



**HAL**  
open science

## Intérêt nutritionnel et pharmacologique des vitamines au cours du diabète et de ses complications

Véronique Leynier

► **To cite this version:**

Véronique Leynier. Intérêt nutritionnel et pharmacologique des vitamines au cours du diabète et de ses complications. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01165280

**HAL Id: dumas-01165280**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01165280>**

Submitted on 18 Jun 2015

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



*1er exemplaire*

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**

**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2006

N° : 7026

**INTERET NUTRITIONNEL ET PHARMACOLOGIQUE DES  
VITAMINES AU COURS DU DIABETE ET DE SES  
COMPLICATIONS**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

Véronique LEYNIER

Née le 5 Février 1979 à Romans sur Isère (26)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

LE 12 JUIN 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. le Docteur Patrice Faure (directeur de thèse)

Membres :

Mme le Docteur Isabelle Hininger-Favier

M. le Docteur David Larnaud



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 2006

N° :

**INTERET NUTRITIONNEL ET PHARMACOLOGIQUE  
DES VITAMINES AU COURS DU DIABETE ET DE SES  
COMPLICATIONS**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

Véronique LEYNIER

Née le 5 Février 1979 à Romans sur Isère (26)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

LE 12 JUIN 2006

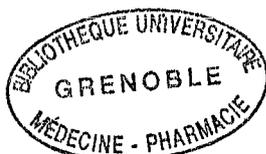
DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : M. le Docteur Patrice Faure (directeur de thèse)

Membres :

Mme le Docteur Isabelle Hininger-Favier

M. le Docteur David Larnaud



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**  
Vice-Doyenne : Mme **A. VILLET**

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

<b>BAKRI</b>	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
<b>BURMEISTER</b>	Wilhelm	Biophysique
<b>CALOP</b>	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
<b>DANEL</b>	Vincent	Toxicologie
<b>DECOUT</b>	Jean-Luc	Chimie Bio-Inorganique
<b>DEMENGE</b>	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
<b>DROUET</b>	Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
<b>FAVIER</b>	Alain	Biochimie / Biotechnologie
<b>GOULON</b>	Chantal	Biophysique
<b>GRILLOT</b>	Renée	Parasitologie
<b>LECLERC</b>	Gérard	Chimie Organique
<b>MARIOTTE</b>	Anne-Marie	Pharmacognosie
<b>PEYRIN</b>	Eric	Chimie Analytique
<b>RIBUOT</b>	Christophe	Physiologie / Pharmacologie
<b>ROUSSEL</b>	Anne-Marie	Biochimie
<b>SEIGLE-MURANDI</b>	Françoise	Botanique et Cryptogamie
<b>STEIMAN</b>	Régine	Biologie Cellulaire
<b>WOUESSIDJEW</b>	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

<b>CHAMPON</b>	Bernard	Pharmacie Clinique
----------------	---------	--------------------

## MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoit	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotechn.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BRETON	Jean	Parasitologie
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ	Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DEMEILLERS	Christine	Biochimie
DESIRE	Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Immunologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GERMI	Raphaële	Bactériologie
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique – Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique / Chimie Thérapeutique
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie - Pharmacologie
SEVE	Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
TARBOURIECH	Nicolas	
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie Bio-Inorganique
VILLEMAIN	Danielle	Mathématiques / Informatique
VILLET	Annick	Chimie Analytique
<b>PROFESSEUR AGREGE (PRAG)</b>		
ROUTABOUL	Christel	Chimie Générale

# REMERCIEMENTS

## AUX MEMBRES DU JURY

Monsieur le Docteur Patrice Faure

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter le sujet de cette thèse et d'en assurer la présidence. Vous m'avez suivi tout au long de ce travail, je vous en remercie.

Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements et mon plus profond respect.

Madame le Docteur Isabelle Hininger-Favier

Vous avez accepté de participer au jury de cette thèse et d'évaluer ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité et de votre aide.

Veillez accepter l'assurance de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur David Larnaud

Je te suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire parti de ce jury et d'évaluer cette thèse. Tes conseils sont précieux dans mon travail au quotidien.

Je t'en remercie sincèrement.

## POUR LEUR AIDE

A ma famille

A mes parents, mes grands parents et mon frère pour leur soutien tout au long de ces études.

A M. Moulin, Mme Nalpowik et l'équipe de la pharmacie Saint Jean

Je vous remercie de m'avoir fait confiance et pour vos encouragements.

A Olivier

Pour tes encouragements et ta patience tout au long de ces années d'études.

A mes amis : Nelly, Anne-Laure, Arzu, Emeline, Estelle, Florence et tous les autres...

Je vous remercie pour vos encouragements tout au long de ces études et après...

# TABLE DES MATIERES

## TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	10
ABBREVIATIONS.....	12
INTRODUCTION.....	15

### PREMIERE PARTIE

#### RAPPELS

#### **1. Diabète.....16**

##### 1.1. Définition

1.1.1. Classification des différents états d'hyperglycémie

1.1.2. Facteurs de risque et facteurs déclenchants

##### 1.2. Epidémiologie

1.2.1. Diabète de type 1

1.2.2. Diabète de type 2

##### 1.3. Incidence économique

1.3.1. Coûts directs

1.3.2. Coûts par diminution de la productivité (« coûts indirects »)

1.3.3. Coûts immatériels

#### **2. Les vitamines.....28**

##### 2.1. Présentation

2.2. Les vitamines hydrosolubles

2.3. Les vitamines liposolubles

**DEUXIEME PARTIE**  
**VITAMINES ET DIABETE**

**1. Diabète de type 1.....72**

- 1.1. Vitamine D
- 1.2. Vitamine PP
- 1.3. Vitamines antioxydantes

**2. Diabète de type 2.....82**

- 2.1. Vitamine E
- 2.2. Vitamine A

**3. Les vitamines dans la prévention des complications du diabète.....89**

- 3.1. Hyperglycémie et vitamine C
- 3.2. Risque cardiovasculaire
- 3.3. Rétinopathie
- 3.4. Néphropathie
- 3.5. Neuropathie

# TROISIEME PARTIE

## DISCUSSION

### **1.Des résultats encourageants.....103**

#### 1.1. Diabète de type 1

- 1.1.1. Vitamine D
- 1.1.2. Nicotinamide
- 1.1.3. Autres vitamines

#### 1.2. Diabète de type 2

- 1.2.1. Vitamine E
- 1.2.2. Vitamine A

#### 1.3. Les complications du diabète

- 1.3.1. Hyperglycémie
- 1.3.2. Risque cardiovasculaire
- 1.3.3. Rétinopathie
- 1.3.4. Neuropathie
- 1.3.5. Néphropathie

### **2. Des compléments alimentaires spécifiques.....115**

#### 2.1. Prévention du diabète de type 1

- 2.1.1. Population à traiter
- 2.1.2. Femme enceinte
- 2.1.3. Enfance
- 2.1.4. Adulte
- 2.1.5. Au moment du diagnostic

## 2.2. Prévention du diabète de type 2

2.2.1. Population à traiter

2.2.2. Vitamine E

2.2.3. Autres vitamines

## 2.3. Prévention des complications du diabète

2.3.1. Population à traiter

2.3.2. Hyperglycémie

2.3.3. Risque cardiovasculaire

2.3.4. Rétinopathie

2.3.5. Neuropathie

2.3.6. Néphropathie

2.3.7. Un complément alimentaire unique en prévention des complications du diabète

**CONCLUSION.....132**

**BIBLIOGRAPHIE.....133**

**ANNEXES.....145**

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

## **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

### **TABLEAUX**

**Tableau I** : comparaison diabète type 1 et 2

**Tableau II** : risque relatif de survenue d'un diabète de type 1

**Tableau III** : risque relatif de survenue d'un diabète de type 2

**Tableau IV** : facteurs de risque du diabète de type 2

**Tableau V** : sources de thiamine

**Tableau VI** : ANC de la population française pour la thiamine

**Tableau VII** : sources de vitamine B<sub>2</sub>

**Tableau VIII** : ANC de la population française pour la vitamine B<sub>2</sub>

**Tableau IX** : sources de vitamine PP

**Tableau X** : ANC de la population française pour la vitamine PP

**Tableau XI** : sources de vitamine B<sub>5</sub>

**Tableau XII** : ANC de la population française pour la vitamine B<sub>5</sub>

**Tableau XIII** : rôle du PLP comme coenzyme (substrat et produit)

**Tableau XIV** : sources de vitamine B<sub>6</sub>

**Tableau XV** : ANC de la population française pour la vitamine B<sub>6</sub>

**Tableau XVI** : sources de biotine

**Tableau XVII** : ANC de la population française pour la biotine

**Tableau XVIII** : sources de vitamine B<sub>9</sub>

**Tableau XIX** : ANC de la population française pour la vitamine B<sub>9</sub>

**Tableau XX** : sources de vitamine B<sub>12</sub>

**Tableau XXI** : ANC de la population française pour la vitamine B<sub>12</sub>

**Tableau XXII** : sources de vitamine C

**Tableau XXIII** : ANC de la population française pour la vitamine C

**Tableau XXIV** : sources de vitamine A

**Tableau XXV** : statut vitaminique de la population française pour la vitamine A

**Tableau XXVI** : ANC de la population française pour la vitamine A en ER par jour

**Tableau XXVII** : sources de vitamine D

**Tableau XXVIII** : ANC de la population française pour la vitamine D

**Tableau XXIX** : sources de vitamine E

**Tableau XXX** : ANC de la population française pour la vitamine E

**Tableau XXXI** : complément alimentaire destiné à prévenir le diabète de type 1 chez l'adulte

**Tableau XXXII** : complément alimentaire destiné à prévenir le diabète de type 2 chez l'adulte

**Tableau XXIII** : complément alimentaire destiné à prévenir les complications cardiovasculaires chez un diabétique

**Tableau XXIV** : complément alimentaire destiné à prévenir la rétinopathie diabétique

**Tableau XXV** : complément alimentaire destiné à prévenir la neuropathie diabétique

**Tableau XXVI** : complément alimentaire destiné à prévenir la néphropathie diabétique

**Tableau XXVII** : complément alimentaire destiné à prévenir les complications du diabète

## **FIGURES**

**Figure 1** : âge d'apparition du diabète de type 1

**Figure 2** : relation entre excès glucidique et lipidique, stress oxydant et résistance à l'insuline

**Figure 3** : blocage de 3 des principales voies conduisant de l'hyperglycémie aux dommages vasculaires par la benfothiamine

# ABBREVIATIONS

## ABREVIATIONS

**Ac** : Anticorps

**ACP** : *Acyl Carrier Protein*

**ADMA**: Diméthyl Arginine Asymétrique

**ADN** : Acide Désoxyribo Nucléique

**AGE** : Produits finaux de la Glycosylation

**AGL**: Acides Gras Libres

**AGPI**: Acides Gras Polyinsaturés

**AI** : Apports Insuffisants dans la population française

**ANC**: Apports Nutritionnels Conseillés

**ARN** : Acide Ribo Nucléique

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**CH<sub>3</sub>-THF** : Tétrahydrofolate Méthylé

**CoA** : Coenzyme A

**CSHPF** : Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France

**DAG** : Diacyl Glycérol

**DBP**: *vitamine D Binding Protein*

**DHA** : Acide Docohéxaénoïque

**DOM TOM** : Départements et Territoires d'Outre Mer

**ER**: Equivalent Rétinol

**FAD** : Flavine Adénosine Dinucléotide

**FMN** : Flavine Mononucléotide

**GADA** : Anticorps anti Acide Glutamique Décarboxylase

**HbA1c** : Hémoglobine glyquée

**HDL**: *High Density Lipoprotein*

**HGPO** : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

**HLA** : *Human Leucocyte Antigen*

**HMGCoA** : Hydroxy-méthyl-glutaryl Coenzyme A

**IDM**: Infarctus Du Myocarde

**IL:** Interleukine  
**IR:** Récepteur à l'Insuline  
**IRS:** Substrats des Récepteurs à l'Insuline  
**JNK/SAPK:** *Nh2-terminal Jun Kinase/Stress Activated Protein Kinase*  
**LDL:** *Low Density Lipoprotein*  
**MA:** Métabolisme Altéré chez le diabétique  
**MDA:** Malodialdéhyde  
**MODY :** *Maturity Onset Diabetes of the Young*  
**NAD :** Nicotinamide Adénosine Dinucléotide  
**NADP :** Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Phosphate  
**NADPH :** Nicotinamide Adénosine Dinucléotide Phosphate Hydrogéné  
**NO :** Monoxyde d'azote  
**NOD:** *Non Obese Diabetic*  
**OMS:** Organisation Mondiale de la Santé  
**p38 MAP Kinase :** *p38 Mitogen-Activated Protein Kinase*  
**PARP :** Poly (ADP-Ribose) Polymérase  
**PKC:** Protéine Kinase C  
**PL :** Pyridoxal  
**PLP:** Phosphate de Pyridoxal  
**PM :** Pyridoxamine  
**PMP :** Phosphate de Pyridoxamine  
**PN :** Pyridoxine  
**PNNS :** Programme National Nutrition Santé  
**PNP :** Phosphate de Pyridoxine  
**PTH:** Hormone Parathyroïdienne  
**4-PA :** Acide 4 Pyridoxique  
**RAGE :** Récepteur des produits finaux de la glycosylation  
**RBP:** *Retinol Binding Protein*  
**RBPe:** *Retinol Binding Protein cytoplasmic*  
**TBARS:** *Thiobarbituric Reactive Substance*  
**TCE:** Transcétolase Erythrocytaire  
**THF :** Tétrahydrofolate  
**TK:** Transcétolase  
**TPP :** Thiamine Pyrophosphate

**TTP:** Thiamine Triphosphate

**USA :** *United States of America*

**UV:** Ultra Violet

**VLDL:** *Very Low Density Lipoprotein*

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Le diabète est un problème majeur de santé public car il occasionne de nombreuses complications et des coûts importants pour la société. Le diabète de type 1 est en constante progression. Quant au diabète de type 2, c'est une maladie en pleine explosion, on parle même d'épidémie mondiale.

Les complications du diabète sont dues, pour une grande part, au stress oxydant, conséquence directe de l'hyperglycémie.

Une bonne hygiène de vie est nécessairement intégrée au traitement de ces maladies, reposant sur une alimentation équilibrée en glucides mais aussi en lipides pour les diabétiques de type 2.

Les vitamines, éléments non synthétisés par l'organisme, doivent être fournies par l'alimentation. Elles sont indispensables au bon fonctionnement de nombreuses enzymes, notamment celles du métabolisme glucidique. Leur diversité est telle qu'elles interviennent dans de nombreuses réactions, elles sont notamment très présentes dans les systèmes antioxydants.

Dès lors, on peut se demander si un déficit vitaminique ne pourrait pas conduire au diabète et surtout si les vitamines peuvent contribuer à la prévention du diabète et de ses complications.

D'autre part, les vitamines sont, en général, peu toxique ; celles qui présentent une toxicité sont très bien connues et leurs limites de sécurité parfaitement établies. Ce sont des produits qui sont, par ailleurs, peu coûteux. Elles représentent donc un potentiel thérapeutique intéressant.

PREMIERE PARTIE :

RAPPELS

## **1. Diabète**

### **1.1. Définition**

Le diabète est défini par le seuil de glycémie qui présente un risque de complication de type microangiopathique et en particulier de rétinopathie. Il est ainsi défini par une hyperglycémie chronique, mise en évidence par une glycémie à jeun supérieure à 1.26 g/L (ou 7 mmol/L) et mesurée 2 fois. L'hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO (après absorption de 75 g de glucose) est maintenant utilisée de façon exceptionnelle, pour diagnostiquer une intolérance aux hydrates de carbone, par exemple. Elle est inutile chaque fois que la glycémie à jeun est supérieure ou égale à 1.26 g/L, puisque cela indique un diabète avéré.

#### **1.1.1. Classification des différents états d'hyperglycémie**

- Hyperglycémie à jeun non diabétique et intolérance aux hydrates de carbone

On parle d'hyperglycémie non diabétique lorsque la glycémie à jeun est comprise entre 1.10 et 1.26 g/L. On parle d'intolérance aux hydrates de carbone lorsque la glycémie à jeun est inférieure à 1.26 g/L, la glycémie à la 2<sup>ème</sup> heure de l'HGPO étant comprise entre 1.40 et 2.00 g/L avec une valeur intermédiaire, à 60 minutes, supérieure ou égale à 2.00 g/L. Ces patients pourront évoluer vers<sup>1</sup> :

- le diabète dans 25 à 50% des cas, à 10 ans
- le retour à une tolérance au glucose normale pour environ 25% des patients
- et ceux qui resteront hyperglycémiques non diabétiques ou intolérants aux hydrates de carbone, soit 25 à 50% d'entre eux

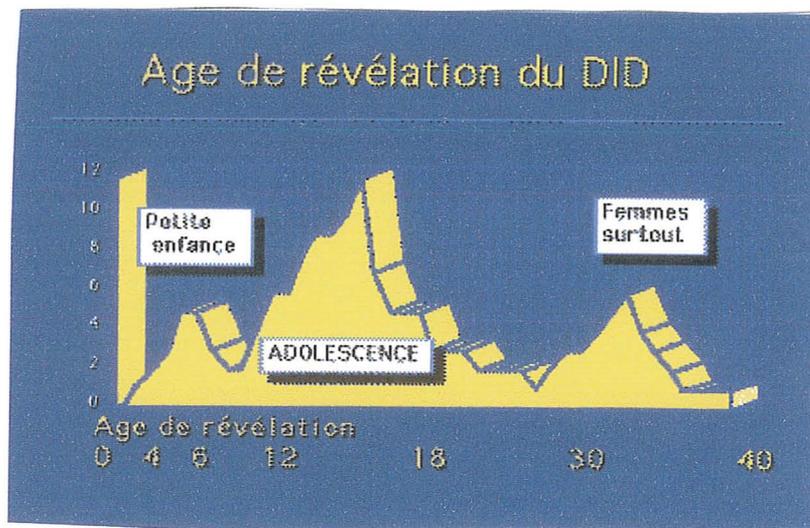
- Classification du diabète

La classification du diabète est délicate car l'insulinodépendance n'est un critère diagnostique que lorsque celle-ci est impérative, c'est à dire lorsque son absence peut entraîner le décès du diabétique en quelques heures à quelques semaines.

⇒ *Diabète de type 1*

Il est caractérisé par un début brutal se manifestant par l'association du syndrome polyuro-polydypsique avec cétonurie, glycosurie, polyphagie, amaigrissement et asthénie intense (syndrome cardinal) chez un patient généralement jeune et mince.

Le diabète de type 1 survient essentiellement avant 20 ans, mais il existe un 2<sup>ème</sup> pic d'incidence vers 30 ans.



**Figure 1. âge d'apparition du diabète de type 1<sup>2</sup>.**

Le diabète de type 1 est caractérisé par une insulinopénie due à la destruction, d'origine auto-immune, par infiltration de lymphocytes T CD<sub>4</sub> et CD<sub>8</sub>, des cellules β des îlots de Langerhans pancréatiques.

La réaction auto-immune survient sur un terrain de susceptibilité génétique, suite à un ou plusieurs facteurs déclenchants. Cette réaction auto-immune peut être dépistée avant l'apparition de l'hyperglycémie par des dosages sanguins d'auto-anticorps (anticorps anti-îlots, anticorps anti-GAD, auto-anticorps anti-insuline, anticorps anti-IA<sub>2</sub>).

On ne retrouve d'antécédent familial que dans 10% des cas.

Le diabète de type 1 peut être associé à d'autres maladies auto-immunes telles que la maladie de Basedow par exemple.

## ⇒ *Diabète de type 2*

A l'opposé, il se caractérise typiquement par la découverte fortuite d'une hyperglycémie chez un patient de plus de 40 ans, avec un surpoids ou ayant été obèse, pour 80% d'entre eux. La surcharge pondérale est généralement abdominale avec un rapport taille/hanche supérieur à 0.8 chez la femme et à 0.9 chez l'homme.

Le diabète de type 2, aussi appelé non insulino-dépendant, est le résultat d'une anomalie métabolique, l'insulino-résistance des tissus périphériques. Au début de la maladie (pendant 10 à 20 ans), le pancréas, sain, compense cette résistance par une hypersécrétion insulinique puis survient la défaillance des cellules  $\beta$  qui n'arrivent plus à compenser ; c'est l'hyperglycémie.

Le diabète de type 2 résulte de l'association de gènes de susceptibilité. En effet, le plus souvent, on retrouve une hérédité familiale, et des facteurs environnementaux déclenchants, comme par exemple, une consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides, ou la sédentarité.

Des études de population, soit à faible prévalence (Esquimaux), soit à prévalence élevée (Indiens Pima ou Micronésiens) plaident fortement en faveur de l'hérédité.

D'un autre côté, le rôle de l'environnement est important, comme en témoigne la forte augmentation de la prévalence de cette affection dans plusieurs populations, une fois celles-ci transplantées dans un milieu au mode de vie occidental.

Cela suggère que sur un terrain génétique donné, l'environnement joue un rôle additif.

Contrairement au diabète de type 1, aucun groupe HLA n'a pu être associé au diabète de type 2, ni d'ailleurs aucun autre marqueur spécifique.

Des anomalies de la molécule d'insuline ont été mises en évidence dans certains cas de diabète de type 2 ; elles sont toutefois exceptionnelles.

Il n'a pas non plus été retrouvé d'anticorps anti-pancréas ; l'auto-immunité ne semble donc jouer aucun rôle.

Le diabète de type 2 est souvent associé à une hypertension artérielle essentielle et/ou à une dyslipidémie.

Le diagnostic se fait le plus souvent lors d'un examen de routine. En effet, le diabète de type 2 est longtemps asymptomatique. Le retard au diagnostic est estimé entre 5 et 10 ans<sup>1</sup> ; ainsi, dans 20% des cas, il existe déjà une complication au moment du diagnostic.

<b>Diabète de type 1</b>	<b>Diabète de type 2</b>
Début brutal avec cétose	Découverte fortuite
Syndrome cardinal	Asymptomatique
Sujet mince	Surpoids
Avant 20 ans	Après 40 ans
Peu d'hérédité familiale (<10%)	Hérédité familiale
Associé à d'autres maladies auto-immunes	Associé à de l'HTA et à des dyslipidémies

**Tableau I : comparaison diabète type 1 et 2 <sup>1</sup>**

⇒ *Diabètes iatrogènes*

Ils sont induits par des médicaments dits diabéto-gènes, il s'agit :

- des corticoïdes,
- des β bloquants non cardiosélectifs,
- des progestatifs de synthèse de type norstéroïdes,
- des sympathomimétiques,
- des antiprotéases.

⇒ *Autres étiologies du diabète*

Certaines affections s'accompagnent d'un diabète telles que :

- la pancréatite chronique calcifiante,
- les hémochromatoses,
- les diabètes endocriniens associés à l'hyperthyroïdie, au phéochromocytome, au syndrome de Cushing, à l'acromégalie, au glucagonome et au stomatostatinome,
- les cancers du pancréas,
- les diabètes de type 3 apparaissant chez les Africains et les Indiens entre 30 et 40 ans. Le début est aigu, généralement avec une cétose ; l'évolution se fait ensuite vers un mode non insulino-dépendant. Ce diabète associe donc insulino-pénie et insulino-résistance.

- Le diabète MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*). C'est un diabète d'hérédité à transmission autosomale prédominante, avec la présence de ce diabète dans 3 générations successives et chez 50% des sujets d'une même fratrie. Il s'agit d'un diabète non insulino-dépendant, survenant avant l'âge de 25 ans, parfois même pendant l'enfance.

### 1.1.2. Facteurs de risque et facteurs déclenchants

#### ➤ Diabète de type 1

Il existe un terrain de susceptibilité plurigénétique, avec au moins 10 gènes en cause. Le principal se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes du système HLA de classe II. La présence d'un antigène HLA DR3 ou DR4 augmente le risque de survenue du diabète de type 1 avec un risque relatif de 3 à 5 ; si les 2 antigènes sont réunis, ce risque relatif atteint 20 à 40. On constate donc dans la population diabétique, l'association fréquente de ces 2 antigènes, alors que, dans la population générale, cette association est exceptionnelle.

Population générale	0.2%
Porteur de l'association DR3-DR4	7%
Enfant de mère diabétique de type 1	2-3%
Enfant de père diabétique de type 1	4-5%
Frère ou sœur d'un diabétique de type 1	5%
Frère ou sœur d'un diabétique de type 1, HLA différent	<1%
Frère ou sœur d'un diabétique de type 1, HLA identique	15%
Jumeaux homozygotes d'un diabétique de type 1	30-40%

**Tableau II : risque relatif de survenue d'un diabète de type 1<sup>3</sup>**

### Les facteurs déclenchants :

Des facteurs environnementaux semblent être à l'origine du déclenchement du processus auto-immunitaire conduisant au diabète de type 1. Ils pourraient expliquer le « gradient nord-sud » du diabète de type 1. En effet, un enfant finlandais a 7 à 8 fois plus de risque de développer un diabète de type 1 qu'un enfant français.

Le rôle de virus dans la pathogénie du diabète de type 1 est suspecté mais pas encore démontré. La haute prévalence du diabète de type 1 (environ 20%) en cas de rubéole congénitale plaide en faveur de cette hypothèse.

#### ➤ Diabète de type 2

Population générale	2%
Enfant d'un parent diabétique de type 2	30%
Frère ou sœur d'un diabétique de type 2	26%
Enfant de 2 parents diabétiques de type 2	50%
Jumeaux homozygotes d'un diabétique de type 2	90%

**Tableau III : risque relatif de survenue d'un diabète de type 2<sup>1</sup>**

### Les facteurs déclenchants :

Une obésité ou un surpoids important sont fréquemment associés au diabète de type 2. En effet, 50 à 80% des diabétiques de type 2 ont un excès pondéral supérieur à 10%, ce qui représente un doublement de leur masse grasseuse.

Il est possible que l'obésité agisse uniquement comme un facteur favorisant l'éclosion du diabète de type 2 sur un terrain prédisposé, ou bien qu'obésité et diabète dépendent d'une même prédisposition génétique.

Il existe toutefois des obésités majeures sans diabète et des diabétiques de type 2 sans surpoids.

La répartition du tissu grasseux, plus que le degré d'obésité, semble jouer un rôle déterminant. Ainsi, le diabète survient plus fréquemment chez les obèses présentant une répartition androïde ou supérieure de la graisse. Ceci est apprécié par le rapport

taille/hanche.

Au-delà de 0.8 chez la femme et de 0.9 chez l'homme, ce rapport caractérise la répartition androïde par opposition à la répartition gynoïde ou inférieure.

Outre le diabète ou l'intolérance au glucose, ce morphotype serait associé dans les deux sexes :

- à un hyperinsulinisme
- à un profil métabolique lipidique athérogène : 50%<sup>2</sup> des diabétiques sont hypercholestérolémiques et 30%<sup>2</sup> sont hypertriglycéridémiques
- à une hypertension artérielle, chez 61%<sup>2</sup> des diabétiques de type 2
- à un plus fort risque d'accidents vasculaires.

L'association d'au moins 2 de ces facteurs de risque forme le « syndrome X ».

Hormis l'excès d'apports caloriques, symbolisé par l'obésité, des études récentes plaident en faveur de facteurs nutritionnels qualitatifs spécifiques :

- la consommation excessive de sucre (saccharose)<sup>1</sup>,
- l'insuffisance d'apport en fibres nutritionnelles<sup>1</sup>,
- la qualité des acides gras alimentaires<sup>1</sup>.

Il existe également des arguments en faveur du rôle protecteur de l'exercice physique, ou de l'effet néfaste de la sédentarité.

Enfin, prévalence et incidence du diabète de type 2 augmentent en fonction de l'âge, ceci pouvant s'expliquer en partie par une insulino-résistance qui augmente avec l'âge de façon physiologique.

On peut donc formuler ainsi l'hypothèse d'une maladie génétiquement déterminée (génotype diabétique) et de facteurs d'environnement favorisant le déclenchement de la maladie (phénotype diabétique). Dans certaines formes, l'anomalie génétique est si importante que le diabète apparaîtra quelles que soient les circonstances. Dans d'autres cas, l'apparition du diabète dépendra du cumul des facteurs de risques.

Parent(s) diabétique(s) non insulino-dépendant(s)
Obésité, surpoids
Poids de naissance > 4 kg

**Tableau IV : facteurs de risque du diabète de type 2<sup>3</sup>**

## 1.2. Épidémiologie

### 1.2.1. Diabète de type 1

Le diabète de type 1 progresse lentement. Selon une estimation de 2002, il y aurait environ 150 000 diabétiques de type 1 en France<sup>3</sup>.

Au niveau mondial, les résultats de 37 études menées entre 1960 et 1996, dans diverses populations montrent que l'incidence du diabète augmente de 3% chaque année en moyenne. Elle augmente aussi bien dans des populations à faible ou à forte incidence. En 2010, il y aura, chaque année, 50 nouveaux cas de diabète pour 100 000 habitants en Finlande<sup>4</sup>. A ce jour les incidences les plus élevées sont retrouvées en Finlande (36.4/100000) et sur l'île de Sardine (34.4/100000)<sup>5</sup>.

### 1.2.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 se prête mal à l'approche épidémiologique. En effet, cette maladie est souvent silencieuse pendant de nombreuses années (entre 5 et 10 ans de retard pour le diagnostic, selon les études<sup>1</sup>).

En France, les données s'appuient sur une étude de 1982 portant sur l'ensemble de la population mais basée sur les prescriptions thérapeutiques, c'est à dire sous estimant à la fois les sujets non diagnostiqués par une étude systématique comme dans d'autres pays, mais aussi tous les diabétiques de type 2 connus mais ne recevant aucun traitement anti-diabétique.

La prévalence dans la population générale française a donc été estimée à environ 2%<sup>1</sup>, soit 1,75 millions<sup>2</sup> de diabétiques en 2000.

Aux USA, la prévalence du diabète de type 2 est estimée à 6 et 7%<sup>1,6</sup> de la population adulte (plus de 40 ans), elle atteint 20%<sup>1</sup> après 60 ans. Selon les estimations de l'OMS<sup>7</sup>, on comptait 17,7 millions de diabétiques aux USA en 2000 et ce chiffre devrait presque doubler d'ici à 2025 où, selon les projections, on devrait compter 30,3 millions de diabétiques de type 2.

Plus près de chez nous, c'est en Italie que l'on retrouve des prévalences élevées, comparables à celles rencontrées aux États Unis. En effet, 16%<sup>1</sup> des plus de 60 ans sont

diabétiques de type 2 en Italie du sud. En l'an 2000, 4,2 millions d'Italiens étaient diabétiques, ils seront 5,3 millions en 2025, selon les projections de l'OMS<sup>7</sup>.

Il existe certaines populations à très forte prévalence de diabète de type 2 : les Indiens Pima d'Amérique, dont 30 à 50%<sup>1</sup> sont diabétiques. Certaines populations d'Océanie, dont 15 à 25%<sup>1</sup> des plus de 20 ans, sont diabétiques de type 2. Ces ethnies présentent une forte prévalence alors qu'elles n'ont pas été touchées par le mode de vie à l'occidental.

Chez les sujets âgés, le diabète de type 2 est préoccupant car il devient très fréquent après 65 ans.

La prévalence atteint jusqu'à 37%<sup>1</sup> entre 65 et 84 ans en Finlande. Elle augmente régulièrement avec l'âge.

Mais on rencontre de plus en plus de diabète de type 2 chez des sujets jeunes, des adolescents en surpoids pour qui l'environnement de surconsommation calorique et la sédentarité déclenchent la maladie précocement.

De même, l'urbanisation rapide, qui a gagné nombre de sociétés, s'est accompagnée d'un accroissement très important de la proportion de diabétiques, surtout dans les villes, du fait de l'accroissement des apports nutritionnels, de l'éviction brutale de la cuisine traditionnelle au profit de la culture Mac Do et de la baisse des dépenses énergétiques liées à l'augmentation du niveau de vie (télévision, voiture...).

La fréquence du diabète augmente également, bien que moins rapidement, dans de nombreux pays industrialisés comme cela a pu être mis en évidence aux USA et en France, où la consommation de médicaments anti-diabétiques a augmenté de 35%<sup>1</sup> en 6 ans.

En effet, c'est une véritable épidémie de diabète qui est en cours. En 1985, on estimait à 30 millions le nombre des diabétiques dans le monde<sup>7</sup>. En 1995, ce chiffre atteignait déjà 135 millions<sup>7</sup> et, selon les dernières estimations de l'OMS, il était de 177 millions en 2000<sup>7</sup>. Ce qui est encore plus inquiétant, c'est que l'OMS prévoit qu'il augmente encore pour atteindre au moins les 300 millions d'ici à 2025<sup>7</sup>, c'est à dire qu'en l'espace de 40 ans, le nombre de diabétique dans le monde aura été multiplié par 10.

Les diabétiques présentent un risque important de développer des complications vasculaires et nerveuses et notamment une rétinopathie qui peut conduire à la cécité. En

effet, 12 000 des 24 000<sup>8</sup> nouveaux cas de cécité aux USA chaque année sont causés par le diabète. De même, les complications rénales conduisent à des insuffisances rénales terminales, 40% d'entre elles sont causées par le diabète, soit 20 000 nouveaux cas chaque année aux USA<sup>8</sup>.

Le nombre de décès attribués au diabète avait été évalué, au niveau mondial, à un peu plus de 800 000<sup>7</sup>, mais on sait depuis longtemps que ce chiffre a été largement sous-estimé. En réalité, il est plus probable qu'il se situe aux alentours de 4 millions de morts par an<sup>7</sup>, soit 9 % de la mortalité totale. Nombre des décès en relation avec le diabète sont dus à des complications cardiovasculaires, le plus souvent.

La plupart se produisent à un âge prématuré où les personnes sont encore économiquement actives dans la société.

### **1.3. Incidence économique**

En raison de sa chronicité, de la gravité de ses complications et des moyens qui doivent être mis en œuvre pour le combattre, le diabète est une maladie coûteuse, non seulement pour le malade et sa famille, mais aussi pour les autorités sanitaires. Le diabète de type 2, plus particulièrement, est un problème de santé publique majeur dont le poids économique va croissant.

D'après des études en Inde<sup>7</sup>, une famille indienne à faible revenu, dont un membre adulte souffre de diabète, consacre 25% de ses ressources à la prise en charge du malade. Aux États-Unis, ce chiffre est de 10%<sup>7</sup> pour les familles ayant un enfant diabétique.

Il a également été démontré qu'aux États-Unis<sup>7</sup>, les dépenses de santé sont trois fois plus élevées pour un diabétique que pour une personne qui ne souffre pas de cette maladie. On a calculé, par exemple, que, dans ce pays, la totalité des dépenses consacrées aux soins du diabète s'élevait à 44 milliards de dollars par an.

Dans la Région OMS du Pacifique occidental<sup>7</sup>, une analyse récente des dépenses de santé a montré que 16 % des dépenses hospitalières étaient consacrées aux diabétiques. Dans la République des Îles Marshall, le chiffre correspondant est de 25%<sup>7</sup>. Fidji consacre 20 %<sup>7</sup> de ses dépenses de santé aux complications du diabète. En effet, dans ces petits pays, les possibilités de traitement, et surtout les moyens de les financer,

n'existent pas et les patients sont obligés d'aller se faire soigner à l'étranger. Le tout représente des sommes considérables pour des pays qui n'ont guère les moyens de faire des dépenses aussi massives sur des pathologies évitables.

La morbidité liée aux complications du diabète de type 2 est considérable. La mortalité est plus difficile à déterminer, en effet, le diagnostic « diabète » figure rarement sur les certificats de décès d'un accident vasculaire cérébral ou coronarien pour ne citer que ces deux exemples.

L'ensemble des coûts directs (dépenses médicales, pharmaceutiques, hospitalisation), indirects (interruptions d'activité temporaires, invalidité, handicaps, décès précoces) et immatériels (douleur, anxiété, inconfort, diminution générale de la qualité de vie) a été chiffré dans plusieurs pays ; il représente un poids budgétaire préoccupant.

#### 1.3.1. Coûts directs

Pour les malades et leurs familles, ces coûts sont entre autres ceux des soins médicaux, des médicaments, de l'insuline et d'autres fournitures. A cela peuvent s'ajouter d'autres dépenses personnelles, par exemple une augmentation des cotisations ou des primes d'assurance maladie, d'assurance vie et d'assurance automobile.

Pour le secteur de la santé, les coûts directs englobent les dépenses des services hospitaliers et des prestations médicales, des examens de laboratoire et de la prise en charge quotidienne des diabétiques qui exige la fourniture de produits divers, insuline, seringues, médicaments hypoglycémisants, et matériel nécessaire aux analyses de glycémie capillaire. Ces coûts peuvent être relativement faibles, par exemple pour les consultations dans les services de soins de santé primaire et les consultations externes dans les hôpitaux, ou au contraire extrêmement élevés, quand il s'agit par exemple des hospitalisations de longue durée nécessaires au traitement des complications.

Les dernières estimations des coûts, faites par l'OMS<sup>7</sup> et obtenues par des méthodes similaires à celles employées aux États-Unis, montrent que le Brésil dépense 3,9 milliards, l'Argentine 0,8 milliard et le Mexique 2,0 milliards de dollars chaque année pour le diabète. Dans tous les cas, il s'agit de chiffres annuels qui augmentent à mesure que la prévalence du diabète s'accroît. En général, les coûts directs du diabète représentent entre 2,5 et 15 %<sup>7</sup> des budgets annuels de santé, selon la prévalence locale et la sophistication des traitements disponibles.

Dans la plupart des pays, les hospitalisations pour les complications à long terme, accidents vasculaires cardiaques ou cérébraux, insuffisance rénale, pathologies des membres inférieurs, représentent le poste le plus important de dépenses relatives au diabète<sup>7</sup>. Pourtant, il est possible d'éviter la majorité d'entre elles en diagnostiquant rapidement le diabète, en informant efficacement les patients et les professionnels et en assurant des soins globaux sur le long terme.

### 1.3.2. Coûts par diminution de la productivité ("Coûts indirects")

Certains diabétiques ne sont plus en mesure de travailler ou, du moins, de travailler aussi efficacement qu'avant leur maladie.

Les congés de maladie, les incapacités, les mises à la retraite anticipée et les décès prématurés liés au diabète sont autant de causes de perte de productivité.

Il n'est pas facile d'estimer le coût de cette perte de productivité pour la société. Lorsque ces estimations<sup>7</sup> ont été faites, elles ont abouti à la conclusion que le chiffre pouvait être aussi élevé, voire plus, que celui des coûts directs. Par exemple, aux États-Unis, il faut mettre en parallèle le chiffre de 44 milliards de dollars, cité précédemment pour les coûts directs, et les 54 milliards de perte de productivité estimée pour la même année (1997)<sup>7</sup>. Les estimations cumulées pour 25 pays d'Amérique latine<sup>7</sup> donnent à penser que la perte de productivité y aurait un coût cinq fois supérieur à celui des soins. Cela s'expliquerait par le fait que, dans ces pays, il y a un accès limité aux soins et, en conséquence, une forte incidence des complications, des incapacités et des décès prématurés.

### 1.3.3. Coûts immatériels

Ces coûts, qui se mesurent en souffrances, inconfort, anxiété et autres désagréments diminuant la qualité de vie, sont tout aussi lourds. Le diabétique peut devoir renoncer à certaines activités pour se faire soigner, faire l'objet de mesures discriminatoires à son travail, avoir davantage de difficultés à trouver un emploi et voir sa vie professionnelle abrégée en raison des complications entraînant des incapacités prématurées, voire la mort.

Les relations sociales, les loisirs, la mobilité peuvent aussi être entravés. Enfin, le traitement du diabète, notamment l'injection d'insuline et les contrôles, peut demander beaucoup de temps et entraîner des désagréments et de l'inconfort.

## **2. Les vitamines**

### **2.1. Présentation**

Les vitamines constituent un groupe de molécules chimiquement très hétérogènes qui nécessitent un apport alimentaire car pour la majorité d'entre elles, l'organisme ne peut pas les synthétiser en quantité suffisante. Les vitamines sont généralement classées en 2 groupes les liposolubles (A, D, E, K) et les hydrosolubles (groupe B, C).

Le statut nutritionnel est évalué selon plusieurs critères : biochimiques, diététiques ou cliniques. Plusieurs enquêtes ont été menées en Europe, dont les 6 principales sont<sup>9</sup> :

- Heidelberg (Allemagne), de 1975 à 1979, étude de 1185 personnes de 20 à 40 ans, choisies aléatoirement, concernant les vitamines A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>, C, D, E.
- ESVITAF (Lyon, Nancy, Nevers, Paris), de 1979 à 1982, étude de 710 volontaires de 18 à 44 ans, recrutés dans des centres d'examen de santé, concernant les vitamines A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>9</sub>, C, D, E.
- Bourgogne, entre 1983 et 1984, étude de 297 volontaires, de 13 à 63 ans, recrutés dans des centres d'examen de santé, concernant les vitamines A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, C, D, E.
- Val de Marne, en 1988, étude de 1108 personnes, de 6 à 97 ans, choisies aléatoirement, concernant les vitamines A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, C, E.
- Euronut SENECA (12 pays européens), étude de 2590 personnes dont 568 français, de 70 à 81 ans, choisis aléatoirement.
- sans oublier l'étude SU.VI.MAX. dont les résultats, publiés en 2003, ont permis de réévaluer les apports nutritionnels conseillés ou ANC de certaines vitamines (C, B<sub>12</sub>, folates). Cette étude menée de 1994 à 2002 sur 13017 volontaires concernait les vitamines C et E, le  $\beta$  carotène et certains oligo-éléments antioxydants (Zn, Se).

Le constat général est simple ; une proportion importante de la population française a des apports inférieurs aux Apports Nutritionnels Conseillés (Annexe 1).

En effet, 40% de la population présente un risque élevé de déficit pour au moins une des vitamines explorées par un examen biochimique. Le risque varie en fonction de l'âge et du sexe.

## 2.2. Les vitamines hydrosolubles

### ➤ Vitamine B<sub>1</sub>

La vitamine B<sub>1</sub>, ou thiamine, est une base faible, sensible à l'oxydation et à la chaleur (100°C), elle est aussi soluble dans l'eau. Elle est composée d'un cycle pyrimidique et d'un cycle thiazolique soufré et azoté. Sa fonction alcool primaire est estérifiée, essentiellement au niveau du foie, en pyrophosphate de thiamine (TPP) qui représente la forme active de la vitamine<sup>10</sup>.

#### Métabolisme

Dans l'alimentation, on retrouve la thiamine sous forme libre dans les végétaux et liée aux protéines dans les produits animaux (dont 80% sous forme de TPP). L'absorption se fait essentiellement au niveau du jéjunum grâce à un mécanisme actif Na<sup>+</sup> et ATP dépendant, saturable et agissant contre un gradient de concentration, permettant ainsi d'absorber 2 à 6 mg par jour chez l'homme adulte<sup>10</sup>. La thiamine est phosphorylée pour être absorbée tandis que le TPP est absorbé tel quel. De nombreux mécanismes physiopathologiques peuvent perturber l'absorption active: certains médicaments, l'altération des fonctions digestives, le vieillissement et la présence dans le bol alimentaire de chélateurs. Chez les diabétiques, l'absorption digestive de la thiamine se fait mal, cette déficience est particulièrement accentuée au niveau des cellules endothéliales<sup>9</sup>.

La thiamine est ensuite mise en circulation, après avoir été déphosphorylée, essentiellement sous forme libre. Au niveau cellulaire, elle est rapidement phosphorylée grâce à la thiamine pyrophosphokinase en TPP ou cocarboxylase (forme coenzymatique). Cette réaction a lieu principalement dans le foie, dont les altérations peuvent être à l'origine de perturbations graves du métabolisme de la vitamine B<sub>1</sub>. La poursuite de la phosphorylation sous l'action de la TPP phosphoryltransférase aboutit à la production de la thiamine triphosphate (TTP) qui joue un rôle de neurotransmetteur.

Les réserves de l'organisme sont faibles, évaluées à 30 mg environ<sup>10</sup> chez l'homme adulte, elles sont essentiellement concentrées dans le foie, les muscles, les reins, le cœur et le système nerveux et la demi-vie de la thiamine est comprise entre 9 et 18 jours<sup>9,10</sup>.

L'élimination est essentiellement rénale.

### Fonctions

Le TPP est le coenzyme d'un grand nombre de systèmes enzymatiques intervenant dans les réactions de décarboxylation oxydative du pyruvate et des autres acides  $\alpha$ -cétoniques. En cas de déficit, le retentissement sur le cycle de Krebs et particulièrement, sur le métabolisme de l'acide pyruvique, déclenche des signes biologiques caractéristiques.

Le TPP est également essentiel pour les réactions de transcétolisation de la voie des pentoses. La transcétolase érythrocytaire (TCE), enzyme catalysant cette réaction, est d'ailleurs utilisée dans le diagnostic biologique de la carence en vitamine B<sub>1</sub>.

Le rôle de la thiamine dans le métabolisme des glucides et celui de l'alcool est essentiel. Enfin, le TPP joue un rôle dans la neurotransmission. En effet, libéré en même temps que l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire des fibres cholinergiques, il potentialise ses effets, vraisemblablement en inhibant les cholinestérases.

### Sources de thiamine

La vitamine B<sub>1</sub> est présente dans presque tous les aliments mais à des doses très faibles. C'est donc la totalité des aliments consommés qui permet de couvrir les besoins.

Aliment	mg de thiamine pour 100 g
Germe de blé	0.8-2.7
Viande de porc	0.2-1.0
Foie, rognon	0.18-0.50
Autres viandes, poissons	0.01-0.36
Pain complet	0.16-0.45
Lentilles, haricots	0.10-0.34
Céréales	0.02-0.70
Laitages, fromages	0.02-0.08
Légumes, fruits	0.02-0.08

**Tableau V : sources de thiamine**

Chez l'adulte, c'est la viande et le poisson qui constituent la principale source de thiamine.

Enfin, la solubilité et la thermosensibilité de la thiamine entraînent une déperdition

importante lors de la cuisson (jusqu'à 60% de la teneur initiale).

Apports nutritionnels conseillés et statut de la population française pour la vitamine B<sub>1</sub>

Les ANC français, en mg.j<sup>-1</sup> sont indiqués dans le tableau suivant <sup>10</sup>:

Nourrissons	0.2
Enfants de 1 à 3 ans	0.4
Enfants de 4 à 6 ans	0.6
Enfants de 7 à 9 ans	0.8
Enfants de 10 à 12 ans	1.0
Adolescents de 13 à 19 ans	1.3
Adolescentes de 13 à 19 ans	1.1
Hommes adultes	1.3
Femmes adultes	1.1
Femmes enceintes ou allaitantes	1.8

**Tableau VI : ANC de la population française pour la thiamine**

Les apports en thiamine en France sont insuffisants car 30 à 50% des femmes, par exemple, consomment moins de 2/3 des ANC et cela se confirme par les analyses biologiques (activité de la transcétolase érythrocytaire ou TCE) qui montrent que près de 20% des adultes présentent un risque biologique de déficience en thiamine<sup>9</sup>. Cela concerne également les enfants et adolescents (6 à 8% selon l'étude Val-de-Marne)<sup>9</sup>.

Chez les personnes âgées, 7 à 17% ont un statut carenciel<sup>9</sup>.

Carence en thiamine

Le syndrome classique d'avitaminose B<sub>1</sub>, ou béribéri, est exceptionnel dans les pays industrialisés alors que les formes frustrées sont probablement sous estimées.

Les manifestations cliniques débutent par des signes généraux (asthénie, anorexie, constipation); on peut également observer des signes de neuropathies périphériques débutantes avec faiblesse musculaire des membres inférieurs. Les manifestations psychiques sont également fréquentes (dépression, irritabilité, troubles de la mémoire).

Ensuite, on voit apparaître le tableau classique du béribéri avec 3 formes selon la

prédominance des symptômes.

⇒ La forme sèche avec atteinte neurologique périphérique

Caractérisée par une polynévrite avec des troubles de la marche, une paresthésie, pouvant évoluer vers une paralysie symétrique se compliquant rapidement de troubles trophiques et sensitifs. Les réflexes ostéotendineux sont diminués puis abolis.

⇒ La forme humide avec atteinte cardiovasculaire

Caractérisée par une myocardite associant tachycardie, dyspnée d'effort, palpitations et parfois douleurs précordiales pouvant être associées à des oedèmes périphériques.

En pratique, formes sèches et humides sont souvent associées.

⇒ Le bériberi cérébral avec atteinte neurologique centrale ou encéphalopathie de Gayet-Wernicke

Association de signes psychiques (désorientation temporo-spatiale, apathie, confusion mentale, torpeur) et de signes neurologiques (troubles de l'équilibre de type cérébelleux, nystagmus, paralysies oculomotrices, asthénie musculaire intense et aréflexie tendineuse).

Sans traitement, cette affection peut évoluer vers un syndrome de Korsakoff associant désorientation, amnésie antérograde et polynévrite irréversibles.

Chez le nourrisson, le plus souvent entre 2 et 6 mois, les premiers signes sont généraux (anorexie, amaigrissement, troubles du sommeil associés à une hypertonie musculaire) puis s'aggravent brutalement par une insuffisance cardiaque aiguë (tachycardie, dyspnée, cyanose). La mort peut être rapide (12 à 24 heures) si aucun traitement n'est instauré.

Enfin, les formes frustes sont souvent difficiles à diagnostiquer car les symptômes ne sont pas spécifiques. Il faut y penser en cas de survenue inexplicquée d'asthénie, d'anorexie, d'irritabilité ou de confusion mentale chez des populations à risque (alcooliques, personnes âgées, syndromes de malabsorption chronique, nutrition parentérale non supplémentée et quelques maladies génétiques).

### Toxicité de la thiamine

La vitamine B<sub>1</sub> administrée de façon excessive est facilement éliminée par le rein. De plus la capacité d'absorption intestinale de thiamine est limitée car le mécanisme actif d'absorption est saturable. La diffusion passive qui intervient en cas d'administration de fortes doses est peu efficace. Il n'y a pas d'effet secondaire néfaste ni de toxicité connue pour la vitamine B<sub>1</sub> administrée *per os*. Des doses quotidiennes de 500 mg ingérées pendant des années n'entraînent aucune anomalie décelable<sup>10</sup>.

### ➤ **Vitamine B<sub>2</sub>**

La vitamine B<sub>2</sub>, ou riboflavine, est la combinaison d'une flavine qui est un hétérocycle azoté à 3 noyaux (isoalloxazine) et d'un sucre à 5 carbones. Elle est très stable à la chaleur mais très sensible à la lumière. Elle intervient sous la forme de 2 coenzymes, la flavine mononucléotide (FMN) et la flavine adénine dinucléotide (FAD).

### Métabolisme

La vitamine B<sub>2</sub> est présente dans l'alimentation sous forme de FMN, de FAD et de riboflavine libre. Le FMN et le FAD sont hydrolysés au niveau du tractus gastro-intestinal en riboflavine qui sera absorbé selon un transport actif saturable dans la partie haute du tube digestif. Dans la cellule intestinale, la majorité de la riboflavine est phosphorylée en FMN, lors du transport actif d'absorption. Dans le plasma, riboflavine et FMN sont liés aux protéines, principalement à l'albumine.

Certains organes sont riches en vitamine B<sub>2</sub>, il s'agit du foie, des reins et du cœur. Mais l'absence de stockage suffisant dans l'organisme explique la nécessité d'un apport quotidien.

Dans les tissus, la riboflavine cellulaire est transformée en FAD (70 à 90%) et en FMN (5 à 30%).

L'élimination se fait par la voie urinaire sous forme de riboflavine libre et de FMN.

### Fonctions

La vitamine B<sub>2</sub> est notamment le coenzyme de la NADPH cytochrome P<sub>450</sub> réductase, la NADPH méthémoglobine réductase, l'acyl-CoA déshydrogénase, la glutathion réductase, les amines oxydases et la xanthine oxydase. Les coenzymes flaviniques, de par leur mode d'action jouent un rôle dans:

- le catabolisme des acides gras, celui de certains acides aminés et celui des bases puriques;
- la transformation du succinate en fumarate (entrée du cycle de Krebs);
- la chaîne respiratoire (transfert d'électrons).

### Sources de vitamine B<sub>2</sub>

La vitamine B<sub>2</sub> est très répandue dans la nature. En pratique, les principales sources sont les produits laitiers et les viandes, poissons et oeufs même si ce ne sont pas les aliments les plus riches en vitamine B<sub>2</sub>.

Aliments	mg de vitamine B <sub>2</sub> pour 100 g
Foie	1.7-3.9
Fromages, oeufs	0.34-0.60
Champignons	0.26-0.44
Fromage blanc, yaourt	0.13-0.27
Lait	0.12-0.24
Viandes, poissons	0.05-0.47
Céréales	0.03-0.19
Pain complet	0.06-0.16
Légumes verts cuits	0.01-0.14

**Tableau VII : sources de vitamine B<sub>2</sub>.**

### ANC et statut de la population française pour la vitamine B<sub>2</sub>

Les ANC français, en mg.j<sup>-1</sup>, sont indiqués dans le tableau suivant<sup>10</sup>:

Nourrissons	0.4
Enfants de 1 à 3 ans	0.8
Enfants de 4 à 6 ans	1.0
Enfants de 7 à 9 ans	1.3
Adolescents de 10 à 12 ans	1.4
Adolescentes de 10 à 12 ans	1.3
Adolescents de 13 à 15 ans	1.6
Adolescentes de 13 à 15 ans	1.4
Adolescents de 16 à 19 ans	1.6
Adolescentes de 16 à 19 ans	1.5
Hommes adultes	1.6
Femmes adultes	1.5
Femmes enceintes	1.6
Femmes allaitantes	1.8

**Tableau VIII : ANC de la population française pour la vitamine B<sub>2</sub>**

Dans les pays occidentaux, l'alimentation apporte une quantité suffisante de vitamine B<sub>2</sub> pour répondre aux besoins quotidiens en cette vitamine. Cependant certains groupes d'individus sont considérés comme étant à risque de carence, il s'agit des femmes enceintes et allaitantes en raison des besoins augmentés lors de la grossesse et des pertes importantes dans le lait maternel, des personnes âgées et des consommateurs de contraceptifs oraux ou d'éthanol.

Les apports sont nettement inférieurs aux recommandations pour une faible proportion de sujets puisque 75% d'entre eux reçoivent au moins 80% des ANC.

Cependant, l'étude Val de Marne<sup>9</sup> montre que 14 à 31% des femmes et 8 à 22% des hommes ont un coefficient d'activation de la glutathion réductase érythrocytaire (marqueur du statut biologique en vitamine B<sub>2</sub>) évocateur d'un risque élevé de déficit.

Une étude portant sur des enfants diabétiques de type 1 a permis de mettre en évidence une altération du métabolisme de la vitamine B<sub>2</sub>, se manifestant par une augmentation de l'excrétion urinaire de la riboflavine et une baisse de la concentration intra-érythrocytaire<sup>11</sup>.

### Carence

Le déficit en riboflavine se manifeste par des signes cutanéomuqueux et oculaires, ils sont longs à apparaître (3 à 4 mois après le début du régime carencé) et restent peu spécifiques. Le statut biologique en vitamine B<sub>2</sub> est exploré par la détermination de l'activité de la glutathion réductase érythrocytaire, meilleure méthode diagnostic.

Les lésions cutanées sont caractérisées par une dermite séborrhéique de la face prédominant aux ailes du nez.

Les lésions muqueuses touchent essentiellement les lèvres (crevasses suintantes et croûteuses, perlèche) et la langue (coloration pourpre, glossite).

Les signes oculaires sont caractérisés par une photophobie et un larmolement, voire une opacification cornéenne.

Dans les pays industrialisés, les manifestations cliniques de carence sont rares, on les retrouve en cas de famine. En revanche, des statuts biologiques marginaux ont été observés dans des groupes précis, en cas d'alcoolisme chronique, de malabsorption chronique, de nutrition parentérale non supplémentée, d'hypothyroïdie, de diabète (augmentation de l'excrétion urinaire), d'hémodialyse, de régime végétarien strict, de photothérapie, dans certaines maladies génétiques et chez la personne âgée.

### Toxicité de la riboflavine

La riboflavine est une vitamine très peu toxique voire atoxique; ce phénomène est à rattacher, d'une part à ses capacités limitées d'absorption et de stockage et, d'autre part, à sa faible solubilité.

#### ➤ **Vitamine PP (B<sub>3</sub> ou niacine)**

Deux substances apparentées possèdent l'activité biologique de la niacine: l'acide nicotinique et le nicotinamide, l'amide de l'acide nicotinique. La niacine n'est pas une vitamine au sens strict. En effet, il n'y a pas de besoin absolu d'un apport alimentaire de niacine car le nicotinamide peut être synthétisé à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel.

### Fonctions

Le nicotinamide fait partie de 2 coenzymes, le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) et le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP). NAD et NADP sont impliqués dans toutes les réactions d'oxydoréduction de l'organisme. Ils ont la propriété de pouvoir être alternativement oxydés ou réduits, ce qui leur permet de jouer le rôle de donneur ou d'accepteur d'hydrogène. Ils interviennent dans la chaîne respiratoire et dans de nombreuses réductions nécessaires aux biosynthèses des acides gras, du cholestérol, des hormones thyroïdiennes, des acides biliaires...

De plus, l'acide nicotinique a un effet hypolipémiant, lorsqu'il est administré *per os* à une dose de  $1 \text{ g.j}^{-1}$ .

### Métabolisme

La niacine, qui se trouve en grande quantité dans les produits carnés sous forme de NAD et de NADP, est peu affectée par la cuisson ou le stockage des aliments. Le NAD et le NADP sont hydrolysés par des enzymes intestinales et le nicotinamide ainsi produit est absorbé, soit en l'état, soit sous forme d'acide nicotinique, après déamidation. L'absorption est généralement rapide et totale.

Les tissus, dont le foie, captent l'acide nicotinique et le nicotinamide contenus dans le sang et les utilisent pour la synthèse de NAD et de NADP. Le foie sert surtout à libérer dans la circulation le nicotinamide et l'acide nicotinique, qu'il synthétise à partir du tryptophane, et qui seront utilisés par d'autres tissus.

L'élimination se fait par voie rénale principalement sous forme de métabolites et en très petite quantité sous forme libre.

### Sources de vitamine PP

Présente dans la plupart des aliments, la vitamine PP existe en quantité particulièrement importante dans les viandes, poissons, céréales et champignons. Cependant, la vitamine PP contenue dans de nombreuses céréales n'est pas assimilable.

Aliments	mg de vitamine PP pour 100g
Foie	5-25
Viande, rognon, poisson	2-15
Champignons	3.1-5.2
Pain complet	2.9-3.9
Céréales	0.9-1.7
Haricots, lentilles	0.6-1.7
Pain blanc, pomme de terre	0.5-1.5
Fromage, oeuf	0.2-1.1
Légumes verts cuits, fruits	0.1-0.6

**Tableau IX : sources de vitamine PP**

Par ailleurs, la vitamine PP est la moins fragile de toutes les vitamines hydrosolubles. Lors de la cuisson, les pertes sont toujours inférieures à 20%.

ANC et statut de la population française pour la vitamine PP

Les ANC français, en  $\text{mg.j}^{-1}$  sont indiqués dans le tableau suivant<sup>10</sup>:

Nourrissons	3
Enfants de 1 à 3 ans	6
Enfants de 4 à 6 ans	8
Enfants de 7 à 9 ans	9
Enfants de 10 à 12 ans	10
Adolescents de 13 à 15 ans	13
Adolescentes de 13 à 15 ans	11
Adolescents de 16 à 19 ans	14
Adolescentes de 16 à 19 ans	11
Hommes adultes	14
Femmes adultes	11
Femmes enceintes	16
Femmes allaitantes	15

**Tableau X : ANC de la population française pour la vitamine PP**

La vitamine PP est rarement étudiée dans les enquêtes, c'est pourquoi il existe peu de données. Dans l'enquête réalisée en Bourgogne, la moitié des personnes étudiées recevaient dans leur alimentation entre 50 et 80% des ANC.

### Carence en vitamine B<sub>3</sub>

Le tableau clinique typique de carence en vitamine PP, décrit sous le terme de pellagre, associe des signes cutanés, digestifs, psychiques et hématologiques qui sont précédés par des signes généraux non spécifiques (asthénie, anorexie, amaigrissement, vertiges, céphalées).

Les signes cutanés sont spécifiques, caractérisés par des érythèmes symétriques apparaissant sur les parties découvertes, associés à une sensation douloureuse de type brûlure. Ces lésions sont d'abord oedémateuses puis elles desquament en laissant une peau brunâtre, sèche, rugueuse et atrophique.

Il existe également une inflammation chronique des muqueuses tout le long du tube digestif explicitée par une stomatite, une glossite, une gastrite douloureuse et une entérocolite.

Les signes psychiques sont tardifs, sous forme de délire, d'hallucination et de confusion mentale pouvant aboutir à une véritable démence.

La pellagre s'accompagne souvent d'une anémie hypochrome macro ou normocytaire.

Au total, le tableau clinique comporte 3 D: dermite, diarrhée et démence.

Les manifestations cliniques de carence sont peu fréquentes dans les pays industrialisés, elles se rencontrent principalement chez les sujets âgés, les alcooliques chroniques, ou au cours de maladies héréditaires du métabolisme du tryptophane...

### Toxicité de l'acide nicotinique et du nicotinamide

Le nicotinamide est atoxique par voie orale.

L'acide nicotinique entraîne une vasodilatation cutanée à une dose de 100 mg par jour. Il est également responsable d'une activation de la fibrinolyse. Plus rarement, on peut observer des pigmentations cutanées, des troubles digestifs, des poussées d'ulcères gastro-duodénaux, des hépatites et des troubles biologiques (hyperglycémie, hyperuricémie). La limite de sécurité en vitamine PP a été fixée en France à 33 mg.j<sup>-1</sup>, en plus de l'apport alimentaire.

## ➤ Vitamine B<sub>5</sub>

La vitamine B<sub>5</sub> a une structure linéaire résultant de la combinaison d'une molécule d'acide pantoïque avec une molécule de β-alanine reliée par une liaison peptidique. L'acide pantothénique entre dans la composition de 2 dérivés particulièrement importants sur le plan métabolique:

- le coenzyme A (CoA),
- l'*Acyl carrier protein* (ACP).

Le panthoténol, dérivé alcool, joue le rôle de provitamine B<sub>5</sub> car il est transformé en acide pantothénique dans l'organisme.

### Métabolisme

L'acide pantothénique, abondant dans les produits alimentaires d'origine animale (viandes, poissons, oeufs), est particulièrement sensible à la chaleur et à l'entraînement par l'eau de cuisson. Il se trouve principalement sous forme de coenzyme A. Dans l'intestin, le CoA est hydrolysé en acide pantothénique, plus facilement absorbé. La bio disponibilité moyenne de l'acide pantothénique a été estimée à 50%<sup>10</sup>.

Dans la circulation sanguine, l'acide pantothénique circule sous forme libre. Les tissus le captent et synthétisent soit le CoA dans les mitochondries soit l'ACP dans le cytoplasme. L'élimination est urinaire, principalement sous forme d'acide pantothénique libre.

### Fonctions

Les formes biologiquement actives de la vitamine B<sub>5</sub> sont le coenzyme A et l'*Acyl Carrier Protein* qui fonctionnent comme des transporteurs de radicaux acyles.

Le CoA entre dans la composition de plusieurs intermédiaires métaboliques:

- l'acétyl CoA est le plus important, c'est un véritable carrefour du métabolisme cellulaire. Il permet l'entrée de l'oxaloacétate dans le cycle de Krebs et la production d'énergie. Il est à l'origine de la formation de malonyl CoA, point de départ de la synthèse des acides gras et de l'acéto-acétyl CoA puis de l'hydroxy-méthyl-glutaryl CoA (HMG CoA), point de départ de la synthèse du cholestérol et de la cétogenèse. Enfin, il permet des réactions d'acétylation, conduisant à la formation de l'acétylcholine à partir de la choline.
- le propionyl CoA est transformé en succinyl CoA qui est un intermédiaire dans le

cycle de Krebs, il participe également à la synthèse de l'hémoglobine au cours d'une réaction impliquant la vitamine B<sub>6</sub>.

L'ACP est impliqué dans la synthèse des acides gras au niveau cytoplasmique.

#### Sources de vitamine B<sub>5</sub>

L'acide pantothénique se trouve dans la plupart des aliments. C'est d'ailleurs de là que provient son nom, en grec, *pantos* signifie que l'on trouve partout.

Aliments	mg de vitamine B <sub>5</sub> pour 100g
Foie	4-10
Rognons	2-5
Champignons	1.4-2.0
Viandes, oeufs, céréales	0.2-1.6
Haricots, lentilles	0.5-1.0
Poissons	0.1-0.9
Pain complet, laitages	0.2-0.8
Légumes verts cuits, fruits	0-0.4

#### **Tableau XI : sources de vitamine B<sub>5</sub>**

##### ANC et statut de la population française pour la vitamine B<sub>5</sub>

Les ANC français, en mg.j<sup>-1</sup> sont indiqués dans le tableau suivant<sup>10</sup>:

Nourrissons	2.0
Enfants de 1 à 3 ans	2.5
Enfants de 4 à 6 ans	3.0
Enfants de 7 à 9 ans	3.5
Enfants de 10 à 12 ans	4
Adolescents de 13 à 15 ans	4.5
Adolescents de 16 à 19 ans	5.0
Hommes adultes	5.0
Femmes adultes	5.0
Femmes enceintes et allaitantes	5.0

#### **Tableau XII : ANC de la population française pour la vitamine B<sub>5</sub>**

Le statut en acide pantothénique est rarement exploré, c'est pourquoi les données manquent.

### Carence

L'acide pantothénique étant très répandu dans l'alimentation, les états de carence sont exceptionnels et jamais purs. Il est donc difficile de dégager un tableau clinique spécifique. Des carences expérimentales ont mis en évidence des signes généraux (asthénie), digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, duodénites, ulcères), cutanés (alopécie, ulcères) et neurologiques (céphalées, insomnies, dépression, paresthésie, douleurs et brûlures des extrémités).

### Toxicité de l'acide pantothénique

L'acide pantothénique est atoxique. Des doses très élevées (10 g par jour) n'entraînent que des diarrhées.

## ➤ **Vitamine B<sub>6</sub>**

Le terme vitamine B<sub>6</sub> désigne en réalité 6 composés, dérivés de la pyridine: le pyridoxal (PL), la pyridoxine (PN), la pyridoxamine (PM) et leurs dérivés phosphorylés respectifs, le pyridoxal 5'-phosphate ou phosphate de pyridoxal (PLP), la pyridoxine 5'-phosphate (PNP) et la pyridoxamine 5'-phosphate (PMP). Les formes principales retrouvées dans les tissus animaux sont le PLP et la PMP, tandis que dans les tissus végétaux, on retrouve principalement de la PN, parfois glycosylée (PN-G). Les formes phosphorylées et non phosphorylées sont inter convertibles.

### Métabolisme

Dans l'intestin grêle, le PLP, la PNP et la PMP présents dans les produits animaux sont hydrolysés par une phosphatase pour être absorbés sous forme de PL, de PN et de PM par l'entérocyte ; il s'agit d'un phénomène de diffusion passive non saturable. Les doses élevées sont par conséquent absorbées facilement par le jéjunum. La PN-G des tissus animaux est absorbée soit telle quelle soit après avoir été hydrolysée par une glucosydase intestinale.

La bio disponibilité de la vitamine B<sub>6</sub> se situe entre 70 et 80%.

Le PL est ensuite phosphorylé en PLP par une pyridoxal kinase, le plus souvent au

niveau hépatique. La PN et la PM sont phosphorylées également par une pyridoxal kinase puis elles subissent l'action de la pyridoxine oxydase pour donner du phosphate de pyridoxal.

Les réserves de l'organisme ont été estimées à 1 000  $\mu\text{mol}$ , 80% d'entre elles étant situées dans les muscles.

L'élimination est urinaire, principalement sous forme d'acide 4-pyridoxique (4-PA).

### Fonctions

Le PLP est le coenzyme d'une centaine d'enzymes participant au métabolisme des acides aminés, telles que les transaminases et les décarboxylases. Les décarboxylases catalysent la formation de nombreux médiateurs à partir d'acides aminés précurseurs comme l'indique le tableau suivant.

<b>Acide aminé (substrats)</b>	<b>Produits formés</b>
histidine	histamine
5-hydroxy-tryptophane	5-hydroxy-triptamine (sérotonine)
acide aspartique	$\beta$ -alanine
acide glutarique	acide $\gamma$ -amino-butirique (GABA)
phénylalanine	noradrénaline, adrénaline
tyrosine	tyramine, dopamine
acide cystéique	taurine

**Tableau XIII : rôle du PLP comme coenzyme (substrats et produits)**

De plus, le PLP est aussi le cofacteur de la  $\delta$ -aminolévulinate synthétase qui catalyse la première étape de la biosynthèse de l'hème et de 2 enzymes régulant la voie de transsulfuration de l'homocystéine en cystéine, la cystathionine  $\beta$ -synthétase et la cystathioninase.

Enfin, le PLP est le coenzyme de la glycogène phosphorylase, enzyme du métabolisme du glycogène.

### Sources de vitamine B<sub>6</sub>

Comme les autres vitamines du groupes B, la vitamine B<sub>6</sub> est présente dans de nombreux aliments. Dans l'alimentation habituelle, les sources les plus importantes sont les viandes et les poissons.

Aliment	mg de vitamine B <sub>6</sub> pour 100g
Germe de blé	1-5
Foie, rognon	0.3-1.1
Viande, poisson	0.10-0.85
Haricots, lentilles	0.10-0.50
Bananes, choux-fleurs	0.20-0.40
Pain complet	0.08-0.36
Fromages	0.06-0.25
Céréales, oeufs	0.07-0.20
Légumes verts	0-0.30

**Tableau XIV : sources de vitamine B<sub>6</sub>**

### ANC et statut de la population française pour la vitamine B<sub>6</sub>

Les ANC français, en mg.j<sup>-1</sup>, sont indiqués dans le tableau suivant <sup>10</sup>:

Nourrissons	0.3
Enfants de 1 à 3 ans	0.6
Enfants de 4 à 6 ans	0.8
Enfants de 7 à 9 ans	1.0
Enfants de 10 à 12 ans	1.3
Adolescents de 13 à 15 ans	1.6
Adolescentes de 13 à 15 ans	1.5
Adolescents de 16 à 19 ans	1.8
Adolescentes de 16 à 19 ans	1.5
Hommes adultes	1.8
Femmes adultes	1.5
Femmes enceintes ou allaitantes	2.0

**Tableau XV : ANC de la population française pour la vitamine B<sub>6</sub>**

En général, les apports semblent insuffisants. En effet, 30 à 50% des femmes consomment moins de 2/3 des ANC. D'un point de vue biologique, 10 à 20% des adultes ont des taux sanguins (Val-de-Marne<sup>9</sup>) correspondant à un risque de déficience. Ce risque est plus élevé chez la femme par rapport à l'homme, surtout entre 18 et 30 ans, où 25% des femmes seraient concernées.

### Carence

Le déficit en pyridoxine se manifeste par des signes cutanéomuqueux, neuropsychiatriques et hématologiques. Les signes sont généralement peu spécifiques, souvent associés à d'autres carences.

Les signes cutanés se présentent sous la forme d'une dermatite séborrhéique à prédominance péri-orificielle. Les lésions muqueuses touchent les lèvres (chéilite) et la langue (glossite).

Les signes psychiatriques associent asthénie, dépression avec parfois de l'irritabilité. Les signes neurologiques apparaissent plus tardivement sous la forme d'une polynévrite distale avec abolition des réflexes ostéotendineux, paresthésies, troubles vasomoteurs et amyotrophie.

Chez l'enfant, on peut observer des crises convulsives.

Ces symptômes peuvent être associés à une anémie microcytaire hypochrome ainsi qu'à des anomalies de l'immunité cellulaire et humorale.

Dans les pays industrialisés, les manifestations cliniques typiques de carence sont rares. On observe le plus souvent des signes non spécifiques ou des statuts marginaux dans certaines populations à risque comme l'alcoolique chronique, l'hémodialysé, la femme enceinte ou allaitante, le fumeur, lors d'une nutrition parentérale non supplémentée, dans certaines pathologies (asthme, diabète, insuffisant rénal, cardiopathies, cancer du sein, maladie de Hodgkin, drépanocytose, hépatopathie, psychotiques hospitalisés) et dans certaines maladies héréditaires du métabolisme de la vitamine B<sub>6</sub> (homocystéinurie, cystathionurie, hyperornithinémie, anémies sidérolastiques familiales pyridoxinosensibles, acidurie xanthurénique, convulsions pyridoxinodépendantes, oxalurie primaires).

### Toxicité de la vitamine B<sub>6</sub>

Plusieurs publications ont montré, dès 1940, que la pyridoxine est neurotoxique chez les animaux de laboratoire. Chez l'homme, l'utilisation thérapeutique de fortes doses de vitamine B<sub>6</sub> (2 à 6 g de pyridoxine par jour pendant plusieurs mois) est susceptible de déclencher des désordres neurologiques et des perturbations mnésiques ou une polynévrite sensorielle (200 mg.j<sup>-1</sup>). Des doses moins fortes (50 mg.j<sup>-1</sup>) sont également nocives puisqu'elles sont capables de déclencher des neuropathies, réversibles.

Ces constatations ont conduit à fixer une limite de sécurité à 5 mg.j<sup>-1</sup> au delà de la consommation habituelle.

### ➤ **Vitamine B<sub>8</sub>, H ou biotine**

La biotine doit son nom au fait qu'elle est un des facteurs "bio" nécessaires à la croissance des levures. Elle est formée de la fusion d'un cycle imidazolidone et d'un cycle tétrahydrothiophène porteur d'une chaîne latérale d'acide valérique.

### Métabolisme

La biotine provient en majeure partie de l'alimentation et dans une moindre mesure des bactéries saprophytes du tube digestif. Dans les aliments (animaux ou végétaux), la biotine se trouve essentiellement liée aux protéines par l'intermédiaire d'un résidu lysine, on la nomme alors biocytine. La biotinidase du suc pancréatique clive la liaison biotine-lysine et libère la vitamine dans la lumière intestinale. La biotine libérée est absorbée dans le jéjunum et l'iléon proximal par un transport actif, saturable, spécifique et sodium dépendant.

Dans le plasma, la biotine peut circuler sous forme libre (20%) mais elle est essentiellement liée aux protéines. La biotine est ensuite incorporée dans les tissus, pour remplir son rôle de coenzyme, elle doit être activée en biotiny-AMP par une biotine ligase, puis se lier de façon covalente au résidu ε-aminé d'une lysine du site actif des apocarboxylases. Lors du catabolisme de ces enzymes, la biocytine est hydrolysée par la biotinidase qui permet le recyclage de la biotine. La majorité de la biotine est éliminée telle quelle dans les urines.

### Fonctions

La biotine joue le rôle de coenzyme de 4 carboxylases:

- la pyruvate carboxylase, enzyme mitochondriale, elle catalyse la réaction de transformation du pyruvate en oxalocétate, à la base de la néoglucogénèse;
- la propionyl CoA carboxylase, catalysant la transformation du propionyl CoA en méthylmalonyl CoA, à son tour transformé en succinate qui rejoindra le cycle de Krebs;
- la  $\beta$ -méthylcrotonyl CoA réductase, sur la voie du catabolisme de la leucine, catalysant la formation du  $\beta$ -méthylcrotonyl CoA, qui donnera ensuite l'acétyl CoA aux destinées multiples (cycle de Krebs, synthèse des acides gras et du cholestérol...);
- l'acétyl CoA carboxylase, première enzyme de la lipogénèse, transformant l'acétyl CoA en malonyl CoA.

### Sources de biotine

La biotine se trouve à l'état de trace dans la plupart des tissus animaux et végétaux. Les sources principales dans l'alimentation sont le foie, les rognons et le jaune d'œuf.

Aliments	$\mu\text{g}$ de biotine pour 100g
Foie, rognons	20-130
Oeufs	20-25
Champignons	11-16
Haricots, lentilles	3-9
Viandes, poissons	0.1-10
Pain complet	2-6
Laitages, fromages	2-5.1
Légumes, fruits	0.1-5.0

**Tableau XVI : sources de biotine**

### ANC et statut de la population française pour la vitamine B<sub>8</sub>

Les ANC français, en  $\mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ , sont indiqués dans le tableau suivant <sup>10</sup>:

Nourrissons	6
Enfants de 1 à 3 ans	12
Enfants de 4 à 6 ans	20
Enfants de 7 à 9 ans	25
Enfants de 10 à 12 ans	35
Adolescents de 13 à 15 ans	45
Adolescents de 16 à 19 ans	50
Hommes adultes	50
Femmes adultes	50
Femmes enceintes	50
Femmes allaitantes	55

**Tableau XVII : ANC de la population française pour la biotine**

#### Carence

Les manifestations de carence dues à un manque d'apport en vitamine B<sub>8</sub> sont anecdotiques. Toutefois, les réserves hépatiques étant peu mobilisables, des apports quotidiens suffisants sont recommandés. Les carences d'apport sont liées à des circonstances particulières, il s'agit de la nutrition parentérale non supplémentée ou de maladies héréditaires du métabolisme (déficit en holocarboxylase synthétase, déficit en biotinidase) principalement. D'autres causes sont plus rares comme l'absorption de grandes quantités de blanc d'œuf cru (l'avidine qu'il contient chélate la biotine), l'hémodialyse ou la dermite des enfants nourris au sein (lait pauvre en biotine).

Lors d'une carence en biotine, l'altération des carboxylases conduit à une diminution de l'activité de la gluconéogenèse avec une accumulation de lactate, pyruvate et alanine et parallèlement à une diminution de la lipogénèse avec une accumulation d'acétyl CoA entraînant une cétose. On observe aussi une détérioration de la synthèse des protéines ainsi qu'une excrétion anormale d'acides organiques dans les urines.

Les signes physiques qui traduisent cet état sont une dermite érythémato-squameuse accompagnée de rashes, des lésions muqueuses (chéilite, glossite, kératoconjonctivite), une perte des cheveux, une anorexie, des nausées, des paresthésies, des hallucinations,

de la dépression ou une somnolence. Ces signes cessent avec l'apport de biotine.

### Toxicité de la biotine

Aucun effet secondaire ne pouvant résulter d'un apport de biotine très supérieur aux ANC n'a été rapporté ; il n'y a donc pas de limite de sécurité pour cette vitamine, en France.

### ➤ **Vitamine B<sub>9</sub>**

L'acide folique est l'acide ptéroylglutamique, composé de 3 éléments principaux: un noyau ptéridine, un acide aminobenzoïque et un acide glutamique. La plus grande partie de l'acide folique retrouvé dans l'alimentation est sous forme de polyglutamates (entre 1 et 7 résidus glutamates reliés en chaînes au glutamyl constitutif), dénommés communément folates.

L'acide folique est sensible à l'air, à la lumière et à la chaleur, surtout en milieu aqueux, ce qui fait que l'ébullition en détruit une grande partie.

### Métabolisme

Pour être métaboliquement actifs, les folates doivent être réduits par une enzyme, la dihydrofolate réductase, qui fixe d'abord 2, puis 4 atomes d'hydrogène formant ainsi les tétrahydrofolates actifs (THF).

Pour être absorbé, le polyglutamate doit être déconjugué par une enzyme présente dans le suc pancréatique et la membrane de la bordure en brosse de l'intestin, la  $\gamma$ -carboxypeptidase. L'absorption se fait au niveau du jéjunum par un mécanisme de transport actif. Dans la cellule intestinale, une partie des monoglutamates absorbés est méthylé (CH<sub>3</sub>-THF).

Le CH<sub>3</sub>-THF véhiculé par le sérum doit être déméthylé pour intégrer le cycle folique cellulaire, et c'est ce transfert de méthyle qui permet la synthèse de la méthionine, en présence de vitamine B<sub>12</sub>.

Il existe un cycle entérohépatique important qui constitue une voie de redistribution de l'acide folique aux tissus périphériques (> 80  $\mu$ g par jour).

L'acide folique est essentiellement stocké dans le foie et dans les globules rouges.

La biodisponibilité des folates alimentaires est estimée à environ 60%.

L'élimination est urinaire sous forme méthylée ou sous d'autres formes biologiques mais également par le biais de métabolites ; on retrouve également des folates dans les selles, il s'agit de la fraction alimentaire non absorbée, de l'excrétion biliaire et de la production de la flore digestive.

### Fonctions

C'est par sa fonction de donneur d'unités monocarbonnées que l'acide folique participe, au cours de nombreuses réactions, à la fois au métabolisme des acides aminés (histidine, glycine, sérine, méthionine) et des acides nucléiques.

Du fait du rôle de l'acide folique dans la synthèse de l'ADN et de l'ARN, sa carence provoque un ralentissement des mitoses dans les cellules à multiplication rapide, avec des troubles de la lignée rouge (anémie macrocytaire), de l'immunité ou de l'absorption intestinale.

Enfin, c'est en tant que donneur de méthyle que l'acide folique joue un rôle fondamental dans le métabolisme cérébral et nerveux et dans la synthèse des neuromédiateurs en particulier.

### Sources de vitamine B<sub>9</sub>

Les sources principales d'acide folique sont le foie et certains légumes dont on consomme les feuilles (épinards, salades...).

Aliments	mg d'acide folique pour 100g
Foie	30-380
Epinards, cresson, mâche	170-320
Autres légumes verts	50-100
Haricots, lentilles	35-130
Fromage, œufs	36-60
Pain complet, rognons	3-60
Fruits, carottes, concombres, asperges	10-30
Viandes, poissons	0.1-25

**Tableau XVIII : sources de vitamine B<sub>9</sub>**

## ANC et statut de la population française pour la vitamine B<sub>9</sub>

Les ANC français, en  $\mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ , sont indiqués dans le tableau suivant <sup>10</sup>:

Nourrissons	70
Enfants de 1 à 3 ans	100
Enfants de 4 à 6 ans	150
Enfants de 7 à 9 ans	200
Enfants de 10 à 12 ans	250
Adolescents de 13 à 15 ans	300
Adolescents de 16 à 19 ans	330
Adolescentes de 16 à 19 ans	300
Hommes adultes	330
Femmes adultes	300
Femmes enceintes ou allaitantes	400

**Tableau XIX : ANC et statut de la population française pour la vitamine B<sub>9</sub>**

Les statuts varient fortement selon les études.

ESVITAF montre des apports alimentaires très insuffisants, car plus de 70% des sujets recevaient moins de 50% des ANC. Les taux plasmatiques, contrôlés lors de cette étude, confirment la faiblesse des apports. En effet, 20 à 30% des femmes et 15 à 25% des hommes ont des taux plasmatiques marginaux (3 à 5.9  $\mu\text{g}/\text{L}$  *versus* 5 à 15  $\mu\text{g}/\text{L}$  normalement).

Par contre, l'étude Val de Marne retrouve peu d'apports insuffisants et moins de 5% des sujets présentaient un taux plasmatique en folates correspondant à un risque élevé de déficience.

### Carence

La carence chronique en folates se manifeste par des signes généraux (asthénie, anorexie, retard de croissance chez l'enfant), neuropsychiatriques (troubles du sommeil et de la mémoire, irritabilité, neuropathies périphériques, dépression, démence chez le sujet âgé) et hématologique (leucopénie, thrombopénie, anémie mégalo-blastique entraînant dyspnée d'effort, pâleur, subictère, souffle systolique).

Les manifestations cliniques de carence en folates ne sont pas rares dans les pays industrialisés et concernent plusieurs groupes à risque comme la femme enceinte ou allaitante, les personnes âgées, les nouveau-nés et plus particulièrement les prématurés, les malades atteints de pathologies particulières (intestinales, malignes, alcoolisme chronique, anémie chronique, carence en vitamine B<sub>12</sub>, nutrition parentérale non supplémentée) et certaines maladies génétiques.

#### Toxicité des folates

L'ingestion d'acide folique n'atteint un seuil de risque qu'à partir de 5 mg par jour, avec l'apparition de phénomènes neurologiques. La limite de sécurité a donc été fixée à 600 µg par jour.

#### ➤ **Vitamine B<sub>12</sub> ou cobalamines**

Les cobalamines sont caractérisées par un noyau tétrapyrrolique (cycles A, B, C et D) qui renferme en son centre un cobalt relié à 4 azotes et substitué par des groupements méthyle, acétamide et propionamide. Il existe plusieurs isomères actifs de la vitamine B<sub>12</sub>: hydroxycobalamine, cyanocobalamine, méthylcobalamine et adocobalamine (ou adénosylcobalamine).

#### Métabolisme

La vitamine B<sub>12</sub> est exclusivement synthétisée par des bactéries, elle est présente dans les aliments d'origine animale, liée à des protéines. Elle est libérée lors de son passage dans l'estomac sous l'effet du pH acide. L'absorption digestive a lieu au niveau de l'iléon et nécessite la liaison de la cobalamine au facteur intrinsèque synthétisé par les cellules pariétales gastriques. L'endocytose du complexe facteur intrinsèque-vitamine B<sub>12</sub> est médiée par un récepteur spécifique et permet le transfert de la vitamine B<sub>12</sub> sur la transcobalamine. La transcobalamine est une protéine de liaison qui permet l'endocytose de la vitamine B<sub>12</sub> par l'ensemble des cellules de l'organisme. La vitamine B<sub>12</sub> libérée au niveau cellulaire sera alors transformée en coenzyme actif soit en méthylcobalamine dans le cytoplasme soit en adocobalamine dans les mitochondries.

L'élimination est essentiellement fécale (bile et produit de la flore intestinale), l'excrétion urinaire est faible.

La demi-vie de la vitamine B<sub>12</sub> est d'environ 1 an (350 à 400 jours)<sup>10</sup>.

### Fonctions

L'adocobalamine est le cofacteur d'enzymes qui catalysent le transfert intra-chaînes d'hydrogène, comme par exemple la conversion du méthylmalonyl CoA en succinyl CoA.

Tandis que la méthylcobalamine est un donneur de groupements méthyles dans une réaction permettant la synthèse de méthionine à partir d'homocystéine, par exemple.

### Sources de vitamine B<sub>12</sub>

La vitamine B<sub>12</sub> se trouve exclusivement dans les produits animaux. Elle est synthétisée uniquement par des micro-organismes qui sont très répandus dans le tube digestif des ruminants.

Aliments	µg de vitamine B <sub>12</sub> pour 100g
Foie	22-110
Rognons	14-55
Poissons	0.4-14
Viandes	0.1-10
Oeufs	0.7-3.0
Fromages	0.2-2.8
Laitages	0.08-0.8

**Tableau XX : sources de vitamine B<sub>12</sub>**

### ANC et statut de la population française pour la vitamine B<sub>12</sub>

Les ANC français, en  $\mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$ , sont indiqués dans le tableau suivant <sup>10</sup>:

Nourrisson	0.5
Enfants de 1 à 3 ans	0.8
Enfants de 4 à 6 ans	1.1
Enfants de 7 à 9 ans	1.4
Enfants de 10 à 12 ans	1.9
Adolescents de 13 à 15 ans	2.3
Adolescents de 16 à 19 ans	2.4
Adultes	2.4
Femmes enceintes	2.6
Femmes allaitantes	2.8
Personnes âgées	2.4

**Tableau XXI : ANC de la population française pour la vitamine B<sub>12</sub>**

Le statut a été rarement étudié, cependant le risque de déficience est exceptionnel quand l'alimentation est carnée. Les carences ne sont retrouvées que chez les végétariens et surtout chez les végétaliens.

#### Carence

La symptomatologie s'installe très progressivement sur plusieurs semaines voire plusieurs mois. On observe tout d'abord des signes généraux (asthénie, anorexie, amaigrissement) et des signes hématologiques associés (leucopénie, thrombopénie, anémie, entre autres).

Des signes neurologiques (sclérose combinée de la moelle, syndrome cérébelleux, polyneuropathie, névrite optique) et psychiatrique (troubles affectifs et de la mémoire, dépression, psychoses, états confusionnels) peuvent être associés.

Enfin des signes cutanéomuqueux peuvent être présents comme une glossite douloureuse, une hyperpigmentation ou un subictère conjonctival.

### Toxicité de la vitamine B<sub>12</sub>

Les apports en vitamine B<sub>12</sub> sont en général largement supérieurs aux ANC. Il n'y a pas de limite de sécurité, il semblerait que des risques soient possibles avec des doses élevées par voie injectable.

#### ➤ **Vitamine C ou acide ascorbique**

La vitamine C est la plus connue de toutes les vitamines. Elle est antioxydante et énergisante, elle est également connue pour son rôle de défense de l'organisme contre certaines infections, comme la grippe, par exemple. Elle est constituée d'un cycle lactone portant une fonction ène-diol (élément fonctionnel) et de 2 fonctions alcool. Dans les tissus, on trouve un équilibre réversible entre la forme réduite (acide ascorbique) et la forme oxydée (acide déhydroascorbique). Elles ont toutes les 2 la même activité vitaminique.

### Métabolisme

La vitamine C est absorbée au niveau de l'iléon par un transport actif saturable, à forte dose, un mécanisme de diffusion passive s'installe. Après absorption, la vitamine C passe très rapidement dans le sang puis diffuse dans tous les tissus. L'absence de stockage de vitamine C explique la nécessité d'un apport quotidien suffisant.

La vitamine C est éliminée dans les urines sous forme inchangée et sous forme de métabolites (acide oxalique, principalement).

Sa demi-vie est d'environ 10 à 20 jours.

### Fonctions

La vitamine C intervient à plusieurs niveaux:

- elle réalise des réactions d'hydroxylation, nécessaire dans la synthèse du collagène (hydroxylation de la lysine et de la proline), des catécholamines (dopamine et noradrénaline) et de la carnitine principalement,
- elle interagit avec les radicaux libres pour les dégrader, en synergie avec les autres antioxydants,
- elle inhibe la formation de nitrosamines, composés cancérigènes formés à partir de nitrates ou de nitrites,
- elle intervient dans le métabolisme de l'histamine,

- elle a un effet sur l'immunité puisque la vitamine C augmente la mobilité des polynucléaires neutrophiles,
- elle intervient dans le métabolisme du fer en augmentant l'absorption du fer non hémérique.

#### Sources de vitamine C

La vitamine C est très répandue dans la nature. Tous les végétaux en contiennent mais en quantités très variables. Les variations sont particulièrement importantes pour un même aliment selon la maturité, la durée et les conditions de stockage. En effet, la vitamine C est la plus fragile des vitamines. Elle est spécialement sensible à l'oxydation et à la chaleur.

Aliments	mg de vitamine C pour 100g
Baie d'églantier	250-3000
Cassis	130-220
Kiwis	30-200
Agrumes, fraises	30-70
Choux	50-70
Foie, rognons	7-45
Pommes, poires, pêches, raisin	2-15
Légumes verts cuits, salades	0-15
Pommes de terre cuites	2-15
Viandes, poissons, laitages	0-2

**Tableau XXII : sources de vitamine C**

### ANC et statut de la population française pour la vitamine C

Les ANC français, en  $\text{mg}\cdot\text{j}^{-1}$ , sont indiqués dans le tableau suivant <sup>10</sup>:

Nourrisson	50
Enfants de 1 à 3 ans	60
Enfants de 4 à 6 ans	75
Enfants de 7 à 9 ans	90
Enfants de 10 à 12 ans	100
Adolescents de 13 à 15 ans	110
De 16 à 60 ans	110
Femmes enceintes	120
Femmes allaitantes	130
Personnes âgées (plus de 60 ans)	120

**Tableau XXIII : ANC de la population française pour la vitamine C**

Les apports sont insuffisants chez 20% des adultes qui consomment moins de 2/3 des ANC<sup>9</sup>.

Au niveau biologique, un risque de carence a été retrouvé chez 3 à 5% des femmes et 8 à 12% des hommes dans l'étude Val de Marne<sup>9</sup>.

Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, la fréquence du risque de déficience augmente jusqu'à 15% pour les femmes et 25% pour les hommes<sup>9</sup>.

Chez les diabétiques de type 1 comme de type 2, certaines études ne retrouvent pas de différence entre les taux plasmatiques de vitamine C des diabétiques et ceux des sujets contrôles<sup>12</sup>. Cependant, chez des enfants diabétiques, les besoins en vitamine C sont légèrement augmentés par rapport aux enfants sains <sup>13,14</sup>.

Une étude<sup>15</sup> montre que la vitamine C capturée par les cellules est augmentée par l'insuline et diminuée par l'hyperglycémie. Chez les diabétiques insulinodépendants, le degré d'hyperglycémie est inversement proportionnel au taux de vitamine C tissulaire.

Cette même étude démontre que le taux de vitamine C leucocytaire est abaissé chez les diabétiques de type 1 par rapport aux non diabétiques quand la consommation de vitamine C est adéquate.

A noter également que les fumeurs (plus de 10 cigarettes par jour) consomment en

moyenne de 20 à 30 mg de vitamine C en moins que les non-fumeurs. Les fumeurs, plus que les autres doivent donc veiller à consommer, à chaque repas, des fruits et des légumes, qui contiennent en outre d'autres nutriments antioxydants tels que les caroténoïdes, les polyphénols et les folates.

### Carence

La carence en vitamine C est responsable du scorbut chez l'adulte et de la maladie de Barlow ou scorbut infantile chez l'enfant.

Le scorbut se manifeste d'abord par des signes généraux (asthénie, envie de dormir) ensuite par des signes ostéoarticulaires (douleurs) et rapidement le tableau se complète par des signes cutanés et muqueux (oedèmes distaux, gingivite hypertrophique avec hémorragie puis perte des dents, folliculite hyperkératosique, pétéchies, ecchymoses). A ce stade, le moindre effort entraîne une tachycardie, une dyspnée et la mort peut survenir par un arrêt cardiaque ou une complication infectieuse (en raison d'une baisse des globules blancs).

Le scorbut est devenu exceptionnel, il ne concerne que quelques populations à risque ayant cumulé plusieurs facteurs (alcooliques, personnes âgées, malabsorption chronique). Des statuts biologiques marginaux peuvent cependant être retrouvés chez les fumeurs, les diabétiques, la femme enceinte ou allaitante et l'hémodialysé.

### Toxicité de la vitamine C

Aux Etats Unis, il est conseillé d'adopter une alimentation très riche en fruits et légumes (environ 200 mg de vitamine C par jour). Cet apport, dans la mesure où il est exclusivement réalisé avec des aliments non enrichis, amène également d'autres antioxydants et des fibres qui opèrent en synergie pour protéger l'organisme contre les radicaux libres et peut être considéré comme un apport optimal au-delà des ANC français.

La limite de sécurité associée à la consommation de vitamine C est controversée mais elle se situe à des valeurs relativement élevées ; en France elle a été fixée à 1 000 mg par jour.

Les risques sont de plusieurs types:

- le risque de formation de calculs rénaux à partir d'oxalate, dérivé métabolique de l'acide ascorbique, pour des apports supérieurs à 1 g de vitamine C par jour,
- le risque d'accoutumance à la vitamine C et de rebond scorbutique lors d'un arrêt de la

supplémentation,

- le risque de provoquer des réactions d'oxydation, en effet, plusieurs études récentes montrent qu'à des doses élevées, la vitamine C devient pro-oxydante,
- le risque d'accumulation de fer en raison d'une augmentation de l'absorption, chez les sujets atteints d'hémochromatose,
- le risque de malaise digestif, en raison de l'acidité de l'acide ascorbique.

### **2.3. Les vitamines liposolubles**

#### **➤ Vitamine A**

Dans l'alimentation, la vitamine A existe sous forme de rétinol et d'esters d'acide gras (forme de stockage du rétinol), présents exclusivement dans les produits animaux et sous forme de caroténoïdes provitaminiques, majoritairement d'origine végétale.

Les caroténoïdes sont des pigments végétaux, il en existe plus de 700 qui dérivent tous de précurseurs communs tels que le lycopène ou le  $\beta$  carotène.

Le rétinol est un alcool à longue chaîne relié à un noyau  $\beta$ -ionone.

Rétinoïdes et caroténoïdes possèdent tous une chaîne de doubles liaisons conjuguées, les possibilités d'isomérisation par voie enzymatique ou chimique sont nombreuses.

#### **Métabolisme**

Dans l'estomac, les esters de rétinol et les caroténoïdes sont libérés à partir des protéines alimentaires. Ils sont ensuite hydrolysés dans l'intestin grêle sous l'action conjuguée de la bile et du suc pancréatique

La majorité du rétinol absorbé est réestérifié en palmitate et incorporé aux chylomicrons. Les caroténoïdes sont partiellement hydrolysés en rétinal puis réduit en rétinol et également incorporés aux chylomicrons.

Les chylomicrons sont ensuite excrétés dans la lymphe et rejoignent la circulation générale. Le rétinol, lorsqu'il est libéré, se lie à son transporteur le *Retinol Binding Protein cytoplasmic* (RBPc) qui le transporte dans les cellules lipidiques des hépatocytes et des lipocytes pour y être stocké. A partir du foie, le rétinol peut être libéré dans le sang où il est transporté par la RBP plasmatique vers les tissus périphériques.

L'élimination est urinaire et fécale principalement sous forme de métabolites.

La demi-vie de la vitamine A est d'environ 4 à 5 mois.

### Fonctions

Le rôle de la vitamine A dans la vision n'est plus à démontrer. Le rétinaldéhyde constitue le groupement prosthétique de la rhodopsine, ou pourpre rétinien, qui est le pigment contenu dans les cellules à bâtonnets de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Sous l'effet de la lumière, le rétinaldéhyde tout trans, s'isomérisé en forme 11-cis et induit ainsi une modification de la conformation de la rhodopsine. Celle-ci déclenche alors une cascade de réactions biochimiques qui aboutit à la transmission d'un influx aux nerfs optiques. Le tissu rétinien est donc un important consommateur de vitamine A et la baisse de l'acuité visuelle est l'un des premiers signes cliniques d'une hypovitaminose A.

Mais le caractère indispensable de la vitamine A tient au rôle fondamental de l'acide rétinoïque dans la régulation de l'expression du génome. L'acide rétinoïque tout trans et son isomère 9-cis sont des ligands spécifiques de récepteurs nucléaires. L'activation de ces récepteurs permet leur fixation sur des zones déterminées de l'ADN, ce qui va inhiber ou au contraire stimuler l'expression génique.

La vitamine A intervient dans la différenciation cellulaire et donc dans de nombreuses fonctions de l'organisme: sécrétion de mucus, kératinisation, embryogenèse, croissance, renouvellement cellulaire, immunité...

Enfin, le  $\beta$  carotène possède des propriétés antioxydantes. Il bloque les radicaux libres et intervient dans la protection des membranes cellulaires.

### Sources de vitamine A

Le rétinol est présent dans la fraction lipidique des produits d'origine animale tandis que les provitamines A sont contenues dans les végétaux.

Aliments	ER pour 100g
Huile de foie de morue	18000-30000
Foie	1500-18000
Carottes crues	1000-3500
Epinards cuits	500-1700
Beurre	450-1200
Oeufs cuits	150-480
Abricots	75-580
Fromage	90-420
Haricots verts cuits	17-80
Lait entier	24-45

ER= équivalent rétinol = 1 µg de rétinol = 6 µg de β carotène

**Tableau XXIV : sources de vitamine A**

### ANC et statut de la population française pour la vitamine A

L'étude SU.VI.MAX montre que les apports en vitamine A sont satisfaisants et les valeurs de rétinol circulant sont normales, comme l'indique le tableau suivant<sup>10</sup>.

Hommes (N = 2519)	rétinol (µg.j-1)	562
	β carotène (µg.j-1)	2914
	vitamine A totale (ER.j <sup>-1</sup> )	1180
	% β carotène	43.7
Femmes (N = 2200)	rétinol (µg.j-1)	411
	β carotène (µg.j-1)	2885
	vitamine A totale (ER.j <sup>-1</sup> )	997
	% β carotène	51.7

**Tableau XXV : statut vitaminique de la population française pour la vitamine A**

Il est d'usage de recommander que 60% des apports en vitamine A proviennent des caroténoïdes. Or le  $\beta$  carotène ne représente que 43.7% des apports chez les hommes et 51.7% chez les femmes<sup>10</sup>, ce qui traduit une consommation plus importante de produits animaux au détriment des produits végétaux.

Nourrissons	350
Enfants de 1 à 3 ans	400
Enfants de 4 à 6 ans	450
Enfants de 7 à 9 ans	500
Enfants de 10 à 12 ans	550
Adolescents de 13 à 15 ans	700
Adolescentes de 13 à 15 ans	600
Adolescents de 16 à 19 ans	800
Adolescentes de 16 à 19 ans	600
Hommes adultes	800
Femmes adultes	600
Femmes enceintes (3ème trimestre)	700
Femmes allaitantes	950

**Tableau XXVI : ANC de la population française pour la vitamine A en ER par jour**

Chez les diabétiques, type 1<sup>16</sup> et 2<sup>17</sup>, certaines études démontrent que les taux plasmatiques de vitamine A sont significativement plus bas que ceux des sujets non diabétiques. Cependant d'autres études ne trouvent pas de différence entre les apports et les taux plasmatiques de vitamine A des sujets sains par rapport aux diabétiques de type 2<sup>18</sup>. Mais on retrouve une concentration en protéine transportant le rétinol (RBP) nettement augmentée chez les diabétiques de type 2 par rapport aux sujets témoins.

### Carence

La carence en vitamine A entraîne une plus grande susceptibilité aux infections virales et notamment au niveau pulmonaire (baisse de la production de mucus). Elle entraîne également un dessèchement de la peau due à l'atrophie des glandes sébacées mais les signes les plus typiques sont oculaires. Il y a en effet une atteinte rétinienne (baisse de la

vision crépusculaire) et une atteinte cornéenne caractérisée par une xérophtalmie (sécheresse et atrophie de la conjonctive) pouvant conduire à l'opacification de la cornée.

La carence en vitamine A peut conduire à la cécité, cela représente environ 500 000 nouveaux cas chaque année dans les pays en voie de développement. Dans les pays industrialisés, les cas de carence sont rarissimes. Les groupes à risque sont les sujets atteints de pathologies digestives chroniques (hépatite, pancréatite, mucoviscidose), les alcooliques et certaines maladies génétiques (déficit congénital en RBP, par exemple).

#### Toxicité de la vitamine A

La limite de sécurité a été fixée à 1 000 ER par jour, ceci pour plusieurs raisons. En effet, la vitamine A est tératogène pour des apports supérieurs à 3 000 ER par jour soit 10 000 UI.j<sup>-1</sup>. D'autre part, des apports prolongés de doses supérieures à 7 500 ER (ou 25 000 UI) par jour peuvent provoquer des troubles hépatiques potentiellement sévères. Enfin il existe des intoxications aiguës à la vitamine A (à partir de 100 à 200 000 UI) se traduisant par une augmentation de la pression intracrânienne, des nausées, des vomissements et des douleurs osseuses, généralement réversibles.

#### ➤ **Vitamine D**

Cette vitamine a une double origine, à la fois alimentaire et endogène, l'épiderme étant capable d'en produire de grandes quantités après une exposition solaire ou ultraviolette. Ce n'est donc pas une vitamine au sens strict du terme (nutriment indispensable) sauf en cas de totale éviction solaire, ce qui est assez rare en France. L'apport est donc difficile à définir puisqu'il est d'autant plus faible que la quantité de vitamine D produite par l'épiderme est élevée.

Dans l'alimentation, on retrouve majoritairement 2 formes de vitamine D, la vitamine D<sub>2</sub>, ou ergocalciférol, produite par les végétaux et la vitamine D<sub>3</sub>, ou cholécalciférol, d'origine animale. Ces 2 formes possèdent 1 cycle ouvert et un système triène de doubles liaisons qui leur confèrent un spectre particulier en lumière UV.

Elles sont insolubles dans l'eau et faiblement liposolubles, elles sont peu sensibles à la chaleur, au moins jusqu'à 40°C.

Les vitamines D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub> ont un métabolisme dépendant des mêmes systèmes enzymatiques, un métabolite actif principal, le 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> et une activité

biologique équivalente chez l'homme, elles sont donc regroupées sous le terme de vitamine D.

### Métabolisme

Dans l'alimentation, on retrouve du cholécalciférol d'origine animal et de l'ergocalciférol d'origine végétale, ils sont incorporés dans des micelles. D'autre part, au niveau de l'épiderme et sous l'influence des UV, il y a formation de cholécalciférol à partir de cholestérol. La vitamine D est ensuite rapidement transportée vers le foie pour y être transformée en 25-hydroxyvitamine D<sub>3</sub>, la forme de réserve de la vitamine D. Ce métabolite circule ensuite dans le sang après s'être lié à sa protéine de liaison (DBP), sa demi-vie est de l'ordre de 1 mois.

La 25-hydroxyvitamine D est elle-même transformée en 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (0.3 à 1µg produit par jour) dans le tubule proximal rénal. La 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> est ensuite rapidement inactivée dans les cellules cibles.

La vitamine D et ses dérivés sont éliminés par voie fécale dans la bile.

Sa demi-vie dans le sang est de l'ordre de 10 à 12 heures.

### Fonctions

La 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> a deux fonctions essentielles: assurer la minéralisation optimale des tissus minéralisés pendant et après la croissance (os, cartilages de croissance, dents) et contribuer, avec l'hormone parathyroïdienne (PTH), au maintien de l'homéostasie calcique. Ces 2 fonctions résultent d'abord des actions de la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> sur l'intestin, celle-ci étant le principal facteur augmentant la capacité de l'intestin à absorber le calcium et les phosphates.

Mais d'autres effets contribuent à maintenir l'homéostasie calcique et la minéralisation du squelette :

- action sur la réabsorption du calcium et des phosphates dans les tubules rénaux;
- action sur la différenciation des myocytes et le transport de phosphate dans le muscle;
- inhibition de la synthèse et de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne;
- stimulation de la fusion et de la différenciation des cellules responsables de la résorption osseuse (ostéoclastes);
- enfin, contrôle de la différenciation et de certaines activités des cellules produisant les matrices minérales de l'organisme (ostéoblastes, chondrocytes,

odontoblastes, améloblastes).

La 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> exerce également d'autres activités biologiques. Elle favorise par exemple la reproduction chez l'animal par des actions sur l'hypophyse, les gonades, l'utérus et le placenta, entre autres.

Elle semble même impliquée dans le contrôle de certaines sécrétions hormonales, dont l'insuline (les îlots de Langerhans sont particulièrement riches en *Calcium Binding Protein*), et la production de régulateurs locaux du système nerveux central.

Mais elle est surtout capable d'influencer la différenciation, le métabolisme et les activités des cellules du système immunitaire. Cet effet immunomodulateur est retrouvé *in vivo* chez l'animal, l'administration pharmacologique de 1,25-dihydroxyvitamine D, ou d'analogues de synthèse, diminuant le rejet d'hétéogreffes après transplantation et retardant la survenue d'affections auto-immunes (diabète auto-immun, lupus...)<sup>1</sup>. Cependant, la carence en vitamine D ne s'accompagne pas de troubles cliniques ou biologiques majeurs des fonctions immunitaires.

#### Sources de vitamine D

Pour les populations vivant en France ou dans des pays de latitude similaire, la vitamine D provient principalement (près de 2/3 en moyenne)<sup>10</sup> de sa synthèse endogène par les cellules épidermiques. Cette production dépend de la durée et de la qualité de l'exposition, de la région de l'épiderme exposée et de son épaisseur. Une exposition du visage et des bras pendant 15 à 30 minutes semble être suffisante si l'intensité du rayonnement UV dans la lumière solaire est optimale.

D'autre part, l'alimentation usuelle des populations vivant en France apporte en moyenne 2 à 4 µg de vitamine D par jour (ESVITAF), la plus grande partie étant apportée par les aliments d'origine animale (viande, poisson, oeuf, beurre...).

Aliments	µg de vitamine D pour 100 g
Huile de foie de morue	250-750
Poissons gras	2.5-25
Jaune d'œuf	2-12
Foie	0.2-2.5
Beurre	0.2-0.5
Fromage	0.3-2.5
Lait entier	0.01-0.12

**Tableau XXVII : sources de vitamine D**

ANC et statut de la population française pour la vitamine D

Les besoins en vitamine D ont été estimés en fonctions des apports minimaux de vitamine D nécessaires pour prévenir ou corriger une carence clinique et/ou biologique en vitamine D chez l'enfant ou l'adulte, soit 10 à 15 µg par jour ou 400 à 600 UI.j<sup>-1</sup>. Sachant que la production endogène couvre les 2/3 des besoins, l'apport alimentaire conseillé en vitamine D est établi à 5 µg par jour.

	ANC en µg.j <sup>-1</sup>	ANC en UI.j <sup>-1</sup>
Enfants de 1 à 3 ans	10	400
Enfants de plus de 3 ans	5	200
Adultes	5	200
Femmes enceintes ou allaitantes	10	400
Personnes âgées	10 à 15	400 à 600

**Tableau XXVIII : ANC de la population française pour la vitamine D**

En France, les apports alimentaires sont insuffisants, plus de la moitié des sujets ont des apports inférieurs à 50% des ANC. Ceci se retrouve dans les taux biochimiques, déficitaires chez 35% des hommes et 25% des femmes, selon l'étude ESVITAF<sup>9</sup>. Cependant, il existe des variations importantes, selon les enquêtes, sur les statuts biologiques déficitaires en vitamine D : de 15 à 90%.

Il existe également des variations saisonnières des statuts biologiques, en fonction de l'ensoleillement.

Chez les personnes âgées, une hypovitaminose est fréquente. Des signes histologiques d'ostéomalacie ont été retrouvés chez 7 à 17% des biopsies osseuses d'os fracturés de personnes âgées.

### Carence

La carence en vitamine D entraîne le rachitisme chez l'enfant et l'ostéomalacie carencielle chez l'adulte. Les manifestations cliniques les plus courantes sont osseuses:

- chez l'enfant, l'atteinte touche d'abord les os du crâne (6 mois) puis le thorax (12 mois) et enfin les membres. Ils sont caractérisés par des ramollissements, des nodulosités et des déformations (incurvation, hypertrophie cartilagineuse). Ces signes s'accompagnent souvent d'une faiblesse musculaire, plus rarement de paresthésie, de tétanie ou de convulsions (hypocalcémie).
- chez l'adulte, l'ostéomalacie carencielle se caractérise par des douleurs osseuses et musculaires. Des déformations sont possibles mais tardives.

Dans les populations à risque de carence, les besoins sont plus importants, il s'agit des femmes enceintes, des nourrissons et des personnes âgées. Les femmes enceintes et les nourrissons maintiennent physiologiquement leurs concentrations sériques de 1,25-dihydroxyvitamine D à des niveaux 2 à 3 fois supérieurs à ceux retrouvés chez l'adulte d'où un épuisement plus rapide des réserves. Les personnes âgées ont une capacité réduite de leur épiderme à produire la vitamine D. De plus, ces populations sont peu exposées au soleil, d'où une supplémentation vitaminique de 10 à 15  $\mu\text{g}\cdot\text{j}^{-1}$  (400 à 600 UI $\cdot\text{j}^{-1}$ ). Cette supplémentation permet d'éviter les carences maternelles ou de la personne âgée et le rachitisme chez le nourrisson; elle augmente également la vitesse de croissance du nourrisson.

Par ailleurs, les personnes à peau fortement pigmentée nécessitent des apports plus importants que les autres, à tous les âges de la vie.

### Toxicité de la vitamine D

Les principaux signes cliniques et biologiques d'une surcharge en vitamine D sont les suivants:

- anorexie, nausées, perte de poids, arrêt de croissance chez l'enfant, irritabilité, asthénie et hypertension artérielle résultant de l'hypercalcémie (10 000 à 50 000 UI.j<sup>-1</sup>);
- polyurie et polydipsie, déshydratation, insuffisance rénale fonctionnelle résultant de l'hypercalciurie (10 000 à 50 000 UI.j<sup>-1</sup>);
- dépôts de calcium dans les tissus mous tels que les reins (néphrocalcinose), les voies urinaires (néphrolithiase), les parois vasculaires, les muscles et les tendons en cas d'intoxication sévère et prolongée;
- altérations fœtales et hypercalcémie du nouveau-né en cas d'intoxication pendant la grossesse (administration répétée de 15 mg ou 600 000 UI), la vitamine D est tératogène.

La limite de sécurité a été fixée à 1 000 UI.j<sup>-1</sup> ou 25 µg.j<sup>-1</sup>, en plus des apports endogènes et exogènes spontanés.

### ➤ **Vitamine E**

Les végétaux contiennent huit composés vitaminiques E, formés d'une chaîne latérale saturée (tocophérols) ou insaturé (tocotriénols) et d'un cycle chromanol mono, bi ou triméthylé (α-, β-, γ-, δ-tocophérols et α-, β-, γ-, δ-tocotriénols).

### Métabolisme

La vitamine E est présente dans l'alimentation sous forme d'esters de tocophérol. Les esters sont hydrolysés par une hydroxylase pancréatique car seuls les tocophérols libres sont absorbés au niveau intestinal. Ils sont assimilés par incorporation dans des micelles mixtes. L'absorption se fait par un mécanisme passif. La vitamine E est ensuite sécrétée dans la lymphe et captée par le foie ou certains tissus périphériques (muscle, cerveau, tissu adipeux).

Dans le foie, la vitamine E est incorporée dans les VLDL (*very low density protein*) naissantes. Par le biais de la conversion des VLDL en LDL et des échanges entre lipoprotéines, la vitamine E s'équilibre entre les différentes classes de lipoprotéines.

On estime que la distribution normale de la vitamine E est de 15% dans les VLDL, 45% dans les LDL et 40% dans les HDL. La vitamine E est inégalement répartie dans les tissus, le tissu adipeux constitue la principale réserve avec les corticosurrénales.

La vitamine E est faiblement métabolisée. La voie biliaire est la principale voie d'excrétion.

La demi-vie est d'environ 15 jours.

### Fonctions

La principale propriété de la vitamine E est sa capacité à piéger et à empêcher la propagation des radicaux libres et la formation de peroxydes, à partir des acides gras polyinsaturés. C'est le noyau chromanol de la vitamine E qui réagit avec le radical peroxyde, en générant un hydroperoxyde (qui sera inactivé par des enzymes spécifiques) et un radical tocophéryle qui sera soit régénéré par l'acide ascorbique ou par l'ubiquinol, soit converti irréversiblement en tocophérylquinone. La vitamine E agit en synergie avec les autres systèmes de défense antioxydants. La vitamine E protège ainsi les membranes cellulaires des effets de la peroxydation ; elle stabilise les membranes.

La vitamine E agit également sur différents types cellulaires du compartiment hémovasculaire dans un sens suggérant une action antiathérogène, elle pourrait aussi inhiber la formation de prostaglandines et du thromboxane, pouvant ainsi intervenir sur les processus inflammatoires et l'agrégation plaquettaire.

### Sources de vitamine E

Les huiles végétales et leurs dérivés sont les principales sources alimentaires de vitamine E (50 à 70% des apports), les fruits et légumes malgré une teneur relativement faible, représentent la deuxième source d'apport (12 à 18%) et les produits animaux (beurre, produits laitiers, oeufs...) représentent la troisième source d'apports (8%). Enfin, la vitamine E est utilisée comme additif alimentaire, sous les codes E306 à E309, pour prévenir la dégradation du produit par oxydation avant consommation.

Aliments	mg d'acétate de dl- $\alpha$ -tocophérol
Huile de germe de blé	120-250
Huile de tournesol	50-80
Autres huiles végétales, margarine	8-40
Noisettes, amandes	20-30
Noix, pistaches, cacahuètes	5-10
Beurre	1.5-3
Poissons gras	1-2
Légumes verts, oeufs	0.1-2

**Tableau XXIX : sources de vitamine E**

La vitamine E contenue dans les huiles végétales et leurs dérivés semble plus facilement assimilable. Toutefois, l'efficacité d'absorption de la vitamine E reste faible, entre 20 et 50% de la quantité ingérée. La présence d'acides gras polyinsaturés (AGPI) dans le régime augmente les besoins en vitamine E, à cause de leur forte peroxydabilité.

La vitamine E contenue dans les compléments alimentaires est très généralement sous forme huileuse et sa bio disponibilité présente les mêmes caractéristiques que celles des huiles végétales.

#### ANC et statut de la population française pour la vitamine E

Apports nutritionnels conseillés en vitamine E selon l'âge

	mg.j <sup>-1</sup>	UI.j <sup>-1</sup>
Nourrissons	4	6
Enfants de 1 à 3 ans	6	9
Enfants de 4 à 6 ans	7.5	11.25
Enfants de 7 à 9 ans	9	13.5
Enfants de 10 à 12 ans	11	16.5
Adolescents de 13 à 19 ans	12	18
Adultes	12	18
Femmes enceintes ou allaitantes	12	18

**Tableau XXX : ANC de la population française pour la vitamine E**

Les apports alimentaires en vitamine E dans la population française peuvent être appréciés à partir de 4 enquêtes épidémiologiques de grande envergure effectuées entre 1986 et 1996 (Bourgogne, ESVITAF, Val-de-Marne, SU.VI.MAX).

Ces enquêtes rapportent des apports médians variant de 5.6 à 11 mg.j<sup>-1</sup> selon les sexes et les études. Ces variations s'expliquent par les méthodologies différentes employées lors de ces enquêtes. Une méta-analyse sur 3 enquêtes (Bourgogne, ESVITAF et Val-de-Marne) indique que plus de 30% des français consomment moins de 8 mg de vitamine E par jour. Toutefois, on ne retrouve pas de valeurs inférieures au seuil biologique de carence dans une population adulte de plus de 45 ans.

Chez les diabétiques de type 1 et 2, les taux plasmatiques de vitamine E sont généralement inférieurs à ceux des sujets sains <sup>14</sup>.

### Carence

Les carences en vitamine E se caractérisent par des signes hématologiques d'installation rapide (anémie hémolytique chez le prématuré) et des signes neurodégénératifs d'installation beaucoup plus progressive, constitués d'une polyneuropathie périphérique accompagnée de signes musculaires (myopathie) et d'une atteinte centrale (ataxie cérébelleuse) associés à une atteinte rétinienne (rétinite pigmentaire).

Dans les pays industrialisés, les manifestations cliniques de carence en vitamine E sont rares et ne s'observent que dans des groupes de population à risque (prématurés, sujet atteint de pathologies digestives, maladies génétiques, alcooliques, dialysés).

### Toxicité de la vitamine E

La toxicité de la vitamine E est très faible. Chez le nouveau-né prématuré, de fortes doses de vitamine E ont entraîné une augmentation du risque d'entérocolites ulcéronécrosantes.

Chez des patients traités par antivitamine K, les fortes doses de vitamine E augmenteraient le risque hémorragique.

De plus, des doses de 50 mg.j<sup>-1</sup>, ont entraîné, dans une seule étude, une augmentation, non significative, des accidents hémorragiques cérébraux après 6 ans.

La limite de sécurité a donc été fixée à 40 mg ou 60 UI par jour.

**DEUXIEME PARTIE :**  
**DIABETE ET VITAMINES**

## 1. Diabète de type 1

### 1.1. Vitamine D

Chez l'homme, on suppose que des facteurs intervenant durant la grossesse ou la petite enfance peuvent affecter le risque de survenue d'un diabète de type 1 dans la vie future. L'influence des événements intervenant durant la grossesse a été mise en évidence par une étude Norvégienne<sup>19</sup> qui montre que les mères consommant de l'huile de foie de morue durant leur grossesse ont des enfants qui ont moins de risque de devenir diabétique. Mais on ne peut pas dire si cet effet est dû à la vitamine D, à la vitamine A, aux oméga 3 (acides eicosapentanoïque et docosahexanoïque) ou à la combinaison de ces 3 produits contenus dans l'huile de foie de morue.

Il semblerait que la vitamine D lutte contre certaines maladies auto-immunes en empêchant le développement de réactions auto-immunes pathogènes<sup>20</sup>. La 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> est considérée comme une hormone, connue pour ses capacités immunosuppressives<sup>20</sup> ou immunomodulatrices qui entraînent une baisse de la prolifération lymphocytaire et de la production de cytokines, ce qui pourrait, entre autre, expliquer l'effet protecteur de la vitamine D au niveau pancréatique. Dans certaines maladies, telles que le lupus érythémateux ou la sclérose en plaque, on retrouve d'ailleurs des taux sériques abaissés en vitamine D et ses métabolites<sup>20</sup>. De plus, ces maladies, auxquelles on peut ajouter le diabète de type 1, la maladie de Crohn ou la polyarthrite rhumatoïde, sont beaucoup plus fréquentes en Scandinavie où la vitamine D est moins synthétisée du fait du faible ensoleillement<sup>20</sup>. La vitamine D pourrait donc être un lien entre ces différents désordres auto-immuns.

Pour essayer de démontrer ce lien, une vaste étude a été menée dans le Nord de la Finlande<sup>21</sup>. Elle incluait 12 055 femmes enceintes en 1966 et a permis de suivre les apports en vitamine D des quelques 12 058 enfants nés de ces mères lors de leur 1<sup>ère</sup> année. Le nombre de diabétique de type 1 parmi ces enfants a été recensé fin décembre 1997. En Finlande, l'apport en vitamine D est recommandé chez les enfants à cause du climat. 94% des enfants inclus dans cette étude ont reçu une dose adéquate en vitamine D (2 000 UI par jour) durant la première année de leur vie, parmi eux 11,7% ont reçu un apport irrégulier et seul 0,3% n'ont pas reçu de compléments alimentaires enrichis en

vitamine D.

L'apport de vitamine D à une dose régulière et adéquate a permis de réduire le risque de diabète de type 1 de ces enfants de 80% par rapport à ceux qui ont reçu une dose insuffisante ou de façon irrégulière. Ainsi, l'incidence du diabète de type 1 chez les enfants n'ayant pas reçu de vitamine D est de 204/100 000, elle est de 96/100 000 pour les enfants qui ont reçu une dose insuffisante tandis qu'elle n'est que de 24/100 000 chez les enfants normalement complémentés. L'étude EURODIAB<sup>22</sup> menée dans 7 centres européens amène à la même conclusion ; la vitamine D a un effet protecteur contre le diabète de type 1. Ceci se retrouve dans le suivi de 233 femmes enceintes, issues de familles à risque, durant leurs grossesses puis de leurs enfants jusqu'à 4 ans. Il a été mis en évidence que l'incidence du diabète de type 1 chez ces enfants est moins importante lorsque les mères ont une alimentation plus riche en vitamine D durant leur grossesse<sup>23</sup>.

Il existe des populations dans lesquelles l'incidence du diabète de type 1 est particulièrement élevée. C'est le cas de celles de l'île de Sardine (34.4/100 000)<sup>5</sup> et de la Finlande (36.4/100 000)<sup>5</sup>. La prévalence élevée dans l'île de Sardine s'explique par la migration de populations à forte incidence sur cette île et se traduit aujourd'hui par une forte prédisposition génétique. En Finlande, des facteurs environnementaux et notamment le faible ensoleillement sont soupçonnés d'être responsables des nombreux cas de diabètes. C'est une hypothèse qui suggère que la réduction de la production de vitamine D du fait du faible ensoleillement pendant la période critique de la grossesse ou de la petite enfance serait une des causes du déclenchement du diabète de type 1.

Cependant, la forte exposition solaire sur l'île de Sardine n'empêche pas la très forte incidence du diabète de type 1.

Des études comparant ces 2 populations se sont intéressées à l'effet de la saison sur l'incidence du diabète de type 1. Sur l'île de Sardine, l'incidence diminue entre mai et août puis elle augmente au cours de l'automne pour les diagnostics chez les diabétiques de moins de 9 ans<sup>5</sup>. La baisse de l'incidence est également observée chez les jeunes finlandais en juin. Cela suggère qu'il y a des événements limitant l'apparition du diabète de type 1 au cours de ces périodes. L'événement commun entre ces 2 populations, très éloignées géographiquement mais proches par leurs nombreux diabétiques de type 1, pourrait être l'ensoleillement qui est maximal durant les périodes où l'incidence est moins élevée.

Une autre étude<sup>20</sup> compare, dans ces 2 populations, les enfants qui développent un

diabète de type 1 avant 15 ans en fonction de leur date de naissance. En Finlande, il n'y a que 2 heures de soleil par jour en décembre tandis que sur l'île de Sardine l'ensoleillement est important tout au long de l'année, c'est pourquoi on attendait une répartition variable des dates de naissance de ces enfants au cours de l'année. Or cette étude ne retrouve pas de lien entre le moment de la naissance et le risque de développer un diabète de type 1.

Une autre étude<sup>24</sup> menée dans 19 régions européennes conforte ces résultats car elle ne retrouve pas de lien entre le moment de la naissance et le risque de développer un diabète de type 1.

Mais si on suppose que la production de vitamine D est liée au risque de développer un diabète de type 1, on peut opposer à ces arguments le fait que l'apport complémentaire de vitamine D est recommandé en Finlande chez les femmes enceintes en période hivernale<sup>25</sup>, ceci réduit clairement les possibilités d'observer une variation saisonnière dans la survenue de diabète de type 1 par rapport au moment de la naissance. De même, à Sardine, où les variations saisonnières d'ensoleillement sont faibles, on ne pouvait pas attendre de grandes variations dans l'incidence de la maladie en fonction de la date de naissance.

Enfin, bien que des événements prénataux et périnataux peuvent affecter la susceptibilité des cellules  $\beta$  à la destruction, le processus conduisant au diabète doit, semble-t-il, rassembler plus d'une exposition à un événement nuisible pendant la période critique du développement pancréatique pour expliquer cette maladie.

Parallèlement à ces résultats, les taux sériques de vitamine D ont été mesurés tout au long de l'année chez des diabétiques de type 1 récemment diagnostiqués et également chez des sujets sains.

Les résultats montrent que les taux plasmatiques moyens de 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> sont plus bas chez les diabétiques que chez les sujets sains (39 +/- 2 *versus* 55 +/- 4 pg.mL<sup>-1</sup>, p<0.01)<sup>26</sup>.

On observe, par ailleurs, une variation saisonnière chez le groupe contrôle avec une nette augmentation en été (63 +/- 4 pg.ml<sup>-1</sup>) et une baisse en hiver (33 +/- 3 pg.ml<sup>-1</sup>)<sup>26</sup>. Chez les diabétiques de type 1, on n'observe pas vraiment de variation saisonnière puisque le taux est quasiment constant quelle que soit la saison (41 +/- 2 pg.ml<sup>-1</sup> en été et 37 +/- 3 pg.ml<sup>-1</sup> en hiver)<sup>26</sup>. Il y a donc une perte du rythme saisonnier au niveau des taux

sériques de vitamine D chez les diabétiques de type 1 associée à une incapacité à augmenter la synthèse de cette vitamine en période estivale. Les taux plasmatiques restent dans la norme (20 à 50 pg.mL<sup>-1</sup>) mais il apparaît quand même que le métabolisme de la vitamine D est réellement perturbé au cours de cette maladie.

Au niveau génétique, plusieurs études se sont intéressées aux récepteurs de la vitamine D, car ils peuvent affecter la concentration en 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> et la réponse à la vitamine D par voie orale. Quatre variants majeurs du gène ont été identifiés<sup>27</sup>:

- ⇒ FokI sur l'exon 2
- ⇒ BsmI et ApaI sur l'intron 8
- ⇒ TaqI sur l'exon 9

Au cours d'une étude menée chez les familles hollandaises ayant des enfants diabétiques, le test transmission de FokI-déséquilibre (diabète de type 1) a été réalisé. Une augmentation significative de la transmission de cet allèle a été constaté car il est présent chez 60% de ces jeunes diabétiques ( $p = 0.01$ )<sup>20</sup>.

D'autres résultats, au Japon, montrent une fréquence significativement plus élevée de l'allèle BsmI chez les diabétiques de type 1 par rapport aux sujets sains ( $p = 0.001$ )<sup>28</sup>. Cette différence est d'autant plus significative que le déclenchement de la maladie est brutal. Chez les Indiens<sup>29</sup> (Asie), on retrouve, comme au Japon, une transmission préférentielle de l'allèle BsmI chez des familles de diabétiques de type 1.

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

Des expériences ont donc été menées pour voir si la vitamine D pouvait prévenir l'apparition du diabète. Chez des souris NOD (*Non Obese Diabetic*), modèle animal du diabète humain auto-immun, il a été démontré que l'apport préventif de vitamine D (5 µg.kg<sup>-1</sup> tous les 2 jours) permettait de réduire le développement de la maladie. En effet, l'incidence dans le groupe des femelles NOD traitées n'était que 8% de diabétiques alors qu'elle était de 56% dans le groupe contrôle à l'âge de 200 jours ( $p < 0.0001$ )<sup>30</sup>. Dans une étude comparable<sup>31</sup>, on retrouve bien une baisse de l'incidence du diabète de type 1 (41% chez les souris NOD traitées par 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> *versus* 75% chez le groupe placebo,  $p < 0.025$ ) mais les doses employées (5 µg.kg<sup>-1</sup> par jour) ont conduit à une augmentation de la calcémie dans le groupe traité. Cette hypercalcémie restait

tolérable mais nous indique qu'il faut être prudent quant à l'administration de doses importantes de vitamine D.

Une autre étude<sup>30</sup> permet de mettre en évidence une sécrétion insulinique significativement augmentée chez les souris NOD traitées par la vitamine D (15.1 *versus* 6.7 pmol.mg<sup>-1</sup>,  $p < 0.05$ ) confirmant un effet protecteur de la vitamine D sur les cellules  $\beta$  pancréatiques.

De plus, la vitamine D permet une complète normalisation des capacités d'induction des mécanismes suppresseurs de l'autologue MLR qui est sévèrement déprimé chez ces souris<sup>30</sup>.

Chez un autre modèle de souris (CD<sub>1</sub>)<sup>32</sup>, l' $\alpha$ -hydroxyvitamine D<sub>3</sub> (précurseur de la 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>) a démontré son efficacité. L'administration multiple de faibles doses de streptozotocine induit chez ces souris une hyperglycémie et une destruction des cellules  $\beta$  (chez 26 des 28 souris CD<sub>1</sub> témoins). L'administration conjointe d' $\alpha$ -hydroxyvitamine D<sub>3</sub> permet de réduire le nombre de souris diabétiques, plus que 12 sur 29. Cette étude démontre aussi un effet dose dépendant de ce précurseur de la vitamine D<sub>3</sub> puisque 0.3  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  est une dose efficace tandis que 0.2  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  n'a aucun effet.

Certains produits diabétogènes comme le cyclophosphamide, lorsqu'il est injecté à des souris NOD, entraîne un diabète qui semble être dû à une perturbation des cellules régulatrices et notamment des cytokines. Après l'injection de cyclophosphamide, il y a une augmentation des taux d'ARNm des Th1 like et d'autres cytokines. Le traitement par la vitamine D permet de supprimer significativement la production de ces ARNm<sup>33</sup>. Certaines de ces souris ont été traitées préventivement avec de la vitamine D (5  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  tous les 2 jours). Chez ces souris une protection nette contre le diabète induit par le cyclophosphamide a été observée puisque seules 17% de ces souris prédisposées au diabète ont développé cette maladie contre 68% dans le groupe qui a reçu le placebo<sup>33</sup>. Cette protection est acquise sans signe d'immunosuppression systémique et elle est associée à une restauration des systèmes immuns régulateurs défectueux chez les souris NOD<sup>33</sup>.

Il a été démontré expérimentalement qu'un déficit en vitamine D conduit à une augmentation des maladies auto-immunes<sup>34</sup>. Dans le cas du diabète de type 1, un déficit en vitamine D entraîne expérimentalement une diminution de la sécrétion d'insuline

causant une intolérance au glucose irréversible et conduisant au diabète<sup>35</sup>.

Bien que le mécanisme d'action exacte de la protection des cellules  $\beta$  pancréatiques par la vitamine D soit encore inexpliqué, plusieurs hypothèses sont avancées. Des récepteurs nucléaires à la vitamine D sont présents dans de nombreux tissus (estomac, pancréas, peau...) et cellules (lymphocytes B et T)<sup>36</sup>, ce qui offre de nombreuses possibilités de recherche.

Il semblerait que le diabète soit dû, entre autre, à une infiltration des cellules  $\beta$  par des cellules Th1 dépendantes de l'interleukine 12 (IL 12), principalement<sup>37</sup>. Ce phénomène serait déclenché par la présentation d'antigènes anti-îlots (Ag) par les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'Ag).

Le TX527, analogue de la 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, non hypercalcémiant, ne change pas la morphologie ou les fonctions des cellules dendritiques<sup>38</sup> mais il modifie le profil des cellules dendritiques et leurs capacités de réponse aux lymphocytes T. Il empêche ainsi la prolifération des lymphocytes T.

La 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> a une action similaire puisqu'elle rend les cellules dendritiques plus "tolérantes" par rapport à l'immunité en diminuant l'expression des CD<sub>40</sub>, CD<sub>80</sub> et CD<sub>86</sub> et la sécrétion des IL12<sup>39</sup>. Elle entraîne l'inhibition de la réponse des lymphocytes T à un auto-antigène pancréatique, bloquant ainsi l'infiltration des cellules  $\beta$  et le développement du diabète.

De plus, les analogues de la vitamine D entraînent une baisse de la transcription de IkappaB  $\alpha$ , un inhibiteur du facteur nucléaire NFkappaB, et un arrêt de la translocation nucléaire de NFkappaBp65<sup>40</sup>. C'est un nouveau mécanisme d'action des analogues de la vitamine D qui est potentiellement intéressant pour le traitement ou la prévention du diabète de type 1 mais qui reste à développer.

Il y a donc bien un lien chez l'homme entre l'apport en vitamine D et le risque de survenue de diabète de type 1 ; le mécanisme d'action exacte reste à définir. Cependant la plupart des études menées sur ce sujet sont réalisées dans des pays (Scandinavie, principalement) où il y a très peu de soleil en hiver, seulement 2 heures certains jours d'hiver. En France, même si la plupart des femmes enceintes et des nourrissons ne s'exposent pas au soleil, non seulement l'ensoleillement est plus important mais ils reçoivent souvent déjà un apport complémentaire en vitamine D.

## 1.2 Vitamine PP

L'acide nicotinique et le nicotinamide ont des effets inverses sur la sécrétion d'insuline. En effet, il a été démontré que l'acide nicotinique entraînait une résistance périphérique à l'insuline et en conséquence une augmentation de la sécrétion chez des sujets sains<sup>41</sup>, contrairement au nicotinamide qui n'affecte pas la sécrétion d'insuline chez les sujets sains et qui pourrait même prolonger la survie des cellules  $\beta$  lors de l'apparition d'un diabète de type 1.

La survenue d'un diabète de type 1 est précédée de l'apparition d'un certain nombre d'anticorps (Ac anti îlots, Ac anti acide glutamique décarboxylase ou GADA, Ac anti tyrosine phosphatase ou IA<sub>2</sub>) qui constituent un moyen de prédiction par rapport à cette maladie<sup>42</sup>.

Des enfants porteurs d'Ac anti îlots ont été suivis sur une longue période (7 ans en moyenne)<sup>43</sup>. Certains d'entre eux ont été complémentés avec du nicotinamide. On observe une nette influence du nicotinamide sur l'incidence du diabète de type 1 puisque les enfants complémentés ont une incidence plus faible par rapport à ceux du groupe contrôle (7.14/100 000 *versus* 18.48/100 000)<sup>43</sup>.

D'autres études retrouvent les mêmes résultats. Chez des enfants de moins de 16 ans à haut risque (Ac anti îlots positifs)<sup>44</sup>, le nicotinamide a un effet protecteur vis à vis du diabète de type 1 puisque seulement un des 14 enfants traités a développé la maladie tandis que les 8 enfants du groupe contrôle sont devenus diabétiques. Toujours chez des sujets à haut risque, le nicotinamide (25mg.10kg<sup>-1</sup>) entraîne une augmentation significative de la sécrétion d'insuline par rapport au début de l'étude (p = 0.048) en dépit de la persistance des anticorps anti îlots<sup>45</sup>.

Mais certains résultats ne sont pas aussi concluants. L'étude DENIS<sup>46</sup> menée en Allemagne chez des enfants à risque (fratrie atteinte mais anticorps non mesurés) ne retrouve pas de différences entre les enfants complémentés en nicotinamide et le groupe placebo.

Il semble donc que le nicotinamide ait un effet protecteur chez les sujets à risque de diabète de type 1, porteurs d'anticorps anti îlots.

Chez des patients ayant récemment déclenché un diabète de type 1, l'apport de

nicotinamide est bénéfique puisqu'on observe chez eux une augmentation significative du taux de peptide C (marqueur de la sécrétion endogène d'insuline) par rapport au groupe contrôle ( $0.73 \pm 0.65$  versus  $0.32 \pm 0.56$  ng.mL<sup>-1</sup>)<sup>47</sup>. Une autre étude<sup>48</sup> montre une augmentation importante du taux de peptide C plasmatique au cours du temps (jusqu'à un an après la découverte du diabète) chez des sujets traités par du nicotinamide dès le déclenchement du diabète. Par ailleurs, les sujets traités avaient des doses d'insuline plus faibles et un taux d'HbA1c plus bas par rapport au groupe contrôle ( $p < 0.03$  à 1 an)<sup>48</sup>.

Le nicotinamide semble donc être également bénéfique chez des diabétiques de type 1 dès le développement de la maladie.

Le mécanisme d'action du nicotinamide n'est pas encore entièrement élucidé mais il semblerait qu'il agisse à plusieurs niveaux.

La cible principale du nicotinamide serait la poly (ADP-ribose) polymérase ou PARP qu'il inhiberait. La PARP contrôle la première phase de l'apoptose et agit également au niveau de l'expression génique<sup>49</sup>. Une induction excessive de la PARP se traduit par une baisse du taux cytoplasmique de NAD (substrat de l'enzyme), une stimulation de gènes immunorégulateurs et de l'apoptose<sup>49</sup>. Le nicotinamide, en inhibant la PARP, empêcherait la mort programmée des cellules  $\beta$  du diabétique.

Le nicotinamide inhiberait également une autre enzyme la mono ADP-ribosyl transférase. Il affecterait ainsi les CD<sub>38</sub> aux propriétés immunomodulatrices<sup>50</sup>.

De plus, le nicotinamide permet de maintenir des taux intracellulaires de NAD hauts qui favorisent le processus de respiration cellulaire<sup>42</sup>.

Enfin, le nicotinamide a un effet antioxydant qui lui permet de lutter contre les radicaux libres présents en quantité lors du diabète<sup>50</sup>.

### **1.3. Vitamines antioxydantes**

#### **➤ Intérêt des vitamines antioxydantes au moment du diagnostic**

Le diabète de type 1 est causé par une réaction auto-immune qui entraîne la destruction des cellules  $\beta$ . Durant cette période de destruction, les macrophages produisent une grande quantité de radicaux libres et de cytokines qui endommagent les cellules et l'ADN<sup>51</sup>. Les vitamines antioxydantes telles que l'acide ascorbique, le  $\beta$  carotène ou l' $\alpha$  tocophérol luttent contre ce phénomène en piégeant les radicaux libres, on peut donc se demander si l'apport de ces vitamines antioxydantes au moment du diagnostic de la maladie ne pourrait pas limiter la destruction des cellules  $\beta$  et de ce fait la gravité du diabète.

Des enfants et adolescents déclarant la maladie ont été répartis en 2 groupes: le groupe contrôle recevant de l'insuline et suivant le régime diabétique et le groupe recevant en plus des vitamines A, E et C. On a observé ce que l'on appelle la lune de miel (période qui suit le diagnostic de la maladie et où les besoins en insuline diminuent significativement) plus fréquemment et plus durablement chez les enfants recevant les vitamines. Dans le groupe recevant les vitamines, il y avait 92.8% des enfants en lune de miel après 3 mois contre seulement 15.4% dans le groupe contrôle et au bout d'un an la différence est toujours significative puisque 42.5% du groupe supplémenté est toujours en lune de miel contre 15.4% du groupe contrôle<sup>51</sup>. Ces résultats montrent que l'apport d'antioxydant au début de la maladie limite les besoins en insuline et peut donc apporter un plus grand confort aux malades (moins de contrôles, moins d'injections d'insuline...).

## ➤ Vitamine C

L'absorption et l'élimination d'acide ascorbique sont intimement liées au glucose, à la glycémie et à l'insuline. En effet, l'absorption cellulaire ainsi que la réabsorption rénale de vitamine C sont diminuées par l'hyperglycémie. L'hyperglycémie chronique pourrait donc conduire à un déficit du pool tissulaire de vitamine C. Les résultats des différentes études ne sont pas tous concordants, certaines ne retrouvent pas de détérioration du métabolisme de l'acide ascorbique ni d'augmentation des besoins avec des taux plasmatiques semblables à ceux des non diabétiques<sup>14</sup>, tandis que d'autres montrent des différences<sup>52,53</sup>, l'acide ascorbique circulant est en moyenne 30% plus bas chez les diabétiques de type 1 que chez les sujets sains<sup>54</sup>. De plus, la diminution du pool tissulaire d'acide ascorbique est un composant variable dans la physiopathologie du diabète puisque la concentration moyenne d'acide ascorbique est significativement plus basse chez certains diabétiques insulinodépendants ( $p < 0.02$ ) mais un quart d'entre eux conservent un taux normal<sup>15</sup>.

Le pool de vitamine C est donc affecté par l'hyperglycémie ce qui peut entraîner des complications oxydatives mais la vitamine C ne semble pas jouer de rôle dans la genèse du diabète de type 1.

## ➤ Autres vitamines

Certains autres statuts vitaminiques sont également perturbés par le diabète de type 1. Ce sont essentiellement les vitamines antioxydantes qui sont concernées. Un statut vitaminique E bas, par exemple, semble être un facteur de risque potentiel du diabète de type 1. Les résultats montrent que les taux sériques d' $\alpha$ -tocophérol sont inversement proportionnels à la survenue du diabète de type 1<sup>55</sup>. D'autres vitamines sont déficitaires chez le diabétique de type 1, comme la vitamine B<sub>9</sub>, par exemple, chez les Italiens<sup>56</sup>.

## 2.Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est aussi appelé diabète gras ou diabète de la maturité, ces différents noms révèlent déjà certaines causes de cette maladie. Des apports alimentaires riches en graisses et en sucres, associés à une réactivité moindre de l'organisme, due à l'âge, conduisent bien souvent à une résistance à l'insuline.

La balance antioxydant/oxydant est déséquilibrée chez les diabétiques de type 2.

En effet, on retrouve beaucoup plus de lipides peroxydés chez les diabétiques de type 2 par rapport aux sujets sains ( $p < 0.001$ )<sup>57</sup>.

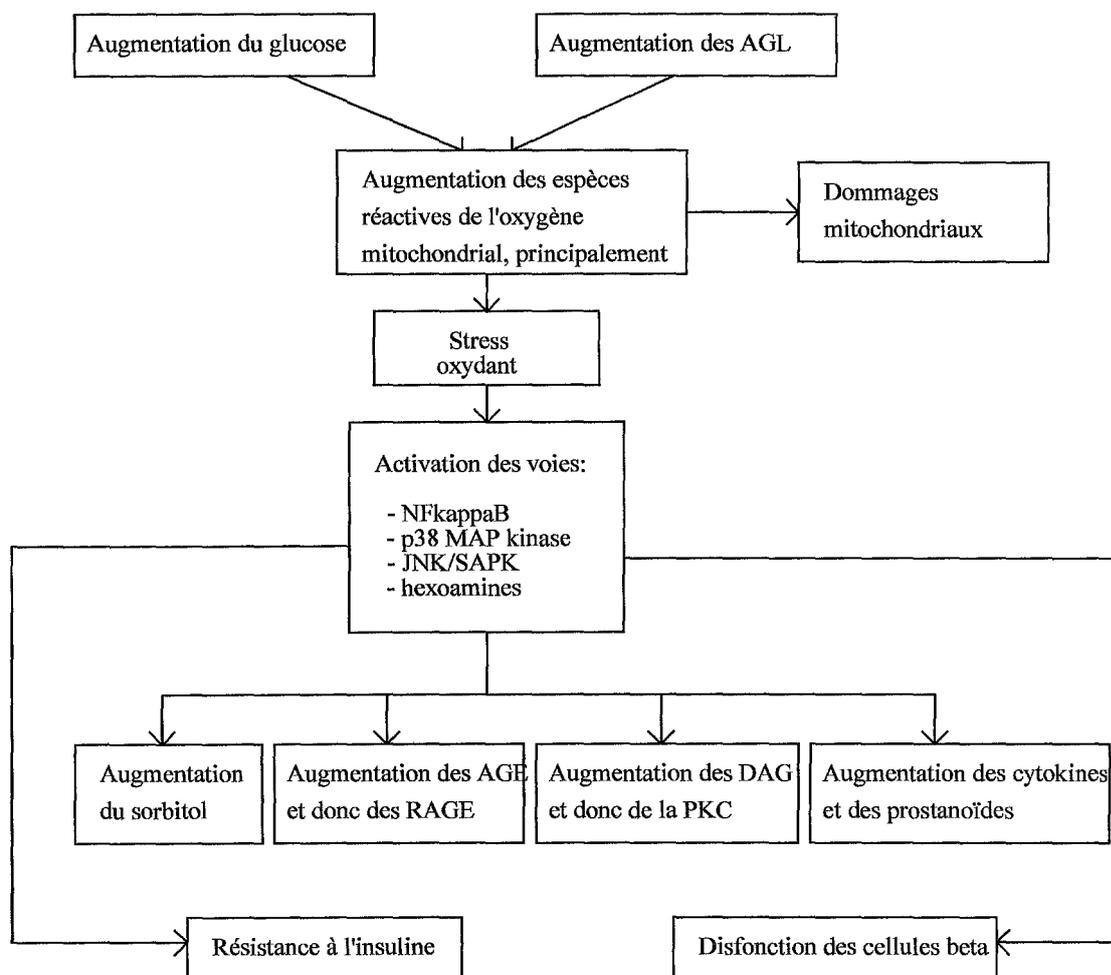
De même, on retrouve, chez des sujets non diabétiques, une concordance entre l'oxydation lipidique et une perturbation du métabolisme de l'insuline puisque plus les LDL circulant sont oxydés, plus la résistance à l'insuline est importante<sup>58</sup>.

Parallèlement à une augmentation de l'oxydation, les statuts de certaines vitamines antioxydantes sont abaissés. C'est le cas de certains caroténoïdes ( $\alpha$ ,  $\beta$  et lutéine) et tocophérols ( $\alpha$  et  $\delta$ )<sup>58</sup>.

Il a d'ailleurs été confirmé qu'un régime riche en fruits et en légumes diminue le risque de diabète de type 2 tandis qu'un régime basé sur la consommation de beurre, pomme de terre et de lait entier augmenterait les risques<sup>59</sup>.

Plusieurs études montrent par ailleurs que des apports alimentaires importants<sup>60</sup> et des taux plasmatiques élevés<sup>61</sup> en  $\alpha$  tocophérol et  $\beta$  carotène sont associés à une réduction du risque de diabète de type 2.

Une théorie<sup>62</sup>, résumée dans le diagramme suivant, met en relation l'augmentation des lipides (AGL en particulier) et du glucose avec la résistance à l'insuline via les espèces réactives de l'oxygène et l'activation de nombreuses voies du stress oxydant.



AGE: produits finaux de la glycation

RAGE: récepteurs des produits finaux de la glycation

JNK/SAPK: *NH<sub>2</sub>-terminal Jun kinases / stress activated protein kinases*

p38 MAP kinase: *p38 mitogen-activated protein kinase*

PKC: protéine kinase C

**Figure 2. relation entre excès glucidique et lipidique, stress oxydant et résistance à l'insuline.**

Le facteur de transcription NFκB joue un rôle critique dans les réactions inflammatoires et immunes ainsi qu'au niveau de l'apoptose. Il régule un grand nombre de gènes et notamment ceux impliqués dans la survenue des complications du diabète (*vascular endothelial growth factor*, RAGE...)<sup>62</sup>. De plus, de nombreux gènes activés par NFκB, l'activent en retour conduisant à un cercle vicieux.

Il a été démontré qu'une forte exposition de cellules bovines à une hyperglycémie, conduisait à la production intracellulaire de radicaux libres de l'oxygène et par la suite à l'activation du facteur de transcription NF $\kappa$ B<sup>62</sup>. Ceci conduit à une augmentation des niveaux intracellulaires de sorbitol et d'AGE ainsi qu'à l'accroissement de l'activité de la protéine kinase C. NF $\kappa$ B semble être un des premiers maillons de la mise en place des réactions en chaîne qui mènent à la résistance à l'insuline.

La quantité excessive de glucose ou d'acides gras libres dans de nombreuses cellules entraîne l'activation de la voie des hexoamines, elle-même impliquée dans la résistance à l'insuline et la survenue des complications du diabète<sup>62</sup>.

JNK/SAPK et la p38 MAP kinase font partie de la grande famille des MAP sérine/thréonine kinases, elles sont activées en réaction à un stress comme l'hyperglycémie, des radicaux libres de l'oxygène, des cytokines pro-inflammatoires... Dans des cellules ovariennes de hamsters chinois, l'activation de JNK/SAPK, induite par le stress oxydant, a entraîné l'augmentation de la phosphorylation des sérines provoquant une inhibition de la phosphorylation de IRS1 (substrats des récepteurs à l'insuline), contrariant ainsi l'action de l'insuline qui active physiologiquement cette phosphorylation<sup>62</sup>.

Des taux élevés de JNK/SAPK et de p38 MAP kinase ont été retrouvés dans les tissus nerveux de diabétiques mais il n'y a pas de preuve incriminant ces kinases dans la pathogenèse<sup>62</sup>.

D'autres sérine/thréonine kinases sont également activées comme IKK- $\beta$ , par exemple. IKK- $\beta$  est une phosphorylase qui a de nombreux substrats comme les récepteurs de l'insuline (IR) et leurs agonistes (IRS 1 et IRS 2). L'augmentation des phosphorylations des protéines IR ou IRS diminue l'importance de la phosphorylation des tyrosines, activées par l'insuline.

En conséquence, ce mécanisme conduit à une baisse de l'action de l'insuline ou insulinorésistance..

Ces quatre voies rassemblées offrent de nombreuses possibilités de recherche pour bloquer ou ralentir la mise en place de la résistance à l'insuline et du diabète de type 2.

L'effet protecteur des antioxydants résiderait en leur capacité à préserver une balance redox intracellulaire équilibrée pour éviter l'activation de ces voies du stress oxydant.

## 2.1. Vitamine E

La prévention du diabète de type 2 a été observée dans une population de 895 adultes non diabétiques, parmi eux 318 utilisaient régulièrement un apport en vitamine E tandis que 577 ne prenaient rien<sup>63</sup>. Les résultats montrent qu'il n'y a pas d'effet protecteur significatif de la vitamine E en complément. Par contre, il semble qu'il y ait un effet protecteur de la vitamine E d'origine alimentaire chez les personnes qui ne consomment pas de compléments. L'enrichissement naturel de l'alimentation en vitamine E semble donc avoir un effet bénéfique pour prévenir le diabète de type 2. Dans l'alimentation on retrouve surtout du  $\gamma$  tocophérol, ce qui pourrait expliquer pourquoi l' $\alpha$  tocophérol contenu dans les compléments alimentaires ne donne pas de résultats satisfaisants. Le  $\gamma$  tocophérol serait l'élément qui agirait sur la sécrétion insulinique mais cela n'a pas été clairement mis en évidence<sup>63</sup>.

D'autre part, il y a une association significative entre un taux sérique d' $\alpha$  tocophérol bas et une hausse de l'incidence du diabète<sup>49,64,65,66</sup>. Les résultats d'une étude de cohorte menée sur 4 ans montrent une hausse de 22% du risque de diabète lorsque la concentration plasmatique en  $\alpha$  tocophérol diminue de  $1 \mu\text{mol.L}^{-1}$ <sup>67</sup>. On retrouve même une association entre les taux plasmatiques d' $\alpha$  et de  $\beta$  tocophérol et la glycémie à jeun. Chez des femmes finlandaises, il a été mis en évidence que plus les taux plasmatiques d' $\alpha$  et de  $\beta$  tocophérol étaient bas, plus la glycémie à jeun était élevée<sup>68</sup>. Il semblerait donc qu'il y ait un effet protecteur d'un taux plasmatique élevé en vitamine E. D'autres études trouvent même une action directe de la vitamine E en complément (800 à 900 UI par jour pendant 1 à 3 mois) chez des diabétiques de type 2. Les résultats montrent une baisse significative de la glycémie à jeun ( $8.3 \pm 0.3$  versus  $7.5 \pm 0.2$  mM,  $p < 0.05$ )<sup>69,70</sup>, et une augmentation du peptide C plasmatique ( $p < 0.01$ ) et du taux d'insuline ( $p < 0.001$ )<sup>70</sup>. Cependant, d'autres études ne retrouvent pas de bénéfice de la vitamine E sur la sécrétion d'insuline<sup>69</sup>.

Des tests de tolérance au glucose menés chez des rats ont également montré un bénéfice de la vitamine E en prévention du diabète de type 2<sup>71</sup>. Certains de ces rats ont reçu des doses de streptozotocine ou d'alloxan, produits diabétogènes. Les résultats montrent des glycémies plus basses chez les rats ayant reçu la vitamine E associée au produit diabétogène, quel que soit ce produit, par rapport aux rats n'ayant reçu que le produit diabétogène. Les glycémies sont légèrement plus élevées que celles des rats contrôles

(n'ayant pas reçu de produits diabétogènes). Les taux d'insuline des rats traités par vitamine E sont nettement plus hauts que ceux des rats n'ayant reçu que le produit diabétogène. Le bénéfice de la vitamine E est présent quel que soit le moment de la prise (72, 48 ou 2 heures avant le produit diabétogène)<sup>71</sup>.

La vitamine E possède des propriétés anti-oxydantes qui lui permettent de lutter contre les radicaux libres et de limiter les dommages cellulaires qu'ils induisent. Elle est également capable de lutter contre les effets délétères du glucose en améliorant la sensibilité à l'insuline<sup>63,70</sup>. Lorsqu'il y a une accumulation de glucose, la protéine kinase C est activée, entraînant, à long terme, des dommages vasculaires et nerveux. La vitamine E agit comme un régulateur lors d'une hyperglycémie car elle freine l'activation de la protéine kinase C et limite ainsi les complications du diabète<sup>72</sup>.

D'autre part, chez les diabétiques de type 2, l'apport journalier de 900 mg de vitamine E pendant 3 mois<sup>69</sup>, a permis de mettre en évidence une baisse significative des triglycérides, des acides gras libres, du cholestérol total et des LDL ainsi qu'une diminution de l'hémoglobine glyquée chez les sujets complémentés par rapport au groupe placebo. La vitamine E semble donc présenter un bénéfice significatif dans la prévention du diabète de type 2, agissant aussi bien sur le métabolisme des glucides que sur celui des lipides.

## **2.2. Vitamine A**

Des cellules de transport de la vitamine A (cytosolic retinol-binding protein et cytosolic retinoic acid-binding protein) ainsi que des ARNm de récepteurs  $\alpha$  de l'acide rétinoïque ont été retrouvés dans des cellules  $\beta$  isolées de rats<sup>73</sup> (cellules RINm5F, lignée cellulaire sécrétrice d'insuline). La présence de ces cellules et de récepteurs destinés à la vitamine A suggère un rôle de cette vitamine au niveau pancréatique.

Les taux plasmatiques en vitamine A ont été étudiés<sup>18</sup> chez des diabétiques non insulino-dépendants (n=59) et chez des sujets non diabétiques (n=47). Les résultats ne mettent pas en évidence de différence significative entre les taux plasmatiques en vitamine A de ces 2 groupes pour des apports équivalents. Cependant le statut plasmatique en *retinol binding protein* (RBP) est nettement supérieur chez les diabétiques par rapport au groupe contrôle, cette augmentation est probablement due à

l'hyperglycémie mais on ne peut l'expliquer.

Une autre étude a cependant permis de mettre en évidence un taux sérique abaissé en  $\beta$  carotène chez les diabétiques par rapport aux sujets sains ( $p = 0.002$ )<sup>74</sup>, tandis que les taux sériques en rétinol sont identiques dans les 2 groupes. Il a, par ailleurs, été mis en évidence, chez des sujets non diabétiques mais à risque, que la consommation alimentaire en caroténoïdes (notamment en lycopène) est inversement proportionnelle à la glycémie à jeun ( $p < 0.05$ )<sup>68</sup>. De plus, les résultats montrent que plus le  $\beta$  carotène plasmatique est faible, plus le phénomène d'insulino-résistance est important ( $p = 0.003$ )<sup>68</sup>.

Une étude<sup>75</sup> a permis de mettre en évidence l'action de la vitamine A sur des cellules pancréatiques. L'acide rétinoïque est capable d'augmenter l'activité de la glucokinase pancréatique de façon significative. La glucokinase est une enzyme que l'on retrouve au niveau hépatique et pancréatique, elle joue un rôle clé dans la régulation de la sécrétion de l'insuline induite par le glucose. L'acide rétinoïque (dose  $10^{-6}$  M) est capable d'augmenter l'activité de la glucokinase pancréatique de 103% à 24 heures et cette augmentation est toujours de 85% 48 heures après l'apport d'acide rétinoïque pour des cellules pancréatiques adultes en culture. Cette augmentation est encore plus importante pour les cellules pancréatiques fœtales puisqu'elle est de 170% à 24 heures<sup>75</sup>. Les cellules fœtales semblent avoir plus de réactivité vis à vis de l'acide rétinoïque que les cellules adultes.

L'acide rétinoïque a également une action directe sur la sécrétion d'insuline puisqu'il a été mis en évidence que l'apport d'acide rétinoïque dans les mêmes cultures cellulaires avec différents taux de glucose (5.5 et 16 mM) entraînait une augmentation de la sécrétion d'insuline<sup>75</sup>. En effet, dans les cultures cellulaires pancréatiques adultes, le traitement de 24 heures par  $10^{-6}$  M d'acide rétinoïque entraîne une augmentation de 139.1% dans un milieu normoglycémique (5.5 mM de glucose) et de 60.1% dans un milieu hyperglycémique (16 mM de glucose). L'augmentation est toujours significative mais moins importante dans les cultures de cellules fœtales: 33.1% dans le milieu normoglycémique et seulement 23.7% dans le milieu hyperglycémique<sup>75</sup>. Les cellules fœtales semblent être plus sensibles à l'agression induite par l'hyperglycémie que les cellules adultes.

Cependant, chez l'homme, la supplémentation en provitamine A (50 mg de  $\beta$  carotène un jour sur 2)<sup>76</sup> pendant 12 ans n'a pas eu d'effet sur l'incidence du diabète de type 2.

Enfin, une forte consommation de lycopène est associée à un taux important d'acides gras libres non estérifiés et le  $\beta$  carotène est inversement proportionnel à l'indice de masse corporelle<sup>68</sup>.

L'avantage des provitamines A ne se limite pas seulement au plan glucidique, elles semblent aussi bénéfique au niveau lipidique.

### **3. Les vitamines dans la prévention des complications du diabète**

Les complications du diabète sont un réel problème de santé publique. De plus en plus de diabétiques développent des rétinopathies, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux, des insuffisances rénales ou des neuropathies. Ceci est dû, en partie au moins, au retard de diagnostic pour les diabétiques de type 2 qui est estimé entre 5 et 10 ans<sup>1</sup> selon les études. Or, la rétinopathie apparaît en moyenne au bout de 7 ans d'hyperglycémie. Il n'est alors pas étonnant que la rétinopathie soit déjà présente chez 10 à 29%<sup>1</sup> des diabétiques de type 2 lors du diagnostic. De même, une protéinurie est présente chez 10 à 37%<sup>1</sup> des diabétiques au moment du diagnostic. Cependant, ce sont les complications macrovasculaires (athéroscléroses, AVC, IDM, artériopathies périphériques...) qui débute plus précocement.

#### **3.1. Hyperglycémie et vitamine C**

L'hyperglycémie est directement responsable des complications du diabète (yeux, reins, tissu nerveux, cœur et vaisseaux...); elle entraîne, entre autre, une production de sorbitol intracellulaire à partir du glucose accumulé, réaction médiée par une aldose réductase<sup>77</sup>.

L'accumulation de sorbitol est particulièrement importante dans les érythrocytes. Il a cependant été démontré que l'ajout d'acide ascorbique à des cultures d'érythrocytes incubés dans du glucose, permettait d'inhiber l'accumulation de sorbitol dans ces cellules jusqu'à 98.3% lorsque le taux d'acide ascorbique est maximal<sup>78</sup>.

En outre, une association inverse entre HbA<sub>1c</sub> et taux plasmatique de vitamine C a été constatée, c'est à dire que plus l'HbA<sub>1c</sub> est élevée (hyperglycémie), plus le taux plasmatique d'acide ascorbique est faible<sup>79</sup>.

Chez l'homme, l'apport de 500 mg d'acide ascorbique chez des sujets normoglycémiques a permis de faire baisser le sorbitol intraérythrocytaire de 12.6% en 10 jours et cette baisse atteint 56.1% lorsque la dose est augmentée à 2 000 mg par jour<sup>79</sup>. Ces résultats sont confirmés chez des diabétiques puisqu'un apport de 2 000 mg par jour pendant 3 semaines entraîne une baisse de 44.5% du sorbitol intraérythrocytaire.

L'acide ascorbique agit *in vitro* comme un inhibiteur de l'aldose réductase qui transforme

le glucose en sorbitol<sup>80</sup>. Ceci est confirmé *in vivo* par l'apport de vitamine C (100 ou 600 mg par jour) à des diabétiques de type 1, ayant un sorbitol intraérythrocytaire, avant traitement, doublé par rapport aux sujets contrôles et qui a été normalisé en 30 jours<sup>80</sup> avec les 2 doses.

D'autre part, l'hyperglycémie est également responsable d'un stress oxydant qui conduit à la formation de radicaux libres de l'oxygène et à de nombreux dommages. La vitamine C est un puissant antioxydant qui est capable de lutter contre ces phénomènes<sup>78</sup>.

Tous ces résultats semblent montrer que les besoins en acide ascorbique des diabétiques sont supérieurs à ceux de la population générale.

### **3.2. Risque cardio-vasculaire**

Le diabète est un facteur de risque coronarien important. En effet, le risque de développer un infarctus du myocarde est multiplié par 4<sup>1</sup> chez un diabétique par rapport à la population générale.

Aux USA, la prévalence des coronaropathies est de 18%<sup>1</sup> chez les diabétiques de type 2 non dépistés. Elle est de 10%<sup>1</sup> pour les artériopathies périphériques.

En Finlande, 59%<sup>1</sup> des anomalies cardiaques sont découvertes chez des diabétiques non encore diagnostiqués et 20%<sup>1</sup> d'entre eux souffrent déjà d'artériopathies périphériques au moment du diagnostic.

#### **➤ Stress oxydant et risque cardiovasculaire**

Chez les diabétiques, les monocytes produisent plus de substances réactives de l'oxygène (anion superoxyde O<sub>2</sub><sup>-</sup>, principalement)<sup>81</sup>, de même que les chaînes de transport d'électron mitochondriales<sup>82</sup>. Le stress oxydant est plus important par rapport à des personnes non diabétiques.

Parallèlement à la hausse du stress oxydant, les systèmes de défense antioxydants semblent présenter des défaillances.

En effet, chez des rats soumis à un régime riche en fructose, les rendant moins sensibles à l'insuline, on retrouve une peroxydation lipidique augmentée (augmentation des *thiobarbituric reactive substances* ou TBARS) et une baisse de l'activité de la superoxyde dismutase Cu-Zn par rapport aux rats normosensibles à l'insuline<sup>83</sup>.

Cependant, cette étude montre également que l'ajout de vitamine E au régime riche en fructose permet de ramener ces marqueurs à des taux proches, mais toujours inférieurs, de ceux des rats contrôles, améliorant ainsi la sensibilité à l'insuline.

Un certain nombre de paramètres lipidiques sont perturbés chez les diabétiques de type 2<sup>84</sup>, principalement. En effet, les LDL des diabétiques de type 2 s'oxydent plus rapidement que ceux des non diabétiques normoglycémiques (mesure des diènes conjugués, marqueurs de l'oxydation). La taille des LDL est également différente, ils sont plus petits chez les diabétiques de type 2 (24.4 +/- 0.9 nm en moyenne) par rapport au groupe contrôle (25.9 +/- 1.0 nm)<sup>84</sup>. La composition des LDL est aussi perturbée, ils sont moins riches en vitamine E. En effet, le rapport vitamine E/ lipides peroxydés est 2 fois plus faible chez les diabétiques de type 2 (1.6 +/- 1.3) par rapport au groupe contrôle (3.0 +/- 1.8)<sup>84</sup>. Ces résultats suggèrent que les LDL des diabétiques de type 2 sont plus susceptibles à l'oxydation et représentent donc un risque plus élevé de développer une maladie cardiovasculaire.

L'observation d'une supplémentation en vitamine E (1 600UI/jour pendant 10 semaines) chez les diabétiques de type 2 a permis de mettre en évidence des améliorations au niveau lipidique<sup>85</sup>. Dans le groupe supplémenté en vitamine E, on a observé une augmentation de la vitamine E contenue dans le plasma et dans les LDL, ceci a conduit à une résistance plus accrue des LDL à l'oxydation par le cuivre puisque l'oxydation a été retardée (243 min) dans le groupe supplémenté par rapport au groupe placebo (151 min). Cet enrichissement en vitamine E des LDL concerne les 2 sous types de LDL (denses et légers)<sup>85</sup>, ce qui permet de diminuer fortement leur susceptibilité à l'oxydation. En dépit de cela, les petits LDL denses, restent beaucoup plus susceptibles à l'oxydation par rapport aux autres LDL. Cela suggère que les LDL denses peuvent acquérir moins de protection contre l'oxydation par les antioxydants que les LDL légers.

On retrouve d'autres marqueurs de l'oxydation (formation de TBARS) en plus grande quantité chez les diabétiques de type 2 que chez les non diabétiques ( $p= 0.032$ )<sup>86</sup>. La supplémentation en vitamines antioxydantes (24 mg de  $\beta$ -carotène + 1 000 mg de vitamine C + 800 UI d' $\alpha$ -tocophérol par jour) pendant 3 mois permet de réduire tous les paramètres de l'oxydation des LDL. En effet, on observe un allongement du temps de l'oxydation par le cuivre à 30°C passant de 55 à 129 minutes ( $p < 0.0001$ ), la formation de TBARS est abaissée de 78 à 33 nmol MDA/ mg de protéine LDL (nanomol de

malondialdéhyde par milligramme de protéine du LDL) et la formation des diènes conjugués diminue de 1.23 à 0.62 unités OD ( $p < 0.0001$ )<sup>86</sup>.

D'autres études retrouvent cette baisse de l'oxydabilité des LDL avec l'apport de vitamine E seule (1 200 UI d' $\alpha$  tocophérol pendant 3 mois)<sup>81</sup>.

Les vitamines antioxydantes présentent donc un effet protecteur des membranes et des lipoprotéines, notamment les LDL<sup>49</sup>, qui une fois oxydés deviennent proathérogènes.

Malgré les effets bénéfiques d'une supplémentation en vitamine E sur la peroxydation lipidique, l'étude HOPE<sup>87</sup>, portant sur un grand nombre de sujets (3654 diabétiques) et pendant une période importante (4 ans ½ en moyenne), ne retrouve pas de bénéfice dans la prévention du risque cardiovasculaire. L'apport de vitamine E était de 400 UI par jour ce qui peut être considéré comme trop faible, car souvent on retrouve des effets positifs à partir de 1 000 UI/jour.

#### ➤ **Vasodilatation et pression artérielle**

L'endothélium vasculaire des diabétiques présente une altération de la synthèse des vasodilatateurs et une surproduction de facteurs procoagulants et vasoconstricteurs<sup>88</sup>. Il en résulte une augmentation de la tension artérielle et de l'athérosclérose chez ces patients.

En effet, la vasodilatation dépendant de l'endothélium, c'est à dire de la production de monoxyde d'azote (NO), est abaissée chez les diabétiques quel que soit le type (type 1: 4.9 +/- 0.9%,  $p = 0.015$  et type 2: 4.1 +/- 1.0%,  $p < 0.01$ ) par rapport au groupe de sujets sains (7.7 +/- 0.7%)<sup>89</sup>. On retrouve également une baisse significative de la vasodilatation indépendante de l'endothélium chez les diabétiques de type 2 (15 +/- 1.2%,  $p < 0.01$ ) mais pas chez les diabétiques de type 1 (18.5 +/- 2.3 %,  $p = 0.3$ ) par rapport au groupe contrôle (21.8 +/- 1.8 %)<sup>89</sup>.

Une hypothèse explique ces dysfonctionnements par l'augmentation du stress oxydant et la composition lipidique altérée du plasma<sup>88</sup>.

Pour vérifier cette hypothèse, des études ont été menées visant à déterminer si l'administration de vitamines antioxydantes améliorerait la capacité de vasodilatation de l'endothélium.

L'administration de vitamines antioxydantes (1 000 mg de vitamine C + 800 UI de vitamine E par jour pendant 6 mois) a permis d'augmenter la vasodilatation dépendante

de l'endothélium chez les diabétiques de type 1 (3.4 +/- 1.4 %, p = 0.023) mais pas chez les diabétiques de type 2 (0.5 +/- 0.4, p = 0.3)<sup>89</sup>. Cependant, l'administration d'antioxydants n'a pas d'incidence sur la vasodilatation indépendante de l'endothélium<sup>89</sup>.

Une autre étude rapporte des résultats positifs chez les diabétiques de type 1. La vitamine E (1 000 UI par jour pendant 3 mois) améliore les fonctions endothéliales de vasodilatation. Il y a une augmentation significative de la vasodilatation induite par le flux sanguin (de 2.6 +/- 0.6% à 7.0 +/- 0.7%, p < 0.005) et une amélioration de la vasodilatation en réponse à l'acétylcholine (p < 0.05)<sup>90</sup>.

L'acétylcholine induit une vasorelaxation qui dépend de la libération de NO par l'endothélium. Chez des rats, traités par la streptozotocine pour qu'ils deviennent diabétiques, l'acétylcholine entraîne une vasodilatation moins importante que chez les rats non diabétiques<sup>91</sup>. L'apport de vitamine E n'améliore pas la vasorelaxation mais chez les rats carencés en vitamine E, l'acétylcholine est responsable d'une vasoconstriction<sup>91</sup>. On retrouve ces résultats dans une autre étude où il y a une altération de la relaxation artérielle en réponse à l'acétylcholine chez des rats diabétiques par rapport aux contrôles<sup>92</sup>. Une alimentation antioxydante (vitamines A et E) ne permet pas de rétablir les fonctions altérées de l'endothélium malgré une baisse du stress oxydant<sup>92</sup>.

La vasorelaxation induite par le trinitrate de glycéryl est médiée par le système glutathion. Elle est également altérée chez les rats diabétiques par rapport aux contrôles. La baisse de la vasorelaxation qu'induit le diabète peut dans ce cas être expliquée par une augmentation du stress oxydant conduisant à un dépassement des systèmes antioxydants dont le glutathion fait partie. La moindre capacité de l'endothélium vasculaire de ces rats à la relaxation n'est pas compensée par l'apport de vitamine E mais son déficit l'aggrave<sup>91</sup>.

Une autre vitamine semble intéressante dans la prise en charge de l'altération de l'endothélium vasculaire des diabétiques. Il s'agit de la thiamine et d'un de ses dérivés possédant une meilleure bio disponibilité<sup>93</sup>, la benfothiamine (dérivé lipophile). Une étude montre, *in vitro*, l'amélioration apportée par la thiamine et la benfothiamine à des cultures de cellules d'endothélium de veines ombilicales soumises à différents taux de glucose<sup>94</sup>.

La multiplication cellulaire est altérée par l'hyperglycémie (72.3% +/- 5.1% par rapport à celle observée dans un milieu normoglycémique, p = 0.001)<sup>94</sup>. L'ajout de thiamine et de benfothiamine améliore nettement la réplication cellulaire (80.6 +/- 2.4 %, p = 0.005 et

87.5 +/- 8.9 %, p = 0.006, respectivement).

La production de produits finaux de la glycosylation est également étudiée dans cette étude. Elle est fortement augmentée dans le milieu hyperglycémique (159 +/- 38.9 %, p = 0.003)<sup>94</sup> par rapport au milieu normoglycémique. Ici aussi, l'apport de thiamine et de benfothiamine permet une nette amélioration puisque la production de produits finaux de la glycation est significativement diminuée<sup>94</sup>.

D'autre part, l'hyperglycémie entraîne une inhibition de la migration des cellules de l'endothélium (4.0 +/- 1.4 cm par rapport aux contrôles 6.2 +/- 0.3 cm) et une augmentation de la sécrétion du facteur Von Willebrand, marqueur des dommages causés aux cellules endothéliales (p < 0.001)<sup>95</sup>. L'étude menée *in vitro* sur des cellules de l'endothélium aortique de bœuf montre que l'ajout de thiamine dans le milieu hyperglycémique permet de restaurer la migration des cellules endothéliales (6.94 +/- 0.7 cm) et d'inhiber la sécrétion du facteur Von Willebrand<sup>95</sup>.

Ces résultats tendent à prouver que la thiamine pourrait retarder ou atténuer les complications vasculaires du diabète.

#### ➤ **Hypertension et vitamine C**

L'hypertension est souvent associée au diabète de type 2. On retrouve en effet une pression systolique supérieure chez les diabétiques de type 2 par rapport aux non diabétiques (145 +/- 15 *versus* 130 +/- 16 mmHg, p < 0.01)<sup>96</sup>.

Une étude, concernant des diabétiques de type 2, a mis en évidence les effets bénéfiques de la vitamine C sur l'hypertension. Les patients recevant l'acide ascorbique (500 mg par jour pendant 4 semaines) ont eu une baisse de leur pression systolique (de 9.8 mmHg en moyenne) et diastolique (de 4.4 mmHg en moyenne)<sup>97</sup>. Tandis que les sujets recevant le placebo n'ont pas eu de différence significative de leur pression artérielle.

De plus, cette étude montre que l'acide ascorbique améliore la compliance artérielle<sup>97</sup>.

#### ➤ **Rôle pro-inflammatoire des monocytes diabétiques**

Chez les diabétiques de type 2, les monocytes produisent plus d'interleukines 1 $\beta$ <sup>81</sup> (cytokine proinflammatoire et proathérogène). Ces cellules ont également une tendance plus forte pour l'adhésion à l'endothélium par rapport aux monocytes des non

diabétiques<sup>81</sup>. L'apport d' $\alpha$ -tocophérol (1 200 UI par jour pendant 3 mois) entraîne une baisse de la production de l'interleukine 1 $\beta$  ( $p < 0.001$ ) en inhibant la 5-lipoxygénase et une diminution de l'adhésion des monocytes à l'endothélium chez les diabétiques de type 2 comme chez les non diabétiques<sup>81</sup>.

Les monocytes des diabétiques de type 2 produisent également plus de protéine C réactive et d'interleukine 6 (marqueurs de l'inflammation). Un traitement de 1 200 UI par jour d' $\alpha$  tocophérol pendant 3 mois a permis de diminuer significativement les taux de protéine C réactive et d'interleukine 6 aussi bien chez les diabétiques que chez les sujets contrôles<sup>98</sup>. La vitamine E, outre son pouvoir antioxydant, semble donc posséder des propriétés anti-inflammatoires.

#### ➤ **Protéines glycosylées**

La supplémentation en vitamine E donne des résultats contrastés en ce qui concerne la glycation des protéines. En effet, certaines études<sup>81,99</sup> ne trouvent pas de différence avec ou sans apports complémentaires (jusqu'à 1 200 UI/jour pendant 3 mois), tandis que d'autres rapportent une baisse significative de l'hémoglobine glyquée et des autres protéines glycosylées après 2 mois d'apports complémentaires (600 à 1 200 UI/jour), chez des diabétiques de type 1<sup>100</sup>. Cette même étude montre que la baisse est d'autant plus importante que la quantité de vitamine E est grande. Le mécanisme n'a pas encore été élucidé mais il semblerait que la vitamine E inhiberait la première étape de la réaction de Maillard conduisant à la glycation protéique.

#### ➤ **Risque de thrombose**

Les marqueurs de la thrombose sont également altérés chez les diabétiques de type 2. En effet, les taux de PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor*) sont augmentés significativement chez tous les diabétiques de type 2 par rapport au groupe contrôle. De plus, la P-selectine soluble est retrouvée en quantité plus importante en cas de complications macrovasculaires par rapport aux diabétiques sans complications et au groupe contrôle de sujets non diabétiques<sup>101</sup>. L'apport en vitamine E à forte dose (1 200 UI/jour pendant 3 mois) a permis de faire baisser ces marqueurs de la thrombose chez tous les sujets de l'étude<sup>101</sup>. La baisse de la PAI-1 est plus importante chez les

diabétiques ayant déjà des complications macrovasculaires par rapport à ceux qui n'en ont pas encore. La vitamine E réduit donc les marqueurs de la thrombose et elle peut être un traitement complémentaire dans la prévention de l'athérosclérose, chez les diabétiques mais aussi dans la population générale.

### **3.3. Rétinopathie**

En France, le risque de cécité est multiplié par 20 pour un diabétique par rapport à la population générale et le diabète est la première cause de cécité<sup>3</sup>.

Aux USA et en Suède les chiffres sont similaires puisque le diabète est responsable d'environ 15%<sup>1</sup> des cécités.

Certaines vitamines semblent présenter un effet protecteur par rapport au développement de la rétinopathie diabétique. C'est pourquoi les taux sériques des vitamines A, E et C ont été étudiés dans le cadre de la rétinopathie diabétique. Aucune association n'a pas pu être mise en évidence<sup>102,103</sup>.

Cependant, la vitamine E présente un intérêt pour le flux rétinien sanguin. En effet, chez les diabétiques de type 1, le flux rétinien sanguin est plus bas que chez les sujets non diabétiques (29.1 +/- 7.5 pixel<sup>2</sup>/s *versus* 35.2 +/- 7.2 pixel<sup>2</sup>/s, p = 0.03)<sup>104</sup>. Après un apport conséquent de vitamine E (1 800 UI par jour pendant 4 mois), le flux rétinien sanguin est significativement augmenté chez les diabétiques (34.5 +/- 7.8 pixel<sup>2</sup>/s) et devient comparable à celui des sujets sains<sup>104</sup>.

La vitamine E apparaît donc efficace pour corriger certaines déficiences hémodynamiques au niveau de la rétine du diabétique.

D'autre part, le stress oxydant fait des ravages au niveau de l'œil du diabétique. En effet, on retrouve chez tous les diabétiques des taux de superoxyde dismutase significativement abaissés par rapport aux sujets sains. Mais les taux les plus bas sont retrouvés chez les patients atteints de rétinopathie<sup>105</sup>. Cette baisse de l'activité des systèmes enzymatiques antioxydants est de plus en plus importante au fur et à mesure de la progression de la maladie<sup>106</sup>. Le stress oxydant conduit à la peroxydation lipidique. Chez des diabétiques atteints de rétinopathie non proliférative, la peroxydation lipidique est plus élevée que chez les diabétiques sans rétinopathie et chez les non diabétiques (niveaux similaires)<sup>107</sup>

Par ailleurs, l'incubation de cellules rétiniennes dans un milieu hyperglycémique a entraîné une augmentation de la production d'anion superoxyde par les mitochondries par rapport à un milieu normoglycémique<sup>108</sup>. L'ajout de vitamine E dans le milieu de culture a permis de faire baisser cette surproduction<sup>108</sup>. Mais une autre étude montre une altération des systèmes de défense antioxydants chez de jeunes diabétiques déjà atteints d'angiopathie que l'apport de vitamine E (600 mg, 2 fois par jour pendant 3 mois) ne permet pas d'améliorer<sup>109</sup>.

Le stress oxydant et l'accumulation des produits finaux de la glycation conduisent également à l'apoptose des cellules de l'endothélium des microvaisseaux rétiniens et contribuent au développement de la rétinopathie diabétique. La caspase-3 est une enzyme de l'apoptose dans la rétine qui est activée lors du diabète aussi bien *in vivo*, chez des rats ( $p < 0.05$ ) qu'*in vitro* (augmentation de 50% dans un milieu hyperglycémique par rapport à un milieu physiologique,  $p < 0.02$ )<sup>110</sup>. L'apport de vitamines antioxydantes ( $\beta$  carotène, acide ascorbique et  $\alpha$  tocophérol) permet de limiter cette activation et de ralentir l'apoptose, limitant ainsi la progression de la rétinopathie<sup>110</sup>.

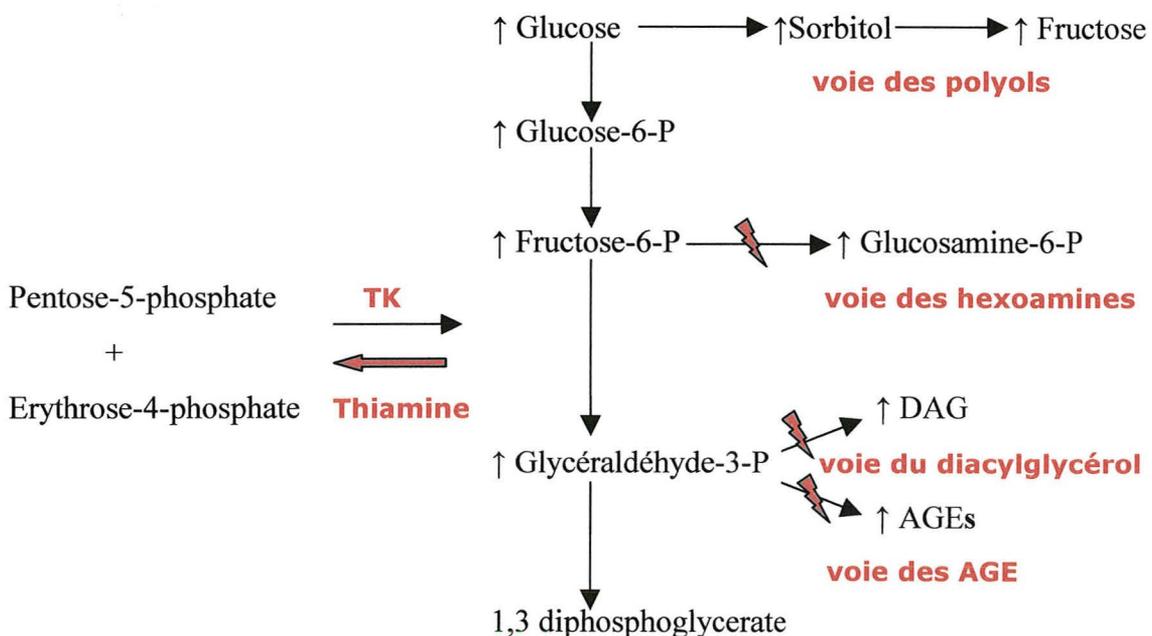
Au niveau du cristallin, il y a également une augmentation du stress oxydant et de la peroxydation lipidique. L'apport de vitamines C et E associées à un peu d'exercice chez des rats diabétiques a permis de faire baisser le stress oxydant et la peroxydation lipidique, ce qui peut suggérer un effet préventif de ces vitamines sur la cataracte du diabétique<sup>111</sup>.

La pyridoxamine semble également avoir un effet bénéfique au niveau des microvaisseaux rétiniens. En effet, chez des rats diabétiques, la pyridoxamine protège ces vaisseaux contre les dommages induits par le diabète<sup>112</sup>. Elle permet également une meilleure régulation de l'expression génique au niveau de la matrice extracellulaire et limite la production et donc l'accumulation des produits finaux de la glycation et de la peroxydation. La pyridoxamine protège donc la rétine de certains changements pathologiques et pourrait être utile pour traiter la rétinopathie diabétique.

On observe par ailleurs que certains allèles des récepteurs à la vitamine D sont plus particulièrement associés à la rétinopathie diabétique<sup>113</sup>. Les allèles Taq I et Fok I sont

ceux qui sont le plus souvent associés à une rétinopathie sévère, dans la population caucasienne. De plus, la concentration plasmatique en 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> est inversement proportionnelle à la sévérité de la maladie<sup>113</sup>. La vitamine D peut donc aussi avoir un rôle dans la rétinopathie.

Enfin, la benfothiamine, dérivé lipophile de la thiamine, présente également un intérêt dans la prévention de la rétinopathie diabétique. Chez des rats, elle semble capable de bloquer 3 des principales voies (hexoamines, produits finaux de la glycosylation, diacylglycerol) qui mènent de l'hyperglycémie aux dommages vasculaires<sup>114</sup>. Il semblerait que la thiamine agisse en activant une enzyme de la voie des pentoses, la transcétolase (TK)<sup>114</sup>. Cette enzyme transforme des métabolites du glucose (glycéraldéhyde 3 phosphate, fructose 6 phosphate...) en pentose-5-phosphate et érythrose-4-phosphate, empêchant ainsi le passage de ces métabolites dans les voies conduisant aux dommages vasculaires<sup>114</sup>. De plus, la benfothiamine inhibe également le facteur de transcription NFκB<sup>114</sup>, dont les taux d'expression de l'ARNm sont anormalement élevés en cas de rétinopathie diabétique par rapport aux non diabétiques (p < 0.05)<sup>115</sup>.



**Figure 3 : blocage de 3 des principales voies conduisant de l'hyperglycémie aux dommages vasculaires par la benfothiamine<sup>114</sup>.**

La benfothiamine semble donc présenter un intérêt pour limiter les dommages vasculaires de la rétinopathie. Ces travaux sont prometteurs puisque ces différents mécanismes sont impliqués dans le déclenchement des autres complications du diabète. Cependant les seules études montrant un bénéfice ont été faites chez l'animal et demandent donc à être confirmées chez l'homme.

### **3.4. Neuropathie**

Les neuropathies sont présentes chez 9% des diabétiques non dépistés et présentent un risque certain chez ces patients. En effet, les neuropathies entraînent une baisse de la sensibilité qui peut être responsable de blessures et d'un retard des soins de ces blessures, notamment au niveau des pieds. Associées à une mauvaise vascularisation, les plaies du pied diabétique sont souvent plus longues à cicatriser, se surinfectent et sont la première cause d'amputation non traumatique en France<sup>1</sup>.

Les nerfs sont aussi sensibles que les autres organes à l'attaque des radicaux libres.

Les systèmes de défense contre le stress oxydant sont aussi altérés dans les tissus nerveux (baisse de l'activité de la superoxyde dismutase, de la glutathion réductase, de la catalase et de la glutathion peroxydase dans le tissu cérébral) chez des rats diabétiques et on retrouve de ce fait une accumulation de diènes conjugués et de malondialdéhyde dans ces tissus<sup>116</sup>. L'apport de nicotinamide à ces rats renforce les systèmes antioxydants. Il semblerait que le nicotinamide agisse sur les lipides peroxydés et la synthèse de NAD entraînant une normalisation de la production d'énergie et du métabolisme lipidique<sup>116</sup>.

Chez d'autres rats, il a été démontré que la vitesse de conduction d'un nerf moteur était abaissée de 10.5% chez les diabétiques par rapport aux contrôles<sup>117</sup>. On retrouve également une augmentation des produits finaux de la glycation au niveau nerveux (multiplié par 5.1 par rapport aux contrôles). Après 3 mois d'administration de thiamine et de benfothiamine, la vitesse de conduction nerveuse est significativement augmentée. Elle est quasiment normalisée après 6 mois de traitement mais seulement avec la benfothiamine<sup>117</sup>. De plus, la benfothiamine entraîne une inhibition importante de la production des produits finaux de la glycation<sup>117</sup>. La forme liposoluble de la thiamine semble donc efficace dans la prévention des dommages fonctionnels et des effets



délétères du stress oxydant sur les nerfs des rats diabétiques.

Chez l'homme, les taux plasmatiques d'un certain nombre de vitamines antioxydantes ont été étudiés pour mettre en évidence une relation entre statut vitaminique et risque de neuropathie<sup>118</sup>. Aucun lien n'a pu être établi avec les taux plasmatiques de vitamine A, E, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>,  $\beta$  carotène et folates ni avec le statut érythrocytaire en vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> et B<sub>6</sub> chez des femmes âgées atteintes de diabète de type 2<sup>118</sup>. Pourtant, une augmentation du stress oxydant et une baisse des systèmes antioxydants ont été observées chez des diabétiques atteints de neuropathie<sup>119</sup>.

De plus, l'apport d' $\alpha$  tocophérol (900 mg/jour pendant 6 mois), antioxydant, chez des diabétiques de type 2 a permis d'améliorer significativement la conduction nerveuse dans 2 des 12 paramètres électrophysiologiques testés<sup>120</sup>. La vitamine E pourrait donc avoir un effet bénéfique dans la prévention de la neuropathie diabétique.

D'autre part, on observe qu'une baisse de la production du facteur de croissance nerveux contribue à la neuropathie (697 +/- 219 pg/mL dans les nerfs des souris diabétiques atteintes de neuropathie *versus* 1490 +/- 190 pg/mL chez les souris non diabétiques sans neuropathie)<sup>121</sup>. L'apport d'acide rétinoïque permet d'augmenter l'expression endogène du facteur de croissance nerveux et de ses récepteurs chez les souris neuropathes ( $p < 0.002$ )<sup>121</sup>. L'acide rétinoïque semble donc bénéfique pour lutter contre la progression de la neuropathie diabétique.

Enfin, plusieurs études portant sur la vitamine B<sub>12</sub> (en combinaison ou la méthylcobalamine seule) montrent une amélioration des symptômes (douleurs, paresthésie...) qui ne se retrouvent pas forcément au niveau des mesures électrophysiologiques<sup>122</sup>. Il faut donc être prudent et attendre de nouvelles études pour se prononcer sur l'effet de la vitamine B<sub>12</sub>.

### 3.5. Néphropathie

Aux USA et en Suède, le diabète est responsable de 15 à 35%<sup>1</sup> des insuffisances rénales au stade de dialyse, parmi ces malades, 70 à 90%<sup>1</sup> sont des diabétiques de type 2.

En France, ces chiffres sont confirmés puisque 13 à 25% des dialysés en métropole sont diabétiques selon les régions, 25 à 37% dans les DOM TOM dont 80 à 90% de diabétiques de type 2<sup>1</sup>; les insuffisances rénales chez les diabétiques sont en constante augmentation. En l'espace de 10 ans, la proportion de diabétiques nécessitant une dialyse est passée de 7 à 13%<sup>3</sup>. Ceci représentent un risque de développer un insuffisance rénale multipliée par 20 par rapport à la population générale.

Les néphropathies diabétiques qu'elles soient tubulaires ou glomérulaires ne sont pas associées à un statut antioxydant défaillant<sup>123</sup>. Cependant, comme dans les autres tissus, il y a une accumulation des produits finaux de la glycation et de la peroxydation. La vitamine E (200 mg/kg/j) et la pyridoxamine (650 mg/kg/j) permettent d'inhiber significativement l'accumulation de ces produits, protégeant ainsi le rein<sup>124</sup>.

D'autre part, la synthèse de NO dans l'endothélium vasculaire rénal est perturbée<sup>125</sup>. Chez des rats diabétiques, l'apport de vitamine E ralentit la baisse de production de NO<sup>125</sup>.

La diméthylarginine asymétrique (ADMA) est un inhibiteur de la synthèse de NO dans l'endothélium, elle est élevée dans les maladies chroniques du rein. Chez les diabétiques de type 2, insuffisants rénaux sévères (clairance à la créatinine inférieure à 30 mL/min), l'ADMA est plus élevée comparativement aux sujets sains ( $p < 0.001$ )<sup>126</sup>. Mais l'apport de vitamine E (800 UI par jour pendant 8 semaines) a permis de faire baisser l'ADMA de 23 % ( $p < 0.001$ ), ce qui signifie une meilleure production de NO dans l'endothélium rénal<sup>126</sup>.

Par ailleurs, on retrouve, chez les diabétiques atteints de néphropathie, une activation importante de la protéine kinase C puisque son activité est de 10.1 +/- 1.4 pmol/min/mg de protéine chez les diabétiques atteints de néphropathie alors qu'elle n'est que de 6.8 +/- 0.8 chez les diabétiques sans néphropathie et de 6.3 +/- 0.5 chez les non diabétiques<sup>127</sup>. Une étude sur des rats diabétiques montre que l'apport de vitamine E (20 mg/kg/j pendant 8 semaines) permet de limiter l'activation de la protéine kinase C<sup>125</sup>.

La voie du diacylglycérol est également activée puisqu'on le retrouve en quantité supérieure chez les diabétiques atteints de néphropathie<sup>127</sup>.

Par ailleurs, la clairance à la créatinine d'un groupe de diabétiques de type 1, avec plus de 10 ans d'ancienneté, était légèrement supérieure à celle du groupe contrôle. L'apport de vitamine E à forte dose (1 800 UI/jour pendant 8 mois) a permis de la normaliser ( $p = 0.039$ )<sup>104</sup>.

Ces résultats sont retrouvés également chez des rats puisque la vitamine E (20 mg/kg/j pendant 8 semaines) permet une amélioration de la clairance à la créatinine<sup>125</sup>.

La vitamine E présente donc un intérêt puisqu'elle améliore la clairance à la créatinine, facteur qui indique l'état fonctionnel des reins.

Enfin, l'augmentation de l'albumine est un facteur qui permet de suivre la progression de la néphropathie. Chez des diabétiques de type 2, l'apport combiné de vitamines C (1250 mg par jour) et E (680 UI par jour) pendant 4 semaines a permis de faire diminuer l'albuminurie de 19% chez les diabétiques ( $p = 0.04$ )<sup>128</sup>.

TROISIEME PARTIE :

DISCUSSION

D'une façon générale, l'alimentation joue un rôle prépondérant dans la maladie diabétique. Chez les diabétiques de type 2 surtout, les apports excessifs en sucres et en graisses sont un des principaux facteurs de risque de la maladie. Chez les diabétiques insulino-dépendants, les apports de sucres rapides et lents doivent être contrôlés pour éviter les hyperglycémies qui conduisent aux complications.

Le programme national nutrition santé (PNNS), instauré par le gouvernement pour la période 2001 à 2005, préconise de manger des fruits et légumes, au moins 5 par jour, pour leurs vitamines, minéraux et fibres<sup>129</sup>; ainsi que des poissons, notamment des poissons gras pour leurs apports en acides gras essentiels, 2 fois par semaine, ils aident à lutter contre les complications cardiovasculaires. Ces recommandations sont d'autant plus efficaces si elles sont associées à des exercices physiques.

Chez les diabétiques, il faut conseiller surtout un apport régulier de sucres lents, en quantité raisonnable et éviter autant que possible les apports excessifs de sucres rapides. Pour les diabétiques de type 2 plus particulièrement, les apports de lipides devront être également contrôlés car ils contribuent à l'insulinorésistance périphérique.

En résumé, il faut une alimentation équilibrée et variée mais surtout adaptée à la pathologie diabétique.

Nous allons voir comment les vitamines, en complément de ce régime, peuvent jouer un rôle dans la prévention et le traitement du diabète.

## **1. Des résultats encourageants**

### **1.1 Diabète de type 1**

Le diabète de type 1 est une maladie en constante progression (+3% par an en moyenne) ce qui représentait environ 150 000 diabétiques de type 1 en France en 2002<sup>3</sup>.

C'est une maladie d'origine auto-immune qui est précédée par une augmentation d'auto anticorps (anti îlots, anti GAD, anti insuline et anti IA<sub>2</sub>).

### 1.1.1. Vitamine D

La vitamine D est une vitamine capable d'interagir avec le système immunitaire pour prévenir les réactions d'auto-immunité dirigées contre les cellules  $\beta$  pancréatiques, c'est pourquoi son administration précoce durant la grossesse et la petite enfance semble bénéfique dans la prévention du diabète de type 1. Les études menées en Scandinavie montrent bien que l'apport de doses régulières et adéquates durant la première année de vie des enfants permet une baisse de l'incidence du diabète de type 1 par rapport à ceux qui n'ont pas reçu de vitamine D (24/100 000 *versus* 204/100 000)<sup>21</sup>.

Les résultats expérimentaux sur les souris sont également intéressants puisqu'il a été prouvé que l'administration de vitamine D prévient l'apparition du diabète<sup>30,31</sup>, chimiquement induit.

Le mécanisme d'action de la vitamine D n'est pas encore entièrement élucidé mais il semble qu'elle agisse en limitant l'expression de lymphocytes (CD<sub>40</sub>, CD<sub>80</sub>, CD<sub>86</sub>) et d'interleukines (IL 12), entre autre, empêchant ainsi l'infiltration des cellules  $\beta$  et l'apparition du diabète.

L'utilisation de vitamine D est donc recommandée pendant la grossesse pour des femmes dont la production endogène et les apports exogènes sont jugés insuffisants. C'est le cas dans les pays scandinaves où les femmes enceintes reçoivent une supplémentation pour pallier au manque de soleil.

En France, la vitamine D est peu utilisée durant la grossesse car elle a des effets tératogènes à forte dose, lors d'administration répétée de 600 000 UI<sup>10</sup>. Elle est cependant recommandée au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre quelle que soit la saison en complément quotidien (400 UI par jour) ou en prise unique(100 000 UI)<sup>130</sup>. La limite de sécurité est fixée à 1 000 UI/j, il s'agit des doses de vitamine qui sont consommées en plus de l'alimentation et de la production endogène. Cependant, en France, très peu de compléments alimentaires pour la grossesse contiennent de la vitamine D, il s'agit notamment de GYNEFAM<sup>®131</sup> et ELEVIT<sup>®131</sup>.

De plus, on estime que l'exposition des bras et du visage pendant 15 à 30 minutes par jour suffit à produire la vitamine D nécessaire à un adulte sain, si l'intensité du rayonnement UV est optimale<sup>10</sup>. Mais chez les femmes enceintes, les besoins sont augmentés, 400 UI/J au lieu de 200 UI/j habituellement et les apports alimentaires ainsi

que la production endogène sont nettement insuffisants. En effet, on estime dans la population française que les apports alimentaires spontanés en vitamine D sont inférieurs de 50% aux ANC pour la moitié de la population et 25% des femmes présenteraient même des taux biochimiques déficients selon l'étude ESVITAF<sup>9</sup>. Quant à la production endogène de vitamine D par les femmes enceintes, elle est forcément limitée car il est déconseillé à toute femme enceinte de s'exposer au soleil pour éviter l'apparition du masque de grossesse.

L'utilisation de la vitamine D est par contre beaucoup plus importante au cours de la petite enfance dans l'indication de la prévention du rachitisme. Il existe d'ailleurs de nombreuses spécialités contenant soit uniquement de la vitamine D (Uvedose<sup>®</sup>, Zyma D<sub>2</sub><sup>®</sup>, Uvesterol<sup>®</sup> ...) <sup>131</sup> soit sous forme de complexes vitaminés (Mégatone Baby<sup>®</sup>, Mégatone Junior<sup>®</sup>, Kid'ours<sup>®</sup>...) (Annexes 2, 3, 4).

### 1.1.2. Nicotinamide

Le nicotinamide semble également intéressant pour la prévention du diabète de type 1 mais uniquement chez des enfants porteurs d'anticorps anti-îlots. En effet les résultats montrent une baisse de l'incidence du diabète chez des enfants à risque porteurs de ces anticorps. Le nicotinamide agit en inhibant une enzyme, principalement la PARP, qui contrôle la première phase de l'apoptose des cellules  $\beta$  pancréatiques<sup>49</sup>.

Le nicotinamide, bien qu'il soit présent dans de nombreux aliments, est insuffisamment consommé puisque la moitié des sujets étudiés dans l'enquête Bourgogne recevait moins de 80% des ANC en vitamine PP<sup>9</sup>. Mais il peut être synthétisé, comme la vitamine D, de façon endogène, à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel. La production endogène de vitamine PP est faible, elle est estimée à 1/60 de la quantité de tryptophane contenu dans l'alimentation. L'apport alimentaire de tryptophane est d'environ 60 mg par jour ce qui permet une synthèse de 1 mg de nicotinamide, soit environ 7% des ANC en vitamine PP pour un adulte, en moyenne, car il y a des variations considérables. Ce n'est donc pas suffisant pour obtenir un taux optimal en niacine mais ce mécanisme de production endogène permet de lutter contre les carences si le tryptophane est présent en quantité suffisante dans l'alimentation.

D'autre part, le nicotinamide est atoxique par voie orale, c'est pourquoi il peut être

conseillé en complément chez des sujets à risque même si les anticorps anti-îlots n'ont pas été mesurés.

### 1.1.3. Autres vitamines

Chez les diabétiques de type 1, certaines vitamines peuvent présenter des particularités:

- les taux plasmatiques de vitamine A sont inférieurs à la normale dans certaines études<sup>16</sup>,
- les besoins en vitamine C sont augmentés chez les diabétiques car le taux de vitamine C tissulaire est inversement proportionnel au degré d'hyperglycémie<sup>15</sup> et les apports alimentaires de la population générale sont insuffisants<sup>9</sup>,
- les taux plasmatiques de vitamine E sont généralement inférieurs à ceux des sujets sains<sup>14</sup> et les apports sont insuffisants pour la population générale<sup>9</sup>,
- le métabolisme de la vitamine B<sub>2</sub> est également perturbé, il y a une augmentation de la sécrétion urinaire et une baisse de la concentration intraérythrocytaire<sup>11</sup>,
- l'absorption digestive de la thiamine est altérée chez le diabétique de type 1<sup>9</sup> et les apports alimentaires de la population générale sont également insuffisants<sup>9</sup>.

Les vitamines antioxydantes se sont révélées particulièrement bénéfiques lors du déclenchement de la maladie diabétique. En effet, c'est un moment où le système antioxydant est débordé par la surproduction de radicaux libres du à l'hyperglycémie. Un mélange de vitamines antioxydantes (A, E et C) permet de limiter les altérations puisque l'on observe un allongement et une meilleure qualité de la lune de miel qui suit le diagnostic de la maladie<sup>51</sup>.

D'autre part, dans la population générale, les apports en vitamines PP, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, et D sont souvent inférieurs aux ANC<sup>9</sup>. Il serait intéressant d'ajouter aux vitamines présentant un intérêt dans la prévention du diabète de type 1, celles qui ne sont pas suffisamment consommées par la population française, afin d'obtenir un effet optimal pour la santé.

## 1.2 Diabète de type 2

C'est une véritable épidémie qui est en train de se propager au niveau mondial. En l'an 2000, l'OMS estimait à 177 millions le nombre de diabétiques de type 2 dans le monde, ce chiffre devrait être multiplié par 2 d'ici 2025<sup>7</sup>.

Les excès alimentaires en sont pour une grande partie responsables, car ils provoquent la formation de quantité excessive de radicaux libres que les systèmes antioxydants ne peuvent pas contenir, entraînant un déséquilibre de la balance redox et contribuant à l'insulinorésistance périphérique..

### 1.2.1. Vitamine E

Les taux plasmatiques d' $\alpha$ -tocophérol des diabétiques de type 2 sont fréquemment inférieurs à la normale. Il a d'ailleurs été mis en évidence qu'une baisse de  $1 \mu\text{mol.L}^{-1}$  de la concentration plasmatique en  $\alpha$  tocophérol induisait une hausse de 22% du risque de diabète de type 2<sup>67</sup>. Le taux plasmatique d' $\alpha$  tocophérol est donc un facteur de risque du diabète de type 2 lorsqu'il est bas.

Mais on constate par ailleurs que la supplémentation d'adultes non diabétiques par l' $\alpha$  tocophérol ne protège pas du diabète<sup>63</sup>. Une prévention est observée pour les personnes qui enrichissent naturellement leur alimentation en vitamine E, ce qui semble indiquer que ce qui est bénéfique ce n'est pas seulement la vitamine E mais la diversification de l'alimentation.

La vitamine E est présente en quantité dans les huiles végétales, première source de vitamine E. Le remplacement des matières grasses animales par ces huiles peut expliquer en partie ce bénéfice. De plus, la deuxième source de vitamine E est représentée par les fruits et légumes qui doivent être consommés en quantité dans une alimentation équilibrée. Une simple amélioration de la qualité nutritionnelle de l'alimentation peut donc combler les besoins en vitamine E.

Cependant, certains résultats montrent des effets bénéfiques de la vitamine E sur le diabète de type 2. En effet, plus le taux d' $\alpha$  tocophérol est élevé, plus la glycémie à jeun est faible<sup>69, 70</sup>.

La vitamine E est antioxydante, elle lutte contre les radicaux libres et contribue à

l'équilibre de la balance redox cellulaire. Elle agit également en freinant la suractivation de la protéine kinase C, induite par l'hyperglycémie, et entraînant à long terme des dommages vasculaires et nerveux.

Enfin, la vitamine E permet de lutter contre l'anomalie lipidique très souvent associée au diabète de type 2 en diminuant les triglycérides, les acides gras libres, le cholestérol total et les LDL<sup>69</sup>.

La vitamine E en complément ne présente donc pas d'intérêt en prévention du diabète de type 2, il faut plutôt recommander une alimentation variée et équilibrée. Par contre, elle est vraiment bénéfique tout au long de la maladie puisqu'elle permet une augmentation de la sécrétion d'insuline<sup>70</sup> et une amélioration du profil lipidique du diabétique<sup>69</sup>.

Les apports alimentaires en vitamine E sont souvent inférieurs aux ANC (12 mg ou 18 UI par jour pour un adulte), 30 % de la population consomme moins de 2/3 des ANC soit 8 mg par jour.

De plus, la vitamine E est très peu toxique, c'est pourquoi, en plus d'un régime varié et équilibré, on peut quand même conseiller un complément alimentaire contenant de la vitamine E chez le diabétique de type 2.

### 1.2.2. Vitamine A

Même si les résultats ne montrent pas de différence au niveau plasmatique des concentrations en vitamine A entre des diabétiques de type 2 et des sujets sains<sup>18</sup>, il existe un lien entre la vitamine A et la sécrétion insulinaire.

En effet, l'acide rétinoïque est capable d'augmenter la sécrétion d'insuline dans des cultures cellulaires<sup>75</sup>. Mais les apports complémentaires en vitamine A chez l'homme ne se sont pas montrés bénéfiques.

Par ailleurs, selon les études épidémiologiques, les apports en vitamine A, en France sont conformes aux ANC, ce qui indique que l'apport complémentaire en vitamine A n'est pas nécessaire pour prévenir le diabète de type 2.

### **1.3 Les complications du diabète**

Les complications du diabète sont variées et handicapantes (cardiovasculaires, amputation des membres inférieurs, rétinopathies, néphropathies ou neuropathies), elles représentent un problème majeur en terme de coût pour la santé publique.

#### **1.3.1. Hyperglycémie**

L'hyperglycémie est directement responsable de ces complications, lorsque le diabète n'est pas bien équilibré, les sucres s'accumulent et provoquent des dommages tissulaires (yeux, reins, vaisseaux, nerfs...).

L'hyperglycémie entraîne notamment une accumulation de sorbitol dans les érythrocytes. L'apport de vitamine C dans des cultures cellulaires<sup>79</sup> mais aussi chez l'homme<sup>79</sup> (500 mg/jour chez les non diabétiques et 100, 600 ou 2 000 mg/jour chez les diabétiques), a permis de faire baisser le sorbitol intraérythrocytaire. La vitamine C agit comme un inhibiteur de l'aldose réductase, enzyme qui catalyse la réaction de formation du sorbitol<sup>80</sup>.

La dose utilisée est supérieure aux ANC (110 mg/jour) pour 2 des tests effectués, mais on constate également que la dose de 100 mg par jour est aussi efficace. De plus, on sait que les besoins en vitamine C sont augmentés chez les diabétiques à cause de l'augmentation du stress oxydant.

La limite de sécurité se situe à 1 000 mg par jour pour éviter que la vitamine C ne devienne pro-oxydante<sup>132</sup>. C'est pourquoi, il ne faut pas proposer de doses supérieures à la limite de sécurité et éviter la prise conjointe de fer.

#### **1.3.2. Risque cardio-vasculaire**

##### **➤ Vitamine E**

Le risque cardiovasculaire est lié à l'anomalie lipidique, fréquemment présente chez les diabétiques de type 2. La vitamine E permet une amélioration des paramètres lipidiques grâce à un enrichissement des LDL en vitamine E, ce qui permet une meilleure résistance à l'oxydation<sup>85</sup>.

D'autre part, une carence en vitamine E est responsable expérimentalement d'effets

néfastes sur l'endothélium vasculaire. En effet, des produits normalement vasorelaxants entraînent une vasoconstriction<sup>91</sup>, en cas de carence en vitamine E. Cependant l'apport complémentaire de vitamine E ne permet pas d'améliorer la vasodilatation endothéliale.

Par ailleurs, la vitamine E a des effets bénéfiques sur les marqueurs de l'inflammation. Chez les diabétiques de type 2, elle empêche la surproduction par les monocytes d'interleukines 1 $\beta$  (proinflammatoire et proathérogène)<sup>81</sup> et d'IL 6 proinflammatoire<sup>88</sup>. La vitamine E limite également l'activation de la protéine C réactive<sup>88</sup> et la tendance à l'adhésion des monocytes<sup>81</sup>. Ces résultats sont obtenus avec des doses de vitamine E de 1 200 UI ou 800 mg par jour pendant 3 mois, ce qui est nettement supérieur aux ANC (18 UI ou 12 mg par jour).

La vitamine E pourrait également prévenir la glycation protéique chez des diabétiques de type 1 en inhibant la réaction de Maillard, première étape de la glycation<sup>100</sup>. Cet effet serait dose dépendant car le meilleur résultat a été obtenu avec la plus forte dose: 1 200 UI par jour.

Enfin, chez des diabétiques de type 2, la supplémentation en vitamine E entraîne une baisse des marqueurs de la thrombose (PAI-1 et P-selectine) habituellement élevés chez ces sujets à risque. Ces résultats sont également obtenus après un traitement de 1 200 UI de vitamine E par jour pendant 3 mois<sup>101</sup>.

Les résultats positifs sur les fonctions cardiovasculaires sont obtenus à des doses nettement supérieures aux ANC mais la vitamine E, même à des doses allant jusqu'à 1 000 mg par jour pendant des périodes prolongées (plusieurs mois ou années) s'est avérée sans danger<sup>10</sup>. Il y a cependant une étude qui a rapporté une augmentation non significative des accidents hémorragiques cérébraux, pour des doses de 50 mg par jour après 6 ans. Il est donc recommandé d'éviter les fortes doses de vitamine E chez les individus traités par anti-vitamine K. La limite de sécurité est fixée à 40 mg par jour.

Par ailleurs, les apports alimentaires sont inférieurs aux ANC, 30 % de la population consomme moins de 2/3 des ANC soit 8 mg de vitamine E par jour. Il faut orienter l'alimentation vers la consommation de vitamine E en augmentant la consommation d'huiles végétales en remplacement des matières grasses animales et de légumes riches en vitamine E tels que les épinards, les brocolis, les poivrons, les tomates...

### ➤ **Vitamine C**

Les diabétiques de type 2 ont une pression artérielle supérieure à celle de la population générale<sup>96</sup>. Cette hypertension est un facteur de risque cardiovasculaire important.

Un apport de vitamine C de 500 mg par jour pendant 4 semaines a permis de restaurer une tension artérielle semblable à celle du groupe contrôle et a également permis une amélioration de la compliance artérielle<sup>97</sup>.

Ces effets s'additionnent aux propriétés antioxydantes protectrices de la vitamine C.

### ➤ **Vitamines antioxydantes**

L'association de plusieurs vitamines antioxydantes (A, C et E) permet également une protection des LDL puisque ce mélange antioxydant entraîne un allongement du temps d'oxydation des LDL par le cuivre, une baisse des TBARS et des diènes conjugués<sup>86</sup>.

D'autre part, une supplémentation en vitamine E (800 UI par jour) et C (1 000 mg par jour) pendant 6 mois permet une amélioration de la vasorelaxation liée à l'endothélium, c'est à dire médiée par le NO chez les diabétiques de type 1<sup>89</sup>.

Les vitamines antioxydantes constituent la base de la supplémentation du diabétique. Elles luttent contre le stress oxydant et limitent les dégâts à tous les niveaux (nerfs, vaisseaux, yeux, reins...).

### ➤ **Thiamine**

La thiamine permet également de lutter contre les effets délétères de l'hyperglycémie au niveau de l'endothélium vasculaire. En effet, la thiamine restaure la migration des cellules endothéliales et limite la sécrétion du facteur Von Willebrand (marqueur des dommages causés aux cellules endothéliales)<sup>95</sup>. Cependant ces résultats n'ont été observés que sur des cultures cellulaires, ce qui ne permet pas encore d'extrapoler à l'homme.

Par ailleurs, on sait que l'absorption digestive de la thiamine est perturbée chez les diabétiques de type 1<sup>9</sup> et que les apports dans la population générale sont insuffisants ; chez 30 à 50 % des femmes, ils sont inférieurs aux 2/3 des ANC<sup>9</sup>. De plus, la thiamine est atoxique car les quantités administrées en excès sont très facilement éliminées par les reins. C'est pourquoi il pourrait être intéressant de la proposer en complément aux

diabétiques.

### 1.3.3. Rétinopathie

Comme au niveau du reste de l'organisme, les systèmes antioxydants du diabétiques sont débordés par le stress oxydant. Des vitamines antioxydantes sont recommandées pour lutter contre ce phénomène. L'association des vitamines A, E et C freine l'activation de la caspase 3, enzyme de l'apoptose au niveau rétinien<sup>110</sup>, limitant ainsi la progression de la rétinopathie diabétique. De plus, l'association des vitamines C et E est responsable d'une baisse du stress oxydant au niveau du cristallin<sup>112</sup>, ce qui freine l'apparition de la cataracte chez les diabétiques. La vitamine E seule, à forte dose, permet également d'améliorer la circulation rétinienne<sup>104</sup>.

Les vitamines antioxydantes sont déjà contenues dans des compléments alimentaires à visée oculaire, souvent en association avec d'autres composés antioxydants (sélénium, cuivre, zinc...). Mais il y a une grande variété dans la composition et le dosage de ces compléments alimentaires qui ne les rend pas tous suffisants dans la prévention de la rétinopathie diabétique.

D'autres vitamines peuvent également présenter des avantages en prévention de la rétinopathie diabétique, il s'agit de la pyridoxamine, de la vitamine D et de la benfothiamine, celles ci sont absentes des compléments alimentaires à visée oculaire.

La pyridoxamine protège les microvaisseaux rétiniens et limite la formation des produits finaux de la glycation et de la peroxydation au niveau oculaire chez des rats<sup>111</sup>, l'apport complémentaire en pyridoxamine pourrait donc contribuer à retarder l'apparition de la rétinopathie.

Bien que la vitamine B<sub>6</sub> soit présente dans le plupart des aliments, ce sont les viandes et les poissons qui en constituent la première source. Les apports en vitamine B<sub>6</sub> sont inférieurs aux ANC pour plus de 25% des hommes et des femmes suivis lors de l'étude SU.VI.MAX.

D'autre part, la concentration plasmatique en 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> est inversement proportionnelle à la sévérité de la rétinopathie<sup>113</sup>. On peut alors supposer que l'apport complémentaire de vitamine D présenterait un intérêt en prévention de cette pathologie.

Enfin, la benfothiamine, dérivé lipophile de la thiamine, plus efficace que son homologue hydrophile, permet de bloquer 3 des principales voies qui conduisent de l'hyperglycémie aux dommages vasculaires<sup>114</sup>. Elle pourrait donc présenter un intérêt dans la prévention de la rétinopathie car les yeux sont très sensibles à la vascularisation.

#### 1.3.4. Neuropathie

Il existe plusieurs vitamines qui présentent un intérêt dans la prévention de la neuropathie diabétique :

- le nicotinamide permet la normalisation de la production d'énergie (NAD) et du métabolisme lipidique au niveau nerveux (normalisation de la peroxydation)<sup>116</sup>,
- la benfothiamine restaure la vitesse de conduction nerveuse chez des rats, après 6 mois de traitement, elle permet également une inhibition de la production de produits finaux de la glycation<sup>117</sup>,
- la vitamine E, à forte dose (900 mg par jour pendant 6 mois), lutte contre le stress oxydant et permet l'amélioration de 2 des paramètres électrophysiologiques testés lors d'une étude, chez l'homme<sup>120</sup>,
- l'acide rétinoïque, forme acide du rétinol, permet de restaurer, chez des souris diabétiques, la production du facteur de croissance nerveux qui est fortement perturbée au cours de la maladie<sup>121</sup>.

Les apports alimentaires en vitamine PP, B<sub>1</sub> et E sont souvent insuffisants dans la population générale. Les concentrations plasmatiques en vitamine A peuvent se révéler inférieures à la normale chez les diabétiques<sup>16,17</sup> et cela même si les apports sont jugés satisfaisants pour couvrir les besoins de la population générale. C'est pourquoi, il pourrait être intéressant de proposer un complexe vitaminique composé de ces 4 vitamines en prévention de la neuropathie diabétique.

Enfin, la vitamine B<sub>12</sub>, en complément, par un mécanisme encore inexpliqué, améliore les symptômes de la neuropathie diabétique, elle peut donc être conseillée non pas en prévention mais dans le traitement de la neuropathie diabétique<sup>122</sup>.

En pratique, l'alimentation lorsqu'elle est carnée, apporte suffisamment de vitamine B<sub>12</sub> car elle est exclusivement contenue dans les produits animaux. Le risque de déficience

peut être rencontré chez un diabétique végétarien ou végétalien.

Mais en cas de neuropathie diabétique, le complément en vitamine B<sub>12</sub> peut être proposé même en cas d'alimentation carnée.

### 1.3.5. Néphropathie

La vitamine E est la plus étudiée dans la protection rénale.

Elle permet, en association avec la pyridoxamine, à forte dose, une diminution de l'accumulation des produits finaux de la glycation et de la peroxydation au niveau rénal<sup>124</sup>. Elle limite également la suractivation de la protéine kinase C<sup>125</sup>. La vitamine E ralentit aussi la baisse de production de la synthèse de NO en limitant la production d'ADMA, inhibiteur de la synthèse de NO<sup>126</sup>.

Toutes ces actions combinées permettent une normalisation de la clairance à la créatinine, lors d'un traitement de 8 mois (1 800 UI par jour)<sup>104</sup> chez des sujets ayant une légère augmentation de la clairance et une baisse de l'albuminurie, constatée après seulement 4 semaines de traitement avec l'association des vitamines E (680 UI par jour) et C (1 250 mg par jour)<sup>128</sup>.

La vitamine E, à dose supranutritionnelle, peut donc se présenter comme un protecteur de la fonction rénale chez le diabétique.

## **2. Des compléments alimentaires spécifiques**

Une définition des compléments alimentaires est proposée par un arrêté du 14 octobre 1997, il s'agit des "*produits destinés à être ingérés en complément de l'alimentation courante, à l'exclusion des aliments destinés à une alimentation particulière et des médicaments, afin de pallier l'insuffisance réelle ou supposée des apports journaliers*"<sup>10</sup>.

La base de tous les compléments alimentaires mis sur le marché devrait prendre en compte les résultats des études épidémiologiques à grande échelle et limiter l'utilisation des vitamines à celles dont les apports alimentaires ne suffisent pas pour couvrir les ANC.

En effet, certaines vitamines sont consommées en quantité suffisante par la population générale et ne devraient pas être employées dans les compléments alimentaires, il s'agit des vitamines A, B<sub>2</sub>, B<sub>8</sub> et B<sub>12</sub> (pour une alimentation carnée). Mais la vitamine A, par exemple, peut quand même être utilisée pour ses bienfaits au niveau oculaire.

D'autres vitamines sont très rarement étudiées et les résultats manquent comme pour la vitamine B<sub>5</sub>, par exemple.

Nous allons voir quelles vitamines, présentant un intérêt thérapeutique, peuvent être incluses dans des formules spéciales pour diabétiques.

### **2.1 Prévention du diabète de type 1**

#### **2.1.1. Population à traiter**

La population à traiter est très difficile à définir car il n'y a pas de caractéristiques physiques particulières et une très faible part d'hérédité, moins de 10 %. Le traitement préventif par des vitamines peut être envisagé pour des jumeaux homozygotes, le risque de développer un diabète de type 1 est estimé entre 30 et 40% si l'un des jumeaux est atteint. Il peut également être envisagé lorsqu'il y a un enfant qui est atteint dans une fratrie, jusqu'à 15 % de risque s'ils ont le même système HLA que le diabétique, ainsi que pour des enfants ayant un parent diabétique, le risque est de 4 à 5% si le père est diabétique et 2 à 3% si c'est la mère.

Etant donné que la population à traiter est difficile à cibler, on pourrait conseiller une

cure de vitamines 2 fois par an pendant l'enfance. Outre les effets bénéfiques qu'il pourrait éventuellement y avoir en prévention du diabète de type 1, ces cures seraient également intéressantes pour le développement et la croissance des enfants car même si les petits français ont accès à toutes les vitamines à travers un régime équilibré, il est parfois très difficile de leur faire accepter cette variété et notamment en ce qui concerne les légumes, source de nombreuses vitamines. Les carences alimentaires sont exceptionnelles dans notre pays mais il semble que les formes frustes de déficience soit assez fréquentes car les apports sont souvent inférieurs aux ANC.

### 2.1.2. Femme enceinte

Pour prévenir le diabète chez les enfants, la prise en charge doit se faire précocement.

C'est pourquoi la vitamine D doit être intégrée dans les compléments alimentaires de la grossesse, pour pallier l'augmentation des besoins durant cette période, les ANC de la femme enceinte sont doublés à 400 UI par jour.

La limite de sécurité est fixée à 1 000 UI par jour, en plus des apports alimentaires, ce qui est nettement inférieur aux doses toxiques. En effet, ce sont des doses répétées de 600 000 UI ou quotidiennes de 10 000 à 50 000 UI pendant la grossesse qui se sont révélées tératogènes.

Il existe cependant très peu de compléments alimentaires contenant de la vitamine D (ELEVIT<sup>®131</sup> et GYNEFAM<sup>®131</sup>). GYNEFAM<sup>®131</sup> contient 10 µg de vitamine D soit 400 UI par comprimé et ELEVIT<sup>®131</sup> contient 500 UI de cholécalciférol par comprimé, c'est une dose supérieure aux ANC, mais qui ne représente que la moitié de la limite de sécurité. Il n'y a donc pas de risque tératogène avec ces produits. Il peut donc être conseillé à des femmes enceintes qui ont des antécédents familiaux de diabète de type 1.

Dans la population française, 14 à 31% des femmes ont un coefficient d'activation de la glutathion réductase érythrocytaire (marqueur du statut biologique en vitamine B<sub>2</sub>) évocateur d'un risque élevé de déficit, selon l'étude Val de Marne<sup>9</sup>. On peut l'expliquer car les contraceptifs oraux ou l'alcool, des produits qui ne sont normalement pas consommés durant la grossesse, peuvent entraîner une baisse de ce coefficient. De plus, la vitamine B<sub>2</sub> n'est pas stockée ce qui explique la nécessité d'un apport quotidien.

Les femmes enceintes<sup>9</sup> et des enfants diabétiques<sup>11</sup> font partie des groupes à risque de

carence en vitamine B<sub>2</sub>, c'est pourquoi on peut proposer une supplémentation à la dose recommandée par les ANC pour chaque population, même si on ne connaît pas le rôle exact de la riboflavine dans le développement du diabète.

La riboflavine est une vitamine très peu toxique, il n'y a d'ailleurs pas de limite de sécurité. Elle est généralement contenue dans les différents compléments alimentaires de la grossesse, ELEVIT<sup>®131</sup> par exemple, car c'est un coenzyme nécessaire à de nombreuses réactions notamment au niveau de la chaîne respiratoire, du cycle de Krebs et du catabolisme des acides gras, de certains acides aminés et des bases puriques.

Les autres vitamines utiles dans la prévention du diabète de type 1, comme le nicotinamide ou les vitamines E et C, sont également présentes dans les compléments alimentaires de la grossesse pour permettre une croissance optimale de l'enfant.

En général, ces compléments sont prescrits et consommés avec observance par les femmes enceintes.

Ces compléments alimentaires sont indiqués tout au long de la grossesse voir même avant, en prévision.

### 2.1.3. Enfance

Les apports en vitamine D durant la petite enfance sont en général bien observés, en prévention du rachitisme. Mais il serait intéressant de les prolonger jusqu'à l'adolescence. C'est parfois le cas, pour des enfants qui semblent chétifs mais ce principe devrait être étendu aux enfants à risque par rapport au diabète de type 1. Il s'agit essentiellement des enfants ayant des antécédents familiaux, même si l'hérédité n'est présente que chez 10% des diabétiques de type 1.

La dose employée doit correspondre aux ANC, ils sont plus importants jusqu'à 3 ans (400 UI par jour) puis diminuent après (200 UI par jour). Les apports alimentaires sont insuffisants pour la population générale, car des personnes normalement exposées au soleil, ne produisent de façon endogène que 50 à 70 % des apports quotidiens<sup>10</sup>. Mais il ne faut pas exposer des enfants de moins de 3 ans aux rayons du soleil, c'est pourquoi il faut apporter la totalité de la dose recommandée, 400 UI par jour, soit par le biais de formules à donner quotidiennement, Uvestérol<sup>®131</sup>, par exemple, soit par des doses

massives à donner tous les trimestres (Uvedose<sup>®131</sup>) ou tous les semestres (Zyma D2<sup>®131</sup>).

Il faut noter par ailleurs que certains produits alimentaires sont enrichis en vitamine D, c'est le cas des laits pour nourrisson ainsi que les laits de suite (Guigoz<sup>®131</sup>, Gallia<sup>®131</sup>...). Depuis quelque temps, on trouve également des produits de consommation courante, comme le lait ou certains produits laitiers frais enrichis, ceci est possible depuis un avis favorable du conseil supérieur d'hygiène publique de France ou CSHPF, datant d'octobre 1998<sup>10</sup>. Mais en France, les industriels ne peuvent pas, de leur propre chef, enrichir des aliments courants car cela est interdit. Les enrichissements alimentaires sont très réglementés et, en pratique, il y en a très peu, le plus fréquent est l'enrichissement du sel de table en iode. Dans certains autres pays comme les Etats-Unis, les laits de grande consommation sont systématiquement enrichis en vitamine D<sup>10</sup> ainsi que d'autres aliments.

La vitamine B<sub>2</sub> peut également être associée à la vitamine D, la dose recommandée varie de 0.8 à 1.6 mg par jour au cours de l'enfance. Les produits laitiers, les viandes et le poisson sont les sources principales de vitamine B<sub>2</sub>. Il ne s'agit pourtant pas des aliments les plus riches (foie, fromages, oeufs, champignons) mais ils sont consommés en plus grande quantité.

Par ailleurs, le nicotinamide a présenté des bénéfices en prévention du diabète de type 1 chez des enfants à risque, porteurs d'anticorps anti-îlots. Un dépistage de masse de ces anticorps n'est pas envisageable mais les apports alimentaires sont insuffisants pour plus de la moitié des français qui consomment moins de 80% des ANC<sup>9</sup>. Les ANC des enfants varient entre 6 et 13 mg par jour, c'est pourquoi on peut proposer des compléments avec plusieurs dosages adaptés à chaque âge. Il faut également conseiller une alimentation contenant du nicotinamide, la principale source étant les viandes et les poissons.

La vitamine E peut être également associée dans ce complément alimentaire car un taux sérique d' $\alpha$  tocophérol bas est associé à un risque plus grand de développer un diabète de type 1<sup>55</sup>. De plus, les apports de la population générale sont inférieurs aux ANC, plus de 30% des adultes français consomment moins de 66% des ANC en vitamine E. Par

ailleurs, la toxicité de la vitamine E est faible. Les ANC des enfants varient de 6 à 12 mg par jour selon l'âge. Comme précédemment, le dosage proposé sera adapté à chaque âge. L'alimentation devra contenir une consommation régulière de légumes riches en vitamine E (épinards, brocolis, poivron, tomates...) et le remplacement des matières grasses animales par des huiles végétales<sup>10</sup>.

Enfin, on peut ajouter les vitamines A, B<sub>2</sub> et C dont le métabolisme est perturbé par le diabète de type 1, à des doses adaptées à chaque âge, en association à une alimentation équilibrée.

#### 2.1.4. Adultes

Le diabète de type 1 apparaît surtout avant 18 ans mais il y a un deuxième pic d'incidence vers 30 ans (Figure 1). C'est pourquoi, les cures vitaminiques peuvent également être proposées après l'adolescence.

La formule serait la même que celle des adolescents mais avec des dosages adaptés en vitamines A, B<sub>2</sub>, PP, C, D et E en prévention du diabète et d'autres vitamines que les français, en général, ne consomment pas assez pour obtenir des effets optimum sur la santé.

Vitamines	Homme	Femme
B <sub>1</sub>	1.3 mg.j <sup>-1</sup>	1.1 mg.j <sup>-1</sup>
B <sub>2</sub>	1.6 mg.j <sup>-1</sup>	1.5 mg.j <sup>-1</sup>
PP	14 mg.j <sup>-1</sup>	11 mg.j <sup>-1</sup>
B <sub>6</sub>	1.8 mg.j <sup>-1</sup>	1.5 mg.j <sup>-1</sup>
B <sub>9</sub>	330 µg.j <sup>-1</sup>	300 µg.j <sup>-1</sup>
C	110 mg.j <sup>-1</sup>	110 mg.j <sup>-1</sup>
D	5 µg.j <sup>-1</sup>	5 µg.j <sup>-1</sup>
E	12 mg.j <sup>-1</sup>	12 mg.j <sup>-1</sup>

**Tableau XXXI: complément alimentaire destiné à prévenir le diabète de type 1 chez l'adulte**

### 2.1.5. Au moment du diagnostic

Au moment de la découverte du diabète de type 1, il y a une augmentation importante du stress oxydant qui ne peut pas être contenu par les systèmes antioxydants endogènes qui sont débordés. Les vitamines antioxydantes renforcent ces systèmes de défense, elles présentent un intérêt réel car elles limitent les dégâts au niveau pancréatique<sup>51</sup>. Il s'agit principalement des vitamines A, E et C. La vitamine A sera apportée sous la forme de  $\beta$  carotène chez les non-fumeurs et d'un autre caroténoïde, comme la lutéine, chez les fumeurs car certaines études ont montré des effets néfastes du  $\beta$ -carotène chez les fumeurs, qui contre indiquent le  $\beta$  carotène<sup>132</sup>. La vitamine E se trouve généralement sous forme d' $\alpha$ -tocophérol dans les compléments alimentaires.

Etant donnée la faible toxicité des vitamines E et C, on peut proposer, lors de la survenue du diabète, des compléments alimentaires contenant des doses supranutritionnelles pour ces deux vitamines et des doses respectant les ANC pour les autres vitamines. Ces vitamines peuvent être recommandées pendant une période de 3 à 6 mois après le diagnostic.

## **2.2 Prévention du diabète de type 2**

C'est une alimentation déséquilibrée, trop riche qui est essentiellement responsable de cette pathologie. Il est donc conseillé d'établir un régime adapté en accord avec un médecin nutritionniste ou une diététicienne.

Nous allons voir quelles sont les vitamines qui apportent un bénéfice dans la prévention du diabète de type 2.

### 2.2.1. Population à traiter

La population à traiter est plus facile à cibler car il y a une plus grande part d'hérédité, jusqu'à 90% pour des jumeaux homozygotes. De plus, il y a un physique du diabétique de type 2, avec une surcharge pondérale et une répartition androïde des graisses. Il y a également un âge de survenue, généralement après 40 ans, même si celui ci tend à s'abaisser.

La plupart du temps, les futurs diabétiques présentent d'autres pathologies associées, une hypertension ou une dyslipidémie par exemple. Ils peuvent être suivis et traités pour cela, ce qui peut permettre un dépistage ou au moins une surveillance plus particulière et des mesures de prévention adaptées. Cependant, il n'est pas facile de procéder à un changement des habitudes alimentaires chez un pré-diabétique qui ne se sent pas malade. Il faut donc expliquer clairement les risques encourus si le patient ne fait rien pour améliorer son alimentation et insister sur les bénéfices d'une alimentation équilibrée et d'une perte de poids qui peuvent empêcher l'apparition du diabète.

La mise en place d'un traitement préventif par des cures vitaminiques peut se faire dès que l'on constate des facteurs de risques et notamment une surcharge pondérale et que l'on met en place les autres moyens préventifs, au niveau alimentaire notamment. Ces cures peuvent être proposées 2 fois par an et cela tant qu'il y aura des facteurs de risques ou un pré-diabète avéré.

### 2.2.2. Vitamine E

Il existe un lien entre les taux plasmatiques d' $\alpha$ -tocophérol et le risque de développer un diabète de type 2, il faut donc avoir des apports alimentaires suffisants car il semble que ce soit les apports alimentaires qui influent principalement sur la concentration plasmatique d' $\alpha$  tocophérol. Cela semble d'autant plus important que les apports alimentaires sont insuffisants pour 30% de la population française.

La diversification des apports alimentaires devrait permettre de couvrir les ANC, comme nous l'avons vu précédemment en prévention du diabète de type 1.

La vitamine E présente également un intérêt considérable dans la prévention et le traitement des dyslipidémies, il existe d'ailleurs certaines spécialités à base de tocophérol qui sont remboursées par la sécurité sociale. Ce sont des médicaments hypolipémiants, ils sont indiqués à des doses supranutritionnelles (500 mg par jour) dans les hypercholestérolémies modérées, bien que leur efficacité clinique n'ait pas été apportée dans la prévention des maladies cardiovasculaires. Il s'agit par exemple du Toco 500<sup>®131</sup>, du Tocolion<sup>®131</sup>, du Tocopa<sup>®131</sup> ou de l'Ephynal<sup>®131</sup>.

### 2.2.3. Autres vitamines

Les autres vitamines antioxydantes sont également nécessaires pour lutter contre le stress oxydant qui augmente dès lors qu'il y a une hyperglycémie.

Les vitamines à surveiller plus particulièrement sont celles dont les apports sont en général inférieurs aux ANC:

- apports insuffisants en thiamine pour 30 à 50% des femmes qui consomment moins de 2/3 des ANC<sup>9</sup>, cela se traduit chez 20 % des adultes par un risque biologique de déficience en thiamine,
- la moitié des sujets de l'étude Bourgogne reçoivent entre 50 et 80 % des ANC en vitamine PP,
- pour la vitamine B<sub>6</sub>, 30 à 50% des adultes consomment moins de 2/3 des ANC, ce qui se traduit par un taux sanguin évocateur de déficience chez 10 à 20% des adultes,
- selon l'étude ESVITAF, les apports sont très insuffisants en vitamine B<sub>9</sub>, plus de 70 % des sujets consommaient moins de 50% des ANC, mais l'étude Val de Marne ne retrouvait pas ces déficits,
- la vitamine C est consommée insuffisamment par 20% des adultes (moins de 2/3 des ANC),
- les apports sont insuffisants en vitamine D pour plus de la moitié des sujets qui consomment moins de 50% des ANC, se traduisant par des taux biochimiques déficients chez 35% des femmes et 25% des hommes,
- 30% des français consomment moins de 2/3 des ANC en vitamine E.

Ainsi que les vitamines dont le métabolisme est perturbé dans le diabète de type 2 :

- certaines études retrouvent des taux plasmatiques bas en vitamine A mais pas toutes. Il y a cependant une perturbation du métabolisme de la vitamine A chez le diabétique de type 2 car la concentration en protéine de transport du rétinol (RBP) est nettement augmentée chez le diabétique de type 2 par rapport aux sujets sains,
- les besoins en vitamine C sont augmentés car l'hyperglycémie perturbe son métabolisme en diminuant sa capture par les cellules,
- les taux plasmatiques en vitamine E sont généralement inférieurs chez le diabétique de type 2 par rapport aux sujets sains.

Il faut donc insister, en prévention du diabète de type 2, sur les apports en vitamines

antioxydantes.

Vitamine	Homme	Femme
B <sub>1</sub>	1.3 mg.j <sup>-1</sup>	1.1 mg.j <sup>-1</sup>
PP	14 mg.j <sup>-1</sup>	11 mg.j <sup>-1</sup>
B <sub>6</sub>	1.8 mg.j <sup>-1</sup>	1.5 mg.j <sup>-1</sup>
B <sub>9</sub>	330 µg.j <sup>-1</sup>	300 µg.j <sup>-1</sup>
C	110 mg.j <sup>-1</sup>	110 mg.j <sup>-1</sup>
D	5 µg.j <sup>-1</sup>	5 µg.j <sup>-1</sup>
E	12 mg.j <sup>-1</sup>	12mg.j <sup>-1</sup>

NB: en cas de dyslipidémie, il est possible d'augmenter la dose de vitamine E à 500 mg.

**Tableau XXXII : complément alimentaire destiné à prévenir le diabète de type 2 chez l'adulte**

**2.3 Prévention des complications du diabète**

**2.3.1. Population à traiter**

La population à traiter est facile à déterminer, il s'agit de tous les diabétiques.

En effet, dès le déclenchement de la maladie et malgré un traitement efficace, il y a toujours des moments d'hyperglycémie puisque les traitements ne peuvent pas s'adapter aussi bien que l'organisme aux variations de la glycémie.

Des cures vitaminiques pourront être proposées comme précédemment en cure 2 fois par an ou en continu, comme traitement à part entière du diabète.

### 2.3.2. Hyperglycémie

Pour lutter contre l'hyperglycémie, la vitamine C peut être utilisée. Elle permet de réduire le sorbitol intracellulaire. La dose proposée pour cela est comprise entre 100 et 2 000 mg par jour chez les diabétiques. 100 mg par jour est déjà une dose efficace.

Mais on sait également que les besoins en vitamine C des diabétiques sont augmentés par rapport au reste de la population. De plus, il faut rappeler que la limite de sécurité de la vitamine C est de 1 000 mg par jour.

On peut donc proposer une dose de vitamine C de 500 mg par jour, supérieure aux ANC, pour répondre aux besoins spécifiques des diabétiques mais toujours inférieure à la limite de sécurité.

### 2.3.3. Risque cardiovasculaire

La prévention du risque cardiovasculaire est assurée, chez les diabétiques mais aussi chez les non diabétiques, par la vitamine E. Les principaux effets sont constatés à des doses généralement importantes, 1 200 UI soit 800 mg par jour.

Les ANC sont de 18 UI ou 12 mg par jour, et la limite de sécurité est fixée à 40 mg par jour, même si la vitamine E est très peu toxique. Cependant des doses supérieures sont possibles, mais nécessitent une surveillance médicale.

Par ailleurs, les médicaments indiqués dans la prévention du risque cardiovasculaire sont utilisés à une dose de 500 mg par jour dans les hypercholestérolémies modérées et en traitement continu.

La vitamine C quant à elle, outre ses propriétés antioxydantes, améliore l'hypertension et la compliance artérielle des diabétiques. La dose efficace est également supranutritionnelle, avec 500 mg par jour, mais cette dose est acceptable car elle est inférieure à la limite de sécurité.

L'association des 3 principales vitamines antioxydantes (A, E et C) est toujours bénéfique puisqu'elle permet une amélioration des paramètres de l'oxydation. Mais contrairement aux vitamines C et E, efficaces à des doses supranutritionnelles, la vitamine A doit être utilisée à la dose recommandée par les ANC car elle est toxique à forte dose. La limite de sécurité est fixée à 1 000 ER par jour.

Par ailleurs, la thiamine limite la migration des cellules endothéliales sur des cultures cellulaires mais elle n'a pas démontré d'effet bénéfique chez l'homme dans la prévention cardiovasculaire. Elle peut être intégrée dans un complément alimentaire, à une dose correspondant aux ANC car elle est en général insuffisamment consommée<sup>9</sup>. De plus, la thiamine est indispensable au métabolisme des sucres et notamment dans le cycle des pentoses. Les apports sont d'ailleurs dépendants des apports glucidiques et peuvent donc varier dans une même classe d'âge en fonction de l'activité physique et des apports énergétiques qui sont nécessaires à cette activité.

L'association de toutes ces vitamines, qui ont chacune des effets positifs sur divers aspects du risque cardiovasculaire, laisse espérer une addition de ces effets et un bénéfice réel dans la prévention de ce risque.

	Homme	Femme	Raison de la supplémentation
Vitamine E	500 mg	500 mg	AI + MA
Vitamine C	500 mg	500 mg	AI + MA
Vitamine A	800 ER	600 ER	MA
Vitamine B <sub>1</sub>	1.3 mg	1.1 mg	AI

AI : apports insuffisants pour la population française

MA : métabolisme altéré chez le diabétique

**Tableau XXXIII : complément alimentaire destiné à prévenir les complications cardiovasculaires chez un diabétique**

2.3.4. Rétinopathie

Les yeux sont très sensibles à l'augmentation du stress oxydant c'est pourquoi les compléments alimentaires à visée oculaire doivent contenir les vitamines A, E et C en association. Mais d'autres vitamines, comme la vitamine B<sub>1</sub>, PP ou D, ont un rôle à jouer dans la prévention de la rétinopathie diabétique. De plus, leurs apports alimentaires respectifs sont inférieurs aux ANC dans la population générale<sup>9</sup>.

Les compléments alimentaires à visée oculaire qui existent actuellement sur le marché

ne sont pas formulés spécialement pour les diabétiques. Ils sont très variés dans leur composition mais aussi au niveau des doses employées. Certains ne contiennent que de la vitamine E faiblement dosée, 20% des ANC, associée à des éléments non vitaminiques, comme de la DHA dans RETI-NAT<sup>®131</sup>. D'autres associent vitamines E et C avec de la lutéine, caroténoïde qui convient aux fumeurs, il s'agit de PRESERVISION LUTEINE<sup>®131</sup> et NUTROF F<sup>®131</sup>, comme fumeur, qui apportent 100% des apports journaliers recommandés (AJR) en vitamine E et une dose supérieure aux ANC pour la vitamine C, 200% des ANC pour PRESERVISION LUTEINE<sup>®131</sup> et 138% pour NUTROF F<sup>®131</sup>, ces vitamines sont également associées à des oligo-éléments antioxydants. Enfin, certains compléments alimentaires contiennent à la fois du  $\beta$ -carotène et les vitamines C et E, comme par exemple NUTROF<sup>®131</sup> ou PRESERVISION<sup>®131</sup>, ils apportent les mêmes quantités de vitamines C et E que les formes fumeurs avec en plus 313 ER pour PRESERVISION<sup>®131</sup> soit 39.1% des AJR et 800 ER pour NUTROF<sup>®131</sup> soit 100% des AJR pour un homme adulte. Cette liste n'est pas exhaustive, il existe une douzaine de compléments alimentaires à visée oculaire, au moins.

Les compléments alimentaires à visée oculaire ne contiennent pas de vitamines PP, B<sub>1</sub> et D, ils sont donc incomplets par rapport aux besoins spécifiques des diabétiques en prévention de la rétinopathie. De plus, les dosages varient beaucoup par rapport aux ANC. On peut supposer que les apports en vitamine A de PRESERVISION<sup>®131</sup> sont minorés à cause du risque toxique de cette vitamine. Mais il faut rappeler que la limite de sécurité est fixée en tenant compte des apports alimentaires, elle est de 1 000 ER par jour en plus de ces apports. La limite de sécurité est fixée en dessous du seuil toxique, estimé pour la vitamine A à 3 000 ER par jour ce qui représente 5 fois les ANC d'une femme adulte (600 ER par jour). Il n'y a donc pas de raison de minorer les apports en vitamine A dans les compléments alimentaires.

Les doses de vitamine C sont quant à elle supérieures aux ANC dans ces compléments alimentaires car les besoins sont augmentés chez les diabétiques. Ces doses restent inférieures à la limite de sécurité fixée à 1 000 mg de vitamine C par jour et peuvent donc être conseillées.

Les autres vitamines seront proposées à des doses conformes aux ANC pour des adultes avec éventuellement des formules spécifiques pour les hommes, les femmes ou les seniors puisque l'on sait que les besoins sont différents selon le sexe et l'âge.

	Homme	Femme	Raison de la supplémentation
Vitamine A	800 ER	600 ER	MA
Vitamine E	12 mg ou plus	12 mg ou plus	AI + MA
Vitamine C	110 mg ou plus	110 mg ou plus	AI + MA
Vitamine B <sub>1</sub>	1.3 mg	1.1 mg	AI
Vitamine PP	14 mg	11 mg	AI

AI : apports insuffisants pour la population française

MA : métabolisme altéré chez le diabétique

**Tableau XXXIV : complément alimentaire destiné à prévenir la rétinopathie diabétique**

2.3.5. Neuropathie

La neuropathie diabétique est une complication qui peut avoir de graves conséquences fonctionnelles. En effet, la perte de sensibilité qu'elle entraîne est responsable de blessures, souvent au niveau du pied, qui cicatrisent mal et peuvent s'infecter, conduisant à l'amputation dans les cas les plus graves.

L'acide rétinoïque, forme acide du rétinol, améliore la production du facteur de croissance nerveux chez des souris. Bien qu'aucun effet n'ait été prouvé chez l'homme, la vitamine A peut être intégrée dans un complément alimentaire car contrairement à la population générale, les diabétiques ont des taux circulants de rétinol altérés<sup>16</sup>.

Par ailleurs, la thiamine, sous sa forme lipophile, améliore la vitesse de conduction nerveuse chez des rats, elle n'a pas encore montré d'effet chez l'homme en prévention de la neuropathie mais les apports sont en général insuffisants<sup>17</sup>. Elle peut donc être intégrée à un complément alimentaire en prévention de la neuropathie diabétique, à une dose correspondant aux ANC.

Le nicotinamide est également bénéfique au niveau nerveux<sup>16</sup>, ses apports alimentaires sont généralement insuffisants, c'est pourquoi il peut être proposé à la dose des ANC en

prévention de la neuropathie diabétique.

Enfin, la vitamine E est la seule vitamine qui a montré une amélioration de la neuropathie diabétique chez l'homme, même si elle n'agit que sur 2 des 12 paramètres électrophysiologiques testés<sup>120</sup>, c'est encourageant. La vitamine E est utilisée ici à forte dose, 900 mg par jour. Des études complémentaires seraient nécessaires pour déterminer si une dose inférieure resterait efficace car même si la vitamine E n'est pas très toxique, sa limite de sécurité est fixée à 40 mg par jour, soit environ 22 fois moins que les doses utilisées dans cette étude. La dose proposée sera donc de 500 mg par jour car une telle dose est déjà employée dans le traitement de certaines dyslipidémies, sous surveillance médicale, cette dose est donc possible.

L'association de ces 4 vitamines pourrait permettre, par l'addition de leurs effets, une meilleure conduction nerveuse et limiter ainsi les dommages occasionnés par l'hyperglycémie sur les nerfs, conduisant probablement à un effet préventif et retardant de la neuropathie diabétique.

	Homme	Femme	Raison de la supplémentation
Vitamine A	800 ER	600 ER	MA
Vitamine B <sub>1</sub>	1.3 mg	1.1 mg	AI
Vitamine PP	14 mg	11 mg	AI
Vitamine E	500 mg	500 mg	AI + MA

AI : apports insuffisants pour la population française

MA : métabolisme altéré chez le diabétique

**Tableau XXXV : complément alimentaire destiné à prévenir la neuropathie diabétique**

La vitamine A sera apportée sous forme de lutéine, pour permettre l'utilisation d'un tel complément alimentaire par les fumeurs.

### 2.3.6. Néphropathie

Le complément alimentaire utilisé dans la prévention de la néphropathie diabétique devra forcément contenir de la vitamine E à dose supranutritionnelle, de 680 à 1 800 UI selon les études. Elle n'est pas utilisée ici pour prévenir ou combler un déficit mais pour son fort pouvoir oxydant qui limite les lésions au niveau rénal<sup>124</sup>.

La vitamine E permet une meilleure vascularisation rénale car elle améliore la production de NO par l'endothélium vasculaire<sup>126</sup>.

Les bénéfices de la vitamine E peuvent se constater au niveau clinique car elle a permis d'améliorer la clairance à la créatinine chez des diabétiques de type 1. La dose employée était très importante dans ce cas 1 800 UI par jour<sup>104</sup>.

Par ailleurs, en association avec la pyridoxamine, la vitamine E renforce les défenses antioxydantes rénales et limite l'accumulation des produits finaux de la glycation et de la peroxydation<sup>124</sup>. Les systèmes antioxydants ne sont pourtant pas défailants lors d'une néphropathie diabétique mais ils sont submergés par l'excès de stress oxydant.

De plus, la vitamine C, à forte dose (1 250 mg par jour), permet d'apporter un bénéfice au niveau rénal, en association avec la vitamine E, elle entraîne une baisse de l'albuminurie<sup>128</sup>.

On peut donc envisager un complément alimentaire contenant de la vitamine E, à dose supranutritionnelle. Des études devraient cependant être menées pour déterminer la dose minimale efficace car les doses employées ici sont très importantes et nettement supérieures à la limite de sécurité. L'association avec la vitamine C est intéressante ; elle aussi est employée à une dose supranutritionnelle et supérieure à la limite de sécurité (1 000 mg par jour).

La pyridoxamine est aussi utilisée à des doses très fortes (650 mg /kg par jour) chez des rats. Les ANC pour un homme adulte sont de 1.8 mg par jour et la limite de sécurité est fixée à 5 mg par jour car la pyridoxamine est neurotoxique. Il n'est donc pas envisageable pour cette vitamine d'appliquer cette posologie chez l'homme. Cependant, en utilisant des doses conformes aux ANC, les effets escomptés ne seront pas forcément présents.

	Homme	Femme	Raison de la supplémentation
Vitamine E	500 mg	500 mg	AI + MA
Vitamine B <sub>6</sub>	1.8 mg	1.5 mg	AI
Vitamine C	500 mg	500 mg	AI + MA

AI : apports insuffisants pour la population française

MA : métabolisme altéré chez le diabétique

La vitamine E, à la dose de 500 mg doit être administrée sous surveillance médicale.

### **Tableau XXXVI : complément alimentaire destiné à prévenir la néphropathie diabétique**

#### 2.3.7. Un complément alimentaire unique en prévention des complications du diabète

Un complément alimentaire destiné à prévenir les complications du diabète doit contenir toutes les vitamines utiles dans la prévention de toutes les complications du diabète car il n'est pas possible de déterminer à l'avance quel diabétique développera telle ou telle complication. De plus, à long terme et même si le diabète est bien contrôlé, toutes les complications apparaissent plus ou moins.

Il est possible d'intégrer dans ce complément alimentaire, les vitamines qui sont insuffisamment consommées par la population française, même si elles ne sont pas reconnues utiles à la prévention des complications du diabète car elles participent à un état de santé optimum.

Il serait également possible de combiner les compléments alimentaires utilisés en prévention du diabète de type 1 ou 2 avec ceux prévenant les complications.

Le complément alimentaire destiné au diabétiques de type 1 contiendrait, par exemple, en plus des vitamines préventives des complications, de la vitamine B<sub>2</sub>, car son métabolisme est altéré chez les diabétiques de type 1.

	Homme	1 Femme	Raison de la supplémentation
Vitamine A	800 ER	600 ER	MA
Vitamine B1	1.3 mg	1.1 mg	AI
Vitamine PP	14 mg	11 mg	AI
Vitamine B6	1.8 mg	1.5 mg	AI
Vitamine C	500 mg	500 mg	AI + MA
Vitamine E	500 mg	500 mg	AI + MA

AI : apports insuffisants pour la population française

MA : métabolisme altéré chez le diabétique

**Tableau XXXVII : complément alimentaire destiné à la prévention des complications du diabète**

La vitamine E, à la dose de 500 mg doit être administrée sous surveillance médicale.

La vitamine A sera apportée sous forme de lutéine, pour permettre l'utilisation de ce complément alimentaire par les fumeurs.

# CONCLUSION

Thèse soutenue par Véronique LEYNIER

**Intérêt nutritionnel et pharmacologique des vitamines au cours du diabète et de ses complications.**

Les vitamines présentent un intérêt chez les diabétiques de type 1 et 2 aussi bien en prévention de la maladie que des complications, souvent graves et invalidantes. Certaines vitamines semblent jouer un rôle très important dans l'apparition ou non du diabète, comme la vitamine D qui prévient l'apparition du diabète de type 1 chez de jeunes Finlandais. D'autres, ne présentant seules qu'un intérêt mineur pourraient se révéler très bénéfiques en association. Chez le diabétique de type 2, ce sont les vitamines antioxydantes qui semblent être le plus bénéfique.

Par conséquent, il serait intéressant de mener des études comprenant de nombreux sujets et sur des périodes relativement longues concernant des populations à risque de développer un diabète de type 1 ou 2, en les complétant avec les vitamines que l'on estime avoir une utilité à titre préventif. D'autres études devraient également être envisagées chez des diabétiques ayant déclarés le maladie afin de mieux estimer les bénéfices d'une supplémentation vitaminique en prévention des complications du diabète. Récemment, des travaux prometteurs ont d'ailleurs montré l'intérêt de la vitamine B<sub>1</sub> pour bloquer trois des principales voies biochimiques amenant aux complications du diabète.

Enfin, il semblerait que des éléments non vitaminiques, associés aux vitamines, pourraient présenter un intérêt en prévention du diabète et de ses complications. Il s'agit par exemple du chrome qui a un rôle important dans le métabolisme des glucides et des lipides ou d'autres oligoéléments aux propriétés antioxydantes qui sont d'ailleurs déjà employés dans des compléments alimentaires à visée oculaire, comme le zinc, le cuivre ou le sélénium.

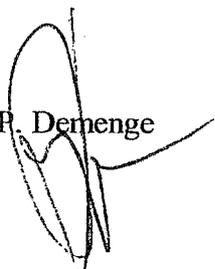
Les perspectives sont donc nombreuses en ce qui concerne l'influence de l'alimentation et des compléments nutritionnels sur l'évolution du diabète.

Vu et permis d'imprimer

Grenoble, le 12 mai 2006

Le Doyen

Pr. R. Demenge



Le président de la thèse

Dr. P. Faure



# BIBLIOGRAPHIE

---

## Bibliographie

- 1 Cours de Mme Ribuot en 3<sup>ème</sup> année dans le module d'endocrinologie (2000-2001).
- 2 <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/alfediam/mellitis.html>, consulté le 16/06/03
- 3 Cours de Mme Hininger 6<sup>ème</sup> année sur la nutrition (2003-2004).
- 4 **ONKAMO P., VAANANEN S., KARVONEN M., TUOMIELEHTO J.** Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes: the analyse of the data on published incidence trends. *Diabetologia*, 1999; 42: 1395-1403.
- 5 **KARVONEN M., JANTTI V., MUNTONI S., STABILINI M., STABILINI L., MUNTONI S; TUOMIELEHTO J.** Comparison of the seasonal pattern in the clinical onset of IDDM in Finland and Sardinia. *Diabetes care*, 1998; 21 (7): 1101-1109.
- 6 **ANDERSON J.W., GOWRI M.S., TURNER J., et al.** Antioxidant supplementation effects on Low Density Lipoprotein oxidation for individuals with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the american college of nutrition*, 1999; 18 (5): 451-461.
- 7 [http://www.who.int/health\\_topics/diabetes\\_mellitus/en/](http://www.who.int/health_topics/diabetes_mellitus/en/), consulté le 16/06/03
- 8 <http://www.joslin.harvard.edu/news/> Joslin study shows vitamin E helps reduce artery damage in diabetic eye and kidney disease. Consulté le 16/06/2003.
- 9 Les vitamines: données biochimiques, nutritionnelles et cliniques. J. LeGrusse et B. Watier, Centre d'étude et d'information sur les vitamines. Laboratoires Roche Nicolas, 1993.
- 10 Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3<sup>ème</sup> édition. AFSSA. Editions TEC et DOC, 2001.
- 11 **KODENTSOVA V.M, VRZHESINSKAIA O.A, SOKOL'NIKOV A.A, ALEKSEEVA I.A, SPIRICHEV V.B.** Metabolism of riboflavin and B group vitamins functionally bound to it in insulin-dependant diabetes mellitus. *Voprosy meditsinkoi khimii*, 1993; 39 (5): 33-36.
- 12 **MERZOUK S., HICHAMI A., MADANI S., MERZOUK H., BERROUIGUET A.Y., PROST J., MOUTAIROU K., CHABANE-SARI N., KHAN N.A.** Antioxidant status and levels of different vitamins determined by high performance liquid chromatography in diabetic subjects with multiple complications. *General physiology and biophysics*, 2003; 22(1):15-27.

- 
- 13 **KODENTSOVA V.M., PUSTOGRAEV N.N., VRZNESINKALA O.A., KHARITONCNIK L.A., PEREVERZEVA O.G., IAKUSHINA L.M., TROFIMENKO L.S., SPIRICHEV V.B.** Comparaison of metabolism of water-soluble vitamins in healthy children and in children with insulin-dependent diabetes mellitus depending upon the level of vitamins in the diet. *Voprosy meditsinkoi khimii*, 1996; 42 (2): 153-158.
- 14 <http://www.newhope.com/> Vitamin C may aid people with diabetes. Consulté le 16/06/2003.
- 15 **CUNNINGHAM J.J. et al.** The glucose/insulin system and vitamin C: implications in insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of the American College of Nutrition*, 1998; 17 (2): 105-8.
- 16 **GRANADO F., OLMEDILLA B., GIL MARTINEZ E., BLANCO I., MILLAN I., ROJAS-HIDALGO E.** Carotenoids, retinol and tocopherols in patients with insulin dependent diabetes mellitus and their immediate relative. *Clinical sciences*, 1998; 94 (2):189-195.
- 17 **REUNANEN A., KNEKT P., AARON R.K., AROMAA A.** Serum antioxydants and risk of non insulin dependant diabetes mellitus. *European journal of clinical nutrition*, 1998; 52 (2):89-93.
- 18 **BASUALDO C.G., WEIN E.E., BASU T.K.** Vitamin A (retinol) status of first nation adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of the American college of nutrition*, 1997; 16: 39-45.
- 19 **STENE L.C., ULRIKSEN J., MAGNUS P., JONER G.** Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia*, 2000, 43 (9): 1093-1098.
- 20 **HYPONEN H. et al.** Seasonality of birth in patients with type 1 diabetes. *The Lancet*, 2002; 359:1246-1248.
- 21 **HYPONEN E., LAARA E., REUNANEN A., JARVELIN M.R., VIRTANEN S.M.** Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *The Lancet*, 2001; 358:1500-1503.
- 22 Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependant) diabetes mellitus. The EURODIAB substudy 2 study group. *Diabetologia*, 1997; 42 (1): 51-54.
- 23 **FRONCZAK C.M. et al.** In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. *Diabetes care*, 2003; 26: 3237-3242.
- 24 **McKINNEY P.A et al.** Seasonality of birth with childhood type 1 diabetes in 19 European regions. *Diabetologia*, 2001; 44 (suppl 3): B67-74
- 25 **MUNTONI S. et al.** Seasonality of birth in patients with type 1 diabetes. *The Lancet*, 2002; 359:1246-1248.

- 26 **BAUMGARTL H.J., STANDL E., SCHMIDT-GAYT H., KILB H.J., JANKA H.U., ZIEGLER A.G.** Changes of vitamin D<sub>3</sub> serum concentrations at the onset of immune-mediated type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Research*, 1991, 16 (3): 145-148.
- 27 **PANI M.A., KNAPP M., DONNER H., BRAUN J., BAUR M.P., USADEL K.H., BADENHOOP K.** Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in germans. *Diabetes*, 2000; 49 (3): 504-507.
- 28 **MOTOHASHI Y. et al.** Vitamin D receptor gene polymorphism affects onset pattern of type 1 diabetes. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2003; 88 (7): 3137-3140.
- 29 **Mc DERMOTT M.F., RAMACHANDRAN A., ONGUNKOLADE B.W., AGANNA E., CURTIS D., BOUCHER B.J., SNEHALATHA C., HITMAN G.A.** Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia*, 1997; 40 (8): 971-975.
- 30 **MATHIEU C., WAER M., LAUREYS J., RUTGEERTS O., BOUILLON R.** Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Diabetologia*, 1994; 37 (6): 552-558.
- 31 **MATHIEU C., LAUREYS J., SOBIS H., VANDEPUTTE M., WAER M., BOUILLON R.** 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> prevents insulinitis in NOD mice. *Diabetes*, 1992; 41 (11): 1491-1495.
- 32 **INABA M., NISHIZAWA Y., SONG K., TANISHITA H., OKUNO S., MIKI T., MORII H.** Partial protection of 1 alpha-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> against the development of diabetes induced by multiple low-dose streptozotocin injection in CD-1 mice. *Metabolism*, 1992; 41 (6): 631-635.
- 33 **CASTEELS K., WAER M., BOUILLON R., DEPOVERE J., VALCKX D., LAUREYS J., MATHIEU C.** 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> restores sensitivity to cyclophosphamide-induced apoptosis in non-obese diabetic (NOD) mice and protects against diabetes. *Clinical and experimental Immunology*, 1998; 112 (2): 181-187.
- 34 **CANTORNA M.T., MAHON B.D.** Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Experimental biology and medicine*, 2004; 229:b 1136-1142.
- 35 **BOUCHER B.J. et al.** Inadequate vitamin D status: does it contribute to the disorders comprising syndrome 'X'? *British journal of nutrition*, 1998; 79 (4): 315-327.
- 36 **HOLICK H.F. et al.** Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *American journal of clinical nutrition*, 2004; 79 (3): 362-371.
- 37 **GREGORI S., GIARRATANA N., SMIROLODO S., USKOKOVIC M., ADORINI L.** A 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> analog enhances regulatory T-cells and arrest autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes*, 2002; 51: 2119-2125.

- 
- 38 **VAN HALTEREN A.G.S., VAN ETTEN E., DE JONG E.C., BOUILLON R., ROEP B.O., MATHIEU C.** Redirection of human autoreactive T-cells upon interaction with dendritic cells modulated by TX527, an analog of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. *Diabetes*, 2002; 51: 2119-2125.
- 39 **ADORINI L. et al.** Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting autoimmune diabetes. *New York academy of sciences*, 2003; 987: 258-261.
- 40 **GIARRATANA N., PENNA G., AMUCHASTEGUI S., MARIANI R., DANIEL K.C., ADORINI L.** A vitamin D analog down-regulates proinflammatory chemokine production by pancreatic islets inhibiting T cell recruitment and type 1 diabetes development. *Journal of immunology*, 2004; 173 (4): 2280-2287.
- 41 **BINGLEY P.J., CALDAS G., BONFANTI R., GALE E.A.** Nicotinamide and insulin secretion in normal subjects. *Diabetologia*, 1993; 36 (7): 675-677.
- 42 **GALE E.A et al.** Theory and practice of nicotinamide trials in pre-type 1 diabetes. *Journal of pediatric endocrinology metabolism*, 1996; 9 (3): 375-379.
- 43 **ELLIOTT R.B., PILCHER C.C., FERGUSSON D.M., STEWART A.W.** A population based strategy to prevent insulin-dependent diabetes using nicotinamide. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism*, 1996; 9 (5): 501-509.
- 44 **ELLIOTT R.B., CHASE H.P.** Prevention or delay of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in children using nicotinamide. *Diabetologia*, 1991; 34 (5): 362-365.
- 45 **MANNA R., MIGLIORE A., MARTIN L.S., FERRARA E., PONTE E., MARIETTI G., SCUDERI F., CRISTIANO G., GHIRLANDA G., GAMBASSI G.** Nicotinamide treatment in subjects at high risk of developing IDDM improves insulin secretion. *British journal of clinical practice*, 1992; 46 (3): 177-179.
- 46 **LAMPETER E.F., KLINGHAMMER A., SCHERBAUM W.A., HEINZE E., HAASSTERT B., GIANI G., KOLB H.** The Deutsche nicotinamide intervention study: an attempt to prevent type 1 diabetes. DENIS group. *Diabetes*, 1998; 47 (6): 980-984.
- 47 **POZZILLI P., BROWNE P.D., KOLB H.** Meta-analysis of nicotinamide treatment in patients with recent-onset IDDM. The nicotinamide trialists. *Diabetes care*, 1996; 19 (12): 1357-1363.
- 48 **POZZILLI P., VISALLI N., GHIRLANDA G., MANNA R., ANDREANI D.** Nicotinamide increases C-peptide secretion in patients with recent onset type 1 diabetes. *Diabetes metabolism*, 1989; 6 (7): 568-572.
- 49 **O'CONNEL B.S. et al.** Select vitamins and minerals in the management of diabetes. *Diabetes spectrum*, 2001; 14: 133-148.
- 50 **KOLB H., BURKART V.** Nicotinamide in type 1 diabetes. Mechanism of action revisited. *Diabetes care*, 1999; 22 (sup 2): B16-20.

- 51 **KRAWCZUK-RYBAK M., PECZYNSKA J., URBAN M.** Usefulness of antioxidant vitamin supplementation in children and adolescents with newly diagnosed diabetes mellitus type 1. *Endokrynologia diabetologia corolsy przemiany materii wiek*, 1999; 5 (1):11-20.
- 52 **SEBESTA V., SMITH R.M., FERNALD A.T., MARBLE A.** The vitamin C status of diabetic patients. *New England Journal of Medicine*, 1939; 220: 56-60.
- 53 **OWENS L.B., WRIGHT J., BROWN E.** Vitamin C survey in diabetes. *New England journal of medicine*, 1941; 224: 319-323.
- 54 **WILL J.C., BYERS T.** Does diabetes mellitus increase the requirement for vitamin C? *Nutrition reviews*, 1996; 54 (7): 193-202.
- 55 **KNECHT P., REUNANEN A., MARNIEMI J., LEINO A., AROMAA A.** Low vitamin E status is a potential risk factor for insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of internal medicine*, 1999; 245 (1): 99-102.
- 56 **MATTEUCCI E., PASSERAI S., MARIOTTI M., FAGNANI F., EVENGELISTA I., ROSSI L., GIAMPIETRO O.** Dietary habits and nutritional biomarkers in Italian type 1 diabetes families: evidence of unhealthy diet and combined-vitamin-deficient intakes. *European journal of clinical nutrition*, 2005; 59 (1): 114-122.
- 57 **PALANDUZ S., ADEMOGLU E., GOKKUSU C., TAMER S.** Plasma antioxidants and type 2 diabetes mellitus. *Research communications in molecular pathology and pharmacology*, 2001; 109 (5-6): 309-318.
- 58 **FACCHINI F.S., HUMPHREYS M.H., DONASCIMENTO C.A., ABBASI F., REAVEN G.M.** Relation between insulin resistance and plasma concentrations of lipid hydroperoxides, carotenoids, and tocopherols. *American journal of clinical nutrition*, 2000; 72 (3): 776-779.
- 59 **MONTONEN J., KNEKT P., HARKANEN T., JARVINEN R., HELIOVAARA M., AROMAA A., REUNANEN A.** Dietary patterns and the incidence of type 2 diabetes. *American journal of epidemiology*, 2005; 161 (3): 219-227.
- 60 **MONTONEN J., KNEKT P., JARVINEN R., REUNANEN A.** Dietary antioxidant intake and risk of type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2004; 27 (2): 362-366.
- 61 **REUNANEN A., KNEKT P., AARAN., AROMAA A.** Serum antioxidants and risk of non-insulin dependent diabetes mellitus. *European journal of clinical nutrition*, 1998; 52 (2): 89-93.
- 62 **EVANS J.L., GOLDFINE I.D., MADDUX B.A., GRODSKY G.M.** Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and  $\beta$ -cell dysfunction? *Diabetes*, 2003, 52: 1-8
- 63 **MAYER-DAVIS E.J., COSTACOU T., KING I., ZACCARO D.J., BELL R.A.** Plasma and dietary vitamin E in relation to incidence of type 2 diabetes. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). *Diabetes care*, 2002; 25: 2172-2177

---

64 **KNEKT P., REUNANEN A., MARNIEMI J., LEINO A., AROMAA A.** Low vitamin E status is a potential risk factor for insulin-dependent diabetes mellitus. *The journal of internal medicine*, 1999; 245 (1): 99-102.

65 **BLOOMGARDEN Z.T.** American diabetes association annual meeting, June 2003. Gastrointestinal and dietary aspect of diabetes. *Diabetes care*, 2003; 26: 2941-2946.

66 **RUHE R.C., McDONALD R.B.** Use of antioxidant nutrient in the prevention and treatment of type 2 diabetes. *Journal of the American college of nutrition*, 2001; 20 (90005): 363S-369S.

67 **SALONEN J.T., NYSSONEN K., TUOMAINEN T., MAENPAA P.H., KORPELA H., KAPLAN G.A., LYNCH J., HELMRICH S.P., SALONEN R.** Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus at low plasma vitamin E concentrations: a four year follow up study in men. *The British medical journal*, 1995; 311: 1124-1127.

68 **YLONEN K., ALFTHAN G., GROOP L., SALORANTA C., ARO A., VIRTANEN S.M. and the Botnia research group.** Dietary intakes and plasma concentrations of carotenoids and tocopherols in relation to glucose metabolism in subjects at high risk of type 2 diabetes: the Botnia dietary study. *American journal of clinical nutrition*, 2003; 77 (6): 1434-1441.

69 **PAOLISSO G., D'AMORE A., GALZERANO D., BALDI Y., GIUGLIANO D., VARRICCHIO M., D'ONOFRIO F.** Daily vitamin E supplements improve metabolic control but not insulin secretion in elderly type II diabetic patients. *Diabetes care*, 1993; 16 (11): 1433-1437.

70 **GOKKUSU C., PALANDZU S., ADEMOGLU E., TAMER S.** Oxidant and antioxidant systems in NIDDM patients: influence of vitamin E supplementation. *Endocrinology research*, (2001, Aug); 27 (3): 377-386.

71 **SLONIM A.E., SURBER M.L., PAGE D.L., SHARP R.A., BURR I.M.** Modification of chemically induced diabetes in rats by vitamin E. Supplementation minimizes and depletion enhances development of diabetes. *The journal of clinical investigation*, 1983; 71: 1282-1288.

72 **TADA H., ISHII H., ISOGAI S.** Protective effect of D-alpha-tocopherol on the function of human mesangial cells exposed to high glucose concentrations. *Metabolism*, 1997; 46 (7): 779-784.

73 **CHERTOW B.S., BLANER W.S., RAJAN N., PRIMERANO D.A., MEDA P., CIRULLI V., KROZOWSKI Z., SMITH R., COROLE M.B.** Retinoic acid receptor, cytosolic retinol-binding and retinoic acid-binding protein mRNA transcripts and proteins in rat insulin-secreting cells. *Diabetes*, 1993; 42 (8): 1108-1114.

74 **ABAHUSAIN M.A., WRIGHT J., DICKERSON J.W., DE VOL E.B.** Retinol, alpha-tocopherol and carotenoids in diabetes. *European journal of clinical nutrition*, 1999; 53 (8): 630-635.

- 75 **CABRERA-VALLADARES G., GERMAN M.S., MATSCHINSKY F.M., WANG J., FERNANDEZ-MEJIA C.** Effect of retinoic acid on glucokinase activity and gene expression and on insulin secretion in primary cultures of pancreatic islet. *Endocrinology*, 1999; 140 (7): 3091-3096.
- 76 **AJANI L.S., CHAE C., HENNEKENS C., BURING J.E., MANSON J.E.** Long-term beta-carotene supplementation and risk of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *The journal of the American medical association*, 1999; 282 (11): 1073-1075.
- 77 **CUNNINGHAM J.J et al.** The Glucose/Insulin system and vitamin C: implications in insulin dependent diabetes mellitus. *Journal of the American college of nutrition*, 1998; 17 (2): 105-108.
- 78 **VINSON J.A., STARETZ M.E., BOSE P., KASSM H.M., BASALYGA B.S.** *In vitro* and *in vivo* reduction of erythrocyte sorbitol by ascorbic acid. *Diabetes*, 1989; 38 (8): 1036-1041.
- 79 **SARGEANT L.A., WAREHAM N.J., BINGHAM S., DAY N.E., LUBEN R.N., OAKES S., WELCH A., KHAW K.T.** Vitamin C and hyperglycemia in the European prospective investigation into cancer-Norfolk (EPIC Norfolk) study: a population-based study. *Diabetes Care*, 2000; 23 (6): 726-732.
- 80 **CUNNINGHAM J.J., MEARKLE P.L., BROWN R.G.** Vitamin C: an aldose reductase inhibitor that normalizes erythrocyte sorbitol in insulin-dependent diabetes mellitus *Journal of the American college of nutrition*, 1994; 13 (4): 344-350.
- 81 **DEVARAJ S., JIALAL I.** Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications. The effect of  $\alpha$ -tocopherol supplementation. *Circulation*, 2000; 102 (2): 191.
- 82 **CERIELLO A. et al.** New insights on oxidative stress and diabetic complications may lead to a "causal" antioxidant therapy. *Diabetes care*, 2003; 26 (5): 1589-1596.
- 83 **FAURE P., ROSSINI E., LAFOND J.L., RICHARD M.J., FAVIER A., HALIMI S.** Vitamin E improves the free radical defense system potential and insulin sensitivity of rats fed high fructose diets. *The journal of nutrition*, 1997; 127 (1): 103-107.
- 84 **YOSHIDA H., ISHIKAWA T., NAKAMURA H.** Vitamin E/lipid peroxide ratio and susceptibility of LDL to oxidative modification in non insulin dependent diabetes mellitus. *Arteriosclerosis, thrombosis and vascular biology*, 1997; 17: 1438-1446.
- 85 **REAVEN P.D., HEROLD D.A., BARNETT J., EDELMAN S.** Effects of vitamin E on susceptibility of low-density lipoprotein and low-density lipoprotein subfractions to oxidation and on protein glycation in NIDDM. *Diabetes care*, 1995; 18 (6): 807-816.
- 86 **ANDERSON J.W., GOWRI M.S., TURNER J., NICHOLS L., DIWADKAR V.A., CHOW C.K., OELTGEN P.R.** Antioxidant supplementation effects on low-density lipoprotein oxidation for individuals with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American college of nutrition*, 1999; 18 (5): 451-461.

---

87 **LONN E., YUSUF S., HOOGWERF B., POGUE J., YI Q., ZINMAN., BOSCH J., DAGENAIS G., MANN J., GERSTEIN H.C.** Effects of vitamin E on cardiovascular and microvascular outcomes in high-risk patients with diabetes. Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy *Diabetes care*, 2002, 25:1919-1927.

88 **TRIBE R.M., POSTON L.** Oxidative stress and lipids in diabetes: a role in endothelium vasodilator dysfunction? *Vascular medicine*, 1996; 1 (3): 195-206.

89 **BECKMAN J.A., GOLDFINE A.B., GORDON M.B., GARRETT L.A., KEANEY J.F., CREAGER M.A.** Oral antioxidant therapy improves endothelial function in type 1 but not type 2 diabetes mellitus. *American journal of physiology heart and circulatory physiology*, 2003; 285 (6): H2392-2398.

90 **SKYRME-JONES R.A., O'BRIEN R.C., BERRY K.L., MEREDITH I.T.** Vitamin E supplementation improves endothelial function in type 1 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of the American college of cardiology*, 2000; 36 (1): 94-102.

91 **DHEIN S., KABAT A., OLBRICH A., ROSEN P., SCHRODER H., MOHR F.W.** Effect of chronic treatment with vitamin E on endothelial dysfunction in a type 1 *in vivo* diabetes mellitus model and *in vitro*. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 2003, 305 (1): 114-122.

92 **PALMER A.M., THOMAS C.R., GOPAUL N., DHIR S., ANGGARD E.E., POSTON L., TRIBE R.M.** Dietary antioxidant supplementation reduces lipid peroxidation but impairs vascular function in small mesenteric arteries of the streptozotocin-diabetic rat. *Diabetologia*, 1998; 41 (2): 148-156.

93 **BITSCH R., WOLF M., MOLLER J., HEUZEROTH L., GRUNEKLEE D.** Bioavailability assessment of the lipophilic benfothiamin as compared to a water-soluble thiamin derivative. *Annals of nutrition and metabolism*, 1991; 35 (5): 292-296.

94 **POMERO F., MOLINAR MIN A., LA SELVA M., ALLIONE A., MOLINATTI G.M., PORTA M.** Benfothiamin is similar to thiamin in correcting endothelial cell defects induced by high glucose. *Acta diabetologia*, 2001; 38 (3): 135-138.

95 **ASHER E., GADE P.V., HINGORANI A., PUTHUKKERIL S., KALLAKURI S., SCHEINMAN M., JACOB T.** Thiamin reverses hyperglycemia-induced dysfunction in cultured endothelial cells. *Surgery*, 2001; 130 (5): 851-858.

96 **GAZIS A., WHITE D.J., PAGE S.R., COCKCROFT J.R.** Effect of oral vitamin E (alpha-tocopherol) supplementation on vascular endothelial function in type 2 diabetes mellitus. *Diabetic medicine: a journal of the British diabetic association*, 1999; 16 (4): 304-311.

97 **MULLAN B.A., YOUNG I.S., FEE H., McCANCE D.R.** Ascorbic acid reduces blood pressure and arterial stiffness in type 2 diabetes. *Hypertension*, 2002; 40: 804.

---

98 **DEVARAJ S., JILAL L.** Alpha tocopherol supplementation decreases serum C-reactive protein and monocyte interleukin-6 levels in normal volunteers and type 2 diabetic patients. *Free radical biology and medicine*, 2000; 29 (8): 790-792.

99 **GOMEZ-PEREZ F.J., VALLES-SANCHEZ V.E., LOPEZ-ALVARENGA J.C., CHOZA-ROMERO R., IBARRA PASCUALI J.J., GONZALEZ ORELLANA R., PEREZ ORTIZ O.B., RODRIGUEZ PADILLA E.G., AGUILAR SALINAS C.A., RULL J.A.** Vitamin E modifies neither fructosamine nor HbA1c levels in poorly controlled diabetes. *Revista investigacion clinica*, 1996; 48 (6): 421-424.

100 **CERIELLO A., GIUGLIANO D., QUATRARO A., DONZELLA C., DIPALO G., LEFEBVRE P.J.** Vitamin E reduction of protein glycosylation in diabetes. New prospect for prevention of diabetic complications? *Diabetes care*, 1991; 14 (1): 68-72.

101 **DEVARAJ S., CABO CHAN A.V., JIALAL I.**  $\alpha$ -tocopherol supplementation decreases plasminogen activator inhibitor-1 and P-selectin levels in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, 2002; 25: 524-529.

102 **MILLEN A.E., GRUBER M., KLEIN R., KLEIN B.E., PALTA M., MARES J.A.** Relations of serum ascorbic acid and alpha-tocopherol to diabetic retinopathy in the third national health and nutrition examination survey. *American journal of epidemiology*, 2003; 158 (3): 225-233.

103 **MARTINOLI L., DI FELICE M., SEGHERI G., CIUTI M., DE GIORGIO L.A., FAZZINI A., GORI R., ANICHINI R., FRANCONI F.** Plasma retinol and alpha-tocopherol concentrations in insulin-dependent diabetes mellitus: their relationship to microvascular complications. *International journal for vitamins and nutrition research*, 1993; 63 (2): 87-92.

104 **BURSELL S.E., CLERMONT A.C., AIELLO L.P., SCHLOSSMAN D.K., FEENER E.P., LAFFEL L., KING G.L.** High-dose vitamin E supplementation normalizes retinal blood flow and creatinine clearance in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 1999; 22 (8): 1245-1251.

105 **REMA M., MOHAN V., BHASKAR A., SHANMUGASUNDARAM K.R.** Does antioxidant stress play a role in diabetic retinopathy? *Indian journal of ophthalmology*, 1995; 43 (1): 17-21.

106 **GUPTA M.M., CHARI S.** Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with diabetic retinopathy. *Indian journal of physiology and pharmacology*, 2005; 49 (2): 187-192.

107 **POLAK M., ZAGORSKI Z.** Lipid peroxidation in diabetic retinopathy. *Annales universitatis Mariae Curie Sklodowska*, 2004; 59 (1): 434-437.

108 **DU Y., MILLER C.M., KERN T.S.** Hyperglycemia increases mitochondrial superoxide in retina and retinal cells. *Free radical biology and medicine*, 2003; 35 (11): 1491-1499.

---

109 CHIARELLI F., SANTILLI F., SABATINO G., BLASETTI A., TUMINI S., CIPOLLONE F., MEZZETTI A., VERROTTI A. Effects of vitamin E supplementation on intracellular antioxidant enzyme production in adolescents with type 1 diabetes and early microangiopathy. *Pediatric research*, 2004; 56 (5): 720-725.

110 KOWLURU R.A., KOPPOLU P. Diabetes-induced activation of caspase-3 in retina: effect of antioxidant therapy. *Free radical research*, 2002; 36 (9): 993-999.

111 STITT A., GARDINER T.A., ALDERSON N.L., CANNING P., FRIZZELL N., DUFFY N., BOYLE C., JANUSZEWSKI A.S., CHACHICH M., BAYNES J.W., THORPE S.R. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits development of retinopathy in experimental diabetes. *Diabetes*, 2002; 51 (9): 2826-2832.

112 KUTLU M., NAZIROGLU M., SIMSEK H., YILMAZ T., SAHAP KUKNER A. Moderate exercise combined with dietary vitamins C and E counteracts oxidative stress in the kidney and lens of streptozotocin-induced diabetic rat. *International journal for vitamin and nutrition research*, 2005; 75 (1): 71-80.

113 TAVERNA M.J., SELAM J.L., SLAMA G. Association between a protein polymorphism in the start codon of the vitamin D receptor gene and severe diabetic retinopathy in C-peptide-negative type 1 diabetes. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2005; 90 (8): 4803-4808.

114 HAMMES H.P., DU X., EDELSTEIN D., TAGUCHI T., MATSUMURA T., NAWROTH P., HANNAK D., NEUMAIER M., BERGFELD R., GIARDINO I., BROWNLEE M. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nature medicine*, 2003; 9 (3): 294-299.

115 MITAMURA Y., HARADA T., HARADA C., OHTSUKA K., KOTAKE S., OHNO S., TANAKA K., TAKEUCHI S., WADA K. NF $\kappa$ B in epiretinal membranes after human diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 2003; 46 (5): 699-703.

116 SHYMANS'KYI I.O., KUCHMEROV'SHA T.M., DONCHENKO H.V., VELYKYI M.M., KHYMENKO A.P., PALYVODO O.M., KUCHMEROV'SKYI M.O. Oxidative stress correction by nicotinamide and nicotynol-GABA in diabetic neuropathy. *Ukrains'kyi biokhimichniy zhurnal*, 2002; 74 (5): 89-95.

117 STRACKE H., HAMMES H.P., WERKMANN D., MAVRAKIS K., BITSCH I., NATZEL M., GEYER J., KOPCKE W., SAUERLAND C., BRETZEL R.G., FEDERLIN K.F. Efficacy of benfotiamin *versus* thiamin on function and glycation products of peripheral nerves in diabetic rats. *Experimental and clinical endocrinology and diabetes*, 2001; 109 (6): 330-336.

118 STRAUB R.H., ROKITZKI L., SCHUMACHER T., HILLMANN C., PALITZSCH K.D., SCHOLMERICH J. Patients with type-II diabetes mellitus and neuropathy have no deficiency of vitamin A, E, beta-carotene, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and acide folique. *Med Klin*, 1993; 88 (8): 453-457.

119 ZIEGLER D., SOHR C.G., NOUROOZ-ZADEH J. Oxidative stress and

---

antioxidant defense in relation to the severity of diabetic polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes care*, 2004; 27 (9): 2178-2183.

120 **TUTUNCU N.B., BAYRAKTAR M., VARLI K.** Reversal of defective nerve conduction with vitamin E supplementation in type 2 diabetes: a preliminary study. *Diabetes care*, 1998; 21 (11): 1915-1918.

121 **ARRIETA O., GARCIA-NAVARRETE R., ZUNIGA S., ORDONEZ G., ORTIZ A., PALENCIA G., MORALES-ESPINOSA D., HERNANDEZ-PEDRO N., SOTELO J.** Retinoic acid increases tissue and plasma contents of nerve growth factor and prevents neuropathy in diabetic mice. *European journal of clinical investigation*, 2005; 35 (3): 201-207.

122 **SUN Y., LAI M.S., LU C.J.** Effectiveness of vitamin B<sub>12</sub> on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta neurologica Taiwanica*, 2005; 14 (2): 48-54.

123 **O'BRIEN S.F., WATTS G.F., POWRIE J.K., SHAW K.M., MILLER N.J.** Lipids, lipoproteins, antioxidants and glomerular and tubular dysfunction in type 1 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 1996; 32 (1-2): 81-90.

124 **ALDERSON N.L., CHACHICH M.E., FRIZZELL N., CANNING P., METZ T.O., JANUSZEWSKI A.S., YOUSSEF N.N., STITT A.W., BAYNES J.W., THORPE S.R.** Effect of antioxidants and ACE inhibition on chemical modification of proteins and progression of nephropathy in the streptozotocin diabetic rat. *Diabetologia*, 2004; 47 (8): 1385-1395.

125 **XU X., CHEN P., WU X., FENG X., WANG Q., ZHANG L.** Renal protective effects of vitamin E in diabetic rats. *Zhonghua nei ke za zhi (Chinese journal of internal medicine)*, 2001; 40 (5): 321-324.

126 **SARAN R., NOVAK J.E., DESAI A., ABDULHAYOGLU E., WARREN J.S., BUSTAMI R., HANDELMAN G.J., BARBATO D., WEITZEL W., D'ALECY L.G., RAJAGOPALAN S.** Impact of vitamin E on plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) in chronic kidney disease: a pilot study. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European dialysis and transplant association-European renal association*, 2003; 18 (11): 2415-2420.

127 **LORI E., MARESCOTTI M.C., VEDOVATO M., CELOTTO G., AVOGARO A., TIENGO A., DEL PRATO S., TREVISAN R.** *In situ* protein kinase C activity is increased in cultured fibroblasts from type 1 diabetic patients with nephropathy. *Diabetologia*, 2003; 46 (4): 524-530.

128 **GAEDE P., POULSEN H.E., PARVING H.H., PEDERSEN O.** Double-blind, randomised study of the effect of combined treatment with vitamin C and E on albuminuria in type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine: a journal of the British diabetic association*, 2001; 18 (9): 756-760.

129 <http://www.sante.gouv.fr> consulté le 18/04/06

---

130 <http://www.cnogf.asso.fr> consulté le 18/04/06

131 Vidal. Edition 2005.

132 **PODMORE J.D., GRIFFITHS H.R., HERBERT K.E. *et al.*** Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature*, 2001; 392: 559.

# ANNEXES

## ANNEXE 1

Apports nutritionnels conseillés pour la population française<sup>10</sup>

Vitamines	Homme adulte	Femme adulte
A (µg)	1000	800
B <sub>1</sub> (mg)	1.5	1.3
B <sub>2</sub> (mg)	1.8	1.5
B <sub>3</sub> ou PP (mg)	18	15
B <sub>5</sub> (mg)	10	10
B <sub>6</sub> (mg)	2.2	2.0
B <sub>9</sub> (µg)	300	300
B <sub>12</sub> (µg)	3	3
C (mg)	80	80
D	10µg (400 UI)	10µg (400 UI)
E	12µg (18 UI)	12µg (18 UI)
K (µg)	45	35

## ANNEXE 2

Composition Mégatone Baby (1 à 3 ans)

Vitamines	Composition pour 5 mL	% des ANC
Vitamine A	0.4 mg	100 %
Vitamine B <sub>1</sub>	0.4 mg	100 %
Vitamine B <sub>2</sub>	0.8 mg	100 %
Vitamine B <sub>3</sub>	6 mg	100 %
Vitamine B <sub>5</sub>	2.5 mg	100 %
Vitamine B <sub>6</sub>	0.6 mg	100 %
Vitamine C	60 mg	100 %
Vitamine D	5 µg	50 %
Vitamine E	6 mg	100 %

---

### ANNEXE 3

#### Composition de Mégatone Junior (4 à 12 ans)

Vitamines	Composition pour 5 mL	% des ANC pour les 4 à 6 ans	Composition pour 7.5 mL
Vitamine A	0.3 mg	89 %	0.45 mg
$\beta$ carotène	0.6 mg		0.9 mg
Vitamine B <sub>2</sub>	0.8 mg	80 %	1.2 mg
Vitamine B <sub>3</sub>	6 mg	75 %	9 mg
Vitamine B <sub>5</sub>	2.34 mg	78 %	3.51 mg
Vitamine B <sub>6</sub>	0.6 mg	75 %	0.9 mg
Vitamine C	60 mg	80 %	90 mg
Vitamine D	3.33 $\mu$ g	67 %	5 $\mu$ g
Vitamine E	6 mg	80 %	9 mg

#### Posologie recommandée :

- 5 mL de 4 à 6 ans
- 7.5 mL de 7 à 12 ans

## ANNEXE 4

### Composition de Kid'ours

Vitamines	Composition par ourson	Composition pour 100 g
Vitamine A	400 µg	20 mg
Vitamine B <sub>3</sub>	9 mg	0.45 g
Vitamine B <sub>6</sub>	1 mg	0.05 g
Vitamine B <sub>8</sub>	0.075 mg	3.75 mg
Vitamine B <sub>9</sub>	100 µg	5 mg
Vitamine B <sub>12</sub>	0.5 µg	0.025 mg
Vitamine C	30 mg	1.5 g
Vitamine D <sub>3</sub>	2.5 µg	0.125 mg
Vitamine E	5 mg	0.25 g

# SERMENT DES APOTHICAIRES



# Serment des Apothicaire

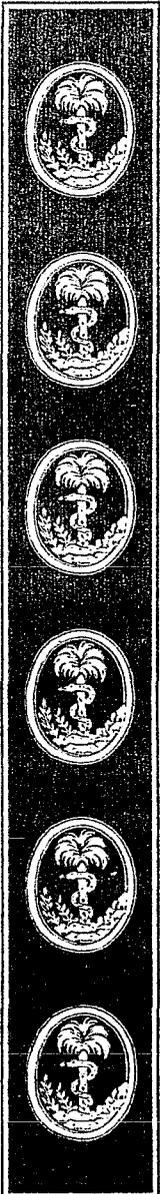
Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



# **Intérêt nutritionnel et pharmacologique des vitamines au cours du diabète et de ses complications**

Thèse soutenue par Véronique LEYNIER le 12 Juin 2006

## **MOTS-CLES**

Diabète, vitamines, prévention, traitement

## **RESUME**

Le diabète est une maladie grave, silencieuse au début, mais lourde de conséquence au fil du temps. Les complications sont graves et invalidantes.

Les vitamines jouent un rôle majeur dans le développement de la maladie. La vitamine D, administrée chez de jeunes enfants, permet, par exemple, de prévenir le diabète de type 1.

Les vitamines antioxydantes luttent contre le stress oxydant engendré par l'hyperglycémie et un dérivé lipophile de la thiamine semble très prometteur pour prévenir les complications du diabète.

Les vitamines doivent être présente dans l'alimentation mais elles peuvent également être apportées sous forme de compléments alimentaires pour pallier aux déficits fréquents dans la population française.

La synergie d'action des vitamines laisse espérer des bénéfices réels en prévention du diabète et de ses complications.