

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

# Les effets musculaires de la vitamine D : application à la perte musculaire liée à l'âge

Stéphane Walrand\*

Unité de Nutrition Humaine, Laboratoire de Nutrition Humaine, 58 rue Montalembert, BP 321, 63009 Clermont-Ferrand, Cedex 1, France

Reçu le 3 février 2014 – Accepté le 14 mars 2014

**Résumé** – Au-delà de ses rôles biologiques classiques sur la santé osseuse, les effets extra-squelettiques de la vitamine D font actuellement l'objet de nombreuses recherches. La présence du récepteur de la vitamine D dans la plupart des tissus de l'organisme vient d'ailleurs renforcer l'argument en faveur de ses fonctions multiples. Parmi celles-ci, l'effet de la vitamine D sur la masse et les performances musculaires a été longtemps pressenti. En effet, dans la Grèce Antique, Hérodote recommandait le soleil comme un remède pour les « muscles faibles et mous », et les anciens Olympiens recevaient l'ordre de se coucher exposés aux rayons du soleil pour améliorer leurs performances physiques. En 1952, Spellerberg, un physiologiste du sport, a réalisé une vaste étude portant sur les effets de l'irradiation UV sur les performances d'athlètes de haut niveau. Suite aux résultats positifs de cette investigation, ce scientifique dû informer le Comité Olympique que l'irradiation UV présentait un effet « convaincant » sur la performance physique et les capacités motrices. Ces données sont conformes à de nombreuses études postérieures signalant une amélioration des aptitudes physiques, de la vitesse et de l'endurance chez des sujets jeunes traités par des UV ou par des suppléments contenant de la vitamine D. Des observations complémentaires font état d'un effet significatif sur la force musculaire, en particulier au niveau des membres inférieurs. Concernant les mécanismes mis en jeu, certaines études fondamentales récentes ont montré que la vitamine D exerce des effets moléculaires au sein de la cellule musculaire. Précisément, une action régulatrice de la vitamine D sur les flux de calcium, l'homéostasie minérale et certaines voies de signalisation contrôlant l'anabolisme protéique a été rapportée au niveau du tissu musculaire. Plusieurs enquêtes épidémiologiques révèlent qu'un faible statut en vitamine D est toujours associé à une diminution de la masse, de la force et des capacités contractiles musculaires chez la personne âgée. Cette atteinte aboutit à une accélération de la perte musculaire avec l'âge (sarcopénie), et par conséquent à une réduction des capacités physiques et à une augmentation du risque de chute et de fracture. À l'inverse, un apport supplémentaire de vitamine D chez le sujet âgé améliore significativement les paramètres fonctionnels musculaires classiquement recherchés.

**Mots clés** : Vitamine D / muscle squelettique / sarcopénie / sujets âgés

**Abstract** – Beyond its traditional biological roles on bone health, extra-skeletal effects of vitamin D are currently under extensive research. The expression of the vitamin D receptor in most tissues has also strengthened the argument for its multiple functions. Among these, the effect of vitamin D on the mass and muscle performance has long been discussed. In ancient Greece, Herodotus recommended the sun as a cure for the “weak and soft muscles” and former Olympians exposed to sunlight to improve their physical performance. In 1952, Dr Spellerberg, a sports physiologist, has conducted an extensive study on the effects of UV irradiation on the performance of elite athletes. Following the significant results of this investigation, the scientist has informed the Olympic Committee that UV irradiation had a “persuasive” effect on physical performance and motor skills. These data are consistent with many subsequent studies reporting an improvement in physical activity, speed and endurance in young subjects treated with UV or with supplements containing vitamin D. Additional observations indicate a significant effect on muscle strength, particularly in the lower limbs. Concerning the mechanisms involved, some recent fundamental studies have shown that vitamin D exerts some molecular effects within the muscle cell. Specifically, a regulatory effect of vitamin D on calcium flux, mineral homeostasis and signaling pathways controlling protein anabolism has been reported in muscle tissue. Several epidemiological studies show that low vitamin D status is always associated with a decrease in muscle mass, strength

\* Correspondance : [swalrand@clermont.inra.fr](mailto:swalrand@clermont.inra.fr)

and contractile capacity in older people. Vitamin D deficiency accelerates muscle loss with age (sarcopenia), and therefore leads to a reduction in physical capacity and to an increased risk of falls and fractures. In contrast, an additional intake of vitamin D in older people significantly improves muscle function and physical performance.

**Keywords:** Vitamin D / skeletal muscle / sarcopenia / older people

## Introduction

La vitamine D est une vitamine liposoluble découverte en 1919 par Sir Edward Mellanby. Cette molécule n'est plus complètement considérée comme une vitamine dans sa définition stricte puisque dès les années 1920 un précurseur organique est identifié dans la peau lorsque celle-ci est irradiée par le soleil ou les rayonnements ultraviolets (UVB). Suite à ces premières observations, la vitamine D a été synthétisée pour la première fois en 1952 par Woodward qui obtint pour cela le prix Nobel de chimie en 1965.

À la fin des années 20, il a été clairement établi que le rachitisme peut être prévenu et guéri par une exposition directe au soleil, par une irradiation aux UVB et par la consommation d'aliments irradiés ou d'huile de foie de morue. Avec l'introduction d'une supplémentation systématique des enfants en vitamine D vers le milieu du XX<sup>e</sup> siècle, le rachitisme disparaît dans les pays économiquement développés. Une hypovitaminose D favorise l'ostéomalacie chez la personne jeune-adulte et l'ostéopénie voire l'ostéoporose chez la personne âgée. La vitamine D n'est plus considérée uniquement comme nécessaire à la prévention du rachitisme et de la perte osseuse. La recherche a en effet beaucoup progressé depuis les années 1980 et des récepteurs des dérivés actifs de la vitamine D ont été découverts dans les cellules de nombreux tissus : au niveau de l'os et de l'intestin et dans la plupart des tissus de l'organisme, expliquant les effets pléiotropiques de ce nutriment. Aussi, de nombreuses données épidémiologiques et expérimentales sont en faveur du rôle de ce micronutriment dans la prévention de nombreuses affections (certains cancers et maladies auto-immunes, événements cardio-vasculaires et hypertension, sarcopénie du sujet âgé...).

Le statut en vitamine D constitue actuellement un réel problème mondial de santé publique puisque l'on estime la population ayant un déficit avéré à un milliard de personnes au moins (Holick, 2007). Plus de 50 % des sujets jeunes adultes en bonne santé sont déficients en vitamine D (Holick, 2006) et plus de 90 % des patients consultant en médecine primaire pour des douleurs musculo-squelettiques non spécifiques présentent une insuffisance avérée en vitamine D (Plotnikoff, 2013). À noter enfin que la prévalence de la déficience en vitamine D chez le sujet âgé de plus de 65 ans varie selon les études de 40 à 100 % (Holick, 2007).

## 1 Les mécanismes mis en jeu

Les premières associations entre la vitamine D et la fonction musculaire ont été réalisées à partir d'observations cliniques rapportant des faiblesses et des raideurs musculaires lors de carences chroniques en vitamine D, en particulier au cours de l'ostéomalacie (Scott, 1916). Chez les nourrissons, la myopathie associée à la carence en vitamine D se caractérise classiquement par une réduction du tonus musculaire et par une hypotonie (Prineas, 1965). Chez les sujets adultes, ce syndrome est représenté essentiellement par une faiblesse

musculaire proximale avec, par exemple, des difficultés à monter les escaliers, à se lever d'une position assise ou accroupie et à soulever des objets lourds. Ajouté à ces observations cliniques, Birge et Haddad (1975), au milieu des années 1970, ont montré que la vitamine D influence directement le métabolisme phospho-calcique au sein du diaphragme de rats déficients. Depuis, plusieurs études ont montré que le métabolite actif de la vitamine D (1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D) affecte le métabolisme des cellules musculaires en régulant l'expression de nombreux gènes et diverses voies intracellulaires. Aussi, la vitamine D module les fonctions de la cellule musculaire par trois mécanismes généraux distincts : (1) par la régulation positive ou négative de la transcription de gènes cibles, c'est l'effet génomique de la vitamine D, (2) *via* l'induction de voies de régulation intracellulaires ne dépendant pas d'un mécanisme transcriptionnel, c'est l'effet non-génomique de la vitamine D, et (3) par l'existence de variants alléliques du récepteur de la vitamine D (VDR).

Le récepteur de la vitamine D a été découvert dans le tissu musculaire à la fois dans des modèles animaux (Boland, 1985) et chez l'Homme (Bischoff-Ferrari, 2001 ; Costa, 1986). D'autres auteurs ont montré que le VDR, exprimé dans les cellules musculaires squelettiques, liait spécifiquement la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D. Précisément, il semble que deux types de récepteurs existent, l'un jouant le rôle de récepteur nucléaire et l'autre étant situé sur la membrane plasmique cellulaire. Après le transport dans le noyau, l'interaction ligand-récepteur est modulée par divers facteurs de transcription, résultant en un complexe de transcription final responsable des effets génomiques de la vitamine D (Dusso, 1998). Il a été montré dans des myotubes en culture que cette voie génomique a une influence sur l'absorption et les flux calciques cellulaires, en particulier sa capture post-contraction par le réticulum sarcoplasmique et le transport du phosphate à travers la membrane cellulaire. D'autres études ont rapporté que la vitamine D, *via* son action génomique, contribue au contrôle de la prolifération cellulaire et de la différenciation en fibres musculaires matures (Boland, 1998, 2011 ; Buitrago, 2012, 2013 ; Costa, 1986). Il faut noter que les modifications des taux calciques intracellulaires induites par la vitamine D semblent moduler la contraction et la relaxation myofibrillaires, affectant ainsi la fonction contractile de ce tissu (Boland, 1995 ; Ebashi, 1968). La liaison de la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D à son récepteur favorise également la synthèse protéique et affecte la croissance cellulaire au sein du muscle squelettique (Salles, 2013 ; Sorensen, 1979).

Malgré les observations concernant les effets génomiques, il faut noter que la vitamine D est capable de provoquer des modifications rapides des flux et du métabolisme calcique au sein de la cellule musculaire, celles-ci ne pouvant pas être expliquées par une voie génétique lente. De plus, l'utilisation d'inhibiteurs de la transcription génique et de la synthèse protéique n'inhibe pas tous les effets musculaires de la vitamine D. Ces données indiquent que la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D

peut agir directement sur la membrane des cellules musculaires, en particulier au niveau des radeaux lipidiques, sans influencer l'expression génique (Boland, 2011 ; Buitrago, 2012, 2013 ; Nemere, 1994, 1998). Ainsi, le traitement de cellules musculaires en culture par la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D, provoque l'activation de seconds messagers interagissant dans différentes voies régulatrices intracellulaires et induisant une augmentation de l'absorption du calcium (en quelques minutes), à travers les canaux calciques voltage-dépendants (De Bolland, 1994 ; Massheimer, 1992 ; Vazquez, 1997). Des données récentes (Boland, 2011 ; Buitrago, 2012, 2013 ; Ceglia, 2009) indiquent que les réponses en aval dépendent de l'activation rapide de la voie de signalisation des *mitogen-activated protein kinases* (MAPK). Ces voies transmettent des signaux extracellulaires à leurs cibles intracellulaires qui aboutissent à terme à l'initiation de la myogenèse, de la prolifération, de la différenciation ou de l'apoptose (Bischoff-Ferrari, 1999 ; Boland, 2011 ; Buitrago, 2012, 2013). Dans les cellules de mammifères, la famille des MAPK est représentée par quatre sous-groupes de protéines régulatrices : *extracellular signal-regulated kinases* (ERK-1/2), c-Jun N-terminal kinases (JNK), ERK5, and p38 MAPK (Mowé, 1996). Lorsqu'ils sont activés, ces intermédiaires régulent des processus cellulaires par le biais de la phosphorylation d'autres kinases et de facteurs de transcription. Les ERK sont des éléments clés de la voie de transduction du signal modulant les mécanismes de croissance et de différenciation cellulaires (Mets, 1994 ; Verhaar, 2000). Dans les myoblastes en cours de prolifération, la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D active rapidement (en 1 min) ERK-1/2, la phospholipase C et c-myc (Boland, 2011 ; Buitrago, 2012, 2013 ; Sorensen, 1979). Grâce à ces mécanismes, cette vitamine provoque la translocation d'une forme phosphorylée active de la protéine ERK-1/2 à partir du cytoplasme vers le noyau et induit la synthèse de la protéine liée à la croissance (c-myc). Il s'ensuit une stimulation de la prolifération des cellules musculaires (Gloth, 1995). Selon des résultats récents (Salles, 2013), la vitamine D pourrait également présenter une action sarcoplasmique sur les voies intracellulaires de régulation du métabolisme protéique. La vitamine D est non seulement capable de stimuler la synthèse protéique dans la cellule musculaire, mais également d'augmenter la quantité du récepteur à l'insuline en provoquant une surexpression de son gène ainsi que de son état de phosphorylation. Très clairement, la voie de signalisation en aval (Akt/mTOR/p70S6k/4EBP1 notamment) participant à la régulation positive de la synthèse protéique musculaire est activée dans les myotubes traités par la vitamine D. En termes mécanistiques, la vitamine D semble donc augmenter l'effet stimulant de l'insuline et de la leucine sur une voie de régulation de l'initiation de la traduction protéique (Akt/mTOR/p70S6k/4EBP1), résultant en une activation supplémentaire de la synthèse protéique dans les myotubes. Par conséquent, la vitamine D potentialise l'effet de l'insuline et de la leucine sur l'anabolisme protéique au sein de la cellule musculaire. L'effet de la vitamine D sur les gènes codant pour le récepteur de l'insuline et pour le VDR pourrait en partie expliquer cette action (Salles, 2013).

Bien que des progrès considérables aient été accomplis dans la caractérisation des voies métaboliques impliquées dans l'action de la 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamine D au sein des

cellules musculaires squelettiques, des études supplémentaires semblent nécessaires pour clarifier les mécanismes complexes et les cibles exactes des régulations transcriptionnelles et post-transcriptionnelles mises en jeu. Enfin, en termes de polymorphisme, la force musculaire et son maintien avec l'âge semblent être influencés par le génotype du VDR. Grâce à l'utilisation d'endonucléases de restriction spécifique, plusieurs polymorphismes du VDR ont été observés. Ces polymorphismes semblent avoir des répercussions sur la fonction contractile musculaire. Par exemple, une différence de 23 % concernant la force déployée par le muscle quadriceps et de 7 % de la force de préhension a été observée entre deux types de polymorphismes homozygotes différents par un site de restriction (Pojednic, 2014 ; Vazquez, 1997).

## 2 Vitamine D et fonction des muscles squelettiques : exemple des personnes âgées

Considérant les bénéfices de la vitamine D sur la fonction musculaire chez le sujet jeune ou sportif, des essais ont recherché les effets de ce nutriment sur la mobilité du sujet âgé. Un déficit en vitamine D est de plus particulièrement fréquent chez les personnes âgées, en raison d'une réduction des apports alimentaires et d'une diminution concomitante de l'exposition au soleil et de la capacité de la peau à synthétiser ce nutriment (Lips, 2001 ; Wacker, 2013). Certaines maladies chroniques chez les personnes âgées, par exemple l'insuffisance rénale, apparaissent aussi comme un autre facteur contributif. Dans une population âgée (65–95 ans), dont 12 % de femmes et 18 % des hommes avaient un taux sérique de 25(OH)-vitamine D < 30 nmol/L, une corrélation significative a été observée entre le statut en vitamine D et la force musculaire d'extension déployée par les membres inférieurs (Bischoff-Ferrari, 1999). Cette constatation est en accord avec l'étude de Mowé *et al.* (1996) dans lequel l'association entre la concentration sérique de 25(OH)-vitamine D et la fonction musculaire a été examinée. Cette investigation clinique menée chez 349 personnes âgées de 70 ans en moyenne, a permis de montrer que les niveaux sériques de la 25(OH)-vitamine D étaient significativement plus bas chez les personnes présentant la force de préhension la plus faible, étant incapables de monter les escaliers, n'ayant aucune activité de plein air et ayant subi une chute dans le mois précédent (Mowé, 1996). En outre, un faible taux sérique de 25(OH)-vitamine D (< 40 nmol/L) a été positivement associé à une réduction de la force de la main (dynamométrie) et de la distance de marche chez des sujets âgés (83 ans) vivant en collectivité (Girgis, 2013 ; Mets, 1994). De façon intéressante, il a été démontré que l'expression du récepteur de la vitamine D au sein du tissu musculaire diminuait de façon graduelle en fonction de l'âge des sujets (Bischoff-Ferrari, 2004). Cette observation souligne qu'il pourrait exister une perte de la sensibilité musculaire à la vitamine D avec l'âge. Par conséquent, des faiblesses musculaires dépendant d'un déficit en vitamine D pourraient se produire chez les personnes âgées à des seuils sanguins plus élevés comparativement à des sujets plus jeunes. Cet ensemble d'observations implique que les besoins en vitamine D pourraient être

supérieurs chez les personnes âgées par rapport aux personnes plus jeunes.

Concernant les études d'intervention, la force musculaire et la mobilité ont été mesurées chez des femmes âgées (âge moyen : 76 ans) carencées en vitamine D (25(OH)-vitamine D < 20 nmol/L) après un traitement de 6 mois à l'aide de 0,5 µg/j de calcidiol (Verhaar, 2000). Dans cette étude, à la fois la force d'extension du genou et la distance de marche ont été améliorées de façon significative chez les femmes recevant la vitamine D, alors qu'aucune amélioration n'était observée dans le groupe placebo. Chez des personnes âgées dites fragiles, une supplémentation en vitamine D améliorait considérablement le temps nécessaire pour s'habiller et les capacités fonctionnelles telles que mesurées par un questionnaire d'évaluation fonctionnelle (Gloth, 1995). Ajouté à cela, l'apport de 100 000 UI de vitamine D par semaine durant 1 mois puis de 100 000 UI par mois durant 5 mois améliorait très significativement la force déployée par les membres inférieurs et supérieurs dans un groupe de femmes déficientes en vitamine D (Glerup, 2000). Une investigation récente (Zhu, 2010) a également révélé qu'un apport supplémentaire de 1000 UI/j de vitamine D pendant 1 an chez des sujets âgés de 70 à 90 ans permettait de restaurer les statuts en vitamine D et d'augmenter la force déployée par les muscles des membres inférieurs. Au final, une amélioration des capacités de mobilité jugées par le test mesurant le temps nécessaire pour se lever d'une chaise et marcher (*Timed Up and Go Test*) était notée chez les sujets recevant la vitamine D. Les mêmes résultats ont été rapportés lors d'un essai utilisant des apports plus faibles de vitamine D (Bunout, 2006). Dans cette dernière étude, un apport journalier de 400 UI/j de vitamine D durant 9 mois permettait de restaurer le statut plasmatique de la 25(OH)-vitamine D et d'améliorer la vitesse de marche et l'équilibre chez des sujets âgés de 70 ans initialement déficitaires. À noter que des actions similaires (augmentation de la force musculaire des membres inférieurs) ont été observées dans des groupes de sujets plus jeunes, c'est-à-dire à partir de 60 ans, indépendamment du niveau d'activité physique (Moreira-Pfrimer, 2009). Selon plusieurs auteurs, la déficience en vitamine D affecte principalement la musculature des membres inférieurs, laquelle est nécessaire pour l'équilibre postural et la marche (Glerup, 2000). D'ailleurs, une corrélation négative significative entre le statut en vitamine D (taux sérique de 25(OH)-vitamine D) et la survenue de chutes a été rapportée chez les personnes âgées (Mowé, 1996 ; Stein, 1999). Une amélioration de la force musculaire des membres inférieurs et de l'équilibre grâce à un apport vitamine D expliquerait le nombre réduit de fractures liées aux chutes dans la population âgée supplémentée (Bischoff-Ferrari, 2009).

Il est remarquable que des points communs concernant les effets du déficit en vitamine D et du vieillissement *per se* (la sarcopénie) sur le métabolisme musculaire aient été décrits dans la littérature. La faiblesse musculaire due à la carence en vitamine D chez les personnes jeunes se manifeste principalement par une sensation de lourdeur dans les jambes, une fatigue musculaire généralisée et une difficulté à mener les activités quotidiennes de la vie associées au fonctionnement musculaire comme monter les escaliers ou se lever d'une chaise (Smith, 1969 ; Ziambaras, 1997). Les mêmes aspects

fonctionnels sont systématiquement observés chez les sujets plus âgés, subissant l'impact de l'âge sur les propriétés fonctionnelles du muscle squelettique. En outre, des biopsies musculaires chez des sujets jeunes présentant une profonde carence en vitamine D ont montré une atrophie principalement des fibres musculaires de type II. De façon intéressante, les fibres musculaires de type II sont à contraction rapide et sont donc les premières à être recrutées pour maintenir l'équilibre et éviter les chutes. Ainsi, le fait que les fibres de type II soient affectées par un déficit en vitamine D peut aider à expliquer l'augmentation de la fréquence des chutes chez les personnes déficientes telles que les personnes âgées (Snijder, 2006 ; Young, 1981). En outre, des études ont montré qu'une supplémentation en vitamine D augmente le nombre relatif et la taille des fibres musculaires de type II chez des femmes âgées (Ceglia, 2013 ; Sato, 2005 ; Sorensen, 1979). Une corrélation positive entre le taux sérique de 25(OH)-vitamine D et le diamètre des fibres musculaires de type II était notée dans ces études. L'ensemble des auteurs travaillant sur ce sujet s'accordent à dire que l'atrophie musculaire associée au vieillissement (sarcopénie) est également due à une perte sélective des fibres de type II (Walrand, 2004, 2011). Il a donc été proposé que l'atrophie spécifique des fibres de type II chez les personnes âgées puisse s'expliquer en partie par une réduction du statut et de l'action musculaire de la vitamine D (s'expliquant elle-même par la diminution de la densité du VDR dans le muscle). Des coupes histologiques musculaires issues d'individus jeunes déficients en vitamine D révèlent aussi des espaces inter-myofibrillaires agrandies, signe de fibrose, et une infiltration lipidique augmentée, comme décrit de façon classique chez la personnes âgées (Haran, 2012 ; Wang, 2013 ; Yoshikawa, 1979). Plusieurs aspects des caractéristiques morphologiques de la myopathie associée au vieillissement sont donc identiques à ceux observés chez les sujets déficients en vitamine D (Floyd, 1974 ; Lazaro, 1980 ; Walrand, 2011).

### 3 Conclusion

Au-delà de son rôle établi dans le maintien de la masse osseuse et de l'homéostasie minérale, un nombre conséquent de preuves émergentes révèle que la vitamine D exerce une gamme étendue d'effets sur le muscle squelettique. Des études anciennes ont relevé des modifications de la morphologie musculaire et une faiblesse contractile chez des sujets présentant un déficit en vitamine D. Ces investigations ont été complétées par de nombreux essais évaluant l'impact de la vitamine D sur la force et la masse musculaire. Des modèles animaux ont confirmé que la carence en vitamine D et la présence d'aberrations congénitales des systèmes de production et/ou d'activation de la vitamine D entraînent une faiblesse musculaire. Pour expliquer ces effets, certains mécanismes moléculaires par lesquels la vitamine D impacte la différenciation des cellules musculaires, la régulation des flux calciques et l'activité génomique ont été partiellement élucidés. Des travaux récents révèlent en effet que ce micronutriment pourrait présenter des propriétés régulatrices par le biais d'effets génomiques (*via* son récepteur nucléaire) et/ou non génomiques.

Le déficit en vitamine D est très répandu dans la population âgée avec des impacts multiples sur la santé. Dans ce

contexte, plusieurs enquêtes épidémiologiques révèlent qu'un faible statut en vitamine D est toujours associé à une diminution de la masse, de la force et des capacités contractiles musculaires chez la personne âgée. Cette atteinte aboutit à une accélération de la perte musculaire avec l'âge (sarcopénie), et par conséquent à une réduction des capacités physiques et à une augmentation du risque de chute et de fracture. À l'inverse, un apport supplémentaire de vitamine D chez le sujet âgé améliore significativement les paramètres fonctionnels musculaires classiquement recherchés. Néanmoins, même si une étude humaine a montré que l'expression du récepteur nucléaire de la vitamine D (VDR) diminue dans le muscle avec l'âge, des investigations complémentaires semblent nécessaires afin de mieux appréhender les rôles cellulaires, métaboliques et moléculaires de ce micronutriment au sein de ce tissu et l'impact du vieillissement sur ceux-ci. L'étude de l'effet musculaire de la vitamine D représente donc actuellement un domaine dynamique de la recherche. Celui-ci va permettre d'étendre, dans un futur proche, les frontières de la connaissance sur le large répertoire fonctionnel de la vitamine D, en particulier sur la perte musculo-squelettique liée à l'âge.

## Références

- Birge SJ, Haddad JG. 1975. 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J. Clin. Invest.* 56: 1100–1107.
- Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, et al. 2001. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem. J.* 33: 19–24.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, et al. 1999. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 80: 54–58.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. 2004. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J. Bone Miner. Res.* 19: 265–269.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. 2004. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged >60 y. *Am. J. Clin. Nutr.* 80: 752–758.
- Bischoff-Ferrari HA, et al. 2009. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 169: 551–561.
- Boland R, de Boland AR, Marinissen MJ, Santillan G, Vazquez G, Zanello S. 1995. Avian muscle cells as targets for the secosteroid hormone 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub>. *Mol. Cell. Endocrinol.* 114: 1–8.
- Boland R, Norman A, Ritz E, Hasselbach W. 1985. Presence of a 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptor in chick skeletal muscle myoblasts. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 128: 305–311.
- Boland R. 1986. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocrine Rev.* 7: 434–447.
- Boland RL. 2011. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Mol. Cell. Endocrinol.* 347: 11–16.
- Buitrago C, Pardo VG, Boland R. 2013. Role of VDR in 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-dependent non-genomic activation of MAPKs, Src and Akt in skeletal muscle cells. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 136: 125–130.
- Buitrago CG, Arango NS, Boland RL. 2012. 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-dependent modulation of Akt in proliferating and differentiating C2C12 skeletal muscle cells. *J. Cell. Biochem.* 113: 1170–1181.
- Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Avendaño M, Hirsch S. 2006. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp. Gerontol.* 41: 746–752.
- Ceglia L. 2009. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 12: 628–633.
- Costa EM, Blau HM, Feldman D. 1986. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology* 119: 2214–2220.
- De Boland AR, Boland RL. 1994. Non-genomic signal transduction pathway of vitamin D in muscle. *Cell Signal* 6: 717–724.
- Dusso AS, Brown AJ. 1998. Mechanism of vitamin D action and its regulation. *Am. J. Kidney Dis.* 32: S13–S24.
- Ebashi S, Endo M. 1968. Calcium ion and muscle contraction. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 18: 123–183.
- Floyd M, Ayyar DR, Barwick DD, Hudgson P, Weightman D. 1974. Myopathy in chronic renal failure. *Q J Med.* 43: 509–524.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Turner N, Lau SL, Gunton JE. 2014. Effects of vitamin D in skeletal muscle: falls, strength, athletic performance and insulin sensitivity. *Clin. Endocrinol.* 80: 169–181.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, et al. 2000. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif. Tissue Int.* 66: 419–424.
- Gloth FM III, Smith CE, Hollis BW, Tobin JD. 1995. Functional improvement with vitamin D replenishment in a cohort of frail, vitamin D deficient older people. *J. Am. Geriatr. Soc.* 43: 1269–1271.
- Haran PH, Rivas DA, Fielding RA. 2012. Role and potential mechanisms of anabolic resistance in sarcopenia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 3: 157–162.
- Lazaro RP, Kirshner HS. 1980. Proximal muscle weakness in uremia. Case reports and review of the literature. *Arch. Neurol.* 37: 555–558.
- Lips P. 2001. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 22: 477–501.
- Massheimer V, Fernandez LM, Boland R, de Boland AR. 1992. Regulation of Ca<sup>2+</sup> uptake in skeletal muscle by 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: role of phosphorylation and calmodulin. *Mol. Cell. Endocrinol.* 84: 15–22.
- Mets T. 1994. Calcium, vitamin D, and hip fractures. Incidence of falls may have decreased. *BMJ* 309: 193.
- Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. 2009. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann. Nutr. Metab.* 54: 291–300.
- Mowé M, Haug E, Bøhmer T. 1999. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J. Am. Geriatr. Soc.* 47: 220–226.
- Nemere I, Dormanen MC, Hammond MW, Okamura WH, Norman AW. 1994. Identification of a specific binding for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in basal-lateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcaltachia. *J. Biol. Chem.* 269: 23750–23756.

- Nemere I, Schwartz Z, Pedrozo H, Sylvia VL, Dean DD, Boyan BD. 1998. Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> which mediates rapid activation of protein kinase C. *J. Bone Miner. Res.* 13: 1353–1359.
- Pojednic RM, Ceglia L. 2014. The emerging biomolecular role of vitamin D in skeletal muscle. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 42: 76–81.
- Prineas JW, Mason AS, Henson RA. 1965. Myopathy in Metabolic Bone Disease. *Br. Med. J.* 1: 1034–1036.
- Salles J, Chanet A, Giraudet C, Patrac V, Pierre P, Jourdan M, Luiking YC, Verlaan S, Migné C, Boirie Y, Walrand S. 2013. 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> enhances the stimulating effect of leucine and insulin on protein synthesis rate through Akt/PKB and mTOR mediated pathways in murine C2C12 skeletal myotubes. *Mol. Nutr. Food Res.* 57: 2137–2146.
- Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. 2005. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: a randomized controlled trial. *Cerebrovasc. Dis.* 20: 187–192.
- Smith R, Stern G. 1969. Muscular weakness in osteomalacia and hyperparathyroidism. *J. Neurol. Sci.* 8: 511–520.
- Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. 2006. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91: 2980–2985.
- Sorensen OH, Lund B, Saltin B, et al. 1979. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 $\alpha$ -hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin. Sci. (Colch)* 56: 157–161.
- Stein MS, Wark JD, Scherer SC, et al. 1999. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J. Am. Geriatr. Soc.* 47: 1195–1201.
- Vazquez G, de Boland AR, Boland R. 1997. Stimulation of Ca<sup>2+</sup> release-activated Ca<sup>2+</sup> channels as a potential mechanism involved in nongenomic 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>-induced Ca<sup>2+</sup> entry in skeletal muscle cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 239: 562–565.
- Verhaar HJJ, Samson MM, Jansen PAF, de Vreede PL, Manten JW, Duursma SA. 2000. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging Clin. Exp. Res.* 12: 455–460.
- Wacker M, Holick MF. 2013. Vitamin D – effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 10: 111–148.
- Walrand S, Boirie Y. 2005. Optimizing protein intake in aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 8: 89–94.
- Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. 2011. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clin. Geriatr. Med.* 27: 365–385.
- Wang H, Listrat A, Meunier B, Gueugneau M, Coudy-Gandilhon C, Combaret L, Taillandier D, Polge C, Attaix D, Lethias C, Lee K, Goh KL, Béchet D. 2013. Apoptosis in capillary endothelial cells in ageing skeletal muscle. *Aging. Cell.*
- Young A, Edwards RHT, Jones DA, Brenton DP. Quadriceps muscle strength and fibre size during the treatment of osteomalacia. In: Stokes IAF, ed. *Mechanical factors and the skeleton*. London: Libbey, 1981: 137–45.
- Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. 2010. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J. Am. Geriatr. Soc.* 58: 2063–2068.
- Ziambaras K, Dagogo-Jack S. 1997. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J. Med.* 167: 435–439.

**Cite this article as:** Stéphane Walrand. Les effets musculaires de la vitamine D : application à la perte musculaire liée à l'âge. OCL 2014, 20(3) D310.