Revue du rhumatisme 78 (2011) 128–133

Disponible en ligne sur ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

Mise au point

Vitamine D et inflammation☆

Xavier Guillot[a,b,*], Luca Semerano[a,b], Nathalie Saidenberg-Kermanac'h[a,b], Géraldine Falgarone[a,b], Marie-Christophe Boissier[a,b]

[a] EA 4222, Li2P, PRES Paris-Cité, université Paris 13, 93009 Bobigny, France
[b] Service de rhumatologie, hôpital Avicenne, CHU d'Avicenne, AP–HP, 125, rue de Stalingrad, 93009 Bobigny cedex, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
Accepté le 7 septembre 2010
Disponible sur Internet le 25 octobre 2010

Mots clés :
1,25 dihydroxyvitamine D3
VDR
1α-hydroxylase
25-hydroxylase
Cellule dendritique
Macrophage
Lymphocyte T
Lymphocyte B

RÉSUMÉ

La 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25$(OH)_2$D3) est connue pour son effet endocrine sur l'homéostasie calcique. De manière plus récente, a été découverte une action immunomodulatrice paracrine ou autocrine liée à la synthèse locale de 1,25$(OH)_2$D3 par les cellules du système immunitaire, qui expriment le récepteur de la vitamine D (VDR) et les enzymes nécessaires à son métabolisme (1α-, 25- et 24-hydroxylases). Ces effets immunomodulateurs, mis en évidence dans les modèles animaux et les expériences de culture cellulaire, s'exercent de manière directe et indirecte, concernent les lymphocytes T et B ainsi que les cellules présentatrices d'antigène (cellules dendritiques et macrophages). Ils interviennent dans l'immunité innée et adaptative. L'effet global est un switch d'une réponse Th1/Th17 vers un profil Th2/Treg. Ces effets immunomodulateurs de la vitamine D pourraient expliquer la relation épidémiologique entre le statut vitaminique D et de nombreuses pathologies auto-immunes et inflammatoires suggérée par des études observationnelles (dans la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, les entéropathies inflammatoires, le diabète de type 1, mais aussi les infections, cancers, rejets de greffes et maladies cardiovasculaires). Un effet thérapeutique de la supplémentation en vitamine D a également été mis en évidence dans les modèles animaux correspondant à ces pathologies. Ainsi, la vitamine D est un enjeu majeur de santé publique et pourrait représenter un espoir thérapeutique dans les maladies dysimmunitaires.

© 2010 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La vitamine D est une hormone sécosteroïde, principalement produite dans la peau en présence d'UVB. Elle peut également être apportée par le régime ou des suppléments vitaminiques. Son importance dans l'homéostasie phosphocalcique et le métabolisme osseux est bien connue. Une concentration sérique d'au moins 30 ng/ml (75 nmol/l) est considérée comme optimale pour limiter l'élévation de la PTH et favoriser l'absorption digestive du calcium [1–3]. Plus récemment, la déficience en vitamine D a été associée au risque de survenue et/ou à la sévérité de nombreuses pathologies (cancer, maladies cardiovasculaires, sarcopénie, arthrose, infections, rejet de greffes. . .) et notamment de maladies auto-immunes telles que le diabète, la sclérose en plaque, puis les entérocolopathies inflammatoires (maladies inflammatoires du côlon [MICI]) et les connectivites (polyarthrite rhumatoïde [PR], lupus notamment). Ces effets extra-osseux, suggérés par des études observationnelles, sont en grande partie liés aux propriétés immunomodulatrices de la vitamine D, dont les modèles animaux et les expériences de culture cellulaire permettent de préciser les mécanismes cellulaires.

2. Métabolisme et rôles physiologiques de la vitamine D dans l'homéostasie calcique

La vitamine D régule l'homéostasie calcique, via le remodelage osseux et des interactions avec les glandes parathyroïdes, le rein et le tube digestif. Elle peut être ingérée par voie orale ou synthétisée dans les tissus cutanés après exposition aux rayonnements UVB (conversion du 7-dehydrocholestérol en prévitamine D3). On distingue deux formes biologiques : l'ergocalciférol (vitamine D2) présent dans certains végétaux et champignons et le cholécalciférol (vitamine D3) produit dans la peau en présence d'UVB. La vitamine D est transportée dans le sang par une protéine porteuse (DBP). Pour être biologiquement active, elle doit être hydroxylée d'abord en position 25 (principalement dans le foie). La 25OHD est la principale forme circulante de vitamine D, mais est biologiquement inactive. Elle doit ensuite être hydroxylée en position 1 (surtout dans le tube contourné proximal rénal) pour donner la 1,25 dihydroxy-vitamine D (1,25$(OH)_2$D) ou calcitriol qui est le métabolite actif de la vitamine D et agit via le récepteur à la vitamine D (VDR) présent de façon ubiquitaire. Dans l'intestin grêle,

☆ Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais sa référence anglaise dans le même volume de *Joint Bone Spine* (doi:10.1016/j.jbspin.2010.09.018).

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : xavier.guillot@avc.aphp.fr (X. Guillot).

1169-8330/$ – see front matter © 2010 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.
doi:10.1016/j.rhum.2010.09.007

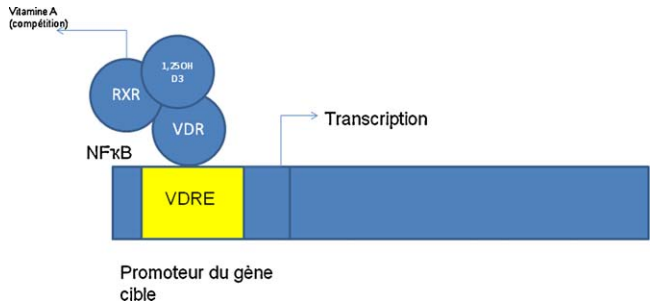

Fig. 1. Mécanismes d'action de la vitamine D dans les noyaux des cellules cibles.

cette interaction permet une expression accrue de la *calcium binding protein* (Ca-BP) et d'autres protéines favorisant le transport du calcium de la lumière intestinale vers la circulation sanguine. La 1,25$(OH)_2$D interagit aussi avec le VDR des ostéoblastes, stimulant l'expression de RANK-ligand et favorisant ainsi la maturation des pré-ostéoclastes en ostéoclastes, qui mobilisent les stocks de calcium du squelette pour maintenir l'homéostasie calcique [1].

La vitamine D agit sur ses cellules cibles à la manière d'une hormone stéroïde, en se liant à son récepteur nucléaire (VDR). Ce dernier s'hétérodimérise, généralement avec le récepteur X des rétinoïdes (RXR), puis se lie à une séquence ADN spécifique (VDRE) située dans certaines régions promotrices pour contrôler la transcription de gènes cibles impliqués dans le métabolisme calcique (protéines porteuses...), mais également dans la réponse immunitaire (Fig. 1).

3. Actions immunomodulatrices de la vitamine D

3.1. Métabolisme enzymatique

À côté de son rôle dans l'homéostasie calcique, la vitamine D a de nombreuses autres actions métaboliques mises en évidence de façon plus récente, notamment via ses effets immunomodulateurs connus depuis environ 20 ans [1,4–7]. La vitamine D3 agit sur la régulation de la prolifération, la différenciation et la fonction des cellules immunitaires, de manière directe et indirecte (Tableau 1). Elle peut se concentrer localement dans le microenvironnement lymphoïde, ou elle exerce des effets cellulaires spécifiques autocrines et/ou paracrines sans risque d'effets indésirables systémiques (hypercalcémie, hyperrésorption osseuse). Les cellules T activées (et probablement les cellules B) peuvent uniquement réaliser la conversion finale de 25OHD3 en 1,25$(OH)_2$D3, tandis que les macrophages et certaines cellules dendritiques (DC), telles que les DC dérivées des monocytes et les DC dermiques, expriment les deux enzymes nécessaires à la conversion de la vitamine D3 en 1,25$(OH)_2$D3. La 1-alpha-hydroxylase a été mise en évidence dans des cellules immunitaires (macrophages et DC activés), où la 1,25$(OH)_2$D3 peut être produite localement pour exercer un effet paracrine [7]. Contrairement aux cellules rénales, dans les cellules présentatrices d'antigène (CPA), la 1-alpha-hydroxylase n'est pas régulée négativement par la PTH ni la 1,25$(OH)_2$D3. Elle y est au contraire inductible par de nombreux facteurs tels que l'interféron γ (IFNγ) et est régulée négativement à mesure que la DC devient plus mature [8].

3.2. Rôle et expression du récepteur de la vitamine D

Après activation par la 1,25$(OH)_2$D3, le VDR régule l'expression de gènes dans un large éventail de tissus cibles de la vitamine D. Il est exprimé dans de nombreuses cellules du système immunitaire, dont les monocytes circulants, les macrophages, les DC et les lymphocytes T (LT) activés [9]. Les expériences sur les souris VDR-KO ont montré que le VDR est nécessaire pour que la 1,25$(OH)_2$D3 puisse induire la différenciation des progéniteurs de la moëlle hématopoïetique en monocytes/macrophages. Les souris VDR-KO ont toutefois une composition normale des populations de cellules immunitaires et rejettent les allo- et xénogreffes avec la même fréquence que les souris sauvages [10]. Lorsque l'on induit un asthme chez des souris VDR-KO, celles-ci ne développent pas d'inflammation des voies aériennes, d'hyperéosinophilie ni d'hyperréactivité bronchique, malgré de fortes concentrations en IgE et des taux augmentés de cytokines Th2. Cela suggère un rôle important de la vitamine D dans la réponse allergique [11].

Tableau 1
Effets de la 1,25OHD3 sur les cellules du système immunitaire.

Cellule	Effets de la 1,25OHD3	Références
Cellule dendritique	↓ prolifération ↓ différentiation ↓ survie ↓ maturation ↓ CD40, CD80, CD86, CMH-2 : ↓ stimulation des LT ↓ IL-12 : inhibition réponse Th1 (indirect) ↑ IL-10 ↑ Fox-P3 : induction de Treg ↓ induction des cellules Th17	[15–20]
Macrophage	↓ IL-6 ↓ IL-23 : ↓ réponse Th17 ↓ TNFα ↓ IL-1 ↓ CMH2 : ↓ présentation d'antigène ↑ cathélicidine, phagocytose, chimiotactisme : ↑ réponse anti-infectieuse ↓ TLR9-4-2	[12–14]
Lymphocyte T	↑ transcription IL-5 ± IL-4 dans les LT : ↑ réponse Th2 ↓ prolifératin Th1 (direct) ↓ IL-2 et IFNγ (ARN et protéines) : ↓ réponse Th1 ↑ cellules Tr1 productrices d'IL10 ↓ différentiation Th17 ↓ production d'IL-17 Homing ↓ cytotoxicité des LT CD8+	[18–26]
Lymphocyte B	↓ prolifération ↓ différentiation plasmocytaire ↓ production d'immunoglobulines	[27]

3.3. Effets sur les macrophages

La 1,25$(OH)_2$D3 régule les CPA que sont les macrophages et les DC. Elle joue ainsi un rôle important dans l'immunité innée. Elle favorise la différenciation des monocytes en macrophages, stimule la production par ces derniers de prostaglandine E2, une cytokine immunosuppressive et inhibe l'expression du *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF). Elle inhibe la production par les macrophages de cytokines et chémokines pro-inflammatoires. Une insuffisance en vitamine D altère la maturation, la production d'antigènes membranaires macrophage-spécifiques, de la phosphatase acide lysosomiale et de peroxyde d'hydrogène nécessaires à leur fonction antimicrobienne. L'adjonction de 1,25$(OH)_2$D3 accroît l'expression de ces marqueurs, enzyme et radicaux libres oxygénés et les capacités de chimiotactisme et phagocytose [12]. La 1,25$(OH)_2$D3 est produite par les macrophages activés en réponse à l'IFNγ et à la mise en jeu des *toll-like receptors* (TLR). Dans des cultures de monocytes humains, l'ajout de 100 nM de 1,25$(OH)_2$D3 inhibe l'expression des récepteurs de l'immunité innée TLR2, TLR4 et TLR9, et altère la production TLR9-dépendante d'IL-6 [13]. La 1,25$(OH)_2$D3 peut éga-

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/3388620

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/3388620

Daneshyari.com