



Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



Conférence d'actualité

Les effets extra-osseux de la vitamine D : faits, questions et controverses[☆]

Béatrice Bouvard^{a,d}, Cédric Annweiler^b, Agnès Sallé^c, Olivier Beauchet^a, Daniel Chappard^{a,d}, Maurice Audran^{a,d}, Erick Legrand^{a,*}

^a Service de rhumatologie, CHU d'Angers, université d'Angers, UNAM, 49933 Angers, France

^b Service de gérontologie clinique, CHU d'Angers, université d'Angers, UNAM, 49933 Angers, France

^c Service d'endocrinologie diabétologie nutrition, CHU d'Angers, université d'Angers, UNAM, 49933 Angers, France

^d Inserm U922, université d'Angers, UNAM, 49933 Angers, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 3 septembre 2010

Mots clés :

Vitamine D

Obésité

Cancer

Infection

Maladies auto-immunes

R É S U M É

La vitamine D a été longtemps considérée comme une hormone utile pour réguler le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. Depuis dix ans, la progression des connaissances fondamentales et cliniques sur son influence pluritissulaire est vertigineuse. Les auteurs passent en revue les effets biologique et clinique de la vitamine D en particulier sur le système immunitaire, les maladies auto-immunes, les infections, le cancer, le syndrome métabolique, le risque de chute, les fonctions cognitives et le fonctionnement musculaire.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS pour la Société Française de Rhumatologie.

1. Introduction

La vitamine D a été longtemps considérée comme une hormone essentiellement utile pour réguler le métabolisme phosphocalcique et la minéralisation osseuse. Depuis dix ans, la progression des connaissances fondamentales et cliniques sur l'influence pluritissulaire de ce stéroïde est vertigineuse. Tous les grands secteurs de la médecine sont concernés : le tissu osseux et le risque de fracture, le muscle et le risque de chute, le système nerveux central (SNC) et les fonctions cognitives, l'immunité et l'auto-immunité, le risque de cancer mais aussi celui d'infection et d'accident cardiovasculaire.

L'objectif de cet article n'est pas d'étudier les relations bien connues entre vitamine D et métabolisme phosphocalcique ou ostéoporose mais d'attirer l'attention des cliniciens et des chercheurs sur certains effets extra-osseux de la vitamine D encore mal connus et les conséquences cliniques importantes qu'il convient d'en tirer.

2. Les données classiques

2.1. Les apports de vitamine D

L'alimentation (poissons gras, foies, viande œufs) n'apporte que 100 à 200 UI de vitamine D par jour, soit seulement 10 à 20% des besoins, estimés suivants les auteurs entre 400 et 2000 UI/j. C'est

la synthèse cutanée qui est la principale source de vitamine D₃, produite dans les couches profondes de l'épiderme, à partir du 7-déhydrocholestérol, mais uniquement sous l'action d'un rayonnement UVB (290 à 315 nm) [1].

Ce fait biologique majeur explique la fluctuation saisonnière de la concentration sérique de vitamine D, concentration qui est aussi influencée par la latitude, le sexe (concentration moindre chez les femmes), l'âge, l'IMC, les habitudes vestimentaires, les habitudes alimentaires, l'activité physique, le temps passé à l'extérieur du domicile, l'horaire des sorties à l'extérieur, le tabagisme, le phototype, le niveau de pollution, la nébulosité. Il a été montré que dans certaines populations consommant de très grandes quantités de poissons, la concentration de 25 hydroxyvitamine D pouvait se maintenir à un taux normal toute l'année. Enfin, il faut garder en mémoire que l'exposition au soleil quotidienne pendant 30 minutes d'environ 30% de corps en France (entre juin et octobre) est certes efficace mais n'apporte que l'équivalent de 10 000 UI de vitamine D. En d'autres termes, un séjour de vacances estival n'est pas en mesure de couvrir les besoins annuels d'un patient.

2.2. La concentration plasmatique de vitamine D

La vitamine D synthétisée dans la peau est rapidement hydroxylée dans le foie en 25 hydroxyvitamine D, dont la demi-vie plasmatique dépasse plusieurs semaines. Elle constitue un bon marqueur de l'imprégnation en vitamine D de l'organisme, dont témoigne d'ailleurs l'habituelle corrélation avec le taux circulant de la parathormone (PTH). Une étude récente [2] réalisée en Allemagne chez plus de 4000 patients âgés de 18 à 79 ans illustre bien les concentrations habituellement observées dans les populations occidentales : 57% de la population a un taux inférieur à

[☆] Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume 78 de *Joint Bone Spine*.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : erlegrand@chu-angers.fr (E. Legrand).

50 nmol/L, seuil « classique » de l'insuffisance en vitamine D. Même en période estivale et chez les sujets de moins de 35 ans, les auteurs observent que 44% des hommes et 43% des femmes ont un taux inférieur à 50 nmol/L. Le lien classique entre la concentration plasmatique et l'âge est retrouvé chez les femmes mais pas chez les hommes. Les auteurs remarquent en revanche, dans les deux sexes, l'influence négative d'un IMC trop bas ou trop élevé et de la saison hivernale et l'influence positive de l'activité physique (plus de deux heures par semaine) et curieusement de la vie en couple (dont on sait qu'elle est régulièrement un facteur associé à une bonne santé générale).

2.3. Le devenir de la vitamine D

La 25 hydroxyvitamine D se lie à une protéine de transport (*D-binding protein*, ou DBP) et est transportée vers le tubule rénal proximal pour subir une deuxième hydroxylation, générant ainsi, sous l'influence de la 1 α -hydroxylase, la 1-25 dihydroxyvitamine D. Cette forme active de la vitamine D est capable de pénétrer la cellule cible, de se lier à son récepteur spécifique (VDR). Le couple vitamine D/VDR est transloqué vers le noyau, où il active ou réprime l'expression de gènes. Le mode d'action majoritaire fait toutefois intervenir d'autres cofacteurs en particulier le récepteur à la vitamine A (RXR). À côté de ce mode d'action génomique, on a également décrit des actions directes de la 1-25 dihydroxyvitamine D sur les mouvements calciques : en se liant à des protéines membranaires, elle modifie en quelques secondes, l'entrée du calcium et sa distribution intracellulaire, contribuant à activer la voie de transduction faisant appel à la protéine Kinase C.

Une production extrarénale de 1-25 dihydroxyvitamine D est possible, par l'unité fœtoplacentaire, l'épiderme mais aussi l'endothélium aortique, le cartilage de croissance, les ostéoblastes, le cerveau, les cellules du système immunitaire, en particulier au cours des granulomatoses. La 1-25 dihydroxyvitamine D peut être utilisée localement, par exemple par les kératinocytes qui se différencient au sein de l'épiderme, sous l'influence de la 1-25 dihydroxyvitamine D produite localement [3].

2.4. Les cellules cibles

L'expression du VDR a été largement étudiée et s'avère ubiquitaire [1] : tissu osseux, intestin, rein, cartilage, thyroïde, parathyroïdes, hypophyse, surrénales, testicule, ovaire, pancréas, cellules immunitaires, muscles, tissu cardiaque, prostate, peau, glande mammaire, tractus digestif, appareil urinaire, cerveau... Cette très large expression du VDR fournit un socle biologique cohérent pour expliquer les effets cliniques pluritissulaires de la vitamine D. Ces effets cliniques et biologiques peuvent relever de deux mécanismes : un « mécanisme hormonal classique » où la 1-25 dihydroxyvitamine D, produite par le rein, va agir via la circulation générale sur le tissu cible et un « mécanisme autocrine/paracrine » où la 1-25 dihydroxyvitamine D produite localement va agir sur les cellules environnantes.

3. Vitamine D et système immunitaire

Les actions de la vitamine D sur les cellules immunitaires sont sous-tendues par deux faits biologiques : d'une part, la présence du récepteur VDR dans les cellules immunitaires en particulier les lymphocytes, les macrophages et les cellules dendritiques [4] et, d'autre part, la présence également d'une 1 α -hydroxylase dans ces cellules, leur permettant de produire localement la forme active de la vitamine D [5].

3.1. Données expérimentales in vitro et modèles animaux

3.1.1. L'immunité innée

3.1.1.1. La barrière cutanéomuqueuse. Le premier opposant à l'infection est la barrière cutanéomuqueuse, en contact permanent avec les agents infectieux. Les peptides anti-microbiens jouent un rôle important dans cette défense passive : les plus connus étant les α -défensines et les cathélicidines.

L'expression de la cathélicidine humaine (LL-37) qui protège la peau par une activité antimicrobienne directe et par l'induction d'une réponse immunitaire est régulée par la vitamine D. Dans l'épiderme agressé, l'activation locale de la 1 α -hydroxylase présente dans les kératinocytes augmente la synthèse de 1-25 dihydroxyvitamine D, qui elle-même majore l'expression et la fonction des cathélicidines [6]. Ainsi le blocage expérimental de l'activité de la vitamine D (par du kétoconazole qui inhibe la 1 α -hydroxylase) entraîne une diminution des peptides antimicrobiens et une augmentation de la perte hydrique dans la peau agressée [7]. Les souris sans VDR dans leur derme forment une barrière cutanéomuqueuse anormale, avec notamment une synthèse anormale de lipides [8].

3.1.1.2. Les macrophages. L'exemple le mieux connu de mise en jeu de la défense innée et des macrophages, sous l'effet de la vitamine D, est l'infection à *Mycobacterium tuberculosis* (BK). Les macrophages jouent un rôle paradoxal dans la défense anti-tuberculeuse, première ligne de défense cellulaire de l'hôte mais également premier lieu de réplique. Suivant l'infection tuberculeuse, les monocytes et macrophages augmentent l'expression des gènes du VDR et de la 1 α -hydroxylase. La 1-25 dihydroxyvitamine D produite localement interagit avec le VDR et active les gènes de la cathélicidine. La α -défensine 2, autre peptide anti-microbien, active également l'immunité innée sous l'effet de la vitamine D [9].

Le BK réside dans les phagosomes macrophagiques et bloque leur maturation et leur fusion avec les lysosomes sensés les détruire. L'autophagie, processus biologique dans lequel le matériel cytoplasmique contenu dans une vacuole à double membrane, l'autophagosome, fusionne avec les lysosomes, contribue à tuer le BK intracellulaire. La 1-25 dihydroxyvitamine D induit la formation des autophagosomes et leur fusion avec les lysosomes dans les macrophages humains. Ce processus est dépendant de l'augmentation des cathélicidines dont l'inhibition bloque l'autophagie *ENREF.7* [10]. Le BK augmente la production de métalloprotéinases (MMP) par les macrophages, conduisant à une dégradation tissulaire excessive. La 1-25 dihydroxyvitamine D diminue l'expression des MMP-7, MMP-9 et MMP-10 induite par BK *ENREF.8* [11]. Enfin, dans les macrophages, d'importantes molécules anti-inflammatoires telles que la COX-2 et iNOS sont inhibées par la 1-25 dihydroxyvitamine D entraînant une diminution de PGE2 et du NO.

3.1.2. L'immunité adaptative

3.1.2.1. Cellules dendritiques. In vitro, la 1-25 dihydroxyvitamine D inhibe la différenciation des cellules dendritiques myéloïdes et les rend immatures et tolérogènes avec inhibition du développement des Th1 et Th17 et induction des T régulateurs et sous certaines conditions des Th2 également [12–16]. Aucun effet immunomodulateur n'est retrouvé dans les cellules dendritiques plasmacytoïdes [17] (Tableau 1).

3.1.2.2. Lymphocytes T. In vitro, la 1-25 dihydroxyvitamine diminue la production, par les lymphocytes T CD4+, de l'IL-2, de l'IFN- γ et du TNF- α [18–21] de même que celle d'IL-17, d'IL-6 et d'IL-23. Elle module directement la polarisation des Th17 avec une diminution de l'IL-17A, IL-17F, TNF α et IL-22 produits par les T mémoires de patients atteints de PR récente, naïfs de traitement [21].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3387892>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3387892>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)