

Absorption intestinale des vitamines liposolubles

Emmanuelle REBOUL

UMR 1260 Inra,
Faculté de Médecine,
27 boulevard Jean-Moulin,
13385 Marseille Cedex 5,
France

Préambule

Les vitamines sont des substances organiques à faible poids moléculaire, sans valeur énergétique, présentes dans l'alimentation en petite quantité (< 1 g/jour), indispensables à la croissance, à la reproduction, et au fonctionnement de l'organisme qui ne peut les synthétiser lui-même. Elles doivent donc être fournies par l'alimentation. C'est leur essentialité pour l'homme qui les fait entrer dans la catégorie des micronutriments, au même titre que les oligo-éléments. En effet, l'observation de signes cliniques morbides sur des groupes d'hommes et d'animaux ayant une alimentation inadéquate a permis de définir les effets biologiques essentiels de chaque vitamine. Si les vraies carences restent rares dans les pays industrialisés, des statuts optimaux en vitamines liposolubles semblent prévenir du développement d'un grand nombre de pathologies telles que l'ostéoporose (Nieves, 2005), les maladies oculaires (Bartlett et Eperjesi, 2004), dégénératives (Ricciarelli *et al.*, 2007) et cardiovasculaires (Cranenburg *et al.*, 2007), ainsi que certains cancers (Pilz *et al.*, 2009 ; Tuohimaa, 2008).

Les vitamines liposolubles désignent quatre familles de molécules présentant une activité biologique propre : les vitamines A, D, E et K. Les principaux

Abstract: *The molecular mechanisms of fat-soluble vitamin intestinal absorption remain partly unknown, despite the fact that a better understanding of this process would certainly allow to improve their bioavailability. If their digestion-absorption process follows the fate of lipids globally, the recent discovery of membranes proteins involved in their absorption questioned the established dogmas. These new data should be taken into account to avoid dietary or drug interactions that may limit some fat-soluble vitamin bioavailability.*

Key words: *fat soluble vitamins, bioavailability, digestion, intestinal absorption, chylomicron, HDL*

membres de ces familles sont présentés figure 1.

Malgré l'intérêt croissant porté à ces vitamines, les mécanismes de leur absorption intestinale restent mal connus à ce jour. Nous tâcherons ici d'en rappeler les principales étapes.

Digestion

La première phase du processus de digestion-absorption est la dissolution des vitamines A et E (Borel *et al.*, 2001), et d'une façon générale des micronutriments liposolubles (Borel, 2003), dans la phase lipidique du repas. Cette phase est ensuite émulsifiée en gouttelettes lipidiques au niveau stomacal puis duodénal. La taille de ces gouttelettes ne semble pas avoir de conséquence sur l'efficacité de l'absorption des vitamines A et E chez l'homme sain, et il n'existe pas de données en ce qui concerne les vitamines D et K. Il ne semble par ailleurs exister aucun métabolisme de ces vitamines (i.e. dégradation ou absorption) au niveau de l'estomac (Borel, 2003 ; Borel *et al.*, 2001).

Dans la suite du processus de digestion, les vitamines lipophiles se retrouvent incorporées, avec les autres composants lipidiques, dans les micelles mixtes, structures théoriquement indispensables

pour que l'absorption par l'entérocyte puisse s'effectuer. Dans la « zone d'influence » du glycocalyx des entérocytes, les micelles sont isolées du reste du contenu intestinal dans une couche d'eau non agitée, et dissociées par effet pH. Les constituants libérés sont alors captés par différents systèmes plus ou moins spécifiques avant d'être absorbés par l'entérocyte. On suppose que c'est dans la moitié supérieure de l'intestin grêle que la plus grande partie des micronutriments liposolubles est absorbée.

Il semble que seules les formes libres soient absorbées par la muqueuse intestinale, ce qui suggère que les formes estérifiées doivent préalablement être hydrolysées. Les études menées sur ce sujet concernent principalement les esters de rétinol. Cette hydrolyse pourrait commencer dans l'estomac, où la lipase gastrique hydrolyse jusqu'à 17,5 % des triacylglycérols (Carrière *et al.*, 1993). Cependant, les données obtenues chez des sujets sains ont montré que la lipase gastrique n'hydrolysait pas significativement le rétinyl palmitate (Borel *et al.*, 2001). L'hydrolyse des esters de vitamine A a donc lieu dans le duodénum, site des sécrétions biliaires et pancréatiques. Le suc pancréatique contient plusieurs enzymes qui pourraient réaliser cette hydrolyse : la cholestérol ester hydrolase (CEH), la lipase pancréatique classique (LP) et

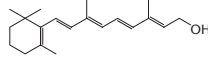
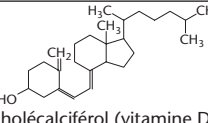
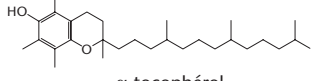
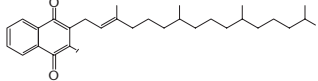
Micronutriments	Forme active principale	Autres formes courantes	Sources alimentaires principales	Fonctions principales
Vitamine A	 Rétinol	Rétinyl palmitate	Foie, poissons gras, beurre, œufs, lait entier	Vision, régulation de gènes
Vitamine D	 Cholécalficérol (vitamine D ₃)	Ergocalciférol (vitamine D ₂)	Poissons gras et produits laitiers enrichis	Minéralisation et homéostasie calcique, reproduction, immunité, régulation de gènes
Vitamine E	 α -tocophérol	γ -tocophérol	Germes de graines et huiles végétales	Activité antioxydante, régulation de gènes
Vitamine K	 Phylloquinone (vitamine K ₁)	Ménaquinone-4 (vitamine K ₂)	Légumes verts à feuilles, fromages	Activité antihémorragique, métabolisme du calcium

Figure 1. Les quatre familles de vitamines liposolubles (Martin, 2001).

les lipases apparentées de type I et II. Il a été montré que la CEH pouvait réaliser cette hydrolyse *in vitro* (Lombardo et Guy, 1980). Cependant, des études sur cellules surexprimant cette protéine ou sur souris *knock-out* ont montré que la CEH n'était pas significativement impliquée dans l'hydrolyse des esters de rétinol *in vivo* (van Bennekum *et al.*, 1999 ; Weng *et al.*, 1999). Par ailleurs, 3 études sur 4 ont montré que la LP pouvait hydrolyser le rétinyl palmitate *in vitro* (Erlanson et Borgstrom 1968 ; Lindstrom *et al.*, 1988 ; Reboul *et al.*, 2006 ; van Bennekum *et al.*, 1999), hydrolyse pouvant être complétée par la lipase apparentée de type II (Reboul *et al.*, 2006). En ce qui concerne les formes estérifiées de vitamine E, il a été suggéré qu'elles pouvaient être hydrolysées, soit par les enzymes du suc pancréatique comme la CEH (Lauridsen *et al.*, 2001 ; Moore *et al.*, 1995), soit par des estérases entérocytaires (Mathias *et al.*, 1981). La CEH semble aussi la meilleur candidate pour l'hydrolyse des esters de vitamine D (Lombardo et Guy, 1980).

Absorption intestinale

Les pourcentages d'absorption des vitamines lipophiles sont très variables. En effet, la vitamine A est absorbée à 70-90 % (Penniston et Tanumihardjo, 2006). La vitamine E présente une efficacité d'absorption variant de 10-

30 % (Bruno *et al.*, 2006) à 55-79 % (MacMahon et Neale, 1970), selon les conditions expérimentales. La vitamine D semble absorbée de 55 à 99 % selon les sujets (Thompson *et al.*, 1966). Enfin, l'absorption de la vitamine K varie de 13 % à 80 % selon si elle provient de végétaux (Shearer *et al.*, 1974) ou de suppléments (Rucker *et al.*, 2001).

Ces différences dénotent de voies d'absorption spécifiques pour chacune de ces molécules.

Captage par la cellule intestinale

L'absorption de la vitamine E (Hollander *et al.*, 1975) et de la vitamine D (Hollander *et al.*, 1978) a été considérée, des années 1970 aux années 2000, comme régie par un phénomène de diffusion passive. Ceci était cohérent avec le fait que les formes de vitamine E étudiées, i.e. les 8 stéréo-isomères de l' α -tocophérol et le RRR- γ -tocophérol (Traber *et al.*, 1992 ; Traber *et al.*, 1994) ou de vitamine D, i.e. les vitamines D₂ et D₃ (Armas *et al.*, 2004), sont absorbées avec la même efficacité. Cependant, de récents travaux ont bouleversés les dogmes établis. En effet, en 2006, un transporteur intestinal de vitamine E a été identifié pour la première fois. Il s'agit du transporteur de cholestérol SR-BI (*scavenger receptor class B type I*) (Reboul *et al.*, 2006). Par la suite, un autre transporteur intestinal du cholestérol a été identifié comme

participant au captage de l' α -tocophérol (Narushima *et al.*, 2008) et du γ -tocotriénol (Abusal *et al.*, 2010) : NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-like 1*). L'absorption du cholécalficérol s'est également révélée plus complexe qu'une simple diffusion passive puisque trois transporteurs de lipides ont été identifiés comme participant à son absorption : SR-BI, NPC1L1, et CD36 (*Cluster-Determinant 36*) (Reboul *et al.*, 2011). Pour ces deux vitamines, il reste néanmoins possible qu'une fraction soit absorbée par diffusion simple au travers de la membrane apicale des entérocytes, ou que d'autres transporteurs encore non-identifiés participent à leur captage.

En ce qui concerne la vitamine A, son absorption semble régie par un transport actif à des concentrations physiologiques, un phénomène de diffusion passive prenant le relais à des concentrations plus importantes (Harrison et Hussain, 2001). Le transporteur intestinal du rétinol n'a toujours pas été identifié. Bien que SR-BI soit impliqué dans le transport des vitamines D et E, il ne participe pas à l'absorption de la vitamine A (During et Harrison, 2007). La vitamine K₁ est également théoriquement absorbée via un transporteur actif (Hollander *et al.*, 1977) non identifié à ce jour. À noter qu'il est supposé que la flore intestinale puisse produire de la ménaquinone et un grand nombre de ménaquinones (dont la ménaquinone-4), qui seraient alors absorbées au niveau de l'iléon et du côlon par un phénomène passif

(Hollander *et al.*, 1976 ; Hollander et Rim, 1976 ; Hollander et Truscott, 1974). Néanmoins, on pense aujourd'hui que la contribution de la flore au statut en vitamine K est beaucoup moins importante qu'initialement décrite (Shearer et Newman, 2008).

Efflux apical

La cellule intestinale est loin d'être une simple porte d'entrée des (micro)nutriments dans l'organisme. En effet, certaines protéines localisées au niveau de la membrane de la bordure en brosse sont capables d'effluer des composés de l'intérieur de l'entérocyte vers la lumière intestinale. En ce qui concerne les vitamines liposolubles, SR-BI a été identifié comme permettant l'efflux apical de vitamine E (Reboul *et al.*, 2006) et de vitamine D (Reboul *et al.*, 2011). Il est possible que d'autres pompes à efflux, comme les transporteurs ABCG5 et G8 (Iqbal et Hussain, 2009), initialement impliqués dans le transport inverses du cholestérol et des phytostérols, participent à ce phénomène dans le cas des vitamines liposolubles.

Transport dans la cellule intestinale

Le mécanisme de translocation intracellulaire de la vitamine A depuis la membrane jusqu'aux organites intracellulaires, notamment l'appareil de Golgi, site d'assemblage des chylomicrons est assuré par les CRBP (*cellular retinol binding protein*) (Levin, 1993 ; Ong, 1987), et sûrement plus spécifiquement par la CRBP II au niveau intestinal (Harrison, 2005). Aucune protéine de transport de la vitamine E n'a été clairement identifiée à ce jour dans l'entérocyte (Debiec et Larondelle, 2005). Cela dit, des protéines de transport semblent exister dans les tissus périphériques, comme une TAP (*tocopherol-associated protein*) de 46 kDa, qui semblerait être impliquée dans le transport intracellulaire du tocophérol entre la membrane plasmique et les membranes des compartiments cellulaires, entre autres. Cette protéine semble être ubiquitaire, même si les données initiales suggèrent une expression préférentielle dans le cerveau, le foie et la prostate. Une autre protéine de transport de 15 kDa liant préférentiellement l' α -tocophérol, cytosolique ou membranaire, serait également une candidate

pour assurer la distribution intracellulaire de celui-ci (Ricciarelli *et al.*, 2001). Aucune donnée n'existe en ce qui concerne le transport intracellulaire des vitamines D et K.

Métabolisme entérocytaire

Les vitamines E et D ne semblent pas être métabolisées au niveau intestinal. En revanche, le rétinol est réestérifié dans l'entérocyte par 2 enzymes, la lécithine : rétinol acyltransférase (LRAT), et l'acyl CoA : rétinol acyltransférase (ARAT) – qui jouerait un rôle mineur (O'Byrne *et al.*, 2005). Les principaux esters retrouvés sont les rétinyl palmitate, oléate, stéarate et linoléate (Sauvant *et al.*, 2003). Enfin, il semblerait possible que la phylloquinone soit significativement métabolisée en ménadiène (vitamin K₃) dans l'intestin de rat (Okano *et al.*, 2009 ; Okano *et al.*, 2008) et chez l'homme (Thijssen *et al.*, 2006). Le site de métabolisation (entérocytaire ou colique par l'intermédiaire de la flore) reste à définir mais il a été montré que la ménaquinone-4 pouvait être retrouvé au niveau tissulaire sans intervention de la flore (Davidson *et al.*, 1998).

Sécrétion dans le milieu intérieur

Dans l'appareil de Golgi, le rétinol réestérifié et les vitamines D, E et K libres sont incorporés dans les chylomicrons, puis libérés dans la lymphe pour rejoindre la circulation sanguine. Il est possible qu'une partie du rétinol non-réestérifié soit directement secrétée par la voie portale (Hollander, 1980) et qu'une autre puisse être métabolisée en tout-*trans*-acide rétinoïque alors transféré dans la circulation sanguine lié à l'albumine (Smith *et al.*, 1973).

En plus des chylomicrons, l'intestin est un organe capable de synthétiser *de novo* des HDL (*high density lipoproteins*) (Brunham *et al.*, 2006). Cette synthèse aurait lieu grâce à l'intervention du transporteur membranaire ABCA1 (*ATP-binding cassette A1*) localisé au niveau basolatéral des entérocytes, qui permet un efflux de phospholipides et de cholestérol libre vers une apolipoprotéine A1 pauvre en lipides. Très récemment, il a été montré qu'ABCA1 était impliqué dans la sécrétion entérocytaire de vitamine E libre mais pas de vitamine A estérifiée (Reboul *et al.*, 2009). Il a par ailleurs été supposé qu'ABCA1 pourrait intervenir dans la sécrétion de rétinol libre

(During et Harrison, 2007). Il est parfois difficile de différencier les implications d'ABCA1 et d'ABCG1, un autre transporteur membranaire impliqué quant à lui dans l'efflux de lipides vers les HDL. Il est donc possible que ce transporteur soit impliqué dans les efflux de rétinol et de tocophérol libre également.

Un récapitulatif des voies d'absorption et de sécrétion des vitamines A, D, E et K est présenté (figure 2).

Perspectives

L'implication de transporteur de lipides, et notamment de cholestérols, dans le processus d'absorption de certaines vitamines liposolubles soulève un certain nombre de questions.

En premier lieu, il se pourrait que des variations génétiques des gènes codant ces protéines puissent affecter l'expression ou l'activité de celles-ci. Ceci expliquerait en partie la grande variation d'efficacité d'absorption, observée pour la vitamine E par exemple (Cheeseman *et al.*, 1995 ; Holley *et al.*, 1995). Par la suite, il a été montré que des sujets portant différents SNP (*single nucleotide polymorphisms*) au sein du gène SCARB1 (codant SR-BI) présentaient des teneurs plasmatiques en α - et γ -tocophérol significativement différentes (Borel *et al.*, 2007). Identifier des individus porteurs de variants « défavorables » serait alors très utile pour affiner leurs recommandations nutritionnelles en vitamines liposolubles.

En second lieu, ces transporteurs peuvent être la cible d'aliments fonctionnels ou de médicaments visant à réduire l'absorption intestinale du cholestérol, et donc en conséquence l'hypercholestérolémie. Ainsi, les phytostérols, de plus en plus utilisés au sein de produits lactés ou de margarines, ont été décrits comme n'ayant aucun effet sur les statuts vitaminiques dans différentes études cliniques (Gylling *et al.*, 2010 ; Gylling *et al.*, 1999 ; Nguyen *et al.*, 1999 ; Relas *et al.*, 2001 ; Gylling *et al.*, 2001). Néanmoins, ceci est contradictoire avec une autre étude montrant qu'ils diminuaient la biodisponibilité de la vitamine E chez l'homme (Richelle *et al.*, 2004). Quant à la vitamine D, son absorption postprandiale n'a jamais été mesurée suite à une supplémentation en phytostérols. De plus, le statut en vitamine D est toujours évalué par la

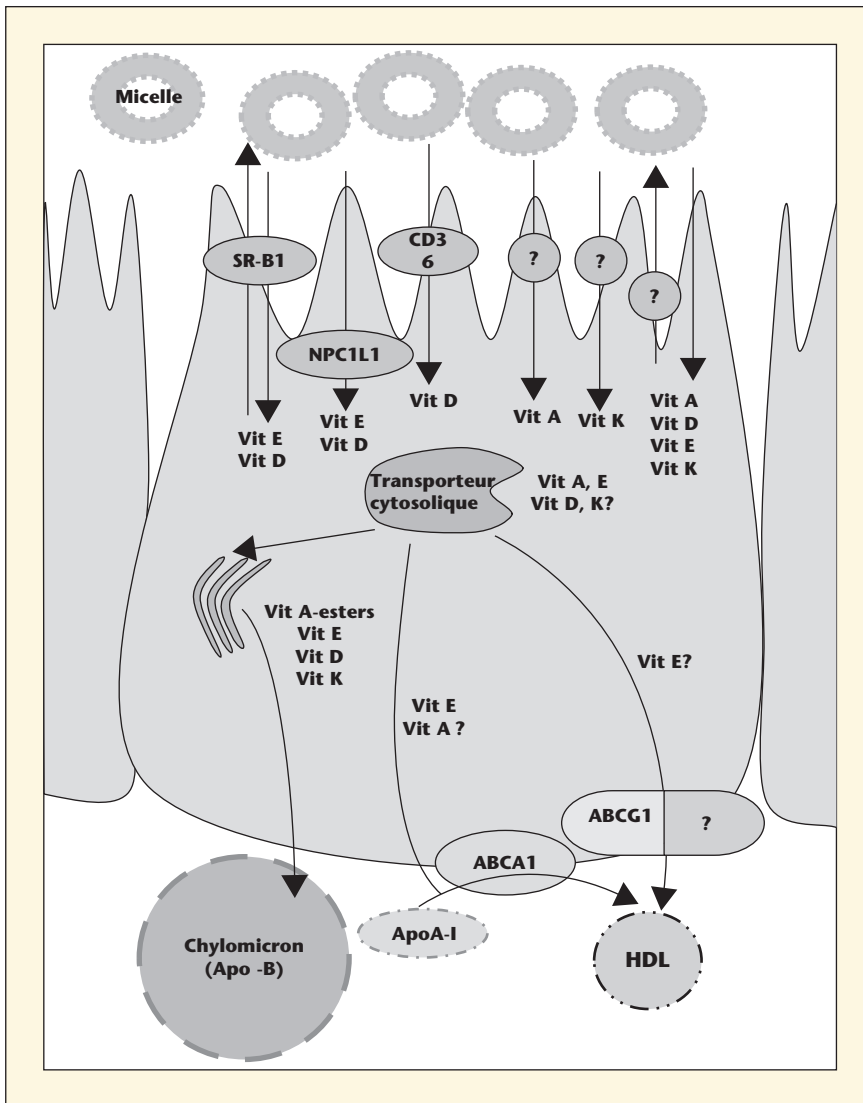


Figure 2. Voies d'absorption et de sécrétion des vitamines A, D, E et K à travers l'entérocyte. Vit = vitamine, ? = transporteur inconnu.

teneur plasmatique en 25-hydroxy-vitamine D, qui varie considérablement au cours des études (Gylling *et al.*, 2010), probablement à cause des variations d'exposition saisonnière au soleil. Enfin, on peut supposer que les temps d'intervention aient été trop courts pour observer des effets. Ainsi, l'étude attentive d'une intervention clinique montre en fait un effet négatif des phytostérols sur la teneur plasmatique en vitamine D des sujets après un traitement à long terme (Gylling *et al.*, 1999), en accord avec des résultats parallèlement publiés chez le rat (Turnbull *et al.*, 1999). Des résultats récents et encore non publiés de notre laboratoire sont d'ailleurs en accord avec ces observations. Par

ailleurs, l'utilisation de l'ézétimibe, médicamenteusement inhibant le fonctionnement de NPC1L1 (Garcia-Calvo *et al.*, 2005), pourrait aboutir à des résultats similaires étant donné que NPC1L1 a été impliqué dans l'absorption des vitamines E (Narushima *et al.*, 2008) et D (Reboul *et al.*, 2011). Cependant, aucune étude à ce jour ne montre un effet délétère de l'ézétimibe sur l'absorption de ces vitamines chez l'homme, en accord avec des résultats sommaires obtenus chez le rat (van Heek *et al.*, 2001). Ceci pourrait être dû au fait qu'il existe d'autres voies d'absorption pour ces vitamines qui compensent cette inhibition, mais des études plus complètes restent nécessaires pour répondre définitivement à

cette question. Dans l'attente de ces données, il semblerait donc prudent d'éviter les interactions alimentaires ou médicamenteuses potentiellement délétères chez les sujets à risque d'insuffisance vitaminique, comme les sujets âgés.

Les découvertes récentes concernant l'absorption intestinale des vitamines liposolubles ont ainsi ouvert un vaste champ d'investigation qui pourrait se révéler d'un intérêt majeur en termes de prévention de pathologies.

RÉFÉRENCES

- Abusal B, Sylvester PW, *et al.* Intestinal absorption of gamma-tocotrienol is mediated by Niemann-Pick C1-like 1: in situ rat intestinal perfusion studies. *Drug Metab Dispos* 2010 ; 38 : 939-45.
- Armas LA, Hollis BW, *et al.* Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 ; 89 : 5387-91.
- Bartlett H, Eperjesi F. An ideal ocular nutritional supplement? *Ophthalmic Physiol Opt* 2004 ; 24 : 339-49.
- Borel P. Factors affecting intestinal absorption of highly lipophilic food microconstituents (fat-soluble vitamins, carotenoids and phytosterols). *Clin Chem Lab Med* 2003 ; 41 : 979-94.
- Borel P, Moussa M, *et al.* Human plasma levels of vitamin E and carotenoids are associated with genetic polymorphisms in genes involved in lipid metabolism. *J Nutr* 2007 ; 137 : 2653-9.
- Borel P, Pasquier B, *et al.* Processing of vitamin A and E in the human gastrointestinal tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001 ; 280 : G95-103.
- Brunham LR, Kruit JK, *et al.* Intestinal ABCA1 directly contributes to HDL biogenesis in vivo. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 1052-62.
- Bruno RS, Leonard SW, *et al.* Human vitamin E requirements assessed with the use of apples fortified with deuterium-labeled alpha-tocopheryl acetate. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83 : 299-304.
- Carrière F, Barrowman JA, *et al.* Secretion and contribution to lipolysis of gastric and pancreatic lipases during a test meal in humans. *Gastroenterology* 1993 ; 105 : 876-88.
- Cheeseman KH, Holley AE, *et al.* Biokinetics in humans of RRR- α -tocopherol: the free phenol, acetate ester, and succinate ester forms of vitamin E. *Free Rad Biol Med* 1995 ; 19 : 591-8.

- Cranenburg EC, Schurgers LJ, *et al.* Vitamin K. The coagulation vitamin that became omnipotent. *Thromb Haemost* 2007 ; 98 : 120-5.
- Davidson RT, Foley AL, *et al.* Conversion of dietary phyloquinone to tissue menaquinone-4 in rats is not dependent on gut bacteria. *J Nutr* 1998 ; 128 : 220-3.
- Debiec C, Larondelle Y. Vitamins A and E: metabolism, roles and transfer to offspring. *Br J Nutr* 2005 ; 93 : 153-74.
- During A, Harrison EH. Mechanisms of provitamin A (carotenoid) and vitamin A (retinol) transport into and out of intestinal Caco-2 cells. *J Lipid Res* 2007 ; 48 : 2283-94.
- Erlanson C, Borgstrom B. The identity of vitamin A esterase activity of rat pancreatic juice. *Biochim Biophys Acta* 1968 ; 167 : 629-31.
- Garcia-Calvo M, Lisnock J, *et al.* The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 8132-7.
- Gylling H, Hallikainen M, *et al.* The effect of a very high daily plant stanol ester intake on serum lipids, carotenoids, and fat-soluble vitamins. *Clin Nutr* 2010 ; 29 : 112-8.
- Gylling H, Puska P, *et al.* Retinol, vitamin D, carotenes and alpha-tocopherol in serum of a moderately hypercholesterolemic population consuming sitostanol ester margarine. *Atherosclerosis* 1999 ; 145 : 279-85.
- Harrison EH. Mechanisms of digestion and absorption of dietary vitamin A. *Annu Rev Nutr* 2005 ; 25 : 87-103.
- Harrison EH, Hussain MM. Mechanisms involved in the intestinal digestion and absorption of dietary vitamin A. *J Nutr* 2001 ; 131 : 1405-8.
- Hollander D. Retinol lymphatic and portal transport: influence of pH, bile, and fatty acids. *Am J Physiol* 1980 ; 239 : G210-4.
- Hollander D, Muralidhara KS, *et al.* Colonic absorption of bacterially synthesized vitamin K2 in the rat. *Am J Physiol* 1976 ; 230 : 251-5.
- Hollander D, Muralidhara KS, *et al.* Vitamin D-3 intestinal absorption in vivo: influence of fatty acids, bile salts, and perfusate pH on absorption. *Gut* 1978 ; 19 : 267-72.
- Hollander D, Rim E. Vitamin K2 absorption by rat everted small intestinal sacs. *Am J Physiol* 1976 ; 231 : 415-9.
- Hollander D, Rim E, *et al.* Mechanism and site of small intestinal absorption of alpha-tocopherol in the rat. *Gastroenterology* 1975 ; 68 : 1492-9.
- Hollander D, Rim E, *et al.* Vitamin K1 intestinal absorption in vivo: influence of luminal contents on transport. *Am J Physiol* 1977 ; 232 : E69-74.
- Hollander D, Truscott TC. Colonic absorption of vitamin K-3. *J Lab Clin Med* 1974 ; 83 : 648-56.
- Iqbal J, Hussain MM. Intestinal lipid absorption. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009 ; 296 : E1183-94.
- Lauridsen C, Hedemann MS, *et al.* Hydrolysis of tocopheryl and retinyl esters by porcine carboxyl ester hydrolase is affected by their carboxylate moiety and bile acids. *J Nutr Biochem* 2001 ; 12 : 219-24.
- Levin MS. Cellular retinol-binding proteins are determinants of retinol uptake and metabolism in stably transfected Caco-2 cells. *J Biol Chem* 1993 ; 268 : 8267-76.
- Lindstrom MB, Sternby B, *et al.* Concerted action of human carboxyl ester lipase and pancreatic lipase during lipid digestion in vitro: importance of the physicochemical state of the substrate. *Biochim Biophys Acta* 1988 ; 959 : 178-84.
- Lombardo D, Guy O. Studies on the substrate specificity of a carboxyl ester hydrolase from human pancreatic juice. II. Action on cholesterol esters and lipid-soluble vitamin esters. *Biochim Biophys Acta* 1980 ; 611 : 147-55.
- MacMahon MT, Neale G. The absorption of alpha-tocopherol in control subjects and in patients with intestinal malabsorption. *Clin Sci* 1970 ; 38 : 197-210.
- Martin A. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. Tec & Doc Lavoisier 3^e Ed. Paris, 2001.
- Mathias PM, Harries JT, *et al.* Studies on the in vivo absorption of micellar solutions of tocopherol and tocopheryl acetate in the rat: demonstration and partial characterization of a mucosal esterase localized to the endoplasmic reticulum of the enterocyte. *J Lipid Res* 1981 ; 22 : 829-37.
- Moore ANJ, Dutton PJ, *et al.* Bile salt-modulated stereoselection in the cholesterol esterase-catalyzed hydrolysis of alpha-tocopheryl acetates. *J Am Chem Soc* 1995 ; 117 : 5677-86.
- Narushima K, Takada T, *et al.* Niemann-pick C1-like 1 mediates alpha-tocopherol transport. *Mol Pharmacol* 2008 ; 74 : 42-9.
- Nguyen TT, Dale LC, *et al.* Cholesterol-lowering effect of stanol ester in a US population of mildly hypercholesterolemic men and women: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999 ; 74 : 1198-206.
- Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. *Am J Clin Nutr* 2005 ; 81 : 1232S-1239S.
- O'Byrne SM, Wongsiriroj N, *et al.* Retinoid absorption and storage is impaired in mice lacking lecithin:retinol acyltransferase (LRAT). *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 35647-5.
- Okano T, Nakagawa K, *et al.* In vivo metabolism of vitamin K: in relation to the conversion of vitamin K1 to MK-4. *Clin Calcium* 2009 ; 19 : 1779-87.
- Okano T, Shimomura Y, *et al.* Conversion of phyloquinone (Vitamin K1) into menaquinone-4 (Vitamin K2) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 11270-9.
- Ong DE. Cellular retinoid-binding proteins. *Arch Dermatol* 1987 ; 123 : 1693-1695a.
- Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83 : 191-201.
- Pilz S, Tomaschitz A, *et al.* Epidemiology of vitamin D insufficiency and cancer mortality. *Anticancer Res* 2009 ; 29 : 3699-704.
- Reboul E, Berton A, *et al.* Pancreatic lipase and pancreatic lipase-related protein 2, but not pancreatic lipase-related protein 1, hydrolyze retinyl palmitate in physiological conditions. *Biochim Biophys Acta* 2006 ; 1761 : 4-10.
- Reboul E, Goncalves A, *et al.* Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: Evidences for involvement of cholesterol transporters. *Mol Nutr Food Res* 2011.
- Reboul E, Klein A, *et al.* Scavenger receptor class B type I (SR-BI) is involved in vitamin E transport across the enterocyte. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 4739-45.
- Reboul E, Tromprier D, *et al.* ATP-binding cassette transporter A1 is significantly involved in the intestinal absorption of alpha- and gamma-tocopherol but not in that of retinyl palmitate in mice. *Am J Clin Nutr* 2009 ; 89 : 177-84.
- Relas H, Gylling H, *et al.* Acute effect of dietary stanyl ester dose on post-absorptive alpha-tocopherol, beta-carotene, retinol and retinyl palmitate concentrations. *Br J Nutr* 2001 ; 85 : 141-147.
- Ricciarelli R, Argellati F, *et al.* Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol Aspects Med* 2007 ; 28 : 591-606.
- Ricciarelli R, Zingg JM, *et al.* Vitamin E: protective role of a Janus molecule. *Faseb J* 2001 ; 15 : 2314-25.
- Richelle M, Enslin M, *et al.* Both free and esterified plant sterols reduce cholesterol absorption and the bioavailability of beta-carotene and alpha-tocopherol in normocholesterolemic humans. *Am J Clin Nutr* 2004 ; 80 : 171-7.
- Rucker RB, Suttie JW, *et al.* Handbook of vitamins. Third edition revised and expanded. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2001.
- Sauvant P, Mekki N, *et al.* Amounts and types of fatty acids in meals affect the pattern of retinoids secreted in human chylomicrons

- after a high-dose preformed vitamin A intake. *Metabolism* 2003 ; 52 : 514-9.
- Shearer MJ, McBurney A, *et al.* Studies on the absorption and metabolism of phyloquinone (vitamin K₁) in man. *Vitamins and Hormones* 1974 ; 32 : 513-42.
- Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost* 2008 ; 100 : 530-47.
- Smith JE, Milch PO, *et al.* The plasma transport and metabolism of retinoic acid in the rat. *Biochem J* 1973 ; 132 : 821-7.
- Thijssen HH, Vervoort LM, *et al.* Menadione is a metabolite of oral vitamin K. *Br J Nutr* 2006 ; 95 : 260-6.
- Thompson GR, Lewis B, *et al.* Absorption of vitamin D₃-³H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. *J Clin Invest* 1966 ; 45 : 94-102.
- Traber MG, Burton GW, *et al.* Discrimination between forms of vitamin E by humans with and without genetic abnormalities of lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1992 ; 33 : 1171-82.
- Traber MG, Rader D, *et al.* Discrimination between RRR- and all-racemic-alpha-tocopherols labeled with deuterium by patients with abetalipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1994 ; 108 : 27-37.
- Tuohimaa P. Vitamin D, aging, and cancer. *Nutr Rev* 2008 ; 66 (10 Suppl 2): S147-52.
- Turnbull D, Whittaker MH, *et al.* 13-week oral toxicity study with stanol esters in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 1999 ; 29 (2 Pt 1): 216-26.
- van Bennekum AM, Li L, *et al.* Carboxyl ester lipase overexpression in rat hepatoma cells and CEL deficiency in mice have no impact on hepatic uptake or metabolism of chylomicron-retinyl ester. *Biochemistry* 1999 ; 38 : 4150-6.
- van Heek M, Farley C, *et al.* Ezetimibe selectively inhibits intestinal cholesterol absorption in rodents in the presence and absence of exocrine pancreatic function. *Br J Pharmacol* 2001 ; 134 : 409-17.
- Weng W, Li L, *et al.* Intestinal absorption of dietary cholesteryl ester is decreased but retinyl ester absorption is normal in carboxyl ester lipase knockout mice. *Biochemistry* 1999 ; 38 : 4143-9.