marche, le liquide mis sous pression altère les tissus sous-cutanés formant une chambre de décollement qui peut

s'infecter. Un abcès se forme responsable de ce mal perforant qui peut atteindre les tendons ou l'os [37].

6. Prise en charge

Le diabète de type 2 est donc une pathologie fréquente, évolutive et complexe, à l'installation clinique insidieuse et aux complications multiples et graves. C'est pourquoi de plus en plus de recommandations ont vu le jour pour aider les professionnels de santé dans la prise en charge de cette pathologie.

6.1. Recommandations actuelles

Le traitement proposé en première intention repose toujours exclusivement sur des mesures hygiéno-diététique, à savoir des recommandations nutritionnelles et préconisation d'une activité physique appropriée. La mise en place d'un traitement médicamenteux sera effectuée en second lieu, en plus des mesures hygiéno-diététiques si ces dernières ne sont pas suffisantes pour obtenir le résultat escompté.

a) Recommandations nutritionnelles

Les recommandations diététiques chez le diabétique de type 2 n'ont cessé d'évoluer ces dernières années. Cependant tout le monde s'accorde pour dire que ces recommandations sont fondamentales dans la prise en charge du diabète de type 2.

Les objectifs généraux sont :

- chercher à ramener la glycémie à un taux aussi proche que possible de la normale;
- minimiser le risque d'apparition ou de progression des complications en agissant à la fois sur les épisodes d'hyperglycémies et sur les facteurs de risque.

Compte tenu du fait que 80% des diabétiques de type 2 sont en surcharge pondérale, on peut affirmer que la restriction des apports caloriques est le pilier des mesures diététiques. Des études ont montré qu'une perte de 4 kg en quelques jours pouvait diminuer la glycémie de 3 à 1,6 g/l. Cependant, il est reconnu que des pertes de poids trop rapides pouvaient être suivies d'une remontée de la glycémie une fois la perte de poids stabilisée. En revanche, des restrictions caloriques modérées s'accompagnent en général d'une baisse de la glycémie progressive mais soutenue. Les nutritionnistes privilégient ce type de régime. Pour les

diabétiques de type 2 qui ne sont pas en surcharge pondérale, le régime alimentaire préconisé est très similaire à celui que les nutritionnistes proposent à la population en général, à savoir :

- Pour les apports glucidiques : contrairement aux idées reçues, les glucides doivent constituer une part importante de l'alimentation des diabétiques : 40% de la ration alimentaire pour les diabétiques en surpoids et 55% pour les autres. Les aliments à index glycémique élevé ne doivent pas être proscrits mais doivent être limités. Ainsi, on conseillera d'avantage les aliments riches en amidon (pain, riz, pâtes et autres féculents), ceux-ci devant être répartis sur les trois repas de la journée en évitant le grignotage.

- Pour les apports protéiques : inchangés par rapport à un individu sain soit 0,8 à 1g /kg et jour, ils doivent représenter entre 12% et 15% des apports énergétiques journaliers. Or aujourd'hui la population est plutôt à 20% de la ration alimentaire. Il est conseillé de privilégier les protéines végétales par rapport aux protéines animales car ces dernières (surtout œufs et viandes rouges) sont associées à des quantités élevées de cholestérol et de graisses saturées.

- Pour les apports lipidiques : la proportion des lipides dans l'alimentation est variable en fonction du profil clinique et métabolique, ainsi que des habitudes alimentaires du patient. On distingue plusieurs situations :

. Lorsque le sujet présente une obésité abdominale, une hypertriglycémie et un HDL-cholestérol bas, les lipides devraient représenter moins de 30 % des calories totales dont une bonne part constituée par des acides gras monoinsaturés (50%) avec une proportion d'acides gras polyinsaturés et saturés égale à 25% chacune.

. Lorsque le sujet est de poids normal avec un bilan lipidique normal et une activité physique adaptée : les lipides doivent représenter 30% des calories totales dont la moitié sous forme de graisses monoinsaturées une proportion égale d'acides gras polyinsaturés et saturés. Cependant cet objectif est souvent difficile à atteindre car les lipides donnent une grande partie de la palatabilité aux aliments.

Les graisses polyinsaturées sont conseillées. Elles se répartissent en deux grandes classes : les acides gras n-6 (dérivés de l'acide linoléique) et les acides gras n-3 (dérivés de l'acide linoléique), dont le rapport n-6/n-3 doit être compris entre 2 et 4. Actuellement, la population est le plus souvent très supérieure (15 voir beaucoup plus) c'est-à-dire beaucoup trop de n-6 et

pas assez de n-3. Les acides gras n-3, en particulier l'acide linoléique et ses dérivés (acide eicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA)) sont des acides gras très bénéfiques pour l'organisme.

Il faut également privilégier les graisses monoinsaturées et donc la consommation d'huile d'olive qui contient 65 à 75% d'acide oléique (acide gras monoinsaturé) ce qui favoriserait une baisse du cholestérol total. Récemment, les phytostérols ont été préconisés. Ils sont présents dans certaines margarines et auraient pour rôle d'inhiber l'absorption intestinale du cholestérol en tant qu'analogues structuraux d'origine végétal du cholestérol.

- Pour la consommation d'alcool : la consommation de boissons alcoolisées est autorisée chez le diabétique de type 2 à conditions que cette consommation soit modérée (deux verres de vin par jour environ ou l'équivalent en alcool) et qu'elle se fasse au cours du repas tout en tenant compte de l'apport calorique.

b) Activité physique

L'activité physique est tout aussi importante que la diététique dans la prise en charge du diabète de type 2. Les principales recommandations à proposer au diabétique de type 2 sont :

- Lutter contre la sédentarité :

L'objectif est d'arriver à un temps total sédentaire (entre le lever et le coucher) inférieur à 7 heures/jour. La qualité de ce temps doit être modifiée en « rompant » les temps de sédentarité pour avoir une approche optimale.

- Augmenter l'activité physique dans la vie quotidienne :

Ce sont les activités dites « non structurées » c'est-à-dire privilégier de prendre les escaliers plutôt que l'ascenseur, garer son véhicule plus loin que prévu pour favoriser la marche, aller faire ses courses à pied...

- Pratiquer des activités physiques et/ou sportives :

Elles correspondent aux activités dites « structurées ». L'activité physique idéale est d'associer l'exercice d'endurance et l'exercice de renforcement musculaire deux à trois fois

par semaine avec une durée minimum de trente minutes pour le jogging ou la natation, d'une heure pour le vélo et de deux heures pour la marche. Une approche très progressive est recommandée pour s'assurer de l'observance et éviter le risque d'accident [45].

c) Traitements médicamenteux

Le traitement médicamenteux est instauré en deuxième intention après que les mesures hygiéno-diététiques se soient révélées insuffisamment efficaces. Cependant, elles seront poursuivies à chaque étape de la stratégie thérapeutique. Le traitement pharmacologique va avoir pour but d'abaisser les valeurs glycémiques. Cet objectif est suivi par le dosage de l'hémoglobine A1c (HbA1c) qui reflète les épisodes glycémiques des trois derniers mois.

Les objectifs thérapeutiques doivent être individualisés en fonction de l'âge du patient, des comorbidités et du contexte psychosocial. L'objectif optimal à atteindre est une valeur d'HbA1c $\leq 6,5$ %. Lorsque l'HbA1c est $\leq 6,5$ %, il n'y a pas lieu de modifier le traitement (sauf effets secondaires). Lorsque l'HbA1c se situe entre 6,6 et 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement peut être envisagée en fonction de l'appréciation par le clinicien. Enfin, si l'HbA1c est > 8 % sur deux contrôles successifs, une modification du traitement est recommandée.

Plusieurs thérapies peuvent être appliquées :

- La monothérapie orale :

Elle est recommandée en cas d'échec du régime, si l'HbA1c sous régime seul est $> 6,5$ % sur deux contrôles successifs effectués à trois ou quatre mois d'intervalle.

- En cas de surpoids important avec un IMC ≥ 28 et si la fonction rénale est normale ou peu perturbée, la metformine est généralement recommandée afin de prévenir les différents événements liés au diabète.
- En cas de surpoids modéré (IMC < 28) ou chez les patients à poids normal, le choix de la monothérapie initiale est laissé à l'appréciation du clinicien, en fonction du rapport avantages/risques des médications disponibles : metformine, sulfamides hypoglycémiantes ou autres insulinosécrétagogues (repaglinide), inhibiteurs des alpha-glucosidases.

- La bithérapie orale :

En cas d'échec de la monothérapie orale initiale, il est recommandé de prescrire une bithérapie orale, autrement dit d'associer deux classes d'hypoglycémifiants. Avant de prescrire une bithérapie orale, il convient d'avoir tenté préalablement une majoration de la posologie en la monothérapie jusqu'à la dose maximale préconisée par l'AMM, sous réserve de la tolérance du malade.

Le choix de la bithérapie orale entre diverses combinaisons : sulfamides/metformine, sulfamides/inhibiteurs des alpha-glucosidases ou metformine/inhibiteurs des alpha-glucosidases, est laissé à l'appréciation du clinicien.

- L'insulinothérapie :

L'indication d'une insulinothérapie est recommandée lorsque l'HbA1c est > 8 % sur deux contrôles successifs malgré l'association de sulfamides/metformine à posologie optimale. Elle est laissée à l'appréciation par le clinicien lorsque l'HbA1c est comprise entre 6,6 et 8 % sous la même association. La prescription d'une insuline intermédiaire au coucher peut constituer la première étape de la mise sous insuline du diabétique de type 2. Elle sera généralement associée à des comprimés dans la journée, à savoir une monothérapie orale. La metformine sera préférée aux sulfamides en cas de surpoids. En cas d'échec, une insulinothérapie conventionnelle à deux injections par jour d'insuline intermédiaire sera généralement prescrite.

Si toujours échec du traitement, une insulinothérapie intensive à trois injections ou plus par jour est recommandée. L'emploi d'un analogue rapide de l'insuline avant chaque repas est une modalité efficace d'insulinothérapie intensive.

d) Prévention des complications

Les autres facteurs de risque cardiovasculaire ont un rôle important dans l'aggravation des complications micro et surtout macroangiopathiques du diabétique. Ils augmentent ainsi la morbidité et la mortalité associées au diabète de type 2. La stratégie de prise en charge de ces facteurs de risque doit être d'autant plus active que le risque cardio-vasculaire global du patient est élevé. Ces facteurs de risque sont multiples :

- Le tabac :

Le tabac multiplie par trois le risque d'accident cardiovasculaire chez le diabétique par rapport à un non diabétique. De plus, il a été démontré que le tabagisme provoque une

insulino-résistance. Il aggrave également les complications microangiopathiques comme la néphropathie et la neuropathie. Il paraît donc évident de proscrire le tabac chez le diabétique de type 2. Les recommandations générales sont dans un premier temps d'informer le patient sur les risques liés au tabagisme. Puis, dans un deuxième temps, d'évaluer sa dépendance à la nicotine. Et enfin, d'accompagner le patient dans son sevrage et de proposer des substituts nicotiniques en cas de dépendance modérée à forte.

- L'hypertension artérielle :

L'hypertension artérielle est extrêmement fréquente chez les diabétiques puisqu'elle concerne 20 à 80% d'entre eux. Il a été démontré que baisser les chiffres tensionnels avait un impact positif dans la diminution des complications et l'augmentation de la survie.

Les valeurs cibles de la pression artérielle chez le diabétique de type 2 sont définies à 140-80 mmHg. L'instauration et/ou la modification d'une thérapeutique antihypertensive sont recommandées au-dessus de ces valeurs.

- Les anomalies lipidiques :

Une thérapeutique hypolipémiante est recommandée chez le diabétique de type 2 qui présente des anomalies lipidiques malgré un bon contrôle glycémique. Ces désordres lipidiques ont un rôle important dans la survenue des complications cardiovasculaires. Le traitement ne se substitue pas aux règles hygiéno-diététiques [46].

- L'agrégation plaquettaire :

L'aspirine à dose modérée (≤ 100 mg/jour) est recommandée en prévention primaire chez le diabétique de type 2 lorsqu'il existe d'autres facteurs de risque cardiovasculaire associés au diabète sucré, en particulier une hypertension artérielle. Il existe une tendance à l'agrégation plaquettaire accompagnée de concentrations plasmatiques anormalement élevées pour certains facteurs de la coagulation. De plus, l'aspirine à faible dose apporte également un bénéfice en terme de morbi-mortalité cardiovasculaire en prévention secondaire [31].

6.2. Education thérapeutique

Une éducation du patient diabétique de type 2 à la prise en charge de sa maladie est recommandée car elle améliore l'observance du traitement, favorise la réduction pondérale et est associée à un meilleur contrôle glycémique. L'autosurveillance glycémique est un outil utile pour cette éducation. Le projet éducatif devra être personnalisé. Il sera énoncé en termes d'objectifs et devra être conduit en termes de « savoir-faire ». L'entourage du patient doit être associé au projet éducatif. L'éducation du diabétique de type 2 devra être régulièrement réévaluée pour s'assurer de la manière dont le patient intègre progressivement à sa vie quotidienne les objectifs d'éducation [46].

CHAPITRE 3 : RELATIONS ENTRE DÉFICIT EN VITAMINE D ET DIABÈTE DE TYPE 2

Divers travaux de recherche montrent que les activités du tissu pancréatique pourraient être régulées par la vitamine D. Cette observation s'appuie sur la mise en évidence du récepteur à la vitamine D, de la protéine de transport de la vitamine D et d'une activité 1α -hydroxylase au niveau des cellules sécrétrices de l'insuline, les cellules β de Langerhans (Fig. 18) [47].

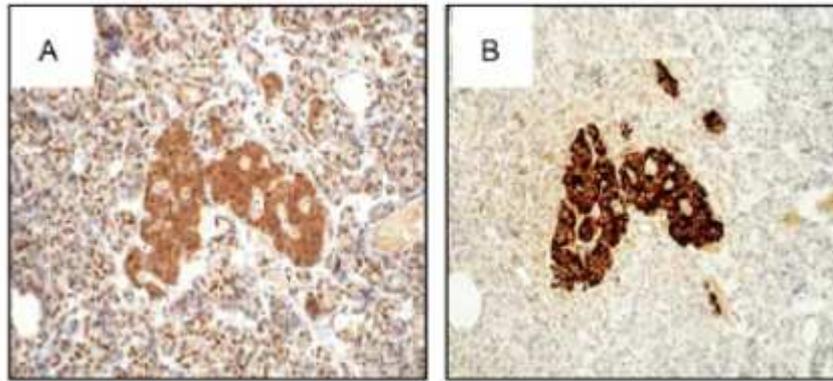


Figure 18 : Mise en évidence par marquage immunohistochimique de l' 1α -hydroxylase (A) présente au niveau des cellules sécrétrices d'insuline (B) sur des sections de pancréas humain.

D'autres constats ont été faits à ce sujet. La concentration sérique de vitamine D serait inversement corrélée à la prévalence du diabète de type 2, d'après des analyses de données de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). Cette enquête réalisée sur la population américaine de 23 258 personnes a montré que les sujets présents dans le quartile le plus élevé de 25(OH)D auraient un risque significativement moindre de devenir diabétiques que les sujets avec les taux les plus bas. Cependant, les résultats de cette étude ne peuvent être étendus à l'ensemble de la population américaine puisqu'elle portait essentiellement sur des individus blancs non hispaniques et des individus d'origine mexicaine. Cette corrélation n'aurait pas été retrouvée dans la population noire américaine [48].

Deux études prospectives cas-témoins effectuées en 2008 parmi la population finlandaise sont venues confirmer qu'une concentration sérique élevée en vitamine D assurait une protection contre le diabète de type 2. Mais ce résultat obtenu à partir de 7 503 patients, âgés de 40 à 74 ans et suivis pendant 22 ans, n'a véritablement été significatif que chez les hommes [49].

D'après une autre étude cohorte observationnelle sur 83 779 femmes suivies pendant 20 ans, le risque de diabète de type 2 a diminué de 33% moyennant une augmentation des apports en vitamine D à 800 UI/j et en Ca supérieurs à 1200 mg/j versus des apports en vitamine D à 400 UI/j et en Ca inférieurs à 600 mg/j (Fig. 19) [50].

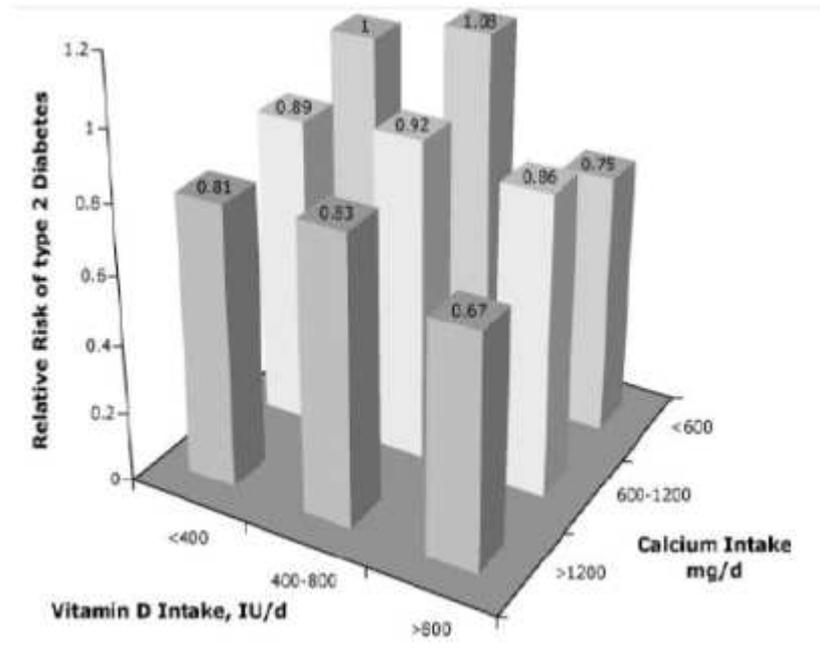


Figure 19 : Risque relatif de l'incidence du diabète de type 2 ajusté en fonction des apports en calcium et en vitamine D.

Ces observations suggèrent une possible relation entre le statut vitaminique D de l'individu et le risque de diabète de type 2. Il en reste à explorer les mécanismes pouvant expliquer ce lien.

1. Rôles de la vitamine D

1.1. Sur l'insulinosécrétion

Les cellules β -pancréatiques possèdent une activité 1α -hydroxylase, qui permet l'hydroxylation de la 25(OH)D en $1,25(OH)_2$ vitamine D₃ ou calcitriol. Cette forme active de la vitamine D pourra agir sur les cellules pancréatiques puisque son récepteur y est également présent. Elle interviendrait dans la croissance des cellules β , dans la synthèse d'insuline par

activation de la transcription de son gène, la preuve étant que des Eléments de Réponse à la Vitamine D (VDRE) ont été identifiés dans le promoteur du gène humain de l'insuline [51].

De façon indirecte, la vitamine D a une action sur la sécrétion d'insuline via la voie de régulation du taux de calcium extracellulaire et des flux calciques transmembranaires au niveau des cellules β . En effet, les cellules β possèdent des canaux calciques voltage-dépendant permettant l'entrée de calcium dans les cellules. Ce calcium sera utile aux endopeptidases calcium-dépendantes qui assurent la conversion de la pro-insuline en insuline. Ainsi, la moindre modification du flux transmembranaire de calcium aura des répercussions sur l'insulinosécrétion [51]. Quelques études ont été réalisées sur le lien entre la vitamine D et la fonction cellulaire β [52,53]. Une corrélation entre la concentration sérique en 25(OH)D et la réponse insulínique a été mise en évidence mais elle disparaît après ajustement de certains paramètres (IMC, saison, Indice de Sensibilité à l'Insuline) [52]. D'après une autre étude, après ajustements, une corrélation positive significative a non seulement été montrée entre la concentration sérique en 25(OH)D et la sécrétion d'insuline mais également avec la sensibilité à l'insuline [53].

1.2. Sur les effets périphériques de l'insuline

La vitamine D exerce également une action sur les cellules périphériques cibles de l'insuline. En effet, elle favorise l'expression du récepteur à l'insuline. Elle complète l'action de l'insuline en stimulant le transport intracellulaire du glucose par une externalisation plus importante des transporteurs du glucose insulínodépendants ou GLUT4 (Fig. 20) [54].

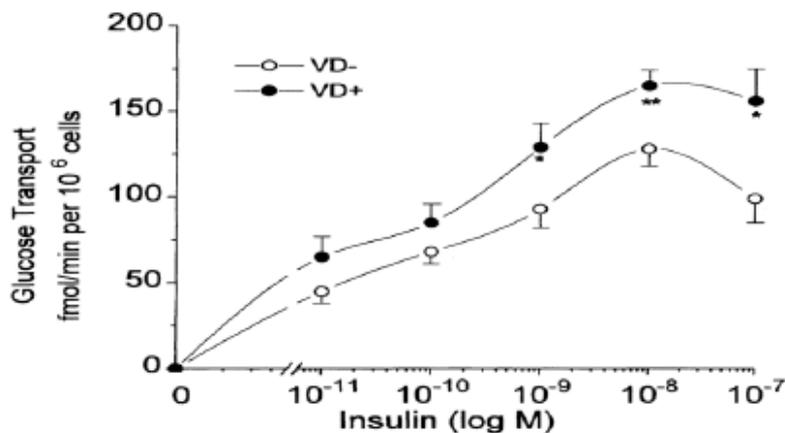


Figure 20 : Effets de la vitamine D sur le transport du glucose en réponse à l'insuline sur des cellules traitées (VD+) ou non (VD-) par la vitamine D.

Par ailleurs, la vitamine D active le Peroxysome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ). Ce facteur de transcription est impliqué dans la régulation du métabolisme des acides gras contenus dans les graisses des muscles et du tissu adipeux, améliorant ainsi la sensibilité de ces tissus à l'insuline [55].

Comme au niveau des cellules β , la vitamine D intervient dans l'homéostasie calcique avec une influence sur les processus intracellulaires de réponse à l'insuline dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. Elle pourrait donc être à l'origine de potentielles altérations de l'action de l'insuline en cas de modifications des concentrations intracellulaires de calcium [56].

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

- Chez des personnes susceptibles de présenter une insulinorésistance, la supplémentation en vitamine D augmente la sensibilité à l'insuline. Une étude contrôlée randomisée en double aveugle contre placebo a été réalisée chez une centaine d'indiens, âgés de plus de 35 ans, non diabétiques mais avec un tour de taille supérieur à 78 cm (signifiant une prise de poids et donc une susceptibilité à présenter une insulinorésistance). Parmi ces indiens, un groupe a été supplémenté en vitamine D₃ à raison d'une dose 120 000 UI, trois fois à quinze jours d'intervalle, et l'autre groupe a reçu le placebo. Les résultats ont montré une augmentation significative de la sensibilité à l'insuline après une charge orale en glucose dans le groupe supplémenté en vitamine D [57].

- De même, une étude similaire réalisée chez 81 femmes vivant en Nouvelle-Zélande, âgées de 23 à 68 ans, non diabétiques mais présentant une insuffisance en vitamine D (< 20 ng/ml) a révélé une diminution de l'insulinorésistance dans le groupe supplémenté par 4 000 UI de vitamine D par jour pendant six mois. Cette diminution est maximale lorsque la concentration en 25(OH)D est supérieure ou égale à 80 nmol/l. A également été observée une diminution de l'insulinémie à jeun [58].

1.3. Sur les paramètres de l'homéostasie glucidique

Des études ont été effectuées sur l'influence de la vitamine D sur les paramètres de l'homéostasie glucidique : glycémie, taux d'hémoglobine glyquée et IMC. D'après une étude prospective chez 142 hollandais âgés de plus de 70 ans, une corrélation inverse entre le statut du patient en vitamine D et la glycémie mesurée à 60 minutes et l'insulinémie mesurée à 0, 60 et 120 minutes suite à une HyperGlycémie Provoquée par voie Orale (HGPO) a été observée (Fig. 21). En revanche, peu de différences ont été observées entre le statut vitaminique D et la glycémie mesurée à jeun ou après 120 min lors d'une HGPO [59].

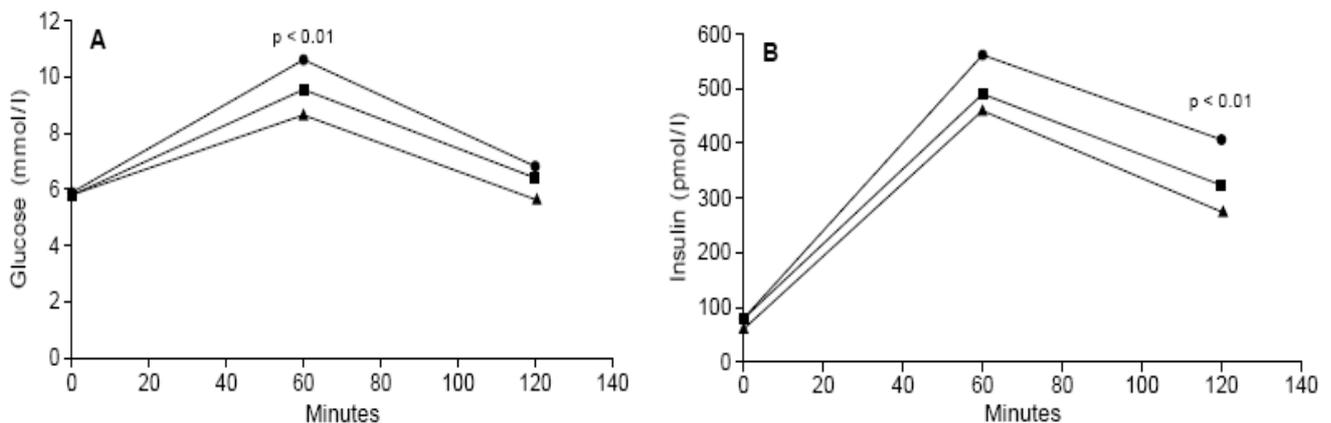


Figure 21 : Glycémie (A) et insulinémie (B) mesurées lors d'une hyperglycémie provoquée par voie orale en fonction du statut vitaminique D : ● faible, ■ moyen et ▲ élevé.

D'autres chercheurs ont montré aucune relation entre la 25(OH)D et les glycémies mesurées à jeun, à 1 heure, à 1h30 et à 2h lors d'une HGPO [52]. A l'opposé, une corrélation inverse entre le taux sérique de vitamine D et la glycémie mesurée à jeun et après 2 heures lors d'une HGPO a été mise en évidence chez 524 sujets non-diabétiques, d'origine européenne, âgés de 49 à 69 ans [60].

De même, chez 381 sujets libanais, âgés de 18 à 30 ans, une relation inverse a été observée entre le niveau de 25(OH)D et la glycémie à jeun mais uniquement chez les femmes [61]. Dernièrement, une diminution de la glycémie à jeun et après 2 h lors d'une HGPO a été observée chez 3 206 sujets américains supplémentés en vitamine D lors de l'étude de la NHANES réalisée de 2003 à 2006. Après ajustement de IMC,

cette relation persiste pour la glycémie mesurée à 2h (HGPO) mais pas pour la glycémie à jeun [62]. Concernant l'HbA1c, elle serait en relation inverse avec 25(OH)D et plus marquée quand l'IMC augmente [63].

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

1.4. Sur la composante inflammatoire du diabète de type 2

Il est actuellement admis que le diabète de type 2 est associé à une inflammation systémique. Des taux élevés des marqueurs de l'inflammation ont été retrouvés chez ces patients. Ces marqueurs peuvent même être utilisés dans la prédiction d'un diabète de type 2. Un certain nombre de publications font état de l'intérêt de ces marqueurs de l'inflammation dans la prédiction de développer un diabète de type 2 [64–67]. L'inflammation systémique serait impliquée dans l'insulino-résistance, en particulier dans la captation du glucose. On a montré que la neutralisation du TNF- α chez les rats obèses engendrait une augmentation de 2,6 fois la captation du glucose induite par l'insuline [68]. Mais si les taux de cytokines sont trop élevées, celles-ci peuvent en déclenchant l'apoptose des cellules β pancréatiques provoquer une insulino-déficience.

De ce fait, la vitamine D pourrait diminuer l'insulino-résistance et favoriser la survie des cellules β en ayant des effets sur les cytokines par différents mécanismes :

- Des VDRE ont été identifiés dans le promoteur des gènes de cytokines. Ainsi, la vitamine D interférerait avec les facteurs de transcriptions impliquées dans la production nucléaire des cytokines [69,70].
- La vitamine D pourrait diminuer l'activation du facteur nucléaire κ - β , qui est un élément majeur dans la régulation des cytokines pro-inflammatoire [71].
- La vitamine D empêcherait l'apoptose des cellules β par les cytokines en agissant sur la voie de régulation de l'expression de la calbindine (protéine de liaison du calcium), l'apoptose étant dépendante de la concentration en calcium [72].

1.5. Sur la composante génétique du diabète de type 2

Les liens entre vitamine D et diabète de type 2 pourraient également être expliqués par des effets au niveau génétique. En effet, le récepteur VDR fait l'objet d'un polymorphisme génétique important et il a été mis en évidence un VDR non fonctionnel chez des souris ce qui a eu pour conséquences une altération de la tolérance au glucose pour les cellules périphériques et une diminution pour les cellules pancréatiques de leur capacité à sécréter de l'insuline (Fig. 22) [73].

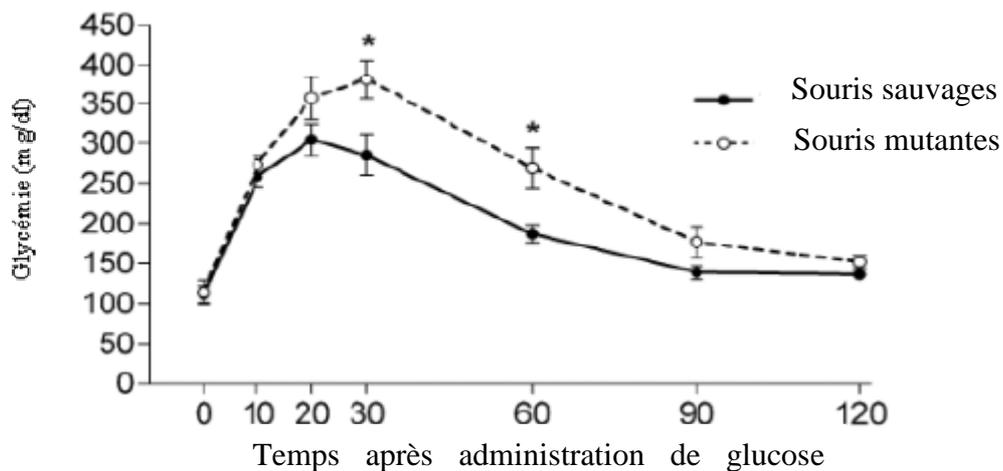


Figure 22 : Altération de la tolérance au glucose chez des souris mutantes à récepteur VDR non fonctionnel.

Chez l'homme, parmi les polymorphismes du VDR mis en évidence (Fig. 23), il semblerait que certains variants de ce récepteur prédisposent effectivement au développement d'un diabète de type 2 [51].

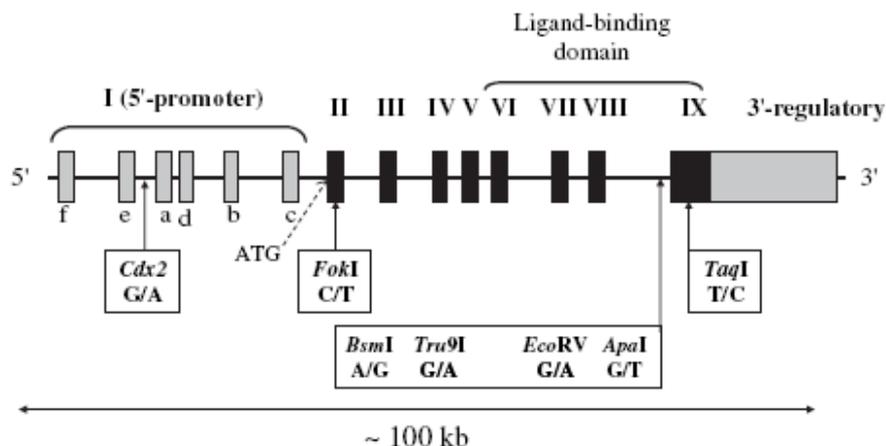


Figure 23 : Polymorphismes du gène du récepteur à la vitamine D chez l'homme.

Ces polymorphismes du VDR pourraient entraîner :

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

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

Enfin, il existe un troisième polymorphisme associé aux gènes codants pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de la vitamine D. Celui-ci pourrait être responsable du déclenchement d'un diabète de type 2 notamment avec la 1 α -hydroxylase mais ces résultats doivent encore être confirmés [51].

1.6. Sur les complications du diabète.

a) Complications cardiovasculaires

Des corrélations entre de basses concentrations sériques en 25(OH)D et des risques cardiovasculaires majeurs dont certains mortels ont été montrées dans plusieurs études observationnelles prospectives [74–78]. Citons par exemple :

- Chez les personnes déficitaires en vitamine D (< à 15 ng/ml), le risque cardiovasculaire serait deux fois plus élevé, d'après une étude effectuée chez 1 739 participants d'un âge moyen de 59 ans et n'ayant pas présenté au préalable de maladies cardiovasculaires. Ce risque persiste malgré de multiples ajustements : IMC, âge, tabac [74].

- D'autres résultats montrent significativement qu'une carence en vitamine D est prédictive d'un événement cardiaque mortel. Les taux de vitamine D chez 3 299 patients caucasiens ayant eu recours à une coronarographie ont été analysés.

Concernant l'insuffisance cardiaque, dans le groupe en carence sévère de vitamine D (< 25nmol/l) qui comprenait 789 sujets, 50 sont décédés soit 6,3% alors que dans le groupe ayant un taux optimal en vitamine D (≥ 75 nmol/l) correspondant à 336 sujets, 6 sont décédés soit 1,8% [75]. Bien qu'il n'y ait pas d'études d'intervention montrant une réduction de la mortalité cardio-vasculaire lors d'un traitement par vitamine D, quelques études démontrent une modification favorable des paramètres intermédiaires aux événements cardiovasculaires comme les cytokines, la parathormone, les métalloprotéinases (enzymes impliquées dans la calcification vasculaire) [17].

- Une supplémentation en vitamine D aurait pour effet de diminuer l'HTA des patients hypertendus. Lors d'une étude, un groupe a reçu une supplémentation de 800 UI de vitamine D et 1200 mg de calcium par jour tandis qu'un autre groupe recevait 1200 mg de calcium par jour, pendant 8 semaines. On a constaté une diminution de la pression artérielle systolique de 5 mmHg chez 81% des sujets du premier groupe contre 47 % du deuxième groupe. Cependant aucun résultat significatif n'a pu être montré pour la pression diastolique [76]. Une autre étude est venue confirmer ces observations. Chez des patients diabétiques de type 2 ayant un déficit en vitamine D, un groupe a reçu une dose unique 100 000 UI de vitamine D₂ et l'autre groupe le placebo. Le groupe supplémenté a vu sa pression artérielle systolique diminuer de 7,3 mmHg vs 6,6 mmHg dans le groupe placebo [77].

- De même une exposition aux rayons UVB diminuerait l'HTA. Des patients avec une HTA non traitée ont vu leur pression artérielle diminuer, en particulier ceux du groupe exposé aux UVB (PA systolique ; PA diastolique : -6 ; -6 mmHg) mais pas ceux exposés aux UVA (0 ; 2 mmHg) [78].

b) Effets néphroprotecteurs de la vitamine D

Le calcitriol et ses analogues auraient des effets néphroprotecteurs et antiprotéïnurique [79] d'après des études observationnelles. Les études expérimentales sont en faveur d'une inhibition du système rénine-angiotensine et de la voie d'activation du NF-KB (qui participe à la fibrose rénale) par la vitamine D [80] (Fig. 24).

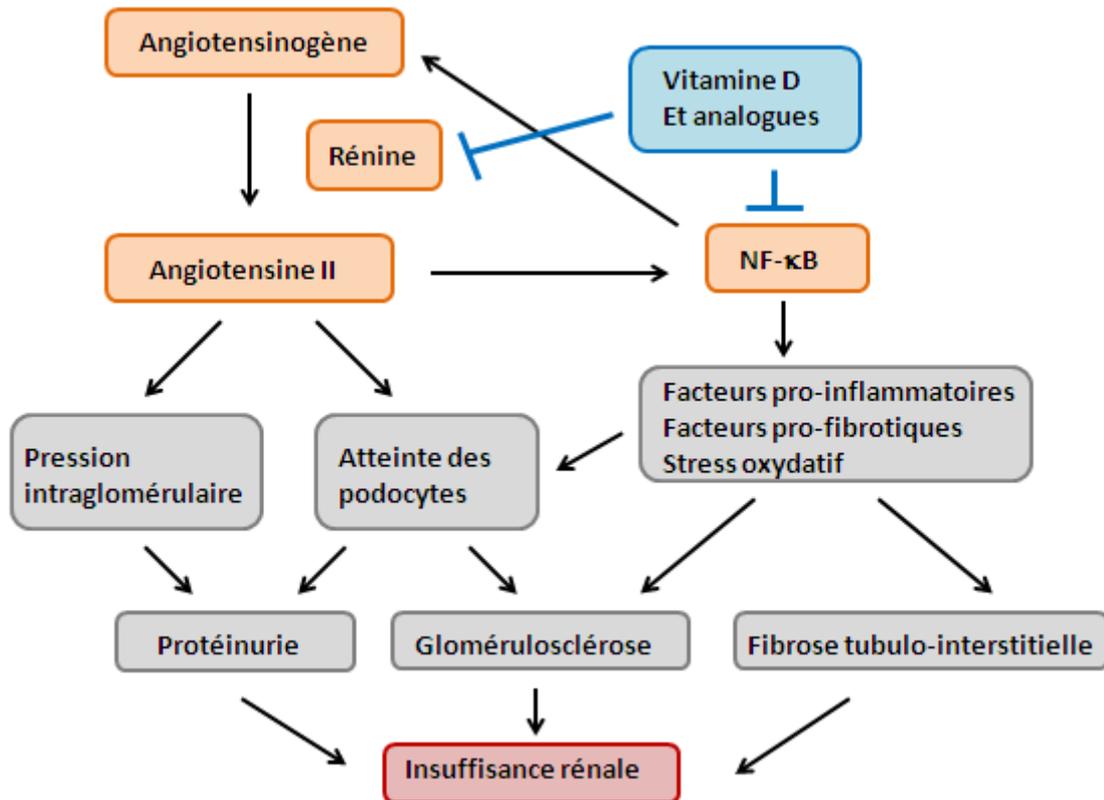


Figure 24: Effets néphroprotecteurs de la vitamine D.

Dans des modèles animaux de maladies rénales chroniques, les analogues de la vitamine D atténuent la fibrose tubulo-interstitielle et glomérulaire et réduisent la protéinurie [80]. Chez la souris diabétique, l'association d'un Antagoniste des Récepteur de l'Angiotensine II (ARAII) (losartan) avec un analogue de la vitamine D (paricalcitol) empêche sensiblement le développement de la protéinurie [81]. Chez l'homme, la 25(OH)D serait inversement associée à la prévalence de la microalbuminurie [82]. Récemment, une étude, randomisée contre placebo, incluant des patients avec une insuffisance rénale chronique, a montré qu'un traitement par le paricalcitol diminuait l'albuminurie et les marqueurs de l'inflammation, ceci indépendamment de ses effets sur l'hémodynamique et la parathormone [83]. Chez des patients atteints de néphropathie diabétique, une autre étude a également montré qu'un traitement par le paricalcitol à 2 µg/j diminuait l'albuminurie de 18% par rapport au groupe placebo lors d'un traitement de 24 semaines [84].

1.7. Points discutables

Les études mettant en lien le déficit en vitamine D et le diabète de type 2 sont nombreuses à confirmer ce phénomène. Il n'empêche que pour nuancer ces résultats, il est important de garder à l'esprit certaines données bien établies.

a) Données anthropométriques

Parmi ces données, nous devons tenir compte de :

- L'âge qui avancé est une des causes physiologiques d'un déficit en vitamine D. A 70 ans, une personne produit quatre fois moins de vitamine D qu'à 20 ans [20]. De même que la prévalence du diabète de type 2 augmente avec l'âge. L'âge moyen des diabétiques de type 2 est de 65 ans.
- Le sexe entre peu en compte dans le déficit en vitamine D. Ce déficit concerne un grand nombre de sujets à parts quasi-égales entre hommes et femmes, 78,7% des hommes et 81,4% des femmes en 2006-2007 selon l'Etude Nationale Nutrition Santé [85]. Concernant le diabète, 54% des malades sont des hommes [29].
- L'IMC > 30 kg/m² correspond à un stade d'obésité fréquemment associé à un déficit en vitamine D. En effet, on retrouve dans la littérature de nombreuses études ayant mis en évidence une prévalence augmentée du déficit en vitamine D chez les sujets obèses [86]. Ceci peut être expliqué par la liposolubilité de la vitamine D qui sera ainsi captée et stockée dans le tissu adipeux. Ce dernier est très abondant chez les sujets obèses induisant alors des taux sériques particulièrement bas de 25(OH)D, renforcés par la sédentarité de ces sujets et donc une moindre exposition au rayonnement UVB. Or, l'obésité est associée à 80% des diabétiques de types 2 [31].

b) Données biologiques

Le dosage de la 25(OH)D sérique peut se faire en utilisant plusieurs techniques de dosage. Au cours des quarante dernières années, les méthodes de dosage de la 25(OH)D ont évolué, passant des dosages immunologiques à la chromatographie liquide haute performance associée plus récemment à la spectrométrie de masse. Les variations liées à chaque méthode ainsi que les variations inter-laboratoires rendent difficiles l'interprétation clinique du statut vitaminique D. Un programme de contrôle de qualité externe : DEQAS (<http://www.deqas.org/>), a répertorié les résultats de plus de 600 laboratoires qui pratiquent pas moins de douze méthodes de dosage, illustrant la diversité des données à analyser [18].

c) Variations des taux de vitamine D

Selon le pays où sont effectuées les études, selon les mois de l'année, selon l'impact climatique et les facteurs individuels (peaux, crèmes...), il est difficile d'évaluer au niveau d'une population l'impact de l'exposition aux UV sur le taux plasmatique de 25(OH)D. Ainsi la prise en compte de l'exposition aux UV reste souvent très théorique dans les études.

d) Anomalies métaboliques

Les diabétiques de type 2 ont souvent un syndrome métabolique encore appelé « syndrome X » qui est défini selon l'OMS par un certains nombre de critères répertoriés dans le tableau V. De nombreux ajustements sont à prendre en compte sur l'étude d'une telle population.

Tableau V : Définition du syndrome métabolique selon l'OMS (1998).

Le syndrome métabolique est défini par :	
Un trouble glycémique (diabète de type 2, intolérance au glucose ou hyperglycémie modérée à jeun) et au moins deux des quatre critères ci-dessous.	
OU	
Si la tolérance au glucose est normale, une insulino-résistance (index HOMA* dans le quartile le plus élevé) et au moins deux des quatre critères ci-dessous :	
Hypertension artérielle	Prise d'un traitement anti-hypertenseur ou PAS > 140 mmHg ou PAD > 90 mmHg
Dyslipidémie	Triglycérides ≥ 150 mg/dL et/ou HDL : - hommes < 40 mg/dL - femmes < 50 mg/dL
Obésité abdominale	IMC ≥ 30 kg/m ² et/ou tour de taille/tour de hanche : - hommes > 0,9 - femmes > 0,85
Microalbuminurie	excrétion urinaire d'albumine ≥ 20 µg/min et/ou albuminurie/créatininurie ≥ 30 mg/g

* Index HOMA : insulémie à jeun x glycémie à jeun/22,5

2. Perspectives thérapeutiques

2.1. Place de la vitamine D dans la prévention du diabète de type 2 et de ses complications

Puisque le déficit en vitamine D semble intervenir dans le diabète de type 2 et dans ses complications, on pourrait ainsi envisager d'utiliser la vitamine D en thérapeutique. Cela incite à s'interroger sur l'intérêt d'une supplémentation vitaminique D chez ces patients. La littérature est pauvre en données sur ce sujet et seules des études courtes dans le temps et avec de faibles effectifs ont été effectuées. Ceci explique l'absence de recommandations dans ce domaine. Aujourd'hui, les recommandations sur les apports en vitamine D sont surtout basées sur les bénéfices osseux attendus. Il semble toutefois de mieux en mieux établi que les doses recommandées devraient être revues à la hausse pour atteindre des taux supérieurs ou égaux à 30 ng/ml et bénéficier ainsi des effets extra-osseux de la vitamine D tels que les effets sur l'homéostasie glucidique. Récemment, des recommandations concernant l'évaluation, le traitement et la prévention du déficit en vitamine D ont été énoncées par l'Endocrine Society [87] (Tableau VI) (Tableau VII).

Tableau VI : Indications pour le dépistage d'un déficit en vitamine D.

Pathologies	Sujets	Médicaments
rachitisme, ostéomalacie, ostéoporose ; insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique ; syndromes de malabsorption, fibrose kystique, maladie inflammatoire de l'intestin, maladie de Crohn, chirurgie bariatrique, entérite radique ; hyperparathyroïdie ; sarcoïdose, tuberculose, histoplasmosse, coccidiomycose, béryllose, certains lymphomes.	enfants et adultes afro-américains et hispaniques ; femmes enceintes et celles qui allaitent ; personnes âgées ayant des antécédents de chutes ; personnes âgées ayant des antécédents de fractures non traumatiques ; enfants obèses et adultes (IMC > 30 kg / m ²).	anticonvulsivants ; glucocorticoïdes ; antiviraux ; antifongiques azolés (kétoconazole) ; cholestyramine.

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

**Tableau VII : Apports recommandés et apports maximaux en vitamine D
d'après l'Endocrine Society.**

Groupes	Besoins quotidiens	Apport maximal tolérable
Les nourrissons		
0 à 6 mois	400-1000 UI	2.000 UI
6 à 12 mois	400-1000 UI	2.000 UI
Enfants		
1-3 ans	600-1000 UI	4000 UI
4-8 ans	600-1000 UI	4000 UI
Hommes ou femmes		
9-13 ans	600-1000 UI	4000 UI
14-18 ans	600-1000 UI	4000 UI
19-30 ans	1500-2000 UI	10.000 UI
31-50 ans	1500-2000 UI	10.000 UI
51-70 ans	1500-2000 UI	10.000 UI
> 70 ans	1500-2000 UI	10.000 UI
Femmes enceintes		
14-18 ans	600-1000 UI	4000 UI
19-30 ans	1500-2000 UI	10.000 UI
31-50 ans	1500-2000 UI	10.000 UI
Femmes pratiquant l'allaitement		
14-18 ans	600-1000 UI	4000 UI
19-30 ans	1500-2000 UI	10.000 UI
31-50 ans	1500-2000 UI	10.000 UI

Il est recommandé chez les sujets obèses, des doses deux à trois fois supérieures aux doses prévues pour la population générale de la même classe d'âge. Ainsi, le traitement recommandé pour un déficit est de 6 000 à 10 000 UI/j jusqu'à obtention d'un taux de 30 ng/ml suivi d'une dose d'entretien quotidienne de 3 000 à 6 000 UI.

Comme pour tout traitement, surtout dans le cadre de la prévention, il convient de prendre en compte la balance bénéfique/risque si l'on décidait de mettre en place une supplémentation

de masse dans nos sociétés où le déficit est si fréquent. Le risque théorique est celui d'une intoxication à la vitamine D mais il est évalué comme quasi-nul. Une supplémentation de 10 000 UI/j pendant cinq mois ne provoquerait pas de toxicité [88]. Des effets toxiques n'apparaîtraient qu'à une dose de 50 000 UI/j qui pourrait conduire à des taux de 25(OH)D supérieurs à 374 nmol/L, entraînant un risque d'hypercalcémie chronique [89]. Par ailleurs, une intoxication suite à une exposition solaire même excessive n'est pas possible du fait d'une auto-régulation physiologique.

2.2. Point sur l'exposition aux UV

a) Recommandations sur l'exposition au soleil

Prendre un bain de soleil serait-il un moyen de se protéger du diabète de type 2 ? Une exposition solaire régulière (deux à trois fois par semaine) d'environ 15 minutes à la mi-journée, des mains, des avant-bras et du visage, pendant les mois d'avril à octobre correspondrait à une dose orale de 3 000 UI de vitamine D. En dehors de ces mois, les rayons du soleil n'entraînent pas de production de vitamine D. De plus, les surfaces de peau découvertes sont faibles, excepté le visage, à cette période de l'année. La supplémentation en vitamine D reste alors la meilleure solution pendant l'hiver [89].

L'exposition au soleil doit être raisonnée car le risque de maladies cutanées liées aux UVB n'est pas exclu. D'après des études épidémiologiques, les cas de mélanome sont de plus en plus fréquents. Entre 1980 et 2005, l'incidence du mélanome de la peau n'a cessé d'augmenter avec un taux annuel moyen d'évolution de 3,4% chez la femme et 4,7% chez l'homme. En 2011, les taux d'incidence sont estimés à 10,1 et 9,7 pour 100 000 sujets respectivement chez la femme et l'homme et le taux de mortalité à 1,1 pour 100 000 chez chacun des deux sexes [90]. Suite à ces résultats, l'Institut National du Cancer (INCa) a lancé des campagnes de prévention pour les cancers de la peau. Il a sorti un « mode d'emploi du soleil » où cinq soleils illustrent chacun une précaution à adopter pour bien s'en protéger (Fig.25) [91].



Figure 25 : Programme de prévention du mélanome.

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

b) Lampes UV

L'engouement depuis quelques années des cabines de bronzage pourrait-il être un moyen de prévention du diabète de type 2 et de ses complications ?

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

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

Il en va donc aux professionnels de santé d'avertir les patients sur les méfaits de ces lampes et de dénoncer un certain nombre d'idées reçues. Parmi ces dernières, il faut insister sur le fait que les lampes UV ne préparent pas à une exposition au soleil pour éviter le coup de soleil, qu'elles n'augmentent pas les taux de vitamine D et donc qu'elles ne sont pas une alternative thérapeutique aux pathologies liées à un déficit en vitamine D [92].

2.3. En pratique à l'officine

A l'officine, il est difficile de faire le lien entre les prescriptions de vitamine D et le diabète de type 2. Cependant, on peut constater que de très nombreuses ordonnances comportent une prescription de vitamine D. Une des spécialités que l'on retrouve fréquemment est l'Uvedose® colécalciférol (dont le prix est de 2,02€ et remboursé à 65% par la Sécurité Sociale). Il est donc important de pouvoir répondre aux interrogations des patients sur cette spécialité médicamenteuse. Voici quelques unes de ces interrogations :

- A quel moment de la journée dois-je prendre l'ampoule d'Uvédose® ?

Réponse : cela n'a pas d'importance. Dans le chapitre 1 avait été abordée la liposolubilité de la vitamine et de ce fait, il est conseillé une prise pendant les repas. Cependant, la formulation d'Uvedose® été développée de telle façon que l'absorption de la vitamine D3 puisse se faire à tout moment de la journée. En effet, l'adjuvant utilisé est un excipient huileux d'origine végétale, le labrafil, qui est fabriqué à partir de noyaux de pêche et d'abricot. Cet excipient constitue environ 99% de la composition du produit ce qui facilitera l'absorption du principe actif et ce qui explique pourquoi l'ampoule peut être prise à n'importe quel moment de la journée.

- Avec quelle boisson je dois la prendre ?

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

- Est-ce que je peux la mettre dans un biberon ?

Réponse : oui, mais le liquide ne devra pas être trop chaud car la vitamine D se dégrade à la chaleur et il faudra s'assurer que le biberon soit fini entièrement pour que l'enfant reçoive la dose recommandée. A éviter si l'enfant ne finit pas ses biberons.

- Est-ce que ça énerve ?

Réponse : non, la vitamine D n'a pas de propriété psychostimulante, au contraire, elle aurait un effet régulateur de l'humeur selon certaines études [93] [94].

- J'ai entendu dire que prendre Uvedose® serait délétère pour la santé ?

Réponse : une polémique s'est installée au sujet d'un des excipients utilisés, le buthylhydroxy-toluène ou BHT ou E321. Ce composé antioxydant est présent dans la plupart des aliments que nous consommons avec des concentrations maximales autorisées variables en fonction de leur catégorie. On lui reproche d'être responsable de réactions allergiques cutanées [95]. Le BHT pourrait également favoriser l'apparition de tumeur pulmonaire [96] et pourrait entraîner des effets néfastes sur la reproduction [97]. L'Agence Européenne de Sécurité des Aliments a donc réévaluer la toxicité du BHT en 2012. Le comité a conclu que le BHT n'a pas d'effet génotoxique sur la reproduction et qu'aucun seuil de risque carcinogène n'a pu être défini. La dose journalière admissible a été réévaluée à 0,25 mg/kg/j au vu des études. Pour information, chaque ampoule d'Uvedose® contient 0,2 mg de BHT ce qui est largement négligeable compte-tenu des concentrations présentes dans l'alimentation en général [98].

Toujours concernant les délivrances d'Uvedose®, on constate qu'elles ont explosé ces dernières années (Fig.26). Ceci montre que les médecins se sentent de plus en plus concernés par la carence en vitamine D de la population française.

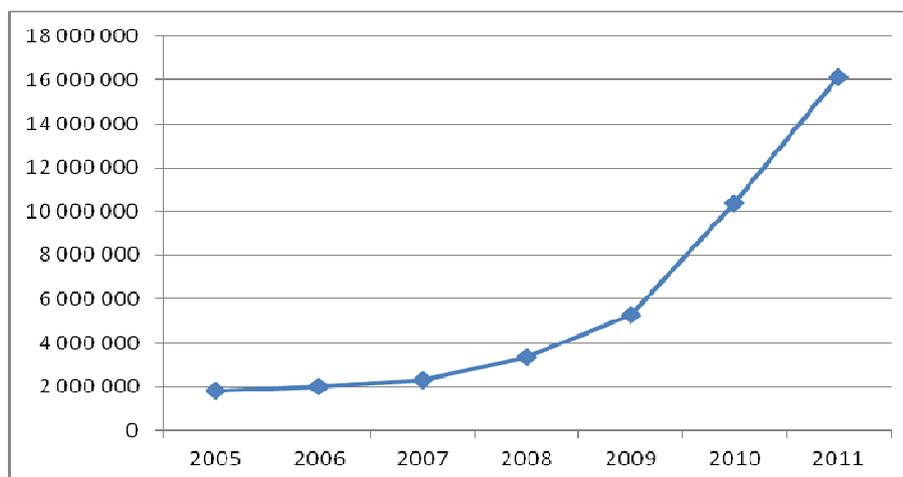


Figure 26 : Ventes unitaires d'Uvedose® de 2005 à 2011 d'après les données du laboratoire CRINEX.

Parmi les médecins prescripteurs, il a été recensé, 70,22% de généralistes mais aussi des gynécologues, des pédiatres, des neurologues, des rhumatologues, des ophtalmologues et des endocrinologues/diabétologues à 1,42% (Fig.27).

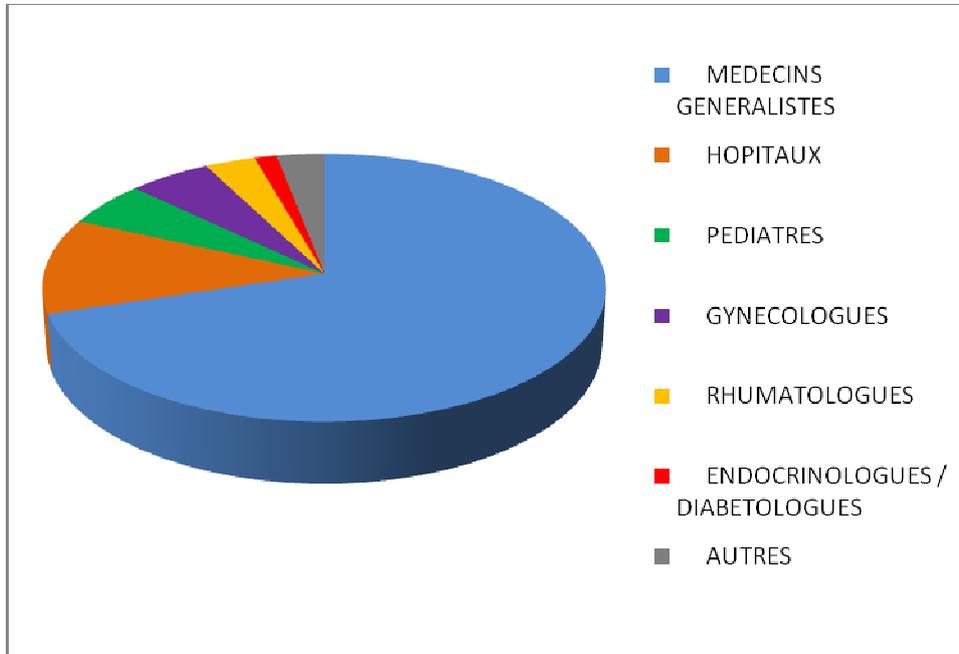


Figure 27 : Répartition des ventes d'Uvedose® par prescripteurs en fonction des spécialités d'après les données du laboratoire CRINEX.

L'analyse du profil des patients (hommes/femmes) (Fig.28) et des tranches d'âges (Fig.29), montrent que toute la population est concernée mais avec une prédilection pour les femmes et les âges premiers et avancés des patients.

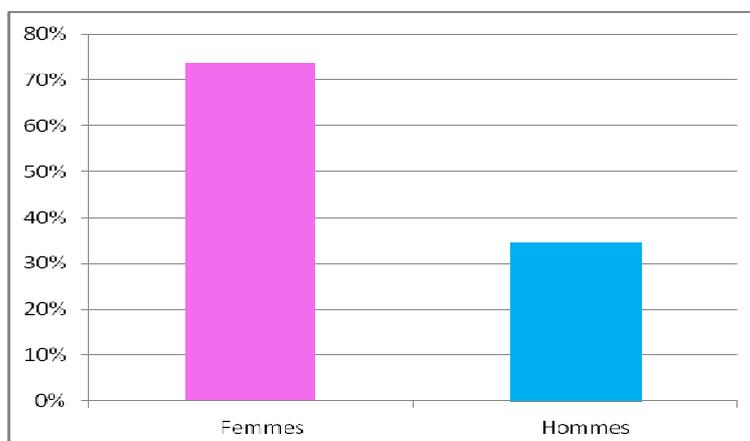


Figure 28 : Répartition des prescriptions d'Uvedose® en 2012 chez les patients femmes et hommes d'après les données du laboratoire CRINEX.

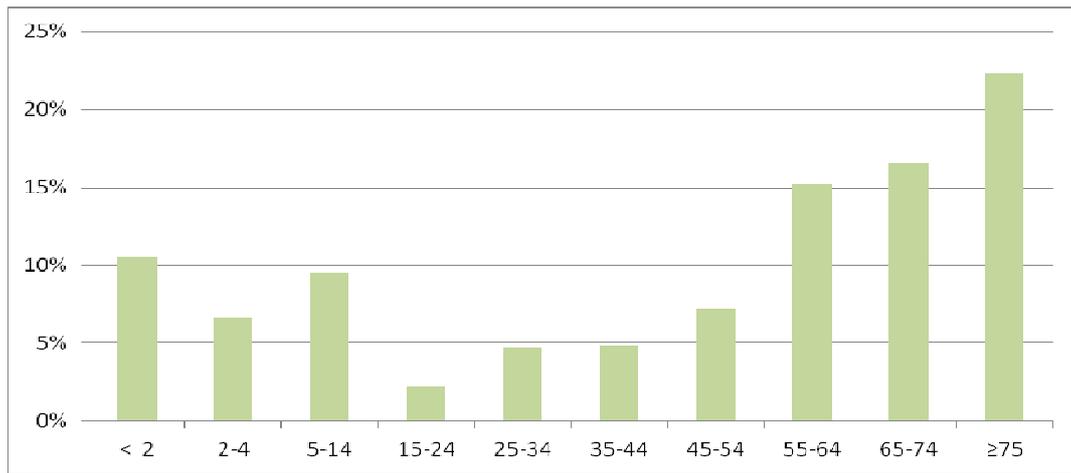


Figure 29 : Répartition des ventes d’Uvédose® en 2012 en fonction de l’âge des patients d’après les données du laboratoire CRINEX.

Ces analyses sont importantes pour démontrer l’engouement qu’il y a en ce moment pour la vitamine D, pour suivre la prescription de cette vitamine par les médecins, éventuellement anticiper son évolution et pour contrôler si cette supplémentation apporte des effets positifs sur la santé. On pourra alors estimer à grande échelle les effets bénéfiques de la supplémentation en vitamine D notamment sur le diabète de type 2.

CONCLUSION

La vitamine D peut être considérée comme une hormone dont les effets chez l'homme sont pléiotropes. Le seuil optimal en vitamine D, défini par un taux de 25(OH)D devant être supérieur à 30 ng/ml est rarement atteint sous nos latitudes. Il en résulte un déficit latent dans la population dont les répercussions sont vraisemblablement multiples. Ce déficit peut être à l'origine de problèmes de santé publique car il est présent chez toutes les catégories de la population. Parmi ces problèmes, le diabète de type 2 a retenu plus particulièrement notre attention. Il est maintenant admis qu'une carence en vitamine D favorise ce type de diabète dont on craint une véritable "épidémie" parmi la population dans les prochaines années.

L'objectif du travail était d'étudier les liens entre le statut vitaminique D et le diabète de type 2. L'analyse qui en découle a abouti aux conclusions suivantes :

- de nombreux arguments physiopathologiques sont en faveur d'une stimulation de la sécrétion d'insuline et des actions périphériques de l'insuline par la vitamine D ;
- des effets positifs sur les paramètres de l'homéostasie glucidique ont été démontrés ;
- une corrélation entre la composante inflammatoire et génétique du diabète de type 2 et la vitamine D a été révélée ;
- enfin, des études ont montré un rôle prometteur de la vitamine D dans des pathologies telles que l'insuffisance rénale et les troubles cardiovasculaires, elles-mêmes retrouvées dans les complications du diabète.

Ainsi, ce travail plaide pour le développement de protocoles de recherche clinique visant à démontrer l'intérêt d'une supplémentation en vitamine D dans le traitement du diabète de type 2 et à préciser la pertinence des différents modes de supplémentation (dose, fréquence...), tout ceci dans l'espoir de parvenir à une stratégie efficace de lutte contre cette nouvelle "épidémie".

BIBLIOGRAPHIE

1. **Holick MF.** *Resurrection of vitamin D deficiency and rickets.* The Journal of Clinical Investigation. 2006, 116 : 2062-2072.
2. **Munnich A, Ogier H, Saudubray J-M.** *Les vitamines: aspects métaboliques, génétiques, nutritionnels et thérapeutiques.* Masson, 1987. 428 p.
3. **Fournier A.** *Vitamine D et maladies des os et du métabolisme minéral.* Masson, 1984. 316 p.
4. **Delhoméie M.** *La vitamine D.* Pratique en nutrition. 2011, 25 : 44-47.
5. **Esterle L.** *La vitamine D: nouvelles données.* Cholé-doc. 2010, 117 : 1-6.
6. **Garabédian M.** *La vitamine D: pour qui et à quelle dose?* Nutri-doc. 2011, 92.
7. *Sources alimentaires de vitamine D, base de données Ciqual* [Internet]. <http://www.anses.fr/Documents/ANC-Ft-TableauVitD.pdf>. 14 janvier 2013.
8. **Tsiaras WG, Weinstock MA.** *Factors influencing vitamin D status.* Acta Dermato-Venereologica. 2011, 91: 115-124.
9. **Granner D-K, Murray R-K, Rodwell V-W.** *Biochimie de Harper.* 3e édition. Bruxelles : De Boeck, 2008. 956 p.
10. *Vitamine D et grossesse* [Internet]. <http://passionsagefemme.e-monsite.com/pages/infos-grossesse/vitamine-d-et-grossesse.html>. 12 janvier 2013.
11. *UltraViolets, état des connaissances sur l'exposition et les risques sanitaires* [Internet]. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=5419. 6 janvier 2013.
12. **Holick.** *Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease.* The American journal of clinical nutrition. 2004, 80 : 1678S-88S.
13. **Guilland J-C.** *Vitamines liposolubles (A, D, E et K).* EMC - Endocrinologie - Nutrition. 2009, 6 : 1-21.
14. **Moon SJ, Fryer AA, Strange RC.** *Ultraviolet radiation, vitamin D and risk of prostate cancer and other diseases.* Photochemistry and photobiology. 2005, 81 : 1252-1260.
15. **Huhtakangas JA, Olivera CJ, Bishop JE, et al.** *The vitamin D receptor is present in caveolae-enriched plasma membranes and binds 1 alpha,25(OH)2-vitamin D3 in vivo and in vitro.* Molecular endocrinology (Baltimore, Md.). 2004, 18 : 2660-2671.

16. **Autier P, Gandini S.** *Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Archives of internal medicine. 2007, 167 : 1730-1737.
17. **Courbebaisse M, Souberbielle J-C, Prié D, et al.** *Non phosphocalcic actions of vitamin D.* Médecine Sciences. 2010, 26 : 417-421.
18. **Benhamou C-L, Souberbielle J-C, Cortet B, et al.** *La vitamine D chez l'adulte : recommandations du GRIIO.* La Presse Médicale. 2011, 40 : 673-682.
19. **Tai SS-C, Bedner M, Phinney KW.** *Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry.* Analytical chemistry. 2010, 82 : 1942-1948.
20. **Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al.** *Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005, 90 : 3215-3224.
21. **Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al.** *Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D.* Journal of the American College of Nutrition. 2003, 22 : 142-146.
22. **Delhoménie M.** *La vitamine D.* Pratique en nutrition [Internet]. Mars 2011 **nt.univ-angers.fr/article/282692/resultatrecherche/1.** 8 avril 2012.
23. **Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, et al.** *Vitamin D for cancer prevention: global perspective.* Annals of epidemiology. 2009, 19 : 468-483.
24. **Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al.** *Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population.* Osteoporosis international. 1997, 7 : 439-443.
25. **Bruyère O, Malaise O, Neuprez A, et al.** *Prévalence élevée de la carence en vitamine D chez la femme ménopausée en Europe et principalement en France: analyse d'une cohorte de 8532 sujets.* Revue du Rhumatisme. 2006, 73 : 1052.
26. **Benhamou CL.** *Vitamin D deficiency: preventive measures for this widespread health problem.* Presse médicale (Paris, France: 1983). 2008, 37 : 187-190.
27. **Dorosz P, Durand DV, Jeunne CL.** *Guide pratique des médicaments 2013.* Maloine, 2012. 1905 p.
28. **Tsuruoka S, Nishiki K, Sugimoto K, et al.** *Time of day improves efficacy and reduces adverse reactions of vitamin D3 in 5/6 nephrectomized rat.* Life sciences. 2002, 71 : 1809-1820.

29. *Diabète* [Internet]. 2012. <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete>. 3 février 2013.
30. **The American Diabetes Association**. *Executive summary: Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care. 2010, 33 : S4-10.
31. **Grimaldi A**. *Traité de diabétologie*. Flammarion médecine-sciences, 2009. 1044 p.
32. *Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2* [Internet]. 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-02/diabete_type_2_-_note_de_cadrage.pdf. 3 février 2013.
33. *Diabetes Atlas* [Internet]. 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>. 27 février 2013.
34. **Wild S, Roglic G, Green A, et al**. *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. Diabetes Care. Mai 2004, 27 (5) : 1047-1053.
35. *Diabète* [Internet]. 2013. http://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/fr/. 28 février 2013.
36. **King H, Aubert RE, Herman WH**. *Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections*. Diabetes care. 1998, 21 : 1414-1431.
37. **Monnier L**. *Diabétologie*. Elsevier Masson, 2011. 1782 p.
38. **Unger RH, Zhou YT**. *Lipotoxicity of beta-cells in obesity and in other causes of fatty acid spillover*. Diabetes. 2001, 50 : S118-121.
39. **Ryder JW, Yang J, Galuska D, et al**. *Use of a novel impermeable biotinylated photolabeling reagent to assess insulin- and hypoxia-stimulated cell surface GLUT4 content in skeletal muscle from type 2 diabetic patients*. Diabetes. 2000, 49 : 647-654.
40. **Clerk LH, Rattigan S, Clark MG**. *Lipid infusion impairs physiologic insulin-mediated capillary recruitment and muscle glucose uptake in vivo*. Diabetes. 2002, 51 : 1138-1145.
41. **Knowler WC, Pettitt DJ, Saad MF, et al**. *Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis*. Diabetes/metabolism reviews. 1990, 6 : 1-27.
42. **Zimmet P, Dowse G, Finch C, et al**. *The epidemiology and natural history of NIDDM--lessons from the South Pacific*. Diabetes/metabolism reviews. 1990, 6 : 91-124.
43. *Roche.fr - Etude Nationale ObEpi Roche 2012, Obésité en France, Obésité et Surpoids* [Internet]. http://www.roche.fr/portal/roche-fr/obepi_2012_. 17 février 2013.
44. *Rapport: « pour une politique nutritionnelle de santé publique en France » inserm* [Internet]. www.inserm.fr/content/download/.../nutrition_hercberg_juin2000.pdf. 28 février 2013.

45. **Duclos M, Oppert J-M, Vergès B, et al.** *Activité physique et diabète de type 2: Référentiel de la Société francophone du diabète (SFD), 2011.* Médecine des Maladies Métaboliques. 2012, 6 : 80-96.
46. *Strategie de prise en charge du patient diabétique de type 2 à l'exclusion de la prise en charge des complications* [Internet]. 2013. http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/MODULE%209/item_129/recommandations/ANAES_2000_Diabete.pdf. 28 février 2013.
47. **Bland R, Markovic D, Hills C-E, et al.** *Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in pancreatic islets.* The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2004, 89-90 : 121-125.
48. **Scragg R, Sowers M, Bell C.** *Serum 25-Hydroxyvitamin D, Diabetes, and Ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey.* Diabetes Care. 2004, 27 : 2813-2818.
49. **Knekt P, Laaksonen M, Mattila C, et al.** *Serum Vitamin D and Subsequent Occurrence of Type 2 Diabetes.* Epidemiology. 2008, 19 : 666-671.
50. **Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al.** *Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women.* Diabetes care. 2006, 29 : 650-656.
51. **Palomer X, González-Clemente JM, Blanco-Vaca F, et al.** *Role of vitamin D in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.* Diabetes, Obesity & Metabolism. 2008, 10 : 185-197.
52. **Chiu KC, Chu A, Go VLW, et al.** *Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction.* The American journal of clinical nutrition. 2004, 79 : 820-825.
53. **Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, et al.** *Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes.* Diabetes care. 2010, 33 : 1379-1381.
54. **Maestro B, Campión J, Dávila N, et al.** *Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells.* Endocrine journal. 2000, 47 : 383-391.
55. **Dunlop TW, Väisänen S, Frank C, et al.** *The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is a primary target of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and its nuclear receptor.* Journal of molecular biology. 2005, 349 : 248-260.

56. **Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al.** *The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis.* The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2007, 92 : 2017-2029.
57. **Nagpal J, Pande JN, Bhartia A.** *A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of the short-term effect of vitamin D3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men.* Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2009, 26 : 19-27.
58. **Von Hurst PR, Stonehouse W, Coad J.** *Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient - a randomised, placebo-controlled trial.* The British journal of nutrition. 2010, 103 : 549-555.
59. **Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, et al.** *Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men.* Diabetologia. 1997, 40 : 344-347.
60. **Forouhi NG, Luan J, Cooper A, et al.** *Baseline serum 25-hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000.* Diabetes. 2008, 57 : 2619-2625.
61. **Gannagé-Yared M-H, Chedid R, Khalife S, et al.** *Vitamin D in relation to metabolic risk factors, insulin sensitivity and adiponectin in a young Middle-Eastern population.* European journal of endocrinology. 2009, 160 : 965-971.
62. **Zhao G, Ford ES, Li C.** *Associations of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with surrogate markers of insulin resistance among U.S. adults without physician-diagnosed diabetes.* Diabetes care. 2010, 33 : 344-347.
63. **Hyppönen E, Power C.** *Vitamin D status and glucose homeostasis in the 1958 British birth cohort: the role of obesity.* Diabetes care. 2006, 29 : 2244-2246.
64. **Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, et al.** *C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus.* JAMA: the journal of the American Medical Association. 2001, 286 : 327-334.
65. **Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, et al.** *Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study.* Diabetes. 2002, 51 : 1131-1137.

66. **Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al.** *Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study.* Diabetes. 2003, 52 : 1799-1805.
67. **Barzilay JI, Abraham L, Heckbert SR, et al.** *The relation of markers of inflammation to the development of glucose disorders in the elderly: the Cardiovascular Health Study.* Diabetes. 2001, 50 : 2384-2389.
68. **Halse R, Pearson SL, McCormack JG, et al.** *Effects of tumor necrosis factor-alpha on insulin action in cultured human muscle cells.* Diabetes. 2001, 50 : 1102-1109.
69. **Van Etten E, Mathieu C.** *Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts.* J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2005, 97: 93-101.
70. **Gysemans CA, Cardozo AK, Callewaert H, et al.** *1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates expression of chemokines and cytokines in pancreatic islets: implications for prevention of diabetes in nonobese diabetic mice.* Endocrinology. 2005, 146 : 1956-1964.
71. **Riachy R, Vandewalle B, Kerr Conte J, et al.** *1,25-dihydroxyvitamin D3 protects RINm5F and human islet cells against cytokine-induced apoptosis: implication of the antiapoptotic protein A20.* Endocrinology. 2002, 143 : 4809-4819.
72. **Christakos S, Barletta F, Huening M, et al.** *Vitamin D target proteins: function and regulation.* Journal of cellular biochemistry. 2003, 88 : 238-244.
73. **Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, et al.** *Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor.* FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2003, 17 : 509-511.
74. **Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al.** *Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease.* Circulation. 2008, 117 : 503-511.
75. **Pilz S, März W, Wellnitz B, et al.** *Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2008, 93: 3927-3935.
76. **Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al.** *Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2001, 86 : 1633-1637.

77. **Sugden JA, Davies JI, Witham MD, et al.** *Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels.* Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association. 2008, 25 : 320-325.
78. **Krause R, Bühring M, Hopfenmüller W, et al.** *Ultraviolet B and blood pressure.* Lancet. 1998, 352 : 709-710.
79. **Li Y-C.** *Renoprotective effects of vitamin D analogs.* Kidney international. 2010, 78 : 134-139.
80. **Sun J, Kong J, Duan Y, et al.** *Increased NF-kappaB activity in fibroblasts lacking the vitamin D receptor.* American journal of physiology. Endocrinology and metabolism. 2006, 291 : 315-322.
81. **Zhang Z, Zhang Y, Ning G, et al.** *Combination therapy with AT1 blocker and vitamin D analog markedly ameliorates diabetic nephropathy: blockade of compensatory renin increase.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2008, 105 : 15896-15901.
82. **De Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, et al.** *25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).* American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation. 2007, 50 : 69-77.
83. **Alborzi P, Patel NA, Peterson C, et al.** *Paricalcitol reduces albuminuria and inflammation in chronic kidney disease: a randomized double-blind pilot trial.* Hypertension. 2008, 52 : 249-255.
84. **De Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al.** *Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial.* The Lancet. 2010, 376 : 1543-1551.
85. *Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'Etude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007)* [Internet]. [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_10632](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_10632). 24 février 2013.
86. **García OP, Long KZ, Rosado JL.** *Impact of micronutrient deficiencies on obesity.* Nutrition reviews. 2009, 67 : 559-572.
87. **Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al.** *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.* The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2011, 96 : 1911-1930.

88. **Vieth R.** *Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults.* The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2004, 89-90 : 575-579.
89. **Holick MF.** *Vitamin D deficiency.* The New England Journal of Medicine. 2007, 357 : 266-281.
90. *L'épidémiologie du mélanome cutané en France et en Europe. Numéro thématique. Le bronzage artificiel: une menace bien réelle, mais évitable, pour la santé publique.* [Internet]. [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_10695](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_10695). 25 février 2013.
91. *Conseils pour prévenir le mélanome - Les cancers - Info patient - Institut National Du Cancer* [Internet]. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/melanomes-de-la-peau/prevenir-le-melanome>. 25 février 2013.
92. *Cabines de bronzage et risque de mélanome - Actualités - Institut National Du Cancer* [Internet]. <http://www.e-cancer.fr/toutes-les-actualites/7079>. 25 février 2013.
93. **Stio M, Lunghi B, Lantomasi T, et al.** *Effect of vitamin D Deficiency and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on metabolism and D-glucose transport in rat cerebral cortex.* Journal of Neuroscience Research. 1993, 35 : 559-66.
94. **Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, et al.** *Vitamin D as a neuroactive substance: review.* The Scientific World Journal. 2006, 6 : 125-139.
95. *2,6-di-tert-butyl-p-cresol (BHT)* [Internet]. <http://www.inchem.org/documents/sids/sids/128370.pdf>. 1 mars 2013.
96. **Bauer AK, Dwyer-Nield LD, Hankin JA, et al.** *The lung tumor promoter, butylated hydroxytoluene (BHT), causes chronic inflammation in promotion-sensitive BALB/cByJ mice but not in promotion-resistant CXB4 mice.* Toxicology. 2001, 169 : 1-15.
97. **Wada H, Tarumi H, Imazato S, et al.** *In vitro estrogenicity of resin composites.* Journal of dental research. 2004, 83 : 222-226.
98. *Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive.* [Internet]. <http://www.efsa.europa.eu/fr/search/doc/2588.pdf>. 1 mars 2013.

Marine VIVIEN

Le diabète de type 2 et le déficit en vitamine D

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

La vitamine D aurait de nombreuses actions extra-osseuses.

Dans ce contexte, un lien a été découvert entre la vitamine D et le diabète de type 2.

En effet, cette vitamine pourrait interagir avec les différents mécanismes physiopathologiques régissant l'insulinosécrétion, l'insulinorésistance et les paramètres de l'homéostasie glucidique.

Elle pourrait également intervenir sur les complications du diabète de type 2.

Or, le diabète de type 2 devient un véritable fléau mondial. Il ressort un besoin urgent d'une approche innovante dans la prévention et le traitement de cette pathologie.

Mots-clés : vitamine D, diabète type 2, insulinosécrétion, insulinorésistance.

Type 2 diabetes and vitamin D deficiency

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

In this context, a link has been discovered between vitamin D and type 2 diabetes.

Indeed, this vitamin could interact with different pathophysiological mechanisms regulating insulin secretion, insulin resistance and glucose homeostasis parameters. It could also intervene on complications of type 2 diabetes.

Type 2 diabetes becomes a global scourge so we urgently need an innovative approach in the prevention and treatment of this disease.

Key words : vitamin D, type 2 diabetes, insulin secretion, insulin resistance.