

## La vitamine D : les nouvelles fonctions d'une ancienne vitamine

### Vitamin D: the new functions of a former vitamin

Oléagineux, Corps Gras, Lipides. Volume 7, Numéro 3, 271-5, Mai - Juin 2000, Dossier : Les vitamines liposolubles

**Auteur(s) :** Michèle GARABEDIAN

**Résumé :** Au début des années 80, on croyait tout connaître ou presque de la vitamine D [1, 2]. Sa fonction antirachitique et sa double origine, alimentaire et endogène, étaient des données classiques depuis le début des années 20. L'essentiel de son métabolisme et des facteurs contrôlant ce métabolisme était connu depuis 1970, de même qu'avaient été identifiées sa forme de réserve, la 25-hydroxyvitamine D, et sa forme active, la 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25-(OH)2D). De plus, le mode d'action de la 1,25-(OH)2D sur la minéralisation du squelette et le métabolisme phosphocalcique était en grande partie élucidé. Enfin, dès le début des années 80, on savait que l'action de la 1,25-dihydroxyvitamine D sur ses cellules cibles, dans l'intestin, l'os, les reins, les parathyroïdes, nécessite la présence d'un récepteur spécifique intracellulaire, le VDR (Vitamin D Receptor) et le transfert du couple 1,25-(OH)2D-VDR vers le noyau cellulaire.

**Summary:** Vitamin D has long been known for its anti-rachitic properties. Recent research developments have pointed out its numerous *in vitro* and *in vivo* actions on the proliferation-differentiation of epidermal and cancer cells, as well as on the recruitment, differentiation and activities of the immune cells. Emerging evidence for associations between the genotype of the vitamin D receptor and the susceptibility to develop cancer, tuberculosis, or auto-immune diseases, brings further support to the physiological importance of these actions, although they do not seem to reflect as essential functions as the classical ones on calcium homeostasis and skeletal mineralization. Nevertheless, these recently discovered actions have led to the development of new therapeutical tools for the treatment of psoriasis and investigations are currently under way to evaluate the possible beneficial effects of the active form of vitamin D, and of less hypercalcemic analogs, in patients with, or at risk for, colo-rectal, breast and prostate cancer, in patients with autoimmune diseases, and for prolonging allograft survival.

**Keywords:** vitamin D, cancer, immune system.

ARTICLE

### Vitamine D, facteur de différenciation de l'épiderme

Les recherches de ces dix dernières années ont clairement montré que l'épiderme est à la fois le siège de la synthèse endogène de la vitamine D et un site d'action de cette vitamine [2, 3]. Dans ce tissu en effet, la 1,25-(OH)2D stimule *in vitro* et *in vivo* les étapes terminales de la différenciation des

kératinocytes et des follicules pileux. Ces observations ont engendré toute une recherche sur les possibilités thérapeutiques qu'offrait une application locale de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D chez les patients ayant un trouble de la différenciation de l'épiderme.

Le traitement des lésions de psoriasis a été au premier rang de ces recherches. Le psoriasis associe en effet une augmentation de la prolifération et un défaut de différenciation des kératinocytes associés à une activation locale des lymphocytes T. Les effets bénéfiques du traitement par la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D ont été évidents dès les premières études [2, 3]. Ses effets positifs sur les lésions de psoriasis résultent d'une meilleure différenciation des kératinocytes et d'une diminution de l'inflammation et de l'infiltration par les cellules T auxiliaires [7]. Mais les effets indésirables de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D sur l'absorption intestinale du calcium, avec comme conséquence possible la survenue d'une hypercalcémie et de calcifications des tissus mous, ont rapidement poussé les industries pharmaceutiques à produire des analogues moins hypercalcémiant de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. L'un des premiers de ces analogues, le calcipotriol, est maintenant utilisé en clinique humaine depuis une dizaine d'années dans le traitement des lésions de psoriasis [3, 8]. Contrairement à la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, cet analogue ne peut pas se lier à la protéine porteuse spécifique de la vitamine D dans le sang. Il est donc très rapidement catabolisé dès son passage dans les vaisseaux sanguins proches de l'épiderme. De ce fait, il est peu actif sur l'absorption intestinale du calcium et ses effets délétères, hypercalcémie par exemple, ne sont observés qu'en cas d'application étendue et prolongée sur la peau. Il est actuellement prescrit seul ou en association avec d'autres traitements locaux, corticostéroïdes, rétinoïdes, cyclosporine, ou irradiation ultraviolette [8].

### **Vitamine D, un facteur anti-cancéreux ?**

Les effets positifs de la vitamine D sur la différenciation cellulaire ne s'exercent pas uniquement sur les cellules de l'épiderme. Cette vitamine favorise en effet la différenciation de la plupart de ses autres cellules cibles, dont les ostéoblastes et ostéoclastes, les chondrocytes, les entérocytes, les monocytes/macrophages et les précurseurs des cellules sanguines, ainsi que des cellules du système de reproduction telles que les cellules mammaires [2-5]. Cette action résulte en partie d'une modulation de proto-oncogènes, principalement c-myc et c-fos, dont l'expression est inhibée ou stimulée par la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, selon le type cellulaire et l'état quiescent ou non de la cellule.

La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D agit aussi sur la prolifération-différenciation de toute une série de cellules tumorales qui expriment le récepteur de la vitamine D, le VDR (*figure 1*). Ces cellules sont aussi bien des lignées transformées que des lignées issues de tissus tumoraux, par exemple tumeurs du sein, de la prostate, du côlon, du poumon, du col de l'utérus, de la peau, de sarcome osseux, du tissu hématopoïétique [2-5]. La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D inhibe la prolifération de ces cellules en les bloquant en phase G<sub>1</sub>, *via* un effet activateur sur la synthèse des protéines p21 et p27 [9], module la production et l'action de proto-oncogènes, dont c-myc et c-fos, et favorise l'apoptose de certaines lignées tumorales en inhibant la production de la protéine Bcl-2 [10]. À ces effets positifs sur la prolifération-différenciation cellulaire s'ajoutent d'autres effets qui concourent à l'action antitumorale de la vitamine D, comme l'inhibition de l'angiogenèse péri-tumorale et celle du développement de métastases [11].

Ces effets sur les lignées ou tissus tumoraux ont motivé la mise en route de travaux *in vivo* qui confirment l'effet antitumoral et anticancéreux de la vitamine D [2, 3, 5]. Ainsi, la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D réduit significativement la survenue et la taille de tumeurs telles que mélanome, ostéosarcome, tumeurs

du sein ou du côlon, chez l'animal. Elle allonge de 30 à 50 % l'espérance de vie d'animaux leucémiques ou porteurs de tumeurs et semble réduire la survenue de métastases. Cependant, comme pour le traitement du psoriasis, l'application de ces résultats en clinique humaine est limitée par l'hypercalcémie résultant des fortes doses de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D requises. Parmi les nombreux analogues peu hypercalcémisants de la vitamine D, plusieurs paraissent capables de prévenir ou retarder l'évolution de leucémies ou de cancers [2, 10, 11]. Ils sont donc de bons candidats pour une éventuelle utilisation en clinique humaine. La tolérance et l'efficacité de l'un des premiers de ces analogues, EB1089, sont actuellement en cours d'évaluation dans les hépatocarcinomes [12].

### **Apports en vitamine D et prévention de cancers**

Si la forme active de la vitamine D a un effet antitumoral incontestable *in vivo* et *in vitro*, l'influence délétère d'une carence en vitamine D sur le risque de cancer demeure controversée, de même que l'effet éventuellement préventif de suppléments vitaminiques D.

Deux localisations de cancer ne semblent pas influencées par le statut vitaminique D ou le statut calcique, les cancers buccaux et pharyngés [13] et les carcinomes baso-cellulaires de la peau [14]. À l'inverse, plus d'une quinzaine de travaux ont été publiés ces deux dernières années sur les liens possibles entre apports de vitamine D, et/ou de calcium, et incidence des cancers du côlon, du sein et de la prostate.

Ces travaux font suite à une étude épidémiologique qui, au début des années 90, avait mis à jour une association négative entre le risque de développer un cancer du sein, de la prostate ou du colon, et l'intensité de la lumière UV dans le rayonnement solaire du lieu de résidence aux États-Unis [15]. Cette association a rapidement suggéré un effet protecteur de la vitamine D sur la survenue de ces cancers, la synthèse endogène de cette vitamine dépendant directement de l'exposition aux rayons UV. La mise en évidence d'une corrélation négative entre concentrations circulantes en 25-(OH)D, la forme de réserve de la vitamine D, et cancer du côlon dans ces régions a apporté un argument supplémentaire en faveur de cette hypothèse. Enfin, une association similaire a été observée par d'autres auteurs, avec une incidence plus faible de cancer du sein et de la prostate dans des populations très exposées au soleil et ayant une alimentation riche en vitamine D [16, 17].

Mais ces associations n'excluent pas la possibilité que d'autres facteurs, dont des facteurs responsables de pollution atmosphérique, influencent à la fois l'incidence des cancers étudiés et l'accès au rayonnement UV solaire, et donc la production endogène de vitamine D.

Les résultats suggérant une association entre statut vitaminique D et risque de cancer sont peu convaincants en ce qui concerne le cancer de la prostate [18]. Ils sont plus probants pour le cancer du sein, même si l'incidence de ce cancer ne semble pas plus élevée chez les femmes carencées en vitamine D par rapport à celles ayant un statut vitaminique adéquat [17]. En effet, le risque de développer un cancer du sein pourrait être réduit chez les femmes vivant dans une région à forte intensité UV de la lumière solaire et ayant une alimentation riche en vitamine D [15, 17]. La même réduction de risque est observée chez des femmes recevant des suppléments quotidiens de l'ordre de 800 UI par jour, soit 4 fois les ANC 2000 [15, 17, 19]. Les fortes concentrations de vitamine D qui résultent de ces styles de vie et traitements pourraient théoriquement inhiber la prolifération et l'aptitude à métastaser des cellules mammaires tumorales par des actions à la fois locales et indirectes, *via* une augmentation du calcium de l'organisme. Ces résultats sont intéressants car ils

permettent d'envisager une stratégie de prévention incluant des suppléments vitamino-calciques chez les femmes à risque élevé de cancer du sein. Cette stratégie est en effet plus simple que celle qui consiste à réduire les apports alimentaires en graisse animale, un facteur de risque probable de cancer du sein [19]. Mais des études bénéfice/risque d'une éventuelle supplémentation vitamino-calcique doivent être mises en place sur une durée suffisamment longue et dans des cohortes de grande taille avant qu'elle puisse être recommandée à grande échelle.

Enfin, les résultats concernant le cancer du côlon mettent en évidence, comme pour le cancer du sein, une diminution du risque de cancer chez les hommes et femmes vivant dans des régions très exposées aux UV solaires et/ou consommant des aliments riches en vitamine D et calcium [15, 20-22]. Comme pour le cancer du sein, cette association inverse peut refléter l'action d'autres facteurs, comme ceux participant à la pollution de l'atmosphère. Elle peut aussi refléter un effet des apports calciques plus qu'un effet propre de la vitamine D. En effet, d'autres études retrouvent une corrélation entre l'incidence du cancer du côlon et les apports spontanés en calcium, ou la prise de suppléments calciques, mais non avec les apports spontanés ou médicamenteux en vitamine D [22]. De plus, des suppléments de calcium de l'ordre de 1 à 2 grammes par jour, avec ou sans suppléments vitaminiques D, ou un régime apportant des produits laitiers pauvres en graisse et 800 mg de calcium par jour, diminuent les récives de polypes et améliorent les valeurs des marqueurs de prolifération et de différenciation cellulaire, témoins biologiques d'un risque de cancer du côlon [20]. L'impact des apports calciques paraît donc déterminant, et leur mode d'action pourrait être de réduire les acides biliaires solubles et les acides gras dans les fécès, d'où une activité cytolytique plus faible dans l'épithélium colo-rectal.

### **Risque de développer un cancer et génotype du VDR**

Un autre argument en faveur d'un rôle physiologique de la vitamine D sur la prévention de certains cancers émane de l'étude des variations non pathologiques du gène codant son récepteur spécifique, le VDR (polymorphisme). D'après les premiers résultats publiés, une association est possible entre risque de développer un cancer et génotype de ce VDR. Ainsi, la présence ou l'absence de certains sites de restrictions sur l'ADN du VDR (Bsm I, Fok I, site PolyA, Apa I) pourrait influencer la susceptibilité individuelle à développer un mélanome malin [23], un cancer du sein [24-26] ou un cancer de la prostate [24, 27]. Ces résultats restent cependant à confirmer, d'autres auteurs ne trouvant pas d'association, ni avec le cancer du sein [28] ni avec celui de la prostate [29, 30]. De plus, on ne connaît pas encore les effets des variations introniques observées sur l'expression du VDR et les effets de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D.

### **Vitamine D et défenses immunitaires**

La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D favorise également la différenciation des cellules des lignées hématopoïétiques et des monocytes-macrophages [2, 3, 31]. Les premières expériences en 1983-1984 ont montré son effet positif sur la différenciation de lignées leucémiques promyélocytaire (lignée HL-60) en cellules de type macrophagique. Ces résultats *in vitro* ont été depuis amplement confirmés et étendus à la mise en évidence de multiples effets sur les lignées normales de monocytes-macrophages circulants (*figure*

2). Ainsi, la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D favorise la différenciation du monocyte en macrophage ainsi que la fusion de ces cellules pour donner naissance aux cellules multinucléées. Elle contrôle la prolifération et le

recrutement de ces cellules en régulant les productions lymphocytaires et monocytaires de facteurs de croissance, tels que IL-3 et GM-CSF. Enfin, elle augmente la capacité d'adhérence, de phagocytose, de bactéricidie et de cytotoxicité antitumorale de ces cellules.

À l'inverse, la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D semble capable de jouer un rôle immunosuppresseur. Elle diminue d'abord la capacité des monocytes-macrophages à activer les cellules T. Cet effet nécessite la présence d'IL-4 [32, 33] et résulte d'au moins trois effets connus [31, 32, 34]. La vitamine D inhibe en effet la différenciation et la maturation des cellules dendritiques, d'origine monocyttaire, en cellules présentatrices d'antigènes. Elle augmente la capacité d'apoptose spontanées des cellules matures. Enfin, elle diminue l'expression par ces cellules des molécules HLA de classe II et celle de la protéine B7.2, un costimulateur de la reconnaissance des complexes majeurs d'histocompatibilité par les lymphocytes T. Elle diminue aussi la sécrétion d'IL-12 par les cellules présentatrices d'antigènes, une cytokine activant les lymphocytes Th1. Ces effets aboutissent au recrutement de lymphocytes T moins répondeurs, moins spécifiques et sécrétant moins de gamma-interféron.

La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D agit aussi directement sur les cellules lymphocytaires en diminuant la production d'immunoglobulines par les lymphocytes B, la prolifération lymphocytaire T de phénotype CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, la production et la fonction cytotoxique des cellules tueuses (*Natural Killer*, NK, et *Cytotoxic T Lymphocytes*, CTL), et elle module l'activité immunosuppressive des lymphocytes T [2, 3, 31]. Son action s'exerce préférentiellement sur les cellules *helper* Th1 et principalement sur leurs sécrétions d'IL-2 et de gamma-interféron qui diminuent.

Les résultats obtenus *in vivo* confirment ces effets immunosuppresseurs de la vitamine D. L'administration chronique de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D et de certains de ses analogues diminue les concentrations circulantes d'IL-2 et d'immunoglobulines IgG, sans modifier le nombre et la répartition des sous-types de lymphocytes circulants, ni celui des leucocytes et plaquettes [35].

### **Vitamine D et maladies auto-immunes**

La carence en vitamine D ou l'inactivation du gène VDR s'accompagne de modifications biologiques des fonctions leucocytaires : capacité de phagocytose, de cytotoxicité, de production d'IgG et chimiotactisme, par exemple [3]. Mais elle n'entraîne pas de troubles cliniques majeurs des fonctions immunologiques [36].

En revanche, les actions immunosuppressives observées *in vitro* et *in vivo* ont ouvert la voie à toute une recherche sur les effets préventifs possibles de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D sur la survenue de maladies auto-immunes. Les premiers résultats obtenus chez l'animal sont encourageants. Ils montrent que la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, et certains de ses analogues moins hypercalcémiant, retarde l'apparition du diabète auto-immun de type I chez la souris NOD [2, 37], un effet associé à une augmentation de la capacité d'apoptose des thymocytes [38]. L'administration chronique de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D, ou d'analogues, agit de même en synergie avec d'autres immunosuppresseurs, comme la cyclosporine, pour retarder l'évolution d'encéphalomyélites auto-immunes chez l'animal [39], de même que l'évolution de glomérulonéphrites expérimentales et, à un moindre degré, celle du lupus érythémateux [2].

Une autre application de ces effets immunosuppresseurs de la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D est envisagée, à savoir la prévention du rejet de greffes d'organes ou de tissus après transplantation. Cet axe de recherche donne lui aussi des résultats intéressants, l'administration de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D chez l'animal allongeant la

survie d'hétéogreffes de tissus ou d'organes, dont le cœur, de façon comparable ou supérieure à l'administration de cyclosporine seule [2, 40].

Enfin, comme pour les cancers du côlon et du sein, il semble que le génotype du VDR soit l'un des multiples traits génétiques influençant les susceptibilités individuelles à développer une maladie auto-immune. Ainsi, les premières études d'un petit nombre de patients montrent une fréquence plus élevée d'un certain génotype du VDR (BsmI, Apa I) chez les patients ayant un diabète de type I [41] et chez ceux ayant un lupus érythémateux, surtout s'il se complique de néphrite [42].

### **Vitamine D, tuberculose et autres granulomatoses**

Un autre champ de recherches actives dans le domaine des relations vitamine D/cellules immunitaires concerne les granulomatoses, et plus particulièrement la tuberculose. Dans ces granulomes, la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D active la différenciation des monocytes/macrophages et leur transformation en cellules géantes, elle favorise la mycobactéricidie et contrôle l'activité du granulome en modulant la production de nombreuses cytokines, dont l'interféron gamma, IL-1, et les PGE<sub>2</sub> et l'expression de leurs récepteurs [2].

Un maillon supplémentaire dans la chaîne d'événements contrôlant ce granulome provient de la possibilité des cellules du granulome à produire elles-mêmes la 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Une telle production a été observée dans plusieurs types de granulomes, dont ceux formés au cours de la sarcoïdose, de la lèpre et de la tuberculose [2, 43, 44]. Cette production élève les concentrations locales de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D jusqu'à des niveaux permettant de contrôler le granulome.

En cas de lésions étendues, cette synthèse extra-rénale de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D est déversée dans le sang, augmentant de ce fait les concentrations circulantes de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D. Cette surproduction entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du calcium et est responsable des hypercalcémies observées dans la sarcoïdose, la tuberculose et les autres granulomatoses [43, 44]. Cette production pathologique entraîne également un épuisement rapide des réserves en vitamine D, d'où une carence en vitamine D qui pourrait en retour aggraver la maladie [45, 46].

Ainsi, la vitamine D semble jouer un rôle prépondérant dans les défenses de l'organisme contre la tuberculose et contre les agents responsables d'autres granulomatoses, et la carence en vitamine D pourrait diminuer ces défenses. Cependant, l'administration de vitamine D chez de tels patients comporte un risque non négligeable d'induire une hypercalcémie et des calcifications des tissus mous, en raison de la production locale de 1,25-(OH)<sub>2</sub>D par le granulome.

Enfin, comme pour les maladies auto-immunes, le génotype du VDR pourrait influencer les réponses de l'organisme à la présence des agents responsables de granulome. Une plus grande fréquence de certains génotypes du VDR a ainsi été observée dans des populations de patients porteurs de tuberculose [45] ou de pathologies voisines [47].

## CONCLUSION

Bien que commencée il y a plus de 80 ans, l'exploration des actions de la vitamine D est loin d'être terminée. Si la plupart des actions récemment découvertes ne semblent pas refléter des fonctions physiologiques essentielles de cette vitamine, elles permettent néanmoins d'envisager la création de nouveaux outils thérapeutiques en cancérologie, immunologie et transplantation. Elles ont également ouvert la voie à des recherches sur le rôle protecteur éventuel de facteurs nutritionnels, tels que les apports en vitamine D et en calcium, sur la survenue des cancers du côlon et du sein, en particulier. D'autres actions de la vitamine D demandent à être plus finement évaluées, par exemple celles qui s'exercent sur le système nerveux central, les organes de reproduction et la croissance.

Enfin, l'identification du gène codant le récepteur de la vitamine D et la mise en évidence de variations de ce gène dans la population générale ont permis l'observation d'associations entre génotype du VDR et susceptibilité à développer des pathologies en partie liées à la vitamine D. Ces résultats doivent être confirmés, mais il est probable que d'autres traits génétiques liés à l'activité de la vitamine D interviennent également, comme par exemple des variations du gène codant la transformation de la vitamine D en sa forme active. La compréhension des fonctions physiologiques de la vitamine D et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et nutritionnelles devront dorénavant intégrer ces facteurs génétiques, au même titre que les facteurs environnementaux connus pour influencer le statut vitaminique D et son métabolisme, comme l'exposition au soleil et les apports alimentaires en vitamine D, calcium et phosphates.

## REFERENCES

1. FRASER DK (1980). Regulation of the metabolism of vitamin D. *Physiol Rev*, 60 : 551-613.
2. BOUILLON R, OKAMURA WH, NORMAN AW (1995). Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocrine Rev*, 16 : 200-57.
3. BIKLE DD (1992). Clinical counterpoint : vitamin D : new actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocrine Rev*, 13 : 765-84.
4. WALTERS MR (1992). Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocrine Rev*, 13 : 719-64.
5. HAUSSLER MR, WHITFIELD GK, HAUSSLER CA, HSIEH JC, THOMPSON PD, SELZNICK SH, ENCINAS-DOMINGUEZ C, *et al.* (1998). The nuclear vitamin D receptor : Biological and molecular regulatory properties revealed. *Rev J Bone Miner Res*, 13 : 325-49.
6. MALLOY PJ, PIKE JW, FELDMAN D (1999). The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endocrine Rev*, 20 : 156-88.
7. DAM TN, KANG S, NICKOLOFF BJ, VOORHEES JJ (1999). 1 alpha,25-dihydroxycholecalciferol and cyclosporine suppress induction and promote resolution of psoriasis in human skin grafts transplanted on to SCID mice. *J Invest Dermatol*, 113 : 1082-9.

8. FOGH K, KRAGBALLE K (2000). Recent developments in vitamin D analogs. *Curr Pharm Des*, 6 : 961-72.
9. KAWA S, NIKAIDO T, AOKI Y, ZHAI Y, KUMAGAI T, FURIHARA K, FUJII S, *et al.* (1997). Vitamin D analogs up-regulate p21 and p27 during growth inhibition of pancreatic cancer cell lines. *Br J Cancer*, 76 : 884-9.
10. ELSTNER E, LINKER-ISRAELI M, UMIEL T, LE J, GRILLIER I, SAID J, SHINTAKU IP, *et al.* (1996). Combination of a potent 20-epi-vitamin D<sub>3</sub> analogue (KH 1060) with 9-cis-retinoic acid irreversibly inhibits clonal growth, decreases bcl-2 expression, and induces apoptosis in HL-60 leukemic cells. *Cancer Res*, 56 : 3570-6.
11. VAN DEN BEMD GJ, POLS HA, LEEUWEN JP (2000). Anti-tumor effects of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and vitamin D analogs. *Curr Pharm Des*, 6 : 717-32.
12. HANSEN CM, HAMBERG KJ, BINDERUP E, BINDERUP L (2000). Seocalcitol (EB 1089) : a vitamin D analogue of anti-cancer potential. Background, design, synthesis, pre-clinical and clinical evaluation. *Curr Pharm Des*, 6 : 803-28.
13. NEGRI E, FRANCESHI S, BOSETTI C, LEVI F, CONTI E, PARPINEL M, LA VECCHIA C (2000). Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer. *Int J Cancer*, 86 : 122-7.
14. VAN DAM RM, HUANG Z, GIOVANNUCI E, RIMM EB, HUNTER DJ, COLDITZ GA, STAMPFER MJ, *et al.* (2000). Diet and basal cell carcinoma of the skin in a prospective cohort of men. *Am J Clin Nutr*, 71 : 135-41.
15. GARLAND CF, GARLAND FC, GORHAM ED (1999). Calcium and vitamin D. Their potential roles in colon and breast cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci*, 889 : 107-19.
16. BLUTT SE, WEIGEL NL (1999). Vitamin D and prostate cancer. *Proc Soc Exp Biol Med*, 221 : 89-98.
17. JOHN EM, SCHWARTZ GG, DREON DM, KOO J (1999). Vitamin D and breast cancer risk : the NHANES I Epidemiologic follow-up study, 1971-1975 to 1992. National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8 : 399-406.
18. KAMAT AM, LAMM DL (1999). Chemoprevention of urological cancer. *J Urol*, 161 : 1748-60.
19. LIPKIN M, NEWMARK HL (1999). Vitamin D, calcium and prevention of breast cancer : a review. *J Am Coll Nutr*, 18 : S392-7.
20. HOLT PR (1999). Studies of calcium in food supplements in humans. *Ann N Y Acad Sci*, 889 : 128-37.
21. DALBERG J, JACOBSEN O, NIELSEN NH, STEIG BA, STORM HH (1999). Colorectal cancer in the Faroe Islands : a setting for the study of the role of diet. *J Epidemiol Biostat*, 4 : 31-6.



22. KAMPMAN E, SLATTERY ML, CAAN B, POTTER JD (2000). Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk. *Cancer Causes Control*, 11 : 459-66.
23. HUTCHINSON PE, OSBORNE JE, LEAR JT, SMITH AG, BOWERS PW, MORRIS PN, JONES PW, *et al.* (2000). Vitamin D receptor polymorphisms are associated with altered prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res*, 6 : 498-504.
24. LUNDIN AC, SODERKVIST P, ERIKSSON B, BERGMAN-JUNGESTROM M, WINGREN S (1999). Association of breast cancer progression with a vitamin D receptor gene polymorphism. South-East Sweden Breast Cancer Group. *Cancer Res*, 59 : 2332-4.
25. INGLES SA, GARCIA DG, WANG W, NIETERS A, HENDERSON BE, KOLONEL LN, HAILE RW, *et al.* (2000). Vitamin D receptor genotype and breast cancer in Latinas (United States). *Cancer Causes Control*, 11 : 25-30.
26. CURRAN JE, VAUGHAN T, LEA RA, WEINSTEIN SR, MORRISON NA, GRIFFITHS LR (1999). Association of a vitamin D receptor polymorphism with sporadic breast cancer development. *Int J Cancer*, 83 : 723-6.
27. HABUCHI T, SUZUKI T, SASAKI R, WANG L, SATO K, SATOH S, AKAO T, *et al.* (2000). Association of vitamin D receptor gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in a Japanese population. *Cancer Res*, 60 : 305-8.
28. DUNNING AM, MCBRIDE S, GREGORY J, DUROCHER F, FOSTER NA, HEALEY CS, SMITH N, *et al.* (1999). No association between androgen or vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of breast cancer. *Carcinogenesis*, 20 : 2131-5.
29. WATANABE M, FUKUTOME K, MURATA M, UEMURA H, KUBOTA Y, KAWAMURA J, YATANI R (1999). Significance of vitamin D receptor gene polymorphism for prostate cancer risk in Japanese. *Anticancer Res*, 19 : 4511-4.
30. BLAZER DG, UMBACH DM, BOSTICK RM, TAYLOR JA (2000). Vitamin D receptor polymorphisms and prostate cancer. *Mol Carcinog*, 27 : 18-23.
31. LEMIRE J (2000). 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> : a hormone with immunomodulatory properties. *Z Rheumatol*, 59 (Suppl. 1) : 24-7.
32. CANTORNA MT, HUMPAL-WINTER J, DE LUCA HF (2000). *In vivo* regulation of interleukin-4 is one mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Arch Biochem Biophys*, 377 : 135-8.
33. PENNA G, ADORINI L (2000). 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol*, 164 : 2405-11.
34. CLAVREUL A, D'HELLEN COURT CL, MONTERO-MENEI C, POTRON G, COUEZ D (1998). Vitamin D differentially regulates B7.1 and B7.2 expression on human peripheral blood monocytes. *Immunology*, 95 : 272-7.

35. SMITH EA, FRANKENBURG EP, GOLDSTEIN SA, KOSHIZUKA K, ELSTNER E, SAID J, KUBOTA T, *et al.* (2000). Effects of long-term administration of vitamin D3 analogs to mice. *J Endocrinol*, 165 : 163-72.
36. YOSHIZAWA T, HANDA Y, UEMATSU Y, TAKEDA S, SEKINEK, YOSHIHARA Y, KAWAKAMI T, *et al.* (1997). Mice lacking the vitamin D receptor exhibit impaired bone formation, uterine hypoplasia and growth retardation after weaning. *Nat Genet*, 16 : 391-6.
37. MATHIEU C, WAER M, CASTEELS K, LAUREYS J, BOUILLON R (1995). Prevention of type I diabetes in NOD mice by nonhypercalcemic doses of a new structural analog of 1,25-dihydroxyvitamin D3, KH1060. *Endocrinology*, 136 : 866-72.
38. CASTEELS KM, GYSEMANS CA, WAER M, BOUILLON R, LAUREYS JM, DEPOVERE J, MATHIEU C (1998). Sex differences in resistance to dexamethasone-induced apoptosis in NOD mice : treatment with 1,25(OH)2D3 restores defect. *Diabetes*, 47 : 1033-7.
39. VAN ETEN E, BRANISTEANU DD, VERSTUYF A, WAER M, BOUILLON R, MATHIEU C (2000). Analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D3 as dose-reducing agents for classical immunosuppressants. *Transplantation*, 69 : 1932-42.
40. HULLET DA, CANTORNA MT, REDAELLI C, HUMPAL-WINTER J, HAYES CE, SOLLINGER HW, DE LUCA HF (1998). Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Transplantation*, 66 : 824-8.
41. CHANG TJ, LEI HH, YEH JI, CHIU KC, LEE KC, CHEN MC, TAI TY, (2000). Vitamin D receptor gene polymorphisms influence susceptibility to type I diabetes mellitus in the Taiwanese population. *Clin Endocrinol*, 52 : 575-80.
42. OZAKI Y, NOMURA S, NAGAHAMA M, YOSHIMURA C, KAGAWA H, FUKUHARA S (2000). Vitamin-D receptor genotype and renal disorder in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Nephron*, 85 : 86-91.
43. DUSSO A, FINCH J, DELMEZ J, RAPP N, LOPEZ-HILKER S, BROWN A, SLATOPOLSKY E (1990). Extrarenal production of calcitriol. *Kidney Int*, 38 : S36-S40.
44. CADRANEL J, GARABÉDIAN M, MILLERON B, GUILLOZO H, AKOUN G, HANCE AJ (1990). 1,25-OH2D3 production by lymphocytes and alveolar macrophages recovered by lavage from normocalcaemic patients with tuberculosis. *J Clin Invest*, 85 : 1588-93.
45. WILKINSON RJ, LLEWELYN M, TOOSI Z, PATEL P, PASVOL G, LALVANI A, WRIGHT D, *et al.* (2000). Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among Gujarati asians in west London : a case-control study. *Lancet*, 355 : 618-21.
46. DAVIES PDO (1985). A possible link between vitamin D deficiency and impaired host defence to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tubercle*, 66 : 301.
47. GELDER CM, HART KW, WILLIAMS OM, LYONS E, WELSH KI, CAMPBELL IA, MARSHALL SE (2000). Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to *Mycobacterium malmoense* pulmonary disease. *J Infect Dis*, 181 : 2099-102.

## Illustrations

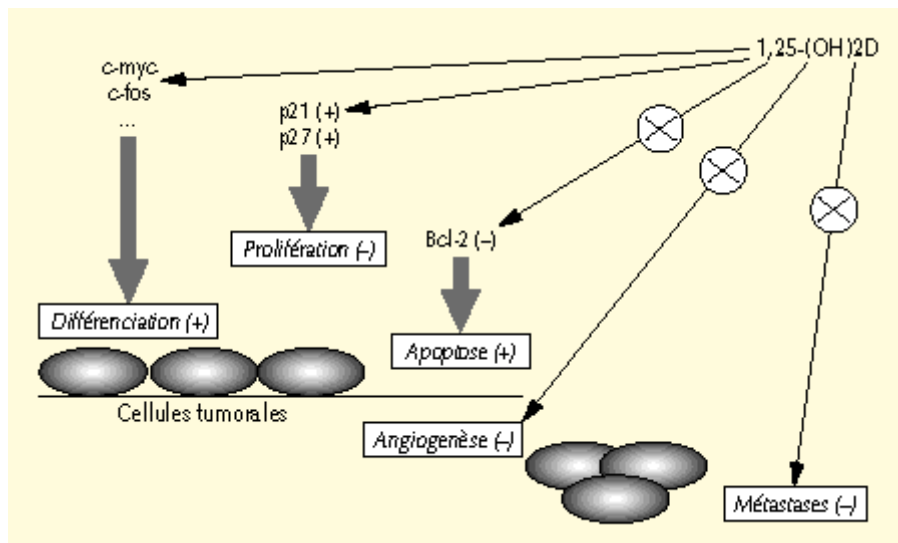


Figure 1. Mode d'action anti-tumorale de la 1,25-dihydroxyvitamine D.

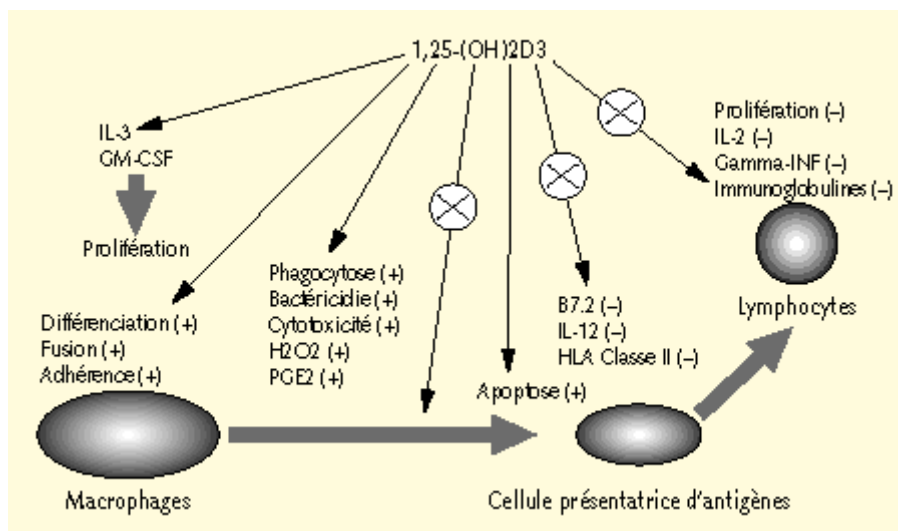


Figure 2. Mode d'action de la 1,25-dihydroxyvitamine D sur les cellules du système immunitaire.