

République Algérienne Démocratique et Populaire

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Université M'hamed Bougara de Boumerdes

جامعة امحمد بوعزة بومرداس



Faculté des Sciences

Département de Biologie

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de MASTER II

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Biotechnologies

Spécialité : Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

THEME

Effets immunomodulateurs de la vitamine D et de la vitamine A sur la production des cytokines pro-inflammatoires au cours du diabète auto-immun.

Présenté par :

M^{me} BOUZIANI Amel et M^r GUESSAR Mohamed Razine

Devant le jury composé de :

Mr MESSAOUDENE D.

MCB (FS /UMBB)

Président

Mme ISSAAD-CHERIFI N.

MAB (FS /UMBB)

Examinatrice

Mme YSMAIL-DAHLOUK L.

MAB (FS /UMBB)

Promotrice

Année universitaire

2019-2020

Remerciements

*Notre gratitude s'adresse à Madame **YSMAIL-DAHLOUK L.** pour son encadrement, son orientation, ses conseils et la disponibilité qu'elle nous a témoignée pour nous permettre de mener à bien ce travail.*

Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à :

*Monsieur **MESSAOUDENE D.** qui a accepté de présider le jury de soutenance, qu'il trouve ici l'expression de notre profonde et sincère reconnaissance.*

*Madame **ISSAAD-CHERIFI N.** pour nous avoir fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail.*

*Nous tenons aussi à remercier la responsable d'unité de biologie de CHU PARNET Mme **KARAOUI**, pour nous avoir orientés*

Enfin, on remercie tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin dans l'élaboration de ce travail.

Dédicaces

Je tiens à dédier ce travail accompagné d'un profond amour

*Avant tout à **mes chers parents**, qui ont tout sacrifié pour mon bien, leur présence toujours à mes côtés était ma source de force pour affronter les différents obstacles tout au long de la période de mes études.*

Je souhaite que ce travail soit un témoignage de ma profonde affection, mes sentiments d'amour, mon respect le plus chaleureux et reconnaissance de sacrifice de mes parents.

*À mon très cher frère **Adel** et ma chère sœur **Bessma**, puisse Dieu vous donner santé, bonheur, courage et surtout réussite.*

*À ma famille **BOUZIANI et HADJARI***

*À ma Meilleure Chère cousine **Nabila** et mes Meilleurs amis **Mohcene, Khalida**, que j'aime beaucoup,*

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible.

*Sans oublier mon frère et mon binôme **Razine**, je le remercie pour son soutien moral, et sa compréhension tout au long de ce projet.*

Merci

Amel

Dédicaces

A la mémoire des personnes qui nous ont quitté dans cette pandémie de Covid-19, et a toute l'équipe médicale.

*A mon père,
Pour tous les efforts et sacrifices auxquels tu as consenti pour notre instruction et notre bien-être, pour ton appui et pour tes encouragements.*

*A ma mère,
Pour ton soutien inconditionnel, pour l'amour que tu nous apportes au quotidien
Je vous dédie affectueusement ce travail.*

*A mes adorables sœurs et mon frère,
Chakib, Hadjer et Maria pour leur soutien durant toute l'année.
A toute la famille GUESSAR et KHELIFI*

*A mon binôme et mon amie,
Amel Bouziani d'être toujours à mes côtés, surtout durant les événements de cette pandémie de Covid-19, et surtout d'avoir supporté mon humeur durant ces derniers mois*

*Aux membres de l'association Y U V
«Youth Union for Volunteerism »
Pour leur bonne humeur quotidienne et leur sympathie.*

*A mes très chers amis,
Bachir Bey Feriel et Agoumadz Amina, Bouamra Lydia et Mahrez maissa, Bentaleb Oussama
et
Amari abdelkarim, Souhil Menacer, Akli Bendahman et Yahiaoui Mohamed Yacine*

A toutes les personnes qui me sont chères.

Razine

Sommaire

Liste des figures
Liste des tableaux
Liste des abréviations

Introduction.....	1
--------------------------	----------

Synthèse Bibliographique

Chapitre 1 : Diabète de type 1.....

I. Généralités	3
II. Epidémiologie	4
III. Classification.....	7
IV. Diagnostic	9
V. Facteurs de risques	11
Facteurs génétiques.....	11
Facteurs environnementaux.....	12
VI. Physiopathologie du Diabète de type 1	14
VII. Implication des cytokines pro- inflammatoires dans le processus physiopathologique du diabète de type 1	17

Chapitre 2 : Vitamine D.....

I. Métabolisme de la vitamine D	21
II. Effets de la vitamine D ₃ sur le système immunitaire.....	24
III. Vitamine D ₃ et Diabète de type 1	26
- Effet immuno- modulateur de la vitamine D ₃ sur la production des cytokines pro- inflammatoires au cours du diabète de type 1.....	27

Chapitre 3 : La vitamine A

I. Métabolisme de la vitamine A	29
---------------------------------------	----

II.	Effets de la vitamine A sur le système immunitaire	31
III.	Vitamine A et Diabète de type 1	34
-	Effet immuno-modulateur de la vitamine A sur la production des cytokines pro-inflammatoires au cours du diabète de type 1.....	35
Conclusion.....		36
Bibliographie		37

Liste des figures

Figure 1 : Structure de l'insuline	3
Figure 2 : Structure du pancréas	4
Figure 3 : Prévalence de diabète chez l'adulte (20 – 79ans), dans la région IDF, ajustée selon l'âge	5
Figure 5 : Répartition des nouveaux cas de diabète de type 1 selon le lieu de diagnostic.....	6
Figure 6 : Répartition des nouveaux cas de diabète de type 1 selon le sexe	7
Figure 7 : Physiopathologie du diabète de type 1.....	15
Figure 8: Étiologie du diabète de type 1	16
Figure 9 : Différences structurelles entre vitamine D ₃ et D ₂ et leurs métabolites	20
Figure 10 : Le métabolisme de la vitamine D	
Figure 11 : Métabolisme et régulation de la vitamine D	24
Figure 12 : Effet immunomodulateur de la vitamine D	26
Figure 13 : Métabolisme et signalisation de la vitamine A	30
Figure 14 : Rôle du RA dans les cellules immunitaires	33

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification simplifiée des diabètes	8
Tableau 2 : Les seuils à ne pas dépasser au cours d'une HGPO	9
Tableau 3 : Caractéristiques des tests spéciaux pour le diagnostic du diabète sucré	11
Tableau 4 : Sources alimentaires de la vitamine D.....	21

Liste des abréviations

ADA :	Association américaine du diabète.
ADN :	Acide désoxyribonucléique.
APC :	Cellule présentatrice d'antigène.
ARN m :	Acide ribonucléique messenger.
ATRA :	Acide tout-trans-rétinoïque.
Ca²⁺ :	Ions calciques.
CD4 :	Cluster de différenciation 4.
CD8 :	Cluster de différenciation 8.
CD25 :	Cluster de différenciation 25.
Cellules β :	Cellule bêta.
CMH :	Complexe majeur d'histocompatibilité.
CMH-II :	Complexe majeur d'histocompatibilité classe 2.
CTLA4 :	<i>Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4.</i>
CVB :	Virus coxsackie B.
CVD :	Maladie cardiovasculaire.
CYP24A1 :	Cytochrome p450 24 a1.
CYP27A1 :	Cytochrome p450 27a1.
CYP27B1 :	Cytochrome p450 27b1.
D₂ :	Vitamine D ₂ .
D₃ :	Vitamine D ₃ .
DBP :	<i>Vitamin D Binding Protein.</i>
DC :	Cellule dendritique.
DG :	Diabète gestationnel.

DID :	Diabète insulino-dependent.
DR15 :	<i>Direct repeat 15.</i>
DR3 :	<i>Direct repeat 3.</i>
DR4 :	<i>Direct repeat 4.</i>
DRB :	<i>Vitamin D Binding Protein.</i>
DT1 :	Diabète type 1.
DT2 :	Diabète type 2.
FGF-23 :	<i>Fibroblast growth factor-23.</i>
GAD :	Acide glutamique décarboxylase.
GPA :	Glycémie plasmatique aléatoire.
GPJ :	Glycémie plasmatique à jeune.
Hb1 AC :	Hémoglobine glyquée.
HGPO :	Hyperglycémie provoquée par voie orale.
HLA :	<i>Human leucocyte antigen.</i>
HN F1a :	<i>Hepatocyte nuclear factor-1 homeobox a.</i>
HN F4a :	<i>Hepatocyte nuclear factor 4 alpha.</i>
IA2 :	Anti-tyrosine phosphatase membranaire.
IAA :	Anticorps anti- insuline.
ICA :	Auto-anticorps anti-cellulaire des ilots.
ID F :	<i>International diabetes federation.</i>
IFNγ :	Interféron gamma.
IL- 1 :	Interleukine-1.
IL- 10 :	Interleukine-10.
IL- 12 :	Interleukine-12.
IL- 17 :	Interleukine-17.
IL- 1B :	Interleukine-1 bêta.

IL-2 :	Interleukine-2.
IL-2Rα :	<i>Interleukin 2 receptor alpha.</i>
IL-4 :	Interleukine-4.
IL-6 :	Interleukine-6.
IL-22 :	Interleukine-22.
INS :	Insuline.
INSP :	Institut national de santé publique.
NK :	<i>Natural killer.</i>
NO :	Oxyde nitrique.
NPV :	Valeur préventive négative.
O₂ :	Oxygène.
OH :	Hydroxyle.
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé.
PO₄³⁻ :	Phosphates.
PPV :	Valeur préventive positive.
PTH	Hormone parathyroïdienne / parathormone.
PTPN 22 :	Protéine tyrosine phosphatase 22.
RA :	Acide rétinoïque.
RAR :	Récepteur de l'acide rétinoïque.
RBP ou RB P4 :	Protéine de liaison au rétinol (<i>Retinol binding protein</i>).
RE :	Retényle Ester.
RXR :	Récepteurs X rétinoïques.
TCD4 :	Lymphocyte T CD4.
TCD8 :	Lymphocyte T CD8.
T-eff :	Lymphocyte T effecteur.
TGF-β :	<i>Transforming growth factor beta.</i>
Th1 :	<i>T helper-1.</i>

Th2 :	<i>T helper-2.</i>
Th17 :	<i>T helper-17.</i>
TLR :	<i>Toll-like receptors.</i>
TNFα :	<i>Tumor necrosis factor alpha.</i>
Treg :	Lymphocyte T régulateur.
UI :	Unité internationale.
UV :	Ultraviolet.
UVB :	Ultraviolet-B.
VDR :	<i>Vitamin D Receptor.</i>
VDRE :	Elément de réponse de la vitamine D (<i>Vitamin D Response Element</i>).
VNTR :	Nombre variable de répétition en tandem (<i>Variable Number Tandem Repeat</i>).
VNTR-INS :	Nombre variable de répétition en tandem de gène de l'insuline (<i>Variable Number Tandem Repeat of gene of Insulin</i>).

Introduction

Le diabète de type 1 est une maladie polygénique auto- immune chronique due à une destruction des cellules β des ilots de langerhans pancréatiques qui entraîne l'incapacité de produire de l'insuline **(Rak et Bronkowska, 2018)**. Cette maladie est suffisamment fréquente pour représenter un vrai problème de santé publique à l'échelle mondiale. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estime que, dans le monde entier, l'hyperglycémie est le troisième facteur de risque de mortalité prématurée, après l'hypertension artérielle et le tabagisme **(Alioune, 2014)**.

Cette destruction est due suite à l'activation anormale du système immunitaire, qui conduit à une infiltration des cellules immunitaires innées, notamment les monocytes et macrophages, dans le pancréas, résultant ce qui s'appelle une « insulite » **(Daneman, 2006)**. Ceci implique aussi des cytokines, ces derniers sont des protéines extracellulaires de faible poids moléculaire qui agissent comme des médiateurs de la réponse immunitaire. En effet, plusieurs études suggèrent une implication excessive des cytokines pro- inflammatoires, principalement de type Th1 et Th17, dans le DT1 **(Naureen et al., 2016 ; YSMAIL-DAHLOUK et al., 2016)**.

Le traitement de référence du diabète de type 1 est l'insulinothérapie, qui reste indispensable au maintien de la glycémie dans les valeurs normales **(Huber, 2015)**. Cependant, il n'est pas sans complications. Il a été démontré que la manipulation du système immunitaire avec altération de l'évolution de la maladie peut être considérée comme une approche préventive et thérapeutique de l'insuline **(Bougnères et al., 1990)**. Dans ce concept, la vitamine D et la vitamine A présentent des activités régulatrices de la réponse immunitaire ainsi que la capacité de moduler la différenciation et la prolifération de certains types cellulaires **(Bettelli et al., 2006)**.

La vitamine D est une vitamine liposoluble appartenant au groupe des sécostéroïdes de par sa structure et ses fonctions **(Norman, 1998)**. L'effet de la vitamine D dans la régulation des réponses immunitaires dépend de la découverte du son récepteur dans presque toutes les cellules immunitaires. Ce dernier est une protéine nucléaire appelée récepteur de la vitamine D, VDR. Il a été démontré que les polymorphismes dans le gène VDR sont associés à la sensibilité à diverses maladies auto- immunes, notamment au diabète de type 1 **(Infante et al., 2019)**.

La vitamine A, est une vitamine liposoluble indispensable, apportée par l'alimentation. L'acide rétinoïque (RA) est son métabolite actif, ce dernier est multifonctionnel connu comme le maestro des différentes fonctions de cette vitamine. Le RA a trois isomères naturels, dont l'RA 9-cis, 13-cis et all-trans, qui ont montré des capacités différentes à moduler la différenciation et la prolifération cellulaire. Une déficience en ces deux vitamines A et D a été associée au risque de survenue et/ou à la sévérité de nombreuses pathologies (maladies cardiovasculaires, infections, rejet de greffes) et notamment de maladies auto- immunes telles que le diabète de type 1 (**Bettelli et al., 2006 ; Molina-Jijón et al., 2014 ; Lilian de Souza D'Albuquerque et al., 2020 ; Singh et al., 2020**).

Dans cette optique, notre étude a pour but de présenter, par une synthèse bibliographique, en rapportant les points les marquants de la littérature scientifique, les effets immunomodulateurs de la vitamine A et de la vitamine D sur la production des cytokines pro-inflammatoires au cours du diabète de type 1.

Synthèse

Bibliographique

Chapitre 1 :

Le Diabète de

type 1

I. Généralités

Le diabète est un problème de santé majeur qui a atteint des niveaux alarmants. Aujourd'hui, près d'un demi- milliard de personnes vivent avec le diabète dans le monde (**IDF, 2019**). Le diabète sucré est considéré comme un désordre métabolique d'étiologies diverses accompagné d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant de nombreux facteurs, qu'ils soient environnementaux ou génétiques, qui agissent le plus souvent ensemble (**Rodier, 2001**).

Selon l'OMS, le diabète est défini comme étant une maladie chronique reconnue mondialement et fait partie de la vie quotidienne chez l'homme. Il survient quand le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline et/ou quand cette dernière n'est pas utilisée convenablement. L'insuline est une hormone polypeptidique, sécrétée et synthétisée naturellement par le pancréas, elle permet la régulation et le maintien de la glycémie en favorisant l'absorption de glucose dans les cellules (**Figure 1**) (**Vivot, 2012**).

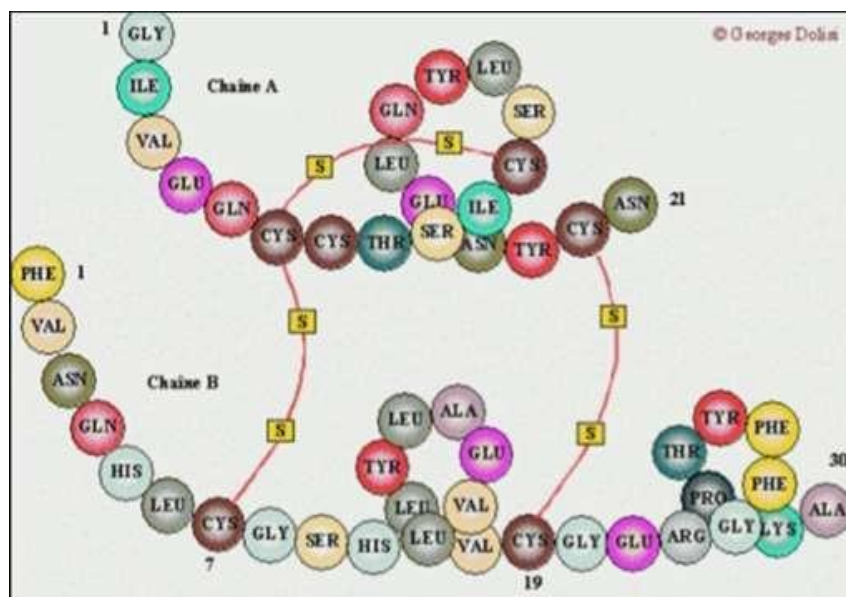


Figure 1 : Structure de l'insuline (**Sanger, 1955**).

Le diabète de type 1, appelé autrefois diabète insulino-dépendant (DID) (**OMS**), est une maladie auto-immune qui se caractérise par un défaut de synthèse d'insuline suite à la destruction sélective et progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans, il survient sur un terrain génétique de susceptibilité et touche le plus souvent les enfants et les jeunes et rarement les adultes (**Jane way, 2005 ; Redondo et al., 2017**).

Cette destruction auto- immune se fait au niveau du pancréas. Ce dernier est un organe qui appartient au système digestif, situé dans la partie supérieure de l'abdomen reliant la rate, l'estomac et l'intestin grêle, et est divisé en trois parties : la tête le corps et la queue (**Leung, 2010**) (**Figure 2**).

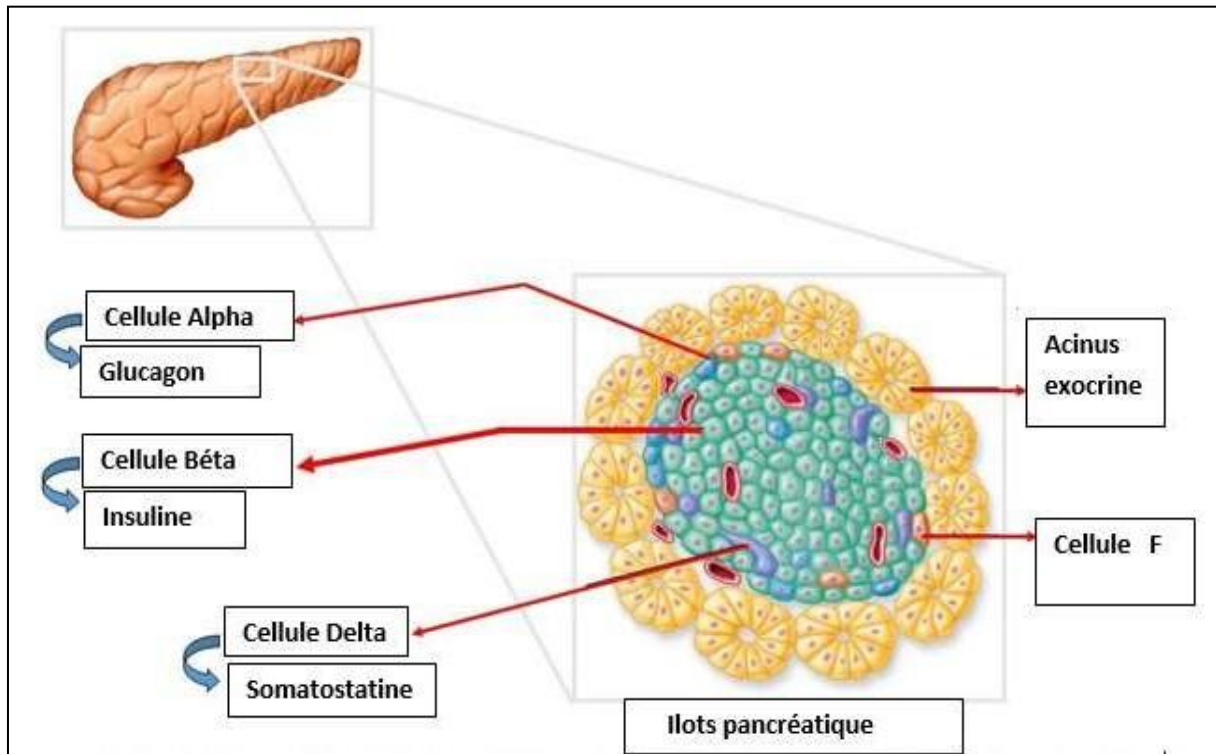


Figure 2 : Structure du pancréas (Mario et al., 2010).

II. Epidémiologie

Le diabète est l'une des maladies non transmissibles les plus répandues dans le monde. Il représente un véritable problème de santé publique dans le monde de par sa fréquence croissante, sa morbidité, sa mortalité et son coût économique. Cette pathologie continue d'augmenter en nombre et en importance parallèlement au développement économique et à l'urbanisation (**Alioune, 2014**).

En 2019, Selon l'IDF:

- Environ 463 millions d'adultes (20 à 79 ans) vivaient avec le diabète ; d'ici 2045, ce chiffre passera à 700 millions.
- Le diabète a causé 4,2 millions de décès.
- 1 personne sur 2 (232 millions) atteinte de diabète n'a pas été diagnostiquée.

- La proportion des personnes atteintes de diabète de type 2 augmente dans la plupart des pays.
- 79% des adultes diabétiques vivaient dans des pays à revenu faible ou intermédiaire.
- Le diabète a entraîné au moins 760 milliards de dollars de dépenses de santé en 2019 10 % des dépenses totales consacrées aux adultes.
- Plus de 1,1 million d'enfants et d'adolescents vivent avec le diabète de type1.
- Plus de 20 millions de naissances vivantes (1 naissance vivante sur 6) sont touchées par le diabète pendant la grossesse.

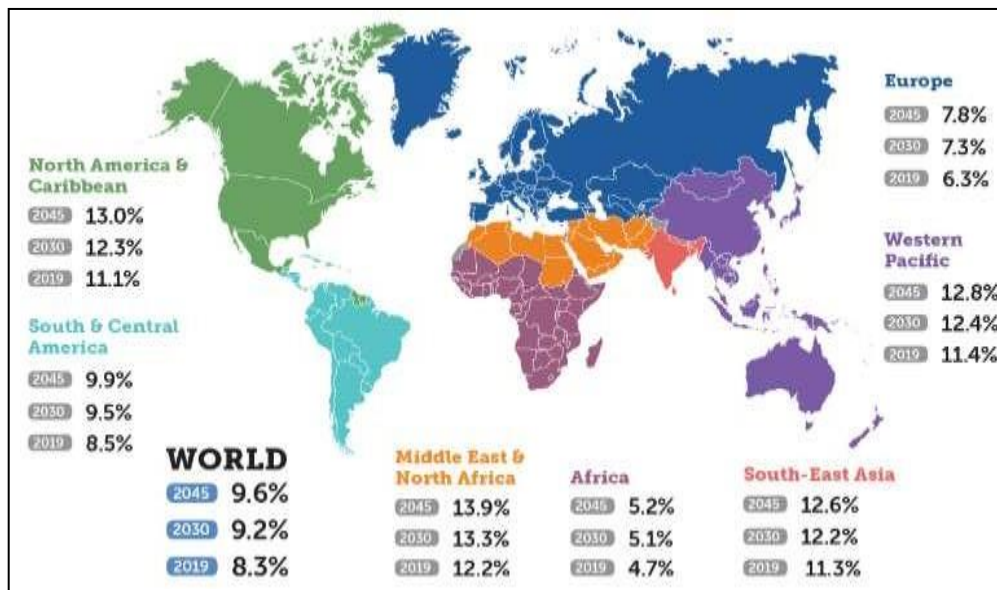


Figure 3 : Prévalence de diabète chez l'adulte (20 – 79ans), dans la région IDF, ajustée selon l'âge (Atlas du diabète de l'IDF 9ème édition 2019).

L'**Algérie** est en pleine transition épidémiologique et le diabète pose un vrai problème de santé publique.

Selon Novo nordisk 2017 :

- 1,7 million de personnes sont atteintes de diabète en Algérie.
- 700.000 personnes ignorent qu'elles ont un diabète.
- 90.000 vivent sans complications liées au diabète.

Selon l'INSP (l'Institut National de santé publique), l'enquête TAHINA 2007 :

Le développement socio-économique et la nette amélioration du niveau de vie des algériens amorcés depuis l'indépendance ont permis, dans les années 90 une modification du profil épidémiologique du pays.

L'enquête TAHINA réalisé par l'Institut National de santé publique révèle en 2007 que les Maladies chroniques sont la première cause de morbidité en Algérie. Cette même enquête estime que dans la tranche d'âge 35-70ans, 56 % des sujets sont en surpoids, 21 % sont obèses, 25 % sont hypertendus et 12 % diabétiques.

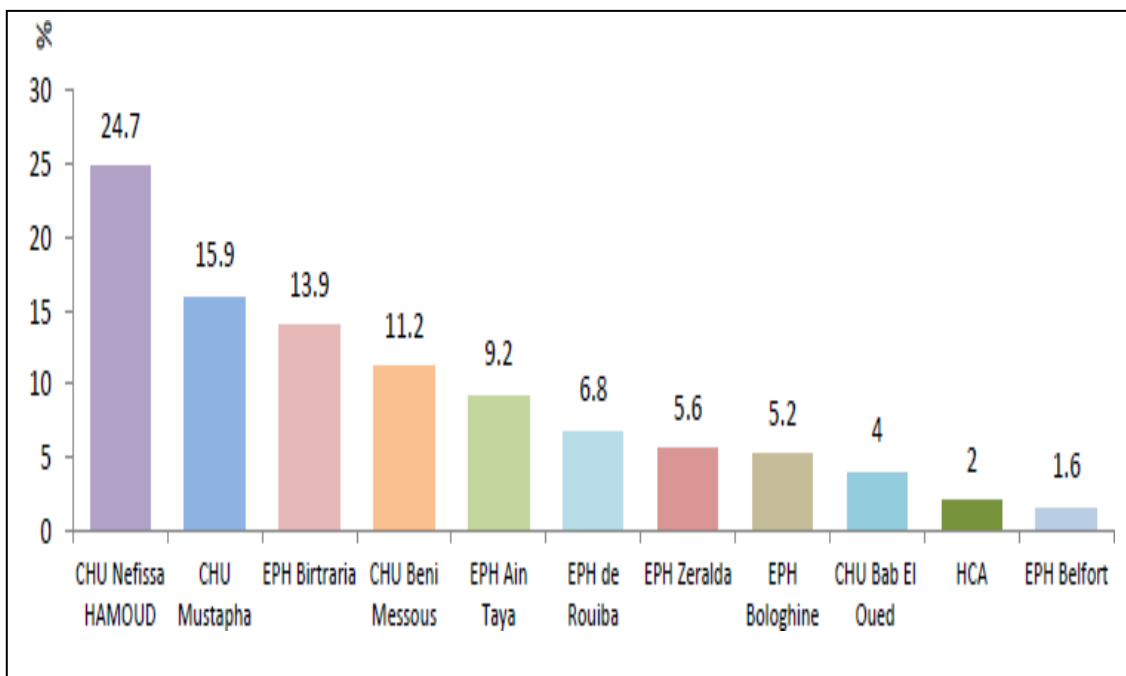


Figure 4 : Répartition des nouveaux cas de diabète de type 1 selon le lieu de diagnostic(**l'INSP 2007**).

Aussi, parmi les 251 enfants diagnostiqués DT1 durant l'année 2018 dans la wilaya d'Alger, 124 étaient du sexe masculin et 127 du sexe féminin.

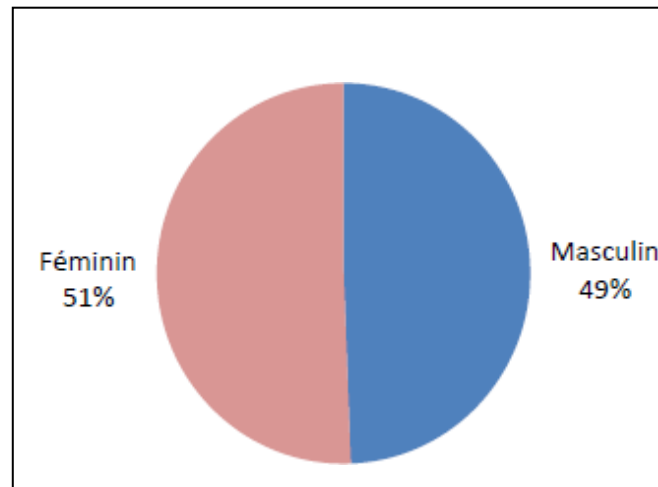


Figure 5 : Répartition des nouveaux cas de diabète de type 1 selon le sexe(**l'INSP 2007**).

III. Classification

La classification nosologique du diabète publiée en 1997 par un groupe expert sous la responsabilité de l'Association Américain du Diabète (ADA) remplace celle élaboré en 1979 par « le National Diabète Data groupe » et entériné en 1980 par l'organisation Mondiale de la Santé (**Rodier, 2001**).

Il existe différents types de diabètes dont certains sont plus fréquents que d'autres avec des origines différentes. En effet, d'après l'ADA, nous pouvons distinguer plusieurs types de diabètes (**ADA, 2014**).

- Diabète de type 1, caractérisé par une baisse production d'insuline,
- Diabète de type 2, une pathologie multifactorielle représente 90% des diabètes rencontrés dans le monde, est caractérisé par une résistance à l'insuline et une carence relative de la sécrétion d'insuline (**Friendrich et al., 2012 ; Vivot, 2012**). Ses symptômes peuvent être les mêmes que ceux du diabète de type 1 mais sont souvent moins marqués, d'où son évolution à bas bruit et le retard de diagnostic qui se fait souvent plusieurs années après son apparition, ou lors de complications déjà présentes (**OMS, 2016**),
- Diabète gestationnel (DG), défini par l'OMS comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse et surviennent chez environ 4 % des femmes enceintes.

Il existe également d'autres types secondaires classés selon l'OMS, qui comprennent une grande variété de formes de diabète (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Classification des diabètes (OMS, 1997) simplifiée.

CLASSIFICATION DES DIABETES (OMS, 1997) (simplifiée)		
I. Diabète de type 1	1a : auto-immun 1b : autre origine	
II. Diabète de type 2		
III. Autres types de diabètes spécifiques (secondaires) (<u>ceux à connaître sont soulignés</u>)		
	défaut génétique de la fonction des cellules beta	
		Chromosome 20, HNF 4a (MODY 1) Chromosome 7 (Glucokinase (MODY 2) Chromosome 12, HNF 1a (MODY 3) MODY 4, 5, 6 : autres mutations Mutations de l'AND mitochondrial
	défauts génétiques de l'action de l'insuline	
		Diabète lipoatrophique Leprechaunisme
	maladie pancréatique	
		pancréatectomie, <u>pancréatite chronique</u> <u>Hémochromatose</u> <u>Cancer du pancréas</u> Mucoviscidose
	Maladie endocrinienne	
		<u>Acromégalie</u> <u>Syndrome de Cushing</u> Pheochromocytome Tumeur endocrine du pancréas (glucagonome...) <u>Hyperthyroïdie</u>
	Iatrogènes	
		<u>Corticoïdes</u> , <u>anti protéases</u> , interféron, pentamidine, diurétiques thiazidiques, agonistes beta adrénergiques etc
	Infections	
		Rubéole congénitale Cytomégalovirus Autres (oreillons etc)

	Syndromes génétiques s'accompagnant d'un diabète
IV. Diabète gestationnel	

IV. Diagnostic

Le diagnostic du diabète est basé sur des examens sanguins effectués dans un laboratoire d'analyses médicales, ce dernier montre l'existence ou la suspicion de diabète et non pas le type car celui-ci nécessite des tests plus approfondies.

À l'heure actuelle, il existe quatre critères valides pour établir un diagnostic de diabète.

1. Tests générales :

- ❖ Mesure d'une glycémie plasmatique à jeun (GPJ), nécessite un jeûne de huit heures,
- ❖ Mesure d'une glycémie plasmatique aléatoire (GPA) en présence des symptômes classique (hyperglycémie – polyurie – polydipsie – fatigue – perte de poids et trouble de vision),
- ❖ Mesure d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO), il aide à identifier les anomalies de corps et ça façon de gérer le glucose après un repas.

Ce test est réalisé en quatre étapes de prélèvements, après avoir administré 75 g de glucose oralement (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Les seuils à ne pas dépasser au cours d'une HGPO (**Parita et Allison, 2010**).

Temps	g/l	Mmol/l
T0 (à jeûne)	≥ 0.95	≥ 5.27
T1 (1h)	≥ 1.80	≥ 10.0
T2 (2h)	≥ 1.55	≥ 8.60
T3 (3h)	≥ 1.40	≥ 7.77

L'HGPO est prescrit généralement pour les femmes enceintes en cas de suspicion d'un diabète gestationnel.

- ❖ Mesure de l'Hb1Ac l'hémoglobine glycosylée, couramment utilisé dans le diagnostic car il présente plusieurs avantages dont le prélèvement sans jeûne, aussi utilisé pour surveiller dans quelle mesure le patient gère son diabète. Le résultat reflète le taux de sucre dans le sang moyen des 2-3 mois derniers, plus précisément le % d'hémoglobine (une protéine qui transporte l'O₂) enrobée de sucre. Plus le résultat est élevé moins la glycémie est contrôlée et plus le risque des complications se manifeste.

En conclusion, un sujet est considéré comme diabétique s'il est dans une des situations suivantes :

- $GPJ \geq 1,26$ g/L (7 mmol/L),
- $GPA \geq 2$ g/L (11,1 mmol/L),
- HGPO une à deux valeurs au-dessus de la normale,
- $Hb1Ac \geq 6.5\%$ (**PARITA et Allison, 2010**).

2. Tests d'identification de type :

Ils comprennent ceux qui ont relation avec la fonction des cellules bêta (peptide C) et les marqueurs de la destruction immunitaire.

Peptide C reflète la quantité d'insuline endogène car il est lié à elle pour former la pro-insuline. Les patients atteints de DT1 présentent un faible taux de pepC est cela due à la faible quantité d'insuline endogène et aussi la fonction des cellules bêta. Tandis que les patients DT2 présentent généralement des taux normaux à élevés reflétant des quantités élevées d'insuline (**Parita et Allison, 2010**). Dans près de 96 % des cas de diabète de type 1 chez l'enfant on observe la présence d'auto-anticorps: anti- îlot (ICA), anti- insuline (IAA), anti-décarboxylase de l'acide glutamique (GAD) et anti-tyrosine phosphatase membranaire (IA2). Ce qui confirme que la plupart des cas de diabète de type 1 de l'enfant et de l'adolescent sont de nature auto-immune (**Tableau3**). La présence d'un seul auto-anticorps permet la confirmation du caractère auto-immun du DT1.

Tableau 3 : Caractéristiques des tests spéciaux pour le diagnostic du diabète sucré (Parita et Allison, 2010).

Tests	DT 1	DT 2
Pep C	< 1.51 ng/ml (0.5 nmol/l) PPV	< 1.51 ng/ml (0.5 nmol/l) NPV
GADA	60% de prévalence chez adultes et enfants 73% chez enfants	7 – 34% chez adultes et enfants
ICA	75 – 85% de prévalence chez adultes et enfants 84% chez l'enfant	4 - 21% de prévalence chez adultes
IA2 α et β	40% de prévalence chez adultes et enfants 86% chez l'enfant	2.2 % de prévalence chez adultes

NPV : valeur prédictive négatif ; PPV : valeur prédictive positif.

V. Facteurs de risques

Le DT1 est une maladie auto- immune polygénique déclenchée par un ou plusieurs facteurs. Il survient chez des sujets génétiquement prédisposés. Le déclenchement de la réaction auto- immune induit la destruction progressive des cellules β des îlots de Langerhans qui conduit à une insulinopénie progressive (Vivot, 2012).

Facteurs génétiques

Les formes monogéniques du DT1 sont rares et sont typiquement accompagnées par d'autres manifestations auto-immunes liées aux perturbations de voies régulatrices communes. Les gènes liés à une susceptibilité accrue de développer un DT1 sont nombreux et sont impliqués pour la plupart d'entre eux dans la réponse immunitaire (Vivot, 2012).

La région génétique de plus forte susceptibilité correspond à celle des gènes **HLA** (*Human Leucocyte Antigen*) du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) située sur le bras court du chromosome 6. Elle intervient pour 50 % au risque génétique en jouant un rôle dans la

présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Ce sont principalement les antigènes HLA de classe II DR3 et DR4 qui sont incriminés puisque 90 % des sujets caucasiens atteints du DT1 sont porteurs de ces allèles (DR3 et/ou DR4). D'autres allèles semblent au contraire protecteurs (ex : DR15) (**Huber, 2015**).

En dehors de la région HLA, il y a un deuxième locus de susceptibilité, se situe sur le bras cours du chromosome 11. Il s'agit d'un polymorphisme de répétition de type **VNTR** (ou Nombre Variable de Répétition en Tandem, *Variable Number Tandem Repeat*) localisé dans le promoteur de gène de l'insuline (INS) qui est connu sous le nom du polymorphisme 5' du gène de l'insuline (VNTR-INS)(**Hermann et al., 2005 ; Steck et al., 2005**). La présence de l'allèle à risque du VNTR-INS augmente le risque de diabète type 1, en particulier chez les personnes qui n'expriment pas le locus HLA de susceptibilité. Le locus VNTR-INS représenterait 10 % de la susceptibilité génétique au diabète de type 1 à un risque approximatif de 1 sur 20 de développer un DT1 avant l'âge de 15 ans (**Soltesz et al., 2007**).

D'autres gènes contribuent également à la susceptibilité génétique du diabète de type 1, mais à un degré moindre, notamment :

- Le gène **CTLA4**, localisé sur le chromosome 2q-31-33 (**Kantárová et Buc, 2007**) qui code pour un récepteur lié au phénomène d'immuno régulation des lymphocytes T, il contribuerait par 3 % à la prédisposition génétique du DT1 (**Ongagna et al., 2002**).
- Le gène **PTPN22** (protéine tyrosine phosphatase 22), situé sur le chromosome 1p13.3-13.1 (**Burn et al., 2011**), codant pour une tyrosine phosphatase qui module l'activation du récepteur T. Le lien avec cette mutation est retrouvé pour beaucoup de maladies auto-immunes. Il contribuerait par 3 % à la prédisposition génétique au diabète de type 1 (**Noble et al., 1996**).
- Le gène **IL2R α** (*Interleukin 2 receptor alpha*), situé sur le chromosome 10p15 et codant pour le récepteur CD25 exprimé par les lymphocytes T naïfs, les lymphocytes mémoires et les monocytes activés (**Pociot et al., 2010**).

Facteurs environnementaux

Divers arguments suggèrent que des facteurs environnementaux jouent un rôle, au moins modulateur dans la physiopathologie du diabète de type 1.

- **Alimentation**

Les facteurs alimentaires les plus incriminés dans la genèse du diabète sont la forte consommation d'acides gras saturés, d'aliments à index glycémique élevé et une faible consommation de produits céréaliers complets (**Steyn et al., 2004**). Intuitivement on est tenté de rattacher l'influence de l'alimentation sur la genèse du diabète à son action sur l'obésité, cependant il a été montré que l'alimentation pouvait induire un diabète par l'intermédiaire des médiateurs de l'inflammation (**Meneton., 2006**).

Plusieurs études suggèrent qu'il existe une relation entre l'introduction précoce des produits laitiers dans l'alimentation infantile et l'augmentation du risque du diabète type 1, indépendamment de la durée de l'allaitement. Autrement dit, l'introduction précoce de protéines du lait de vache, chez des enfants à prédisposition génétique au diabète type 1, pourrait constituer un facteur de risque supplémentaire. La protéine principale incriminée dans le déclenchement de ces différentes réponses est le sérum albumine bovine. L'insuline bovine contenue dans le lait a également été incriminée. D'autres facteurs alimentaires ont été invoqués, tels que l'introduction précoce de céréale dans l'alimentation de l'enfant de moins de 4 mois (**Virtanen et al., 2000 ; Wahlberg et al., 2006**).

- **Infection**

Les maladies infectieuses ont été proposées comme un modificateur de l'environnement de l'auto-immunité chez l'homme. L'infection par différents pathogènes viraux et bactériens a été proposée depuis longtemps comme l'une des étiologies du diabète auto-immun (**Goldberg et al., 2009**).

Le rôle des infections dans la pathogénèse du DT1 est suspecté mais non démontré, l'apparition classique du DID chez l'enfant au décours de certaines affections virales : les entérovirus, le virus Coxsackie B (CVB), les oreillons, la rubéole, le cytomégalovirus, parvovirus, les rotavirus ; le virus d'Epstein Barr (**Wu et al., 2013 ; Op de Beeck et Eizirik, 2016**).

- **Stress**

Le stress peut avancer le développement du diabète de type 1 en stimulant la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes et possiblement en modulant l'activité immunologique (**Vialettes et al., 2006**). Le stress s'accompagne d'une libération de facteurs hormonaux, c'est-à-dire des catécholamines, des glucocorticoïdes, de l'hormone de croissance, et du

glucagon qui viennent s'opposer aux effets hypoglycémisants de l'insuline. Ces hormones stimulent la production de glucose *via* une protéolyse, une lipolyse, une glycogénolyse, une néoglucogenèse et l'inhibition du transport et de l'utilisation périphérique du glucose (**Sapolsky et al., 2000**). La noradrénaline et le glucagon apparaissent d'abord pour initier la réponse au stress par une augmentation rapide de la glycémie, puis les glucocorticoïdes et l'hormone de croissance prolongent cette action pendant quelques heures (**Munck et al., 1994**).

VI. Physiopathologie du Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices dites cellules bêta. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de cellules β fonctionnelles.

Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus, avant l'apparition du diabète). Cette réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique à la suite des facteurs déclenchants et peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps (**Huber, 2015**).

La destruction de la cellule β est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper CD4 et des lymphocytes T cytotoxiques CD8. Ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années. Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps dirigés contre certains antigènes pancréatiques (**Figure 6**).

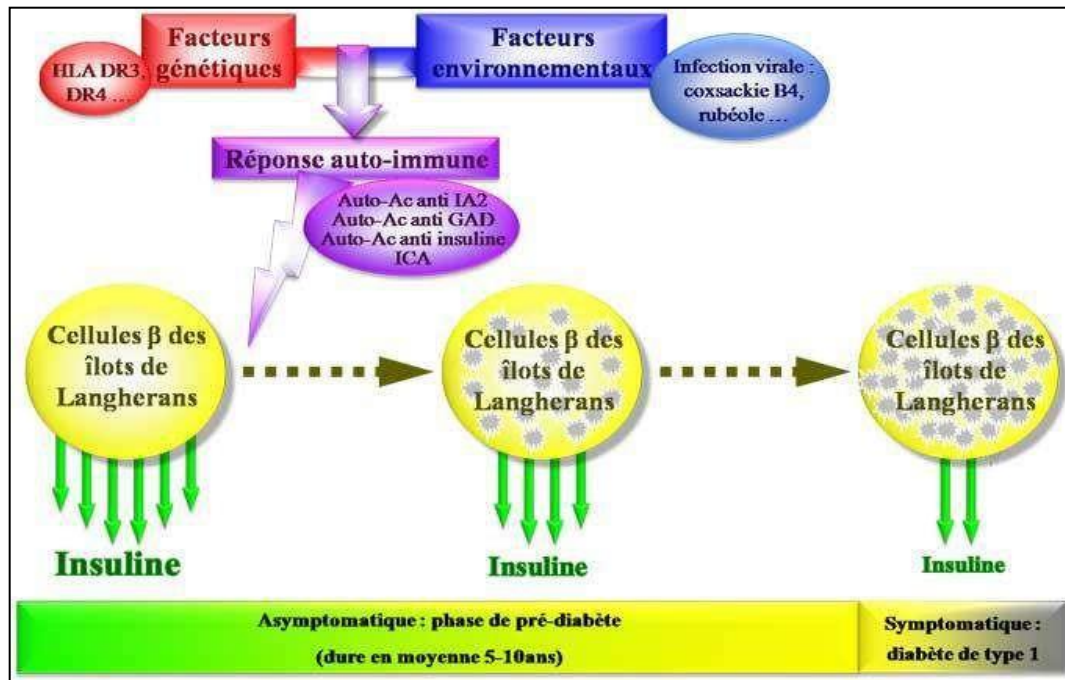


Figure 6 : Physiopathologie du diabète de type 1 (Huber, 2015).

La destruction des cellules β est un processus très lent, s'étalant sur plusieurs mois voire plusieurs années avec une longue période sans signes cliniques (phase pré-diabétique), marquée seulement par les signes de l'agression auto-immune contre les cellules bêta (les auto-anticorps) (Hartemann, 2013). Le premier signe est l'insulinite, lésion inflammatoire des îlots de Langerhans caractérisée par une infiltration, autour puis à l'intérieur des îlots par des cellules mononuclées (Robert, 2014). Dans ces infiltrats sont retrouvés principalement des lymphocytes TCD8 dirigés contre des auto-antigènes de la cellule bêta, avec lesquels coexistent des lymphocytes TCD4, des lymphocytes B et des macrophages (Bouhours et al., 2011).

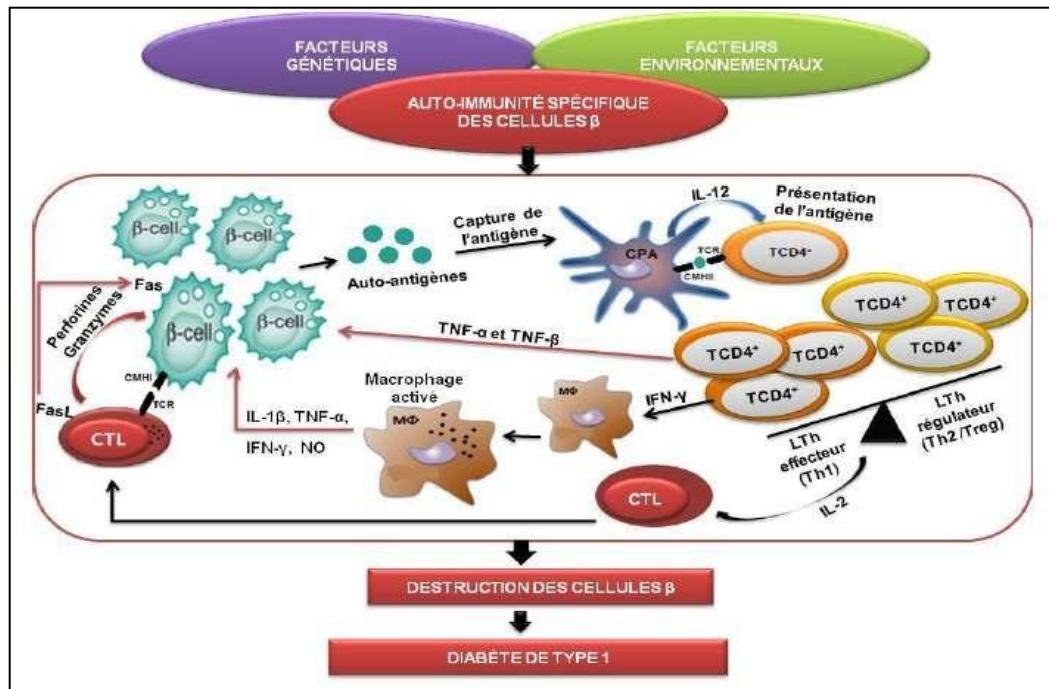


Figure 7: Étiologie du diabète de type 1 (Yoon et Jun, 2001).

L'auto-antigène initial responsable de l'activation du système immunitaire contre les cellules β du pancréas n'est pas encore clairement identifié chez l'homme. Cet antigène est capté par les cellules présentatrices de l'antigène (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes B) puis dégradé en peptides antigéniques, qui sont présentés aux lymphocytes T CD4. Cette reconnaissance est une étape déterminante pour l'activation de la réponse immunitaire (Perlumuter et *al.*, 2003 ; Grimaldi, 2009).

Les lymphocytes T CD4 induisent ensuite une réponse à médiation cellulaire avec notamment le recrutement et l'activation des macrophages et des lymphocytes T CD8 cytotoxiques (Dubois, 2007). Ainsi, la destruction des cellules β des îlots de Langerhans au cours du diabète de type 1 résulte essentiellement de l'action des lymphocytes T CD8 cytotoxiques, responsables d'une apoptose des cellules β par la production de perforines et de granzymes, et des cytokines, notamment l'IL-1, le TNF- α et l'IFN- γ , produites localement par les lymphocytes T CD8 et les macrophages. Ces derniers semblent également participer à la destruction des cellules β , par la production de radicaux libres et d'oxyde nitrique (NO). Les lymphocytes T CD4 peuvent aussi induire l'activation des lymphocytes B qui produisent des anticorps (Itoh et *al.*, 1993).

En effet, le processus auto- immun dans le DT1 s'accompagne de l'apparition d'auto-anticorps dirigés contre des antigènes pancréatiques. On distingue quatre principaux auto-anticorps.

- Auto-anticorps anti-cellulaires des îlots (ICA), très spécifiques du DT1, détectables chez les sujets jeunes puis disparaissent par la suite,
- Auto-anticorps anti- insuline (IAA), présents avant tout traitement,
- Auto-anticorps anti décarboxylase de l'acide glutamique (Anti- GAD), présents dans 85 % des cas de DT1,
- Auto-anticorps anti-IA2, témoins de l'imminence de la maladie clinique.

Ces auto-anticorps n'ont pas de rôle cytolytique direct contrairement à ce que l'on observe dans d'autres maladies auto- immunes. Cependant ils participent à l'expansion du processus inflammatoire en favorisant la présentation antigénique (**Huber, 2015**).

VII. Implication des cytokines pro-inflammatoires dans le processus physiopathologique du diabète de type 1

Les cytokines sont des protéines extracellulaires de faible poids moléculaire qui agissent comme des médiateurs de la réponse immunitaire. Ils agissent dans des voies très complexes qui régulent le processus inflammatoire, et ils sont essentiels pour conduire la réponse au site de la lésion. L'inflammation chronique de bas grade et la stimulation du système immunitaire inné sont identifiées comme étant fortement liées à la pathogenèse du DT1. Il a été suggéré que les cytokines pro et anti- inflammatoires étaient impliquées dans les événements de diabète. Les cytokines pro- inflammatoires telles qu'**IL-1 α** , **IL-1 β** et **IL-17A** sont de puissants inducteurs inflammatoires qui pourraient être significativement liés à la pathogenèse du DT1, et sont présentent à des taux trop élevés (**Daneman, 2006 ; Naureen et al., 2016**).

Le premier système de défense du corps contre les micro-organismes est la réponse immunitaire innée (**Pietropaolo et al., 2008**). Contrairement à l'immunité adaptative, la réponse montée par l'innée est relativement non spécifique, qui implique principalement les macrophages, les cellules dendritiques (DC) et granulocytes, fonctionnant essentiellement comme des phagocytes et CPA (**Iwasaki et Medzhitov, 2004**).

La réponse immunitaire innée dépend de la reconnaissance des modèles moléculaires microbiens associés (MAMP), via des récepteurs cellulaires spéciaux appelés patterns récepteurs de reconnaissance (PRR) (**Janeway et al., 2002**). Ces récepteurs permettent au

système immunitaire de détecter et de reconnaître des microbiens spécifiques composés connus sous le nom de MAMP (**Iwasaki et al., 2004**). Ils comprennent au moins trois familles distinctes : les hélicases de type gène I, les récepteurs de type domaine d'oligomérisation nucléotidique (NLR), et récepteurs de type Toll (TLR) (**Wells et al., 2011**). L'activation du TLR déclenche une cascade de réactions pro- inflammatoires qui conduit à une expression accrue de cytokines, chimiokines et molécules Co stimulantes spécifiques (**Takeda et Akira, 2015**).

Les macrophages produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale (**TNF- α**) et interleukine (**IL**)-**1 β** qui pourrait être pathogène pour les cellules β (**Dahlén et al., 1998**). Les cellules T Cytotoxiques sont activées en présence de macrophages, qui détruisent à leur tour les cellules β pancréatiques. Globalement, les preuves actuelles soutiennent un rôle pathogène pour les macrophages, producteurs des cytokines pro-inflammatoires, dans l'initiation et le développement du DT1 (**Martinez et al., 2009**). En effet, les macrophages des souris NOD produisent des niveaux plus élevés de cytokines inflammatoires d'**IL-12**, **IL-1 β** et **TNF- α** après stimulation avec CD40L comparativement aux macrophages des souris NOR résistante au diabète (**Almerighi et al., 2009**).

En outre, les macrophages de souris NOD sont moins efficaces pour phagocyter les cellules apoptotiques conduisant à une accumulation de ces dernières ce qui favorise les réponses inflammatoires (**Penna et Adorini, 2008**).

Les cellules dendritiques ont deux actions principales pertinentes pour le système immunitaire, la présentation des antigènes aux lymphocytes T (CPA) et la détermination de la nature de la réponse des lymphocytes T (**Tisch et Wang, 2009**). *In vivo*, par rapport aux témoins sains, les DC ont été localisées autour des îlots pancréatiques chez les patients diabétiques de type 1. Ces cellules ont un rôle indirect dans la destruction des cellules β (**Summers et al., 2003**).

Les cellules NK, suite à une stimulation par des cytokines pro-inflammatoires, génèrent une grande quantité de cytokines telles que l'**IFN- γ** , le **TNF- α** et le facteur de stimulation de la colonie des macrophages granulocytes (GM-CSF) (**Fauriat et al., 2010**). Ces cellules peuvent jouer un rôle conséquent dans le développement du DT1. Elles sont la principale source d'**IFN- γ** , et par conséquent, elles régulent l'intensité de la réponse immunitaire et aussi la progression de l'insulite (**Rodacki et al., 2007**).

La réponse immunitaire adaptative, fonctionne par sa structure spécifique à l'antigène qui distingue les molécules par leurs antigènes qui est médiée par l'interaction entre les cellules T et les CPA. Il est actuellement admis que les cellules T jouent un rôle important dans la pathogenèse du diabète de type 1. Ces cellules sont les acteurs les plus importants de l'attaque auto-immune de cellules β (**Bluestone et al., 2010**).

Les cellules T CD4 sont activées par les CPA des cellules β , et sécrètent de l'**IFN- γ** , stimulant les macrophages pour libérer d'autres cytokines, telles que l'**IL-1 β** , **TNF- α** et des radicaux libres, qui sont toxiques pour les cellules β . Les lymphocytes peuvent provoquer une lyse des cellules β directement par un processus cytotoxique ou par sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, telles qu'**IL-1 β** , **IFN- γ** , d'autre part ils libèrent aussi des radicaux, qui détruit les cellules β pancréatiques (**Pietropaolo et al., 2008**). De plus, les cellules T CD8 attaquent directement les cellules β par reconnaissance du CMH de classe I exprimée sur les cellules β pancréatiques (**Cardozo et al., 2005**).

Dans une ligne similaire à d'autres rapports, les données d'une étude récente suggèrent une élévation significative du taux d'oxyde nitrique basal (NO) dans le plasma des patients DT1 (**Daneman, 2006**). Les cellules inflammatoires impliquées dans l'insulite produisent l'**IL-1 β** , l'**IFN- γ** , le **TNF- α** et le **TNF- β** qui peuvent endommager les cellules β . le NO synthétisé dans les cellules β peut également causer des lésions de ces derniers, augmentant ainsi l'inflammation et l'apoptose (**Campbell et al., 1998 ; YSMAIL-DAHLOUK et al., 2016**).

Chapitre 2 :

Vitamine D

La vitamine D, ou 1,25-dihydroxyvitamine D ou calcitriol, a été identifiée pour la première fois en 1992 comme une vitamine liposoluble appartenant au groupe des sécostéroïdes de par sa structure et ses fonctions **(Norman, 1998)**.

Elle existe sous deux formes :

- La première est la vitamine D₂, dérivant d'un stérol végétal nommé ergostérol d'où son nom d'ergocalciférol. Elle peut être apportée par les médicaments lors d'une supplémentation en vitamine D.
- La deuxième forme est la vitamine D₃ ou cholécalciférol, synthétisée au niveau de la peau après irradiation solaire du 7-déhydrocholestérol ou apportée par voie orale (alimentation ou médicaments) **(Figure 9)**.

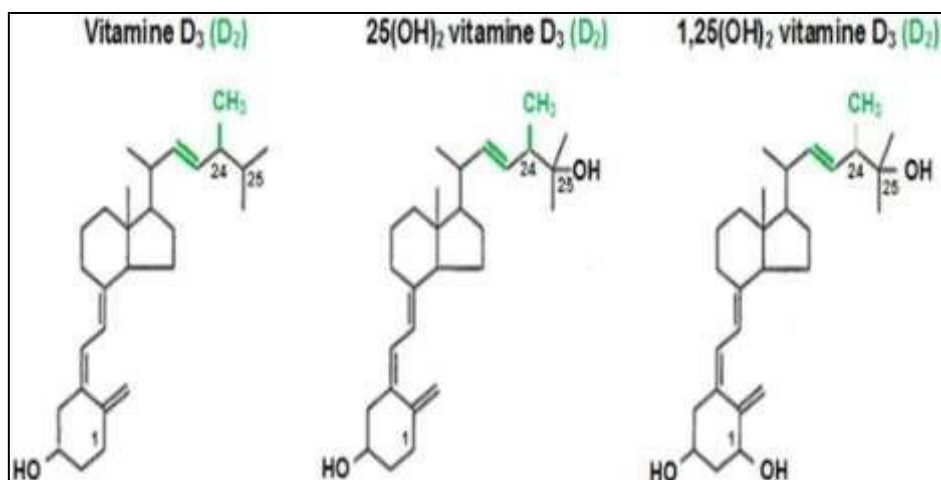


Figure 8 : Différences structurales entre vitamine D₃ et D₂ et leurs métabolites **(Gaillard et Desbène, 2013)**.

• Origine

La vitamine D 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 **(Delhoménie, 2011)**.

La vitamine D₂, ou ergocalciférol, d'origine végétale qui provient de l'irradiation par les rayons UVB d'un précurseur l'ergostérol. Elle est présente principalement dans les champignons **(Holick, 2006)**.

La vitamine D₃ ou cholécalciférol, d'origine animale, dont la principale source naturelle est la synthèse cutanée dans les couches profondes de l'épiderme où l'action des rayonnements UVB permet une photolyse du 7-déhydro-cholestérol en prévitamine D₃ qui ensuite s'isomérisse (à 37°C) en vitamine D₃, qui est libérée de la membrane plasmique et 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 (**Holick et al., 2007**).

Les aliments les plus riches en vitamine D sont des produits peu courants dans l'alimentation quotidienne (**Tableau 4**).

Tableau 4 : Sources alimentaires de la vitamine D (**ANSES.,2013**)

Produits	µg/
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 champignons, beurre, jambon, lard, pâté,	0,6-1,5

I. Métabolisme de la vitamine D

Les vitamines D₃ et D₂ sont des formes biologiquement inactives (**Chantal et Badenhop, 2005**). La vitamine D (D₂ ou D₃) doit être transformée au niveau hépatique puis rénal pour devenir pleinement active en se liant à un récepteur présent dans des tissus cibles qu'elle atteint via la circulation sanguine. Elle peut donc être considérée plutôt comme une « pré-pro-hormone » que comme une vitamine (**Souberbielle, 2013**).

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 ($25(\text{OH})\text{D}$). Cette $25(\text{OH})\text{D}$ 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 (**Esterle, 2010**).

Enfin, le $25(\text{OH})\text{D}$ va du foie aux reins et est converti en métabolite biologiquement actif $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, appelé calcitriol (**Chantal et Badenhoop, 2005**). Cette transformation se fait plus précisément au niveau de la membrane interne des mitochondries des cellules des tubules contournés proximaux, grâce à la $25(\text{OH})\text{D}$ -1- α hydroxylase. Cette enzyme est un complexe incluant un cytochrome P450 spécifique : CYP27B1 (**Figure 10**) (**Tsiaras et Weinstock, 2011**).

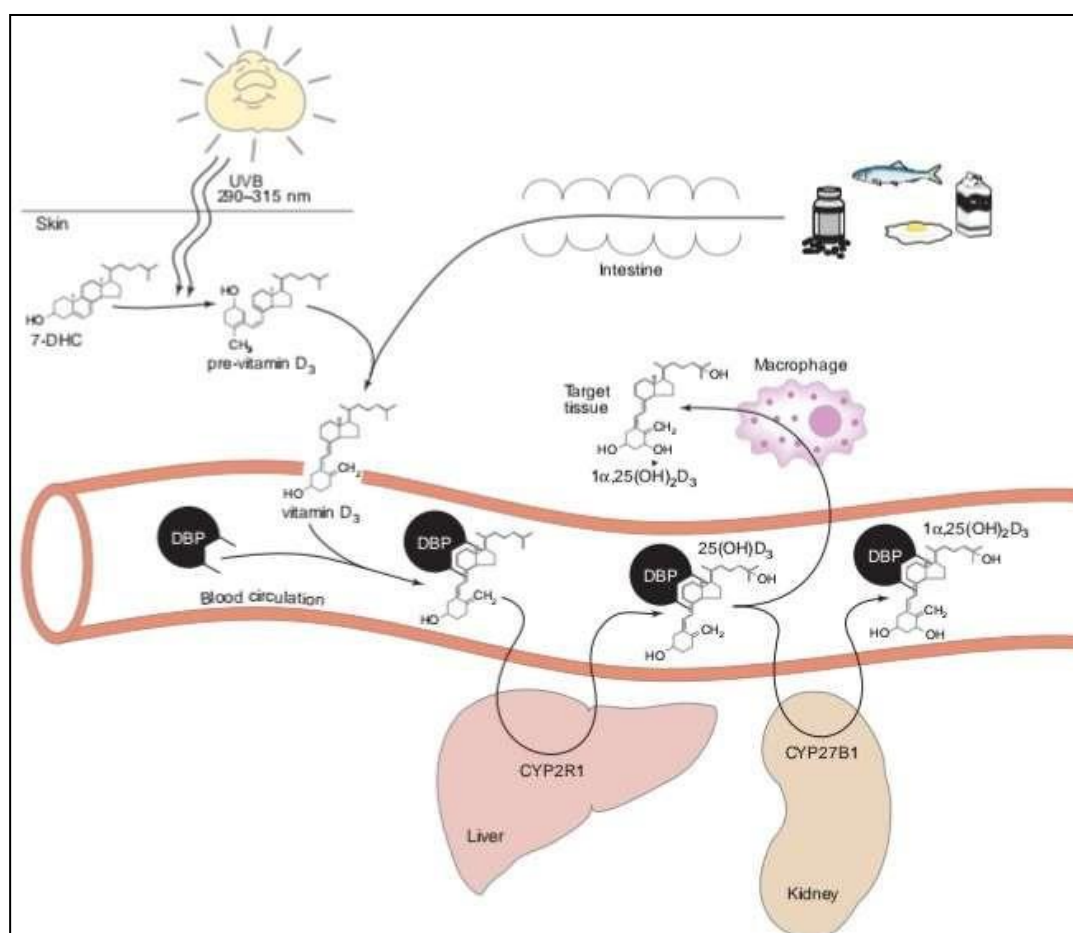


Figure 9 : Le métabolisme de la vitamine D (Chantal et Badenhoop, 2005)

La régulation de métabolisme de la vitamine D repose sur plusieurs mécanismes dont on trouve l'hydroxylation hépatique et l'hydroxylation rénale. L'hydroxylation hépatique est très peu contrôlée contrairement à l'hydroxylation rénale. La Régulation du métabolisme de la vitamine D₃ dépend essentiellement des enzymes impliquées dans sa synthèse (CYP27A1 et B1) ou son catabolisme (CYP24A1) (**Tissandré et al., 2006**). Le contrôle de la concentration en vitamine D active est régulé au niveau rénal par l'enzyme 1 α -hydroxylase. Cette hydroxylation est assurée par l'intervention des hormones du métabolisme phosphocalcique.

La PTH (parathormone ou hormone parathyroïdienne) libérée par les glandes parathyroïdes lors d'une hypocalcémie, suite à une faible concentration sanguine en ions calciques (Ca²⁺) et phosphates (PO₄³⁻) (**Holick, 2006 ; Souberbielle et al., 2008**) stimule l'expression de la 1 α -hydroxylase et donc la conversion de la 25OHD en 1,25(OH)₂D.

D'autre part le FGF23 (Fibroblastgrowth Factor 23) qui est un facteur libéré par l'os en croissance, effectue un rétrocontrôle négatif sur la 1 α -hydroxylase et stimule la synthèse de la 24-hydroxylase l'enzyme de catabolisme, Elle convertit la 1,25(OH)₂D₃, de même que la 25(OH)₂D₃, en composé inactive. A l'inverse, la vitamine D exerce un rétrocontrôle positif sur la synthèse de FGF23 par l'ostéocyte. Par ailleurs, le taux de 1,25(OH)₂D circulant s'autorégule lui-même, en excès inhibe la production et l'activité de la 1 α -hydroxylase et stimule la 24-hydroxylase ce qui permet de réduire sa propre concentration (**Heaney et al., 2009**) (**Figure 11**).

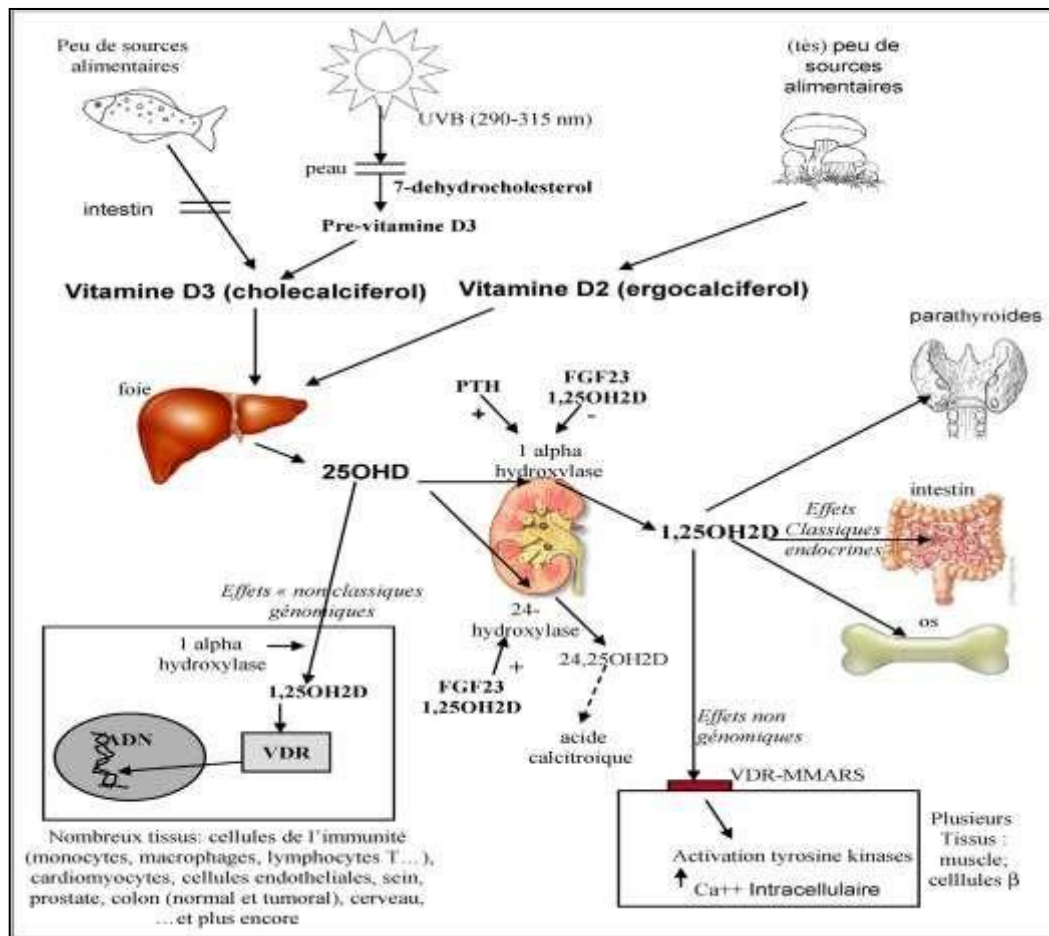


Figure 10 : Métabolisme et régulation de la vitamine D (Souberbielle et al., 2013).

II. Effets de la vitamine D₃ sur le système immunitaire

L'effet immunomodulateur du calcitriol est basé sur une réponse génomique et sa capacité à modifier la transcription des gènes (Rak et Bronkowska, 2018). En effet, le calcitriol par ses effets endocrines, son mode d'action paracrines et/ou son mode d'action intracrine, peut moduler les deux bras du système immunitaire : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

Du point de vue des maladies auto-immunes, le rôle le plus important de ce métabolite de la vitamine D est sa capacité à réguler négativement tous les mécanismes liés à l'immunité en induisant une tolérance immunologique ainsi qu'un effet anti-inflammatoire (Rak et Bronkowska, 2018), à travers les interactions de la 1,25(OH)₂D₃ avec le VDR localisé dans le noyau de multiples types cellulaires notamment les cellules du système immunitaire (c-à-d macrophages, lymphocytes B et T, polynucléaires neutrophiles et cellules dendritiques) qui exprimaient aussi l'enzyme d'hydroxylation nécessaire à l'activation de la vitamine D, la 1 α -hydroxylase, ce qui leur permet d'utiliser directement la vitamine D circulante, qui ainsi

activée, peut induire une réponse antimicrobienne par un mode d'action intracrine ou paracrine.

A ce niveau la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ représente un lien essentiel entre l'activation du TLR exprimé par le macrophage, et la réponse antibactérienne à une infection par l'induction des gènes codant pour des peptides antibactériens, comme les cathelicidines et les défensines (**Adorini et Penna, 2008 ; Chantal, 2011**).

Le calcitriol améliore la maturation des monocytes en macrophages, mais il réduit simultanément leur capacité à présenter des antigènes aux cellules T en diminuant l'expression de l'histocompatibilité superficielle complexe CMH-II et altère également la maturation des cellules dendritiques (DC), ce qui entraîne la formation de CD tolérogènes sans molécules de CMH de surface qui sont donc incapables de présenter l'antigène.

L'altération de la présentation de l'antigène par les CPA conduit à une anergie des lymphocytes T (absence de réponse) qui inhibe et/ou altère la prolifération et la différenciation des lymphocytes B dans les plasmocytes, la formation de cellules B mémoire et la production d'immunoglobulines, y compris les auto-anticorps.

La vitamine D_3 favorise la différenciation des cellules T CD_4^+ en Th2 et T régulateurs (Treg) et réduit la production de cellules Th1 et Th17. Ce changement diminue le rapport Th1 / Th2. La vitamine D affecte également la production de cytokines et stimule le système immunitaire pour libérer des cytokines anti- inflammatoires, telles qu'IL-4, IL-10 et TGF- β , et simultanément diminue la production de cytokines pro- inflammatoires, y compris IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-17, IL-22, TNF- α et IFN- γ (**Xavier et al., 2010 ; Rak et Bronkowska, 2018**).

De façon globale, la $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inhibe donc les réponses pro-inflammatoires Th1, Th17 et favorise les réponses immuno-modulatrices Th2, Treg et Tr1, aboutissant à une down-régulation de la réponse immune des LT effecteurs (**Figure 12**).

L'effet immunomodulateur du calcitriol à savoir favoriser l'induction de tolérance immunitaire et anergie des lymphocytes T, altérant l'activité des lymphocytes B et la production d'anticorps ainsi que réduisant la réponse inflammatoire, suggère un potentiel thérapeutique pour la vitamine D dans les maladies auto-immunes y compris le diabète de type 1 (**Rak et Bronkowska, 2018**).

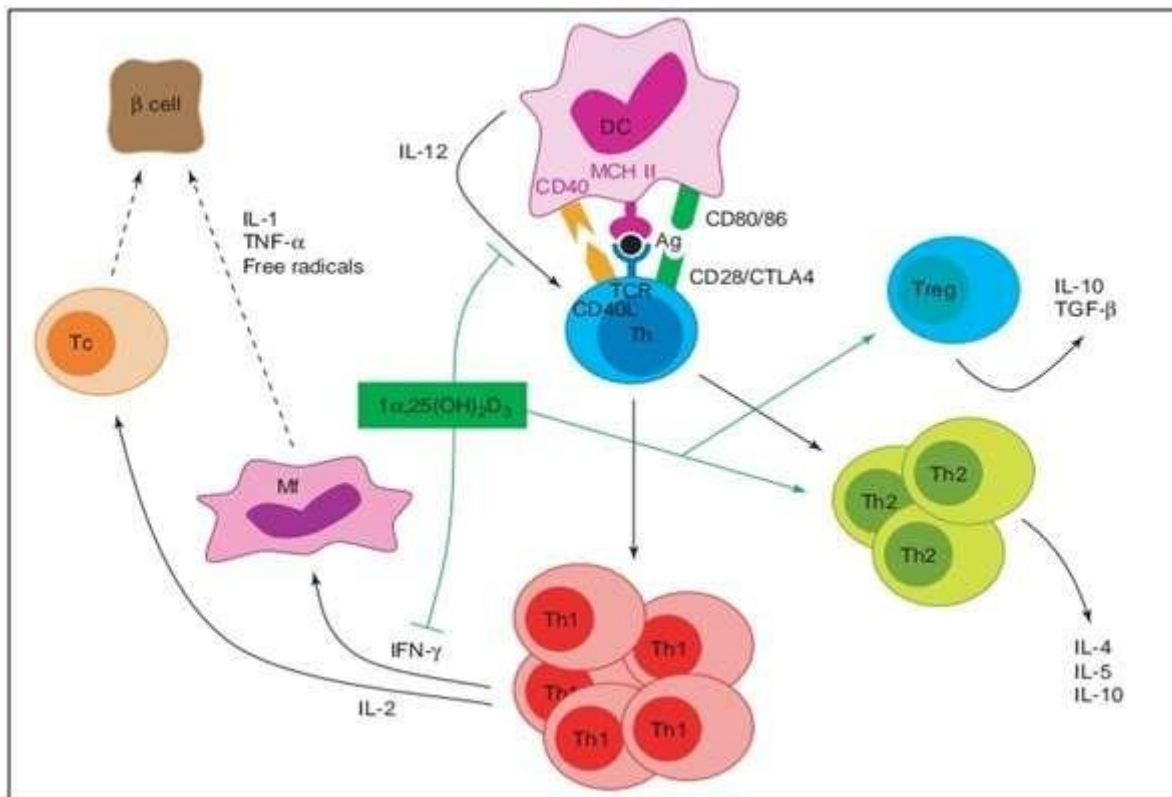


Figure 11 : Effet immunomodulateur de la vitamine D (Chantal et al., 2005).

III. Vitamine D₃ et Diabète de type 1

Une carence en vitamine D₃ est un facteur de risque dans l'apparition des maladies auto-immunes qui conduit à une hypothèse qui semble être soutenue par la relation entre la vitamine D₃ et les lymphocytes, essentiellement par l'effet inhibiteur de la vitamine D₃ sur la production des cytokines de type Th1/Th17, et plutôt inducteur de celles des Th2/Treg (Peelen et al., 2011 ; Cantorna et Waddell, 2014 ; YSMAIL-DAHLOUK et al., 2016).

Des études expérimentales *in vitro* et *in vivo* ont montré chez les animaux (souris et rats) que l'administration de vitamine D semble empêcher le développement du diabète de type I. En effet, la vitamine D pourrait agir comme agent immunosuppresseur réduisant la prolifération anormale de lymphocytes et la production de cytokines au niveau du pancréas, dans les maladies auto-immunes (Salle et Duhamel, 2019). Les résultats d'une étude menée sur 170 enfants qataris de moins de 16 ans démontrée que la carence en vitamine D survient beaucoup plus souvent chez les patients atteints de DT1 (Rak et Bronkowska, 2018).

Une conclusion similaire a été présentée par l'observation de plus haute fréquence de carence et d'insuffisance en vitamine D chez les enfants koweïtiens atteints de DT1 (**Rak et Bronkowska, 2018**). Ainsi que l'étude réalisée auprès de 10366 enfants nés en 1969 en Laponie et dans le Nord de la Finlande (région d'Oulu) (Dans ces régions, il y a seulement 2 heures de soleil par jour en décembre contre 23 heures en juin). Ces nourrissons ont été suivis jusqu'en 1997. La présence de diabète a été diagnostiquée chez 81 d'entre eux. Pour les enfants qui avaient quotidiennement 2000 UI de vitamine D pendant leur première année, le risque de développer un diabète de type I avant l'âge de 30 ans était réduit de 78 %. Les enfants chez lesquels on soupçonnait la présence de rachitisme présentaient quant à eux, trois fois plus de risques de développer un diabète que des enfants en bonne santé (**Salle et Duhamel, 2019**). Les résultats présentés ci-dessus démontrent clairement que le statut en vitamine D peut être considéré comme un facteur de risque environnemental du DT1, en particulier à certains stades de la vie, par exemple, la petite enfance (**Rak et Bronkowska, 2018**).

L'ensemble de ces observations suggère que le développement d'un diabète de type 1 peut être accru par une faible consommation de vitamine D chez les enfants porteurs d'un gène de sensibilisation pour ce type de diabète (**Salle et Duhamel, 2019**). De ce fait ces études épidémiologiques fournissent preuve que l'apport en vitamine D peut prévenir le diabète de type 1 (**Chantal, 2011**).

La vitamine D₃ maintient l'homéostasie calcique essentielle dans le processus cellulaire de réponse à l'insuline, dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. Deux études contrôlées randomisées en double aveugle ont montré que la vitamine D₃ améliore la sensibilité post prandiale à l'insuline chez les sujets susceptibles de présenter une insulino-résistance (**Salle et Duhamel, 2019**).

- Effet immuno-modulateur de la vitamine D3 sur la production des cytokines pro-inflammatoires au cours du diabète de type 1

La 1,25(OH)₂D₃ supprime l'incidence du DT1 en régulant l'équilibre des cytokines Th1/Th2 dans la lésion locale pancréatique, elle module l'équilibre Th, en limitant les réponses inflammatoires Th1 et Th17, tout en baissant la réponse des cellules T vers un Phénotype Th2. L'exposition des lymphocytes T au 1,25(OH)₂D₃ modifie directement le profil cytokinique des cellules T, en inhibant la production des substances inflammatoires Th1 telles

que l'IL-2, l'IFN- γ et le TNF- α et les cytokines IL-17 dérivées de Th17 et IL-21 (**Tang et al., 2009 ; Chantal, 2011**).

Dans une étude *in vitro*, ils ont observé l'effet immuno- modulateur de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ sur les PBMCs (*Peripheral Blood Mononuclear Cells*) des patients atteints ou non du DT1. Après traitement à la 1,25(OH) $_2$ D $_3$, ils ont noté une diminution de production des cytokines pro-inflammatoires Th1 et Th17 (IFN- γ et IL-17) par les PBMCs des patients DT1, contrairement au PBMCs des patients non diabétiques (**YSMAIL-DAHLOUK et al., 2016**).

Dans une autre étude, l'administration de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ à été testée pour inhiber l'insulite ou pour retarder l'apparition de DT1 chez les souris NOD (*Non obese diabetic*). Ils ont trouvé que le traitement à la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ augmente le nombre de Treg qui sont susceptibles de supprimer les cellules T effectrices et de stopper la destruction des cellules pancréatiques (**Chantal, 2011**).

Gregori et al ont montré que l'administration de la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ entraîne une diminution des cytokines pro-inflammatoires de la voie Th1, aussi une stimulation de treg. Ainsi ils ont observé que les souris traitées à la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ ont présentés un switch entre Th1-Th2 ce qui veut dire un changement de profil cytokinique pro- inflammatoire vers l'anti- inflammatoire (**Gregori et al., 2002**).

Aussi, l'équipe de Nejad ont réalisé une étude sur des patients iraniens atteints du DT1, ils ont montrés que la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ supprime l'incidence du diabète en régulant l'équilibre des cytokines Th1/Th2 dans la lésion locale pancréatique. De plus, la 1,25(OH) $_2$ D $_3$ inhibe l'activation des cellules T ainsi que la sécrétion de cytokines pro- inflammatoires telles que IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α et IFN- γ qui sont impliquées fortement dans la pathogenèse du DT1(**Nejad et al., 2012**).

Chapitre 3 :

La vitamine A

La vitamine A est une vitamine liposoluble indispensable, apportée par l'alimentation. Les besoins journaliers chez l'adulte sont de 4 000 à 5 000 UI/J. Ces besoins sont couverts par une alimentation équilibrée, apportant la vitamine A sous forme de rétinol (poisson, foies d'animaux, œufs, lait, beurre) et de bêta-carotène (légumes et fruits) (**Guillonneau et Jacqz, 1997**). C'est le nom collectif d'un groupe de molécules (également appelées rétinoïdes) actuellement très étudiés.

Dans les végétaux, elle est surtout présente sous forme d'un précurseur le bêta-carotène. Elle est essentielle au maintien de systèmes endocrinien et immunitaire chez les mammifères (**Lizzy et al., 2002**).

I. Métabolisme de la vitamine A

La vitamine A alimentaire sous forme de légume et de fruit, les caroténoïdes et les RE (réténylester) d'origine animale sont convertis dans la lumière de l'intestin grêle ou muqueuse intestinale au rétinol. Ce dernier va subir une ré-estérification dans l'entérocyte sous un effet enzymatique pour former le RE (**Gottesman et al., 2001**). Les RE sont regroupés dans les chylomicrons avec d'autres lipides alimentaires puis sécrétés dans le système lymphatique (**Vogel et al., 1999**).

Le foie est le principal organe de stockage de la vitamine A, où la forme rétinol de la vitamine est estérifiée par la lécithine (rétinol acyl transférase) et conservée sous forme de RE (**Vieira et al., 1995 ; O'Byrne et Blaner, 2013**). Le rétinol est libéré dans la circulation par le foie et lié à sa protéine de transport spécifique, protéine de liaison au rétinol (RBP ou RBP4), pour répondre aux besoins des tissus en vitamine A (**Quadro et al., 2003**). La vitamine A se présente principalement sous forme de rétinol et de RE dans le foie et le flux périphérique. Ses précurseurs doivent être convertis en RA (acide rétinoïque) ; forme active de la vitamine A (**Duester, 2000**).

Tout d'abord, le rétinol est hydrolysé dans la rétine par l'alcool déshydrogénase omniprésente, ensuite la réaction irréversible d'hydrolyse va permettre la formation de RA (**Dowling et Wald, 1960**). Le RA est inactivé par le CYP26A1, CYP26B1 et CYP26C1 (**Vieira et al., 1995 ; O'Byrne et Blaner, 2013**).

Deux familles de récepteurs nucléaires existent, les RAR (récepteurs de l'acide rétinoïque) et les RXR (récepteurs X rétinoïques), l'acide rétinoïque all-trans est un ligand pour les RAR,

alors que l'acide 9-cis rétinoïque est un ligand pour les deux à la fois les RAR et les RXR. L'expression de ces récepteurs est régulée par des signaux rétinoïdes et varie dans différents tissus, une carence en vitamine A peut modifier de manière sélective l'expression de ces récepteurs (Haq *et al.*, 1991) (figure 13).

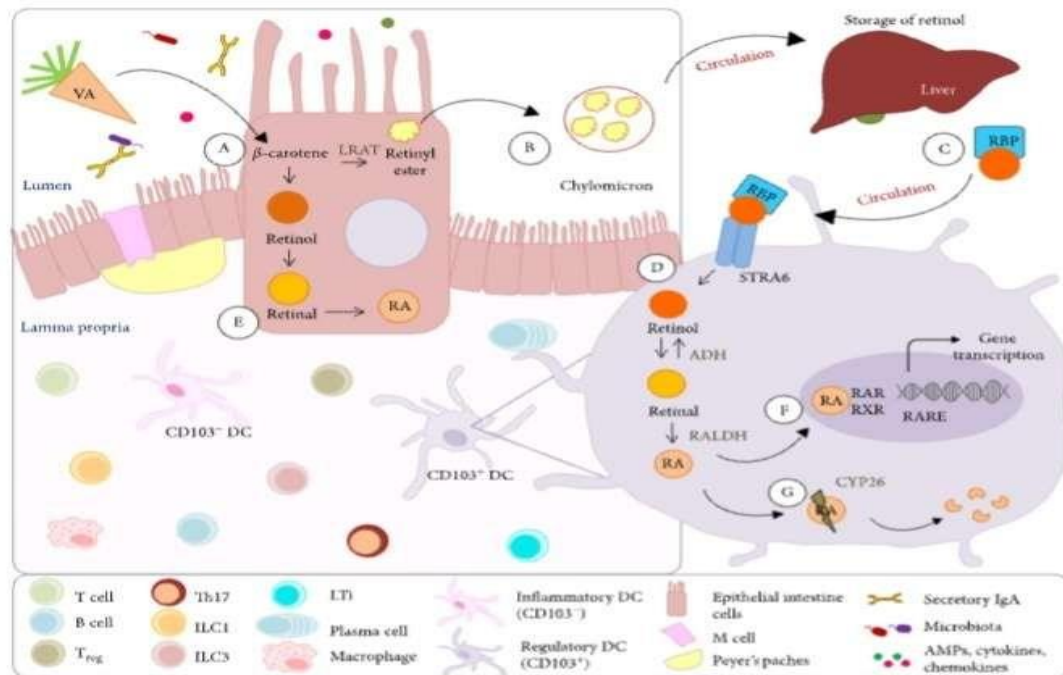


Figure 13 : Métabolisme et signalisation de la vitamine A (Oliveira *et al.*, 2018).

La vitamine A et ses précurseurs sont absorbés par les cellules de l'épithélium intestinal et estérifiés dans les esters de rétinyle par l'enzyme (LRAT). (B) Les esters de rétinyle sont emballés avec des chylomicrons et entrent dans la circulation générale où ils sont capturés par les hépatocytes et stockés sous forme de rétinol. (C) Le rétinol se lie à l'RBP dans le foie et est transporté dans la circulation sanguine. Ce complexe est reconnu via le récepteur stimulé par l'acide rétinoïque 6 (STRA6), qui médie l'absorption du rétinol extracellulaire vers le cytosol. (D) Après absorption, RA est généré à partir du rétinol par deux réactions séquentielles. Premièrement, le rétinol est oxydé en rétinien par l'enzyme alcool déshydrogénase (ADH). Par la suite, dans CD103⁺CD, la rétinine est oxydée par l'enzyme rétinienne déshydrogénase (RALDH) pour générer le RA. (E) Les cellules épithéliales intestinales peuvent également métaboliser la vitamine A après absorption dans la rétine et le RA, qui peut être directement libérée dans la muqueuse intestinale. (F) RA interagit avec les récepteurs nucléaires, tels que le récepteur de l'acide rétinoïque (RAR) et le récepteur des rétinoïdes X (RXR), pour réguler la transcription de plusieurs gènes cibles en liant les

éléments sensibles à l'acide rétinoïque (RARE) dans l'ADN. (G) Le contrôle de la concentration de PR dans les tissus est effectué par un groupe d'enzymes appartenant à la famille 26 du cytochrome P450 (CYP26), qui catalyse la RA présente dans le cytosol pour générer les formes oxydées.

II. Effets de la vitamine A sur le système immunitaire

L'acide rétinoïque, métabolite de la vitamine A, joue un rôle important dans la croissance cellulaire, la différenciation, l'organogenèse et la reproduction et un rôle clé dans les réponses immunitaires muqueuses. Le RA favorise l'expression du CD103 par les cellules dendritiques, améliore la différenciation des cellules T régulatrices inductibles et induit une spécificité de retour intestinal dans les cellules T (**Oliveira et al., 2018**).

Il a été montré que le RA augmente la sécrétion des cytokines qui influencent la production des cellules de type Th2, et il inhibe la sécrétion de celles qui stimulent la production des cellules de type Th1 (**Mehta et al., 1994**).

Le RA inhibe la sécrétion des cytokines générées par les macrophages, dont le $\text{TNF-}\alpha$, IL-1, IL-6 et IL-12 (**Mohty et al., 2003**). Aussi, il a été montré que le RA régule la production du NO et augmente le taux de l'IL-1 et réduit extrêmement les niveaux d'ARNm du TNF (**Mehta et al., 1994**).

Kim et al. ont étudiés sur un modèle de souris l'impact du RA sur le macrophage et son effet sur les cellules T. En prétraitant les macrophages avec RA, ils ont observé que le RA inhibe la production des médiateurs pro-inflammatoires, notamment de l'IL-12, par les macrophages. Les macrophages traités avec RA lorsqu'ils sont appliqués comme des cellules présentatrices d'antigène, diminuent la production de $\text{IFN-}\gamma$ et augmentent la production d'IL-4 par les LT (**Kim et al., 2004**).

La cellule dendritique est considérée comme une cellule gardienne primitive qui active le développement de l'immunité adaptative. Cette cellule peut agir comme une CPA et établir des réponses immunitaires (**Banchereau et al., 2000**). Par conséquent, l'influence de RA sur ce type de cellule pourrait jouer un rôle majeur dans l'initiation l'immunité adaptative (**Geissmann et al., 2003**).

Les rétinoïdes sont de puissants régulateurs de la croissance cellulaire, de la différenciation et de l'apoptose. La régulation de cette dernière par les rétinoïdes peut entraîner l'implication

des cellules effectrices immunitaires. Les rétinoïdes peuvent inhiber l'apoptose provoquée par la sécrétion de cytokines comme le TNF- α et l'IL-1 β . Aussi, ils ont un rôle dans l'amélioration et la régulation de la hausse du CMH-II et du CD86 exprimés sur les DCs (**Geissmann et al., 2003**).

Les cellules NK jouent un rôle dans la régulation immunitaire grâce à leurs productions de diverses cytokines. Une étude *in vitro* et *in vivo*, a montré que les rétinoïdes entraînent une amélioration de l'activité des cellules NK (**Alba-Loureiro et al., 2006**). La carence en vitamine A présente un effet sur l'activité lytique des cellules NK chez les jeunes rongeurs. Elle réduit l'activité des NK ainsi que la capacité des cellules des rats à produire de l'IFN (**Ross et al., 1994**).

La différenciation des **neutrophiles** nécessite la forme oxydée de rétinol. Selon des études antérieures, le traitement par le RA pourrait restaurer la différenciation des neutrophiles et leurs capacités de produire de superoxyde de manière significative, et pourrait aussi accélérer la maturation des neutrophiles (**Zhao et al., 1995 ; Higuchi, 2000**).

Le facteur de croissance transformant TGF- β est un suppresseur de la différenciation Th1 et Th2 et inducteur de la différenciation des lymphocytes T en Treg ou en Th17, Une carence en vitamine A pourrait également affecter l'immuno compétence de TGF- β (**Bettelli et al., 2006 ; Korn et al., 2007**).

La vitamine A module la production d'IL-10 sécrétée par les lymphocytes Th2 et limite la production de cytokines pro- inflammatoires de type Th1, telles que l'IFN- γ et IL-2, par les cellules T et NK (**Leal et al., 2004**).

Une étude a montré que la carence en vitamine A fait intervenir les cellules Th1 dans la réponse immunitaire. Par contre, les cellules Th2 interviennent quand la vitamine A est à des taux élevés. Cependant, les fonctions immunologiques de la vitamine A sont spécifiques et peuvent impliquer d'autres parties du système immunitaire autre que Th1 ou Th2 (**Stephesen, 2001**) (**figure 14**).

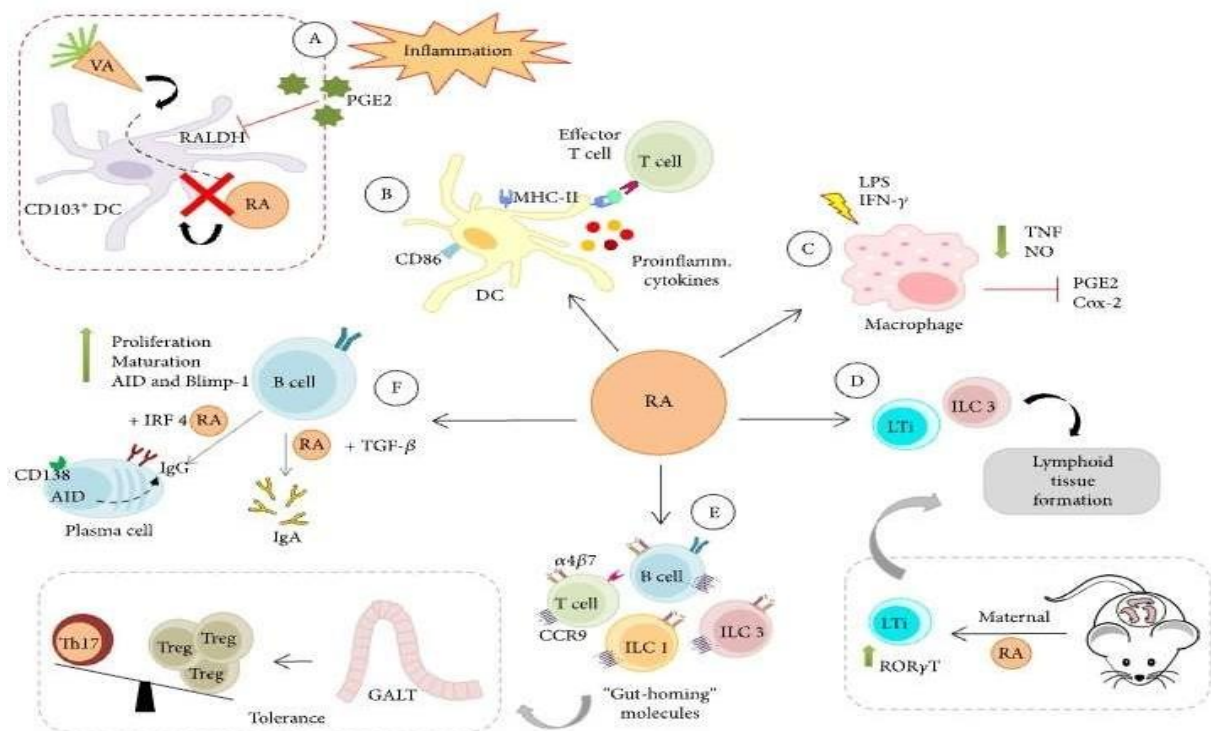


Figure 14 : Rôle du RA dans les cellules immunitaires (**Oliveira et al., 2018**).

Le RA peut agir sur différentes cellules de systèmes immunitaires innés et adaptatifs, Lorsque le RA est libéré, elle agit comme suit: (B) le RA associée à des cytokines pro-inflammatoires contribue à l'activation des CD et à la génération de cellules T effectrices; (C) RA favorise la modulation des macrophages, inhibant les médiateurs inflammatoires et la libération de TNF et de NO; (D) RA active également ILC3, qui sont nécessaires à la formation de tissu lymphoïde, y compris pendant le développement fœtal; (E) RA induit l'expression des molécules $\alpha 4 \beta 7$ et CCR9 dans les lymphocytes et les ILC et le retour de ces cellules dans l'intestin et favorise l'équilibre des cellules Th17 / Treg dans le GALT, assurant la tolérance, mais est également capable d'induire Th17 en présence d'infection et d'inflammation; et (F) RA favorise l'activation des cellules β et leur différenciation en cellules plasmatisques.

III. Vitamine A et Diabète de type 1

Dans l'état de manque d'équilibre entre les différents sous-types de lymphocytes T, des maladies auto- immunes se produisent (**Asano et al., 1996**). Les études suggèrent que la vitamine A alimentaire peut avoir des effets majeurs sur la régulation des cellules immunitaires inflammatoires et réduisant les dommages causés par l'oxydation dans les îlots qui contribuent au dysfonctionnement des cellules β (**Berdanier, 2003 ; Arnold, 2007 ; Zunino et al., 2007 ; Zorena et al., 2008**).

Une étude animale en 2007 menée par **Zunino et al.** ont montré qu'une alimentation riche en vitamine A peut inhiber le développement du diabète de type I chez la souris en réduisant ou en retardant l'infiltration de cellules immunitaires dans les îlots pancréatiques (**Zunino et al., 2007**).

La liaison du RA avec les protéines des cellules des îlots pancréatiques pourraient probablement expliquer l'importance de la vitamine A pour la fonction optimale des îlots. De plus, La vitamine A sous forme active joue un rôle important dans la sécrétion et la libération d'insuline par les cellules des îlots de Langerhans (**Berdanier, 2003**).

Dans une étude, des souris NOD ont été divisées en 3 groupes et traitées avec 250 UI de vitamine A par gramme de leur alimentation quotidienne ou traités avec 1 % de raisin lyophilisé en poudre dans leur alimentation ou dans un régime témoin pendant 7 mois. Après

7 mois, dans le groupe témoin, 71 % des souris avaient un sang dont le niveau de sucre été supérieur à 13,9 mmol/L alors que seulement 25 % des souris du groupe vitamine A et 33 % du groupe de poudre de raisin ont atteint ce qui précède le niveau de sucre dans le sang. De plus le TNF- α , un marqueur inflammatoire chez les patients DT1, dans la vitamine A et le raisin les groupes de poudre étaient respectivement inférieurs par rapport à le groupe témoin (**Zorena et al., 2008**). Ces résultats suggèrent que la vitamine A protègent les îlots de cellules bêta contre les attaques inflammatoires auto- immunes et diminue le développement des maladies auto- immunes telle que le diabète de type 1 (**Arnold, 2007**).

Une étude menée par **Van et al.** a montré que moins de pré- insulite ont été détectés dans des souris traitées à l'ATRA (un puissant dérivé du traitement à la vitamine A), même après 17 semaines de transfert cellulaire tandis que le groupe témoin a développé de graves destructions à 2 semaines après le transfert cellulaire avec CD4 CD25. Ces résultats rapporte que la vitamine A et l'ATRA induit efficacement une tolérance immunitaire qui inhibe l'îlots d'inflammation et la progression vers le diabète de type 1 (**Van et al., 2009**).

Dans l'ensemble, ces preuves soutiennent l'hypothèse que la vitamine A et ses dérivés exercent une protection auto-immune au cours du diabète de type 1.

- Effet immuno-modulateur de la vitamine A sur la production des cytokines pro-inflammatoires au cours du diabète de type 1

L'acide rétinoïque, métabolite de la vitamine A, joue un rôle important dans la croissance, la différenciation, l'organogenèse et la reproduction cellulaire et un rôle clé dans les réponses immunitaires.

La vitamine A module le système immunitaire adaptatif et inné par la modulation de la production de cytokines Th1/Th2 par les cellules inflammatoires telles que les macrophages et cellules dendritiques (**Stephensen, 2001**). Par exemple, une alimentation riche en vitamine A peut diminuer le développement de Th1 et promouvoir le développement des réponses Th2 (**Cui et al., 2000**). La modulation par la vitamine A pourrait diminuer la gravité du DT1 par la diminution de la production de cytokines pro- inflammatoires ainsi qu'en favorisant le Développement de Th2. Le RA contribue à l'activation des DC et à la génération des cellules T effectrices et favorise la modulation des macrophages, inhibant les médiateurs inflammatoires et la libération de TNF et de NO (**Lovett-racke, 2002**).

Les effets du RA sur l'équilibre des réponses Th1 / Th2 sont controversés. Certaines études indiquent que des taux élevés de RA peuvent favoriser la différenciation des cellules T naïves en cellules Th2 en induisant l'expression du gène IL-4 (**Mora et Iwata, 2008**). De plus, le RA module la production d'IL-12 par les CPA, inhibant la différenciation des cellules Th1 (**Iwata et al., 2003**) et induit l'expression de GATA3 et du transducteur de signal et activateur de transcription 6 (STAT6), ce qui est important pour le maintien de la réponse Th2 (**Siddiqui et Powrie, 2008**).

À l'état d'équilibre, le RA inhibe la différenciation des cellules T naïves en cellules Th17 en bloquant la signalisation de l'IL-23 et de l'IL-6 (**Xiao et al., 2008**), et induit indirectement la conversion des Treg en inhibant la population de cellules TCD4⁺ des cellules mémoire, ce qui bloque la différenciation des cellules T naïves en Treg *via* la sécrétion d'IL-4, d'IL-21 et d'IFN- γ (**Hill et al., 2008**).

Dans une autre étude, ils ont utilisés des approches diététiques pour modifier la réponse immunitaire chez les souris NOD afin d'inhiber la progression de DT1. Ils ont constatés que les interventions diététiques avec de la vitamine A ont inhibés le développement de DT1 chez les souris. Cependant ils ont observés une diminution de TNF- α . L'augmentation des cytokines Th2 IL-4 et IL-10 n'ont pas été observés. Il a été démontré que l'IL-6 retarde l'apparition de DT et prolonge la survie des souris NOD (**Oliveira, 2018**). Aussi, dans une autre étude, utilisant un régime à haute teneur en vitamine A à montré une diminution de la production du l'IFN- γ (**Cui et al., 2000**).

Conclusion

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune chronique due à une dégénérescence des cellules β des îlots du pancréas qui en résulte l'incapacité de produire de l'insuline. Au cours de cette maladie les cytokines pro-inflammatoires Th1/Th17 reconnaissent une augmentation excessive due à la sur-activation du système immunitaire.

La vitamine D₃, par ses effets immuno-modulateurs, pourrait représenter un espoir thérapeutique dans la maladie de diabète de type 1, Ces effets seraient notamment liés à l'effet anti-Th1 et Th17, pro-Th2, inducteur de Treg.

La vitamine A induit efficacement une tolérance immunitaire qui inhibe les cellules T-eff en induisant la prolifération des cellules Treg et donc inhibition des îlots l'inflammation et la progression vers le diabète.

Dans l'ensemble des études et des expériences observées, il nous serait possible de constater que la plupart des recherches faites sur le DT1 s'intéresse sur le plant polygénique en négligeant l'auto-immunité et l'importance des vitamines A et D et leurs effets immunomodulateurs sur la pathogénicité de cette maladie. De ce fait, il est nécessaire d'effectuer plus d'études sur le rôle immunomodulateur de la vitamine D et surtout la vitamine A au cours du DT1. Ainsi, il serait intéressant de:

- Etudier , *in vitro*, l'effet de la 1,25(OH)₂D₃ sur l'activation des cellules dendritiques au cours du DT1 .
- Tester , *in vitro*, l'effet de la vitamine A sur la régulation de la balance cytokinique pro-inflammatoire/anti-inflammatoire au cours du DT1 .

Bibliographie

A

Adorini, L., Penna, G. (2008). Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 4(8):404-12.

Alba-Loureiro, TC., Hirabara, SM., Mendonça, JR., Curi, R., PithonCuri, TC.(2006). Diabetes causes marked changes in function and metabolism of rat neutrophils. *J Endocrinol* ; 188: 295-303 [PMID: 16461555 DOI: 10.1677/joe.1.06438]

Alioune, C. (2014). Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique subsaharienne, Thèse/ université de rennes 1, P. 16.

Almerighi, C., Sinistro, A., Cavazza, A., Ciaprini, C., Rocchi, G., Bergamini, A. (2009). $\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ inhibits CD40L- induced pro- inflammatory and immunomodulatory activity in human monocytes. *Cytokine*,45(3) :190-7

American Diabetes Association. Diagnostic and classification of diabetes mellitus. (2014). *Diabetes Care*. Jan ; 37Suppl 1 :S81-90.

Aribi, M. (2011). Autoimmunity and Immunotherapy of Type 1 Diabetes. *Type 1 Diabetes Pathogenesis, Genetics and Immunotherapy*. Edited by Prof. David Wagner. 660: 3-46.

Arnold,G. Mouse Study Shows Hope for Vitamin A and Type 1 Diabetes. Available from: <http://pitchingdoc.com/fileupload/NOW%20Foods%20Articles/Diabetes/Mouse%20Study%20Shows%20Hope%20for%20Vitamin%20A%20In%20Type%201%20Diabetes.pdf>

Asano, M., Toda, M., Sakaguchi, N., Sakaguchi, S. (1996). Autoimmune disease as a consequence of developmental abnormality of a T cell subpopulation. *J Exp Med*; 184: 387-396 [PMID: 8760792 DOI: 10.1084/jem.184.2.387]

B

Banchereau, J., Briere, F., Caux, C., Davoust, J., Lebecque, S., Liu, YJ., Pulendran, B., Palucka, K. (2000). Immunobiology of dendritic cells. *Annu Rev Immunol*; 18: 767-811 [PMID: 10837075 DOI: 10.1146/annurev.immunol.18.1.767]

Berdanier, C. (2003). Vitamin A needs in diabetes mellitus. *Sight and Life Newsletter* ; 1: 3-15

Bettelli, E., Carrier, Y., Gao, W., Korn, T., Strom, TB ., Oukka, M., Weiner, HL., Kuchroo, VK. (2006). Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature*; 441: 235-238 [PMID: 16648838 DOI: 10.1038/nature04753]

Bluestone,JA., Herold, K., Eisenbarth, G. (2010). Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 464: 1293-1300 [PMID: 20432533 DOI: 10.1038/nature08933]

Bougnères, PF., Landais, P., Boisson, C., Carel, JC., Frament, N., Boitard, C., Chaussain, JL., Bach, JF. (1990). Limited duration of remission of insulin dependency in children with recent overt type I diabetes treated with low-dose cyclosporin. *Diabetes*; 39: 1264-1272 [PMID: 2210078 DOI: 10.2337/diab.39.10.1264]

Bouhours-Nouet, N., Coutant, R. (2011). Aspects cliniques et diagnostiques du diabète de l'enfant. EMC- Pédiatrie - Maladies infectieuses ; 1-20.

Brooker, C., Wils, Il. (2001). Le Cops Humain : Etude, Structure Et Fonction. 2ème Edition. De Bock De L'université. P : 170/562

Burn, GL., Svensson, L., Sanchez-Blanco, C., Saini, M., Cope, AP. (2011). Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease?. FEBS Lett ; 585: 3689-98

C

Campbell, I.L., Isarco, A., Harrison, L.C. (1998). INF-gamma and tumor necrosis factor-alpha cytotoxicity to murine islets of Langerhans. J Immunol. 141:2325-9.

Cantorna, M., Waddell, A. (2014). The vitamin D receptor turns off chronically activated T cells. Ann N Y Acad Sci. 1317:70-5

Cardozo, AK., Ortis, F., Storling, J., Feng, YM., Rasschaert, J., Tonnesen, M., Van Eylen, F., Mandrup-Poulsen, T., Herchuelz, A., Eizirik, DL. (2005). Cytokines downregulate the sarcoendoplasmic reticulum pump Ca²⁺ ATPase 2b and deplete endoplasmic reticulum Ca²⁺, leading to induction of endoplasmic reticulum stress in pancreatic beta-cells. Diabetes; 54: 452-461 [PMID: 15677503 DOI: 10.2337/diabetes.54.2.452]

Chantal, M., Badenhop, K. (2005). Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. Elsevier.

Chantal, M. (2011). Vitamin D and the Immune System: Getting It Right. IBMS BoneKEy. 8(4) :178-186.

Chevenne, D., Fonfrède, M. (2001). Actualité sur les marqueurs biologiques du diabète. Immunoanal. Biol. Spec. 16 : 215-229

Cnop, M., Welsh, N., Jonas, JC., Jörns, A., Lenzen, S., Eizirik, DL. (2005). Mechanisms of pancreatic beta-cell death in type 1 and type 2 diabetes: many differences, few similarities. Diabetes; 54 Suppl 2: S97-107 [PMID: 16306347 DOI: 10.2337/diabetes.54.suppl_2.S97]

Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladie métabolique, faculté de médecine ULP Strasbourg 67000. France 2003.

Cui, D., Moldoveanu, Z., Stephensen, CB. (2000). High-level dietary vitamin A enhances T-helper type 2 cytokine production and secretory immunoglobulin A response to influenza A virus infection in BALB/c mice. J Nutr.; 130:1132-9.

D

Dahlén, E., Dawe, K., Ohlsson, L., Hedlund, G. (1998). Dendritic cells and macrophages are the first and major producers of TNF-alpha in pancreatic islets in the nonobese diabetic mouse. J Immunol ; 160: 3585-3593 [PMID: 9531322]

Daneman, D. (2006). Type 1 diabetes. the Lancet. Elsevier; 367: 847-58.

Delhoménie, M. (2011). La vitamine D. Pratique en nutrition, 25 : 4447.

Dowling, JE., Wald, G. (1960). The biological function of vitamin A acid. Proc Natl AcadSci USA; 46: 587-608 [PMID: 16590647 DOI: 10.1073/pnas.46.5.587]

DROUIN, JF., BLICKLE, B., CHARBONNEL, E., ESCHWEGE, PJ., GUILLAUSSÉAU, PF., PLOUIN, JM., DANINOS, N., BALARAC, JP. SAUVANET. DIAGNOSTIC ET CLASSIFICATION DU DIABETE SUCRE LES NOUVEAUX CRITERES. Rapport des experts de l'ALFEDIAM

Dubois, LD., Timsit, J. (2000). Diabète de type 1 et environnement. Médecine/Sciences, 16 : 1045-50

Duester, G. (2000). Families of retinoid dehydrogenases regulating vitamin A function: production of visual pigment and retinoic acid. Eur J Biochem; 267: 4315-4324 [PMID: 10880953 DOI: 10.1046/j.1432-1327.2000.01497.x]

E

Esterle, L. (2010). La vitamine D: nouvelles données. Cholé-doc., 117 : 1-6.

F

Fauriat, C., Long, EO., Ljunggren, HG., Bryceson, YT. (2010). Regulation of human NK-cell cytokine and chemokine production by target cell recognition. Blood; 115: 2167-2176 [PMID: 19965656 DOI: 10.1182/blood-2009-08-238469]

Friedrich, C., Luft. (2012). Does diabetes really cause bone disease? Published online; 90:1233–1235.

G

Gaillard, O., and Desbène, C. (2013). Immunoanalytical characteristics of vitamin D (25(OH)D and 1,25(OH)2D). Immuno-analyse & Biologie Spécialisée. 28(1):84–90.

Geissmann, F., Revy, P., Brousse, N., Lepelletier, Y., Folli, C., Durandy, A., Chambon, P., Dy, M. (2003). Retinoids regulate survival and antigen presentation by immature dendritic cells. J Exp Med; 198: 623-634 [PMID: 12925678 DOI: 10.1084/jem.20030390]

Gottesman, ME., Quadro, L., Blaner, WS. (2001). Studies of vitamin A metabolism in mouse model systems. Bioessays ; 23 : 409-419 [PMID : 11340622 DOI : 10.1002/bies.1059]

Gouda, W., Mageed, L., Soha, M., Abd El Dayem., Ashour, E., Afify, M. (2018). Évaluation des cytokines pro- inflammatoires et anti- inflammatoires dans le diabète sucré de type 1.

Grimaldi, A. (1999-2000). Diabétologie, Paris, CHU-PS Université PARIS-VI Pierre et Marie Curie Faculté de Médecine Pitié-Salpêtrière, 142p

Gregori, S., Giarratana, N., Smiroldo, S., Uskokovic, M., Adorini, A. (2002). 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3) analog enhances regulatory T-cells and arrests autoimmune diabetes in NOD mice. Diabetes. May; 51(5):1367-74.

Grimaldi, A. (2009). Traité de diabétologie. Paris : Flammarion médecine-sciences.

Guillonnet, M., Jacqz-aigrain, S. (1997). Les effets de la vitamine A et ses dérivés Arch pédiatr; 4 : 876-874.

H

- Haq, RU., Pfahl, M., Chytil, F. (1991) Retinoic acid affects the expression of nuclear retinoic acid receptors in tissues of retinol-deficient rats. *Proc Natl AcadSci* 88:8272-6
- Hartemann, A., Grimaldi, A. (2013). *Guide pratique du diabète*. 5ème éd. Paris : Elsevier Masson.
- Heaney, RP., Horst, RL., Cullen, DM., Armas, LA. (2009). Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr* ; 28 :252-6
- Hermann, R., Laine, AP., Veijola, R., Vahlberg, T., Simell, S., Lahde, J. (2005). The effect of HLA class ii, insulin and ctla4 gene regions on the development of humoral beta cell autoimmunity. *Diabetologia*; 48(9):1766-75.
- Higuchi, H., Nagahata, H. (2000). Effects of vitamins A and E on superoxide production and intracellular signaling of neutrophils in Holstein calves. *Can J Vet Res*; 64: 69-75 [PMID: 10680660]
- Hill, J. A., Hall, C., Sun, M et al. (2008). Retinoic acid enhances Foxp3 induction indirectly by relieving inhibition from CD4+CD44hi cells, *Immunity*, vol. 29, no. 5, pp. 758–770.
- Holick, M., Chen, T., Lu, Z. (2007). Vitamin D and skin physiology: a D- lightful story. *J Bone Miner Res* ; 2(Suppl. 2):V28-33.
- Holick, M.F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 81(3) :353–73.
- Huber, S. (2015). Le diabète de type 1 et ses défis alimentaires quotidiens : apport de l'insulinothérapie fonctionnelle avec l'exemple de Samy. *Sciences pharmaceutique*.

I

- Infante, M., Ricordi, C., Sanchez, J., Clare-Salzler, M., Padilla, N., Fuenmayor, V., Chavez, C., Alvarez, Baidal, D., Alejandro, R., Caprio, M., Fabbri, A. (2019). Influence of Vitamin D on Islet Autoimmunity and Beta-Cell Function in Type 1 Diabetes. *Nutrients* 2185; doi:10.3390/nu11092185.
- INSP (l'Institut National de santé publique) L'enquête TAHINA 2007
- Itoh, N., Hanafusa, T., Miyazaki, A., Miyagawa, J., Yamagata, K., Yamamoto, K., Waguri, M., Imagawa, A., Tamura, S., Inada, M., Kawata, S., Tarui, S., Kono, N. and Matsuzawa, Y. (1993). Mononuclear cell infiltration and its relation to the expression of major histocompatibility complex antigens and adhesion molecules in pancreas biopsy specimens from newly diagnosed insulin-independent diabetes mellitus patients. *The Journal of Clinical Investigation*. 92(5):2313-2322.
- Iwasaki, A., Medzhitov, R. (2004). Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nat Immunol*; 5:987-995 [PMID: 15454922 DOI: 10.1038/ni1112]
- Iwata, M., Eshima, Y., Kagechika, H. (2003). Retinoic acids exert direct effects on T cells to suppress Th1 development and enhance Th2 development via retinoic acid receptors, *International Immunology*, vol. 15, no. 8, pp. 1017–1025

J

Janeway, C. (2005). Immunobiology: the immune system in health and disease. 6th ed, New York: Garland Science. xxiii, 823 p.

Janeway, CA., Medzhitov, R. (2002). Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol* ; 20: 197-216 [PMID: 11861602 DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359]

K

Kantárová, D., Buc, M. (2007). Genetic susceptibility to type 1 diabetes mellitus in humans. *Physiol Res*; 56(3): 255-66.

Kim, BH., Kang, KS., Lee, YS. (2004). Effect of retinoids on LPS-induced COX-2 expression and COX-2 associated PGE(2) release from mouse peritoneal macrophages and TNF-alpha release from rat peripheral blood mononuclear cells. *Toxicol Lett*; 150: 191-201 [PMID: 15093674 DOI: 10.1016/j.toxlet.2004.01.010]

Korn, T., Bettelli, E., Gao, W., Awasthi, A., Jäger, A., Strom, TB., Oukka, M., Kuchroo, VK. (2007). IL-21 initiates an alternative pathway to induce proinflammatory T(H)17 cells. *Nature* ; 448 : 484-487 [PMID : 17581588 DOI : 10.1038/nature05970]

L

Le rôle immunomodulateur de la vitamine D : qu'elle est sa place dans les défenses anti-infectieuses ? [En ligne] <http://dx.doi.org/10.1016/j.npg.2012.11.001>

Leal, JY., Castejón, HV., Romero, T., Ortega, P., Gómez, G., Amaya, D., Estévez, J. (2004). Serum values of cytokines in children with vitamin A deficiency disorders. *Invest Clin*; 45: 243-256 [PMID: 15469069]

Leung, S. (2010). Overview of the Pancreas. Springer. Vol 690, p 3-12

Lilian de Souza D'Albuquerque Silva., Natércia Neves Marques de Queiroz., Franciane Trindade Cunha de Melo. (2020). Improvement in Cardiovascular Autonomic Neuropathy After High- Dose Vitamin D Supplementation in Patients With Type 1 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*. Vol 11.

Lizzy, M., Peter, S., Ross. (2002). Vitamin A physiology in the precocious harbour seal (*Phoca vitulina*): a tissue-based biomarker approach. *Can. J. Zool.* 80: 1511–1519.

Lovett-Racke, AE., Racke, MK. (2002). Retinoic acid promotes the development of Th2- like human myelin basic protein-reactive T cells. *Cell Immunol.* ;215 :54–60.

M

Mario, A., Dvorkin, Curdinali, D., LermolirBest., Taylor. (2010). Bases fisiológicas de la práctica médica. 14^{ème} edition. p1164

Martinez, FO., Helming, L., Gordon, S. 2009). Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. *Annu Rev Immunol* ; 27 : 451-483 [PMID : 19105661 DOI : 10.1146/annurev.immunol.021908.132532]

Mayo Clinic [En ligne]. Disponible sur : <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/a1c-test/about/pac-20384643> (consulté le 10/08/2020) <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/glucose-tolerance-test/about/pac-20394296> (consulté le 06/08/2020)

Mehta, K., McQueen, T., Tucker, S., Pandita, R., Aggarwal, BB. (1994). Inhibition by all-trans-retinoic acid of tumor necrosis factor and nitric oxide production by peritoneal macrophages. *J Leukoc Biol*; 55: 336-342 [PMID: 8120450]

Meneton, P. (2006). Actualités sur le diabète de type 2. *Journal de pédiatrie et de puériculture*; 19: 190-1

Mohammadnejad, Z., Ghanbari, M., Ganjali, R., Tavakkol Afshari, J., Heydarpour, M., Taghavi, M., F atemi, S., R afatpanah, H. (2012). Association between vitamin D receptor gene polymorphisms and type 1 diabetes mellitus in Iranian population. *Mol Biol Rep* 39: 831–837.

Mohty, M., Morbelli, S., Isnardon, D., Sainty, D., Arnoulet, C., Gaugler, B., Olive, D. (2003). All-trans retinoic acid skews monocyte differentiation into interleukin-12-secreting dendritic-like cells. *Br J Haematol*; 122: 829-836 [PMID: 12930397 DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04489.x]

Mora, M., Iwata, von Adrian. (2008). Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage, *Nature Reviews Immunology*, vol. 8, no. 9, pp. 685–698.

Munck, A., Náray-Fejes-Tóth, A. (1994). Glucocorticoïdes et stress: actions permissives et suppressives. *Annales de la New York Academy of Sciences* 746, 115.

N

Naureen, F., syed mohd, F., swaleha, Z., Ajmal, M., Siddiqui, SS., Moin, S. et al. (2016) Role of Pro-Inflammatory Cytokines and Biochemical Markers in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Correlation with Age and Glycemic Condition in Diabetic Human Subjects. *PLoS ONE* 11(8): e0161548. doi: 10.1371/journal.pone.0161548.

Noble, JA., Valdes, AM., Cook, M., Klitz, W., Thomson, G., Erlich, HA. (1996). The role of HLA class II genes in insulin-dependent diabetes mellitus: molecular analysis of 180 Caucasian, multiplex families. *Am J Hum Genet* ; 59(5): 1134–48

Norman, AW. (1998). Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25 hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* Jun; 67(6): 1108-10.

O

O’Byrne, SM., Blaner, WS. (2013). Retinol and retinyl esters: biochemistry and physiology. *J Lipid Res*; 54: 1731-1743 [PMID: 23625372 DOI: 10.1194/jlr. R037648]

Oliveira, L, M., Franciane, M., Emidio, T., Notomi Sato, M. (2018). Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases. *Hindawi Mediators of Inflammation*, Article ID 3067126, 17.

Ongagna, JC., Sapin, M., Pinget, M., Alain Belcourt. (2002). Markers for Risk of Type 1 Diabetes in Relatives of Alsacian Patients with Type 1 Diabetes. *International Journal of Experimental Diabetes Research*; 3(1): 1-9.

Op de Beeck, A., et Eizirik, DL (2016). Infections virales dans le diabète sucré de type 1 - pourquoi les cellules β ? *Nature Reviews Endocrinology*, 12 (5), 263-273.

Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2016 : diabète sucré.

P

PARITA, P., ALLISON, M. (2010). Diabetes Mellitus: Diagnosis and Screening. Department of Family Medicine. Volume 81, Numéro 7, page 5. Disponible sur : <https://www.aafp.org/afp/2010/0401/p863.pdf>

Peelen, E., Knioppenberg, S., Muris, AH., Thewissen, M., Smolders, J., Tervaert, JW., Smolders, J., Tervaert, JW., Hupperts, R., Damoiseaux, J. (2011). Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *AutoimmunRev*.10:733–43.

Penna, G., Adorini, L. (2000). $1\alpha,25$ -Dihydroxyvitamin D₃ inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol*. 1;164(5):2405-11

Perlumuter L, COLLIN DE L'HORTET G, S LAM J-L.(2003). Diabète et maladies métaboliques. Paris : Masson.

Pietropaolo, M., Surhigh, JM., Nelson, PW., Eisenbarth, GS. (2008). Primer:immunity and autoimmunity. *Diabetes*; 57: 2872-2882 [PMID: 18971434 DOI: 10.2337/db07-1691]

Plouin, JM., Daninos, N., Balarac, JP., Sauvanet. diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères. rapport des experts de l'alfediam

Pociot, F., Akolkar, B., Concannon, P., Erlich, HA., Julier, C., Morahan, G. (2010). Genetics of Type 1 Diabetes: What's Next?. *Diabetes*; 59(7): 1561-71

Provvedin, i DM., Tsoukas, CD., Deftos, LJ., Manolagas, SC. (1983). $1,25$ -dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science*.16 ;221(4616) :1181-3.

Q

Quadro, L., Hamberger, L., Colantuoni, V., Gottesman, ME., Blaner, WS. (2003). Understanding the physiological role of retinol-binding protein in vitamin A metabolism using transgenic and knockout mouse models. *Mol Aspects Med*; 24: 421-430 [PMID: 14585313]

R

Rak, K., Bronkowska, M. (2018). Immunomodulatory Effect of Vitamin D and Its Potential Role in the Prevention and Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus. *Molecules MDPI*.24, 53

Redondo, MJ, Steck, AK et Pugliese, A. (2017). Génétique du diabète de type 1. *Diabète pédiatrique*, 19 (3), 346–353.

Robert, JJ. (2014). Diabète de l'enfant et l'adolescent. In *Diabétologie*. Issy les Moulineaux : Eslevier Masson SAS. P : 335-51

Rodacki, M., Svoren, B., Butty, V., Besse, W., Laffel, L., Benoist, C., Mathis, D. (2007). Altered natural killer cells in type 1 diabetic patients. *Diabetes*; 56: 177-185 [PMID: 17192480 DOI: 10.2337/db06-0493]

Rodier, M. (2001). Le diabète de type 1. *Médecine Nucléaire – Imagerie fonctionnelle et métabolique* 25 (2) : 95-101

Ross, A., Hammerling, U. (1994). Retinoids and the immune system. In: Sporn M, Roberts A, Goodman D, editors. *The retinoids: Biology, chemistry and medicine*. 2nd ed. New York: Raven Press : 597-630

Ross, AC. (2012). Vitamin A and retinoic acid in T cell- related immunity. *Am J Clin Nutr* ; 96: 1166S-1172S [PMID: 23053562 DOI:10.3945/ajcn.112.034637]

S

Salle, B., Duhamel, JF. (2019). Statut vitaminique, rôle extra osseux et besoins quotidiens en vitamine D.

Sanger, S. (1955). Epidémiologie de la neuropathie périphérique à propos de 37 cas dans le service de médecine interne CHU point G.

SAPOLSKY, R., ROMERO, M., MUNCK, A. (2000). How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions.

Siddiqui, K., Powrie, F. (2008). CD103⁺ GALT DCs promote Foxp3⁺ regulatory T cells, *Mucosal Immunology*, vol. 1, no. 1, pp. S34–S38.

Singh, SKA., Jain, J., Singh, S. (2020). Carence en vitamine D chez les patients diabétiques et infectés par le COVID-19. *Diabète Metab Syndr*; 14(5):1033-1035. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.071.

Soltesz, G., Patterson, CC., Dahlquist, G. (2007). Worldwide childhood type 1 diabetes incidence - what can we learn from epidemiology. *Pediatr Diabetes* ; 8(6):6–14.

Souberbielle, J.C. (2013). Actualités sur la vitamine D. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 48(2):63-74.

Souberbielle, JC., Prié, D., Courbebaisse, M., Friedlander, G., Houillier, P., Maruani, G., Cavalier, E., Cormier, C. (2008). Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status. *Ann. Endocrinol.* 69(6):501–10.

Souberbielle, Jean-Claude, Gérard Maruani, Marie Courbebaisse. (2013). Vitamine D: métabolisme et évaluation des réserves." *La Presse Médicale* 42.10 : 1343-1350.

Sources alimentaires de vitamine D, base de données Cical [Internet]. <http://www.anses.fr/Documents/ANC-Ft-TableauVitD.pdf>. 14 janvier 2013

Steck, AK., Bugawan, TL., Valdes, AM., Emery, LM., Blair, A., Norris, JM. (2005). Association of non-HLA genes with type 1 diabetes autoimmunity. *Diabetes*; 54 (8):2482-6

Stephensen, CB. (2001). Vitamin A, infection, and immune function. *Annu Rev Nutr*; 21: 167-192 [PMID: 11375434 DOI: 10.1146/annurev.nutr.21.1.167]

Steyn, N., Mann, J., Bennett, P., Temple, N., Zimmet, P., Tuomilehto, J. (2004). Diet nutrition and the prevention of type 2 diabetes. *Public Health Nutr*; 7:147-165

Summers, KL., Behme, MT., Mahon, JL., Singh, B. (2003). Characterization of dendritic cells in humans with type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci*; 1005: 226-229 [PMID: 14679065 DOI: 10.1196/annals.1288.032]

T

Takeda, K., Akira, S. (2015). Toll- like receptors. *Curr Protoc Immunol*; 109: 14.12.1-14.12.10 [PMID: 25845562 DOI: 10.1084/jem.20022194]

Tang, J., Zhou, R., Luger, D., Zhu, W., Silvére, PB., Grajewski, RS., Su, SB., Chan, CC., Adorini, L., Caspi, RR. (2009). Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. *J Immunol*. 15;182(8):4624-32.

Tisch, R., Wang, B. (2009). Role of plasmacytoid dendritic cells in type 1 diabetes: friend or foe? *Diabetes* ; 58:12-13 [PMID: 19114722 DOI: 10.2337/db08-1341]

Tissandié, E., Guéguen, Y., Lobaccaro, JM., Aigueperse, J., Souidi, M. (2006). Vitamine D :métabolisme,régulation et maladies associées.MEDECINE/SCIENCES ; 22 : 1095-100

Tortora, GJ., Derrickson, BH. (2017). Principles of anatomy and physiology. *15th Edition Wiley*.pages1235.

Tsiaras, WG., Weinstock, MA. (2011). Factors influencing vitamin D status. *ActaDermato-Venereologica*. 91: 115-124.

V

Van, YH., Lee, WH., Ortiz, S., Lee, MH., Qin, HJ., Liu, CP. (2009). All- trans retinoic acid inhibits type 1 diabetes by T regulatory (Treg)-dependent suppression of interferon- gamma-producing T-cells without affecting Th17 cells. *Diabetes* ; 58 : 146-155 [PMID : 18984738 DOI : 10.2337/db08-1154]

Veldman, CM., Cantorna, MT., DeLuca, HF. (2002). Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D (3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys*. 15 ;374(2) :334-8.

Vialettes, B., Atlan, C., Conte, D., Raccach, D., Simonin, G. (2006). Diabète sucré de type 1 et 2 de l'enfant et de l'adulte. Complications. *Endocrinologie nutrition*. Faculté de médecine de Marseille.1-45

Vieira, AV., Schneider, WJ., Vieira, PM. (1995). Retinoids: transport, metabolism, and mechanisms of action. *J Endocrinol*; 146: 201-207 [PMID: 7561630 DOI: 10.1677/joe.0.1460201]

Virtanen, SM., Laara, E., Hypponen, E., Reijonen, H., Rasanen, L., Aro, A. (2000). Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and type 1 diabetes: A nested casecontrol study of siblings of children with diabetes. *Childhooddiabetes in finlandstudy group*. *Diabetes*;49:912-7.

Vivot, k. (2012). Identification des mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la perte précoce des îlots pancréatiques au cours de la transplantation. Médecine humaine et pathologie. Université de Strasbourg.

Vogel, S., Gamble, M., Blaner, W. (1999). Biosynthesis, absorption, metabolism and transport of retinoids. In: Retinoids, Section A, edotors. Berlin Heidelberg: Springer,31-95 [DOI: 10.1007/978-3-642-58483-1_2]

W

Wahlberg, J., Vaarala, O., et Ludvigsson, J. (2006). Facteurs de risque alimentaire pour l'émergence d'autoanticorps liés au diabète de type 1 chez les enfants suédois de 2 ans et demi. *British Journal of Nutrition*, 95 (03), 603.

Wells, JM., Rossi, O., Meijerink, M., Van Baarlen, P. (2011). Epithelial crosstalk at the microbiota- mucosal interface. *Proc Natl Acad Sci USA*; 108 Suppl 1: 4607-4614 [PMID: 20826446 DOI: 10.1073/pnas.1000092107]

Wu, YL., Ding, YP., Gao, J., Tanaka, Y., Zhang, W. (2013). Risk factors and primary prevention trials for type 1 diabetes. *International journal of biological sciences*. 9(7) :666-79

X

Xavier, G., Semerano, L., Saidenberg-Kermanac'h, N., Falgarone, G., Boissier, MC. (2010). VitamineD et inflammation.elsevier.

Xiao, S., Jin, H., Korn, T et al. (2008).Retinoic acid increases Foxp3+regulatory T cells and inhibits development of Th17 cells by enhancing TGF-beta-driven Smad3 signaling and inhibiting IL-6 and IL-23 receptor expression, *The Journal of Immunology*, vol. 181, no. 4, pp. 2277–2284.

Y

Yoon, J.W., and Jun, H.S. (2001). Cellular and molecular pathogenic mechanisms of insulindependent diabetes mellitus. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 928(1):200-211.

Ysmail-Dahlouk.(2016).Effet de la vitamine D3 sur la modulation des balances immunologiques au début du diabète de type 1.[en ligne] :<http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/10279>.

Z

Zhao, Z., Ross, AC. (1995). Retinoic acid repletion restores the number of leukocytes and their subsets and stimulates natural cytotoxicity in vitamin A-deficient rats. *J Nutr*; 125: 2064-2073 [PMID: 7643240]

Zorena, K., Myśliwska, J., Myśliwiec, M., Balcerska, A., Lipowski, P., Raczyńska, K. (2008). Interleukin-12 and tumour necrosis factor-alpha equilibrium is a prerequisite for clinical course free from late complications in children with type 1 diabetes mellitus. *Scand J Immunol*; 67: 204-208 [PMID: 18201373 DOI: 10.1111/j.1365-3083.2007.02054.x]

Zunino, S.J., Storms, D.H., Stephensen, C.B. (2007). Diets rich in polyphenols and vitamin A inhibit the development of type I autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice. *J Nutr*; 137: 1216-1221 [PMID: 17449584]

ملخص

داء السكري من النوع الأول (D1T) هو مرض مناعي ذاتي مزمن مرتبط بتلف خلايا بيتا في البنكرياس الذي يسبب عدم القدرة على إنتاج الأنسولين. يشمل هذا التلف أضرار طليسيونوكينات المؤيدة للالتهابات مثل $\alpha 1$ -LI و $\beta 1$ -LI و 11-LI والتي تعد من حنرات الالتهابية ووية في السبب في D1T ، وهي موجودة عند مستويات عالية جدًا. نيتامين د 3 ونيتامين أ هما تأثير مناعي على الخلية المناعية النطرية والاستجابة الالتهابية ، وكذلك على إنتاج السيتوكينات المؤيدة للالتهابات والمضادة للالتهابات ، 1TT / 11TT و 2TT / TerT على التوالي. بعد النتائج ، فإن النيتامينات D3 و A تمارس الحماية المناعية والتي يمكن أن تكون ذات أمل علاجية في مرض السكري من النوع 1. وقد تم اقتراح أن نيتامين أ ونيتامين د 3 في شكل نشط يؤم ع الإصابة بمرض السكري عن طريق تثبيط تنشيط الخلية التائية وكذلك إنراز السيتوكينات المؤيدة للالتهابات مثل 1-LI و 2-LI و 6-LI و 12-LI و α -TNT و γ -LTN التي تشارك في السبب في D1T.

الكلمات المفتاحية: داء السكري من النوع الأول D1T، المناعة الذاتية، نيتامين د 3، نيتامين أ، السيتوكينات المؤيدة للالتهابات.

Résumé

Le diabète de type 1 (DT1) est une maladie chronique auto-immune associée à une dégénérescence de cellules bêta pancréatiques qui provoque l'incapacité de produire de l'insuline. Cette dégénérescence implique également des cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-1 α , IL-1 β et IL-17 qui sont de puissants inducteurs inflammatoires dans la pathogenèse du DT1, et sont présentes à des taux trop élevés. La vitamine D₃ et la vitamine A ont des effets immunomodulateurs sur les cellules immunitaires de la réponse innée et adaptative, ainsi que sur la production des cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, Th1/Th17 et Th 2/Treg Respectivement. Suite aux résultats, les vitamines D₃ et A exercent une protection immunitaire qui pourrait être un espoir thérapeutique dans la maladie du diabète de type 1. En effet, il a été suggéré que la vitamine A et la vitamine D 3 sous forme active suppriment l'incidence du diabète en inhibant l'activation des cellules T ainsi que la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α et IFN- γ qui sont impliquées dans la pathogenèse du DT1.

Mots clés : Diabète de type 1, Auto-immunité, Vitamine A, Vitamine D₃, Cytokines pro-inflammatoires.

Abstract

Type 1 diabetes (T1D) is a chronic autoimmune disease associated with degeneration of pancreatic beta cells that causes the inability to produce insulin. This degeneration also involves pro-inflammatory cytokines such as IL-1 α , IL-1 β and IL-17 which are potent inflammatory inducers in the pathogenesis of T1D, and are present at too high levels. Vitamin D₃ and vitamin A have an immunomodulatory effect on immune cells of the innate and adaptive response, as well as on the production of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, Th1/Th17 and Th2/Treg respectively. Following the results, vitamins D₃ and A exert an immune protection that could be a therapeutic hope in type 1 diabetes. It has been suggested that vitamin A and vitamin D₃ in active form suppress the incidence of diabetes by inhibiting T cell activation and the secretion of pro-inflammatory cytokines such as IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- α and IFN- γ which are involved in the pathogenesis of T1D.

Key Words : Type 1 diabetes, Autoimmunity, Vitamin A, Vitamin D₃, Pro-inflammatory cytokines.