

VITAMIN D, VITAMIN OR HORMONE? LA VITAMINE D, VITAMINE OU HORMONE ?

Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action

Jean-François Landrier^{1,2,3,*}

¹ INRA, UMR 1260, 13385 Marseille, France

² INSERM, UMR 1062, « Nutrition, Obésité et Risque Thrombotique », 13385 Marseille, France

³ Aix-Marseille Université, Faculté de Médecine, 13385 Marseille, France

Reçu le 1 décembre 2013 – Accepté le 2 janvier 2014

Résumé – Longtemps cantonné à son rôle dans le métabolisme phosphocalcique, la vitamine D apparaît aujourd'hui comme une vitamine aux multiples potentialités, puisqu'étant impliquée dans de nombreux processus physiologiques. De part se double origine alimentaire et endogène, la vitamine D constitue une vitamine à part, dont les apports et les besoins restent délicats à définir et font actuellement débat. En revanche, le métabolisme de cette vitamine D est mieux connu. On sait de longue date que son métabolisme implique notamment une hydroxylation hépatique conduisant à la formation de la 25(OH)D ainsi qu'une hydroxylation rénale aboutissant à la formation du 1,25(OH)₂D, le métabolite actif de la vitamine D. Ce métabolite est responsable des différents effets génomiques et non-génomiques de la vitamine D, dont les mécanismes d'action impliquent notamment un récepteur nucléaire spécifique, le *Vitamin D Receptor* (VDR) et diverses voies de signalisation contrôlées par un récepteur membranaire, la *protein disulfide isomerase family A member 3* (Pdia3).

Mots clés : Vitamine D / métabolisme / VDR / Pdia3 / nutrition

Abstract – Vitamin D: sources, metabolism and mechanisms of action. Confined for a long time to its role in calcium and phosphate metabolism, vitamin D appears today as a vitamin with a large potential, through its involved in many physiological processes. Due to its double origin (from food and endogenous synthesis), vitamin D is a vitamin apart, with sources and requirements difficult to define that are currently discussing. However, the metabolism of the vitamin D begins to be known more precisely. This metabolism involves a first hepatic hydroxylation leading to the formation of 25(OH)D and second hydroxylation in kidney resulting in the formation of 1,25(OH)₂D, the active metabolite of vitamin D. This metabolite is responsible for the various genomic and non-genomic effects of vitamin D, whose mechanism of action involves a specific nuclear receptor, the Vitamin D Receptor (VDR), and various signaling pathways controlled by a membrane receptor, the protein disulfide isomerase family A member 3 (Pdia3).

Initialement identifiée pour son action antirachitique puis longuement cantonnée au métabolisme phosphocalcique, la vitamine D fait l'objet de toutes les attentions depuis quelques années, ce qui a permis des avancées majeures dans la connaissance de son métabolisme, de ses mécanismes d'action et par conséquent de ses nombreux effets métaboliques. Le niveau sanguin de 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) est le meilleur marqueur du statut en vitamine D. Lorsque le taux sérique de 25(OH)D est supérieur à 30 ng/ml (75 nmol/L), le statut vitaminique D peut être qualifié d'optimal. À l'inverse, le terme de statut vitaminique D suboptimal est souvent utilisé lorsqu'il est inférieur à 30 ng/ml. Cette valeur de 30 ng/ml est en effet considérée comme le seuil en deçà duquel apparaît une hyperparathyroïdie secondaire à l'hypovitaminose D,

impliquant un remodelage osseux accéléré et une diminution de la densité minérale osseuse en particulier au niveau de l'os cortical (Souberbielle, *et al.*, 2006; Holick, 2007). On distingue l'insuffisance, définie par un taux de 25(OH)D compris entre 10 et 30 ng/ml, de la carence, définie par un taux inférieur à 10 ng/ml (25 nmol/L). Toutefois ces valeurs de seuil restent sujettes à un large débat actuellement.

De même que les objectifs en termes de valeurs sériques, les moyens et les recommandations à mettre en œuvre pour arriver à ces valeurs seuil font également l'objet de nombreuses discussions. En Europe, les apports journaliers recommandés ont été fixés à 5 µg/jour ce qui correspond à une dose permettant de prévenir l'ostéomalacie associée à l'insuffisance en vitamine D. En France, l'ANSES a établi en 2001 les valeurs d'apports nutritionnels conseillés (ANC), pour la population adulte française (Martin, 2001). Ces valeurs s'échelonnent

* Correspondance : jean-francois.landrier@univ-amu.fr

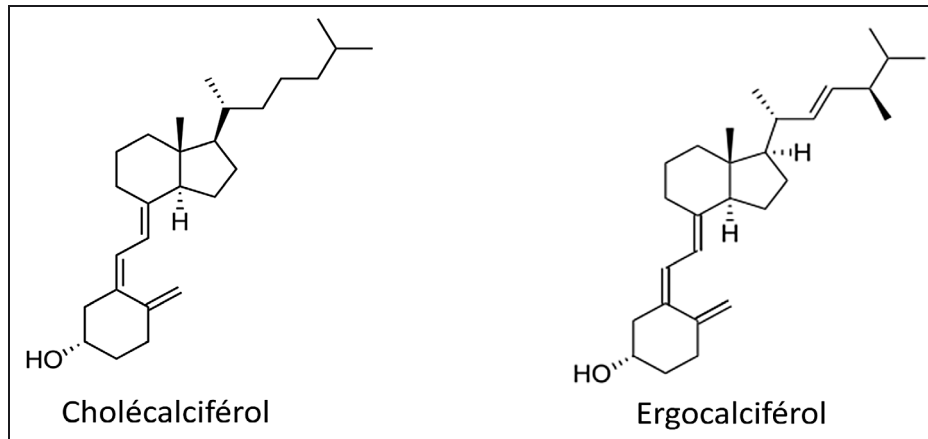


Fig. 1. Structure des vitamines D₂ et D₃.

Tableau 1. Apports nutritionnels recommandés (d’après (Martin, 2001)).

Tranche d’âge	ANC (µg/jour)	ANC (UI/jour)
Enfants (1 à 3 ans)	10	400
Enfants (4 à 12 ans)	5	200
Adolescents (13 à 19 ans)	5	200
Adultes	5	200
Personnes âgées	10 à 15	400 à 600
Femmes enceintes et allaitantes	10	400

de 5 µg/jour (200 UI/jour) par jour pour les enfants de plus de 4 ans, les adolescents et les adultes, à 10 µg/jour pour les enfants de moins de 3 ans, les femmes enceintes et allaitantes, jusqu’à 15 µg/jour pour les personnes âgées (Tabl. 1). D’autres pays d’Europe ont récemment revus leur recommandation, c’est notamment le cas de l’Allemagne où la German Nutrition Society conseille un apport de 20 µg/jour (800 UI/jour) pour la majorité des groupes de populations (GNS, 2012). De même outre-Atlantique, l’*Institute of Medicine* (IOM) a fixé les recommandations entre 15 et 20 µg/jour (600 et 800 UI/jour) selon les groupes de populations (Ross, *et al.*, 2011).

1 La double origine de la vitamine D

Contrairement aux autres vitamines qui sont exclusivement apportées par l’alimentation, la vitamine D présente une double origine : exogène, qui correspond à l’apport alimentaire mais aussi endogène, résultant d’une néosynthèse intervenant au niveau de l’épiderme (Holick, 2007).

La vitamine D est présente dans notre alimentation sous deux formes : la vitamine D₂ ou ergocalciférol (Fig. 1), produite essentiellement par les végétaux et les champignons, et la forme de vitamine D₃ ou cholécalciférol (Fig. 1) d’origine animale. Ces deux formes sont liposolubles et relativement stables, notamment à la chaleur.

Les aliments contenant de la vitamine D₃ sont peu nombreux. On la trouve essentiellement dans les huiles de foie de

Tableau 2. Principales sources alimentaires de vitamine D₃ (d’après la table Ciquial 2012).

Aliments	Vitamine D ₃ (µg/100 g)	Vitamine D ₃ (UI/100 g)
Huile de foie de morue	250	10 000
Saumon, Hareng, Anchois	12–20	480–800
Sardine, Maquereau	8–12	320–480
Thon	4–7	160–280
Foie de veau	2–3	80–120
Jaune d’œuf	2–3	80–120
Laitages enrichis	1,25	50
Beurre	0,6–1,5	24–60

poissons, dans certains poissons gras (saumons, sardines, harengs, maquereaux), dans le jaune d’œuf ou encore dans le foie (Tab. 2). La vitamine D₃ est également présente en petite quantité naturellement dans le lait, le jus d’orange, le pain ou les céréales, et en plus grande quantité quand ces aliments sont enrichis (dans la limite de 1,25 µg/100 g). En France, l’étude INCA 2 (AFSSA, 2009) a permis de mettre en évidence, d’une part que l’apport alimentaire en vitamine D n’est que de 2,6 µg/j (104 UI/J) chez l’adulte et 1,9 µg/j (76 UI/J) chez l’enfant, ce qui est loin de couvrir les ANC. D’autre part cette étude a également montrée que 38 % de l’apport en vitamine D chez l’adulte provient de la consommation de poisson, 10 % de la consommation d’œufs et 18 % de la consommation de fromages (31 %, 9 % et 7 %, respectivement chez l’enfant).

Un paramètre largement sous-estimé dans le calcul des apports alimentaires en vitamine D est la contribution de la 25-hydroxyvitamine D, naturellement présente dans les aliments. En effet cette dernière n’est jamais prise en compte dans le calcul des apports exogènes de vitamine D. Pourtant ce métabolite est présent en quantité variable mais non négligeable dans un grand nombre d’aliments de consommation courante (Ovesen, *et al.*, 2003 ; Schmid, *et al.*, 2013). De plus, il semble que l’absorption de cette 25(OH)D soit plus efficace que celle de la vitamine D. Toutefois la contribution réelle

Tableau 3. Statut plasmatique en vitamine D de la population française (d'après Castetbon, *et al.*, 2009).

25(OH)D	< 10 ng/ml (< 25 nmol/l)	< 20 ng/ml (< 50 nmol/l)	< 30 ng/ml (< 75 nmol/l)
Hommes	3,6 %	35,8 %	78,7 %
Femmes	5,9 %	49,0 %	81,4 %
18–29 ans	7,5 %	45,9 %	79,2 %
30–54 ans	5,2 %	41,4 %	79,1 %
55–74 ans	1,9 %	41,7 %	82,4 %

de cette molécule dans le maintien des taux plasmatiques notamment chez l'Homme n'est pas complètement établi (Ovesen, *et al.*, 2003) et devra faire l'objet d'études approfondies, afin d'en tenir éventuellement compte dans les calculs d'apports vitaminiques.

La principale source de vitamine D₃ est la synthèse endogène qui se déroule au niveau de l'épiderme, après une exposition aux rayonnements ultraviolets B (UVB) fournis par l'ensoleillement. Elle est réalisée à partir du 7-déhydrocholestérol, un intermédiaire de synthèse du cholestérol, présent dans les membranes des cellules du derme et de l'épiderme. L'énergie fournie par les rayons UVB permet sa transformation en pré-vitamine D₃, elle-même rapidement convertie sous l'effet de la chaleur en vitamine D₃, libérée dans la circulation. Cette synthèse de vitamine D est donc étroitement liée à l'exposition solaire.

Malgré cette double origine (endogène et exogène), la population française dans sa globalité est fortement en déficience ou insuffisance (Tab. 3). En effet, à la valeur seuil plasmatique de 25(OH)D de 20 ng/ml, on se rend compte que environ 40 % de la population est en insuffisance, et si l'on se fixe au seuil de 30 ng/ml, près de 80 % de la population sont alors en situation d'insuffisance (Castetbon, *et al.*, 2009). Ceci s'explique d'une part par le faible nombre d'aliments riches en vitamine D et leur relative faible consommation. D'autre part, si la néosynthèse cutanée a très longtemps été considérée comme pouvant couvrir 50 à 70 % des besoins en vitamine D, un certain nombre de facteurs dont certains fortement liés à nos modes de vie actuels, font que cette néosynthèse tend à diminuer, le chiffre de 10 à 25 % des besoins en vitamine D couverts par la synthèse endogène a récemment été avancé (Heaney, *et al.*, 2013).

On sait depuis longtemps que la synthèse endogène de vitamine D est influencée par la saison, l'horaire d'exposition et la latitude (Holick, *et al.*, 2008). La saison hivernale est associée à une quasi-absence de néosynthèse. Au-delà du 35° degré de latitude nord, comme en France métropolitaine, la capacité de synthèse est considérée comme nulle ou quasi-nulle entre novembre et février. L'horaire d'exposition influe également. D'autres paramètres anthropomorphiques tels que l'âge, la pigmentation de la peau, l'obésité ou le surpoids tendent à réduire la synthèse (GNS, 2012). En effet, la concentration de 7-déhydrocholestérol dans les couches profondes de l'épiderme diminue avec l'âge ; une personne âgée de 70 ans produit 4 fois moins de vitamine D qu'un sujet âgé de 20 ans. La mélanine (pigment de la peau) constitue un écran solaire naturel et l'augmentation de cette pigmentation mélanique peut

Tableau 4. Principaux sites de stockage de la vitamine D (d'après Heaney, *et al.*, 2009).

	Vitamine D (UI)	25(OH)D (UI)	Total (UI)
Tissu adipeux	6960	1763	8723
Muscle	1527	1055	2581
Foie	168	214	382
Sérum	271	1559	1830
Autre	571	578	1149
Total	9496	5169	14 665

réduire la synthèse de vitamine D. Ainsi, la prévalence de l'insuffisance en vitamine D est plus importante chez les sujets de peau noire.

Certains facteurs liés au mode de vie moderne favorisent également l'insuffisance, c'est notamment le cas de la sédentarité conduisant à une moindre exposition au soleil, ainsi que l'augmentation de l'utilisation de crèmes solaires, liée à l'application des consignes de photoprotection en prévention des cancers cutanés (Holick, *et al.*, 2008). En effet, la synthèse de vitamine D peut être réduite de plus de 90 % par les crèmes solaires présentant un index de protection supérieur ou égal à 15, ce qui conduit à une prévalence de l'insuffisance en vitamine D paradoxalement plus élevée dans les pays où l'ensoleillement est important du fait d'une forte protection solaire. La pollution atmosphérique en bloquant une partie du rayonnement UVB participe aussi à la réduction de la synthèse de vitamine D.

Enfin des aspects socioculturels tels que le port de vêtements couvrants limitent également la synthèse endogène.

On pourrait penser que la vitamine D à l'instar d'autres vitamines peut être stockée dans différents tissus dont le tissu adipeux (Heaney, *et al.*, 2009 ; Landrier, *et al.*, 2012) ou le muscle (Tab. 4), puisqu'il existe en effet un certain nombre de données présentant ces tissus comme des sites majeurs de stockage de la vitamine D, sous forme native ou sous forme de 25(OH)D. En effet, il semble concevable qu'au cours de l'été, la forte synthèse endogène de vitamine D permette de mettre en réserve une quantité de vitamine D pour faire face aux saisons où la synthèse endogène est moindre voire nulle. Bien que cette hypothèse de stockage semble plausible et ait été avancée par de nombreux auteurs, une étude récente tend à la remettre en cause puisque les auteurs ont calculé que l'organisme dans sa globalité contenait environ 15 000 UI, ce qui, pour des besoins journaliers estimés à environ 600 UI/jour, ne permet pas d'assurer un apport suffisant en vitamine D durant l'hiver.

On se trouve donc à l'heure actuelle dans une situation délicate : la part de vitamine D apportée par l'alimentation est faible et la néosynthèse couvrant auparavant une part très importante des besoins en vitamine D se trouve considérablement réduite du fait du mode de vie moderne, et la capacité de stockage de vitamine D très limitée, ce qui explique en grande partie la forte prévalence de l'insuffisance en vitamine D précédemment évoquée (Tab. 3).

À l'inverse, il est important de souligner qu'un excès de vitamine D est potentiellement toxique. Une surconsommation a pour conséquence directe une augmentation de l'absorption intestinale du calcium aboutissant via plusieurs mécanismes

à une hypercalcémie. Toutefois, cette situation est très rare en dehors de pathologies caractérisées par une hypersensibilité à la vitamine D (comme les granulomatoses) ou les hypoparathyroïdies traitées par calcium et dérivés 1-hydroxylés de la vitamine D. Il est classiquement admis qu'une intoxication à la vitamine D n'apparaît jamais pour des concentrations de 25(OH)D₃ inférieures à 250 nmol/L (100 ng/ml), voire 325 nmol/L (150 ng/ml) (Alshahrani, *et al.*, 2013) et que des doses de 10 000 UI/j sont sans danger majeur (Vieth, 1999).

2 Le métabolisme de la vitamine D

La vitamine D d'origine alimentaire est incorporée dans les micelles mixtes et absorbée dans la partie proximale de l'intestin grêle. Ce processus a longtemps été considéré comme exclusivement passif, jusqu'à la mise en évidence de l'implication de transporteurs du cholestérol dans cette absorption. Ainsi, CD36, NPC1L1 et SR-B1 participent également à l'absorption de la vitamine D (Reboul, *et al.*, 2011). Après son absorption, le transport plasmatique de la vitamine D alimentaire semble être majoritairement dépendant de son incorporation dans les chylomicrons, au sein desquels la vitamine D est véhiculée jusqu'au foie. Les vitamines D₂ et D₃ ont un métabolisme sensiblement identique et dépendant des mêmes complexes enzymatiques chez l'Homme. La vitamine D néosynthétisée semble être très majoritairement liée à la *Vitamin D Binding Protein* (VDBP) (Haddad, *et al.*, 1993).

La VDBP est une α 2-globuline synthétisée par le foie (Speeckaert, *et al.*, 2006). Elle appartient à la famille génique de l'albumine, de l' α -fétoprotéine et de l'afamine. Cette protéine lie à la fois la vitamine D mais également ses métabolites (25-hydroxyvitamine D et 1,25-dihydroxyvitamine D) et constitue leur principal transporteur plasmatique. Ces différents métabolites sont très majoritairement liés à la VDBP (environ 88 % sous forme liée) dans la circulation sanguine. La VDBP est présente en très large excès molaire par rapport à ses ligands, ce qui pourrait permettre de limiter l'accessibilité des métabolites aux cellules utilisatrices. En effet lorsque les métabolites de la vitamine D sont liés à la VDBP, ils semblent être moins accessibles que les formes libres circulantes, ce qui permettrait ainsi de prolonger leur demi-vie plasmatique et de stabiliser leurs concentrations plasmatiques (Safadi, *et al.*, 1999). Ainsi, il a été montré que des souris invalidées pour le gène codant la VDBP présentent une très rapide élimination rénale des métabolites de la vitamine D à l'origine de leurs très faibles taux plasmatiques. Enfin, les complexes VDBP-métabolites de vitamine D seraient internalisées dans les cellules utilisatrices par endocytose (Speeckaert, *et al.*, 2006).

Quelle que soit son origine, comme précédemment évoqué (Tab. 4), la vitamine D est stockée principalement dans les adipocytes et les cellules musculaires à la fois sous forme de vitamine D et de 25(OH)D. Le plasma constitue également un réservoir quantitativement important de 25(OH)D. Les mécanismes gouvernant l'internalisation de la vitamine D dans ces types cellulaires ont très récemment été décrits (Abboud, *et al.*, 2013) et feraient intervenir la mégaline (Abboud, *et al.*, 2013). Ce stockage, notamment dans le tissu adipeux, pourrait être à l'origine de déficiences très fréquemment observées chez les

personnes obèses ou en surpoids dont la masse adipeuse est accrue ainsi que le volume total corporel. Cette expansion de tissu adipeux et de volume global serait à la base d'une dilution volumétrique de la vitamine D (Drincic, *et al.*, 2012).

Après transport dans la circulation sanguine, liée aux chylomicrons ou à la VDBP, la vitamine D est captée au niveau hépatique (Fig. 2) et hydroxylée sur le carbone 25 pour former la 25-hydroxyvitamine D (25(OH)D) dont la demi-vie est relativement longue (3 à 4 semaines) et la concentration plasmatique moyenne comprise entre 20 et 50 ng/ml (25 à 125 nmol/L).

Cette hydroxylation en position 25 peut être assurée par plusieurs enzymes de la famille des cytochromes P450 parmi lesquels le CYP2R1, le CYP27A1, le CYP3A4 et le CYP2J2 (Schuster, 2011). Cependant, le CYP2R1 semble être l'enzyme clé (Bouillon, *et al.*, 2008). Cette étape semble être très peu régulée (Girgis, *et al.*, 2013). Après cette première hydroxylation, la 25(OH)D circule dans le sang, majoritairement liée à la VDBP. Ce complexe VDBP-25(OH)D est endocyté au niveau des cellules du tubule proximal rénal, après filtration glomérulaire, par une protéine de surface appelée mégaline (Nykjaer, *et al.*, 1999). Cette protéine fonctionne de concert avec la cubiline, une protéine impliquée dans la séquestration du complexe VDBP-25(OH)D avant internalisation par la mégaline (Dusso, *et al.*, 2005). Une fois dans la cellule, la VDBP est dégradée. Le transport intracellulaire de la 25(OH)D pourrait faire intervenir des transporteurs intracellulaires, les intracellular vitamin D binding protein (IDBP) identifiés chez des primates (Gacad, *et al.*, 1997) mais dont l'existence chez l'Homme ou le rongeur n'a à ce jour pas été confirmée. La 25(OH)D est ensuite soit réexcrétée dans la circulation sanguine, soit transloquée à la mitochondrie pour subir une hydroxylation en position 1, aboutissant ainsi à la synthèse du 1,25-dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂D) ou calcitriol, considérée comme la principale forme active de la vitamine D (Dusso, *et al.*, 2005).

Cette hydroxylation en position 1 est assurée par le cytochrome p450 27B1 (CYP27B1), fortement exprimé au niveau du rein (Schuster, 2011). L'activité du CYP27B1 est très étroitement régulée par différents paramètres du métabolisme phosphocalcique. Elle est principalement stimulée par la parathormone (PTH) et une calcémie basse, tandis qu'elle est inhibée par le *Fibroblast growth factor* 23 (FGF23) et la concentration circulante de 1,25(OH)₂D, selon un mécanisme classique de rétrocontrôle négatif. La demi-vie de la 1,25(OH)₂D est très courte (environ 4 h) et sa concentration mille fois inférieure à celle de 25(OH)D.

La 1,25(OH)₂D peut exercer des effets endocrines lorsqu'elle est produite par le rein puis transportée via la circulation jusqu'à ses tissus cibles. Cette 1,25(OH)₂D peut également avoir des effets autocrines, paracrines et intracrines. En effet, de nombreux tissus et types cellulaires expriment la CYP27B1. C'est notamment le cas des lymphocytes, des macrophages, des adipocytes ou encore des kératinocytes. Dans ce cas, la 25(OH)D internalisée dans ces types cellulaires peut y être hydroxylée en 1,25(OH)₂D₃ qui y agit localement (Bouillon, *et al.*, 2008). Contrairement à la synthèse rénale, la synthèse extrarénale de 1,25(OH)₂D ne semble pas être régulée par la PTH ou la calcémie (Girgis, *et al.*, 2013).

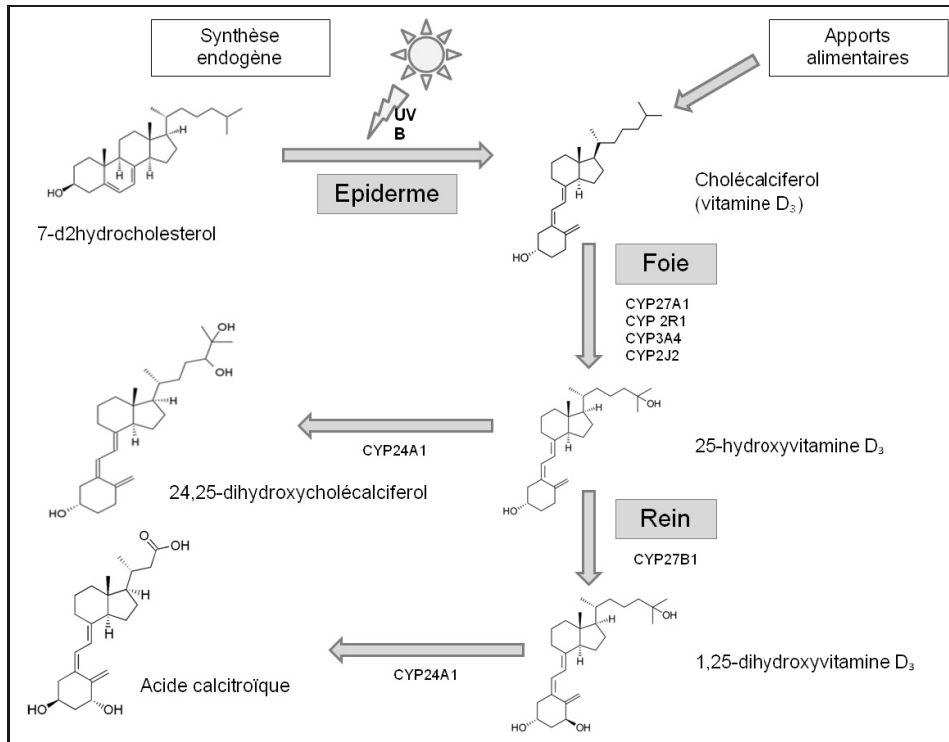


Fig. 2. Métabolisme de la vitamine D.

Le métabolisme de la vitamine D est autorégulé via une voie d'inactivation (Schuster, 2011). En effet, le calcitriol induit l'expression de la 24-hydroxylase (CYP24A1) qui convertit la 25(OH)D₃ et la 1,25(OH)₂D₃ en métabolites inactifs (24,25(OH)₂ vitamine D et 1,24,25(OH)₃ vitamine D) transformés ensuite en acide calcitroïque inactif (Holick, 2007). D'autres enzymes de la famille des cytochromes P450 comme le CYP3A4 peuvent également dégrader le calcitriol dans le foie et l'intestin (Zhou, *et al.*, 2006).

3 Les mécanismes d'action de la vitamine D

Le métabolite actif de la vitamine D, le 1,25(OH)₂D présente à la fois des effets génomiques et non-génomiques. Les effets génomiques sont bien connus et font intervenir un récepteur spécifique, le *vitamin D receptor* (VDR), appartenant à la super famille des récepteurs nucléaires (Carlberg, *et al.*, 2009). Ce VDR est exprimé dans la plupart des types cellulaires et est donc exprimé dans tous les tissus, ce qui signifie que toutes les cellules ou presque sont des cibles potentielles du calcitriol. La distribution ubiquitaire du VDR permet d'expliquer le grand nombre de gènes dont la régulation est sous la dépendance directe ou indirecte de la 1,25(OH)₂D. Ceci se traduit par des effets de la vitamine D sur la régulation de gènes impliqués dans des voies métaboliques aussi variées que le métabolisme du calcium, la prolifération, la différenciation cellulaire, l'inflammation, l'apoptose ou encore l'angiogenèse pour ne citer que quelques exemples.

Dans la cellule, la 1,25(OH)₂D se lie au VDR (Bouillon, *et al.*, 2008). Le complexe VDR-1,25(OH)₂D est transloqué au noyau de la cellule où il s'associe au récepteur de l'acide ré-

tinoïque, le *retinoid X receptor* (RXR). L'hétérodimère RXR-VDR en présence de ligand se lie à l'ADN en des sites appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), dans les régions promotrices des gènes dont l'expression est ainsi activée ou réprimée.

Cet effet inducteur ou répresseur est un phénomène complexe qui implique le recrutement de coactivateurs ou de corepresseurs lors de la fixation du ligand au VDR (Rosen, *et al.*, 2012). De même le niveau de méthylation et d'acétylation de la chromatine sont des éléments qui vont orienter la régulation génique dans le sens de l'induction ou de la répression. L'orchestration de toute cette machinerie est de plus promoteur-dépendante, ce qui rend difficile l'établissement d'un schéma de régulation unique. Enfin, le VDR a également la capacité de réguler l'expression génique indépendamment de la présence de ligand, en s'hétérodimérisant avec RXR sur des régions promotrices. On voit donc que le mode de régulation génique par le VDR et la vitamine D est largement multifactoriel et fait intervenir de nombreux cofacteurs de transcription.

Récemment, il a été mis en évidence, via la régulation génique médiée par le VDR que la vitamine D pouvait avoir des effets épigénétiques. En effet, en régulant l'expression d'histone méthylases et de DNA méthyltransférases, la vitamine D exerce des effets sur le niveau de méthylation des histones et des îlots CpG (Fu, *et al.*, 2013). De même, la vitamine D agit sur la régulation mais également le recrutement d'histone acétylases (HAT) et d'histones désacétylases (HDAC), permettant ainsi de jouer sur le niveau d'acétylation des histones (Karlic, *et al.*, 2013). Enfin la vitamine D *via* le VDR est également capable de réguler l'expression de miRNAs, soit directement soit indirectement en modulant l'activité de facteurs de transcription (Lisse, *et al.*, 2013).

La vitamine D et ses métabolites sont également responsables d'effets non-génomiques. Ces effets du calcitriol dépendent d'un récepteur membranaire, la *protein disulfide isomerase family A member 3* (Pdia3), également connue sous les noms ERp57, GRP58 et 1,25D₃-MARRS (Turano, *et al.*, 2011). Le rôle de ce récepteur a été bien décrit dans l'entérocyte, où il participe au captage rapide du calcium (Nemere, *et al.*, 2010). Ce phénomène a également été décrit dans d'autres types cellulaires tels que les ostéoblastes, les hépatocytes ou les cellules β du pancréas, cependant le caractère ubiquitaire de ce type de régulation n'est pas encore établi. Le récepteur Pdia3, après fixation et activation par le calcitriol, active de nombreuses voies de transduction du signal parmi lesquelles, les phospholipases C et A2, les MAP kinases, la protéine kinase C ainsi que les canaux calciques qui vont être à l'origine des réponses très rapides (de quelques secondes à quelques minutes) médiées par ce récepteur en réponse au calcitriol. Il est important de souligner que des travaux très récents ont montrés l'implication du VDR dans cette voie de signalisation rapide (Chen, *et al.*, 2013), ce qui confirme le rôle central de VDR dans la médiation des effets de la vitamine D.

Conclusion

À l'heure actuelle, de nombreuses avancées significatives ont été effectuées dans la connaissance du métabolisme et des effets génomiques et non-génomiques de la vitamine D. Parmi ces avancées majeures, on peut citer notamment la mise en évidence de la synthèse extra-rénale de 1,25(OH)₂D qui remet en cause le rôle central du rein dans la synthèse de la forme active de la vitamine D et ouvre de nouvelles perspectives quant au rôle autocrine et paracrine de la vitamine D. De même, la très récente mise en évidence de l'interrelation entre le récepteur VDR et le récepteur membranaire Pdia3 ouvre de nouvelles perspectives quant au rôle du VDR et devrait aboutir à terme à une meilleure connaissance des mécanismes d'action de la vitamine D. Si à ce jour les besoins restent difficiles à définir et font l'objet de nombreux débats, il apparaît toutefois clairement que compte-tenu des effets régulateurs sur de nombreux processus, tels que le métabolisme osseux, le métabolisme musculaire, adipocytaire, le contrôle du cycle cellulaire, la fonction immune, les déficiences en vitamine D observées à l'échelle de la population peuvent compromettre l'homéostasie générale et participer à la survenue de nombreux désordres physiopathologiques.

Références

Abboud M, Gordon-Thomson C, Hoy AJ, *et al.* 2013. Uptake of 25-hydroxyvitamin D by muscle and fat cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* DOI: 10.1016/j.joymb.2013.10.020.

Abboud M, Puglisi DA, Davies BN, *et al.* 2013. Evidence for a specific uptake and retention mechanism for 25-hydroxyvitamin D (25OHD) in skeletal muscle cells. *Endocrinology* 154: 3022–3030.

AFSSA. 2009. Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) 2006–2007.

Alshahrani F, Aljohani N. 2013. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* 5: 3605–3616.

Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, *et al.* 2008. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 29: 726–776.

Carlberg C, Seuter S. 2009. A genomic perspective on vitamin D signaling. *Anticancer Res.* 29: 3485–3493.

Castetbon K, Vernay M, Malon A, *et al.* 2009. Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006–2007). *Br. J. Nutr.* 102: 733–743.

Chen J, Doroudi M, Cheung J, *et al.* 2013. Plasma membrane Pdia3 and VDR interact to elicit rapid responses to 1 α ,25(OH)₂D₃. *Cell Signal* 25: 2362–2373.

Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, *et al.* 2012. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 20: 1444–1448.

Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. 2005. Vitamin D. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 289: F8–28.

Fu B, Wang H, Wang J, *et al.* 2013. Epigenetic regulation of BMP2 by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ through DNA methylation and histone modification. *PLoS One* 8: e61423.

Gacad MA, Chen H, Arbelle JE, *et al.* 1997. Functional characterization and purification of an intracellular vitamin D-binding protein in vitamin D-resistant new world primate cells. Amino acid sequence homology with proteins in the hsp-70 family. *J. Biol. Chem.* 272: 8433–8440.

Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, *et al.* 2013. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr. Rev.* 34: 33–83.

GNS. 2012. New reference values for vitamin D. *Ann. Nutr. Metab* 60: 241–246.

Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, *et al.* 1993. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J. Clin. Invest.* 91: 2552–2555.

Heaney RP, Armas LA, French C. 2013. All-source Basal vitamin D inputs are greater than previously thought and cutaneous inputs are smaller. *J. Nutr.* 143: 571–575.

Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, *et al.* 2009. Vitamin D₃ distribution and status in the body. *J. Am. Coll. Nutr.* 28: 252–256.

Holick MF. 2007. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 357: 266–281.

Holick MF, Chen TC. 2008. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am. J. Clin. Nutr.* 87: 1080S–1086S.

Karlic H, Varga F. 2013. Impact of vitamin D metabolism on clinical epigenetics. *Clin. Epigenetics* 2: 55–61.

Landrier JF, Marcotorchino J, Tourniaire F. 2012. Lipophilic micronutrients and adipose tissue biology. *Nutrients* 4: 1622–1649.

Lisse TS, Adams JS, Hewison M. 2013. Vitamin D and microRNAs in bone. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 23: 195–214.

Martin A. 2001. The “apports nutritionnels conseillés (ANC)” for the French population. *Reprod. Nutr. Dev.* 41: 119–128.

Nemere I, Garbi N, Hammerling GJ, *et al.* 2010. Intestinal cell calcium uptake and the targeted knockout of the 1,25D₃-MARRS (membrane-associated, rapid response steroid-binding) receptor/PDIA3/Erp57. *J. Biol. Chem.* 285: 31859–31866.

Nykjaer A, Dragun D, Walther D, *et al.* 1999. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D₃. *Cell* 96: 507–515.

Ovesen L, Brot C, Jakobsen J. 2003. Food contents and biological activity of 25-hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? *Ann. Nutr. Metab.* 47: 107–113.

- Reboul E, Goncalves A, Comera C, *et al.* 2011. Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol. Nutr. Food Res.* 55: 691–702.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, *et al.* 2012. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 33: 456–592.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, *et al.* 2011. The 2011 Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: what dietetics practitioners need to know. *J. Am. Diet. Assoc.* 111: 524–527.
- Safadi FF, Thornton P, Magiera H, *et al.* 1999. Osteopathy and resistance to vitamin D toxicity in mice null for vitamin D binding protein. *J. Clin. Invest.* 103: 239–251.
- Schmid A, Walther B. 2013. Natural vitamin d content in animal products. *Adv. Nutr.* 4: 453–462.
- Schuster I. 2011. Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochim. Biophys. Acta.* 1814: 186–199.
- Souberbielle JC, Friedlander G, Kahan A, *et al.* 2006. Evaluating vitamin D status. Implications for preventing and managing osteoporosis and other chronic diseases. *Joint Bone Spine* 73: 249–253.
- Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, *et al.* 2006. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin. Chim. Acta.* 372: 33–42.
- Turano C, Gaucci E, Grillo C, *et al.* 2011. ERp57/GRP58: a protein with multiple functions. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 16: 539–563.
- Vieth R. 1999. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am. J. Clin. Nutr.* 69: 842–856.
- Zhou C, Assem M, Tay JC, *et al.* 2006. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J. Clin. Invest.* 116: 1703–1712.

Cite this article as: Jean-François Landrier. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. OCL 2014, 21(3) D302.